(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 452 352**

(51) Int. Cl.:

C07D 221/10 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2008** **E 08786060 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013** **EP 2178843**

(54) Título: **Nuevos ligandos de la clase benzo[h]quinolina y complejos de metales de transición que los contienen y el uso de dichos complejos como catalizadores**

(30) Prioridad:

11.07.2007 IT PD20070237

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2014

(73) Titular/es:

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI UDINE (100.0%)
VIA A. PALLADIO, 8
33100 UDINE, IT

(72) Inventor/es:

RIGO, PIERLUIGI;
BARATTA, WALTER;
SIEGA, KATIA;
CHELUCCI, GIORGIO ADOLFO;
BALLICO, MAURIZIO y
MAGNOLIA, SANTO

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 452 352 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos ligandos de la clase benzo[h]quinolina y complejos de metales de transición que los contienen y el uso de dichos complejos como catalizadores

Campo de la invención

La invención se relaciona con nuevos ligandos tridentados derivados de benzo[h]quinolina y con nuevos complejos de metales de transición, en particular metales de transición del Grupo VIII seleccionados de hierro, rutenio y osmio obtenidos con los mismos. La invención también se relaciona con métodos para la preparación de los ligandos y los complejos relativos, así como al uso de los complejos, aislados o preparados in situ, como catalizadores de reacciones de reducción de cetona, aldehído e imina, ya sea por transferencia de hidrógeno o con gas hidrógeno.

Estado de la técnica

En años recientes complejos de metales de transición ciclometálicos que contienen bien sea ligandos ciclometálicos tridentados (PCP, NCN, CNN) (M. Albrecht, G. van Koten, Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 3750*;* M. E. van der Boom, D. Milstein, Chem. Rev. 2003, 103, 1759*;* J. T. Singleton, Tetrahedron 2003, 59, 1837*)* or bidentate (PC, NC) *(*W. Baratta, P. Da Ros, A. Del Zotto, A. Sechi, E. Zangrando, P. Rigo Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 3584*;* J.B. Sortais, V. Ritleng, A. Voelklin,, A. Holuigue, H. Smail, L. Baryol, C. Sirlin, G. K. M. Verzijl, A. H. M. de Vries, M. Pfeffer, Org. Lett, 2005, 7, 1247*)* han encontrado diversas aplicaciones en la química organometálica y en catálisis homogénea. El interés en la catálisis para estos sistemas se deriva del hecho de que por lo general tienen un grado alto de estabilidad térmica y que la presencia de un enlace covalente σ metal-carbono dificulta el desprendimiento del ligando del metal. Por ejemplo complejos ciclometálicos de Ru, bien sea con ligandos bidentados CN (J.B. Sortais, L. Baryol, C. Sirlin, A.H.M. de Vries, J. G. de Vries, M. Pfeffer, Pure Appl. Chem, 2006, 78, 475) o ligandos tridentados CNN (W. Baratta, G. Chelucci, S. Gladiali, K. Siega, M. Toniutti, M. Zanette, E. Zangrando, P. Rigo, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 6214*),* han sido utilizados con buenos resultados como precursores catalizadores en las reacciones de transferencia de hidrógeno. También es de señalar que ligandos bidentados N-donantes han encontrado un número de aplicaciones en las últimas décadas en la síntesis de varios tipos de sistemas catalizadores basados en metales de transición, ya sea solos o en combinación con otros ligandos auxiliares tales como fosfinas y arenos *(*M. Lemaire et al. Chem. Rev., 2000, 100, 2159*).* De ahí que los sistemas de Ru/difosfina/diamina, con diaminas del tipo H_2N-Q-NH_2, son excelentes catalizadores para la hidrogenación homogénea selectiva de diferentes tipos de cetonas *(*R. Noyori, T. Ohkuma, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2001, 40, 40*;* R.H. Morris et al. Coord. Chem. Rev. 2004, 248, 2201*),* mientras que cuando el ligando bidentado N-donante es del tipo amino-piridina, como en [$RuCl_2$(difosfina)(2-aminometilpiridina)], estos sistemas son particularmente activos como catalizadores en la reducción de compuestos de carbonilo por transferencia de hidrógeno en 2-propanol *(*W. Baratta, E. Herdtweck, K.Siega, M. Toniutti, P. Rigo, Organometallics 2005, 24, 1660*; W. Baratta, K.Siega, M. Toniutti, P. Rigo,* WO 2005/1058191*).* La actividad catalizadora en la transferencia de hidrógeno se incrementa aún más mediante el uso de ligandos, tales como 6-aril-2-(aminometil)piridina, en la cual un grupo capaz de dar reacciones de ciclometalación está vinculado con la estructura de 2-aminometilpiridina (W. Baratta, G. Chelucci, S. Gladiali, K. Siega, M. Toniutti, M. Zanette, E. Zangrando, P. Rigo, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 6214*).*

La reducción de compuestos de carbonilo tales como cetonas y aldehídos es una reacción de interés aplicativo de amplio alcance que ha llevado en los últimos años a una intensa actividad de investigación. A este respecto, así como los métodos de reducción de biocatalizadores y los métodos basados en el uso de hidruros metálicos tales como $LiAlH_4$, se han desarrollado dos métodos de hidrogenación adicionales y diferentes:

1) reducción con hidrógeno molecular utilizando sistemas catalizadores basados en metales de transición;

2) reducción catalizadora por transferencia de hidrógeno, utilizando ácido fórmico o 2-propanol como donantes de hidrógeno.

Se han obtenido buenos resultados con el uso de ambos métodos en particular sistemas basado en complejos de rutenio (II) que contienen varios tipos de ligandos. Desde un punto de vista industrial ambas tecnologías presentan ventajas y desventajas. A este respecto las reacciones de hidrogenación de compuestos de carbonilo con gas de hidrógeno se llevan a cabo generalmente bajo presión; la cual puede ser una fuente de riesgo y requiere plantas dedicadas, aunque con la ventaja de tener sistemas catalizadores altamente activos los cuales funcionan a temperaturas moderadas. En los procesos basados en reacciones de transferencia, el 2-propanol se utiliza normalmente como fuente de hidrógeno y solvente de reacción, y presenta las ventajas de tener un punto de ebullición bajo, baja toxicidad y bajo impacto ambiental. Debido a su simplicidad de operación y los buenos resultados que puede dar, la transferencia de hidrógeno catalizador es una alternativa útil para la reducción con hidrógeno principalmente para las reacciones de pequeña y mediana escala. Cabe señalar, sin embargo, que sistemas catalizadores disponibles para la transferencia de hidrógeno no son generalmente altamente activos y esto implica largos tiempos de reacción y baja utilización de la planta, además del riesgo de desactivación del catalizador y la descomposición con el tiempo.

También de mencionar es que, con raras excepciones, los catalizadores activos en la transferencia de hidrógeno son pobremente activos en la hidrogenación y viceversa (T. Ohkuma, C. A. Sandoval,R. Srinivasan, Q. Lin, Y. Wei, K. MuÇiz, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8288; F.Naud, C. Malan, F. Spindler, C. Ruggerberg, A. T. Schimdt, H-U Blaser, Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 47).

Reacciones de hidrogenación

Para la reducción con hidrógeno molecular, han sido utilizados sistemas catalizadores basados en varios metales de transición (Ir, Rh, Pd, Ni), pero se ha concentrado especial atención en los derivados de rutenio. Los compuestos del tipo [$RuCl_2$(fosfina)$_2$(1,2-diamina)] y [$RuCl_2$(difosfina)(1,2-diamina)] en un medio básico, son excelentes catalizadores para la hidrogenación selectiva, en fase homogénea, de diversos tipos de cetonas. Además, con una combinación adecuada de difosfinas y diaminas quirales, la hidrogenación enantioselectiva de compuestos de carbonilo se puede lograr con la formación de alcoholes ópticamente activos con elevados excesos enantioméricos. Las reacciones se llevan a cabo generalmente con hidrógeno bajo presión y temperaturas moderadas (R. Noyori, Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, Ed. R. Noyori, 1994, pp. 56-82; T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 10417; R. Noyori, T. Ohkuma, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2001, 40, 40; K. V. L. Crépy, T. Imamoto, Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 79; R:H. Morris et al. Coord. Chem. Rev. 2004, 248, 2201). Debe anotarse que los complejos que contienen ligandos bidentados de tipo amina-piridina, tales como [$RuCl_2$(difosfina)(2-aminometilpiridina)], pueden catalizar, dependiendo de la difosfina y el solvente, tanto la reacción de hidrogenación y la reacción de transferencia de hidrógeno (W. Baratta, E. Herdtweck, K.Siega, M. Toniutti, P. Rigo, Organometallics 2005, 24, 1660; T. Ohkuma, C. A. Sandoval, R. Srinivasan, Q. Lin, Y. Wei, K. MuÇiz, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8288). Así como con sistemas de Ru/difosfina/diamina, se han obtenido también resultados interesantes en hidrogenación catalizadora con complejos de rutenio que contienen ligandos tetradentados de diamino-difosfina y diimino de difosfina (R.H. Morris et al. Chem. Eur. J. 2003, 9, 4954; V. Rautenstrauch et al., US 6,878,852) y con una serie de compuestos de rutenio con ligandos de tipo fosfino-oxazolina (H.A. McManus, P.J. Guiry, Chem. Rev. 2004, 104, 4151; T. Naud et al., Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 47).

Transferencia de hidrógeno

En reducciones de transferencia de compuestos de carbonilo, el 2-propanol, el cual es también el solvente de la reacción, o una mezcla de ácido fórmico/trietilamina, se utilizan normalmente como fuente de hidrógeno (G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, Chem. Rev. 1992, 92, 1051; R. Noyori, S. Hashiguchi, Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97; J.-E. Bäckvall, J. Organomet. Chem. 2002, 652, 105; M.J. Palmer, M. Wills, Thetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 2045; J. S. M. Samec, J. E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, Chem. Soc. Rev. 2006, 35, 237; S. Gladiali, E. Alberico, Chem. Soc. Rev. 2006, 35, 226).

Han sido utilizados catalizadores basados en metales de transición tales como el rodio y el iridio (M.J. Palmer, M. Wills, Thetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 2045; A.J. Blazer, B. J. Mellor, US 6, 372, 93 *y* US 6, 545,188; A.C. Hillier, H. M. Lee, E. D. Stevens, S.P, Nolan, Organometallics 2001, 20, 4246; J Bäckvall, J. Organomet. Chem. 2002, 652, 105), pero los resultados más interesantes para la reducción enantioselectiva de cetonas ha sido lograda logrado con los derivados de rutenio. Estos incluyen en particular complejos areno-rutenio con ligandos de diamina o β-aminoalcohol (K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 285; T. Ikariya S. Hashiguchi, J. Takehara, N. Uematsu, K. Matsumara, R. Noyori, A. Fujii, US 6,184,381; K. Everaere, A. Mortreaux, J. Carpentier, Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 67; T. Ikariya, K. Murata, R. Noyori, Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 393), complejos con ligandos tetradentados de tipo difosfina-diamina y difosfina-diimina (J.-X. Gao, T. Ikarya, R. Noyori, Organometallics, 1996, 15, 1087), complejos con ligandos de oxazolina (Y. Jiang, Q. Jiang, X, Zhang, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 3817; X. Zhang, US 6,451,727) y con ligandos ferrocenilfosfina oxazolina (Y. Nishibayashi, I. Takei, S. Uemura, M. Hidai, Organometallics 1999, 18, 2291). Adicionalmente, con el ligando 2-aminometilpiridina, han sido obtenidos complejos del tipo [$RuCl_2(P_2)$(2-aminometilpiridina)] (átomos de fósforo P de fosfina mono o bidentados), teniendo actividades catalizadoras muy altas con valores de TOF (frecuencia de retorno= número de moles de cetona convertidos en alcohol por mol de catalizador por hora a 50% de conversión) capaz de alcanzar 10^5 h^{-1} (W. Baratta, E. Herdtweck, K. Siega, M. Toniutti, P. Rigo, Organometallics 2005, 24, 1660; W. Baratta, K.Siega, M. Toniutti, P. Rigo, WO 2005/1058191). La actividad catalizadora se incrementa además utilizando ligandos potencialmente tridentados, tales como 6-aril-2-(aminometil)piridina, que contienen un grupo arilo capaz de dar ciclometálico (TOF a 10^6 h^{-1}) (W. Baratta, G. Chelucci, S. Gladiali, K. Siega, M. Toniutti, M. Zanette, E. Zangrando, P. Rigo, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 6214; W. Baratta, M. Bosco, G. Chelucci, A. Del Zotto, K. Siega, M. Toniutti, E. Zangrando, P. Rigo, Organometallics 2006, 25, 4611).

Es de mencionarse que los sistemas catalizadores altamente activos para la reducción no enantioselectiva de cetonas descritos por van Koten y colaboradores (P. Dani, T. Karlen, R. A. Gossage, S. Gladiali, G. van Koten, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2000, 39, 743; M. Gagliardo, P.A. Chase, S. Brouwer, G.P.M. van Klink, G. van Koten Organometallics, 2007, 26, 2219) de tipo "arilo de pinza" de fórmula $RuX[C_6H_3(CH_2PPh_2)_2$-2,6](PPh_3) (X = Cl, CF_3SO_3), que tienen un enlace arilo Ru-C estable, y los publicados por Mathieu que contienen ligandos de piridina tridentados, los cuales exhiben valores de TOF de hasta 90000 h^{-1} para la reducción de acetofenona (H. Yang, M. Alvarez, N. Lugan, R. Mathieu, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 1721; H. Yang, M. Alvarez-Gressier, N.

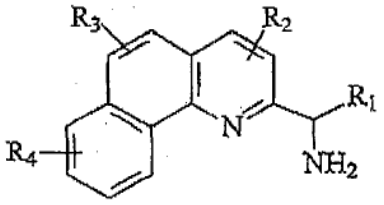
Lugan, R. Mathieu, Organometallics 1997, 16, 1401) incluso si su rápida desactivación limita su uso en la síntesis orgánica. Por otra parte, en un estudio reciente, Mathey y Le Floch *(*C. Thoumazet, M. Melaimi, L. Ricard, F. Mathey, P. Le Floch, Organometallics 2003, 22, 2580*)* describe un nuevo catalizador areno-rutenio que contiene el ligando N, P bidentado 1-(2-metilpiridina)-2,5 difenilfosfina, el cual exhibe valores TOF de hasta 10^6 h^{-1} para un número de cetonas, sin embargo los tiempos extremadamente largos requeridos (varios días a 90 ºC) limitan su uso práctico.

Con el fin de hacer la reducción de cetonas a alcoholes por transferencia de hidrógeno económicamente competitiva, la síntesis de nuevos catalizadores que muestran una alta actividad y productividad es un objetivo fundamental. Esto es particularmente importante si los sistemas catalizadores pueden conducir a la reducción enantioselectiva, proporcionando alcoholes ópticamente activos a partir de cetonas proquirales.

