



**Benemérita
Universidad Autónoma de Puebla**

FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA

“Nuevo método de síntesis de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y cloroformiato de metilo catalizada por compuestos de Pd(II) o Pd(0)”

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el Título de:

Licenciatura en Ingeniería Química

Presenta:

MARIO SAMPEDRO CRUZ

Director de Tesis:

**DRA. MA. DEL CONSUELO MENDOZA
HERRERA**

Co-director de Tesis:

DRA. LYDIA MARÍA PÉREZ DÍAZ

Puebla, Pue. Marzo 2021

Agradecimientos

Este trabajo representa todo el esfuerzo que he puesto durante estos 5 años en la Universidad, por eso es importante agradecer a Dios por darme vida, fortaleza y sabiduría para lograr y salir adelante de los obstáculos que se me fueron presentando en este tiempo.

A sí mismo, agradecerle por bendecirme con los mejores padres, Vero y Abel. El esfuerzo y dedicación son acciones que me inculcaron, nunca habrá tantas palabras para agradecer todo lo que me han enseñado y apoyado. Hoy les puedo confirmar que han hecho de mí una persona correcta, con muchos valores, que nunca se dará por vencido ante cualquier obstáculo y que son parte primordial en este logro, en el cual hace varios años atrás nos embarcamos para que se hiciera real. GRACIAS POR TODO. LOS QUIERO MUCHO!!!

Hay personas que a pesar de su edad siempre te dejan enseñanzas y es el caso de mi hermana Cami, a la que le agradezco su apoyo, sus bromas y su amor incondicional hacia a mí. Gracias por hacer los días divertidos. Te quiero mucho.

Hay momentos en los que las palabras nunca serán suficientes para agradecer todo el apoyo y amor a mi abue Celia, que siempre me consiente, ha estado ahí cuando necesito algo, por sus consejos, por animarme, para escucharme y motivarme a lograr todo lo que me propongo. GRACIAS POR TANTO. Te quiero mucho

A mis tíos Gonzalo e Ivon, ya que son parte de este logro, gracias por todo el apoyo y los consejos que me dieron. A mis primos Bony y Gonzalo por estar conmigo durante toda esta etapa, gracias por escucharme, aconsejarme y cuidarme, son parte fundamental en este logro. LOS QUIERO!!!

A mis tías Irma y Lore por siempre apoyarme, por estar al pendiente de mí y preocuparse.

A la Dra. Chelito por permitirme realizar esta investigación a su lado, enseñarme, confiar en mí, por tenerme paciencia, dedicarle tiempo a esto, por los consejos de vida que me dio y por ser un gran ser humano.

A mi alma mater, la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla que tiene grandes profesores que me retaron para sacar lo mejor de mí, que me aconsejaron, me orientaron y apoyaron en mi etapa estudiantil. GRACIAS!

A personas que se volvieron importante en mi vida, Mariela, Zurdo, Pepe Toño, Dani, mis amigos de la uni y de muchos años, por ser auténticos e incondicionales, por siempre apoyarme en todo lo que me propuse, por aconsejarme cuando todo se volvía complicado y por hacerme reír con todas sus locuras.

Índice

ABREVIATURAS.....	i
RESUMEN.....	iv
INTRODUCCIÓN.....	v
OBJETIVOS.....	vii
1. CAPÍTULO ANTECEDENTES.....	1
1.1 Carbamatos.....	2
1.1.1 Generalidades.....	2
1.1.2 Métodos de síntesis.....	6
1.1.2.1 Fosgenación.....	6
1.1.2.2 Carbonilación reductiva de nitroaromáticos.....	7
1.1.2.3 Carbonilación oxidativa de aminas.....	8
1.1.2.4 Uso de carbonatos/bicarbonatos metálicos/no metálicos.....	8
1.1.2.5 Síntesis de carbamatos usando dióxido de carbón.....	9
1.1.3 Aplicaciones.....	9
1.1.4 Estado del arte.....	13
1.2 Química verde.....	18
1.2.1 Catálisis.....	19
1.2.1.1 Generalidades.....	19
1.2.1.2 Catálisis heterogénea.....	20
1.2.1.3 Catálisis homogénea.....	23
1.2.1.3.1 Catalizadores homogéneos de paladio.....	28
1.3 Reacciones de carbonilación.....	30
1.3.1 Carbonilación.....	30
1.3.2 Reacción de carbonilación oxidativa.....	31
2. CAPÍTULO METODOLOGÍA.....	42
2.1 Reactivos e Instrumentación.....	42
2.2 Purificación de THF.....	43
2.3 Obtención de (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato (3).....	44
3. CAPÍTULO DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	50
3.1 Caracterización de la materia prima.....	50
3.1.1 Caracterización por RMN de ¹H y ¹³C de (<i>R</i>)-(-)-2-fenilglicinol (1).....	50
3.1.2 Caracterización por RMN de ¹H y ¹³C de Cloroformiato de metilo (2)....	55
3.2. Síntesis de (<i>R</i>)-metil-(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato (3) catalizada por compuestos de Pd.....	59

3.2.1 Síntesis de (<i>R</i>)-metil-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3) catalizada por compuestos de Pd(II)	59
3.2.2 Síntesis de (<i>R</i>)-metil-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3) catalizada por compuestos de Pd(0)	62
3.3 Caracterización del (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3).....	69
3.3.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H de (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3)	69
3.3.1.1 Espectro de RMN de ¹ H de (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3)	69
3.3.1.2 Análisis de RMN de ¹³ C de (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3)	73
3.3.2 Estudio de difracción de rayos-X de cristal único de (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato.....	76
3.3.3 Determinación del punto de fusión de (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3)	77
3.3.4 Polarimetría de (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3)	77
3.3.5 Espectro Infrarrojo de (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3)	77
3.4 Determinación de parámetros óptimos para la obtención del (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3)	79
3.4.1 Efecto de la carga de catalizador en peso mol%	79
3.4.2 Efecto de la relación molar del (<i>R</i>)-(-)-2-fenilglicinol y cloroformiato de metilo	81
3.4.3 Efecto de la temperatura y tiempo de reacción para la obtención del (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3)	83
3.4.4 Caracterización de 4-feniloxazolidina (6) por medio de RMN de ¹ H y ¹³ C	86
3.4.5 Propuestas de ciclo catalítico para la formación de (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3) y 4-feniloxazolidina (6)	90
3.4.5.1 Propuesta A	90
3.4.5.1 Propuesta B	93
CONCLUSIONES.....	96
CONSIDERACIONES A FUTURO	97
BIBLIOGRAFÍA	99
ANEXOS	105

ABREVIATURAS

°C	Grado centígrado
¹³ C	Carbono 13
¹ H	Isotopo de Protón
Å	Amstrongs
λ	Longitud de onda
AA	Amino alcohol
Adit.	Aditivo
ACN	Acetonitrilo
AgOAc	Acetato de plata
Ar	Argón
Al ₂ O ₃	Óxido de Aluminio
CCF	Cromatografía en Capa fina
Cr ₂ O ₃	Óxido de Cromo
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
C ₄ H ₈ O ₂	Acetato de Etilo
C ₆ H ₁₄	Hexano
[Pd(Cl) ₂ (COD)]	Dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio(II)
CaH ₂	Hidruro de calcio
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de Metilo
Cl	Cloro
CHCl ₃	Cloroformo
ClCOOCH ₃	Cloroformiato de metilo
CO	Monóxido de carbono
Co	Cobalto
COCl ₂	Fosgeno
CO ₂	Dióxido de carbono
CuCl ₂	Cloruro de Cobre(II)
DCE	1,2-Dicloroetano
DMC	Carbonato de dimetilo
Disv.	Disolvente
DMSO	Dimetilsulfóxido
Eq.	Equivalentes
Fe	Hierro
g	Gramos
H	Hidrógeno
HCl	Ácido Clorhídrico
h	Horas
(H ₂ N-COOH)	Ácido carbámico
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HF	Ácido fluorhídrico
Ir	Iridio
K	Grados Kelvin
KO ⁺ Bu	Terbutóxido de potasio
K ₂ CO ₃	Carbonato de Potasio
KHF ₂	Bifluoruro de potasio
K ₃ PO ₄	Fosfato de potasio

kPa	Kilopascal
LiCl	Cloruro de litio
M	Peso molecular
M'	Precursor de catalizador
M.	Catalizador activado
M''	Producto de desactivación
M.I	Intermediario
M.S'	Especies fuera del ciclo
MHz	Mega Hertz
Mn	Manganeso
MPa	Megapascal
mL	Mililitro
mg	Miligramo
N	Nitrógeno
Ni	Níquel
NO	Monóxido de nitrógeno
NO₂	Dióxido de nitrógeno
ⁿBuNH₂	Butilamina
O₂	Oxígeno
OH	Grupo Hidroxilo
Os	Osmio
P	Fósforo
P.	Producto
Pd	Paladio
Pd(0)	Paladio (estado de oxidación 0)
Pd(II)	Paladio (estado de oxidación +2)
PdBr₂	Bromuro de Paladio(II)
Pd(OAc)₂	Acetato de Paladio(II)
Pd[(C₆H₅)₃P]₄	Tetraquis(trifenilfosfina)Paladio(0)
[Pd(C₃H₅)Cl]₂	Dímero de cloruro de alilpaladio(II)
PdCl₂	Cloruro de Paladio(II)
PdCl₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂	Bis-(4-triclorofenil)fosfinabicloropaladio(II)
Pd₂(dba)₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
PPh₃	Trifenilfosfina
Pt	Platino
Rev.	Reversible
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rh	Rodio
Re	Renio
Ru	Rubidio
S.	Sustrato
(sc)	Super crítico
SO₂	Óxido de azufre(IV)
SO₃	Óxido de azufre(VI) o Trióxido de azufre
Sn	Estaño
T	Temperatura
TA	Temperatura Ambiente
Tc	Tecnecio
T_b	Temperatura de burbuja
T_f	Temperatura de fusión

THF	Tetrahidrofurano anhidrido
TMS	Tetrametilsilano
TR	Temperatura de Reflujo
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Espectoscopia ultravioleta-visible
Zn	Zinc

RESUMEN

En el presente trabajo se realizó un estudio para la síntesis de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato a través de catálisis homogénea entre (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y cloroformiato de metilo, utilizando THF como medio de reacción y catalizadores a base de Paladio(II) y (0) como son: (Bis-(4-triclorofenil)fosfinabicloropaladio(II) [PdCl₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂], Dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio(II) [PdCl₂(COD)], Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) [Pd₂(dba)₃] y Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(P(C₆H₅)₃)₄]. Es importante mencionar que el compuesto [PdCl₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂] fue preparado dentro de nuestro grupo de trabajo, teniendo así especial interés en conocer su actividad como catalizador en distintas reacciones químicas.

Por otro lado, se llevó a cabo el estudio variando algunos parámetros como son: relación molar, carga de catalizador, temperatura y tiempo de reacción con la finalidad de determinar las mejores condiciones de reacción para la obtención del carbamato. Esto condujo a porcentajes de conversión del 11 al 90 % y rendimientos de 0.7% a 42.2%. El producto, (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato, fue separado por cromatografía en columna y caracterizado mediante RMN de ¹H y ¹³C, difracción de rayos-X de cristal único, espectroscopia infrarroja, polarimetría y punto de fusión. En el estudio de los parámetros, se obtuvo un producto identificado como 4-feniloxazolidina mediante RMN de ¹H y ¹³C.

Así mismo, cabe resaltar que los resultados obtenidos permitieron la realización de dos propuestas del ciclo catalítico para explicar la formación de los compuestos 4-feniloxazolidina y (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día el mundo está sufriendo muchos cambios, los cuales se vuelven oportunidades para los ingenieros químicos. La industria química se ha dado a la tarea de mejorar sus procesos para disminuir los daños que estos ocasionan al ambiente, convirtiéndolos en procesos sustentables. Los productos de mayor uso como lo son los productos farmacéuticos, fertilizantes, polímeros, entre otros, se están estudiando constantemente, un claro ejemplo son los intermediarios para la fabricación de productos farmacéuticos y pesticidas, los carbamatos, los cuales se han vuelto de gran importancia por su actividad biológica y su aplicación en diferentes áreas farmacéuticas como anticáncer, anti-VIH, anticoagulante entre otros.

Algunas opciones para lograr esto, es simplificando los pasos de las reacciones químicas y utilizando reactivos menos tóxicos. Como respuesta a esta búsqueda, ha surgido como una alternativa el uso de reacciones de catálisis homogénea ya que permite reutilizar algunos reactivos, haciendo reacciones más amigables al ambiente y a la salud debido a que se ocupan condiciones más suaves (60°C y 10 a 60 bar).

La catálisis homogénea ha ido creciendo en importancia ya que modifica la velocidad de la reacción mediante un catalizador, este se presenta en la misma fase que los reactivos, también estas reacciones permiten recuperar y reutilizar el catalizador lo que ayuda a ser procesos más sustentables.

Los principales metales que se ocupan en estos catalizadores son el Paladio, Níquel, Cobre y Platino ya que presentan una buena actividad catalítica y selectividad. En mayor medida los catalizadores a base de Paladio han incrementado su uso por su gran versatilidad en diferentes tipos de reacciones para la producción de intermediarios farmacéuticos, síntesis de químicos, entre otros.

Con base en lo anterior, el objetivo del presente trabajo es desarrollar un nuevo método de síntesis de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato a través de catálisis homogénea entre (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y cloroformiato de metilo, utilizando THF como disolvente orgánico y catalizadores de Paladio(II) y

Paladio(0). Esto con la finalidad de encontrar una ruta alternativa que contribuya a mejorar la síntesis y que disminuya el impacto ambiental actual.

OBJETIVOS

Objetivo General

Desarrollar un nuevo método de síntesis de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato, utilizando catalizadores a base de Paladio(0) y Paladio(II), en presencia de un disolvente orgánico.

Objetivos Particulares

- Realizar las reacciones entre (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y cloroformiato de metilo empleando como catalizadores Paladio(0) y Paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4})_3)_2$ y $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{COD})]$).
- Purificar el producto obtenido por medio de cromatografía en columna, placas preparativas y/o filtración.
- Identificar el producto por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C y por difracción de Rayos-X de cristal único, en caso de ser posible.
- Determinar las condiciones de reacción óptimas a través de la variación de algunos parámetros como son relación molar, temperatura y tiempo de reacción.
- Determinar los porcentajes de conversión por medio de RMN de ^1H .



Capítulo 1
Antecedentes

1.1 Carbamatos

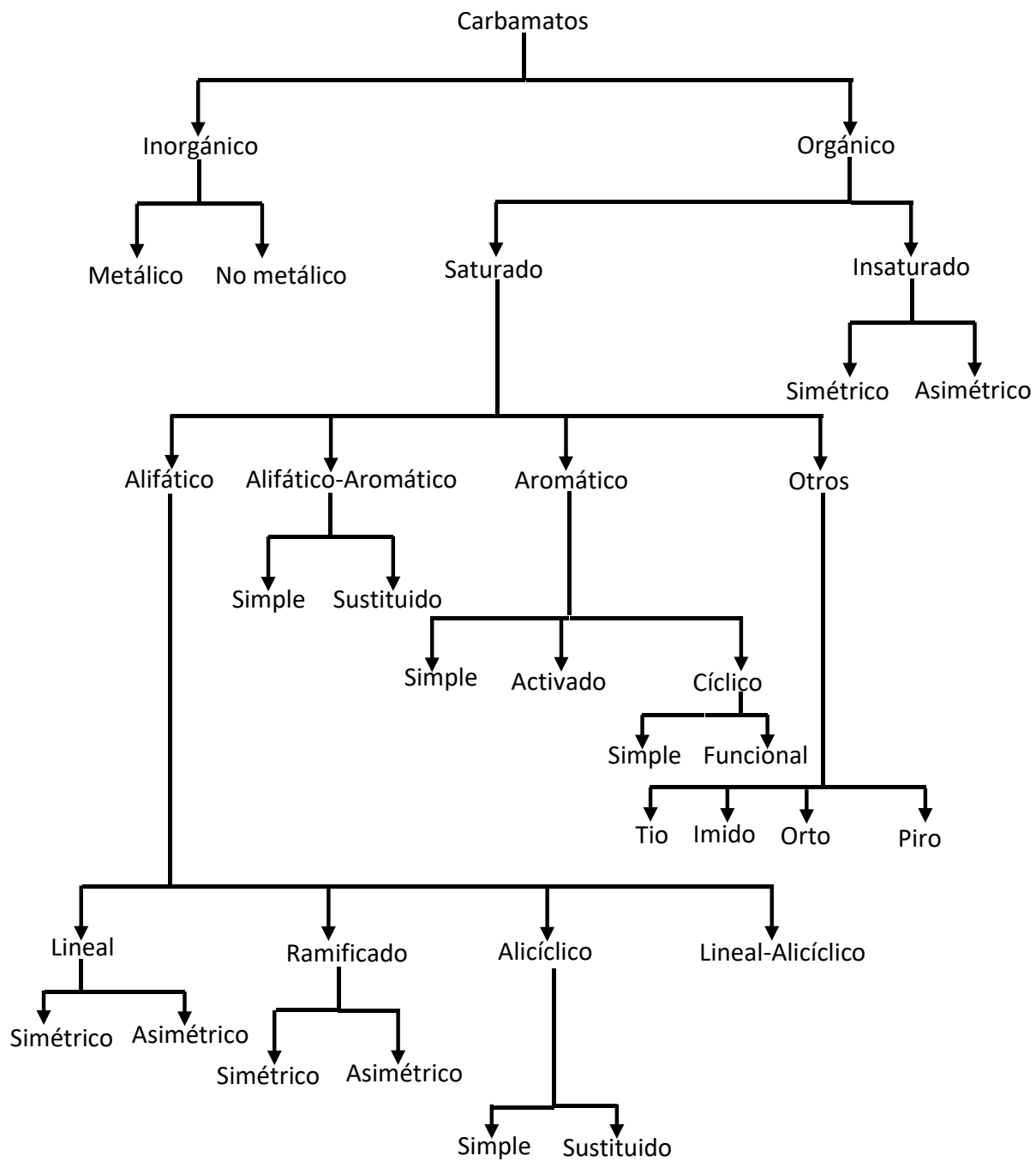
1.1.1 Generalidades

Los carbamatos son importantes componentes en química orgánica por su considerable actividad biológica.¹ Estos compuestos son derivados del ácido carbámico inestable ($\text{H}_2\text{N-COOH}$), que se obtiene mediante la sustitución de las fracciones amino y carboxilo con diversos tipos de estructuras, se identifican por la presencia del enlace O-CO-NH- , cuando el grupo carbamato está unido a cualquier átomo inorgánico ya sea metálico o no metálico se denominan carbamatos inorgánicos.²

Desde hace algunos años, se ha intensificado en la industria la búsqueda por encontrar nuevos métodos ecológicos para la obtención de carbamatos, los cuales permiten reducir el uso de productos tóxicos y emisiones al medio ambiente, ya que los métodos existentes son mediante acoplamiento de aminas con fosgeno y sus derivados.³ El mayor problema de estos métodos es que el fosgeno es un material muy tóxico y corrosivo provocando que las reacciones sean muy peligrosas, por lo que se ha optado utilizar el CO_2 debido a que es una materia prima que se encuentra en gran cantidad y se utiliza como fuente de carbonilo.⁴

Los carbamatos han sido de gran interés, e investigadores de todo el mundo han realizado estudios detallados con respecto a las reacciones que involucran a estos compuestos.⁵ Entre las posibles alternativas, solo tres parecen tener el potencial para una aplicación a gran escala, la carbonilación reductiva de los compuestos nitroaromáticos, la carbonilación oxidativa de las aminas y la reacción de las aminas con dimetilcarbonato.⁴

Los carbamatos se clasifican en dos grupos principales: orgánicos e inorgánicos, dependiendo de su estructura como se muestra en el **Esquema 1**. De estos, los grupos más importantes son los compuestos asimétricos, ampliamente utilizados,¹ pero también se pueden dividir en carbamatos complejos o simples, el carbamato simple que más se conoce es el carbamato de etilo o uretano, en la **Tabla 1.1.1** se muestran otros carbamatos simples.



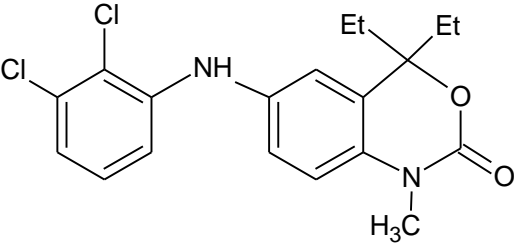
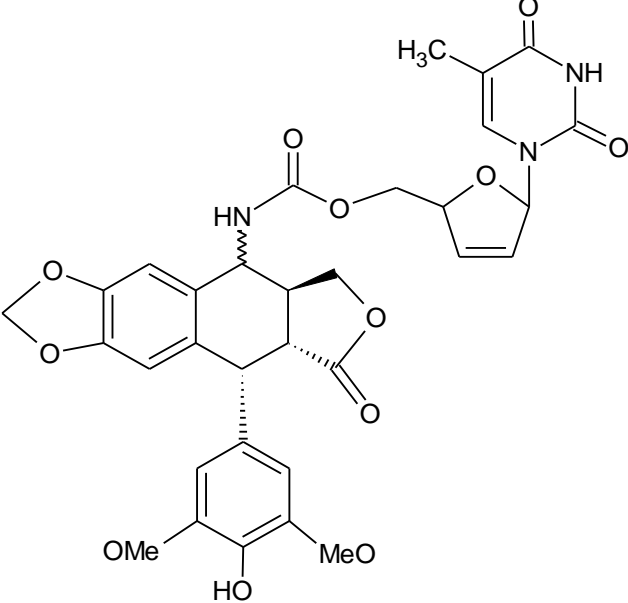
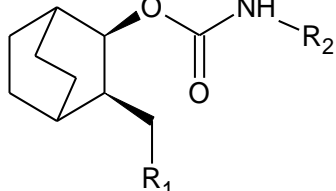
Esquema 1. Clasificación de los carbamatos.²

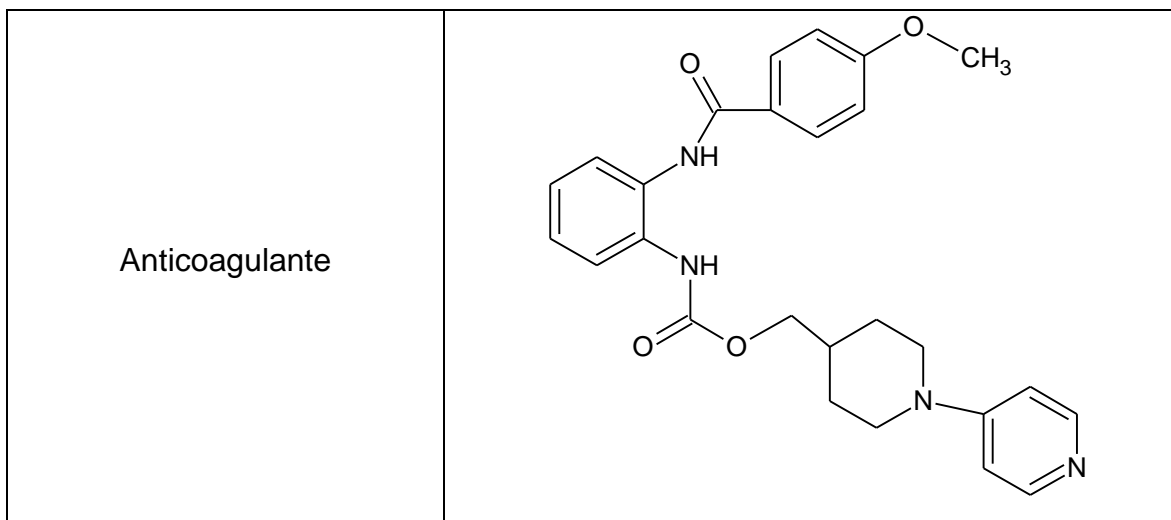
Tabla 1.1.1 Propiedades de carbamatos. ⁵						
Sustituyente (R ₁ /R ₂)	Fórmula (R ₂ N-COOR ₁)	M (g/mol)	T _f	T _b a 101.3 kPa	Densidad g/cm ³	Estado a 20°C
Metilo/H ₂	H ₂ N-COOCH ₃	75.07	54	177	1.136 (56°C)	Sólido
Etilo/H ₂	H ₂ N-COOC ₂ H ₅	89.09	48.1	185	1.0599 (48.2°C)	Sólido
<i>n</i> -propilo/H ₂	H ₂ N-COOC ₃ H ₇	103.12	60	196		Sólido
Isopropilo/H ₂	H ₂ N-COOCH(CH ₃) ₂	103.12	92.4	181 (94.6 kPa)	0.995 (66°C)	Sólido
<i>n</i> -butilo/H ₂	H ₂ N-COOC ₄ H ₉	117.15	54	204		Sólido
Isobutilo/H ₂	H ₂ N- COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	117.15	67	207	0.947 (77.7°C)	Sólido
<i>n</i> -pentilo/H ₂	H ₂ N-COOC ₅ H ₁₁	131.17	55.5 -62.5	116.7 (1.73 kPa)	-	Sólido
<i>n</i> -hexilo/H ₂	H ₂ N-COOC ₆ H ₁₃	145.20	65	-	-	Sólido
Fenilo/H ₂	H ₂ N-COOC ₆ H ₅	137.14	143	-	1.079 (60°C)	Sólido
Metilo/metilo	CH ₃ NH-COOCH ₃	89.09	-	158(101.9 kPa)	1.065	Líquido
Metilo/etilo	C ₂ H ₅ NH-COOCH ₃	103.12	-	165(102.4 kPa)	-	Líquido
Metilo/(metil) ₂	(CH ₃) ₂ N-COOCH ₃	103.12	-	131	1.012 (15°C)	Líquido
Etilo/(metil) ₂	(CH ₃) ₂ N-COO C ₂ H ₅	117.15	-	147	0.972 (15°C)	Líquido
1-Naftilo/metilo	CH ₃ NHCOOC ₁₀ H ₇	201.22	142	Descomp.	-	Sólido

M: Peso molecular, T_f: Temperatura de fusión (°C), T_b: Temperatura de burbuja (°C)

Los carbamatos se han vuelto indispensables para la vida humana ya que han contribuido a enfrentar y disminuir enfermedades. En el **Tabla 1.1.2** se presentan algunos ejemplos de los carbamatos que actualmente forman parte de nuestra vida cotidiana.

Tabla 1.1.2. Ejemplos de carbamatos utilizados en el área farmacéutica.²

Nombre	Estructura
Antiprogestacional	
Anti-VIH	
Activo-Sistema central nervioso	



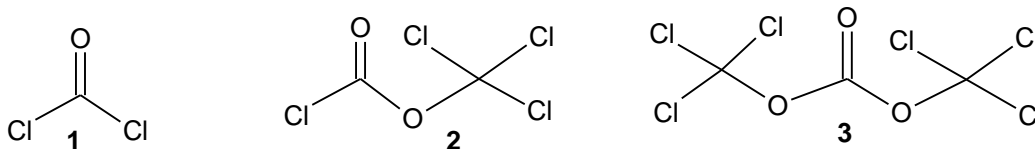
1.1.2 Métodos de síntesis

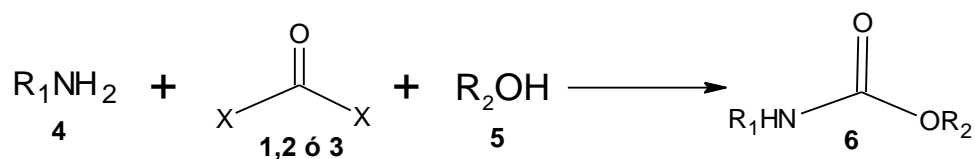
En la actualidad existen diversos métodos de preparación para los carbamatos, la fosgenación de aminas es la principal tecnología empleada para la producción comercial,⁶ pero las investigaciones se han enfocado en encontrar procesos sin fosgenación debido a que es un proceso tóxico.