Un propósito de la presente invención es, por tanto identificar nuevos ligandos de tipo HCNN y nuevos complejos de metales del grupo VIII obtenidos con los mismos para ser utilizado en catálisis. Un propósito adicional de la presente invención es la síntesis de complejos de metales de transición del Grupo VIII que consiste de hierro, rutenio y osmio que contiene ligandos CNN ciclometálicos, eventualmente quiral, y fosfinas, utilizables como catalizadores altamente activos en la reducción asimétrica y no asimétrica de carbonilo o compuestos imino con gas hidrógeno o por transferencia de hidrógeno. Un propósito adicional de la presente invención es obtener rutenio (II) y complejos de osmio (II) los cuales se pueden emplear como catalizadores generados in situ durante la reducción asimétrica y no asimétrica de compuestos de carbonilo o imino con gas hidrógeno o por transferencia de hidrógeno a alcoholes.

Resumen

Para alcanzar los objetivos mencionados anteriormente los inventores han identificado, una nueva clase de compuestos derivados de la benzo[h]quinolina, con un grupo-CHR_1-NH_2 en la posición 2 representado por la fórmula (I)



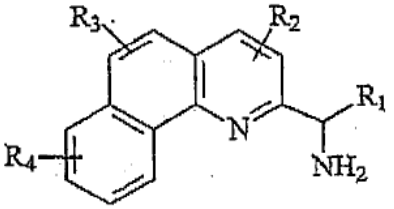
(I)

en donde:

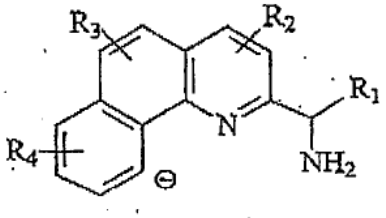
R_1 es un grupo alifático o un grupo aromático;

R_2, R_3 y R_4 son iguales o diferentes entre sí y son átomos de hidrógeno, grupos alifáticos o aromáticos, átomos de halógeno, grupos alcoxo, grupos nitro, grupos ciano.

Los ligandos de la invención, representados por la fórmula (Ia) (HCNN) y cuando están desprotonados están representados por la fórmula (Ib) (CNN)



(Ia)



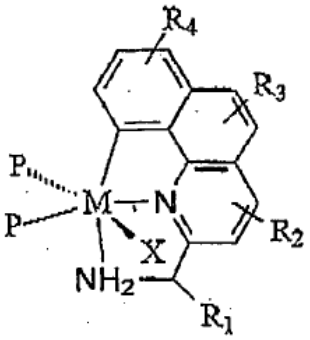
(Ib)

son una familia de ligandos para la síntesis de complejos de metales de transición para ser utilizados como catalizadores en reacciones de síntesis orgánica.

Los ligandos de la invención con un metal de transición, seleccionado de entre los del grupo VIII que consiste de hierro, rutenio, osmio, tienen la capacidad de actuar como ligandos tridentados por la coordinación al metal a través del átomo de nitrógeno del anillo de piridina y el átomo de nitrógeno del grupo de amina primaria. En particular dichos ligandos con metales de transición del Grupo VIII seleccionados de hierro, rutenio y osmio dan una reacción de ciclometalación en la posición 14 con formación de un enlace σ metal-carbono y dos anillos de 5 miembros, formando en dicha manera los complejos representados por la fórmula general (II)

$$[MXL_m L'] \qquad (II)$$

correspondiente a la fórmula estructural a continuación



en donde:

M = un metal de transición del grupo VIII seleccionado de hierro, rutenio y osmio;

X = un halógeno, un hidrógeno, un alcóxido (OR);

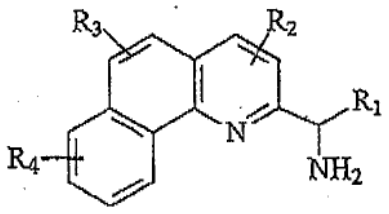
P = átomos de fósforo de una fosfina monodentada o bidentada (L), o una difosfina ópticamente activa (L);

y en donde R_1, R_2, R_3 y R_4 pueden tener los significados antes mencionados, siendo los residuos del nuevo ligando CNN de fórmula (Ib).

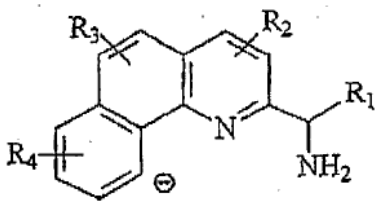
Para la reducción de cetonas y aldehídos a alcoholes, y también de iminas a aminas, los metales de transición preferidos son el rutenio y el osmio. Por lo tanto los inventores han identificado, en una nueva clase de rutenio (II) y osmio (II) complejos con ligandos de tipo CNN en combinación con mono o fosfinas bidentados, la solución para obtener, en la presencia de bases, catalizadores con muy alta actividad catalizadora para ser utilizados para la reducción de compuestos de carbonilo, tanto en las reacciones de transferencia de hidrógeno en 2-propanol y en reacciones de hidrogenación con hidrógeno molecular, con la posibilidad de lograr también la síntesis enantioselectiva por combinación adecuada con fosfinas quirales.

Es de anotarse que se han reportado pocos ejemplos de la utilización de los derivados de osmio como catalizadores en reacciones de reducción de compuestos de carbonilo, probablemente debido a que son más costosos y tienen en general una actividad menor que los derivados de rutenio correspondientes (R.H. 'Morris in The Handbook of Homogeneous Hydrogenation, 2007, 1, 45 -Eds. J. G. de Vries, C. J. Elsevier-Wiley-VCH, Weinheim). El uso de derivados de osmio más estables, en comparación con los de rutenio, tiene la ventaja de permitir llevar a cabo la reducción a temperaturas más altas.

Por consiguiente la invención se relaciona con ligandos del tipo HCNN/CNN representados por las fórmulas (Ia) y (Ib)



(Ia)



(Ib)

en donde:

R_1 es un grupo alifático o aromático;

R_2, R_3 y R_4 son iguales o diferentes entre sí y son átomos de hidrógeno, grupos alifáticos o aromáticos, átomos de halógeno, grupos alcoxo, grupos nitro, grupos ciano.

La invención también se relaciona con complejos de metales de transición representados por la fórmula general (II)

$$[MXL_m L'] \qquad (II)$$

en donde M, X, L y L' pueden ser:

M un metal de transición del grupo VIII seleccionado de hierro, rutenio y osmio;

X un halógeno, un hidrógeno, un alcóxido (OR donde R puede ser un grupo alifático o aromático);

L un ligando seleccionado de los grupos que consisten de:

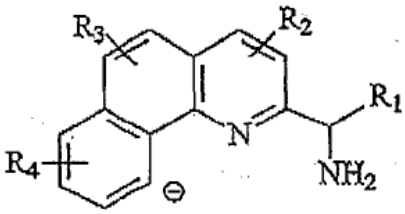
a) una fosfina monodentada de fórmula general $PR^1R^2R^3$ donde R^1, R^2 y R^3 son iguales o diferentes entre sí y son grupos alifáticos o aromáticos

b) una fosfina bidentada de tipo PR'_2 -Z- PR''_2 donde Z es una cadena de hidrocarburo, opcionalmente sustituida, con preferencia de difosfinas de tipo $PR'_2(CH_2)xPR''_2$, con x siendo igual a 2, 3 o 4, donde R' y R'' son iguales o diferentes y son grupos alifáticos o aromáticos;

c) una difosfina ópticamente activa;

y m es igual a 1 o 2 con la condición de que m es igual a 1 cuando se selecciona el ligando L del grupo b) o c), y es igual a 2 cuando se selecciona n del ligando L del grupo a) y que en este caso, los ligandos L son iguales o diferentes;

L' un ligandos tridentado ciclometálico de tipo CNN de fórmula (Ib)



(Ib)

donde R_1 es H, o un grupo alifático o aromático y donde R_2, R_3 y R_4 son iguales o diferentes entre sí y son átomos de hidrógeno, grupos alifáticos y aromáticos, átomos de halógeno, grupos alcoxo, grupos nitro, grupos ciano

Un aspecto adicional de la invención es el proceso para la preparación de complejos de metales de transición, también se pueden obtener *in situ*, y los complejos de metales de transición obtenidos directamente *in situ* con dichos procesos durante la reacción de reducción de cetonas o aldehídos con hidrógeno molecular o por transferencia de hidrógeno de un de alcohol a dichas cetonas o aldehídos.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de dichos complejos de metales de transición como catalizadores para la reacción de reducción de compuestos de carbonilo o imino con gas de hidrógeno o por transferencia de hidrógeno.

Estos y otros aspectos, así como las características y ventajas de la presente invención serán más aparentes a partir de la descripción detallada más adelante y por las formas de realización preferidas dadas como ilustraciones no limitativas de la propia invención.

Descripción detallada de la invención

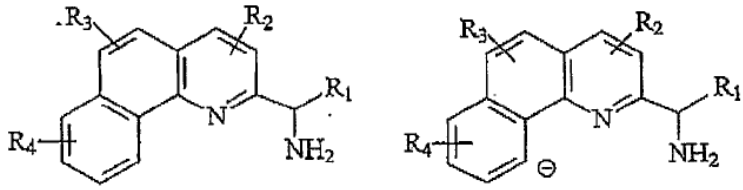
Para los propósitos de la invención los inventores han identificado, en derivados de benzo[h]quinolina con un grupo -CHR_1-NH_2 en la posición 2 representado por la fórmula general (Ia) y donde el carbono bencílico, posiblemente puede ser un centro quiral, ligandos adecuados para la síntesis de complejos de metales de transición para ser utilizados como catalizadores en reacciones de reducción de compuestos de carbonilo por transferencia de hidrógeno o gas de hidrógeno. Debido a sus características electrónicas y estéricas de estos ligandos son potencialmente tridentados, siendo capaces de coordinar a un metal a través del nitrógeno quinolínico (sp2) y el nitrógeno de la amina primaria (sp^3), y también conducir a la formación de un enlace σ metal-carbono y dos anillos de 5 miembros por reacciones de ciclometalación.

Como resultado de la investigación ha sido descubierto que los complejos de diferentes metales de transición se pueden obtener de manera efectiva en el cual ligandos derivados de benzo[h]quinolina, en la presencia de ligandos de tipo fosfina auxiliares, funcionan como tridentados ciclometálicos formando complejos estables y tienen aplicaciones interesante como catalizadores, en la presencia de bases, en reacciones de reducción de compuestos de carbonilo o imina.

Por consiguiente, la invención se relaciona con una nueva clase de derivados de benzo[h] quinolina, con un grupo -CHR_1-NH_2 en la posición 2 (HCNN, Ia) que en combinación con fosfinas mono o bidentados puede funcionar como ligandos tridentados ciclometálicos(CNN, Ib) coordinando a un metal de transición del grupo VIII que consiste de hierro, rutenio u osmio a través de dos átomos de nitrógeno y en la posición 14 a través de un enlace σ metal-carbono.

En particular la invención se relaciona con una nueva clase de complejos de metales de transición, de metales de transición del Grupo VIII seleccionados a partir de hierro, rutenio y osmio, que contienen el ligando y fosfinas tipo CNN y su uso, en la presencia de bases fuertes, como catalizadores eficientes en reacciones de reducción catalizadora de cetonas y aldehídos a alcoholes, ya sea por transferencia de hidrógeno o gas de hidrógeno. Cuando el ligando de tipo benzo[h]quinolina y/o las fosfinas utilizadas son ópticamente activas, varios tipos de alcoholes ópticamente activos se pueden producir a partir de compuestos de carbonilo tales como cetonas proquirales.

Como se estableció mencionó anteriormente los ligandos de la invención son una familia de derivados de benzo[h]quinolina (HCNN) con un grupo CHR_1-NH_2 en la posición 2



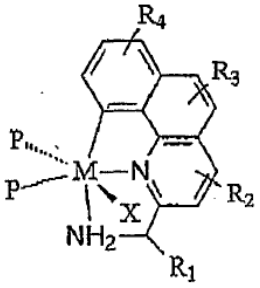
(Ia) HCNN (Ib) CNN

representados por la fórmula general (Ia) donde el carbono bencílico posiblemente puede ser un centro quiral, y donde R_1 puede ser H, o grupos alifáticos o aromáticos y en donde R_2, R_3 y R_4 puede ser igual o diferente y ser átomos de hidrógeno, grupos alifáticos y aromáticos, átomos de halógeno, grupos alcoxo, grupos nitro, grupos ciano.

Los diferentes tipos de ligandos de la familia benzo[*h*]quinolina (Ia; HCNN) se pueden preparar ya sea (R1 = H) por reducción de los derivados de 2-ciano correspondientes o (R_1 = grupo alifático o aromático) por reducciones de la adecuada 2-cetoxima.

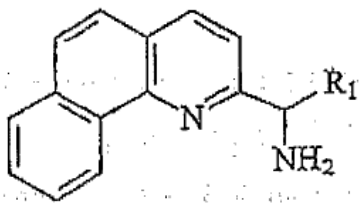
En la presencia de fosfinas mono o bidentados y una base, tal como trietilamina, los ligandos HCNN (Ia) reaccionan con un precursor adecuado de un metal de transición seleccionado de hierro, rutenio y osmio, preferiblemente de rutenio y osmio, para dar complejos en los cuales funcionan como ligandos ciclometálicos tridentados CNN (Ib) que se coordinan en el metal a través del nitrógeno quinolínico (sp^2) y el nitrógeno de la amina primaria (sp^3), con la

formación en la posición 14 de un enlace σ metal-carbono y dos anillos de 5 miembros con la siguiente fórmula estructural



con P = átomos de fósforo de una fosfina monodentada o bidentada

Las síntesis de tres diferentes ligandos de tipo HCNN (Ia) se dan a continuación a modo de ilustración no limitante.

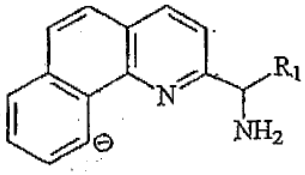


R_1 = H (1), Me (2), CMe_3(3)

en donde:

R_1= R_2 = R_3 = R_4 = H	(1) HCNN-H
R_1= Me, R_2 = R_3 = R_4 = H	(2) HCNN-Me
R_1= $C(Me)_3$, R_2 = R_3 = R_4 = H	(3) HCNN-^{t}Bu

Las propiedades de coordinación de estos tres ligandos son muy similares entre sí y todos dan fácilmente reacciones de ciclometalación con Ru(II) y Os(II), y se comportan como ligandos tridentados monoaniónicos



(1b)CNN-H, (2b)CNN-Me, (3b)CNN-^{t}Bu

Para la preparación de los complejos, se utilizan preferiblemente aquellos precursores metálicos que contienen fosfinas monodentados de fórmula MX_2P_n (M = Ru, Os, X = Cl, Br, p = PPh_3, n = 3,4).

Generalmente el proceso de preparación de los complejos consiste de la reacción, bajo una atmósfera inerte, entre el precursor de metal, los ligandos de fosfina y el ligando HCNN en un solvente adecuado, siendo preferiblemente tolueno, en la presencia de trietilamina, lo cual facilita la ciclometalación.

Los complejos de la invención pueden por lo tanto ser de rutenio(II) y osmio(II) y tienen la fórmula general (III) y (IV)

$[RuXL_mL']$ (III) y $[OsXL_mL']$ (IV)

en donde:

X, L, L' puede tener los significados anteriormente establecidos.

Los ligandos de tipo CNN de la invención son nuevos y, combinados con fosfina monodentadas o bidentadas, permiten los metales de transición del Grupo VIII, preferiblemente de rutenio(II) y osmio(II), complejos, los cuales son catalizadores particularmente activos en los compuestos carbonilo de reducción tales de cetonas con gas hidrógeno en alcoholes o por transferencia de hidrógeno utilizando 2-propanol como donante de hidrógeno.

Para los propósitos de la presente invención, a partir de la combinación de los diferentes significados de X, L, L' y m, y cuando el metal de transición es rutenio, se obtienen complejos de rutenio(II) de las fórmulas generales dadas a continuación:

- complejos de rutenio (II) de fórmula (V)

$[RuXL_2L']$ (V)

en donde:

X es un halógeno, un hidrógeno, un alcóxido (OR)

L son fosfinas monodentadas, iguales o diferentes, seleccionadas del grupo a);

L' es un ligando tridentado de tipo CNN de fórmula (Ib);

- complejos de rutenio (II) representados por la fórmula (VI)

$[RuXL_1L']$ (VI)

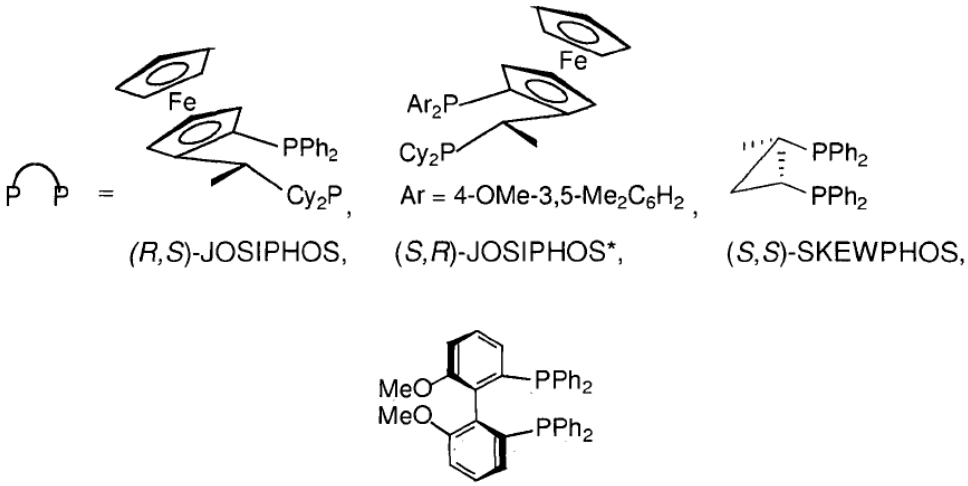
en donde:

X es un halógeno, un hidrógeno, un alcóxido (OR);

L es una fosfina bidentada seleccionada del grupo b) o una difosfina ópticamente activa seleccionada del grupo c);

L' es un ligando tridentado de tipo CNN de fórmula (Ib).

Para los propósitos de la presente invención, el ligando X preferido es cloruro o bromuro, los ligandos L preferidos del grupo a) son PPh_3; del grupo b) son $PPh_2(CH_2)_4PPh_2$; del grupo c) son:



(*S*)-MeO-BIPHEP;

mientras que el significado preferido de R_1, R_2, R_3 y R_4 del ligando L' de fórmula (Ib) es H (CNN-H).

Cuando el metal de transición es osmio y m es igual a 2, los complejos de osmio(II) de acuerdo con la fórmula general (VII):

$[OsXL_2L']$ (VII)

se obtienen,

en donde:

X es un halógeno, un hidrógeno, un alcóxido (OR);

L son fosfinas monodentadas, igual o diferentes, seleccionadas del grupo a);

L' es un ligandos tridentado de tipo CNN de la fórmula (Ib).

Cuando el metal de transición es osmio y m es igual a 1, los complejos se pueden representar por la fórmula (VIII)

$[OsXL_1L']$ (VIII)

en donde:

X es un halógeno, un hidrógeno, un alcóxido (OR);

L es una fosfina bidentada seleccionada del grupo b) o una difosfina ópticamente activa seleccionada del grupo c);

L' es un ligandos tridentado de tipo CNN de la formula (Ib).

Para los propósitos de la presente invención

- el ligando X preferido es el cloruro o bromuro;

- el ligando L preferido del grupo b) es $PPh_2(CH_2)_4PPh_2$;

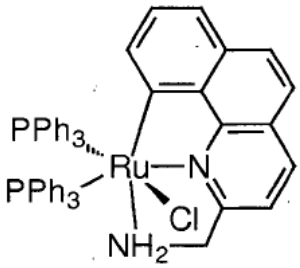
- los ligandos L preferidos del grupo c) son *(R,S)*-JOSIPHOS, (*S,R*)-JOSIPHOS*, (*S*,*S*)-SKEWPHOS, (*S*)-MeO-BIPHEP; mientras que el significado preferido de R_1, R_2, R_3 y R_4 del ligando L' de fórmula (Ib) es H (CNN-H).

Ejemplos específicos de complejos los cuales han sido aislados y utilizados en la catálisis se dan a continuación a modo de ejemplos no limitativos de la presente invención.

1. Complejos de rutenio de fórmula general (V)

$[RuXL_2L']$ (V)

donde L' es el ligandos CNN-H, L es PPh_3 y X = Cl (6),

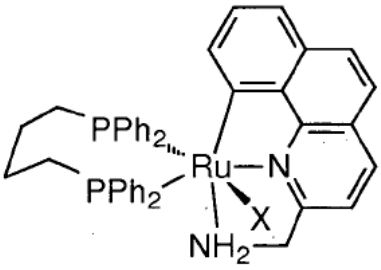


(6)

2. Complejos de rutenio de fórmula general (VI)

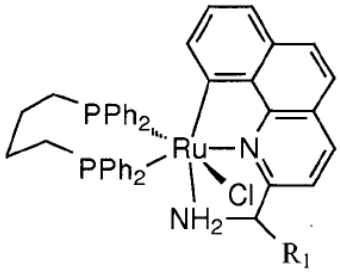
$[RuXL_1L']$ (VI)

donde L' es el ligando CNN-H, X = Cl, H, OR y L es la difosfina $PPh_2(CH_2)_4PPh_2$



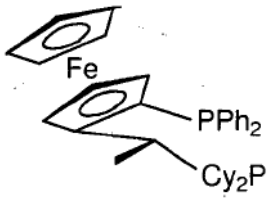
X = Cl (7); X = H (8); X = O-CH(p-$C_6H_4F)_2$ (9)

donde L' = CNN-Me (10), CNN-Bu^t(11); X = Cl

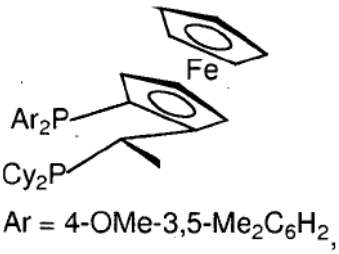


R_1 = Me (10), Bu^t(11)

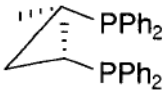
donde L' es el ligando CNN-H y donde L una difosfina quiral representada como



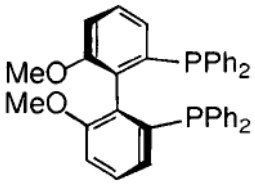
(*R,S*)-JOSIPHOS,



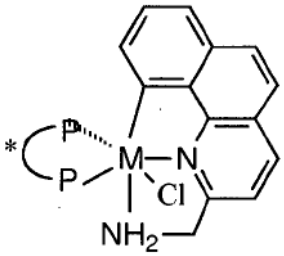
(*S,R*)-JOSIPHOS*,



(*S,S*)-SKEWPHOS,



(*S*)-MeO-BIPHEP;



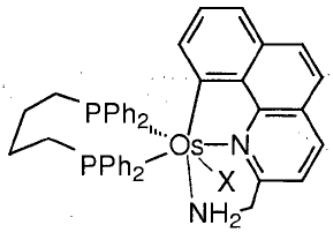
(*R,S*)-JOSIPHOS (12), (*S,R*)-JOSIPHOS* (13), (*S,S*)-SKEWPHOS (14),

(*S*)-MeO-BIPHEP (15)

El método de síntesis para los complejos de tipo RuCl[P-P*](CNN-H), en el cual P-P* representa difosfina quiral, conduce a la formación de mezclas de diferentes diastereómeros, como se muestra por el espectro ^{31}P RMN de los productos aislados. Las mezclas diastereoméricas obtenidas han sido utilizadas como tal en las pruebas catalizadoras.

3. Complejos de Osmio(II) de fórmula (VIII)

$[OsXL_1L']$ (VIII)

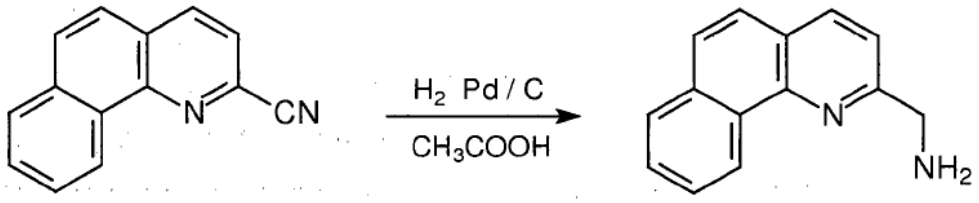


donde L' es el ligando CNN-H, L es la difosfina $PPh_2(CH_2)_4PPh_2$ y X = Cl (7a); X = H (8a); X = O-CH(p-$C_6H_4F)_2$ (9a).

A. Síntesis de ligando

La ruta de síntesis utilizada para el ligando HCNN en la forma en la cual $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ se representa esquemáticamente en el Esquema 1.

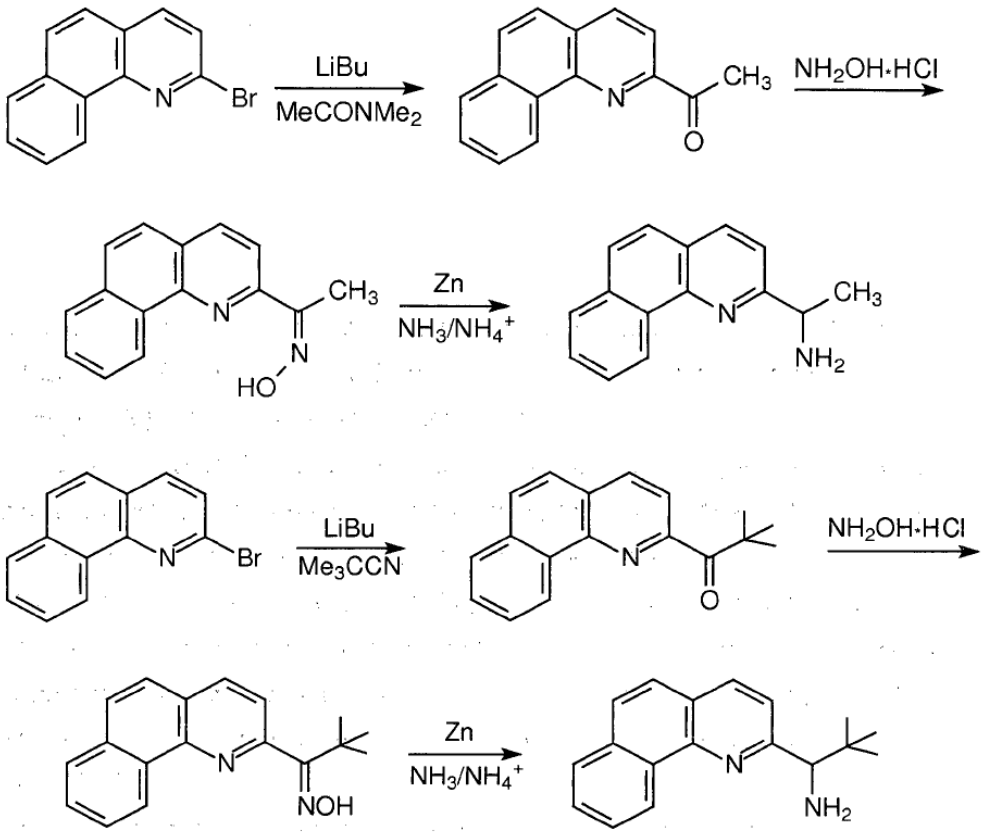
Esquema 1



La 2-cianobenzo[h]quinolina, preparada por el método publicado por Chelucci et al. (Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 543) se redujo con gas hidrógeno en ácido acético en la presencia de Pd al 10% sobre carbono

Los ligandos con R_1 = Me, CMe_3 en forma racémica se prepararon por los métodos resumidos en los siguientes esquemas a partir de 2-bromobenzo[h]quinolina (Esquema 2) el cual se puede obtener a partir de 2-clorobenzo[h]quinolina preparado por el método de Cappelli et al. (J. Med. Chem. 1998, 41, 728).

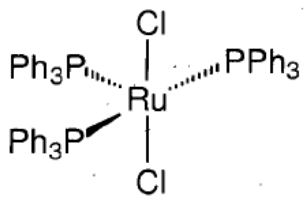
Esquema 2



Estas síntesis se dan en los ejemplos 1-3.

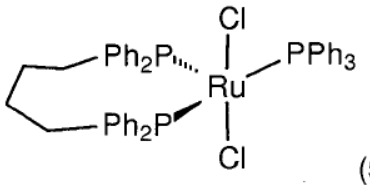
B. Síntesis de complejos de rutenio

La síntesis de los complejos (6-15) de la invención implica el compuesto $RuCl_2(PPh_3)_3$ (4) como producto de partida



(4)

el cual está disponible comercialmente o se pueden preparar por reacción entre hidrato $RuCl_3$ y trifenilfosfina (R. Holm, Inorg. Synth. 1970, 12, 238), mientras que el complejo $RuCl_2[PPh_2(CH_2)_4PPh_2](PPh_3)$ (5)



(5)

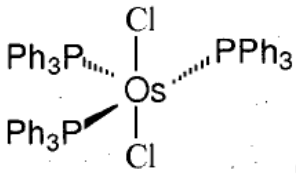
se preparó de acuerdo con el procedimiento publicado en la literatura (C. W. Jung, P. E. Garrou, P. R. Hoffman, K. G. Caulton, Inorg. Chem. 1984, 23, 726).