A continuación, se mencionan brevemente algunos métodos de síntesis más comunes para los carbamatos.

1.1.2.1 Fosgenación

El nombre de este método es debido al uso del fosgeno (**1**) (COCl_2), el cual es un gas incoloro tóxico,⁷ por esta razón, actualmente se usan difosgeno (**2**) y trifosgeno (**3**), ya que son más seguros que (**1**). El proceso ofrece la posibilidad de unir dos unidades nucleofílicas al mismo átomo de carbono,² haciéndolo muy útil para la síntesis de estos compuestos, para completar el proceso es necesario una amina (**4**) y un alcohol (**5**) para hacer el equivalente carbonilo y así obtener un carbamato (**6**), **Esquema 2**.^{8,9}





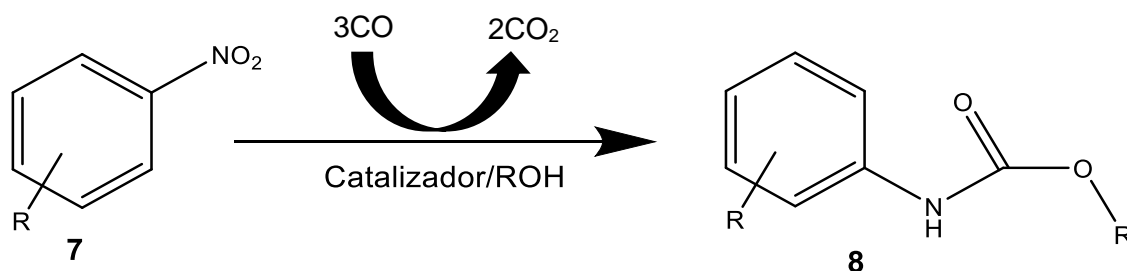
Esquema 2. Fosgenación de una amina ($\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Alquilo}$).

La fosgenación se puede llevar a cabo tanto en fase líquida como gaseosa. La primera presenta una serie de ventajas técnicas en la puesta en práctica frente a la fosgenación en fase líquida, en particular una mayor selectividad, una menor retención de fosgeno tóxico, así como menores costos de inversión y energía.¹⁰

1.1.2.2 Carbonilación reductiva de nitroaromáticos

Otra alternativa que se ha investigado es la carbonilación reductiva de nitroaromáticos, puesto que en la presencia de un alcohol o amina se pueden formar carbamatos o ureas.¹¹ La reacción de carbonilación es exotérmica y se usan catalizadores de paladio, rutenio, y en menor grado rodio, aunque también existen reportes con hierro, iridio y platino por su actividad en la reacción.²

Para los sistemas catalíticos más activos de la carbonilación reductora de nitroarenos para dar carbamatos y ureas, el nitroareno se reduce de forma inmediata a la anilina correspondiente, que se carbonila en una etapa posterior. En la etapa de carbonilación, el catalizador se reduce y está listo para ser re-oxidado por el nitroareno.⁴ Este proceso ayuda en la producción de isocianatos de arilo, los cuales generan junto con un alcohol y un metal la producción de un carbamato.² En el **Esquema 3** se observa la reacción general de este método.



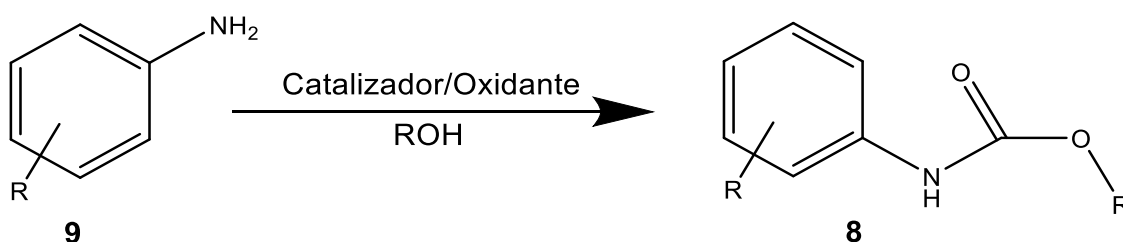
Esquema 3. Carbonilación reductiva de nitroaromáticos.

1.1.2.3 Carbonilación oxidativa de aminas

La carbonilación oxidativa de las aminas ofrece una ruta inmensamente atractiva para la síntesis de ureas y carbamatos sustituidos, debido a las materias primas baratas y abundantes disponibles utilizadas en esta ruta, aparte de que requiere condiciones de temperatura más suaves (373–423 K).^{6,12,13}

Esta técnica en comparación con la carbonilación reductiva, puede aplicarse tanto a aminas aromáticas como alifáticas. La etapa de carbonilación es la misma en ambos procesos. La principal diferencia entre ellos es que el oxidante en la primera es el nitroareno y se agrega un oxidante por separado (en la mayoría de los casos oxígeno molecular, posiblemente en forma de aire) en el caso de la oxidativa.¹⁴

Los catalizadores metálicos usados durante la carbonilación oxidativa son paladio, platino y haluros de metales alcalinos o CO, cobre y rodio.² También esta técnica utiliza sustitutos tales como carbonatos orgánicos, CO₂ y el propio CO como la fuente del resto del grupo carbonilo¹³ como se muestra en el **Esquema 4**.

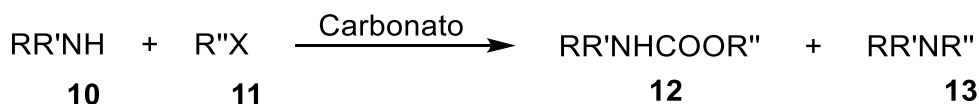


Esquema 4. Carbonilación oxidativa de aminas.

Esta metodología es parte fundamental de esta tesis, por lo cual se retomará más adelante.

1.1.2.4 Uso de carbonatos/bicarbonatos metálicos/no metálicos

Los carbonatos orgánicos se clasifican como solventes apróticos polares no inflamables, no tóxicos y uno de los electrolitos de materiales verdes más importantes para baterías secundarias.¹⁵ Una variedad de carbonatos de metal, como son: carbonato de potasio, de sodio y de cesio han sido usados solos y en combinación con diferentes sistemas catalíticos² (**Esquema 5**).



Esquema 5. Carboxilación de amina con carbonato orgánico (R=R'=R''=alquilo).

1.1.2.5 Síntesis de carbamatos usando dióxido de carbón

El dióxido de carbono (CO₂) es una materia prima fácilmente disponible porque es abundante, económico, no tóxico, no inflamable y renovable.^{16,17} Trabajos anteriores también han demostrado que el uso de CO₂ como disolvente junto con catalizadores eficientes puede reducir considerablemente el impacto ambiental de muchos procesos.¹⁸ Sin embargo, el principal inconveniente de utilizar CO₂ es su alta estabilidad termodinámica y su inercia cinética.¹⁹

La síntesis de carbamato usando diversas formas de dióxido de carbono, como gaseoso, electroquímico y supercrítico, se ha logrado en los últimos años empleando una diversidad de reactivos y sistemas catalíticos.²

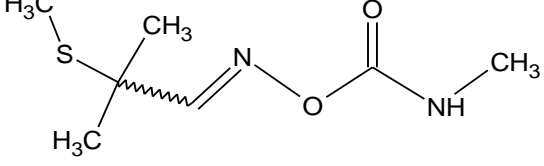
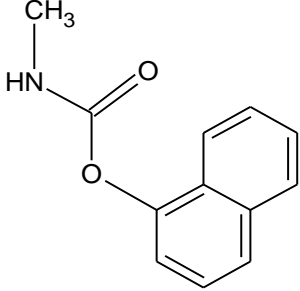
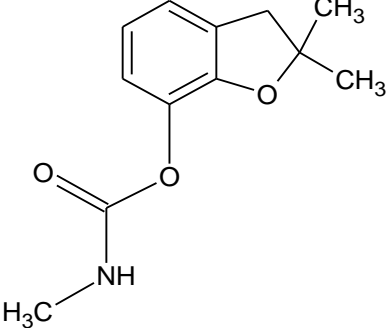
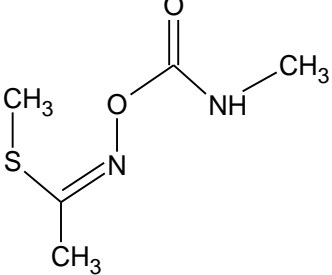
La reacción entre las aminas y el CO₂ conduce a ácidos carbámicos transitorios que pueden ser atrapados in situ por un alcohol. El carbamato resultante podría finalmente ser escindido en el isocianato y alcohol deseado, los cuales pueden ser reciclados.²⁰

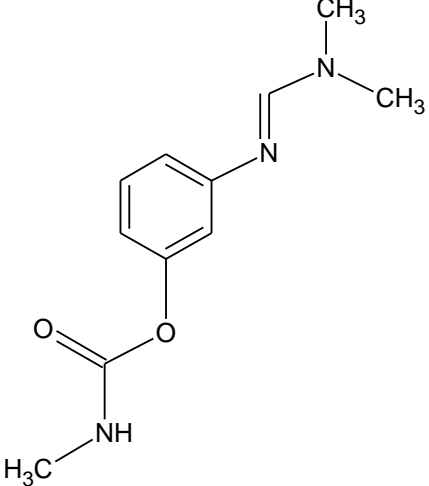
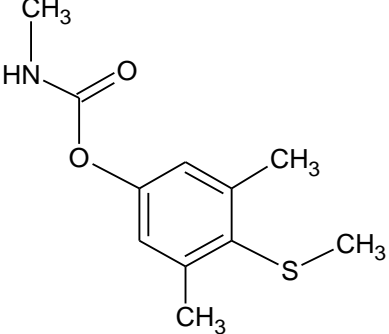
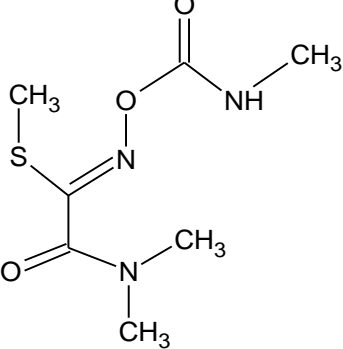
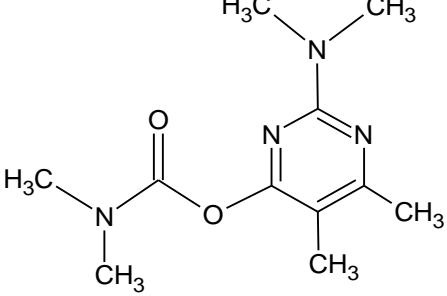
1.1.3 Aplicaciones

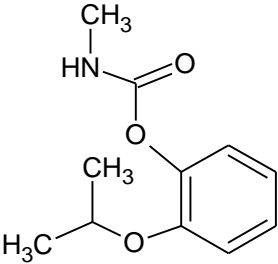
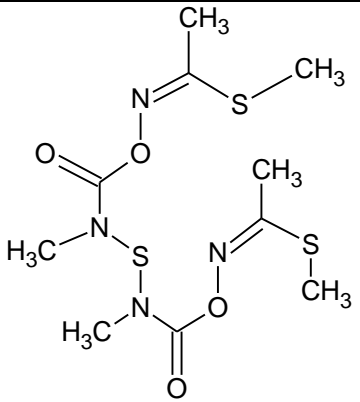
Los carbamatos se utilizan principalmente como agentes de protección de cultivos, jardines, hogares y oficinas de insectos y productos farmacéuticos, así como para proteger a humanos y animales de parásitos externos.^{5,21,22}

Un ejemplo de esto es el pirimicarb (2-dimetilamino-5,6-dimetilpirimidin-4-ildimetilcarbamato), el cual es un insecticida dimetilcarbamato con actividad de contacto y sistémica, se usa ampliamente contra los áfidos en la agricultura y el cultivo de frutas. Ha sido clasificado como moderadamente peligroso (Clase II) por la Organización Mundial de la Salud (OMS).²³ En la **Tabla 1.1.3** se muestran algunos ejemplos de carbamatos más comunes utilizados como insecticidas.

Tabla 1.1.3. Información general de algunos carbamatos empleados como insecticidas.

Nombre común	Clase de carbamato <i>N</i> -Metil	M (g/mol)	Estructura química
Aldicarb	Oxima	190.26	
Carbaril	Ariilo	201.20	
Carbofurano	Ariilo	221.25	
Metomilo	Oxima	162.21	

Formentanato	Arilo	221.26	
Metiocarb	Arilo	225.31	
Oxamil	Oxima	219.26	
Pirimicarb	Arilo	238.29	

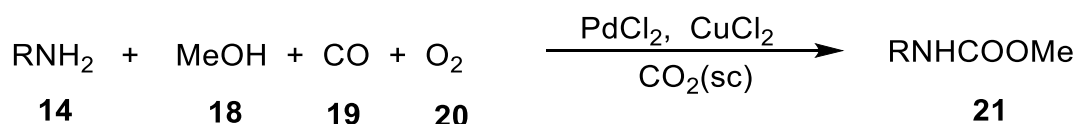
Propoxur	Arilo	203.24	
Tiodicarb	Oxima	354.47	

En 1869, Josef Von Mering y Oswald Schmiedeberg en la Universidad de Estrasburgo descubrieron el carbamato de etilo (uretano) como un hipnótico débil y no irritante. La hipótesis detrás de su descubrimiento fue que el uretano se descompondría en el cuerpo en etanol y a los estimulantes respiratorios como dióxido de carbono y amoníaco, proporcionando un hipnótico seguro. Sin embargo, el carbamato de etilo puro era el agente hipnótico.²⁴

Algunos carbamatos son inhibidores de la colinesterasa, tales como rivastigmina, neostigmina y fisostigmina. La acetilcolina es un neurotransmisor liberado en las articulaciones músculo-nerviosas. Las colinesterasas son enzimas que descomponen la acetilcolina, haciendo que los músculos se relajen, siendo muy eficaz en el tratamiento de las demencias asociadas con las enfermedades de Parkinson y Alzheimer.^{6,25}

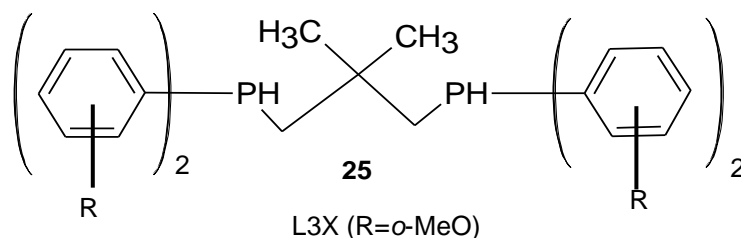
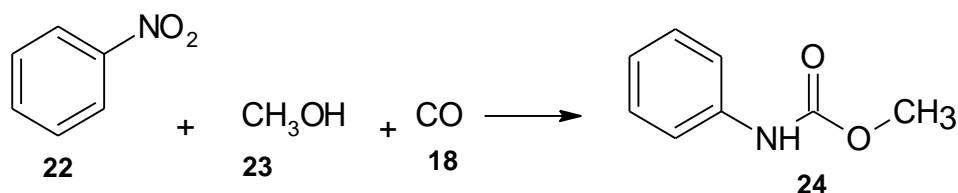
Otros carbamatos se han mezclado con sustancias como la celulosa para desarrollar membranas que puedan ser ocupadas para la separación del agua, algunas han sido probadas con mezclas agua/aceite, logrando una efectividad del 100%.²⁶

la cantidad de metanol para incrementar el rendimiento, esta reacción tuvo altos rendimientos desde el 80 % al 99 % (**Esquema 8**).³⁰



Esquema 8. Reacción de carbonilación con $\text{CO}_2(\text{sc})$ (R=alquilo).

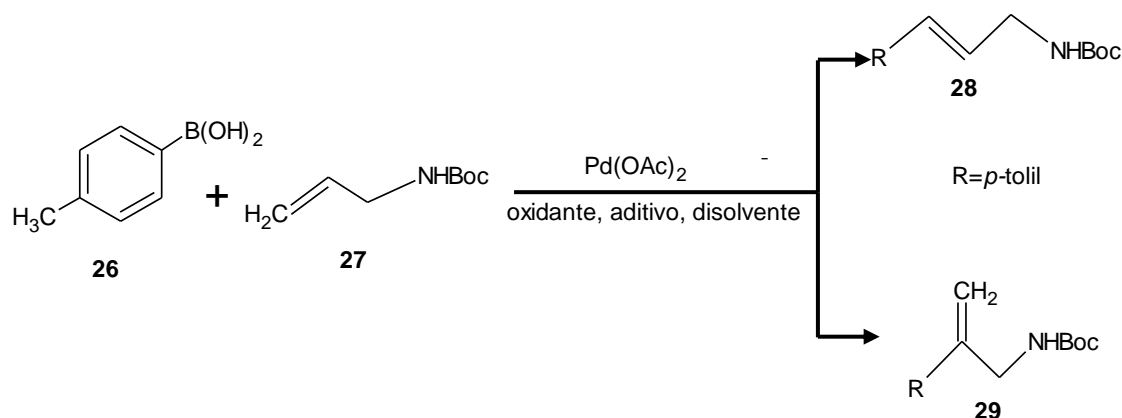
En el 2011, Mooibroek, y su grupo de investigación reportaron una serie de pruebas para la carbonilación de nitrobenceno en metanol con complejos de paladio bidentados con ligantes de fosfina ($\text{P}_2\text{Pd}=\text{NPh}$). Estas pruebas las llevaron a cabo bajo condiciones estrictamente anhidras y con reactivos pre-secados, el ligante que dio mejores resultados fue *o*MeOL3X. Este método les permitió obtener metilfenilcarbamato (**24**) y otros productos (ureas, azobenceno, carbonato de dimetilo), observando que la mayor actividad fue utilizando catalizadores que contienen ligantes *orto*-metoxi, los cuales mejoran la selectividad hacia el metilfenilcarbamato (**Esquema 9**).³¹



Esquema 9. Reacción de carbonilación de nitrobenceno con complejos de fosfina bidentados de paladio.

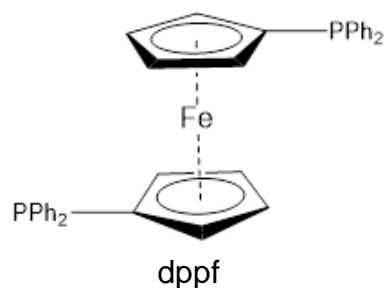
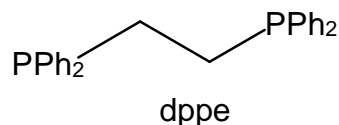
En 2013, Zhang y colaboradores utilizaron la arilación oxidativa de Heck con un catalizador de paladio en diferentes disolventes (acetona, DMSO, DMF, CH_3CN , H_2O), también probaron diversos oxidantes (O_2 , Ag_2SO_4 , AgNO_3 , AgOAc , CuF_2 ,

entre otros) y aditivos (KHF_2 , KF , CsF y CH_3COOH) a $60\text{ }^\circ\text{C}$ y 8 horas de reacción para obtener algunos carbamatos. Este procedimiento condujo a rendimientos variados (0-95 %), las reacciones con mayores rendimientos les permitió detectar los mejores reactivos, siendo la acetona, AgOAc como oxidante y KHF_2 como aditivo las condiciones que generaron los mayores rendimientos (73 al 96 %). La reacción procedió de forma altamente regio- y estereoselectiva en condiciones suaves en ausencia de ligante (**Esquema 10**).³²

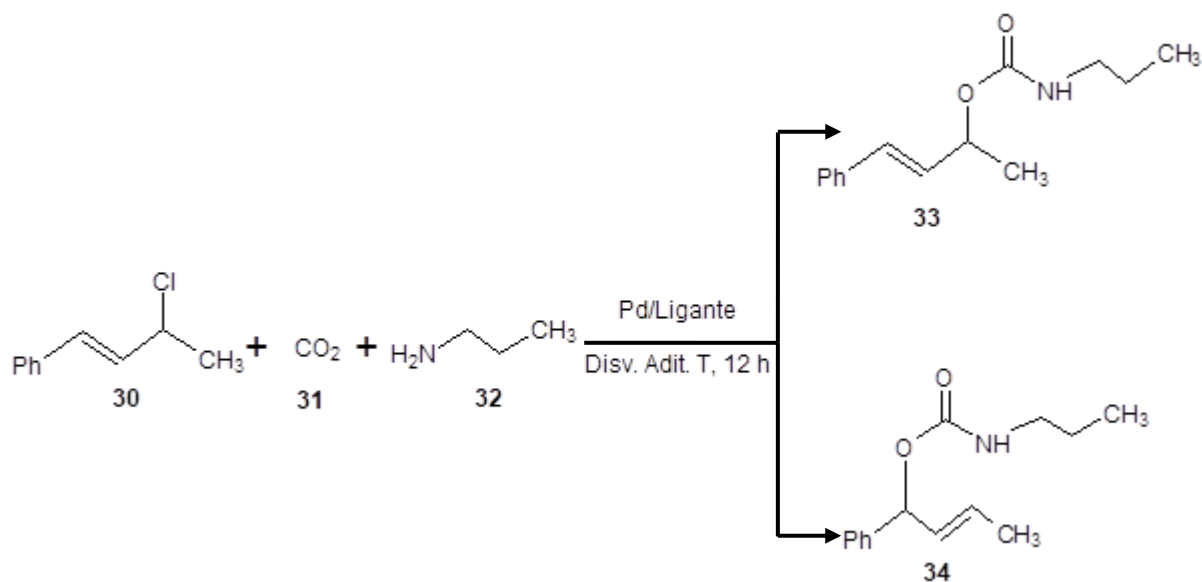


Esquema 10. Reacción de arilación oxidativa de Heck para la síntesis de **(28)** (Boc=*ter*-butiloxicarbonilo).

En el 2015, Cai y su grupo de trabajo realizaron una síntesis de carbamatos de alilo mediante aminas, CO_2 y cloruros de alilo en catalizadores de paladio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$), en presencia de disolventes como THF, 1,2-dicloroetano o tolueno, obteniendo rendimientos bajos (18-39 %) pero alta regioselectividad. Para mejorar la reacción utilizaron bases como Cs_2CO_3 , LiCl , 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y K_3PO_4 y probaron diferentes ligantes como 1,2-bis(difenilfosfenilo)etano (ddpe) y 1,1'-bis(difenilfosfenilo)ferroceno (dppf) (**Esquema 11**), con esto observaron que el catalizador que condujo a rendimientos más altos fue $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con THF, K_3PO_4 y dppf logrando hasta 62 %, con una regioselectividad en los productos de 99:1 a favor de **33** (**Esquema 12**).³³

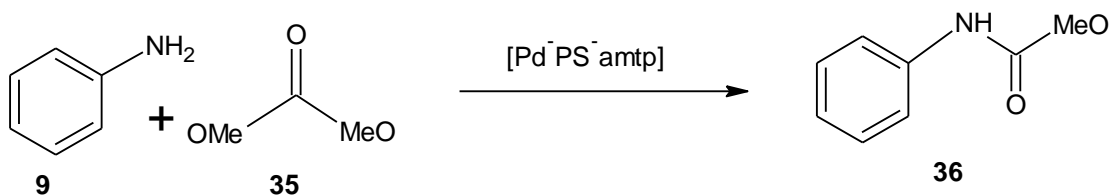


Esquema 11. Estructuras de ligantes ocupados en la síntesis de carbamatos de alilo.



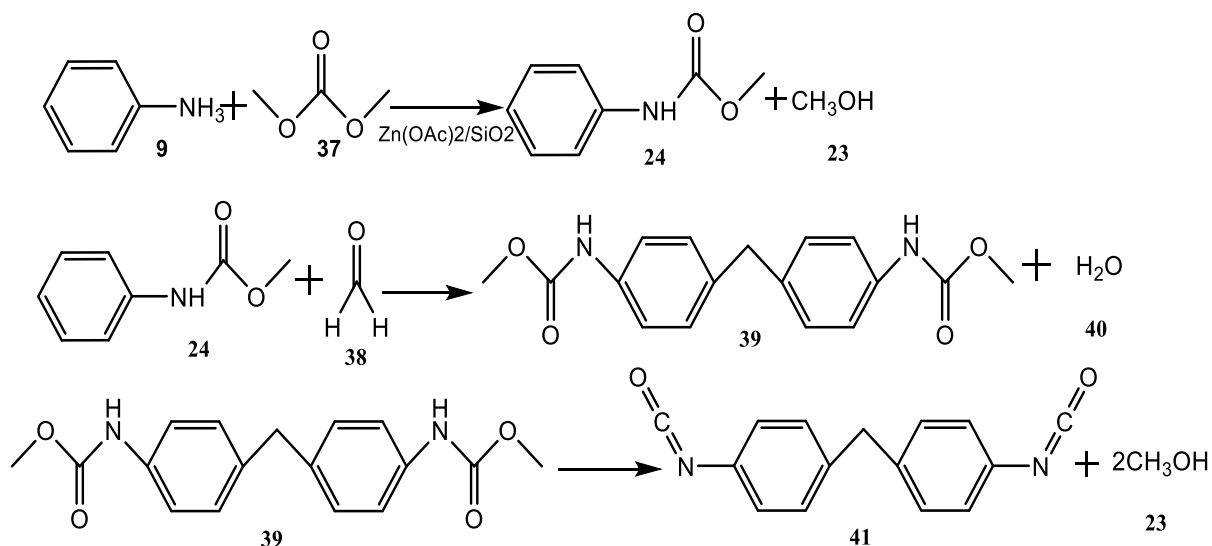
Esquema 12. Reacción de síntesis de carbamatos de alilo para obtener 33.

En el 2019, Ghosh y colaboradores evaluaron la actividad del catalizador [Pd-PS-2-aminotiofenol] en una reacción con una variedad de arilaminas (anilina) y carbonato de dimetilo. En primer lugar, realizaron reacciones sin catalizador y a pesar de que extendieron el tiempo no obtuvieron producto. Después usaron el catalizador y tras varios experimentos encontraron las condiciones ideales, siendo estas, calentamiento a 50°C durante 2 h con una relación molar 1:5 (**9:35**), las cuales permitieron alcanzar el 100 % de conversión y >99 % de selectividad (**Esquema 13**).³⁴



Esquema 13. Reacción de síntesis de **9** y **35** con Pd-PS-amp (amp=aminotiofenol).

En el mismo año, Li y colaboradores ocuparon catalizadores soportados de zinc para mejorar los problemas que se tienen en la separación ocasionada en la catálisis homogénea, estos fueron $Zn(OAc)_2/AC$ y $Zn(OAc)_2/SiO_2$, siendo este último el que mayor estabilidad tuvo para la producción de fenilcarbamato de metilo. En esta investigación obtuvieron rendimientos del 93.8% a 98.1% y una selectividad del 78% al 98%. Estos experimentos tuvieron la finalidad de producir diisocianato de difenilmetano, un isocianato importante para la síntesis de poliuretano. En el **Esquema 14** se presenta la ruta sintética que siguieron para obtener el diisocianato.³⁵



Esquema 14. Reacción de síntesis para la producción de diisocianato de difenilmetano (**41**).