El complejo (6) se obtuvo por reacción de $RuCl_2(PPh_3)_3$ (4) con HCNN-H (1) en tolueno bajo reflujo en la presencia de trietilamina. Siguiendo el procedimiento de (6) el derivado de (7) se obtuvo de la reacción de (5) con HCNNH (1), mientras que los complejos (10) y (11) se prepararon con HCNN-Me (2) y con HCCN-tBu (3). Los catalizadores (12-15) se prepararon por reacción de la fosfina quiral con el complejo (4) en tolueno bajo reflujo seguido por la adición del ligando HCNN-H (1) en la presencia de trietilamina. Los derivados (8) y (9) se prepararon a partir de (7) por reacción con isopropóxido de sodio y la adición de 4,4'-difluorobenzofenona en el caso de (9).

Todas las operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de gas inerte, los solventes utilizados se secaron y se destilaron antes de su uso. Las síntesis se dan en los ejemplos 4-13.

C. Síntesis de complejos de osmio

La síntesis del complejo (7a) de la invención implica el compuesto $OsCl_2(PPh_3)_3$ (4a) como producto de partida, el cual puede ser preparado por reacción de $[(NH_4)_2OsCl_6]$ con trifenilfosfina (*Elliott, G. P.; McAuley, N. M.; Roper, W. R. Inorg. Synth. 1989, 26, 1849*)



(4a)

mientras que el complejo $OsCl_2(CNN\text{-}H)[PPh_2(CH_2)_4PPh_2]$ (7a) se prepare por reacción de $OsCl_2(PPh_3)_3$ con fosfina PPh_2 $(CH_2)_4PPh_2$ en cloruro de metileno y el subsecuente tratamiento del producto así obtenido con HCNN-H (1) en tolueno bajo reflujo y en la presencia de trietilamina.

Los derivados de (8a) y (9a) se prepararon a partir de (7a) por reacción con isopropóxido de sodio y la adición de 4,4'-difluorobenzofenona en el caso de (9a).

La síntesis se da en los ejemplos 14-16.

Las síntesis y caracterizaciones de los complejos de rutenio(II) (6-15) y complejos de osmio(II) (7a-9a) se dan en detalle de aquí en adelante. Todas las síntesis se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón, utilizando solventes destilados o previamente desaireados.

Los ligandos y complejos se caracterizaron por análisis elemental y ^{1}H RMN, $^{13}C\{^{1}H\}$ RMN y $^{31}P\{^{1}H\}$ RMN mediciones de resonancia magnética nuclear. Todos los complejos con los ligandos de CNN-R exhiben una señal característica para el carbono enlazado al metal en δ= 177 a 183 ppm cuando el metal es rutenio, y en δ= 157 ppm cuando el metal es osmio.

Ejemplo 1: Preparación del ligando HCNN-H

El compuesto se obtuvo a partir de 2-cianobenzo[h]quinolina preparado por el método dado en: Chelucci, G. et al., Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 543. **1-(Benzo[*h*]quinolin-2-il)metanamina.** Una mezcla de 2-cianobenzo[*h*]quinolina (2.04 g, 10.0 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0.40 g) en ácido acético (120 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente, en un reactor Parr, con gas hidrógeno a una presión de 2 atmósferas. Después de 4 horas, tiempo durante el cual se observó la absorbancia de dos equivalentes de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo aceitoso se tomó con éter etílico y la mezcla se lavó con una solución de NaOH al 10% hasta lograr un pH alcalino. Después, la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea usando MeOH como eluyente. Se obtuvo 1.87 g (rendimiento 90%) de 1-(benzo[h] quinolin-2-il)metanamina en forma de un sólido rojo.

Análisis elemental (%) calculado para $C_{14}H_{12}N_2$: C, 80.74; H, 5.81; N, 13.45.

Encontrado: C, 80.55; H, 5.91; N, 13.66. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 9.58 (d, J= 7.4 Hz, 1H; protón aromático), 8.11- 7.71 (m, 7H; protones aromáticos), 4.37 (s, 2H; CH_2), 2.90 (s, 2H; NH_2). $^{13}C\{^{1}H\}$ RMN ($CDCl_3$): δ 158.5 (s, $NCCH_2$; carbono aromático), 143.9 (s, NCC; carbono aromático), 134.4-118.2 (m; carbonos aromáticos), 46.3 (s; CH_2).

El producto de partida para la síntesis de los dos ligandos HCNN-R (R = Me, ^{t}Bu) (ejemplos 1 y 2) fue la 2-bromobenzo[h]quinolina obtenida a partir de 2-clorobenzo[h]quinolina preparada por el método dado por Cappelli, A. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 728.

Ejemplo 2: Preparación del ligando HCNN-Me

El ligando se obtuvo por reducción con Zn de (benzo[h]quinolin-2-il)metilcetoxima, preparado por reacción de 1-(benzo[h]quinolin-2-il)etanona con NH_2OH-HCl.

2-Bromobenzo[*h*]quinolina. Una mezcla de 2-clorobenzo[h]quinolina (2.43 g, 11.4 mmol), bromotrimetilsilano (3.00 ml, 22.7 mmol) y propionitrilo (12 ml) se calentó bajo reflujo durante 111 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NaOH al 10% que contenía hielo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, éter de petróleo/acetato = 9/1) para dar 2-bromobenzo[h]quinolina en la forma de un sólido amarillo: 2,82 g (rendimiento 96%), punto de fusión: 113-114 ºC.

Análisis elemental (%) calculado para $C_{13}H_8BrN$: C, 60.49; H, 3.12; N, 5.43.

Encontrado: C, 60.33; H, 3.25; N, 5.38. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 9.35-9.15 (m, 1H), 7.96 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.81 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.74-767 (m, 2H), 7. 61 (dd, J= 8.4 Hz, J= 1.5 Hz, 2H). $^{13}C\{^{1}H\}$ RMN ($CDCl_3$): δ 147.1, 140.7, 138.0, 133.7, 130.4, 128.7, 128.2, 127.7, 127.3, 126.1, 125.1, 124.7, 124.5.

1-(Benzo[*h*]quinolin-2-il)etanona. Una solución de 2-bromobenzo[h]quinolina (1.52 g, 5.89 mmoles) en THF (36 ml) se enfrió a -78 ºC. Después de 10 minutos se agregó una solución de n-butil litio 2.5 M en hexano (2.47 ml, 6.18 mmol). La solución de color rojo oscuro resultante se agitó de nuevo a -78 ºC durante 1 hora después de lo cual se agregó gota a gota N,N-dimetilacetamida (0,60 ml, 6,45 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a -78 ºC y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Se agregó entonces una solución de HCl 1 M (7.4 ml, 7.4 mmoles), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (éter de petróleo/acetato = 95/5) para dar 1.00 g (rendimiento 77%) de 1-(benzo[h]quinolin-2-il)etanona en la forma de un sólido amarillo: punto de fusión 113-115 ºC.

Análisis elemental (%) calculado para $C_{15}H_{11}NO$: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33.

Encontrado: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 9.08 (dd, J= 8.1 Hz, J= 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.69-7.55 (m, 3H), 7.39 (d, J= 9 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H). $^{13}C\{^{1}H\}$ RMN ($CDCl_3$): δ 200.2, 151.0, 144.8, 135.9, 133.3, 131.1, 129.5, 128. 2, 127.8, 127. 6, 127.1, 124.5, 124.1, 118.3, 25.4.

Oxima de 1 -(benzo[h]quinolin-2-il)etanona. Una solución de 1-(benzo[*h*]quinolin-2-il)etanona (2.62 g, 11.84 mmol) e hidrocloruro de hidroxilamina (1.52 g, 21:87 mmol) en 96% etanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. La reacción se monitoreó por TLC (SiO_2, éter de petróleo/acetato = 9/1). La mayor parte del solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se tomó con CH_2Cl_2 y una solución saturada de $NaHCO_3$. La

mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos, después la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó para dar 2.70 g (rendimiento 97%) de la oxima de 1-(benzo[h]quinolin-2-il)etanona en la forma de un sólido amarillo el cual fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: punto de fusión 200-202 ºC

Análisis elemental (%) calculado para $C_{15}H_{12}N_2O$: C, 76.25; H, 5.12; N, 11.86.

Encontrado: C, 76.44; H, 5.15; N, 11.89.

1-(Benzo[*h*]quinolin-2-il)etanamina. Una solución de oxima de 1-(benzo[*h*]quinolin-2-il)etanona (2.60 g, 11.0 mmol) y acetato de amonio (1.05 g, 13.6 mmol) en una mezcla que consiste de NH_3 al 30%/H_2O/EtOH al 96% (39.5/26.3/26.3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó entonces zinc en forma de polvo (3.95 g, 60.4 mmol) en pequeñas porciones (a temperatura ambiente) durante un período de 2 horas, y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 3 horas. El precipitado formado de color gris se filtró bajo presión reducida y el solvente se evaporó para dar un residuo que se alcalinizó con NaOH al 10%, y se extrajo con Et_2O (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea utilizando MeOH como eluyente para dar 1.88 g (rendimiento 77%) de 1-(benzo[h]quinolin-2-il)etanamina en la forma de un aceite de color naranja.

Análisis elemental (%) calculado para $C_{15}H_{14}N_2$: C, 81.05; H, 6.35; N, 12.60.

Encontrado: C, 81.24; H, 6.38; N, 12.58. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 9.36 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.80-7.59 (m, 4H), 7.47 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.37 (q, J= 6.6 Hz; 1H), 2.26 (s, 2H), 1.56 (d, J= 6.6 Hz, 3H). ^{13}C{^{1}H} RMN ($CDCl_3$): δ 164.2, 145.5, 136.3, 133.6, 131.3, 127.9, 127.7 127.0, 126.7, 125.1, 124.9, 124.3, 119.0, 52.8, 24.8.

Ejemplo 3: Preparación del ligando HCNN-Bu^t

El ligando se obtuvo por reducción con Zn de cetoxima de (benzo[h]quinolin-2-il)-t-butilo preparado por reacción de NH_2OH-HCl con 1-(benzo[h]quinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanona.

1-(Benzo[*h*]quinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanona. Una solución de 2-bromobenzo[*h*]quinolina (1.52 g, 5.89 mmol) en THF (36 ml) se enfrió a -78 ºC y después de 10 minutos una solución de n-butil litio 2.5 M en n-hexano se agregó lentamente (2.47 ml, 6.18 mmol). La solución resultante de color rojo oscuro se agitó a esta temperatura durante 1 hora y entonces se agregó gota a gota una solución de 2,2-dimetilpropanonitrilo (0,78 ml, 7,04 mmol) en THF (5 ml). La solución se agitó durante una hora adicional a -78 ºC y finalmente se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Se agregó entonces una solución de H_2SO_4 1 M (25 ml, 25 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/acetato = 9/1) para dar 1.24 g (rendimiento 80%) de 1-(benzo[h]quinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanona en el forma de un sólido amarillo, punto de fusión: 88-90 ºC.

Análisis elemental (%) calculado para $C_{18}H_{17}NO$: C, 82.10; H, 6.51; N, 5.32.

Encontrado: C, 82.10; H, 6.51; N, 5.32. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 9.20 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7. 84 (d, J= 7. 8 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7. 73-7. 62 (m, 1H), 7.56 (d, J= 9 Hz, 1H), 1.67 (s, 9H). ^{13}C{^{1}H} RMN ($CDCl_3$): δ 206.7, 152.1, 144.5, 136.3, 133.7, 131.8, 129.5, 128.4, 127.9, 127.5, 124.9, 124.5, 121.2, 44.3, 28.0.

Oxima de 1-(benzo[*h*]quinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanona. Una solución de 1-(benzo[*h*]quinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanona (1.30 g, 4.94 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0.63 g, 9.07 mmol) en 96% etanol (45 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La reacción se monitoreó por TLC (SiO_2; eluyente: éter de petróleo/acetato = 9/1). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se tomó con CH_2Cl_2 y una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos, entonces la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó para dar 0.69 g (rendimiento 50%) de la oxima de 1-(benzo[h]quinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanona en la forma de un sólido marrón claro el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: punto de fusión 234-236 ºC.

Análisis elemental (%) calculado para $C_{18}H_{18}N_2O$: C, 77.67; H, 6.52; N, 10.06.

Encontrado: C, 77.55; H, 6.55; N, 10.02.

1-(Benzo[*h*]quinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanamina. Una solución de oxima de 1-(benzo[*h*]quinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanona (1.30 g, 4.67 mmol) y acetato de amonio (0.447 g, 5.80 mmol) en una mezcla que consiste de NH_3 al 30%/H_2O /EtOH al 96% se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó en pequeñas porciones

zinc en forma de polvo (1.68 g, 25.7 mmol) (a temperatura ambiente) durante un período de 2 horas, y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se trató con una solución acuosa de HCl al 36% hasta pH = 1 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con una solución acuosa de KOH al 50%, y la solución se extrajo con Et_2O (4 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando MeOH como eluyente para dar 1-(benzo[h]quinolin-2-il)-2,2-dimetilpropanamina en la forma de un aceite naranja: 0.59 g (rendimiento 48%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{15}H_20N_2$: C, 81.78; H, 7.63; N, 10.60.

Encontrado: C, 81. 66; H, 7. 67; N, 10.63. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 9.31 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7. 76-7.55 (m, 4H), 7.34 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.65 (s, 2H), 0.99 (s, 9H). ^{13}C{^{1}H} RMN ($CDCl_3$): δ 161.1, 145.1, 134.8, 133.4, 131.4, 127.8, 127.5, 126.8, 126. 6, 125. 0, 124.8, 124.3, 122.2, 65.8, 35.5, 26.5.

Ejemplo 4: Síntesis del complejo [RuCl(PPh_3)$_2$(CNN-H)] (6)

El complejo $RuCl_2(PPh_3)_3$ (4) (0.150 g, 0.156 mmol) suspendido en 2 ml de tolueno destilado, se hizo reaccionar con HCNN-H (1) (36 mg, 0.174 mmol) y trietilamina (0.22 ml, 0.158 mmol). Después de agitar la mezcla durante 2 horas a 110 ºC, el volumen de la solución se redujo a aproximadamente la mitad y el complejo se precipitó mediante la adición de 2 ml de pentano. El sólido obtenido se filtró, se lavó con pentano (3 x 5 ml) y se secó bajo presión reducida. Rendimiento 100 mg (74%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{50}H_{41}ClN_2P_2Ru$. C, 69.16; H, 4.76; N, 3.23.

Encontrado: C, 69.35; H, 4.85; N, 3.34. ^{31}P{^{1H}} RMN (81.0 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, H_3PO_4): δ 56.5 (d, J(PP) = 33.4 Hz), 50.5 (d, J(PP)= 33.4 Hz).

Ejemplo 5: Síntesis del complejo RuCl[$PPh_2(CH_2)_4PPh_2$]HCNN-H) (7)

El complejo $RuCl_2(PPh_3)[PPh_2(CH_2)_4PPh_2]$ (5) (800 mg, 0.929 mmol) se agregó a una solución del ligando HCNNH (1) (232 mg, 1.11 mmol) y trietilamina (1.55 ml, 11.1 mmol) en 2-propanol (15 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y el precipitado de color naranja obtenido se filtró, se lavó con metanol (3 x 10 ml) y se secó bajo presión reducida. Rendimiento 608 mg (85%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{42}H_{39}ClN_2P_2Ru$: C, 65.49; H, 5.10; N, 3.64.

Encontrado: C, 65.18; H, 5.23; N, 3.47. ^{1}H RMN (200.1 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, TMS): δ 8.19 (pseudo t, J(HH) = 7.6 Hz, 2H; protones aromáticos), 7.99 (d, J(HH) = 7.0 Hz, 1H; protón aromático), 7.82 (pseudo t, J(HH) = 8.0 Hz, 2H; protones aromáticos), 7.64 (d, J(HH) = 8.5 Hz, 2H; protones aromáticos), 7.52-7.20 (m, 14H; protones aromáticos), 6.98 (d, J(HH) = 8.2 Hz, 1H; protón aromático), 6.45 (t, J(HH) = 7.3 Hz, 1H; protón aromático), 6.16 (pseudo t, J(HH) = 7.8 Hz, 2H; protones aromáticos), 5.47 (t, J(HH) = 8.1 Hz, 2H; protones aromáticos), 4.37 (dd, J(HH) = 16.3, 5.4 Hz, 1H; CH_2N), 3.96 (ddd, J(HH) = 16.4, 11.0, 5.0 Hz, 1H; CH_2N), 3. 60 (m, 1H; NH_2), 3.01 (m, 2H; CH_2), 2.35-1.00 (m, 7H; CH_2 + NH_2). ^{13}C{^{1}H} RMN (50.3 MHz, $CDCl_3$, 20 °C, TMS): δ 177.0 (dd; J(CP) = 16.6, 8.3 Hz; CRu), 154.3 (s; NCC), 152.3 (d, J(CP) = 1.0 Hz; $NCCH_2$), 146.2-115.5 (m; carbonos aromáticos), 52.2 (d, J(CP) = 2.8 Hz; CH_2N), 33.1 (dd, J(CP) = 24.8, 1.8 Hz; CH_2), 29.9 (d, J(CP) = 31.9 Hz; CH_2), 26.5 (d, J(CP) = 1.3 Hz; CH_2), 21.5 (dd, J(CP) = 2.5, 2. 0 Hz; CH_2). ^{31}P{^{1H}} RMN (81.0 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, H_3PO_4): δ 57.3 (d, J(PP) = 38.2 Hz), 43.7 (d, J(PP) = 38.2 Hz).

Ejemplo 6: Síntesis del complejo RuH[$PPh_2(CH_2)_4PPh_2$](CNN-H) (8)

El complejo RuCl[$PPh_2(CH_2)_4PPh_2$](CNN-H) (7) (150 mg, 0.195 mmol) se suspendió en tolueno (2.9 ml) y se agregó una solución de NaOiPr 0.1 M (2.9 ml, 0.202 mmol) en 2-propanol. La mezcla se agitó a 60 ºC durante 1 hora. La solución resultante de color rojo oscuro se concentró hasta la mitad del volumen, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después de la adición de tolueno (3 mL), mantenida a -20 °C durante 18 horas para proporcionar la precipitación de NaCl, la cual se filtró sobre celita (frita fina). La solución se agitó bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 1 hora, y el solvente fue eliminado obteniendo un producto de color naranja brillante, el cual se secó bajo presión reducida. Rendimiento 119 mg (83%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{42}H_{40}N_2P_2Ru$: C, 68.56; H, 5.48; N, 3.81.

Encontrado: C, 68.20; H, 5.44; N, 3.45. ^{1}H RMN (200.1 MHz, C_6D_6, 20 °C, TMS): δ 8.58 (t, J(HH) = 8.2 Hz, 2H; protones aromáticos), 8.40-6.80 (m, 18H; protones aromáticos), 6.37 (d, J(HH) = 6.8 Hz, 1H; protón aromático), 6.27 (d, J(HH) = 7.7 Hz, 2H; protones aromáticos), 6.14 (m, 2H; protones aromáticos), 5.50 (t, J(HH) = 6.5 Hz, 2H; protones aromáticos), 3.20-1.45 (m, 12H; CH_2, NH_2), - 5.40 (dd, J(HP) = 90. 0, 26.2 Hz, 1H; Ru-H). ^{31}P{^{1H}} RMN

(81.0 MHz, C_6D_6, 20ºC, H_3PO_4): δ 66.6 (d, J(PP) = 16.7 Hz), 35.0 (d, J(PP) = 16.7 Hz). IR (Nujol) ν^- = 1741.6 cm^{-1} (ancho Ru-H).

Ejemplo 7: Síntesis del complejo Ru[O-CH(p-$C_6H_4F)_2$][$PPh_2(CH_2)_4PPh_2$](CNN-H) (9)

El complejo RuCl[$PPh_2(CH_2)_4PPh_2$](CNN-H) (7) (200 mg, 0.260 mmol) se suspendió en tolueno (3.9 ml) y se agregó una solución de NaOiPr 0.1 M (3.9 ml, 0.390 mmol) en 2-propanol. La suspensión se agitó a 60 ºC durante 2 horas. La mezcla roja oscura obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se enfrió a -20 ºC durante 24 horas, para promover la precipitación de NaCl la cual se retiró por filtración a través de celita (frita fina). Se agregó 4,4'-difluorobenzofenona (68.0 mg, 0.312 mmol) a la solución, la cual entonces se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se trató con tolueno (2 ml). La mezcla se mantuvo a -20 ºC durante 2 horas, se filtró a través de celite (frita fina) y el filtrado se concentró a aproximadamente 1 ml. La adición de pentano llevó a la precipitación de un producto de color rojo anaranjado que se recuperó por filtración y se secó bajo presión reducida. Rendimiento 186 mg (75%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{55}H_{48}F_2N_2OP_2Ru$: C, 69.24; H, 5.07; N, 2.94. Encontrado: C, 69.16; H, 5.29; N, 2.93. ^{1}H RMN (200.1 MHz, C_6D_6, 20 °C, TMS): δ 8.15 (m, 2H; protones aromáticos), 8.03 (t, J(HH) = 7.60 Hz, 2H; protones aromáticos), 7.66-6.25 (m, 26H; protones aromáticos), 6.02 (t, J(HH) = 7.8 Hz, 2H; protones aromáticos), 5.86 (d, J(HH) = 8. 0 Hz, 1H; protón aromático), 5.41 (t, J(HH) = 8.2 Hz, 2H; protones aromáticos), 5.28 (s ancho, 1H; NH_2), 4.46 (d, J(HP) = 3.3 Hz, 1H; OCH), 3.24-2.65 (m, 4H; CH_2, NH_2), 2.35-0.80 (m, 7H; CH_2, NH_2). $^{13}C\{^1H\}$ RMN (50.3 MHz, C_6D_6, 20 °C, TMS): δ 183.4 (dd; J(CP) = 15.0, 8.5 Hz, CRu), 161.1 (d, J(CF) = 240. 6 Hz; C-F), 160. 6 (d, J(CF) = 240.2 Hz; C-F), 156.0-113.4 (m; carbono aromático), 79.9 (s, OCH); 52. 0 (d, J(CP) = 2.5 Hz; CH_2N), 31.3 (d, J(CP) = 28.3 Hz; CH_2P), 30.7 (d, J(CP) = 29.5 Hz; CH_2P), 26.8 (s; CH_2), 22.3 (d, J(CP) = 2.3 Hz; CH_2). $^{31}P\{^{1H}\}$ RMN (81.0 MHz, C_6D_6, 20 °C, H_3PO_4): δ 57. 0 (d, J(PP) = 34.3 Hz), 40.3 (d, J(PP) = 34.3 Hz). ^{19}F {1H} RMN (188.3 MHz, C_6D_6, 20 °C): δ - 119.6, -120.3.

Ejemplo 8: Síntesis del complejo RuCl[$PPh_2(CH_2)_4PPh_2$](CNN-Me) (10)

El complejo $RuCl_2$[$PPh_2(CH_2)_4PPh_2$](PPh_3) (5) (0.100 g, 0.116 mmol), HCNN-Me (2) (39 mg, 0.175 mmol) y trietilamina (0.16 ml, 1.15 mmol) en 2 ml de 2-propanol se calentaron bajo reflujo durante 3 horas. El precipitado obtenido por adición de pentano se filtró, y se lavó con pentano (4 x 3 ml). El sólido se suspendió en diclorometano (0.5 ml) y se mantuvo a -20 ºC durante la noche. Después de la filtración, el volumen de la solución se redujo a la mitad y se agregó pentano (2 ml). El precipitado obtenido se filtró, se lavó con 2 ml de pentato y se secó bajo presión reducida. Rendimiento: 60 mg (66%)

Análisis elemental (%) calculado para $C_{43}H_{41}ClN_2P_2Ru$: C, 65.85; H, 5.27; N, 3.57;

Encontrado C, 66.10; H, 5.40 ; N, 3.74. ^{1}H RMN (200.1 MHz, CD_2Cl_2; 20 °C, TMS): δ 8.18 (pseudo t, J(HH) = 8.0 Hz, 2H; protones aromáticos), 8.01 (d, J(HH) = 7.0 Hz, 1H; protón aromático), 7.82 (pseudo t, J(HH) = 8.4 Hz, 2H; protones aromáticos), 7. 68 (d, J(HH) = 5.4 Hz, 1H; protón aromático), 7.65 (d, J(HH) = 6.0 Hz, 1H; protón aromático), 7.49-7.22 (m, 14H; protones aromáticos), 6.98 (d, J(HH) = 8.4 Hz, 1H; protón aromático), 6.45 (t, J(HH) = 7.4 Hz, 1H; protón aromático), 6.16 (pseudo t, J(HH) = 8.2 Hz, 2H; protones aromáticos), 5.45 (t, J(HH) = 8.4 Hz, 2H; protones aromáticos), 4. 37 (m, 1H; CHMeN), 3.55 (t, J(HH) = 11.4 Hz, 1H; NH_2), 3.20-2.85 (m, 3H; CH_2), 2.40-1.70 (m, 6H; CH_2 + NH_2), 1.58 (d, J(HH) = 6.7 Hz, 3H; CMe). $^{13}C\{^1H\}$ RMN (50.3 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C): δ 179.1 (dd, J(CP) = 16.3, 8.4 Hz; CRu), 157.8-116.5 (m; carbonos aromáticos), 58.5 (d, J(CP) = 2. 6 Hz; CHN), 33.3 (dd, J(CP) = 24.9, 2.2 Hz; CH_2P), 30.5 (d, J(CP) = 32.1 Hz; CH_2P), 26.8 (d, (CP) = 2.0 Hz; CH_2), 23.4 (s; Me), 22.0 (m, Hz; CH_2). $^{31}P\{^{1H}\}$ RMN (81.0 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, H_3PO_4): δ 57.3 (d, J (PP)= 38.3 Hz), 43.6 (d, J(PP)= 38.3 Hz).

Ejemplo 9: Síntesis del complejo RuCl[$PPh_2(CH_2)_4PPh_2$](CNN-^{t}Bu) (11)

El complejo $RuCl_2$[$PPh_2(CH_2)_4PPh_2$](PPh_3) (5) (0.100 g, 0.116 mmol), HCNN-^{t}Bu (3) (46 mg, 0.174 mmol) y trietilamina (0.16 ml, 1.15 mmol) se agregaron a 2 ml de 2-propanol y se calentó a reflujo durante 5 horas. Entonces la solución se concentró y el precipitado obtenido por adición de pentano se filtró, se lavó con pentano (4 x 3 ml) y se secó bajo presión reducida. El sólido se suspendió en diclorometano (0.5 ml) y se mantuvo durante la noche a -20 ºC. Después de la filtración, el volumen de la solución se redujo a la mitad y se agregó pentano (2 ml). El precipitado se filtró, se lavó con 2 ml de pentano y se secó bajo presión reducida. Rendimiento: 50 mg (52%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{46}H_{47}ClN_2P_2Ru$: C, 66.86; H, 5.73; N, 3.39;

Encontrado C, 67.10; H, 5.70; N, 3.19. ^{1}H RMN (200:1 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, TMS): δ 8.08 (pseudo t, J(HH) = 9.5 Hz, 2H; protones aromáticos), 7.98 (d, J(HH) = 6.9 Hz, 1H; protón aromático), 7.71 (pseudo t, J(HH) = 8.4 Hz, 2H; protones aromáticos), 7.53 (d, J(HH) = 8.7 Hz, 1H; protón aromático), 7.51 (d, J(HH) = 8.5 Hz, 1H; protón aromático), 7.39-7.19 (m, 14H; protones aromáticos), 7.11 (d, J(HH) = 8.8 Hz, 1H; protón aromático), 6.33 (pseudo t, J(HH) = 8.0 Hz, 1H; protón aromático), 6.03 (pseudo t, J(HH) = 8.0 Hz, 2H; protones aromáticos), 5.32 (t, J(HH) = 8.4 Hz, 2H; protones aromáticos), 3.60-3.36 (m, 2H; CH^{t}BuN + NH_2), 3.09-2.84 (m, 3H; CH_2), 2.24-1.40 (m, 6H; CH_2 + NH_2), 0.91 (s, 9H; ^{t}Bu). $^{13}C\{^1H\}$ RMN (50.3 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C): δ 180.3 (dd, J(CP) = 16.7, 8.1 Hz; CRu), 155.5-118.8 (m;

carbonos aromáticos), 72.9 (s; d, J(CP) = 2.9 Hz; CHN), 35.3 (s; CMe_3), 33.4 (dd, J(CP) = 24.7, 1.9 Hz; CH_2P), 30.4 (d, (CP) = 32.2 Hz; CH_2P), 27.5 (s; Me), 27.0 (d, J (CP) = 1.7 Hz; CH_2), 21. 8 (d, J(CP) = 3.1 Hz; CH_2). $^{31}P\{^{1H}\}$ RMN (81. 0 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, H_3PO_4): δ 57.1 (d, J(PP) = 38.6 Hz), 44.5 (d, J(PP)= 38.6 Hz).