Aunque en la actualidad existen diversos métodos para sintetizar carbamatos, es de interés para los investigadores buscar nuevos métodos y optimizar los ya existentes, con la finalidad de encontrar rutas limpias que permitan obtener carbamatos de impacto en la industria, como el metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato

el cual tiene relevancia en el área farmacéutica. De acuerdo a estudios se ha encontrado que una alternativa viable para la obtención de este compuesto es la catálisis homogénea.

1.2 Química verde

Los químicos e ingenieros químicos actualmente enfrentan el desafío de desarrollar nuevos productos, procesos y servicios que sirven tanto a la sociedad, a la economía y tiene beneficios ambientales, por lo que es necesario reducir la cantidad de las materias primas utilizadas y la intensidad energética de los procesos y productos químicos para minimizar o eliminar la emisión de productos químicos nocivos en el medio ambiente y extender la durabilidad y reciclabilidad de los productos.³⁶

Es por esto que surge el concepto de química verde en 1990 por Anastas y Warner, a partir de este suceso han surgido grandes investigaciones en esta rama, logrando así definir los principios básicos que se deben tener para realizar procesos verdes, los principios se observan a continuación:^{36,37}

- Prevenir el desperdicio.
- Diseño de productos químicos más seguros.
- Diseño de síntesis químicas menos peligrosas.
- Uso de materias primas renovables.
- Uso de catalizadores, no reactivos.
- Evitar la formación de derivados o intermediarios químicos.
- Maximizar la economía del átomo.
- Usar disolventes y condiciones de reacción más seguros.
- Incrementar la eficiencia energética.
- Diseñar productos químicos que se degraden al final de su uso.
- Analizar en tiempo real la contaminación para prevenirla
- Minimizar la posibilidad de accidentes.

Estos principios han servido para que se desarrollen nuevos métodos o productos que ayuden al medio ambiente y a la economía, como, por ejemplo: el biocombustible. A partir de estos principios, el uso de catalizadores ha incrementado en la industria, ya que puede aumentar la velocidad de una reacción o puede ocuparse en varias ocasiones el catalizador. Es por esto que el presente trabajo busca apoyarse de la química verde para lograr un proceso menos tóxico, más rentable y amigable con el medio ambiente.

1.2.1 Catálisis

1.2.1.1 Generalidades

La catálisis se ha convertido en un tema de interés para la industria y los investigadores, la innovación catalítica es la clave en el desarrollo de nuevas tecnologías y puede llevar a una mayor productividad, seguridad industrial, un ambiente limpio y ahorro de energía, sus diversas aplicaciones han permitido que reciba muchas definiciones unas más precisas que otras.^{38,39}

El término catálisis, propuesto en 1835 por Jöns Jakob Berzelius (1779-1848), proviene de las palabras griegas kata que significa abajo y lyein que significa aflojar. Describe la propiedad de las sustancias que aceleran las reacciones químicas sin ser consumidas durante su aparición.^{40,41}

Una definición más precisa y aún válida de catálisis es de Ostwald (1895) y puede expresarse de la siguiente manera: “Un proceso en el que una sustancia participa en la modificación de la velocidad de transformación química de los reactivos sin ser alterada o consumida en él”, a esa sustancia se le conoce como catalizador.⁴¹

Un catalizador es una sustancia que proporciona una ruta alternativa de reacción donde la energía de activación disminuye. Los catalizadores no afectan el equilibrio químico asociado con una reacción; simplemente cambian las velocidades de las reacciones.⁴²

Un catalizador aumenta la velocidad de una reacción química formando enlaces con los adsorbentes y dejándolos reaccionar entre sí para hacer productos. Luego, los

productos pueden desorberse del catalizador y se recuperan en su forma original al final del ciclo de reacción.⁴³

Estos se clasifican de diferentes maneras, con respecto a criterios tales como la estructura, el área de aplicación o la composición. La clasificación utilizada comúnmente por los ingenieros que estudian las reacciones se basa en el número de fases:^{42,43}

- Catálisis homogénea (catalizador y sustrato en la misma fase). Todos los reactivos y productos son solubles en fase líquida, incluyendo el catalizador (compuesto molecular de un metal de transición, lantánido o actínido). Una ventaja de este tipo de catálisis es que permite conocer el mecanismo de reacción a través de estudios espectroscópicos y cinéticos. Sin embargo, el inconveniente es la dificultad para separar el catalizador al final de la reacción, lo que implica problemas con el costo elevado si se trata de un metal caro, sobre todo, problemas de pureza del metal orgánico formado.⁴⁴
- Catálisis heterogénea. Se caracteriza por tener el catalizador sólido y sustrato en fase líquida o gas. Es la más importante desde el punto de vista industrial, tiene lugar en sistemas de reacción polifásicos, donde la reacción se produce en la interface. Una de las ventajas de la catálisis heterogénea es que el catalizador al ser insoluble puede ser fácilmente eliminado por filtración al final de la reacción. Otra ventaja importante es que se puede calentar a temperaturas muy elevadas, por arriba de los 200°C, por lo tanto, llevar a cabo reacciones cinéticamente mucho más difíciles sin que se altere el catalizador. La desventaja de este tipo de catálisis es que no se puede acceder fácilmente al mecanismo de reacción.⁴⁴

1.2.1.2 Catálisis heterogénea

La catálisis heterogénea involucra sistemas en los cuales las reacciones tienen lugar en diferentes fases, incluyendo la fotocatálisis y la electrocatálisis. Generalmente el catalizador se encuentra en fase sólida, y los reactivos son gases

o líquidos. Comúnmente los catalizadores heterogéneos son metales, óxidos metálicos y sales metálicas.^{43,45}

Este tipo de catálisis está asociada con las ventajas de ingeniería por la facilidad de separación del catalizador de los reactivos y productos, y la regeneración del catalizador sólido. La investigación sobre catálisis heterogénea comenzó a principios del siglo XIX, con Faraday como pionero descubriendo el uso del platino para la oxidación. Estos sistemas se utilizaron durante la Segunda Guerra Mundial para reacciones como la deshidrogenación del metilciclohexano para formar tolueno en presencia de Pt-Al₂O₃ o en la isomerización de alcanos utilizando Cr₂O₃- Al₂O₃. Después de la guerra, con la diversificación de los productos químicos sintetizados y el avance de la tecnología, se utilizaron catalizadores heterogéneos para el hidrocrackeo de petróleo de alto punto de ebullición utilizando aluminosilicato de Ni para formar combustibles. Esto revolucionó la industria del automóvil.^{42,46}

La catálisis heterogénea facilita un gran número de reacciones químicas y su uso en la obtención de químicos finos (químicos con especificaciones exactas) está ganando importancia debido a las siguientes razones:⁴²

- El catalizador no está en la misma fase que las moléculas reactivas, lo que permite una mayor posibilidad de recuperación y reciclabilidad del catalizador. Los enlaces químicos se forman con el catalizador, ya sea mediante fisorción o quimisorción durante la reacción, y se rompen posteriormente para regenerar el catalizador, aunque en algunos casos se pierde la actividad.⁴²
- Existen innumerables catalizadores con propiedades ácidas o básicas o se han diseñado para sintetizar especies particulares, lo que garantiza la maximización del producto. Se pueden modificar en gran medida mediante la impregnación de catalizadores o metales homogéneos y cambios estructurales.⁴²
- Los catalizadores ácidos sólidos son más fáciles de manejar en comparación con los ácidos minerales convencionales, como el H₂SO₄ y el ácido

fluorhídrico (HF). Reducen el costo de capital y también garantizan la seguridad del material porque son menos corrosivos.⁴²

- Los catalizadores heterogéneos para productos químicos a granel se han utilizado desde el inicio de las industrias químicas, por lo que los procesos y sus funciones en el mecanismo de la síntesis orgánica se conocen bien en la mayoría de los casos. De esta manera, pueden reducirse en escala para sus aplicaciones en productos químicos finos hasta cierto punto.⁴²
- Las estructuras o tamices microporosos y mesoporosos y las estructuras tipo panel permiten que los catalizadores heterogéneos sean altamente selectivos y estereoscópicos. Estos diseños le dan una eficiencia similar a la enzima al catalizador.⁴²

Actualmente los principales dominios de la catálisis heterogénea aplicada industrialmente se refieren a:⁴⁵

- Refinación de petróleo, energía y transporte.
- Productos químicos.
- Polímeros y materiales, detergentes y textiles.
- Química fina, química farmacéutica y médica, e industria alimentaria.
- Diseño de catalizadores.
- Desarrollo de nuevos procesos catalíticos.
- Diseño y realización de plantas.
- Monitoreo y control de reacciones químicas.
- Cuestiones ambientales.

Los catalizadores heterogéneos se pueden clasificar de varias maneras según su estructura, arquitectura interna, propiedades químicas y área de aplicación. Se dividen principalmente en dos categorías: materiales porosos y no porosos. Los materiales porosos son los principales constituyentes de los catalizadores industriales sólidos por sus propiedades estructurales y texturales. Los materiales porosos y no porosos también pueden subdividirse en catalizadores a granel y soportados.⁴⁶

Algunos ejemplos de procesos industriales a base de catálisis heterogénea con catalizadores sólidos.⁴⁶

- Deshidratación de alcoholes.
- Deshidrogenación.
- Isomerización de hidrocarburos ligeros.
- Oxidación de propano, *o*-xileno.
- Hidrodesulfurización.
- Síntesis de metanol

1.2.1.3 Catálisis homogénea

El concepto de catálisis homogénea se encuentra entre los más utilizados en la síntesis orgánica.⁴⁷ La química verde la ha adoptado como parte fundamental de sus procesos alternativos, ya que forma parte de uno de sus 12 principios, lo que resulta en un aumento con respecto al número de reacciones catalíticas homogéneas, estas reacciones hacen referencia a un sistema catalítico en donde los sustratos para una reacción y los componentes del catalizador se juntan en una fase, principalmente el estado líquido.⁴⁸ Este tipo de catálisis hace posible una gran variedad de transformaciones al disminuir las energías de activación y, por lo tanto, abrir nuevas vías para que las reacciones continúen desarrollándose.⁴⁷

La primera reacción catalizada a nivel industrial, realizada en 1750, fue la oxidación de SO_2 a SO_3 usando la molécula de NO como un catalizador homogéneo, la cual ocurre en la fase gaseosa,⁴³ esta se utiliza en la fabricación de ácido sulfúrico. Charles Bernard Desormes y Nicolas Clement fueron los primeros investigadores que intentaron postular una teoría racional para catálisis o la teoría de compuestos intermedios para explicar el efecto catalítico homogéneo de los óxidos de nitrógeno para la fabricación de ácido sulfúrico utilizando el proceso de la cámara de plomo.⁴²

Durante el transcurso del tiempo, las investigaciones sobre la catálisis homogénea han permitido dar una clasificación de acuerdo a su fase en: gaseosa, ácido-base y por metales de transición. El ejemplo más común de la catálisis en fase de gas es la descomposición del ozono en oxígeno mediante los clorofluorocarbonos

(CFCs),⁴⁹ mientras que la catálisis ácido-base es actualmente una de las más usadas en la industria, se da en fases acuosas, las cuales pueden ser básicas o ácidas, un ejemplo de productos con este tipo de catálisis es la hidrólisis de la sacarosa. Por último, la de metales de transición, ofrece muchas ventajas sobre la catálisis heterogénea, como es condiciones de reacción más suaves, actividades y selectividades más altas y un mejor control de las condiciones de operación.⁵⁰

Los complejos de metales de transición que llevan una carga negativa formal son muy ocupados en la química organometálica y la catálisis; estos a menudo están implicados como intermediarios en procesos catalíticos importantes o pueden ser precursores de catalizadores. A menudo, su reactividad puede ser diferente de la correspondiente a sus análogos neutros, algunos metales que se ocupan son hierro, rutenio, cobalto, rodio, iridio, níquel, paladio, platino, cobre y oro,⁵¹ por tal motivo el término catalizador homogéneo se usa a menudo para referirse a compuestos que contienen estos metales y son conocidos como complejos organometálicos o de coordinación.⁴³

Estos catalizadores son únicos debido a su alta actividad y selectividad en catálisis asimétrica para moléculas quirales y aplicaciones emergentes en reacciones de carbonilación, hidroformilación y epoxidación para productos básicos, así como especializados.⁵²

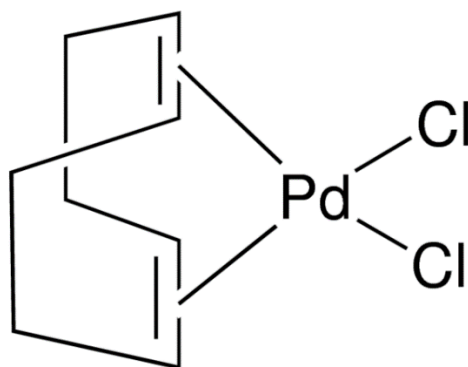
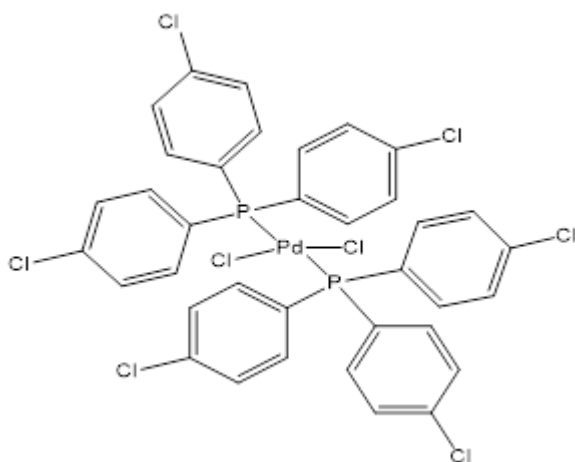
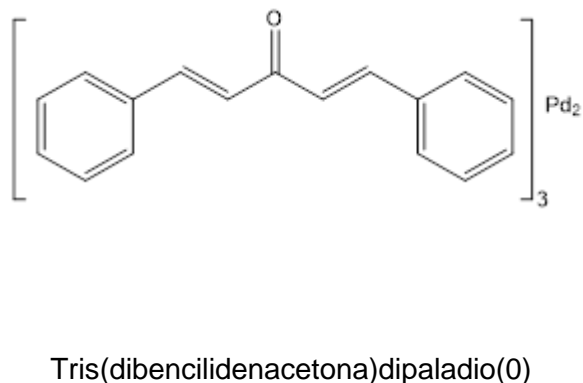
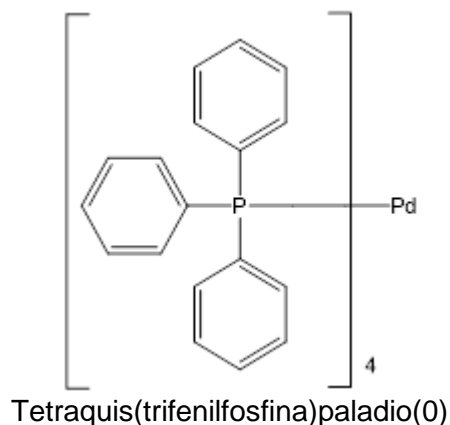
Algunas de sus características se deben a que en un sistema de catalizador homogéneo cada molécula del catalizador se distribuye en la mezcla de reacción, por lo que hay más sitios activos disponibles para interactuar con el sustrato. Por lo tanto, estas reacciones proceden en condiciones más suaves y con una menor concentración de catalizador. Así también, este tipo de catalizadores ayuda a comprender de forma más accesible el mecanismo de reacción, ya que solo depende de la cinética y no de las velocidades de difusión. A su vez presentan algunas desventajas, como una estabilidad térmica deficiente y altos costos de recuperación del catalizador.⁴²

Es importante mencionar que el éxito de los catalizadores homogéneos radica en la relativa facilidad de la modificación del catalizador al cambiar el entorno del ligante.

Las propiedades cruciales que influyen en la reacción son la aceleración de esta y la selectividad a ciertos productos. Un metal puede proporcionar una variedad de productos de un solo sustrato simplemente cambiando los ligantes alrededor del centro metálico.⁴⁸

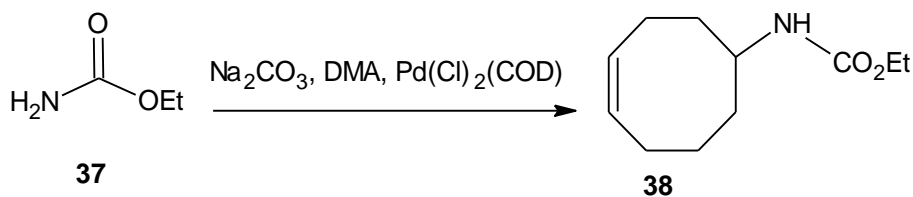
Como se mencionó, existe una variedad de metales de transición usados en catalizadores homogéneos; sin embargo, aquellos a base de paladio presentan diversas ventajas, como es la baja sensibilidad de estos frente al agua y aire, promueve los acoplamientos de sustratos de baja reactividad, genera reacciones a bajas temperaturas y algunas veces mejora el número de recambio (TONs), todo esto lo hace un catalizador muy idóneo, entre otros.^{53,54} Algunos ejemplos de compuestos de paladio ampliamente utilizados en distintas reacciones de impacto industrial se presentan en la **Tabla 1.2.1** y en el **Esquema 15** se observan sus estructuras.

Tabla 1.2.1. Catalizadores de paladio.⁵⁵			
Compuesto	Fórmula	Estado de oxidación	Catálisis
Diacetato de paladio	$[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$	0	Oligomerización
Dicloruro de paladio	$[\text{PdCl}_2]$	II	Polimerización
Bis(acetonitrilo)cloruro de paladio	$[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$	II	Telomerización
Bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio	$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	II	Oxidación
Tris(dibencilideneacetona)dipaladio	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$	0	Carbonilación
Tetrakis(trifenilfosfina)paladio	$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$	0	Oxidación



Esquema 15. Estructuras de catalizadores de paladio.

De la tabla anterior sobresalen los últimos dos catalizadores por sus aplicaciones en reacciones de carbonilación y oxidación, las cuales son un método útil en la preparación de fármacos entre otros productos de la vida cotidiana, permitiendo su obtención con buenos rendimientos y selectividades altas. Dentro de algunos otros compuestos de Pd también utilizados en síntesis orgánica se encuentra el dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio(II), [Pd(Cl)₂COD], el cual tiene una gran variedad de usos como es la carbonilación de alquenos y la preparación de nitrones alilados, además fue usado para la síntesis del 4-ciclooctenilcarbamato (**37**) mediante carbamato de etilo (**38**) dando rendimientos moderados (59 %), **Esquema 16**.⁵⁶



Esquema 16. Obtención de (38) con [Pd(Cl)₂COD].

Otro catalizador importante es el *bis*-(4-triclorofenil)fosfinabicloropaladio(II), [Pd(Cl)₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂], el cual se ha usado en la carboalcoxilación de alcoholes y CO para obtener diésteres como productos principales. En estas investigaciones se encontró que las condiciones de reacción, el catalizador (complejo de paladio) y el disolvente afectan significativamente la selectividad en la formación de diéster.⁵³ Por otro lado, cabe mencionar que este compuesto de paladio ha sido utilizado dentro de nuestro grupo de trabajo como catalizador en reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura para la obtención de compuestos como 1,1-bifenilo y 2- o 3-feniltiofeno, observando que permite obtener rendimientos que van del 34 % al 96 %.^{58,59}

Retomando lo mencionado, se puede resaltar la importancia que ha tomado el uso de catalizadores de paladio en esta área, convirtiéndose en un campo de interés de estudio por la diversidad de reacciones que se pueden llevar a cabo, sobresaliendo las reacciones de acoplamiento como lo es la Reacción de Heck, Suzuki, Negishi por nombrar a las más importantes. También en este ámbito surge la carbonilación la cual actualmente se ha convertido en una herramienta poderosa para la síntesis orgánica, tanto en los laboratorios académicos como en la industria a escala de toneladas,⁶⁰ esto debido a que se ocupa en reacciones con condiciones suaves, provocando que disminuya la formación de productos secundarios y ayudando a lograr altas selectividades, sin dejar de lado la tolerancia que tiene el Pd con un gran número de grupos funcionales.⁶¹

Otro factor importante es la alta estabilidad de los compuestos de organopaladio al agua y al aire (excepto algunos complejos de fosfinas) permitiendo un procesamiento fácil y menores costos. Además, de su excelente actividad que

provoca que se utilicen pequeñas cantidades para obtener altas conversiones y rendimientos en cortos tiempos.⁶¹

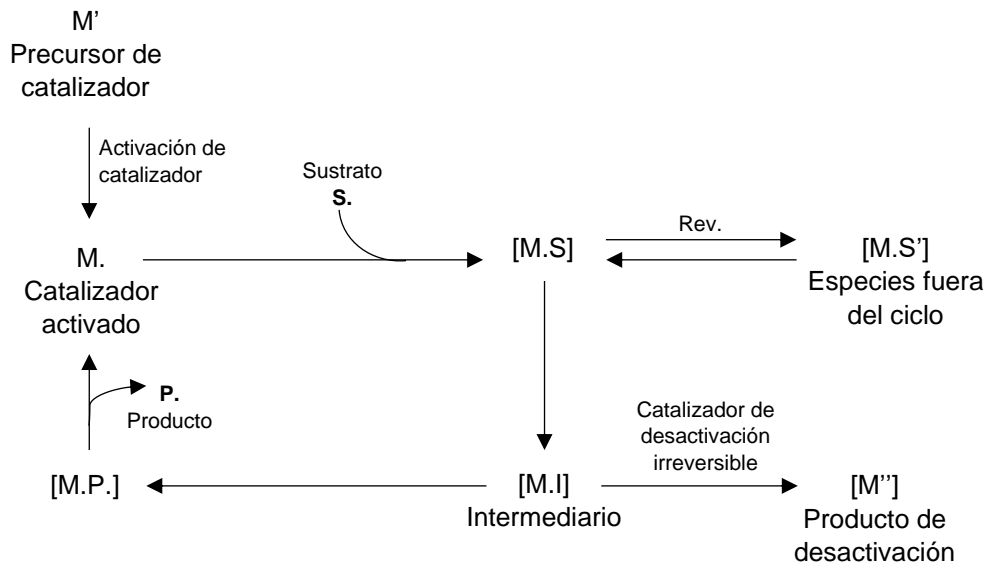
1.2.1.3.1 Catalizadores homogéneos de paladio

La mayoría de los avances en catálisis industrial homogénea se basan en el desarrollo de catalizadores organometálicos.⁶²

La catálisis homogénea normalmente involucra al metal en los cambios del estado de oxidación. Por lo tanto, puede acelerar las reacciones si el catalizador ya contiene el metal en un número de oxidación involucrado en el ciclo catalítico.⁶³ Un catalizador de paladio homogéneo interviene en la reacción entre un electrófilo orgánico menos reactivo, típicamente haluros de arilo, y diferentes nucleófilos de carbono.⁶⁴

El paladio puede presentarse como Paladio(0) o Paladio(II). El Pd(0) tiende a formar compuestos organometálicos dobles coordinándose a enlaces o fosfinas. El Pd(II) forma complejos muy estables con el ion nitrato, haluro, cianuro y amonio; pero entre todos destacan los derivados clorados, especialmente el cloruro de paladio (PdCl₂). Entre los compuestos de Pd(II) sobresalen por su frecuente uso en catálisis, aparte de los derivados clorados, el acetato de paladio (Pd(OAc)₂), bromuro de paladio (PdBr₂) y compuestos de coordinación derivados del PdCl₂, como por ejemplo el *bis*-(trifenilfosfina)cloruro de paladio ([PdCl₂(PPh₃)₂]) y *bis*-(4-triclorofenil)fosfinabicloropaladio(II) ([Pd(Cl)₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂]).⁶⁵

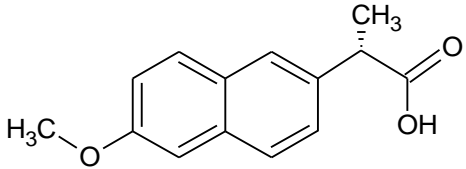
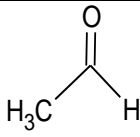
Estos catalizadores tienen pasos elementales en su ciclo catalítico, estos se pueden describir ampliamente como: (M') conversión de un complejo precursor de catalizador en una forma activa, ya sea por disociación de ligante o interacción con un co-catalizador o promotor, (M) activación del reactivo A por el complejo activo, (M.S) activación del reactivo B por el producto de la etapa b, y (M.I) reacción intramolecular en la esfera de coordinación seguida de eliminación reductiva para formar un producto (M.P) y regenerar el catalizador en su forma activa original, esto se ejemplifica en el **Esquema 17**.⁵²



Esquema 17. Ciclo catalítico general de una reacción homogénea.

Algunas reacciones de la catálisis homogénea en donde se pueden utilizar catalizadores de paladio son carbonilación, carbonilación oxidativa, hidroformilación y oxidación. En la **Tabla 1.2.2** se presentan algunos de los productos que se logran con este tipo de reacciones.

Tabla 1.2.2. Productos de reacciones con catálisis homogénea.			
Estructura	Nombre	Uso	Proceso
	Ácido acético	Tinte en las colposcopias	Carbonilación catalítica
	Fenol	Producción de resinas, nylon	Oxidación
	Ibuprofeno	Medicina	Carbonilación catalítica

	Naproxeno	Medicina	Hidroformilación asimétrica
	Acetaldehído	Síntesis de plásticos, pinturas	Oxidación

De la tabla anterior se puede resaltar la reacción de carbonilación debido a su impacto en la industria farmacéutica, como es en la preparación del ibuprofeno un fármaco de uso cotidiano. Esta reacción ha permitido obtener este fármaco con una alta selectividad y altos rendimientos a un bajo precio, debido al manejo eficiente del sustrato de CO a gran escala. Sin embargo, el uso de CO representa una desventaja para muchas empresas ya que no cuentan con CO *in situ* debido a su toxicidad, por lo que tienen que transportarlo y eso genera problemas. Es por esto que, recientemente ha aumentado el interés de utilizar sustitutos de CO para las carbonilaciones,⁶⁴ siendo este un punto importante en el presente trabajo.

1.3 Reacciones de carbonilación

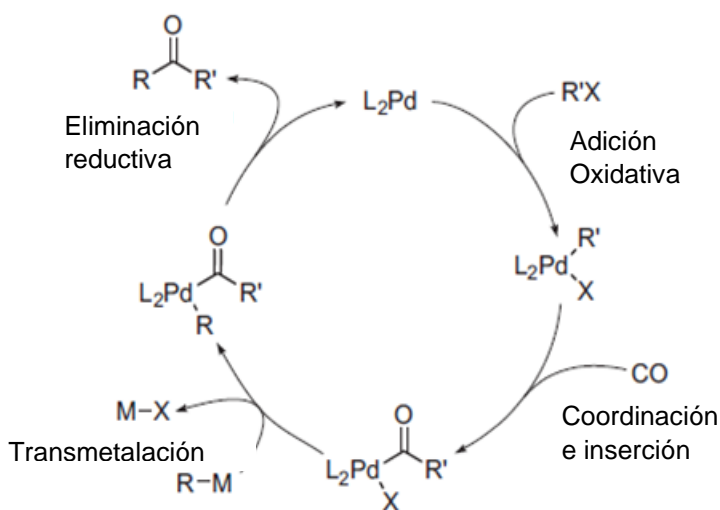
1.3.1 Carbonilación

En general, el término de carbonilación se utiliza para un gran número de reacciones mecánicamente relacionadas, en donde todos tienen en común que el monóxido de carbono está incorporado en el sustrato por la condición de CO.⁶⁴ La reacción de carbonilación se refiere a la inclusión de un grupo C=O en un sustrato. Ha habido un considerable interés en el uso de monóxido de carbono industrial como materia prima renovable.⁴³

La primera reacción de carbonilación catalizada por metal de transición fue descubierta por Otto Roelen mientras trabajaba en la reacción de Fischer-Tropsch en 1938. El propilaldehído y la dietilcetona se obtuvieron cuando se añadió etileno a un reactor de Fischer-Tropsch.⁶⁷

Después de que se descubrió este método se realizaron síntesis de algunos compuestos principalmente en el área farmacéutica como son el ibuprofeno, y los carbamatos, estos últimos pueden ser utilizados en el área pesticidas, insecticidas, en polímeros, ureas y también farmacéutica.⁴³

Este método permite llevar a cabo las reacciones bajo una atmósfera de monóxido de carbono, en donde el intermediario de paladio puede sufrir una inserción de CO, generando un complejo de *n*-acilo, antes que cualquier otro reactivo, como se puede apreciar en el **Esquema 18**.⁶⁸

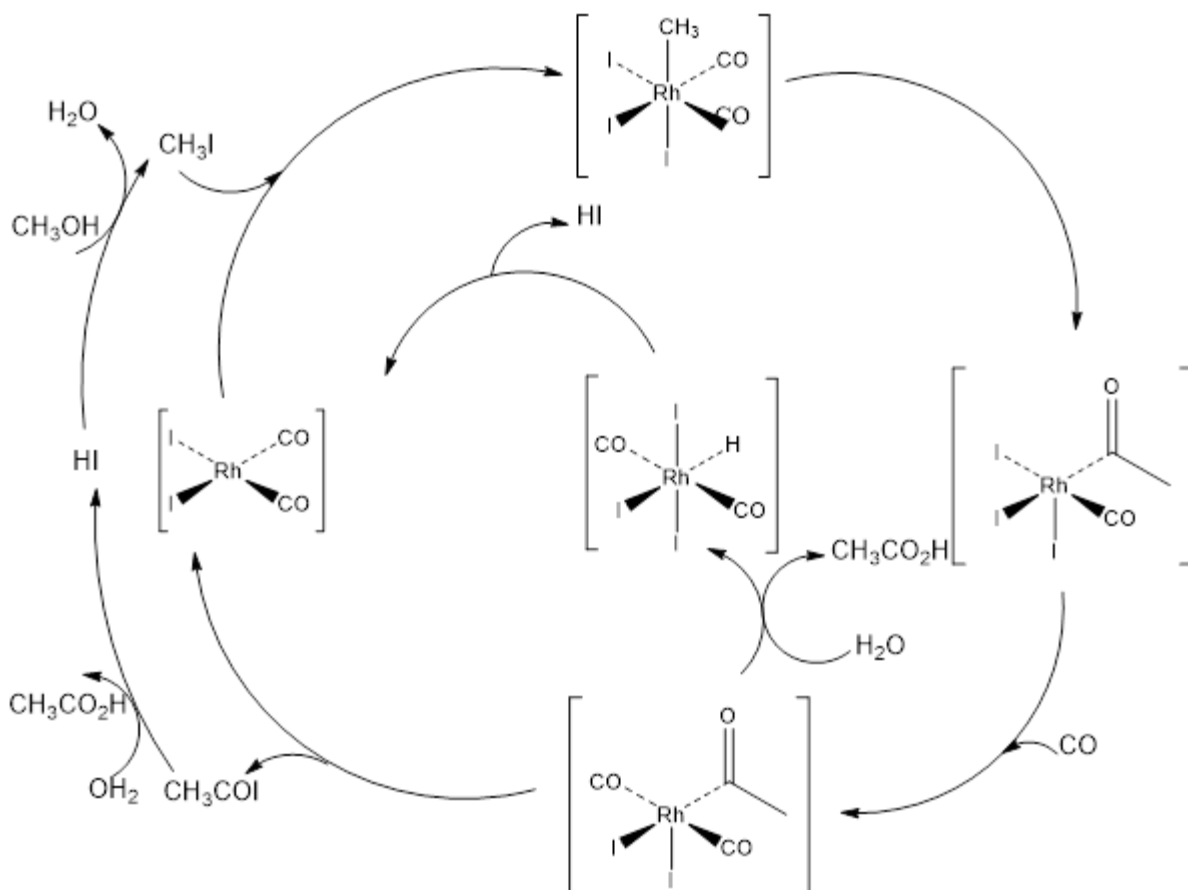


Esquema 18. Ciclo catalítico general de una reacción de carbonilación.

1.3.2 Reacción de carbonilación oxidativa

En general, se cree que la carbonilación oxidativa catalizada por Pd de una amina se lleva a cabo mediante la reducción del precursor del catalizador de Pd(II) en presencia de CO por la amina que, a su vez, se oxida. La especie catalítica reducida se vuelve a oxidar luego en presencia de agentes oxidantes, tales como promotores que contienen haluros y el oxígeno molecular que regenera las especies catalíticas de partida. Cuando se emplea oxígeno molecular para la extracción de hidrógeno de amina, se genera agua.⁶⁹ Con este método se obtienen productos de alto impacto para la industria química debido a su uso por la sociedad.

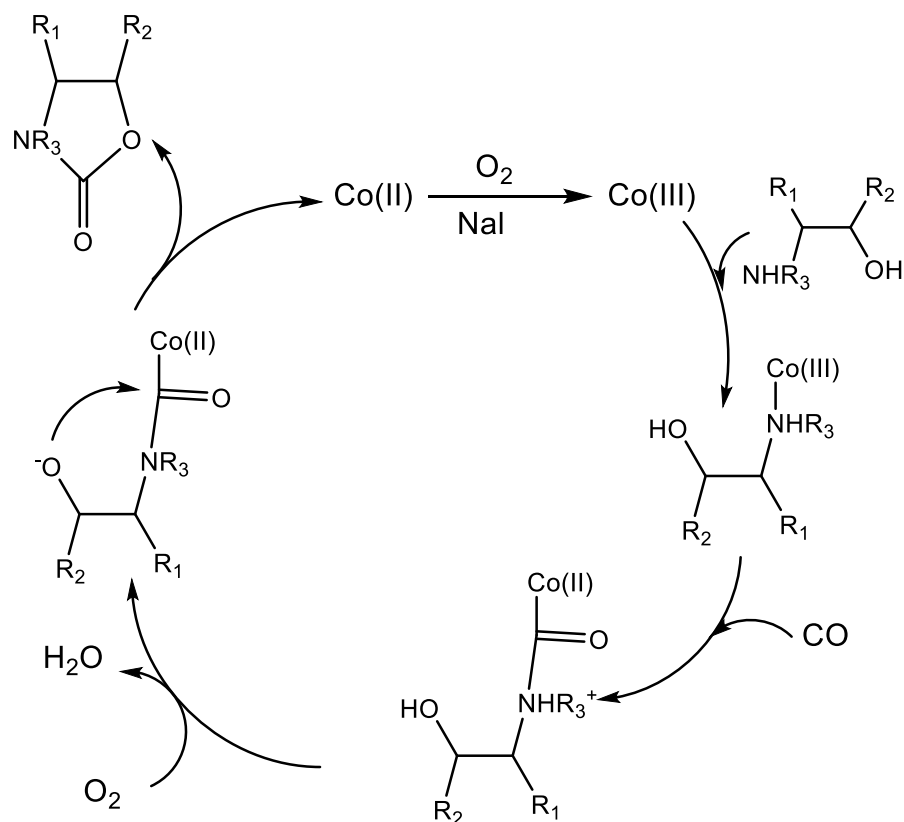
Dentro de este se puede mencionar la producción de ácido acético, en el cual se utiliza el método conocido como proceso de Monsanto con el que se genera más del 40 % de la producción mundial. Este método tiene ventajas sobre otros procesos para el mismo producto por tener condiciones más viables, el **Esquema 19** presenta el mecanismo de reacción de este proceso.⁶⁹



Esquema 19. Proceso de Monsanto para la producción de ácido acético.

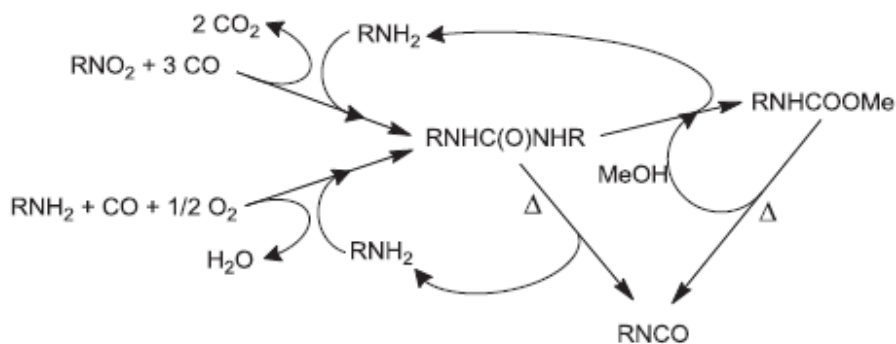
Otro de los procesos importantes en donde se emplea la reacción de carbonilación oxidativa es el proceso de Shell, para la producción de metacrilato de metilo. Esta ruta se basa en catalizadores homogéneos de paladio, lo que permite trabajar con condiciones suaves (60°C, 10-60 bar) obteniendo una regioselectividad del 99.95 % (**Esquema 20**).⁶⁹

Además de los procesos que se mencionaron, se sabe que muchos metales de transición promueven la carbonilación oxidativa de aminas a ureas, pero solo se emplearon procesos catalizados por paladio y wolframio en la síntesis de compuestos de importancia farmacéutica,⁷⁰ ya que este método de síntesis se



Esquema 21. Carbonilación oxidativa de aminas catalizadas por complejos sal-Co.
($R_1=R_2=R_3$ =alquilos).

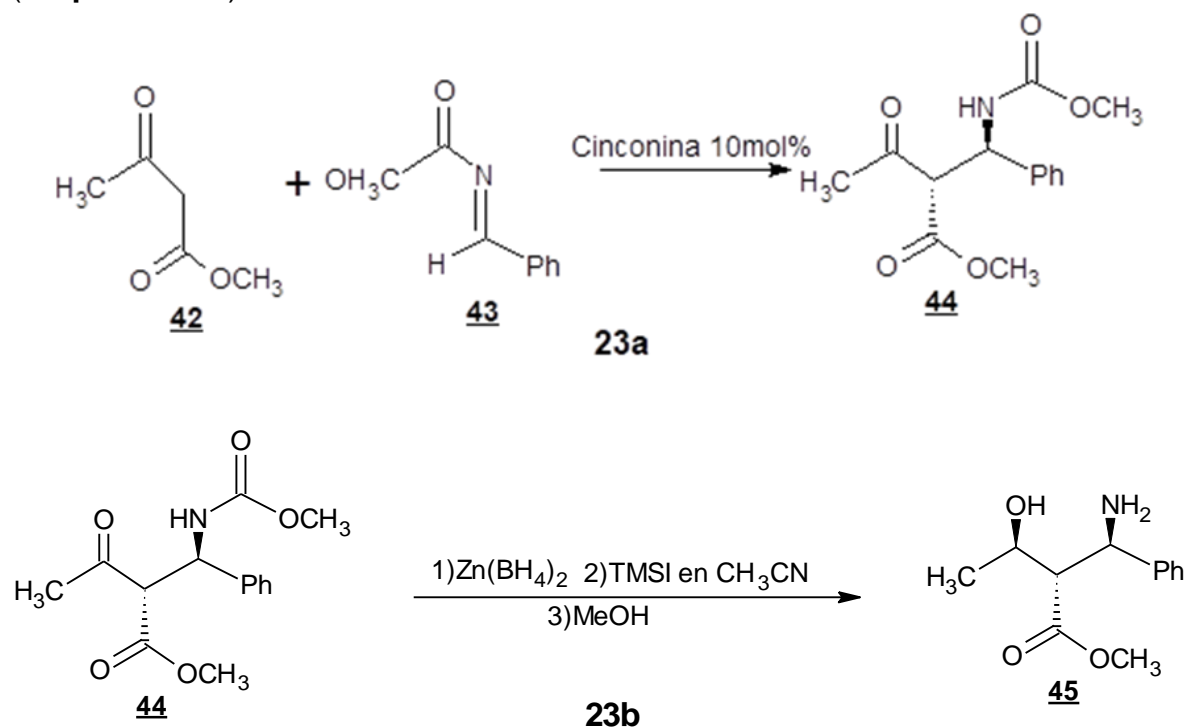
También en 2018, Ferreti y sus colaboradores hicieron experimentos con catalizadores de yoduro de paladio, ocupando yoduro de potasio como promotor de la anilina, esta reacción logró conversiones de 89 al 100 % en reacciones de 15 a 16 horas, lo que se resalta en este trabajo es que se ocupó CO y aire lo que les permitió comparar el ciclo catalítico de una síntesis por carbonilación reductiva de nitroarenos con la síntesis por carbonilación oxidativa (**Esquema 22**).¹¹



Esquema 22. Carbonilación reductiva de nitroarenos y carbonilación oxidativa de aminas.

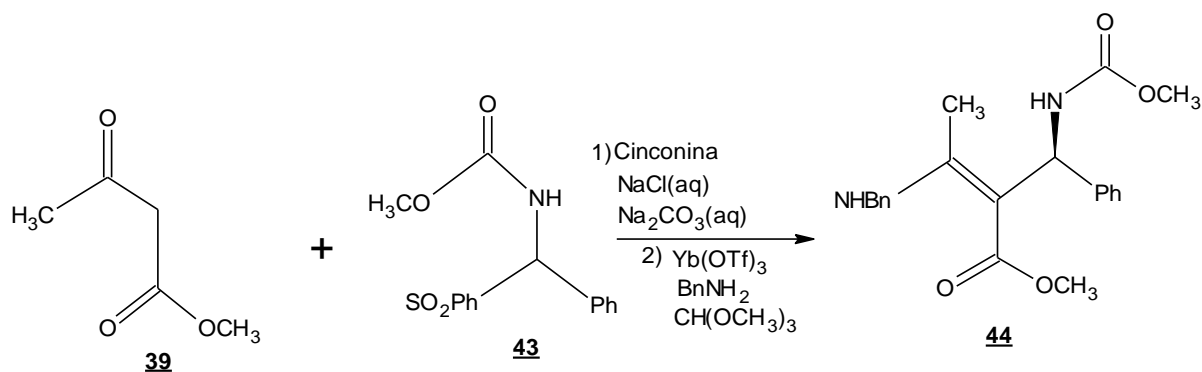
A pesar de que ha ido tomando impulso este método, existen pocos reportes de síntesis de carbamatos con este método, dentro de estas se encuentra la síntesis de metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato, el cual es de interés debido a sus aplicaciones en el área farmacéutica y agroquímica. El primer reporte de su síntesis fue en el año 2001, por Wu y Shen, quienes patentaron un procedimiento para realizar el metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato basado en la *N*-acilación de aminoetanol con cloroformatos, en presencia de disolventes orgánicos (THF, Tolueno, Cloroformo, etc.) usando como bases (NaOH, KOH, Na₂CO₃). La relación molar de base-aminoetanol-cloroformiato fue 1-10/1/0.6-5.⁷³

Después en el 2005, Lou y colaboradores realizaron investigaciones para obtener un β-amino éster (**44**) con un catalizador de cinconina, acetoacetato de alilo (**42**) y un carbamato (**43**), obteniendo rendimientos del 90 % al 94 % (**Esquema 23a**). A partir de **44** se hace una reducción usando Zn(BH₄)₂ y yoduro de trimetilsililo (TMSI) en CH₃CN para obtener un carbamato de metilo con un rendimiento del 86 %. Cabe mencionar que este carbamato es análogo al que se presenta en este trabajo (**Esquema 23b**).⁷⁴



Esquema 23a y 23b. Reacciones de Mannich asimétricas de **44** y **45**.

En 2007, Lou y su grupo de trabajo estudiaron el uso de carbamatos de metilo sulfonadas con β -ceto éster para dar el producto de Mannich, a pesar de los diferentes carbamatos que ocuparon, el que mejor rendimiento dio fue un carbamato similar al estudiado en este trabajo solo que con sulfonas, dando rendimientos del 95 %, esta reacción también utilizó como catalizador cinconina en diclorometano (**Esquema 24**).⁷⁵



Esquema 24. Reacciones de Mannich asimétricas para obtener **44**.

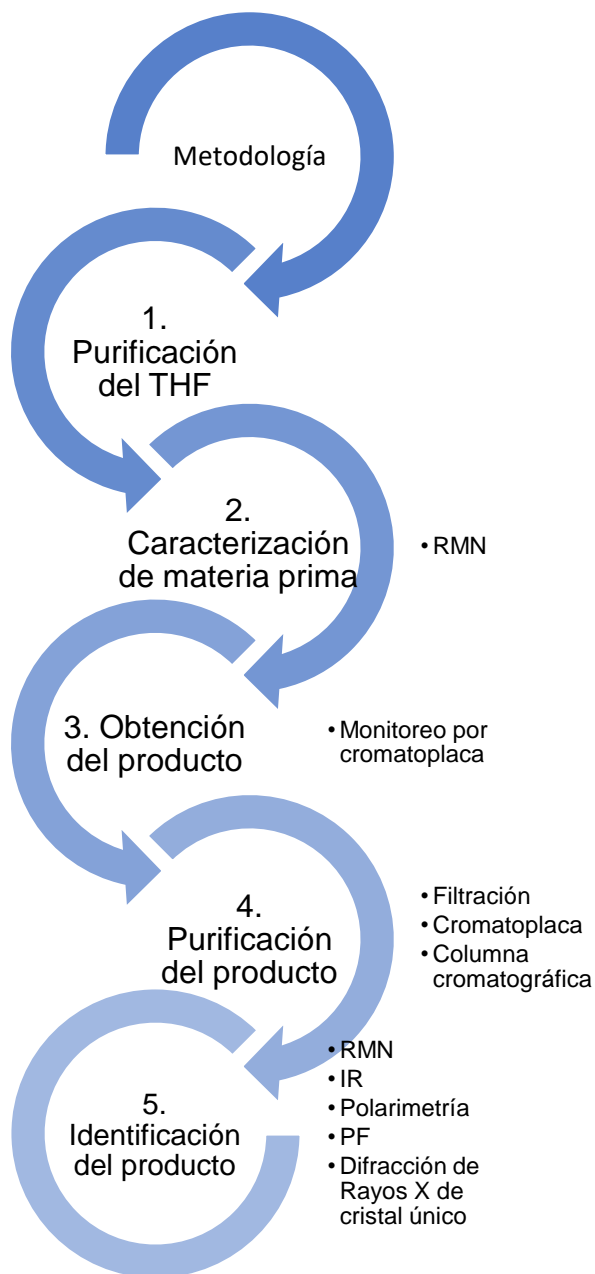
En 2015, Cano preparó metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato, a partir de (*R*)-2-amino-2-feniletanol AA y cloroformiato de metilo, empleando como catalizador Ca(OH). Buscando las mejores condiciones para la obtención del carbamato, los resultados arrojaron que el porcentaje de catalizador debe ser de 10 % molar, ocupando 3 equivalentes por mol de aminoalcohol (0.17 mL) de cloroformiato de metilo para obtener el equilibrio estequiométrico a una temperatura de 66°C para obtener rendimientos arriba del 80 %.⁷⁶

Más adelante en el 2016, Castrejón preparó el metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato, utilizando catalizadores heterogéneos como el Ca(OH), hidrocalumita y digliceróxido de calcio, en donde se observaron que estos catalizadores actúan como base de Brønsted, al donar sus electrones y desprotonar a la amina, haciendo que la amina actúe como base de Lewis. Este procedimiento condujo a rendimientos del 85 % en el caso de Ca(OH), 84.3 % con hidrocalumita y 78.2 % con digliceróxido de calcio.⁷⁷



Capítulo 2
Metodología

En este capítulo se describe la metodología usada para la preparación del (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato a partir de la reacción entre una aminoalcohol y un éster metílico catalizadas por compuestos de Paladio(II) y Paladio(0) en presencia de tetrahidrofurano anhidro (THF) **Esquema 2.1**, a su vez se presentan los reactivos utilizados y las técnicas de caracterización que fueron ocupadas para identificar al compuesto de interés.



Esquema 2.1. Metodología del presente trabajo.

2.1 Reactivos e Instrumentación

En la **Tabla 2.1** se indican los reactivos utilizados para las reacciones en estudio, mientras que en la **Tabla 2.2** se muestran algunas propiedades de los catalizadores que fueron probados en este trabajo.

Tabla 2.1. Reactivos utilizados en las diferentes reacciones.			
Nombre	Fórmula	Pureza %	Proveedor
(R)-(-)-2-fenilglicinol	$C_6H_5CH(NH_2)CH_2OH$	98	Aldrich Chemical Company
Cloroformiato de metilo	$ClCOOCH_3$	99	Aldrich Chemical Company
Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)	$Pd[(C_6H_5)_3P]_4$	99	Aldrich Chemical Company
Dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio(II)	$C_8H_{12}Cl_2Pd$	99	Aldrich Chemical Company
Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)	$C_{51}H_{42}O_3Pd_2$	97	Aldrich Chemical Company
Bis-(4-triclorofenil)fosfinabicloropaladio(II)	$[PdCl_2(P(C_6H_4Cl-4)_3)_2]$	-	Preparado de acuerdo a lo reportado en la literatura
Tert-butóxido de potasio	KO^tBu	98	Aldrich Chemical Company
Hidruro de calcio	CaH_2	95	Aldrich Chemical Company
Tetrahidrofurano anhidro	C_4H_8O	90-100	Meyer

El monitoreo de las reacciones se realizó por medio de cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatoplasmas prefabricadas sobre soporte de gel sílice, con fluorescencia sensible a la longitud de onda $\lambda=254$ nm, de la marca Merck Millipore. Las placas fueron reveladas con una lámpara de UV-Vis UVP UVGL-25 Compact UV lamp 254/365 nm

Tabla 2.2. Algunas propiedades de catalizadores usados.			
Catalizador	M (g/mol)	Color	Punto de fusión °C
Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)	1155.56	Amarillo	107 descomposición
Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)	915.72	Negro	152-155
Dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio(II)	285.51	Oro	210
Bis-(4-triclorofenil)fosfinabicloropaladio(II)	908.56	Naranja	260.3 descomposición

La purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo a través de cromatografía en columna empleando como soporte gel de sílice 60 Å como soporte de la marca Marcherey-Nagel.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de las materias primas y productos fueron adquiridos a temperatura ambiente en un equipo Bruker 500 MHz, usando como referencia TMS ($\delta=0$). El disolvente con el que se prepararon las muestras fue cloroformo deuterado de la marca Aldrich Chemical Company.

2.2 Purificación de THF

Se monta el sistema de destilación, como se muestra en el **Esquema 2.2**, el cual consta de un tubo refrigerante, una cabeza de destilación y un matraz de 500 mL de dos bocas. A este último se agregan 300 mL de THF, 1.3 g de benzofenona (indicador) y sodio metálico (agente desecante), bajo agitación constante. El disolvente se calienta a temperatura de reflujo, hasta observar un cambio en la coloración del THF de color morado para poder recolectar.



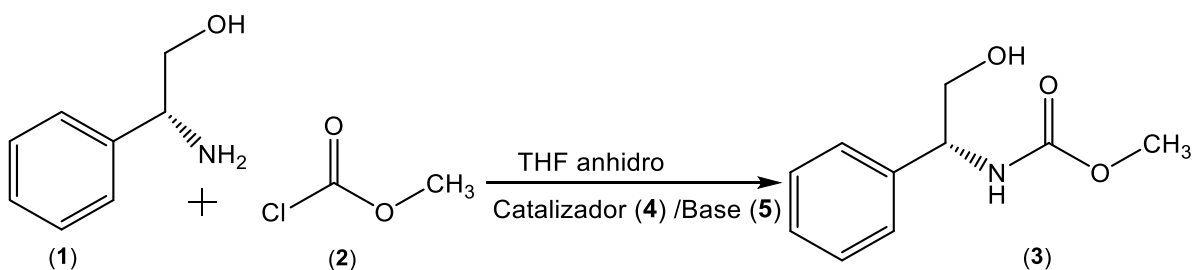
Esquema 2.2. Sistema de purificación de THF.

2.3 Obtención de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato (3)

En un matraz de dos bocas bajo atmósfera de N₂ se colocaron 10 mL de tetrahidrofurano anhidro (previamente seco) como se muestra en el **Esquema 2.3**. Enseguida se agregó el catalizador de Pd(II) o (0) (1.5 mol %). En el caso particular de Pd(II), inmediatamente después se agregó la base (KO^tBu y CaH₂). Posteriormente, se adicionó (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (**1**) y cloroformiato de metilo (**2**) en una relación molar 0.6:1. Se mantuvo en agitación constante y temperatura ambiente durante 30 minutos, enseguida se calentó a temperatura de reflujo (60°C) por 2 horas. En este tiempo se observó un sólido en la mezcla de reacción. En el **Esquema 2.4** se muestra la reacción.



Esquema 2.3. Sistema de reacción para producir (3).



Esquema 2.4. Reacción entre (1) y (2) para obtener (3).

En la **Tabla 2.3** se presentan las condiciones de reacción de los experimentos realizados. Las reacciones fueron monitoreadas mediante CCF empleando como soporte gel de sílice y como eluyente cloroformo o en su defecto alguna mezcla de disolventes como Hexano-Acetato de Etilo 2:1, estas se eligieron dependiendo de la solubilidad de la muestra a separar.

El producto obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna o placa preparativa utilizando como soporte gel de sílice y como eluyente cloroformo-hexano 3:1, hexano-acetato de etilo 2:1, diclorometano-hexano 3:1. A partir de la evaporación lenta del disolvente se aisló un sólido de color blanco, el cual fue

caracterizado mediante diversas técnicas como Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , determinación de punto de fusión, espectroscopia de IR y polarimetría. Así mismo por medio de una recristalización en diclorometano se obtuvieron cristales incoloros en forma de agujas, los cuales fueron analizados a través de un estudio de difracción de rayos-X de cristal único.

La determinación del punto de fusión se llevó a cabo a través de un equipo AYSPEL PF-A300, esta prueba consiste en agregar la muestra en un cubreobjetos el cual es montado en el equipo y se ajusta la velocidad de calentamiento, siendo de 0.3°C por segundo.

La actividad óptica del producto fue determinada por medio de un polarímetro Atago Polax-2L, la muestra se disolvió en metanol, y posteriormente se insertó en el equipo en donde se realizó la lectura del valor de la actividad óptica.

El espectro de IR fue adquirido mediante un espectrofotómetro Spectrum One de la marca PerkinElmer. En esta prueba la muestra se disolvió en metanol para adquirir el espectro.

Tabla 2.3. Condiciones de reacción para la obtención (<i>R</i>)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato (3).						
No. de reacción	Relación molar (mol)		Base	Catalizador mol% (4)	Tiempo (h)	Temperatura
	(1)	(2)				
1	0.6	1	-	1.5 de a	2.5	T.R.
2	0.6	1	KO ^t Bu	1.5 de a	2.5	T.R.
3	0.6	1	CaH ₂	1.5 de a	2.5	T.R.
4	0.6	1	KO ^t Bu	1.5 de b	2.5	T.R.
5	0.6	1	-	1.5 de c	2.5	T.R.
6	0.6	1	-	1.5 de c	221/2.5	T.A./T.R.
7	0.6	1	-	1.5 de d	2.5	T.R.
8	0.6	1	-	1.5 de d	2.5	T.R.
9	0.6	1	-	0.5 de d	2.5	T.R.
10	0.6	1	-	1 de d	2.5	T.R.
11	0.6	1	-	2 de d	2.5	T.R.
12	0.6	1	-	3 de d	2.5	T.R.
13	1.2	1	-	1.5 de d	2.5	T.R.
14	2.4	1	-	1.5 de d	2.5	T.R.