Ejemplo 10: Síntesis del complejo RuCl[(*R*,*S*)-Josiphos](CNN-H)) (12)

Se agregó tolueno (2 ml) a $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ (4) (0.150 g, 0.156 mmol) y (*R*,*S*)-Josiphos·C_2H_5OH (120 mg, 0.187 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se trató con 2-propanol (2 ml), el ligando HCNN-H (1) (36 mg, 0,172 mmol) y NEt_3 (0.22 ml, 1.58 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La adición de pentano (5 ml) proporcionó un precipitado el cual se filtró, se lavó con pentano (4 x 3 ml) y se secó bajo presión reducida. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 (0,5 ml), mantenida a -20 °C durante 18 horas, para producir la precipitación de cloruro de trietilamonio el cual fue eliminado por filtración. La solución se concentró (1 ml) y la adición de pentano (2 ml) proporcionó un precipitado naranja el cual se filtró, se lavó con pentano (2 x 2 ml) y se secó a presión reducida. Rendimiento: 90 mg (61%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{50}H_{55}ClFeN_2P_2Ru$: C, 64.00; H, 5.91; N, 2.99; Encontrado: C, 64.30; H, 6.02 ; N, 3.05. ^1H RMN (200.1 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, TMS): δ 8.33 (d, J(HH) = 7.0 Hz, 1H; protón aromático), 8.22-7.16 (m, 16H; protones aromáticos), 4.70-4.35 (m, 4H; FeCH + CHP), 4.24-4.10 (m, 2H; CH_2N), 3.79 (s, 5H; C_5H_5), 3.45 (m, 1H; NH_2), 2.95-0. 60 (m, 26H; CH + CH_2 + CH_3 + NH_2). $^{13}C\{^1H\}$ RMN (50.3 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C): δ 158.0-117.0 (m; carbonos aromáticos), 74.4 (s; FeC_5H_3), 70.8 (s; FeC_5H_5), 70.3 (d, J(CP) = 4.3 Hz; FeC_5H_3), 68.9 (d, J(CP) = 4.8 Hz; FeC_5H_3), 53.0 (d, J(CP) = 1.8 Hz; $CHNH_2$) 40.4 (d, J(CP) = 15.8 Hz; CH de Cy), 38.0 (d, J(CP) = 17.5 Hz; CH de Cy), 31.8-23. (m; CH_2 de Cy), 29.6 (d, J(CP) = 3.5 Hz; PCMe), 15.9 (d, J(CP) = 6.8 Hz; PCMe). $^{31}P\{^{1H}\}$ RMN (81. 0 MHz, $CDCl_3$, 20 °C, H_3PO_4): δ 68.8 (d, J(PP)= 42.0 Hz), 43.4 (d, J(PP)= 42.0 Hz).

Ejemplo 11: Síntesis del complejo RuCl[(*S*,*R*)-Josiphos*](CNN-H) (13)

(mezcla de tres diastereómeros en una relación de 1:0.06:0.20)

El complejo $RuCl_2(PPh_3)_3$ (4) (0.150 g, 0.156 mmol) se hizo reaccionar durante una hora con (*S*,*R*)-Josiphos* (133 mg, 0.187 mmol) en 2 ml de diclorometano. El solvente fue entonces eliminado y se agregaron HCNN-H (1) (36 mg, 0.172 mmol), trietilamina (0.22 ml, 1.58 mmol) y 2 ml de una mezcla de 2-propanol/heptano (1:1). La mezcla obtenida se sometió a reflujo (110 ºC) durante la noche. El sólido que se formó (NEt_3HCl) fue filtrado, el solvente se eliminó, se agregó heptano (2 ml) y la solución obtenida fue mantenida bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, el volumen de la solución se redujo a la mitad y se agregó 1 ml de pentano. El precipitado fue filtrado, lavado con (3 x 2 ml) pentano y se secó bajo presión reducida. El sólido se suspendió en diclorometano (0.5 ml) y se mantuvo a -20 ºC durante la noche. Después de la filtración, el volumen de la solución se redujo a la mitad y se agregó pentano (2 ml). El precipitado se separó fue filtrado, se lavó con pentano (2 x 2 ml) y se secó bajo presión reducida. Rendimiento: 90 mg (55%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{56}H_{67}ClFeN_2O_2P_2Ru$: C, 63.79; H, 6.40; N, 2.66; Encontrado: C, 64.02; H, 6. 60 ; N, 2.86. 31{1H) RMN (81. 0 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, H_3PO_{41}): δ 67.3 (d, J(PP)= 41.9 Hz), 38.5 (d, J(PP)= 41.9 Hz) producto principal; 60.1 (d, J(PP)= 40. 0 Hz), 40.9 (d, J(PP)= 40.0 Hz); 64.4 (d, J(PP)= 34.5 Hz), 56.1 (d, J(PP)= 34.5 Hz) producto secundario.

Ejemplo 12: Síntesis del complejo RuCl[(*S*,*S*)-(-)-Skewphos](CNN) (14) (mezcla de dos diastereómeros en una relación de 1:0.23)

El complejo $RuCl_2(PPh_3)_3$ (4) (0.150 g, 0.156 mmol) se hizo reaccionar con (*S*,*S*)-(-)-Skewphos (89 mg, 0.202 mmol) en 3 ml de tolueno. La suspensión se sometió a reflujo durante 2 horas, se evaporó el tolueno, y se agregaron HCNN-H (1) (36 mg, 0.172 mmol), trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) y 2-propanol (2 ml). La mezcla fue entonces calentada de nuevo bajo reflujo (110 ºC) durante 2 horas. El precipitado obtenido por adición de pentano fue filtrado, y se lavó con pentano (3 x 3 ml). El sólido se suspendió en diclorometano (0.5 ml) y se mantuvo a -20 ºC durante la noche. Después de la filtración, el volumen de la solución se redujo a la mitad y se agregó pentano (2 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con pentano (2 x 1 ml) y se secó bajo presión reducida. 70mg Rendimiento (57%)

Análisis elemental (%) calculado para $C_{43}H_{41}ClN_2P_2Ru$: C, 65.85; H, 5.27; N, 3.57;

Encontrado C, 66.06; H, 5.37; N, 3.63. ^1H RMN (200.1 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C TMS): δ 8.31-5.80 (m, 27H; protones aromáticos), 4.42 (s), 4.20 (d, J(HH) = 3.4 Hz), 3. 68 (s ancho), 3.37 (m), 3. 03 (m), 2.78 (s ancho), 2.36 (q, J(HH) = 13.5 Hz), 2. 00-1.40 (m), 1.35 (t, J(HH) = 7.4 Hz), 1.29 (dd, J(HP), J(HH) = 14.5, 7.3 Hz), 0.91 (m ancho), 0.76 (s ancho), 0.55 (dd, J(HP), J(HH) = 6.9, 11.4 Hz). 13C{1H) RMN (50.3 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C): δ 178.5 (m; CRu), 159.3-116.2 (m; carbonos aromáticos), 51.3 (d, J(CP) = 1.5 Hz; CH_2N), 37.9 (m; CH_2), 33.0 (m; PCH), 32.6 (m; PCH), 20.1 (s; CH_3), 19.5 (d, J(CP) = 6.1 Hz; $CHCH_3$) 17.5 (d, J(CP) = 6.5 Hz; $CHCH_3$). $^{31}P\{^{1H}\}$ RMN (81.0 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C,

H_3PO_4): δ 66.2 (d, J(PP) = 46.1 Hz), 47.8 (d, J(PP) = 46.2 Hz), producto principal; 64.4 (d, J(PP) = 48.7 Hz), 53.3 (d, J(PP) = 48.7 Hz).

Ejemplo 13: Síntesis del complejo RuCl[(*S*)-MeO-Biphep[(CNN-H) (15) (mezcla de dos diastereómeros en una relación de 1:0.18)

El complejo $RuCl_2(PPh_3)_3$ (4) (0.150 g, 0.156 mmol), y *S*-MeO-Biphep (136 mg, 0.233 mmol) se sometieron a reflujo durante 1 hora en 2 ml de tolueno, después de lo cual se evaporó el tolueno y se agregaron HCNN-H (1) (36 mg, 0,172 mmol), trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) y 2-propanol (2 ml).La mezcla fue entonces calentada a reflujo (110 ºC) durante 2 horas. El precipitado obtenido por adición de pentano fue filtrado y se lavó con pentano (4 x 3 ml). El sólido fue suspendido en diclorometano (0.5 ml) y se mantuvo a -20 ºC durante la noche. Después de la filtración, el volumen de la solución se redujo a la mitad y se agregó pentano (2 ml). El precipitado fue filtrado, se lavó con pentano (2 x 2 ml) y se secó bajo presión reducida. Rendimiento: 95 mg (66%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{52}H_{43}ClN_2O_2P_2Ru$: C, 67.42; H, 4.68; N, 3.02; Encontrado: C, 67.93; H, 4.80 ; 3.12; ^{1}H RMN (200.1 MHz, $CDCl_3$, 20 °C, TMS): δ 8.45 (d, J(HH) = 7.0 Hz), 8.07-5.52 (m; protones aromáticos), 4.43 (dd, J(HH) = 15.8, 5.4 Hz; CH_2), 4.25 (m), 3.88 (s; OMe), 3.74 (s; OMe), 3.39 (s; OMe), 3.28 (s; OMe), 2.05 (t, J(HH) = 7.3 Hz; NH_2). $^{13}C\{^1H\}$ RMN (50.3 MHz, $CDCl_3$, 20 °C, TMS): δ 177.8 (m; CRu), 164.8-110.6 (m; carbonos aromáticos), 55.8 (s, OCH_3), 55. 7 (s, OCH_3), 54.9 (s, OCH_3), 54.6 (s, OCH_3), 52.2 (d, J(CP) = 1. 7 Hz; CH_2). $^{31}P\{^{1H}\}$ RMN (81.0 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, H_3PO_4): δ 50.3 (d, J(PP) = 35.5 Hz), 49.8 (d, J(PP) = 35.5 Hz), producto principal; 60.3 (d, J(PP) = 40.5

Ejemplo 14: Síntesis del complejo $OsCl[PPh_2(CH_2)_4PPh_2]$(CNN-H) (7a)

El complejo $OsCl_2(PPh_3)_3$ (4a) (200 mg, 0.191 mmol) y bis(1,4-difenilfosfino)butano (98 mg, 0.230 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml), para obtener una solución de color verde la cual se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se suspendió en 2-propanol (5 ml), al cual se agregaron el ligando HCNN-H (1) (48 mg, 0,230 mol) y trietilamina (0,32 ml, 2,30 mmol). La mezcla fue entonces sometida a reflujo durante 3 horas, para obtener un precipitado rojo el cual fue filtrado, lavado con 2-propanol (3 x 10 ml) y pentano (2 x 10 ml). El producto se secó bajo presión reducida a 45 ºC durante la noche. Rendimiento 144 mg (88%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{42}H_{39}ClN_2OsP_2$: C, 58.70; H, 4.57; N, 3.26.

Encontrado: C, 58.42; H, 4.74; N, 3.27. ^{1}H RMN (200.1 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, TMS): δ 8.13 (pseudo t, J(HH) = 7.5 Hz, 2H; protones aromáticos), 7.93 (d, J(HH) = 6.9 Hz, 1H; protón aromático), 7. 76 (t, J(HH) = 7.5 Hz, 2H; protones aromáticos), 7.64-7.20 (m, 16H; protones aromáticos), 6.98 (d, J(HH) = 8.1 Hz, 1H; protón aromático), 6.44 (t, J(HH) = 7.3 Hz, 1H; protón aromático), 6.17 (pseudo t, J(HH) = 7.8 Hz, 2H; protones aromáticos), 5.49 (t, J(HH) = 7.9 Hz, 2H; protones aromáticos), 4.50 (d, J(HH) = 20. 7 Hz, 1H; CH_2NH_2), 4.00 (m; 2H; NH_2, CH_2NH_2), 3. 53 (m, H; CH_2), 3.30-2.65 (m, 2H; CH_2, NH_2), 2.42-1.48 (m, 6H; CH_2). $^{13}C\{^1H\}$ RMN (50.3 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, TMS): δ 157.2 (t; J(CP) = 6.5 Hz; C-Os), 155.6 (s; NCC), 154.5 (s; $NCCH_2$), 147.7-115.8 (m; carbonos aromáticos), 54. 6 (s; CH_2N), 35.2 (dd, J(CP) = 36.5, 4.3 Hz; CH_2), 30.2 (dd, J(CP) = 42.2, 5.2 Hz; CH_2), 26.7 (s; CH_2), 21.2 (t, J(CP) = 2.0 Hz; CH_2). $^{31}P\{^{1H}\}$ RMN (81.0 MHz, CD_2Cl_2, 20 °C, H_3PO_4): δ 0.9 (d, J(PP) = 13.7 Hz), 0.8 (d, J(PP) = 13.7 Hz).

Ejemplo 15: Síntesis del complejo $OsH[PPh_2(CH_2)_4PPh_2]$(CNN-H) (8a)

Una solución 0.1 M de NaO*i*Pr (1.3 ml, 0.130 mmol) en 2-propanol se agregó a una suspensión del complejo del ejemplo 14 (7a) (100 mg, 0.116 mmol) en tolueno (1.3 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 3 horas. La solución resultante de color rojo oscuro se mantuvo a -20 °C durante 4 horas para proporcionar la precipitación de NaCl, el cual se filtró sobre celita (frita fina). El solvente se eliminó a baja presión y el sólido se extrajo con pentano (1 ml), proporcionando un producto marrón el cual se secó bajo presión reducida. Rendimiento: 71 mg (74%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{42}H_{40}N_2OsP_2$: C 61.15, H 4.89, N 3.40; encontrado: C 60.85, H 5.02, N 3.13. ^{1}H RMN (200.1 MHz, C_6D_6, 20 °C): δ = 8.53 (t, J(H, H) = 8.5 Hz, 2H; protones aromáticos), 8.31 (d, J(H, H) = 7.9 Hz, 1H; protón aromático), 8.05-6.62 (m, 18H; protones aromáticos), 6.40 (t, J(H,H) = 8.2 Hz, 1H; protón aromático), 6.25-6.05 (m, 3H; protones aromáticos), 5.49 (t, J(H,H) = 7.6 Hz, 2H; protones aromáticos), 4.0 (t, J(H, H) = 6.9 Hz, 1H; NCH_2), 3.66-0. 70 (m, 11H; CH_2, NH_2), -5.14 ppm (dd, ^{2}J(H, P) = 73. 9, 23. 9 Hz, 1H; OsH); $^{31}P\{^{1H}\}$RMN (81. 0 MHz, C_6D_6, 20 °C): δ = 19.9 (d, ^{2}J(P, P) = 3.7 Hz), 5.4 ppm (d, ^{2}J(P,P) = 3.7 Hz).