15	0.6	4	-	1.5 de d	2.5	T.R.
16	0.6	6	-	1.5 de d	2.5	T.R.
17	0.6	1	-	1.5 de d	82	T.A.
18	0.6	1	-	1.5 de d	4.5	T.R.

T.R.= Temperatura de reflujo THF: 60°C

T.A.=Temperatura Ambiente

a= PdCl₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂ b= [PdCl₂(COD)]

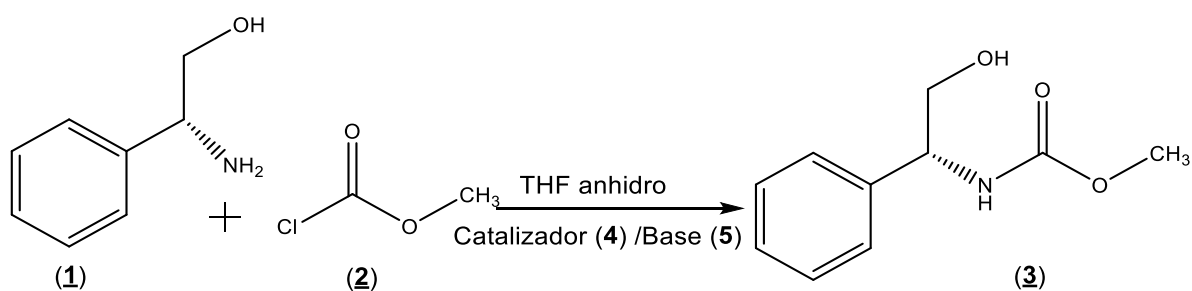
c=[Pd₂(dba)₃]

d= Pd[(C₆H₅)₃P]₄



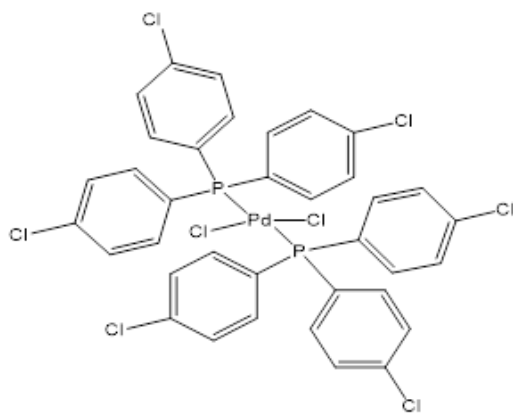
Capítulo 3
Discusión y
Resultados

En esta sección se muestran los resultados obtenidos en la síntesis de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato (**3**) a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (**1**) y cloroformiato de metilo (**2**) utilizando catalizadores de Paladio(II) y (0), así como diferentes bases para activar a los catalizadores de Pd(II). En el **Esquema 3.1** se muestra la reacción entre (**1**) y (**2**) para obtener (**3**). Es importante mencionar que la preparación de este compuesto (**3**) fue realizada previamente por Pirkle⁷⁶, quien utilizó una relación molar 0.4:1 entre (**1**) y (**2**), más recientemente Cano⁷⁷ y Castrejón⁷⁸ a través de catálisis heterogénea, en donde utilizaron una relación molar 0.6:1 de (**1**) y (**2**) con Ca(OH)₂ como catalizador, por lo qué, se consideró iniciar con esta estequiometría para realizar la preparación de (**3**) bajo estas nuevas condiciones.

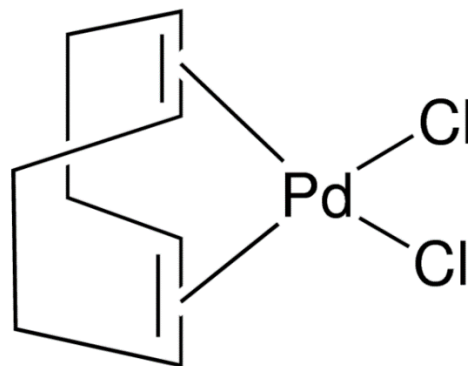


Esquema 3.1 Reacción entre (**1**) y (**2**) para obtener (**3**).

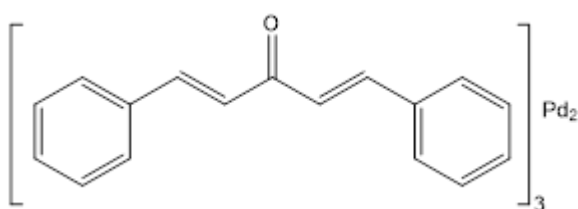
La obtención del compuesto (**3**) se llevó a cabo empleando catalizadores de paladio(II) y paladio(0), los cuales fueron seleccionados de acuerdo a la buena actividad que presentan conforme a lo reportado en la literatura (**ver sección 1.2.1.3.1**). Los catalizadores utilizados fueron el Bis-(4-triclorofenil)fosfinabicloropaladio(II) [PdCl₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂] (**4a**) y el Dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio(II) [PdCl₂(COD)] (**4b**) y de Pd(0) el Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) [Pd₂(dba)₃] (**4c**) y Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(P(C₆H₅)₃)₄] (**4d**) estos se observan en el siguiente esquema (**Esquema 3.1.1**)



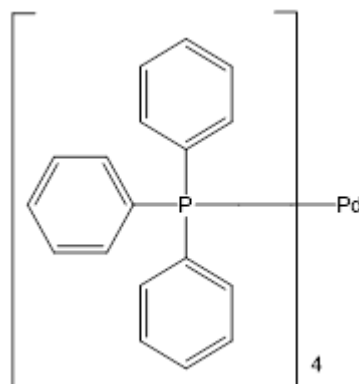
i) Estructura de 4a.



ii) Estructura de 4b.



iii) Estructura de 4c.



iv) Estructura de 4d.

Esquema 3.1.1. Estructuras moleculares de los catalizadores de Pd(+2) y Pd(0) 4a-4d

A continuación se presenta la caracterización de las materias primas, posteriormente se detallan los resultados obtenidos para las reacciones realizadas usando los catalizadores tanto de Pd(II) como Pd(0).

3.1.1 Caracterización por RMN de ^1H y ^{13}C de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1)

En la **Fig. 3.1.5** se muestra el espectro de RMN de ^1H (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1). En 2.61 aparece una señal ancha de baja intensidad correspondiente a los dos hidrógenos del grupo amina. En 3.54 y 3.71 ppm se observan dos señales doble de dobles, que integra para 1 cada una, atribuidas a los átomos de hidrógeno diastereotópicos del $-\text{CH}_2$ (H_{b1} - H_{b2}) por estar cerca del carbono quiral (C_c). En 4.02 ppm hay una señal doble de dobles que corresponde al hidrógeno del carbono quiral (H_c) integrando para uno. En la zona aromática se pueden ver dos señales múltiples

en los intervalos de 7.24 a 7.28 y de 7.29 a 7.35 ppm atribuidas a los hidrógenos *para* (H_h) y *orto-meta* (H_f , H_g) del anillo fenílico, las cuales integran para 1 y 4 respectivamente. Cabe aclarar que la señal del grupo hidroxilo (-OH) no se observa, lo cual puede ser debido a la presencia de los enlaces por puente de hidrogeno que afectan la densidad electrónica y por lo tanto provocan que la señal no se observe en la línea base. Lo anterior es congruente con lo reportado en la literatura (Silverstein⁸²).

En la **Tabla 3.1.1** se presenta de forma resumida los desplazamientos químicos de las señales mencionadas, las cuales son congruentes con lo reportado en la literatura (**Fig. 3.1.6**) (Sigma-Aldrich)⁸⁰.

Tabla 3.1.1 Principales señales del espectro de RMN de 1H.			
Señal	Desplazamiento químico (ppm)	Integral	Multiplicidad
H_d	2.61	2	Simple
H_{b1}	3.54	1	Doble de dobles
H_{b2}	3.71	1	Doble de dobles
H_c	4.02	1	Doble de dobles
H_h	7.24-7.28	1	Múltiple
$H_{f, g}$	7.29-7.35	4	Múltiple

Con respecto al espectro de ^{13}C de (1), ver **Fig. 3.1.7**, se puede observar en 57.37 ppm la señal correspondiente al carbono quiral (C_c). La señal ubicada en 67.84 ppm representa el carbono de $-CH_2$ (C_b). Las señales de 126.53-128.58 ppm corresponde a los carbonos del anillo aromático en las posiciones *orto*, *para* y *meta* (C_f , C_g y C_h). Por último, la señal ubicada en 142.46 ppm corresponde al carbono *ipso* (C_e), cabe recalcar que la amina y el grupo OH no generan señales porque no tienen carbono, estas señales se encuentran en la **Tabla 3.1.2**.

Tabla 3.1.2 Principales señales del espectro de RMN de ^{13}C	
Señal	Desplazamiento químico (ppm)
C_b	67.84
C_c	57.37
C_e	142.46
$C_{f,g,h}$	126.53-128.58

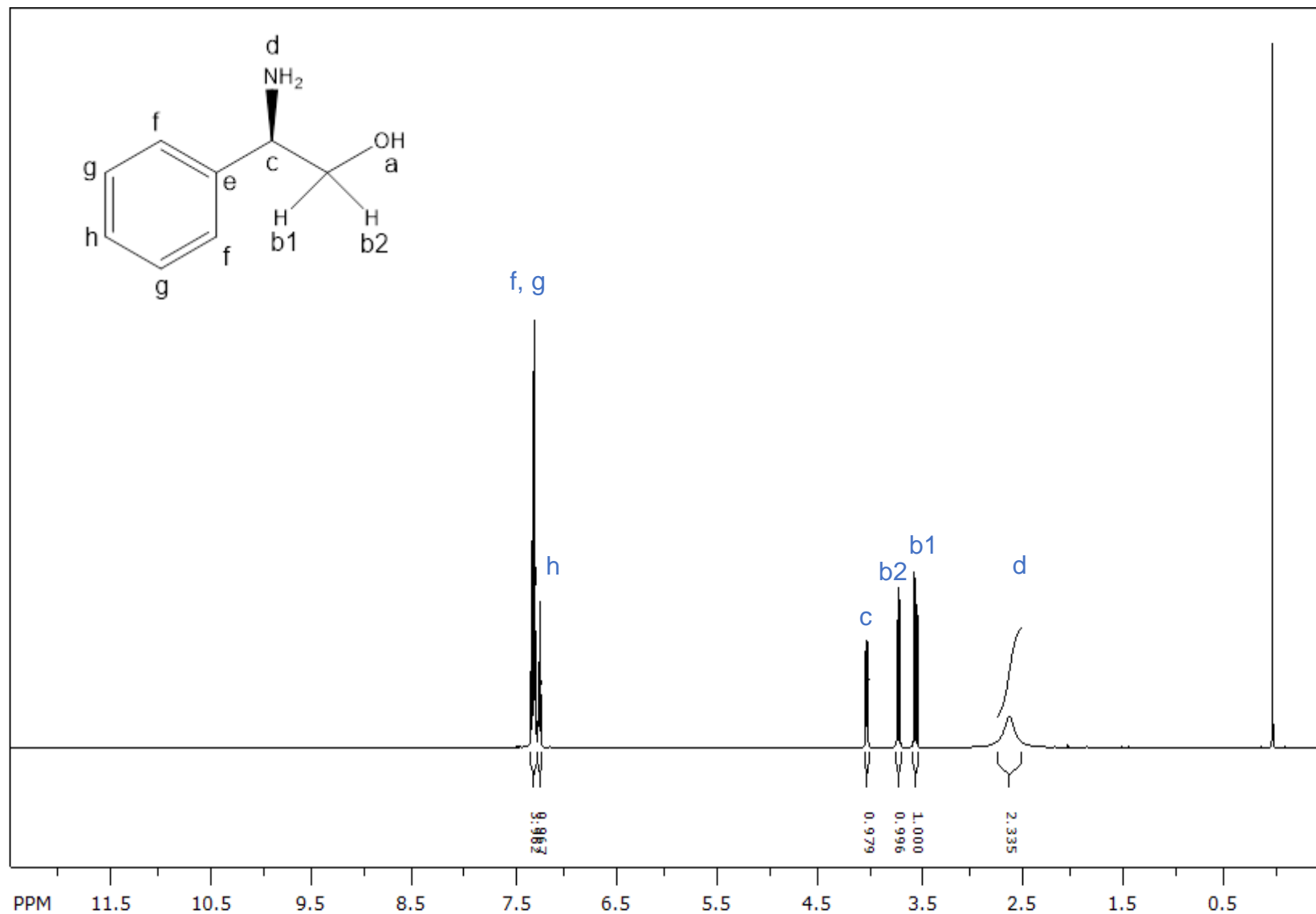


Figura 3.1.5 Espectro de RMN de ¹H de (R)-(-)-2-fenilglicinol (1) (500 MHz en CDCl₃ a T.A., referencia interna TMS)

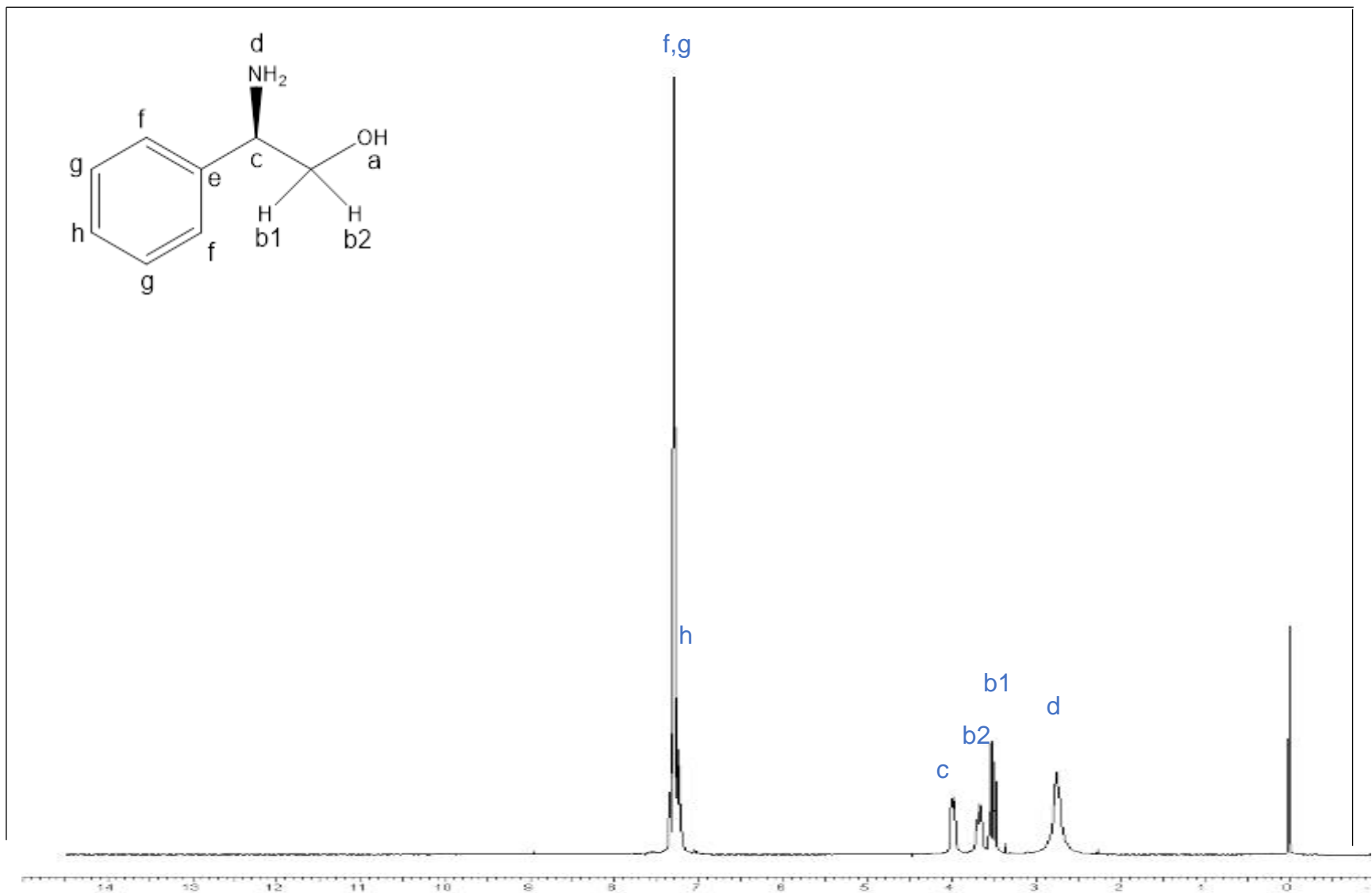


Figura 3.1.6 Espectro de RMN de ¹H de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (**1**) (500 MHz en CDCl₃ a T.A., referencia interna TMS) tomado de Sigma-Aldrich⁷⁸

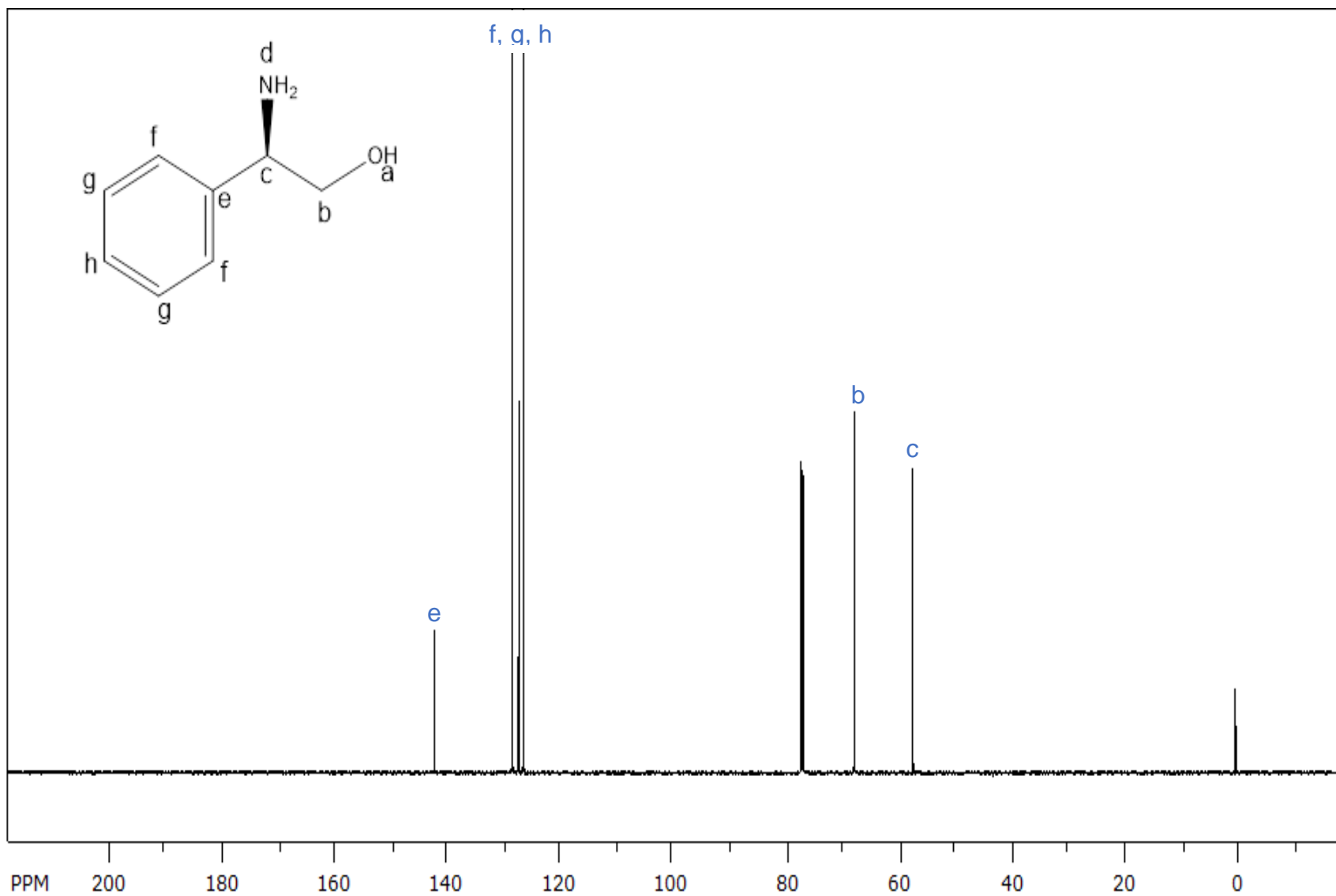


Figura 3.1.7 Espectro de RMN de ¹³C de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1) (500 MHz en CDCl₃ a T.A., referencia interna TMS)

3.1.2 Caracterización por RMN de ^1H y ^{13}C de Cloroformiato de metilo (2)

El espectro de RMN de ^1H y ^{13}C se muestran en la **Fig. 3.1.8 y 3.1.9**, en ambos casos aparecen muy pocas señales debido a la estructura de la molécula.

En el espectro de protón se observa la señal simple en 3.97 ppm que corresponde a los hidrógenos del $-\text{CH}_3$ (H_a) que integra para 3; mientras que en el espectro de ^{13}C aparecen 2 señales, una en 58.24 ppm y la otra en 151.41 ppm, correspondientes al carbono del $-\text{CH}_3$ (C_a) y del grupo carbonilo (C_c) respectivamente, estas señales fueron corroboradas por lo reportado en la literatura (**Fig. 3.1.10**).⁸⁰

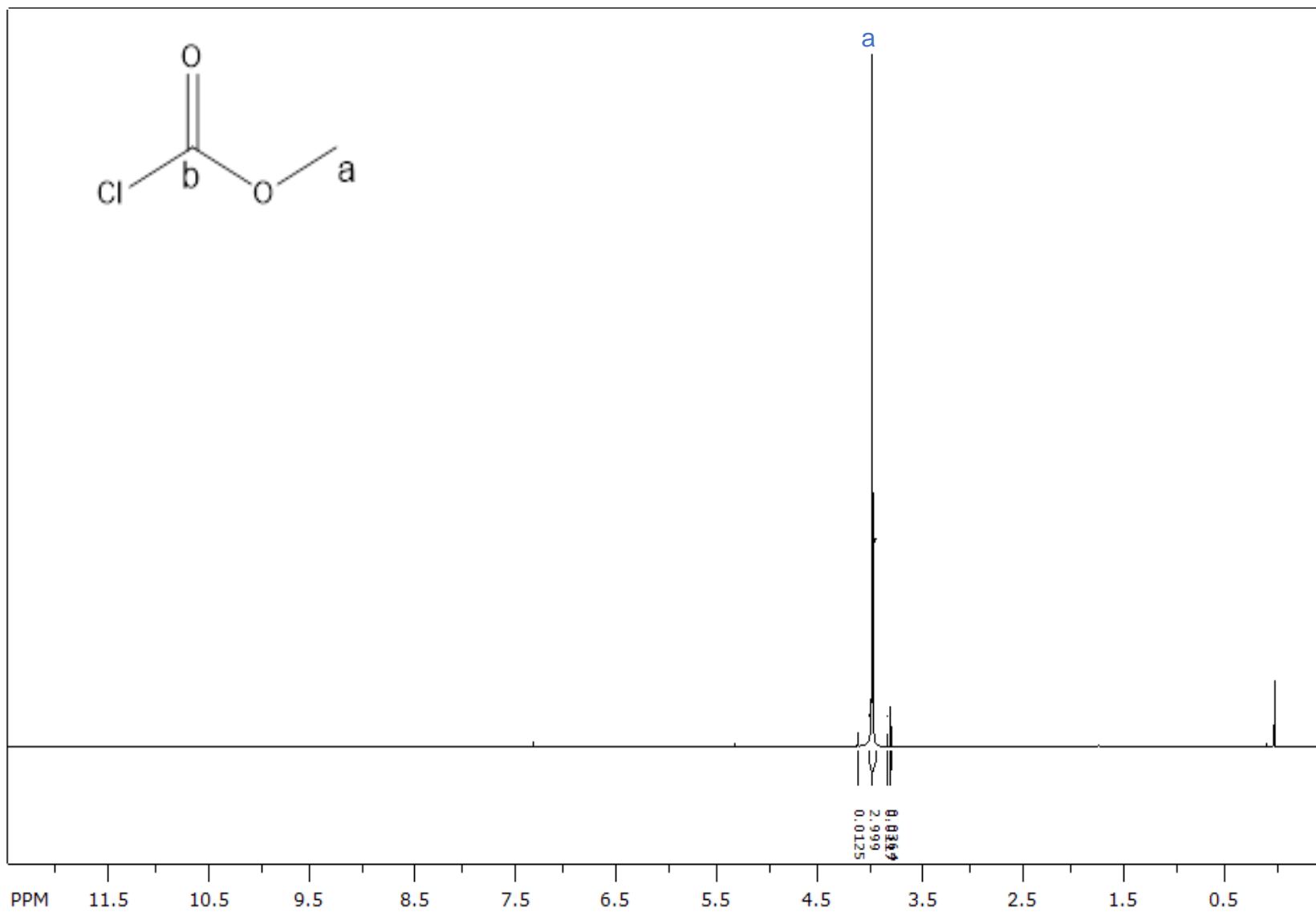


Figura 3.1.8 Espectro de RMN de ^1H de cloroformiato de metilo (2) (500 MHz en CDCl_3 a T.A., referencia interna TMS)

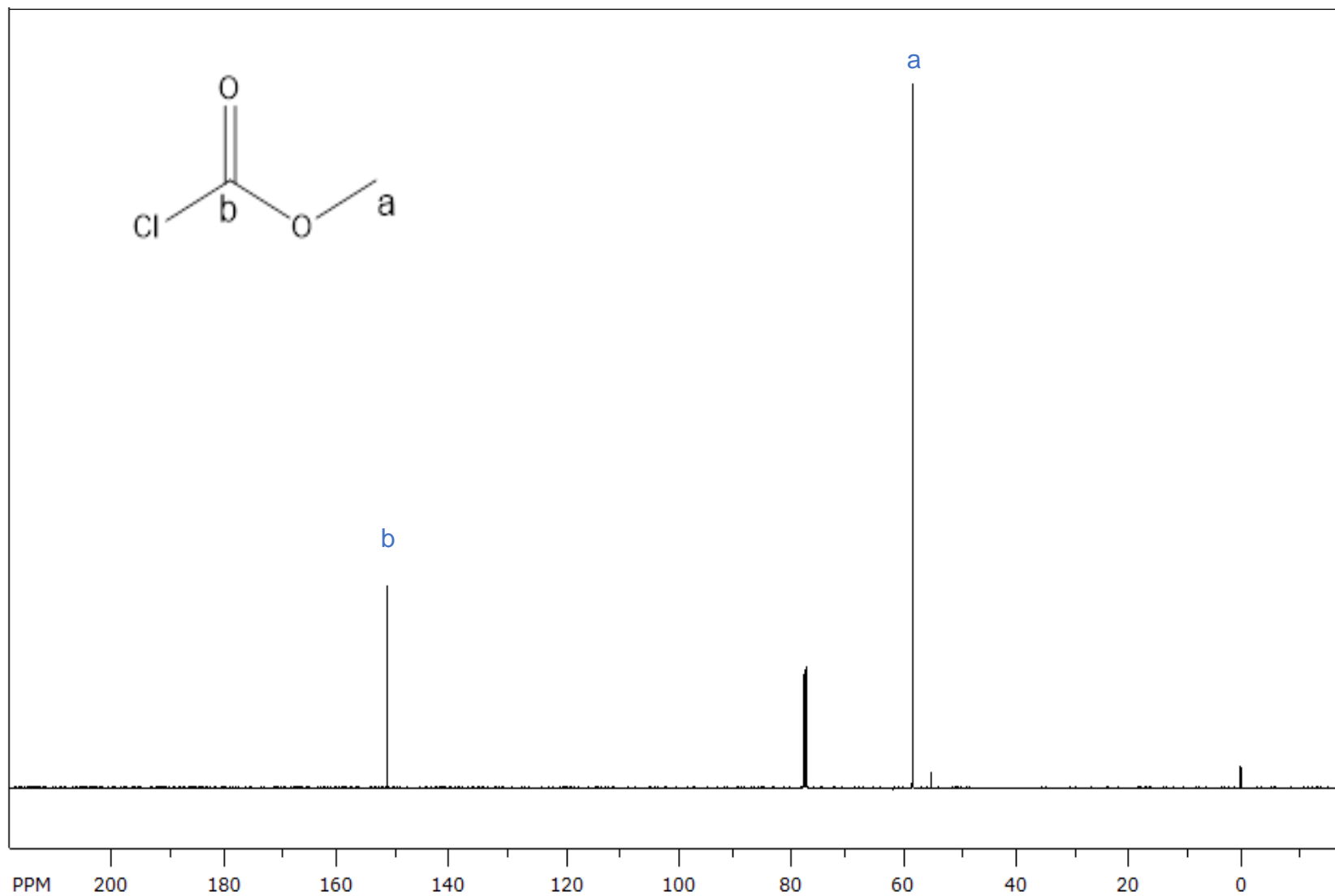


Figura 3.1.9 Espectro de RMN de ¹³C de cloroformiato de metilo (**2**) (500 MHz en CDCl₃ a T.A., referencia interna TMS)

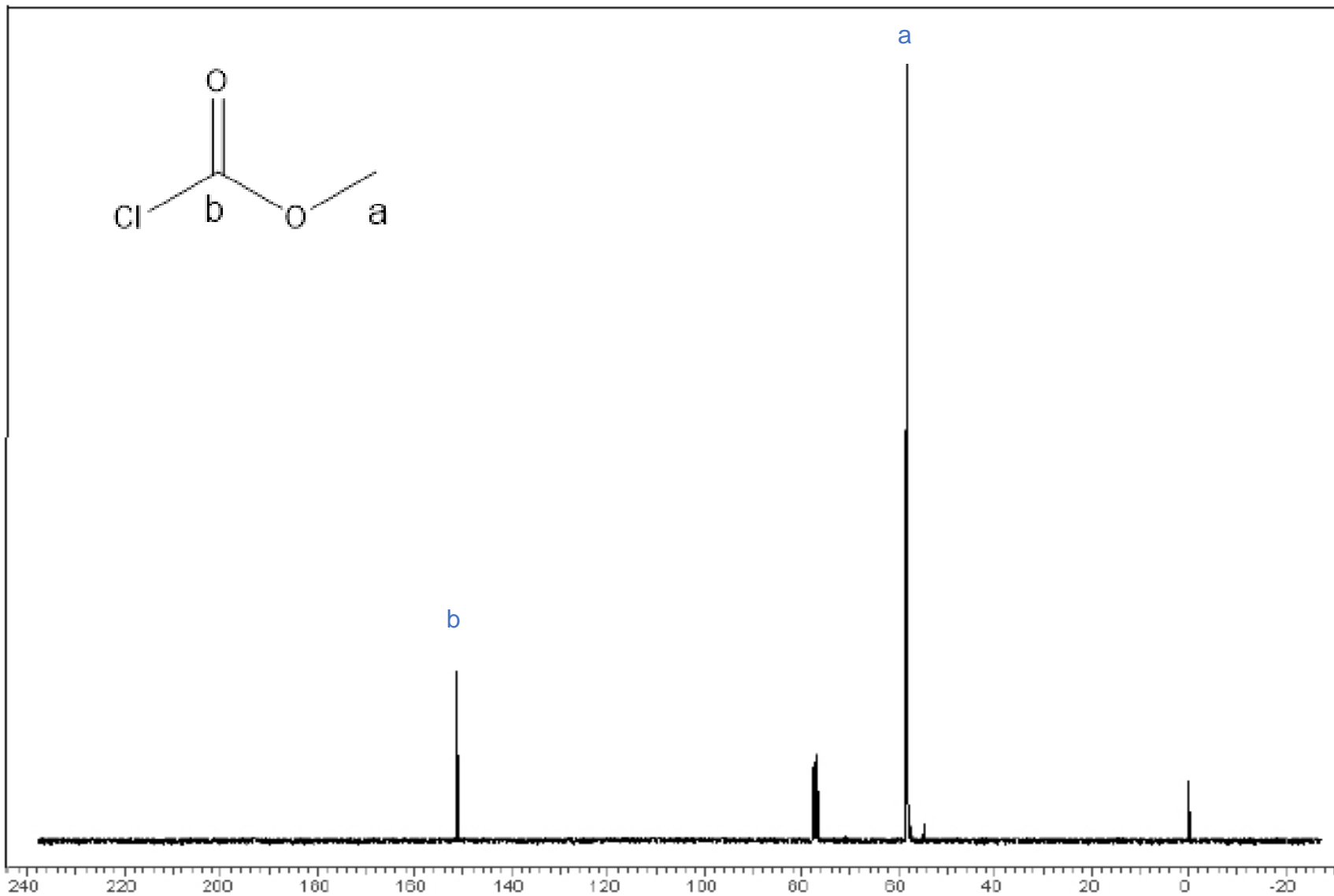


Figura 3.1.10 Espectro de RMN de ^{13}C de Cloroformiato de metilo (**2**) (500 MHz en CDCl_3 a T.A., referencia interna TMS) tomado de Sigma-Aldrich⁷⁸

3.2.1 Síntesis de (*R*)-metil-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) catalizada por compuestos de Pd(II)

Se preparó el (*R*)-metil-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) usando dos compuestos de Pd(II) como catalizadores $[\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-4)_3)_2]$ (**4a**) y el $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{COD})]$ (**4b**), en la **Tabla 3.2.1** se muestran las condiciones de reacción empleadas en cada caso. Cabe mencionar que el catalizador (**4a**) es un compuesto que fue preparado previamente dentro de nuestro grupo de trabajo (Mendoza⁵⁷). Las bases que se utilizaron fueron KO^tBu (**5a**) y CaH₂ (**5b**), la base (**5a**) se ha utilizado en trabajos previos dentro de nuestro grupo, esta base se considera como fuerte por lo que, en contraste, se buscó una base débil como (**5b**) que se ha utilizado para activar catalizadores de paladio(II).

Tabla 3.2.1 Condiciones de reacción de catalizadores de Pd(II).					
No. de reacción	Relación molar (mol)		Catalizador	Base	Temperatura de reacción
	(1)	(2)			
1	0.6	1	(4a)	-	T.R.
2	0.6	1	(4a)	(5a)	T.R.
3	0.6	1	(4a)	(5b)	T.R.
4	0.6	1	(4b)	(5a)	T.R.

T.R.:60°C Tiempo: 2 h de calentamiento y 0.5h de agitación.

Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina CCF, a partir de la **Fig. 3.2.1** a **3.2.5** se presentan la placa de referencia del (*R*)-metil-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) y la final de cada reacción, las cuales muestran la presencia de materias primas. Así también, en las placas de la reacción 1 y 2 se observa la formación de subproductos que no pudieron ser identificados.



Figura 3.2.1 Placa de referencia.



Figura 3.2.2 Placa final reacción 1.



Figura 3.2.3 Placa final reacción 2.



Figura 3.2.4 Placa final reacción 3.



Figura 3.2.5 Placa final reacción 4.

○ (1) ○ (2) ○ Base ○ Catalizador ○ Subproducto ● Mezcla de reacción ○ (3)

Como se puede observar de la tabla, el estudio se inició realizando una reacción (**prueba 1**) sin la presencia de base con la finalidad de determinar que el catalizador en estado de oxidación (+2) presenta actividad junto con la base, lo cual fue corroborado a través de la CCF (**Fig. 3.2.2**), en donde se puede ver la presencia de los reactivos, conforme a lo esperado.

Las placas de las reacciones 2 y 3 muestran la presencia de materias primas no reactantes, asumiendo que la reacción no alcanzó su conversión total, esto puede ser debido a las condiciones de reacción como el tiempo de reacción, temperatura o carga del catalizador.

En las reacciones 2 y 4 se obtuvo un precipitado de color café, el cual se identificó como base (**5a**) de acuerdo a lo observado en la **Fig. 3.2.6**, recuperando el 89 % y aproximadamente el 100 % de la misma. Adicionalmente, se pudo determinar por medio de la cromatografía en capa fina que el uso de la base (**5a**) no es recomendable debido a que conduce a la descomposición del producto, por lo que no fue posible aislar el producto de interés (**3**).

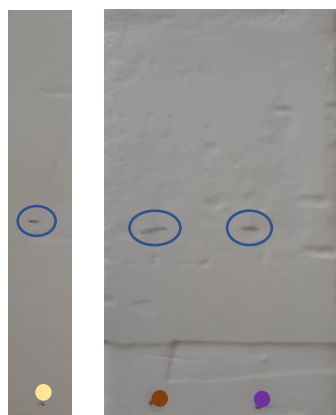


Figura 3.2.6 Placa de comparación con la base y el precipitado de la reacción 2 y 4.
 ● Base (KO⁺Bu) ● Precipitado reacción 3 ● Precipitado reacción 5

Con apoyo en lo observado en la reacción 2, se modificó la base en la prueba 3 usando una base más débil como lo es el CaH₂ (**5b**), de ella se recuperó aproximadamente 100 %. Este cambio permitió una mejora en la separación del producto, de tal forma que fue posible aislarlo mediante una columna cromatográfica.

A partir de la reacción 3 se pudo aislar el producto de interés (**3**) mediante cromatografía en columna, en la **Fig. 3.2.7** se muestra la placa de las fracciones obtenidas en donde se observa la presencia del producto y otros subproductos no identificados. Cabe mencionar que debido a que el compuesto (**3**) muestra una solubilidad semejante a la de los subproductos no identificados no fue posible obtenerlo totalmente puro.



Figura 3.2.7 Fracciones concentradas de la reacción 3.
 ■ Fracción 1 ■ Fracción 2 ■ Fracción 3 ■ Fracción 4 ● Compuesto (**3**) ● Subproducto

Es importante resaltar que en las reacciones con catalizadores de paladio(II) (**1** a **4**) se utilizó base, determinando que este factor influye en el desarrollo de la reacción. Por otro lado, el proceso de purificación se vuelve complicado debido a la solubilidad de las materias primas no reactantes, así como de los productos y subproductos que se generan. Se logró determinar que el uso de *tert*-butóxido de potasio no es una base recomendable en las reacciones catalizadas por Pd(II) debido a que conduce a la descomposición del producto de interés como consecuencia de la fuerza de basicidad de la misma (pK_a de ácido aproximadamente 17) y al ser una molécula voluminosa.⁸³

3.2.2 Síntesis de (*R*)-metil-(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) catalizada por compuestos de Pd(0)

De acuerdo a los resultados obtenidos en la sección anterior, se puede determinar que el uso de un catalizador a base de Pd(II) si permite la formación de (**3**); sin embargo, el proceso de separación del producto se complicó y en algunos casos, la presencia de la base pudo descomponer el crudo de la reacción haciendo difícil el proceso de purificación y por lo tanto, impidiendo el aislamiento del producto. Por lo anterior, y considerando que los catalizadores de Pd(0) han sido utilizados en síntesis de carbamatos con aminas, se decidió realizar la preparación de (**3**) con compuestos de Pd(0).

En la **Tabla 3.2.2** se enlistan las condiciones de reacción de las pruebas que se realizaron empleando catalizadores de Pd(0) con una relación molar 0.6:1 y con 1.5 mol% de catalizador. Los catalizadores que se ocuparon fueron el Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) [Pd₂(dba)₃] (**4c**) y Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (Pd[(C₆H₅)₃P]₄) (**4d**).

No. de reacción	Relación molar (mol)		Catalizador	Tiempo de reacción (h)	Temperatura de reacción
	(1)	(2)			
5	100	0.1	(4c)	2.5	T.R.
6	100	0.1	(4c)	2.5/222	T.R./T.A.

7	100	0.1	(4d)	2.5	T.R.
8	100	0.1	(4d)	2.5	T.R.

T.R.: 60°C, T.A.: 23°C

Al igual que las reacciones anteriores, el desarrollo de ellas también fueron monitoreadas por CCF y se muestran en las **Fig. 3.2.8, 3.2.9, 3.2.10 y 3.2.11**. En estas figuras se puede ver que no se muestra la formación del producto, en cambio sí se muestran las marcas de materias primas remanentes, las señales se aprecian con mayor intensidad, lo que no permitió identificar el producto.

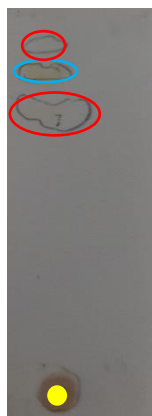


Figura 3.2.8 Placa final reacción 5.

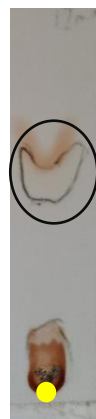


Figura 3.2.9 Placa final de reacción 6.

○ (1) ○ (2) ○ subproducto ● Mezcla de reacción

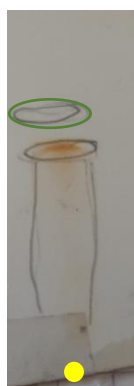


Figura 3.2.10 Placa final de la reacción 7.



Figura 3.2.11 Placa final de reacción 8.

○ Catalizador ● Mezcla de reacción

En la **Fig. 3.2.8**, placa correspondiente a la reacción 5, se puede ver que al finalizar la reacción todavía hay materias primas sin reaccionar, mientras que en la reacción 6 (**Fig. 3.2.9**) al tener mayor tiempo de reacción se nota que las materias primas se consumieron en su totalidad, pero en ninguna de las 2 reacciones se aprecia producto (**3**), por lo que es posible asumir que el tiempo de reacción no influye en la formación del producto.

En las cuatro reacciones se formó un precipitado. En las reacciones 5 y 6 se observan precipitados de color negro, los cuales fueron identificados como paladio negro. Su formación puede ser atribuida a la presencia del catalizador (**4c**).

A partir de las aguas madres de la reacción 5 se recuperó el 21 % del catalizador por medio de una columna cromatográfica, mientras que, en la reacción 6 no fue posible separarlo.

Con respecto a las reacciones 7 y 8 muestran un comportamiento similar en la placa de cromatografía, se observa que en ambas reacciones se consumen las materias primas, mostrándose las marcas del catalizador y de los subproductos. La marca que se presenta a lo largo de la placa no permite que se observe si contiene carbamato u otros subproductos, esta marca se debe a la formación de un precipitado de color amarillo, el cual no fue factible identificarlo debido a su baja solubilidad. No obstante, se logró aislar el compuesto (**3**) en forma de un sólido de color blanco, siendo identificado por comparación a través de una CCF (**Fig. 3.2.12**). En la reacción 8 se aprecia un sólido blanco, el cual corresponde a un subproducto que no fue posible identificarlo.

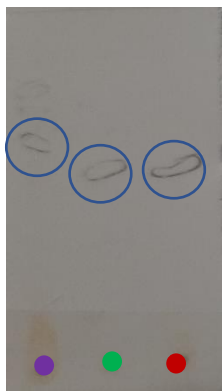


Figura 3.2.12 Comparación del carbamato con lo obtenido.

● Filtrado de reacción ● Cristales ● Carbamato

Con estos resultados se observa que el catalizador $[\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4]$ (**4d**) es el que mejor resultado dio para la formación del carbamato, ya que, de los 4 catalizadores evaluados, fue en el que se pudo identificar y aislar el producto, además de que fue obtenido en una buena conversión.

Por otro lado, en la reacción 7 fue posible determinar el porcentaje de conversión a través de RMN de ^1H , siendo este del 90 %, mientras que, el rendimiento fue del 42.2 %. En contraste, en las reacciones con el catalizador (**4c**) no fue posible obtener el porcentaje de conversión y el rendimiento debido a su solubilidad con el disolvente deuterado. Es necesario mencionar que tanto el porcentaje de conversión como el rendimiento fueron calculados conforme a lo reportado en la literatura (Behr⁵⁴ y Chang⁸¹).

En la **Fig. 3.2.13** se muestra el espectro de RMN de ^1H obtenido a partir del crudo de reacción, el cual fue de utilidad para identificar las señales correspondientes al carbamato (**3**). En 3.64 ppm se observa una señal simple, atribuida a los átomos de hidrógeno del grupo metoxi ($\text{O}-\text{CH}_3$) (H_a). En 3.82 ppm se aprecia una señal doble asignada a los hidrógenos diastereotópicos del $-\text{CH}_2$ (H_e) unido al $-\text{OH}$, integrando para dos. En 4.80 y 5.76 ppm hay dos señales anchas que corresponden a H_d y H_f , cada una con una integral de uno, estas señales pertenecen al hidrógeno del carbono quiral y del grupo hidroxilo ($-\text{OH}_f$) respectivamente. En la zona aromática aparece una señal múltiple de 7.26 a 7.35 ppm atribuida a los hidrógenos *orto*, *meta* y *para* del anillo fenílico (H_h , H_i y H_j), la cual integra para 5. Esta es una señal colapsada que corresponde a un doble originada por el acoplamiento de los protones *orto* (H_h) con los *meta* (H_i), un doble de dobles generado por la interacción de los hidrógenos *meta* (H_i) con H_{orto} (H_h) y H_{para} (H_j), así como un triple producido por el acoplamiento del protón *para* (H_j) con los dos H_m como lo menciona Cano⁷⁷ y Castrejón⁷⁸. Lo anterior se puede observar en la **Fig. 3.2.14** en donde se presenta una expansión de la zona aromática. Por último, es importante mencionar que la señal correspondiente al protón del grupo $-\text{NH}_2$ (H_c) no se observa. Esto puede ser debido a que el momento cuadrupolar eléctrico del nitrógeno induce un tiempo de relajación moderadamente eficiente y, por lo tanto, un tiempo de vida intermedio

para el estado de spin del núcleo nitrógeno, es así como, el protón ve tres estados de spin para el núcleo nitrógeno ($I = 1$), los cuales están cambiando a una velocidad moderada dando origen a una señal ancha que puede desaparecer en la línea base.⁸²

En la **Tabla 3.2.3** se presenta de forma resumida los desplazamientos químicos de las señales mencionadas.

Tabla 3.2.3 Principales señales del espectro de RMN de ¹H.			
Señal	Desplazamiento químico (ppm)	Integral	Multiplicidad
H_a	3.64	3	Simple
H_d	4.80	1	Simple
H_e	3.82	2	Doble
H_f	5.76	1	Simple
H_{h,i,j}	7.26-7.35	5	Múltiple

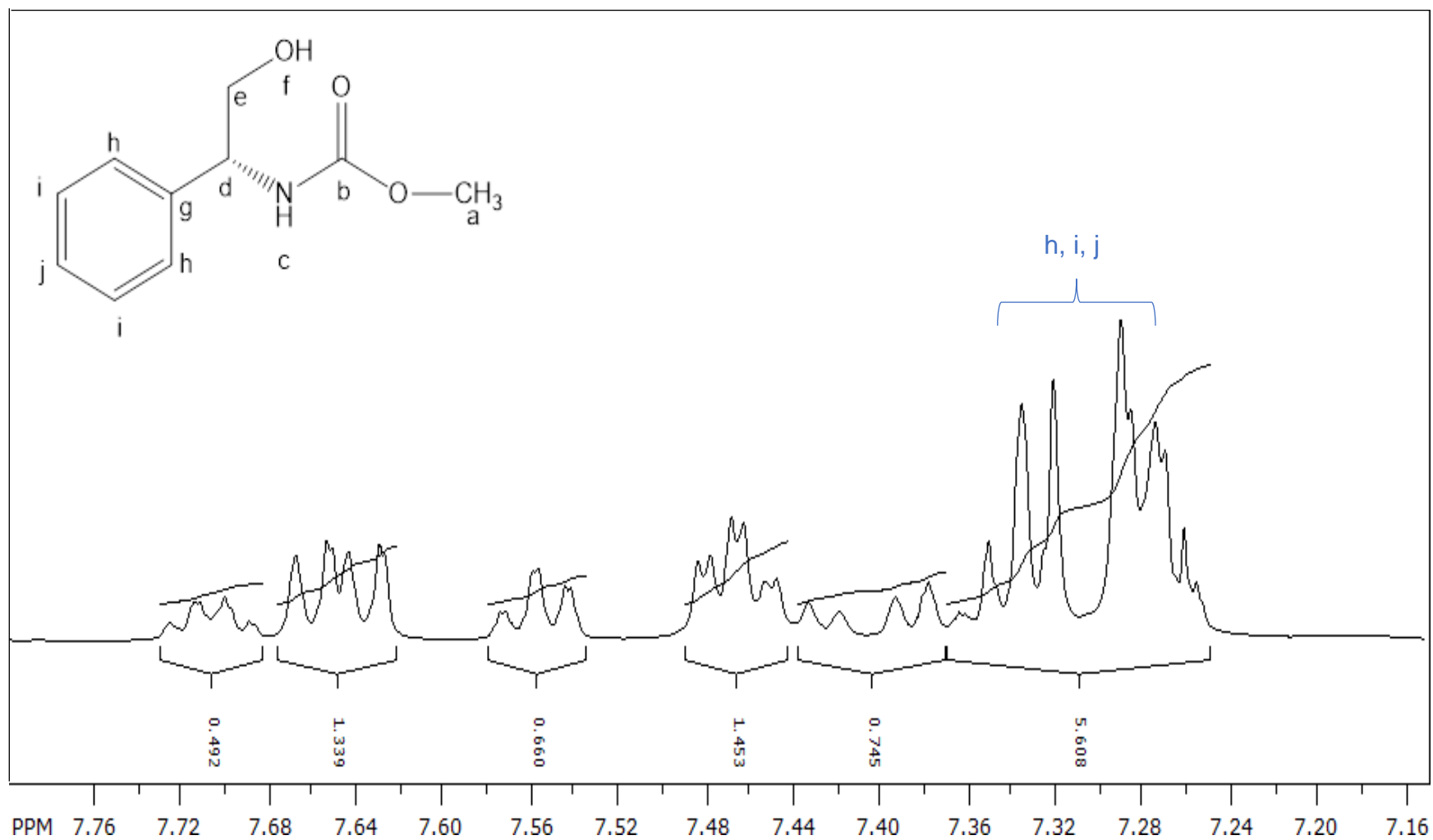


Figura 3.1.14 Expansión de la zona aromática del espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción 8. (500 MHz en CDCl_3 a T.A., referencia interna TMS)

3.3 Caracterización del (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**)

El producto aislado, (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) fue caracterizado por diferentes técnicas como son: RMN de ^1H y ^{13}C , difracción de rayos-X de cristal único, determinación de punto de fusión, polarimetría y espectroscopia Infrarroja. A continuación, se describen cada una de estas técnicas.

3.3.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**)

3.3.1.1 Espectro de RMN de ^1H de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**)

Como se mencionó anteriormente (**ver sección 3.2.2**) a partir de la reacción 8 se aisló el producto, el cual fue caracterizado por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , **Figs. 3.3.1 y 3.3.2** respectivamente.

En el espectro de ^1H (**Fig. 3.3.1**) del compuesto (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) obtenido, se observa una señal simple a 3.67 ppm la cual se atribuye a los tres átomos de hidrógeno del grupo metoxi ($\text{O}-\text{CH}_3$) (H_a). En 3.87 ppm aparece una señal triple de dobles colapsada asignada a los protones diastereotópicos (H_e) del grupo metileno ($-\text{CH}_2$) unido al $-\text{OH}$, integrando para dos. En 4.83 y 5.55 ppm se observan dos señales anchas correspondientes a H_d y H_f con una integral de uno respectivamente, estas señales pertenecen al hidrógeno del carbono quiral (H_d) y del grupo hidroxilo ($-\text{OH}_f$). En la zona aromática aparece una señal múltiple de 7.29 a 7.38 ppm atribuida a los hidrógenos *orto*, *meta* y *para* del anillo fenílico (H_h , H_i y H_j), la cual integra para 5. De la misma forma que se mencionó para la **Fig 3.2.13**, esta señal corresponde a una señal doble originada por el acoplamiento de los protones *orto* (H_h) con los *meta* (H_i), un doble de dobles generado por la interacción de los hidrógenos *meta* (H_i) con H_{orto} (H_h) y H_{para} (H_j), así como un triple producido por el acoplamiento del protón *para* (H_j) con los dos H_m . Lo anterior se puede observar en la **Fig. 3.3.2** en donde se presenta una expansión de la zona aromática. Finalmente, en el caso de la señal correspondiente al hidrógeno del grupo $-\text{NH}_c$ no se observa debido al mismo fenómeno que se mencionó en la **sección 3.2.2** referente al espectro de RMN de la reacción 8.

En la **Tabla 3.3.1** se resumen las señales características del (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) con sus respectivos desplazamientos químicos, los cuales fueron corroborados con los datos reportados en la literatura por Cano⁷⁶ y Castrejón⁷⁷.