Ejemplo 16: Síntesis del complejo $Os[O\text{-}CH(p\text{-}C_6H_4E)_2]PPh_2(CH_2)_4PPh_2]$(CNN-H) (9a)

Una solución 0.1 M de NaO*i*Pr (1.6 ml, 0:160 mmol) en 2-propanol se agregó a una suspensión del complejo del ejemplo 14 (7a) (123 mg, 0.143 mmol) en tolueno (1,6 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 3 horas. La solución resultante de color rojo oscuro se mantuvo a -20 °C durante 4 horas para proporcionar la precipitación de NaCl, el cual se filtró sobre celita (frita fina). Se agregó 4,4'-difluorobenzofenona (35 mg, 0.160 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó, se agregó tolueno (2 ml) y la mezcla se mantuvo a -20

°C durante 2 horas, se filtró sobre celita y se concentró la solución. La adición de pentano (5 ml) produjo la precipitación de un producto de color amarillo oscuro el cual se filtró y secó bajo presión reducida. Rendimiento: 107 mg (72%).

Análisis elemental (%) calculado para $C_{55}H_{48}F_2N_2OOsP_2$: C 63.33, H 4.64, N 2.69; Encontrado: C 62.84, H 4.72, N 2.62. ^{1}H RMN (200.1 MHz, C_6D_6, 20 °C): δ = 8.18 (t, J(H, H) = 7.5 Hz, 1H; protón aromático), 8.07 (d, J(H, H) = 8.3 Hz, 1H; protón aromático), 7.93 (t, J(H,H) = 7.6 Hz, 2H; protones aromáticos), 7.66-6.21 (m, 26H; protones aromáticos), 6.04 (dt, J(H,H) = 7.6, 1.8 Hz, 2H; protones aromáticos), 5.83 (d, J(H, H) = 8.2 Hz, 1H; protón aromático), 5.42 (t, J(M, H) = 7.9 Hz, 2H; protones aromáticos), 5.28 (ancho s, 1H; NH_2), 4. 61 (m, 1H; OCH), 3.48 (m, 1H; NCH_2), 3.26 (s, 2H; CH_2 and NH_2), 2.91 (pseudo t, J(H, H) = 13.2 Hz, 1H; NCH_2), 2.42 (m, 1H; CH_2), 2.25(m, 2H; CH_2), 1.94-0.77 ppm (m, 4H; CH_2); ^{13}C{^{1}H} RMN (50.3 MHz, C_6D_6, 20 °C): δ = 162.4 (d ancho, ^{1}J(C, F) = 245 Hz; C-F), 162.0 (dd, ^{2}J(C,P) = 7.9, 3.7 Hz; C-Os), 156.4 (s; CCN), 155.1 (s; $NCCH_2$), 147.9-113.0 (m; átomos de carbono aromáticos), 79. 7 (s ancho; OCH), 54.0 (d, ^{3}J(C, P) = 2.2 Hz; NCH_2), 33.7 (d, ^{2}J(C,p) = 33.2 Hz; PCH_2), 30. 8 (d, ^{2}J(C,p) = 34.4 Hz; PCH_2), 26.7 (s; CH_2), 21. 6 ppm (s; CH_2); ^{31}P{^{1H}} RMN (81.0 MHz, C_6D_6, 20 °C): δ = 1.8 (d, ^{2}J(P, P) = 8.2 Hz), -0.8 ppm (d,^{2}J(P,P) = 8.2 Hz); ^{19}F{H} RMN (188.3 MHz, C_6D_6, 20 °C): δ = -119.4, -120.1 ppm.

B. Pruebas catalizadoras

Los complejos de rutenio (II) y osmio (II) de la presente invención se pueden utilizar para preparar alcoholes a partir de las correspondientes cetonas, por transferencia de hidrógeno y reacciones de hidrogenación. En la presencia de los nuevos catalizadores basados en rutenio y osmio y alcóxidos de un metal alcalino, se pueden obtener diferentes alcoholes por reducción de cetonas cíclicas, cetonas dialquilo lineales, cetonas aril alquilo y cetonas diarilo R^6C (= O)R^7 donde R^6 y R^7 representan un grupo alifático saturado o insaturado, o un grupo hidrocarburo aromático, el cual puede bien sea tener o no tener grupos alquilo sustituyentes, grupos sustituyentes que contienen oxígeno, átomos de halógeno, o un grupo heterocíclico.

Las reacciones de reducción por transferencia de hidrógeno se llevaron a cabo en 2-propanol bajo reflujo con una relación sustrato/catalizador comprendida entre 1 000 y 100 000 y en la presencia de un alcóxido de metal alcalino a 2% en moles con respecto al sustrato. Cabe señalar que la acetona que se forma por oxidación del 2-propanol se puede separar de la mezcla de reacción, mediante la explotación de su punto de ebullición más bajo en relación con 2-propanol. También se proveen pruebas catalizadoras llevadas a cabo a 40 ºC para complejos de rutenio y a 70 ºC para complejos de osmio bajo atmósfera de hidrógeno a baja presión (4-5 atm) y en metanol, desde las cuales se ve que bajo tales condiciones hay la conversión completa de cetona a alcohol, lo que demuestra que estos complejos son también activos en reacciones de hidrogenación con hidrógeno molecular.

B1. Pruebas catalizadoras de transferencia de hidrógeno y la hidrogenación con catalizadores no quirales

B1.1 Reducción de cetonas y aldehídos por transferencia de hidrógeno

Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón usando 2-propanol previamente desaireado y destilado.

Ejemplo 17: reducción catalizadora de acetofenona en la presencia de complejos de rutenio(II)

Se describe el proceso de reducción de acetofenona catalizada por el complejo (7). El mismo método se utilizó con los complejos (6)-(9)-(10)-(11), mostrándose los resultados en la Tabla 1.

a) reducción de acetofenona catalizada por el complejo (7)

La solución catalizadora se preparó en un Schlenk de 10 ml, mediante la adición de 5 ml de 2-propanol al complejo (7) (1.6 mg, 0.0021 mmol). El complejo se disolvió completamente por agitación durante un período de unos pocos minutos. En un segundo Schlenk (50 ml), se agregaron 240 ml de la solución previamente preparada que contiene el catalizador y 0.4 ml de una solución de NaOiPr 0.1 M en 2-propanol a una solución de acetofenona (240 ml, 2 mmol) en 19 ml de 2-propanol bajo reflujo. Se consideró el comienzo de la reacción cuando se agregó el complejo. Las relaciones molares de acetofenona/catalizador/NaO^{i}Pr fueron de 20000/1/400, y la concentración de sustrato fue de 0.1 M.

b) reducción de acetofenona catalizada por los complejos (6), (9), (10), (11), (7a), (8a) y (9a).

De una manera similar al procedimiento utilizado para el complejo (7), las pruebas se llevaron a cabo en la reducción catalizadora de acetofenona usando los complejos de (6), (9), (10), (11) (0.0021 mmol) y los datos se dan en la tabla 1.

Ejemplo 18: reducción catalizadora de cetonas lineales y cíclicos de dialquilo, alquilaril cetonas, diarilcetonas y aldehídos en la presencia del complejo (7)

La solución catalizadora se preparó en un Schlenk de 10 ml mediante la adición de 5 ml de 2-propanol al complejo (7) (1,6 mg, 0,0021 mmol). El complejo se disolvió completamente por agitación durante un período de unos pocos minutos.

Por separado, en un segundo Schlenk (50 ml), se agregaron 240 µl de la solución preparada previamente que contiene el catalizador y 0.4 ml de una solución de NaOiPr 0.1 M en 2-propanol a una solución de cetona o aldehído (2 mmol) en 19 ml de 2-propanol bajo reflujo. Se consideró el comienzo de la reacción cuando se agregó el complejo. Las relaciones molares de sustrato/catalizador/NaO^{i}Pr fueron de 20000/1/400, y la concentración de sustrato fue de 0.1 M. Los datos de análisis de GC se dan en la tabla 1.

Tabla 1. Reducción catalizadora de cetonas y aldehídos (0.1 M) a alcoholes en la presencia de los complejos (6), (7), (9), (10), (11). Las relaciones molares de cetona/complejo/NaO^{i}Pr eran igual a 20000/1/400. La reacción se llevó a cabo bajo reflujo.

Complejo	**Cetona**	**% de Conversión (min)**		**TOF (h^{-1})**
6[a]	Acetofenona	92	(15)	70 000
7	Acetofenona	97	(2)	1 200 000
7[b]	Acetofenona	97	(10)	270 000
9	Acetofenona	98	(2)	1 400 000
10	Acetofenona	98	(5)	830 000
11	Acetofenona	98	(5)	1 080 000
7	5-hexen-2-ona	99	(5)	1 130 000
7	Ciclohexanona	97	(2)	1 160 000
7	3'-Metoxiacetofenona	97	(2)	1 800 000
7	2'-Cloroacetofenona	99	(2)	1 800 000
7[c]	Ciclohexanoaldehído	100	(5)	200000

[a] La relaciones molares de acetofenona/(7)/NaO^{i}Pr fueron iguales a 5000/1/100

[b] Reacción llevada a cabo a 60ºC

[c] La relaciones molares de aldehído/(7)/K_2CO_3 fueron iguales a 1000/1/500

Los resultados experimentales muestran que con el complejo (7), la reducción de las cetonas lineales, cíclicas y alquil arilo y aldehídos a los alcoholes correspondientes en 2-propanol bajo reflujo fue extremadamente rápida y se completó al cabo de unos pocos minutos, con una relación de sustrato/catalizador igual a 20000 (véase el texto). Los valores de frecuencia de rotación (TOF) estaban entre 200000 y 1800000 h^{-1}, dependiendo de las características estéricas y electrónicas del sustrato (tabla 1). El análisis de los datos en la literatura indica que el complejo (7) es uno de los catalizadores de transferencia de hidrógeno más activos, ya que los sistemas de informes anteriores han mostrado un TOF para acetofenona generalmente de menos de 10000 h^{-1}, excepto por el complejo Mathieu el cual exhibe un TOF de 90000 h^{-1} (H. Yang, M. Alvarez, N. Lugan, R. Mathieu, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 1721). Además el derivado de alcóxido (9) y los derivados de cloruro con ligandos de benzo[h]quinolina que contienen un grupo Me o ^{t}Bu (10) y (11), exhiben muy alta actividad comparable con la del derivado (7).

A manera de ejemplo la síntesis de bencidrilo, también se proporciona un intermedio importante para la preparación de antihistaminas y otros derivados farmacéuticos de benzofenona, La reacción también puede llevarse a cabo a partir de una solución más concentrada de acetofenona (1 M) y la eliminación de la acetona producida por destilación.

De una manera similar al procedimiento utilizado para el complejo (7a), las pruebas se llevaron a cabo en la reducción catalizadora de acetofenona usando los complejos (8a), (9a) y los datos se dan en la Tabla 2.

Ejemplo 19: reducción catalizadora de dialquil cetonas lineales y cíclicas, alquilaril cetonas y diarilcetonas en la presencia del complejo de osmio (7a)

La solución catalizadora se preparó en un Schlenk de 10 ml mediante la adición de 5 ml de 2-propanol al complejo (7a) (1.8 mg, 0.0021 mmol).El complejo se disolvió completamente por agitación en un período de unos pocos minutos.

Por separado, en un segundo Schlenk (50 ml), se agregaron 200 ml de la solución preparada previamente que contiene el catalizador y 0 4 ml de una solución de NaO^iPr 0,1 M en 2-propanol a una solución de cetona (2 mmol) en 19 ml de 2-propanol bajo reflujo. Se consideró el comienzo de la reacción cuando se agregó el complejo. Las relaciones molares de cetona/catalizador/NaO^iPr fueron de 20000/1/400. Los datos de análisis de GC se dan en la tabla 2.

Tabla 2. Reducción catalizadora de cetonas (0.1 M) a alcoholes en la presencia de los complejos (7a), (8a) y (9a). Las relaciones molares de cetona/complejo/NaO^iPr fueron iguales a 20000/1/400. La reacción se llevó a cabo bajo reflujo.

Complejo	Cetona	% de Conversión (min)		TOF (h^{-1})
7a	Acetofenona	96	(5)	1 300 000
7a	Acetofenona [a]	93	(30)	430 000
8a	Acetofenona	97	5	610000
9a	Acetofenona	99	5	810000
7a	5-hexen-2-ona	97	(10)	300000
7a	Ciclohexanona	98	(5)	700000
7a	2'-Metoxiacetofenona	99	(2)	1 800 000

[a] Las relaciones molares de cetona/complejo/NaO^iPr fueron iguales a 100000/1/2000.

Ejemplo 20: Síntesis de bencidrilo

Se agregaron 1.82 g de benzofenona (10 mmol) y 98 ml de 2-propanol en un matraz de 100 ml bajo atmósfera de argón y se calentaron bajo reflujo. Las relaciones molares de benzofenona/catalizador/NaO^iPr eran igual a 50000/1/1000. Análisis de ^1H RMN de la mezcla indicó que la reacción se completó después de 2 horas. Por evaporación del solvente, se obtuvo un residuo incoloro el cual se extrajo con 30 ml de dietil éter. Esta solución se pasó entonces a través de una columna rellena de sílica para eliminar el catalizador y alcóxido de sodio. El filtrado se trató con Na_2SO_4, se filtró, y la eliminación del solvente resultó en bencidrol el cual se secó bajo presión reducida (10^{-2} mmHg).

Producto aislado: 1.6 g (rendimiento del 87%).

B1.2 reducción de cetonas e iminas por hidrogenación

Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo atmósfera de hidrógeno, utilizando metanol previamente desaireado y destilado.

Ejemplo 21: reducción catalizadora por hidrogenación de dialquil cetonas lineales y cíclicas, alquilaril cetonas e iminas en la presencia de complejos de rutenio (7) y (9) y complejo de osmio (7a)

La solución catalizadora se preparó en un Schlenk de 10 ml mediante la adición de 2 ml de metanol al complejo (7) (1.3 mg, 0.0017 mmoles, o (9) 1.6 mg, 0.0017 mmoles, o (7a) 1.5 mg, 0.0017 mmol). Por agitación, el complejo disolvió completamente durante un período de unos pocos minutos.,

Por separado, en un segundo de Schlenk (25 ml), se agregaron 9.6 mg de KO^tBu (0.086 mmol) y 0.5 ml de la solución preparada previamente que contenía el catalizador a una solución destilada previamente de cetona (4.3 mmol) en metanol (7.6 ml). La mezcla se transfirió a un reactor de temperatura controlada a 40ºC para el rutenio y de 70ºC para el osmio. El hidrógeno molecular (H_2) se introdujo a una presión de 5 bar. Se consideró el comienzo de

la reacción cuando se agregó el hidrógeno. Las relaciones molares de cetona/catalizador/KO^{t}Bu fueron 10000/1/200 y la concentración de sustrato fue de 0.5 M. Los datos de análisis de de GC se dan en la Tabla 3.

Tabla 3. Reducción catalizadora de cetonas (0.5 M) a alcoholes en presencia de los complejos (7), (9) y (7a). Las relaciones molares de cetona/complejo/KO^{t}Bu fueron iguales a 10000/1/200. Temperatura = 40ºC para los complejos de rutenio (7) y (9) y de 70ºC para el complejo de osmio (7a). Presión de H_2 = 5 bar, solvente= metanol

Complejo	Cetona	% de Conversión	(h)	TOF (h^{-1})
7	Acetofenona	100	(30 min)	31 000
7[a]	Acetofenona	98	(1)	17 000
7[b]	Acetofenona	93	(6)	13 000
9	Acetofenona	98	(30 min)	29 000
7[c]	5-hexen-2-ona	95	(1)	14 000
7	Ciclohexanona	100	(1)	19 000
7	2-heptanona	100	(1)	30 000
7[d]	N-bencilidenbencenamina	93	(10)	1 400
7a	Acetofenona	99	(2)	7 000
7a	2-metilciclohexanona	100	(3 h)	5 400

[a] las relaciones molares de cetona/complejo/KO^{t}Bu fueron iguales a 5000/1/100

[b] las relaciones molares de cetona/complejo/KO^{t}Bu fueron iguales a 50000/1/1000

[c] partir de los datos de ^{1}H-RMN no se observó reducción en el enlace de olefina

[d] las relaciones molares de imina/complejo/KO^{t}Bu fueron iguales a 5000/1/100.

El uso de estos nuevos catalizadores implica una alta rata de reducción de cetonas con conversión cuantitativa en los productos al cabo de unos pocos minutos y por lo tanto estos complejos de rutenio son ideales para la síntesis de un gran número de alcoholes de tipo R_2CHOH y de mezclas racémicas de RR'CHOH donde los grupos R, R' son grupos alifáticos saturados o insaturados, lineales o cíclicos, o grupos de hidrocarburos aromáticos, los cuales podrán bien sea poseer o no poseer grupos alquilo sustituyentes, grupos que contienen oxígeno, átomos de halógeno o piridinas. Las iminas también se pueden reducir a aminas por este camino.

B2. Pruebas catalizadoras con catalizadores quirales

B2.2 Reducción asimétrica de cetonas por transferencia de hidrógeno

Todas las operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón, utilizando 2-propanol destilado y desaireados previamente

Ejemplo 22: reducción enantioselectiva de acetofenona (0.1 M) en la presencia de complejos de rutenio quirales (12)-(13)-(14)-(15)

Se describe el procedimiento de reducción de acetofenona enantioselectiva catalizada por el complejo (12). El mismo método se utilizó con los complejos (13)-(14)-(15) y los resultados se dan en la tabla 4.

a) reducción enantioselectiva de acetofenona a 1-feniletanol catalizado por el complejo (12)

La solución de catalizador se preparó en un Schlenk de 10 ml mediante la adición de 5 ml de 2-propanol al complejo (12) (1.9 mg, 0.002 mmol). El complejo se disolvió completamente por agitación durante un período de unos pocos minutos.

Por separado, en un segundo Schlenk (50 ml), se agregaron 240 ml de la solución previamente preparada que contenía el catalizador y 0.4 ml de una solución de NaO^{i}Pr 0.1 M en 2-propanol a una solución de cetona (2 mmol) en 19 ml de 2-propanol bajo reflujo. El comienzo de la reacción se consideró cuando se agregó el complejo. Las relaciones molares de cetona/catalizador/NaO^{i}Pr fueron 20000/1/400, y la concentración de sustrato fue de 0.1 M. Los datos de análisis de GC se dan en la Tabla 4.

b) reducción enantioselectiva de acetofenona a 1-feniletanol catalizada por los complejos (13)-(14)-(15).

De una manera similar al procedimiento utilizado para el complejo (12), las pruebas se llevaron a cabo en la reducción catalizadora de acetofenona utilizando los complejos (13)-(14)-(15) (0.002 mmoles) y los resultados se dan en la tabla 4.

Tabla 4. Reducción enantioselectiva de cetonas (0.1 M) a los correspondientes alcoholes quirales en la presencia de complejos quirales de rutenio (12)-(13)-(14)-(15) a 60ºC. Las relaciones molares de cetona/complejo/NaO^{i}Pr fueron igual a 20000/1/1400

Complejo	**Cetona**	**% de Conversión % (min)**			***ee %***	**TOF**	**(h^{-1})**
12	Acetofenona	97	(30)	86	*R*		125 000
12	2'-Cloroacetofenona	97	(60)	89	*R*		64 000
13	Acetofenona	98	(40)	96	*S*		100 000
13	2'-Cloroacetofenona	98	(40)	97	*S*		115 000
13	2'-Metilacetofenona	96	(60)	94	*S*	60 000	
14	Acetofenona	95	(30)	73	*S*	105 000	
15	Acetofenona	97	(30)	26	*R*	190000	

B2.2 Reducción asimétrica de cetonas mediante hidrogenación

Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo atmósfera de hidrógeno utilizando metanol y etanol previamente destilado y desaireado.

Ejemplo 23: Reducción catalizadora de alquilaril cetonas en la presencia del complejo (13) por hidrogenación

La solución de catalizador se preparó en un Schlenk de 10 ml mediante la adición de 2 ml de una mezcla de metanol: etanol en una relación de 7:3 (en volumen) para el complejo (13) (1.8 mg, 0.0017 mmol). El complejo se disolvió completamente por agitación durante un período de unos pocos minutos.

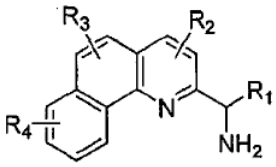
Por separado, en un Segundo Schlenk (25 ml), se agregaron 9.6 mg de KO^{t}Bu (0.086 mmol) y 0.5 ml de una solución preparada previamente que contenía el catalizador a una solución de cetona (4.3 mmol) en una mezcla de metanol:etanol (7:3 en volumen; 7.6 ml). La mezcla se transfirió a un reactor de temperatura controlada a 40ºC. Se introdujo el hidrógeno molecular (H_2) a 5 bar de presión. Se consideró el comienzo de la reacción se agregó hidrógeno. Las relaciones molares de cetona/catalizador/KO^{t}Bu fueron de 10000/1/200 y la concentración de sustrato fue de 0.5 M. Los datos de análisis de GC se dan en la Tabla 5.

Tabla 5. Reducción catalizadora de cetonas (0.5 M) a los correspondientes alcoholes quirales en la presencia del complejo (13). Las relaciones molares de cetona/complejo/KO^{t}Bu fueron iguales a 10000/1/200. Temperatura = 40ºC. Presión de H_2 = 5 bar, solvente = mezcla de metanol:etanol (7:3 en volumen).

Cetona	% de Conversión (h)			% de ee	TOF (h^{-1})
Acetofenona	100	(1)	92	*S*	15 000
2'-Cloroacetofenona	95	(1)	89	*S*	15 000
3'- Metoxiacetofenona	100	(1)	94	*S*	16 000

REIVINDICACIONES

1. Ligandos derivados de benzo[h]quinolina, con un grupo -CHR_1-NH_2 en la posición 2 representados por la fórmula (I)



(I)

en donde:

R_1 es un grupo alifático o aromático;

R_2, R_3 y R_4 son iguales o diferentes el uno del otro y son átomos de hidrógeno, grupos alifáticos o aromáticos, grupos halógenos, grupos alcoxo, grupos nitro, grupos ciano.

2. Ligandos derivados de benzo[h]quinolina, con un grupo -CHR_1-NH_2 en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es un metilo y R_2, R_3 y R_4 son H.

3. Ligandos derivados de benzo[h]quinolina, con un grupo -CHR_1-NH_2 en la posición 2 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es un *tert*-butilo y R_2, R_3 y R_4 son H.

4. Complejos de metal de transición representados por la fórmula general (II)

$$[MXL_mL'] \qquad (II)$$

en donde M, X, L y L' son:

M un metal de transición del grupo VIII seleccionado de hierro, rutenio y osmio;

X un halógeno, un hidrógeno, un alcóxido (OR);

L un ligando seleccionado de los grupos que consisten de:

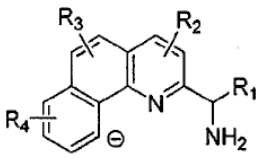
a) una monofosfina monodentada de fórmula general $PR_1R_2R_3$ donde R_1, R_2 y R_3 son iguales o diferentes y son grupos alifáticos o aromáticos;

b) una fosfina bidentada de tipo PR'_2-Z-PR''_2 donde Z es una cadena de hidrocarburo opcionalmente sustituido con preferencia por difosfinas de $PR'_2(CH_2)_xPR''_2$, con x siendo igual a 2, 3 o 4, donde R' y R'' son iguales o diferentes y son grupos alifáticos o aromáticos;

c) una difosfina ópticamente activa;

y m es igual a 1 o 2 con la condición de que m es igual a 1 cuando el ligando L es seleccionado del grupo b) o c), y es igual a 2 cuando el ligando L es seleccionado del grupo a) y que en este caso los ligandos L son iguales o diferentes;

L' un ligando ciclometálico tridentado derivado de benzo[h]quinolina, con un grupo -CHR_1-NH_2 en la posición 2, del tipo CNN de fórmula (Ib)



(Ib)

donde R_1 es H, un grupo alifático o un aromático y donde R_2, R_3 y R_4 son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno, grupos alifáticos y aromáticos, átomos de halógeno, grupos alcoxo, grupos nitro, grupos ciano.

5. Complejos de metales de transición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde M es seleccionado de rutenio u osmio.

6. Complejos de metales de transición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde M es rutenio y m es igual a 2 que están representados por la fórmula (V)

$$[RuXL_2L'] \qquad (V)$$

en donde:

X es un halógeno, un hidrógeno, un alcóxido (OR);

L son fosfinas monodentadas, iguales o diferentes, seleccionadas del grupo a);

L' es un ligandos tridentado de tipo CNN de fórmula (Ib).

7. Complejos de metales de transición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde cuando M es rutenio y m es igual a 1 están representados por la fórmula (VI)

$$[RuXL_1L'] \qquad (VI)$$

en donde:

X es un halógeno, un hidrógeno, un alcóxido (OR);

L es una fosfina bidentada seleccionada del grupo b) o un difosfina ópticamente activa seleccionada del grupo c);

L 'es un ligando tridentado de tipo CNN de fórmula (Ib).

8. Complejos de metales de transición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde cuando M es osmio y m es igual a 2 están representados por la fórmula (VII)

$$[OsXL_2L'] \qquad (VII)$$

en donde:

X es un halógeno, un hidrógeno, un alcóxido (OR);

L son fosfinas monodentadas, iguales o diferentes, seleccionadas del grupo a);

L' es un ligando tridentado de tipo CNN de fórmula (Ib).

9. Complejos de metales de transición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde cuando M es osmio y m es igual a 1, los complejos son representados por la fórmula (VIII)

$$[OsXL_1L'] \qquad (VIII)$$

en donde:

X es un halógeno, un hidrógeno, un alcóxido (OR);

L es una fosfina bidentada seleccionado del grupo b) o una difosfina ópticamente activa seleccionada del grupo c);

L' es un ligando tridentado de tipo CNN de fórmula (Ib).

10. Complejos de metales de transición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde X es cloro o bromo.

11. Complejos de metales de transición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde cuando L es una fosfina del grupo a) es PPh_3

12. Complejos de metales de transición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde cuando L es una fosfina del grupo b) es $PPh_2(CH_2)_4PPh_2$.

13. Complejos de metales de transición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde cuando L es una difosfina del grupo c) es (R,S)-JOSIPHOS, (*S*,*R*)-JOSIPHOS*, (*S*,*S*)-SKEWPHOS, (*S*)-MeO-BIPHEP.

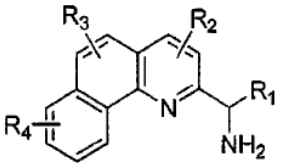
14. Complejos de metales de transición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde R_1, R_2, R_3 y R_4 del ligando L' de (Ib) es H.

15. Complejos de metales de transición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde R_1 es un metilo y R_2, R_3 y R_4 del ligando L' de fórmula (Ib) es H.

16. Complejos de metales de transición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde R_1 es un tert-butilo y R_2, R_3 y R_4 del ligando L' de fórmula (Ib) es H.

17. Proceso para la preparación de un ligando de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R_1 es metilo o tert-butilo es obtenible de 2-bromobenzo[h]quinolina o de 2-clorobenzo[h]quinolina con la preparación de la oxima correspondiente y la subsecuente reducción catalizadora del mismo.

18. Proceso para la preparación de complejos de metal de transición de acuerdo con la reivindicación 4 obtenible mediante la reacción de ligandos derivados de benzo[*h*]quinolina, con un grupo $-CHR_1-NH_2$ en la posición 2, representado por la fórmula (I)

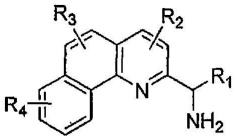


(I)

donde R_1 es H, un grupo alifático o aromático y donde R_2, R_3 y R_4 son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno, grupos alifáticos y aromáticos, átomos de halógeno, grupos alcoxo, grupos nitro, grupos ciano con un precursor de metal de transición en presencia de fosfinas y una base.

19. Proceso para la preparación de los complejos de metales de transición de la reivindicación 18, en donde los precursores de metal para la preparación de los complejos son precursores que contienen fosfinas monodentadas de fórmula MX_2P_n (M = Ru, Os; X = Cl, Br; P = PPh_3; n = 3, 4).

20. El uso de los ligandos derivados de benzo[h]quinolina con un grupo $-CHR_1-NH_2$ en la posición 2 representado por la fórmula (I)

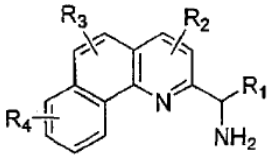


(I)

donde R_1 es H, un grupo alifático o aromático y donde R_2, R_3 y R_4 son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno, grupos alifáticos y aromáticos, átomos de halógeno, grupos alcoxo, grupos nitro, grupos ciano para la preparación de complejos de metales de transición seleccionados a partir de hierro, rutenio y osmio.

21. El uso de los complejos de metales de transición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 16 como catalizadores en reacciones de reducción por transferencia de hidrógeno o con gas hidrógeno.

22. Complejos de metales de transición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 16 obtenible in situ durante la reducción de catalizador mediante la reacción de ligandos derivados de benzo[h]quinolina, con un grupo $-CHR_1-NH_2$ en la posición 2 representado por la fórmula (I)



(I)

donde R_1 es H, un grupo alifático o aromático y donde R_2, R_3 y R_4 son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno, grupos alifáticos y aromáticos, átomos de halógeno, grupos alcoxo, grupos nitro, grupos ciano a un precursor del mismo metal de transición en la presencia de fosfinas y una base.

23. Complejos de metales de transición de acuerdo con la reivindicación 22, en donde los precursores de metal para la preparación de complejos son precursores que contienen fosfinas monodentadas de fórmula MX_2P_n (M = Ru, Os; X = Cl, Br; P = PPh_3; n = 3, 4).