Tabla 3.3.1 Principales señales del espectro de RMN de ¹H			
Señal	Desplazamiento químico (ppm)	Integral	Multiplicidad
H_a	3.67	3	Simple
H_d	4.83	1	Simple
H_e	3.87	2	Triple de dobles
H_f	5.55	1	Simple
H_{h,i,j}	7.29-7.38	5	Múltiple

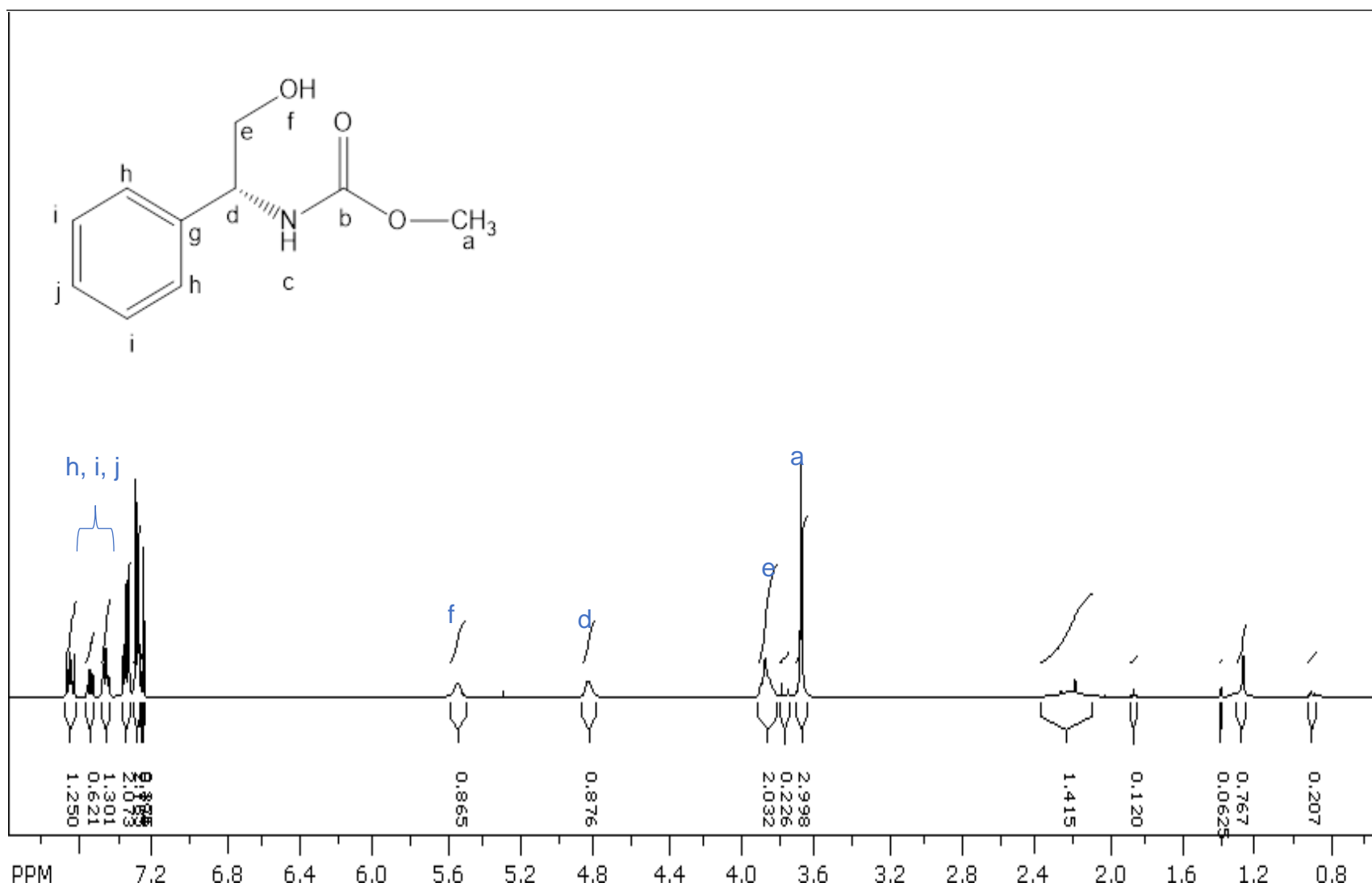


Figura 3.3.1 Espectro de RMN de ¹H del (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) (500 MHz en CDCl₃ a T.A., referencia interna TMS)

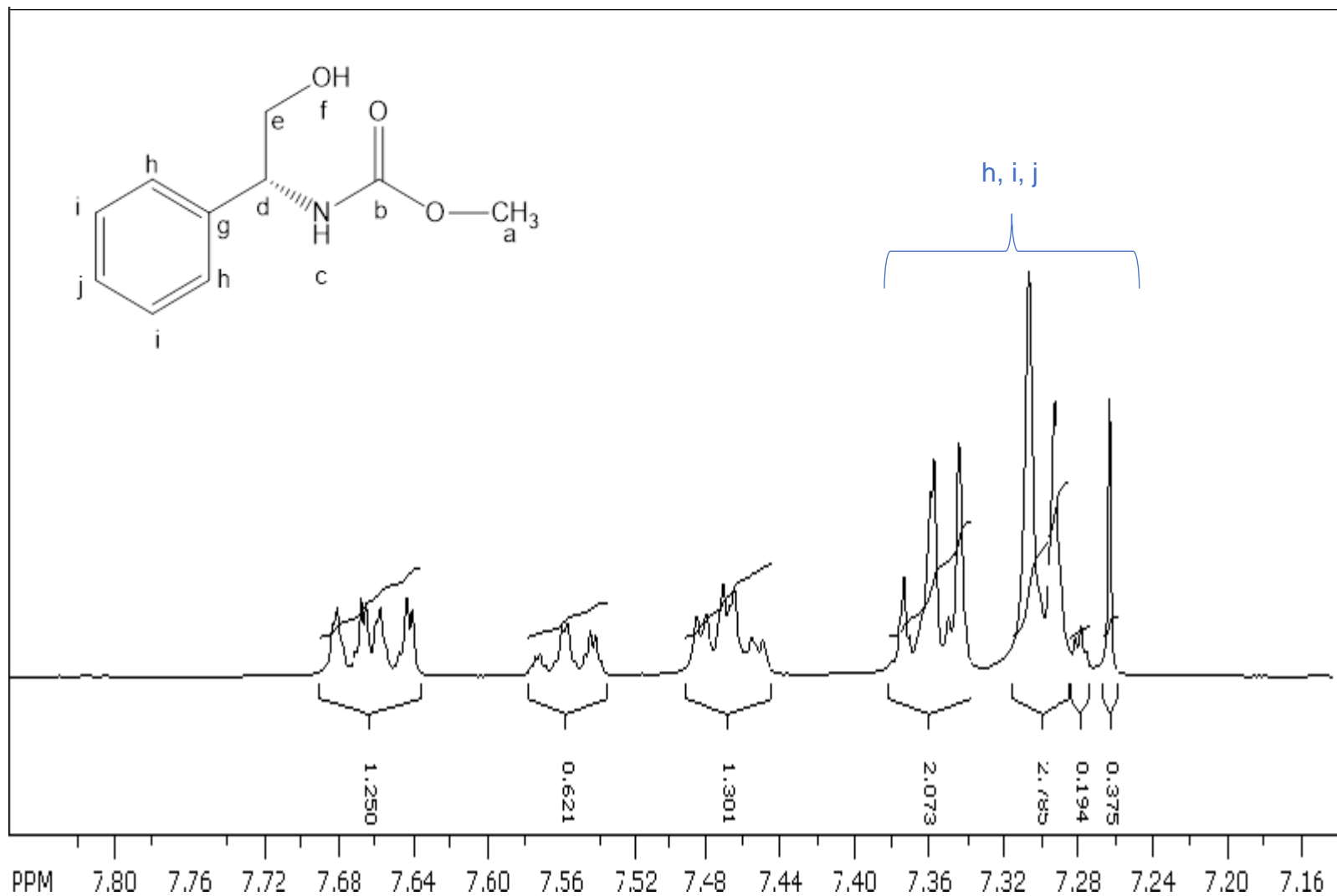


Figura 3.3.2 Expansión de la zona aromática del espectro de RMN de ¹H del (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) (500 MHz en CDCl₃ a T.A., referencia interna TMS)

3.3.1.2 Análisis de RMN de ^{13}C de (R)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato (3)

En la **Fig. 3.3.3** se muestra el espectro de ^{13}C del carbamato (3), en donde se puede ver que en 52.35 ppm aparece la señal correspondiente al carbono del grupo metoxi (O-CH₃) (C_a), en 57.10 ppm se observa la señal del carbono quiral (C_d), en 66.52 ppm se encuentra la señal del carbono unido al grupo OH (C_e), las señales de 128.5-128.8 ppm corresponden a los carbonos en las posiciones *orto* y *para* del anillo aromático (C_{h,j}), mientras que la señal 132.05 ppm se atribuye a los carbonos en la posición *meta* del anillo aromático (C_g), en la **Fig. 3.3.4** se muestra una expansión de esta zona. Finalmente, en 132.15 y 157.09 ppm se observan las señales correspondientes al carbono *ipso* (C_g) y del grupo carbonilo (C_b) respectivamente. En la **Tabla 3.3.4** se resumen los valores de desplazamiento químico mencionados en esta sección, los cuales corresponden a los datos reportados por Cano⁷⁷ y Castrejón⁷⁸.

Señal	Desplazamiento químico (ppm)
C_a	52.35
C_b	157.09
C_d	57.10
C_e	66.52
C_g	132.15
C_{h,j}	128.5-128.8
C_i	132.05

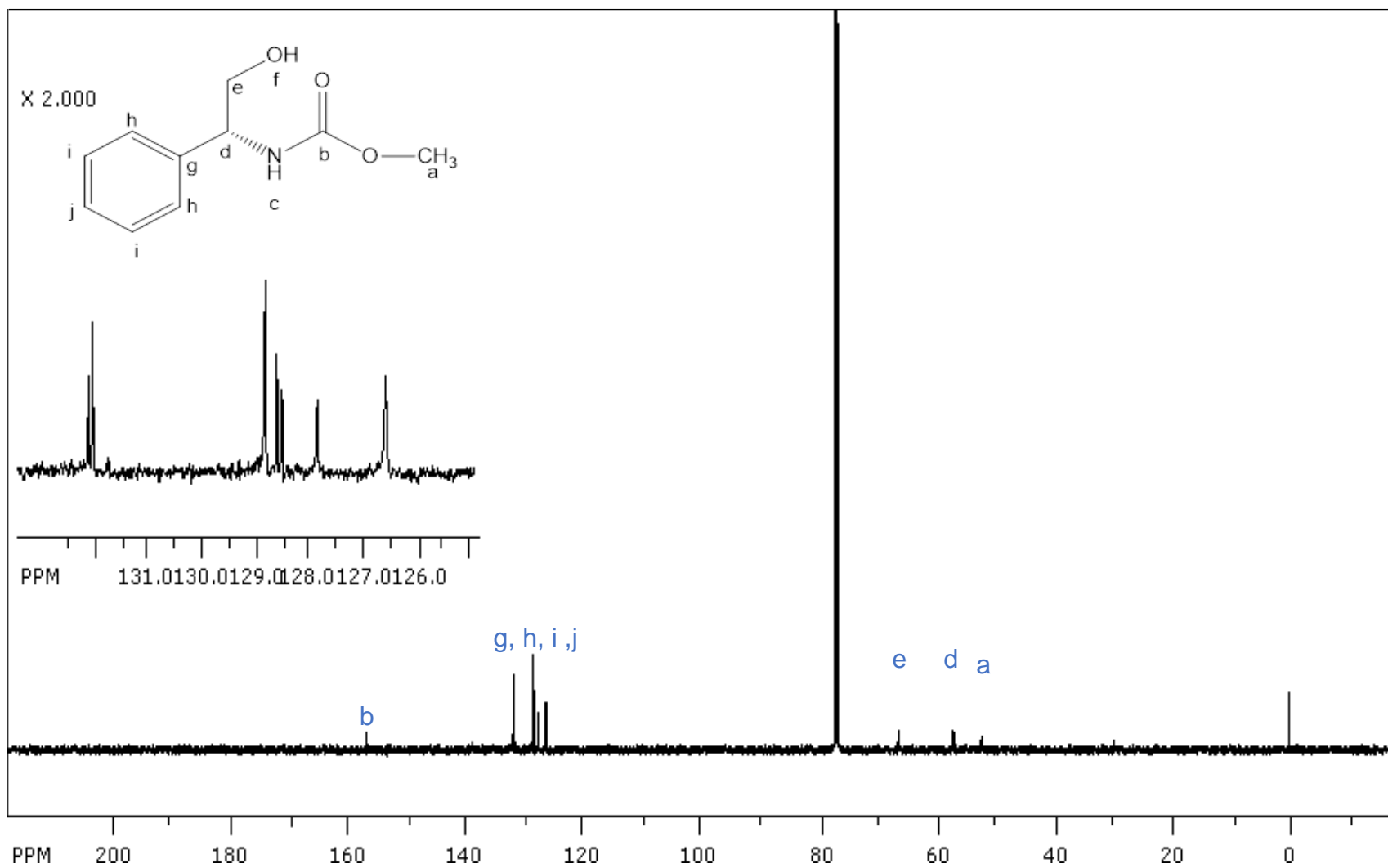


Figura 3.3.3 Espectro de RMN de ^{13}C del (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) (500 MHz en CDCl_3 a T.A., referencia interna TMS)

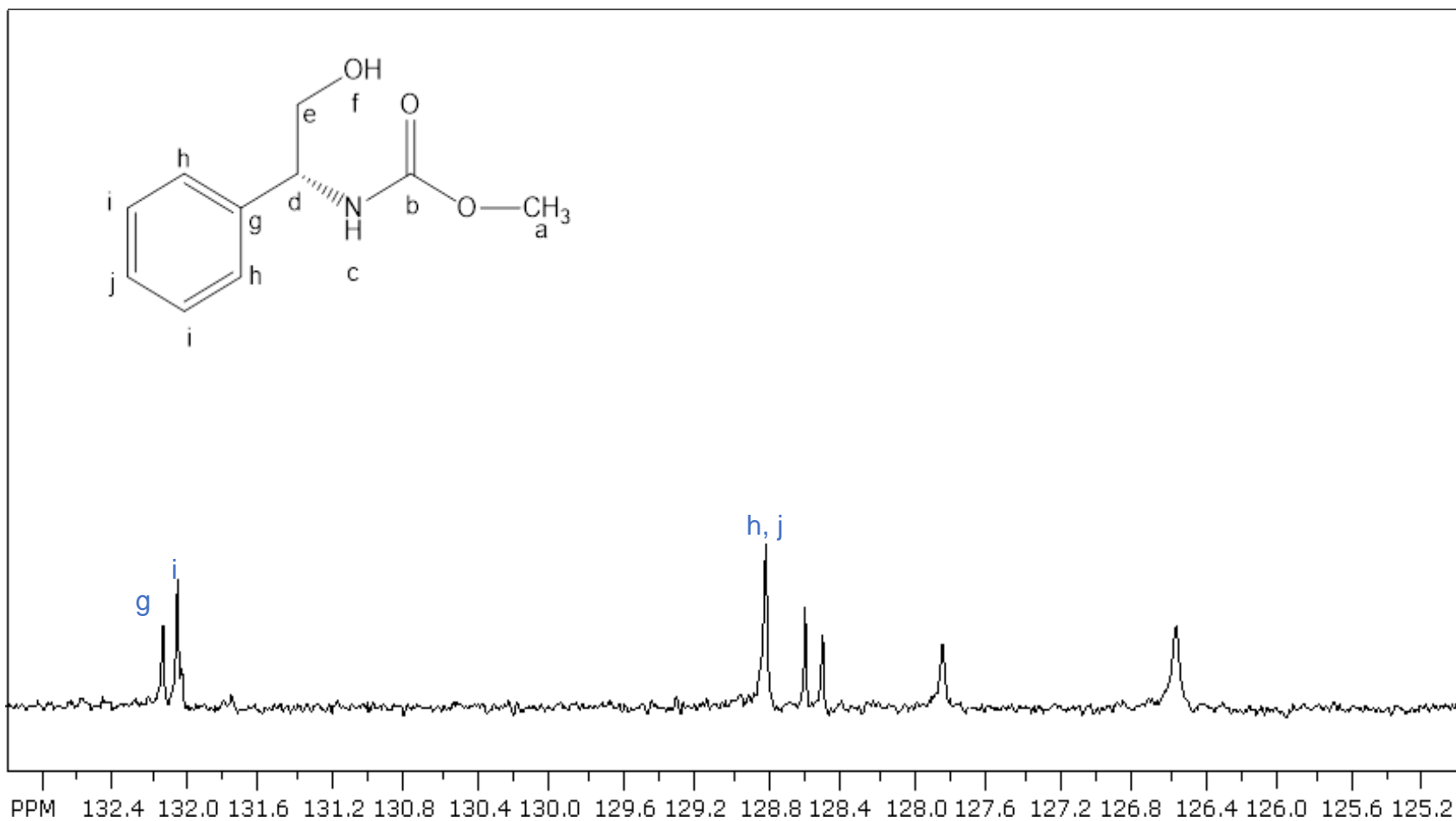


Figura 3.3.4 Expansión de zona aromática de espectro de RMN de ^{13}C del (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato (**3**) (500 MHz en CDCl_3 a T.A., referencia interna TMS)

3.3.2 Estudio de difracción de rayos-X de cristal único de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato

El (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) fue recristalizado con diclorometano (CH₂Cl₂), a una temperatura de (3°C), conduciendo a la obtención de cristales transparentes en forma de agujas delgadas, los cuales fueron identificados como carbamato. Estos fueron caracterizados por medio de un análisis cristalográfico de rayos-X de monocristal.

La estructura molecular obtenida se muestra en la **Figura 3.3.6** y en las **Tablas 3.3.3** y **3.3.4** se presentan algunos ángulos y longitudes de enlace de esta molécula respectivamente. Esta técnica permitió corroborar tanto la estructura molecular como la configuración absoluta del enantiómero esperado (*R*) para el compuesto (**3**).

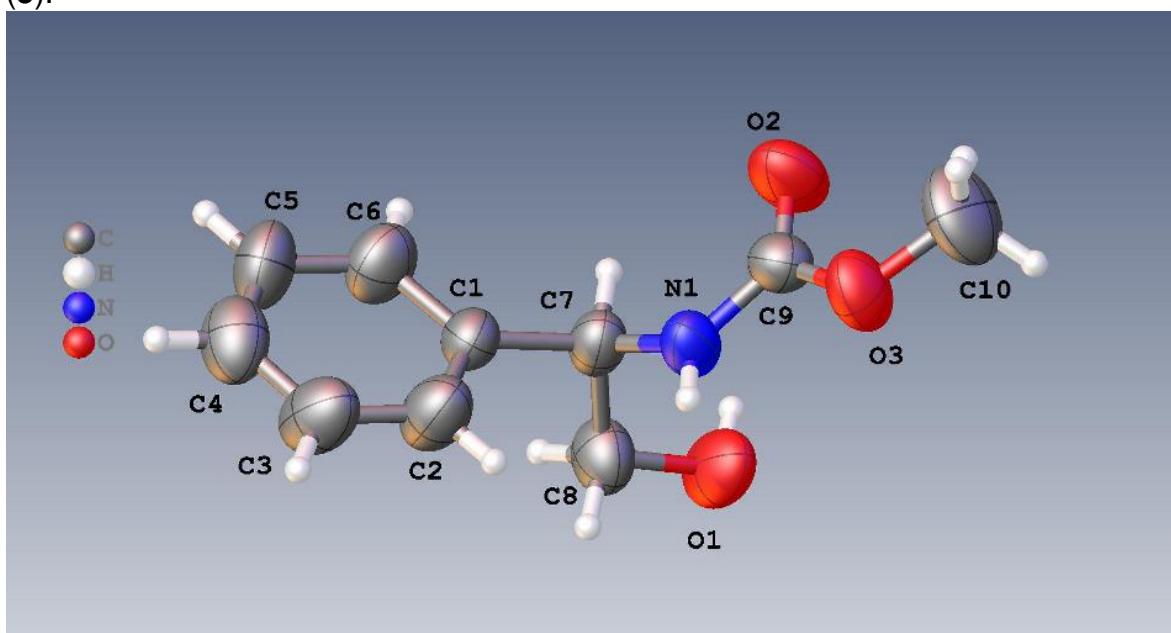


Figura 3.3.6 Estructura molecular de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**).

Tabla 3.3.3 Ángulo de enlace	
Enlace	Ángulo (°)
N1-C9-O3	109.7
N1-C9-O2	126.1
O2-C9-O3	124.2
C9-O3-C10	116.1
C7-N1-C9	122.5
C7-C8-O1	111.7

Tabla 3.3.4 Longitud de enlace	
Enlace	Longitud de enlace (Å)
N1-C7	1.430
N1-C9	1.336
C9-O2	1.185
C9-O3	1.353
O3-C10	1.414
C7-C8	1.521
C8-O1	1.441

3.3.3 Determinación del punto de fusión de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato (3)

Se determinó el rango del punto de fusión del carbamato, siendo este de 92.5-94.75°C. El valor obtenido se comparó con el reportado por Cano (2015)⁷⁶ y Castrejón (2016),⁷⁷ los cuales fueron de 94.5-95°C y 94-96°C respectivamente, de donde se puede observar una diferencia. Esto puede atribuirse al grado de pureza en el que se encuentra el carbamato obtenido o la calibración del equipo en el que se realizó la prueba.

3.3.4 Polarimetría de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato (3)

Se determinó la actividad óptica del carbamato mediante polarimetría. El valor promedio que se tuvo fue de -61.5°, el cual se comparó con el resultado experimental reportado por Castrejón (2016)⁷⁷ de -51.4°, la diferencia se puede atribuir a que el carbamato obtenido no se encuentra completamente puro. Cabe resaltar que el signo corrobora la estereoquímica esperada.

3.3.5 Espectro Infrarrojo de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato (3)

El producto (3) fue caracterizado por medio de espectroscopia infrarroja. El espectro (Fig. 3.3.7) permitió confirmar la presencia de los grupos funcionales esperados con base en la estructura molecular determinada para el (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato, el cual se obtuvo como un sólido de color blanco con tonalidad café. En la Tabla 3.3.5 se muestran los números de onda de las bandas de absorción identificadas.

Número de Onda (cm ⁻¹)	Intensidad de la banda	Tipo de vibración	Asignación
3333	Ancha intensa	Tensión	N-H
1701	Media intensa	Tensión	C=O
1541	Media	Tensión	-C=C-
1260	Media	Tensión	C-O
1028	Media	Estiramiento	C-O
701	Leve	Flexión	=C-H

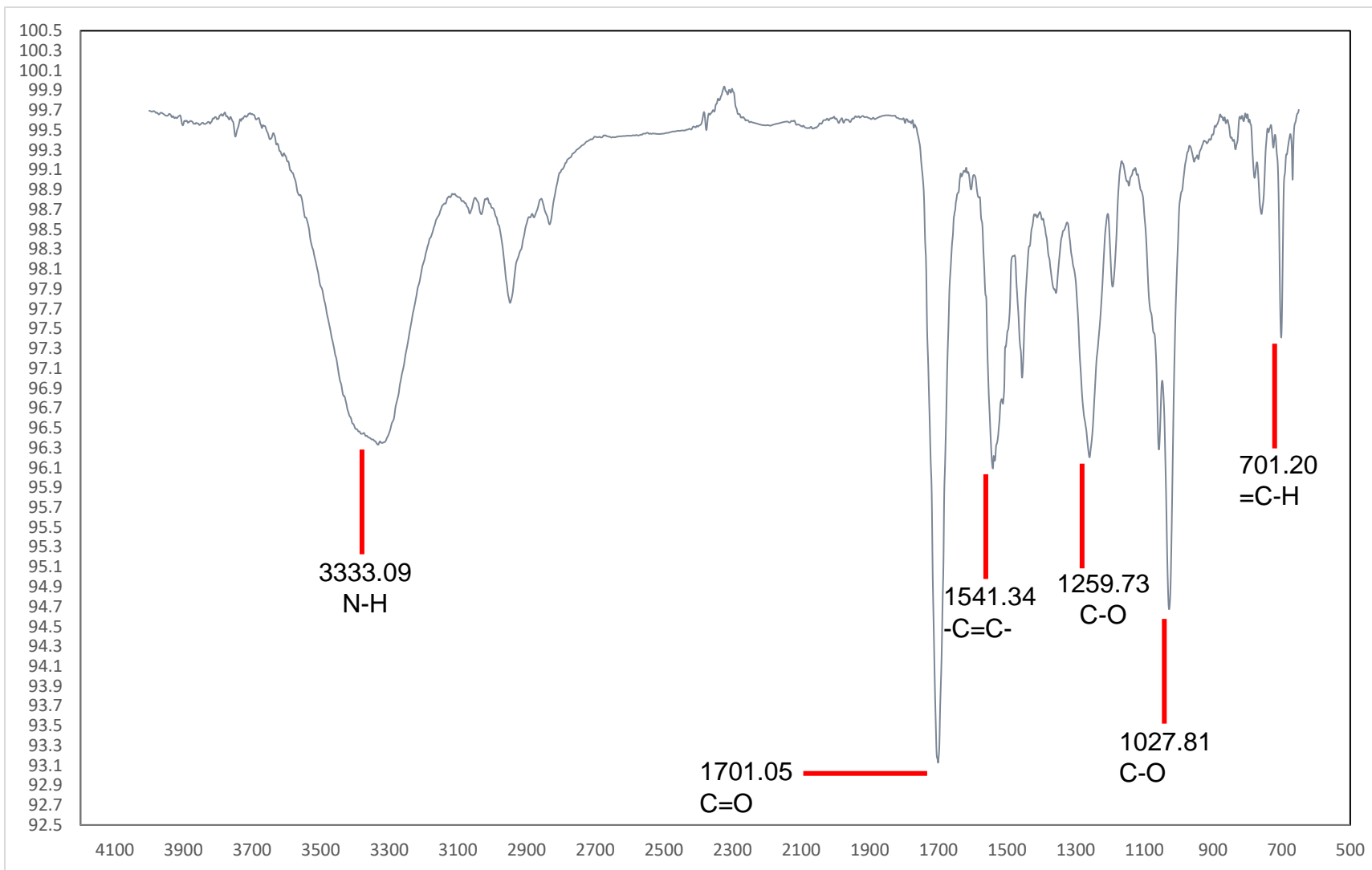


Figura 3.3.7 Espectro de Infrarrojo del (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamató (3).

3.4 Determinación de parámetros óptimos para la obtención del (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**)

En esta sección se presenta el estudio del efecto de la variación de algunos parámetros de reacción para la preparación del carbamato (relación molar, porcentaje de catalizador, temperatura y tiempo de reacción) con la finalidad de determinar las condiciones de reacción más adecuadas que conduzcan a la obtención de (**3**) en el mayor rendimiento. Para lo anterior, se utilizó como catalizador el Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (Pd[(C₆H₅)₃P]₄) (**4d**), con base en los resultados obtenidos previamente (ver **sección 3.2**), manteniendo el mismo medio de reacción (THF) y el procedimiento de purificación.

3.4.1 Efecto de la carga de catalizador en peso mol%

Con el interés de determinar la carga de catalizador que conduzca a un mejor rendimiento, se realizó la variación de este parámetro. La carga de catalizador empleada fue de 0.5, 1, 2 y 3 mol%. En la **Tabla 3.4.1** se muestran las equivalencias en gramos de los porcentajes de catalizador y los rendimientos obtenidos para aquellas pruebas en donde fue posible aislar el producto (**3**). Cabe mencionar que se incluye en la tabla los datos para la carga de catalizador de 1.5 mol% (**reacción 7**) debido a que se utiliza como valor de comparación.

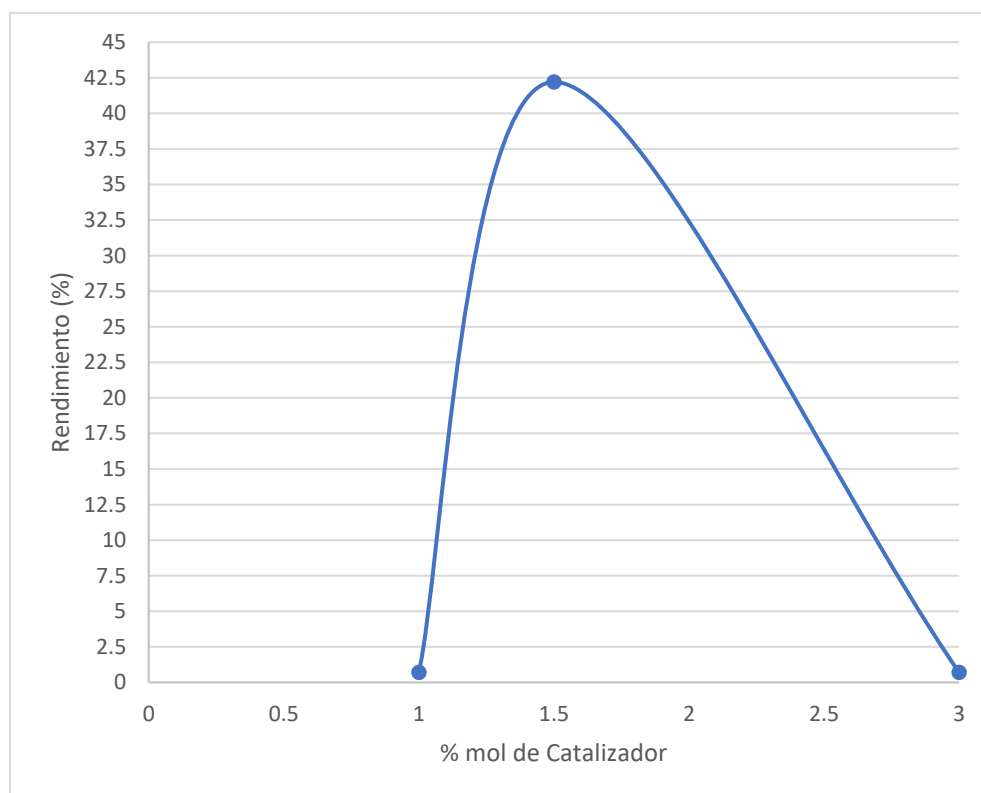
No. de Reacción	Carga de Catalizador (mol%)	Masa de catalizador (mg)	Rendimiento de (3) (%)
9	0.5	19	-
10	1	38	0.7
7	1.5*	57	42.2
11	2	76	-
12	3	114	0.7

*Se ocupó como catalizador **4d** a T.R. (60°C) y 2.5 h de reacción.

En el **Gráfico 3.4.1** se muestra la variación del rendimiento de (**3**) con respecto a la carga del catalizador, en donde se puede ver que el mayor rendimiento fue obtenido usando una carga de 1.5 mol%, antes de este valor y después, el rendimiento

disminuye considerablemente, esto puede ser atribuido a que a bajas cantidades de catalizador no se favorece la estabilidad del compuesto de Pd⁺² (**7**), el cual provee los sitios electrofílicos (orbitales de *d* vacíos) para la formación del compuesto (**8**) (ver **sección 3.4.5**) y que conduce a la formación del carbamato (**3**). Por el contrario, a cargas de catalizador mayores a 1.5 mol% el compuesto (**7**) se encuentra tan enriquecido energéticamente que favorece la formación del compuesto (**6**); mientras que la carga de catalizador 1.5 mol% representa desde el punto de vista estequiométrico y energético la cantidad favorable de sitios electrofílicos que permitan la producción de (**6**). Esto se puede observar en la primera fase del ciclo catalítico.^{59 y 84}

Por otra parte, es importante resaltar que las condiciones de reacción determinadas en el presente trabajo representan un nuevo método de síntesis ya que el compuesto (**3**) ha sido sintetizado por diversos métodos como son a través del uso de catalizadores heterogéneos⁷⁷ o reacciones orgánicas^{85 y 86}.



Gráfica 3.4.1 Relación de carga de catalizador contra rendimiento.

En la **Tabla 3.4.2** se muestran las masas y rendimientos del compuesto **(6)**, observando que tanto en 0.5 mol%, 2 mol% y 3 mol% se generó **(6)** con rendimientos similares, aunque en la reacción con el 2 mol% de catalizador el aumento fue ligeramente mayor que en los otros casos, el producto se generó, pero no se pudo aislar por lo que el rendimiento fue muy bajo.

Tabla 3.4.2 Masa y rendimiento de (6) con relación a la carga de catalizador.		
Carga de Catalizador (mol%)	Masa de (6) (mg)	Rendimiento de (6) (%)
0.5	41	37
1	-	-
1.5	-	-
2	39	35
3	45	40

Con base en los resultados arriba presentados es posible mencionar que entre mayor carga de catalizador se tenga, hay mayor producción de **(6)**, la carga de catalizador 1.5 mol% es la más adecuada para lograr la producción del producto deseado. A su vez, si se tiene menor carga se puede tener una reacción incompleta conduciendo a la formación de subproductos que interfieren en el proceso de purificación del producto. Esto puede deberse a que las especies intermedias que se forman durante el ciclo catalítico no tengan los sitios activos (orbitales disponibles) con la energía necesaria para estabilizar el producto.

3.4.2 Efecto de la relación molar del (R)-(-)-2-fenilglicinol y cloroformiato de metilo

Para el estudio de este parámetro se modificó la relación molar de la reacción de las materias primas, se cambió la relación molar del (R)-(-)-2-fenilglicinol **(1)**, de 0.6 mol a 1.2 y 2.4 mol, manteniendo 1 mol de cloroformiato de metilo **(2)**. Adicionalmente, se varió la relación molar del cloroformiato de metilo utilizando 4 y 6 mol, en este caso se dejó fija la relación molar de **(1)** y el porcentaje de catalizador (1.5 mol%), el resto de parámetros de reacción (T.R. y 2.5 h de reacción) se mantuvieron, esto con la finalidad de determinar la relación que conduzca a la

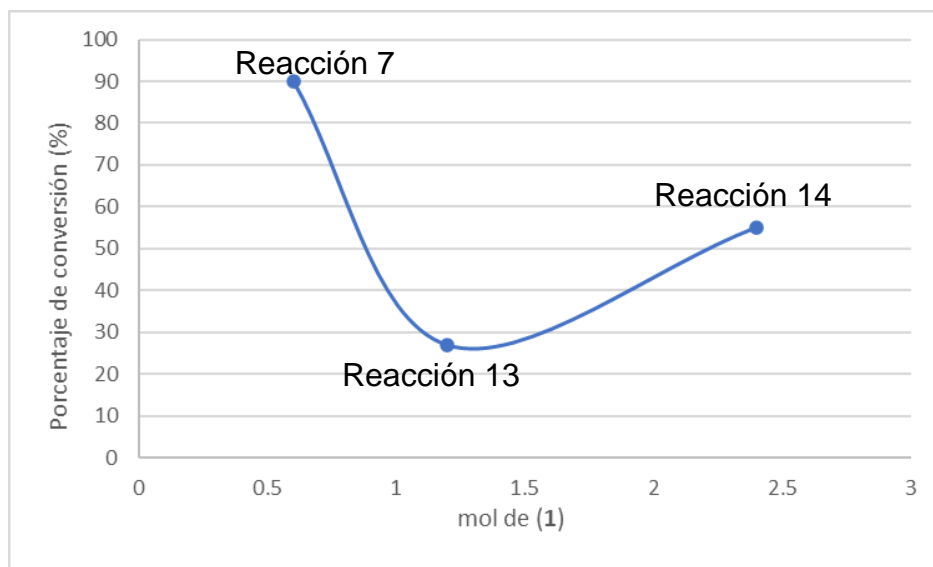
formación de (3) en el mayor rendimiento. En la **Tabla 3.4.3** se resumen las condiciones de reacción mencionadas anteriormente y se presentan los porcentajes de conversión de (3).

Tabla 3.4.3. Porcentaje de conversión de acuerdo a la relación molar de (1) y (2)			
No. de reacción	Relación molar (mol)		Porcentaje de conversión de (3)
	(1)	(2)	
7	0.6	1	90
13	1.2	1	27
14	2.4	1	55
15	0.6	4	11
16	0.6	6	-

En las reacciones 13 y 14 se obtuvieron porcentajes de conversión de (3) mayor a 20 %, así mismo se generó un precipitado blanco (6), mismo que se obtuvo en las reacciones (9, 11 y 12) (ver **sección 3.4.1**), en donde se varió la carga del catalizador. Este precipitado se logró aislar con rendimientos de hasta el 62 %; no obstante, el carbamato (3) solo se pudo aislar en un 1.2 % y 0.7 % respectivamente. El sólido blanco (6) se logró identificar como 4-feniloxazolidina por medio de un espectro de RMN de ^1H y ^{13}C (ver **sección 3.4.4**).

Por otro lado, en la reacción 15 se pudo identificar (3) y determinar el porcentaje de conversión, siendo de un 11 %, no obstante, no fue posible aislarlo. A su vez, cabe mencionar que no se generó (6). Esto permitió corroborar que el uso de un exceso de (1) en la estequiometría de la reacción favorece la formación de (6), el cual fue posible identificarlo a través de RMN de ^1H y ^{13}C permitiendo así realizar una propuesta del ciclo catalítico (ver **sección 3.4.5**).

En el **Gráfico 3.4.2** se aprecia el comportamiento del porcentaje de conversión con respecto a los moles ocupados de (1), observando que hubo una mayor conversión en la reacción 7, esto podría deberse a que no se encontraba en exceso.



Gráfica 3.4.2 Relación molar de (1) contra porcentaje de conversión (%).

Comparando los datos anteriores con los de la reacción 7 en donde se utilizó una relación molar (0.6:1), se obtuvo un porcentaje mayor de conversión de (3) y un rendimiento de 42.2 %; no obstante, no se observó la formación del compuesto (6). Es conveniente seguir trabajando con esta relación y carga de catalizador para no generar subproductos y beneficiar la formación de (3), tomando en cuenta que influye el proceso de la reacción la presencia de un exceso de (1). Cabe mencionar que este procedimiento no puede ser comparado con los trabajos previamente reportados por Cano⁷⁷ y Castrejon⁷⁸ debido a que en esos casos se emplearon catalizadores heterogéneos y en el presente trabajo fueron utilizados catalizadores homogéneos, lo que hace que el modo de acción cambie.

3.4.3 Efecto de la temperatura y tiempo de reacción para la obtención del (R)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (3)

A partir de las secciones anteriores fue posible identificar la relación molar (0.6:1 de 1:2) y carga de catalizador adecuada (1.5 mol%) para obtener el mayor rendimiento, por lo que se procedió a la variación de la temperatura de la reacción y el tiempo de reacción como se muestra en la **Tabla 3.4.4**. Los tiempos finales se determinaron de acuerdo al comportamiento de la reacción en la cromatografía en capa fina.

Tabla 3.4.4. Condiciones de reacción		
No. de Reacción	Temperatura	Tiempo de reacción (h)
17	T.A.	80.25
18	T.R.	4.5

T.A.:23°C, T.R.:60°C

Las reacciones de las secciones anteriores se realizaron con una temperatura de reflujo de 60°C, por lo que en la reacción 17 se decidió emplear temperatura ambiente, siendo esta de 23°C con el interés de identificar su comportamiento. Por otro lado, se modificó el tiempo de reacción en la reacción 18 hasta observar el mayor consumo de las materias primas.

En la **Fig. 3.4.3** se muestra la placa cromatográfica con el comportamiento de la reacción a T.A., a partir de las 30 horas aparece otra marca que no corresponde a las materias primas ni al subproducto que ya estaba formado (desde la segunda hora), el cual se mantiene a las 52 h. La reacción se detuvo a las 82 h debido a que la placa ya no mostró un cambio significativo con respecto a lo observado a las 80 h. Sin embargo, es importante mencionar que la cromatografía en capa fina reveló la presencia de compuestos que no corresponden a materias primas ni al producto deseado, de los cuales solo se pudo identificar 1, un sólido blanco identificado como 4-feniloxazolidina (6).

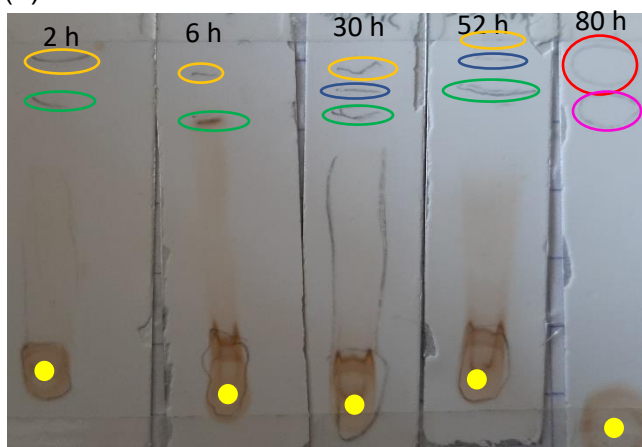


Figura 3.4.3 Comportamiento de la reacción 17.

● Mezcla de reacción ○ subproducto 1 ○ subproducto 2 ○ subproducto 3 ○ subproducto ○ Catalizador

Con respecto a la reacción 18 después de concluir las 2 horas y media se decidió continuar la reacción para determinar si con un mayor tiempo de calentamiento se logra una mejor separación y un mayor rendimiento. En la **Fig. 3.4.4** se presentan

las cromatoplasmas que muestran el comportamiento de la reacción y se puede ver que después de las primeras 2 horas va variando levemente, haciendo algunas marcas más intensas y que se identifican en la figura, demostrando que hay una transformación. En las siguientes 2 horas continuó la reacción con un comportamiento similar, indicando la finalización de la reacción.

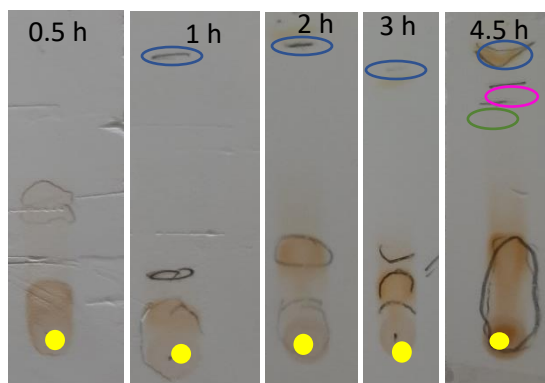


Figura 3.4.4 Comportamiento de la reacción 18.

● Mezcla de reacción ○ subproducto 1 ○ subproducto 2. ○ Catalizador

Se puede apreciar una gran diferencia entre las reacciones 17 y 18, ya que no contienen las mismas marcas en la parte inferior de la placa, esto indica la formación de diferentes subproductos, conduciendo posiblemente a que no se detectará el producto en la CCF a simple vista. Esto permite determinar que la temperatura de reacción fue la variable que más afecta el desarrollo de esta reacción.

Los crudos de las reacciones se filtraron obteniendo unas soluciones, en las cuales por medio de CCF se identificó la formación del carbamato, pero solo se pudo aislar en la reacción 17 obteniendo un rendimiento del 0.7 %, mientras que en la reacción 18 no fue posible.

Con base en los resultados obtenidos en esta sección se pudo concluir que aumentar el tiempo de calentamiento no beneficia la separación del producto, por otro lado; el trabajar con temperatura ambiente beneficio la formación de (6), ya que se obtuvo un rendimiento en un 25 %, esto puede deberse a que la formación de (3) necesita una mayor cantidad de energía, a pesar de que tuvo mayor tiempo de reacción, favoreciendo la selectividad de (6); sin embargo, si se detectó el (3). En ambos casos se detectó el producto (3) después de haber filtrado el crudo de

reacción, por lo que se puede asumir que las mejores condiciones de reacción son a temperatura de reflujo y con un tiempo de 2.5 h.

3.4.4 Caracterización de 4-feniloxazolidina (6) por medio de RMN de ^1H y ^{13}C

Como se mencionó anteriormente a partir de las reacciones en donde se varió la carga de catalizador y donde se modificó la relación molar, se logró aislar un sólido blanco identificado como 4-feniloxazolidina (6) a través de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , **Figs. 3.4.5 y 3.4.6** de forma respectiva.

En el espectro de ^1H (**Figs. 3.4.5**) se observa una señal doble de dobles a 3.82 ppm, la cual se atribuye a los átomos de hidrógeno del $-\text{CH}_2$ (H_d) unido al oxígeno integrando para 2. En 4.36 ppm aparece una señal doble de dobles asignada al hidrógeno del carbono quiral integrando para 1. En 4.69 ppm se aprecia una señal simple que corresponde a H_a que integra para 2, pertenece a los hidrógenos del carbono unido al N y al O. En la zona aromática aparece una señal múltiple de 7.30 a 7.37 ppm atribuida a los hidrógenos *orto*, *meta* y *para* del anillo fenílico (H_f , H_g y H_h), la cual integra para 5. Por último, con respecto a la señal correspondiente al átomo de hidrógeno del grupo $-\text{NH}_b$ cabe aclarar que no se observa, lo cual puede ser atribuido a un efecto del momento cuadrupolar eléctrico del nitrógeno sobre el tiempo de relajación, como se describió en la **sección 3.2.2**.

Por otro lado, es importante mencionar que la señal en 4.69 ppm tiene una integral de 7 debido a que también es atribuida a los protones correspondientes a $-\text{OCH}_3$ e $-\text{H}$ en el compuesto $[\text{Pd}(\text{Cl})(\text{H})_2(\text{OCH}_3)]$ (**11**), el cual representa un intermediario dentro del ciclo catalítico. En la **Tabla 3.4.7** se resumen las señales características de (6) con sus respectivos desplazamientos químicos.

Señal	Desplazamiento químico (ppm)	Integral	Multiplicidad
H_a	4.69	2	Simple (ancha)
H_c	4.36	1	Doble de dobles
H_d	3.82	2	Doble de doble de dobles
$\text{H}_{f,g,h}$	7.30-7.37	5	Múltiple

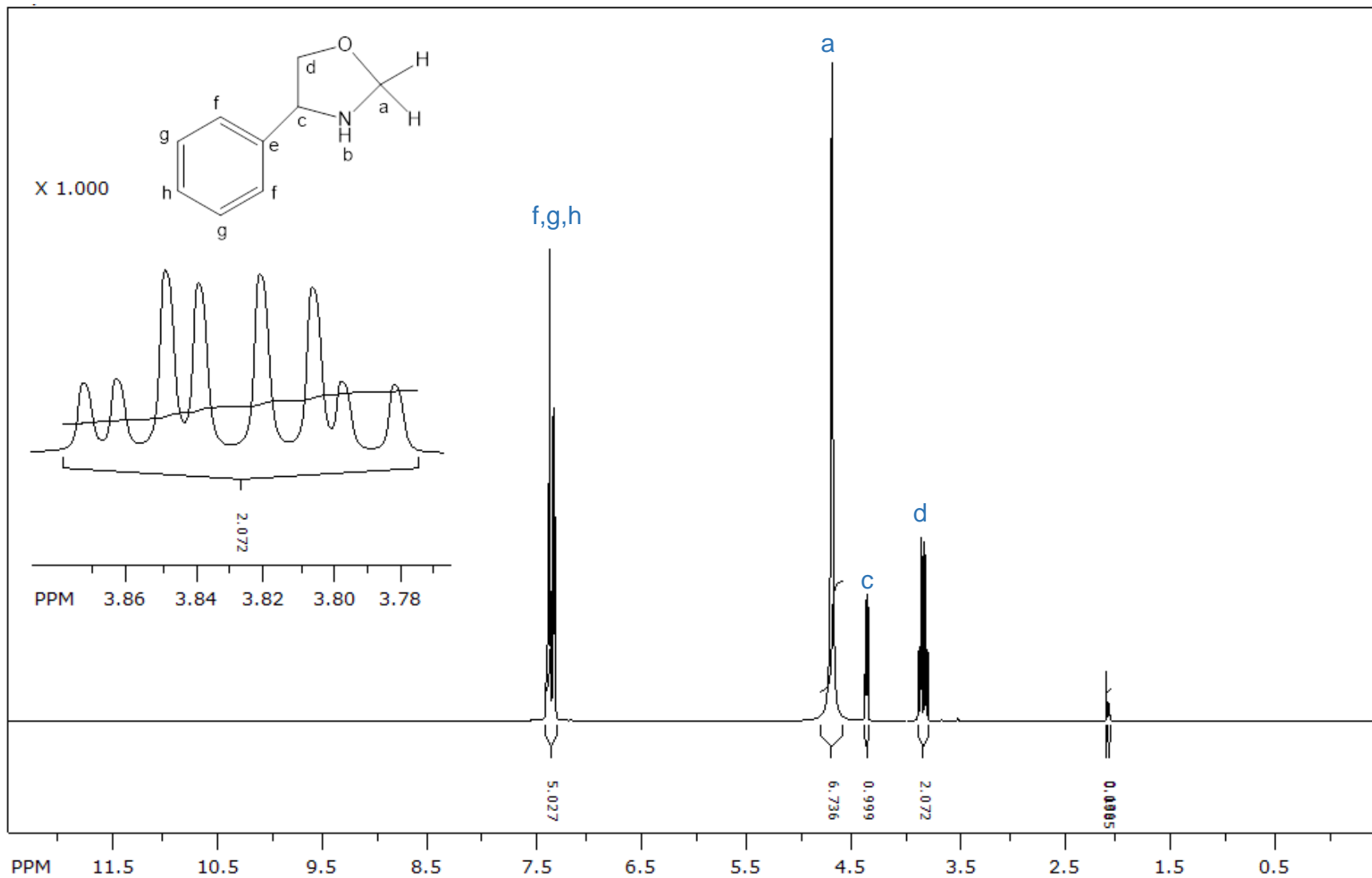


Figura 3.4.5 Espectro de RMN de ¹H de 4-feniloxazolidina (**6**) (500 MHz en CDCl₃ a T.A., referencia interna TMS).

En la **Fig. 3.4.6** se muestra el espectro de ^{13}C de la 4-feniloxazolidina (**6**), en donde se puede ver que en 56.29 ppm aparece la señal correspondiente al carbono quiral (C_c), en 62.42 ppm se observa la señal del $-\text{CH}_2$ unido al oxígeno (C_d), en 127.02 ppm se encuentra la señal del carbono (C_a) unido a la amina (-NH) y al O, las señales de 129.22-129.50 ppm corresponden a los carbonos en las posiciones *orto*, *meta* y *para* del anillo aromático ($\text{C}_{f,h,g}$), mientras que la señal 133.50 ppm se atribuye al carbono en la posición *ipso* (C_e). En la **Tabla 3.4.8** se resumen los valores de los desplazamientos químicos mencionados en esta sección.

Tabla 3.4.8 Principales señales del espectro de RMN de ^{13}C	
Señal	Desplazamiento químico (ppm)
C_a	127.02
C_c	56.29
C_d	62.42
C_e	133.50
$\text{C}_{f, g, h}$	129.22-129.50

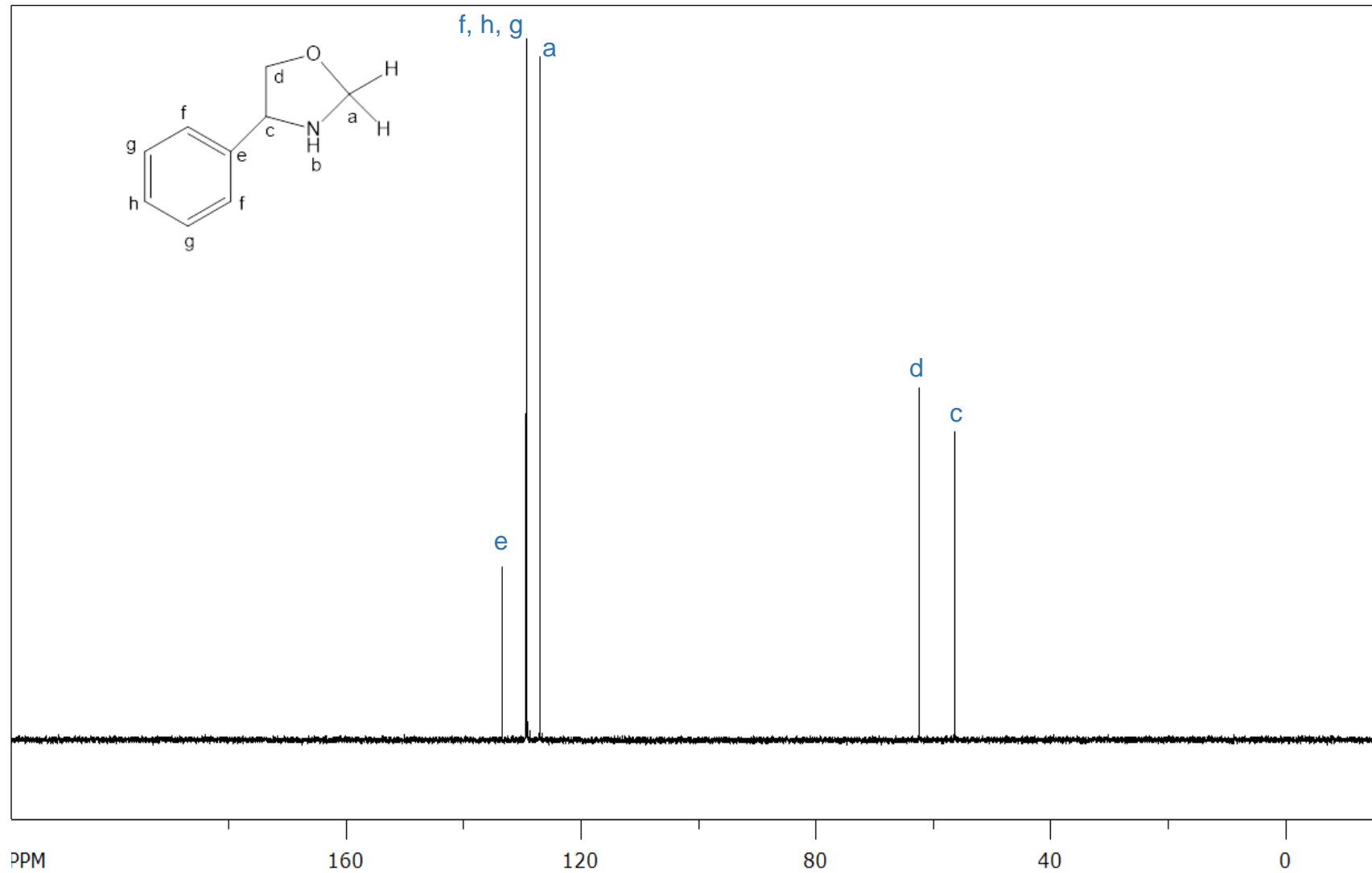


Figura 3.4.6 Espectro de RMN de ^{13}C de 4-feniloxazolidina (**6**). (500 MHz en CDCl_3 a T.A., referencia interna TMS)

3.4.5 Propuestas de ciclo catalítico para la formación de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) y 4-feniloxazolidina (**6**)

Con base en los compuestos aislados (**3**) y (**6**) y caracterizados por medio de RMN de ^1H y ^{13}C , ha sido factible realizar la propuesta de dos ciclos catalíticos que permiten explicar la formación de estos dos compuestos a través de la reacción de (**1**) y (**2**) con (**4d**) como catalizador en presencia de THF.

Ambas propuestas involucran de forma general las etapas:

- 1) Adición oxidativa
- 2) Inserción o inserción migratoria y,
- 3) Eliminación reductiva

Antes de detallar cada una de las propuestas es importante remarcar que el compuesto (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletíl)carbamato (**3**) fue aislado usando una relación molar 0.6:1 de (**1**):(**2**), mientras que la 4-feniloxazolidina (**6**) fue obtenido a partir de un exceso (2.4 mol) del reactivo (**1**) o a través de la variación de la carga del catalizador. A continuación, se presentan cada una de las propuestas.

3.4.5.1 Propuesta A

El ciclo catalítico (**Fig. 3.4.7**) inicia con la adición oxidativa de (**1**) a (**4d**), oxidando al paladio de un estado oxidación de 0 a +2, conduciendo a la formación de dos moléculas $(\text{HPPh}_3)^+$ para dar origen a (**7**), el cual reacciona con (**2**) provocando la inserción migratoria generando el compuesto (**8**) y desprendiendo una fosfina (PPh_3). Posteriormente, se lleva a cabo la sustitución del cuarto ligante PPh_3 por un H proveniente de la molécula iónica $(\text{HPPh}_3)^+$ produciendo (**9**). En este último compuesto, se da la eliminación y por ende la liberación del producto (**3**), siendo este el compuesto de interés del presente trabajo, y la 4-feniloxazolidin-2-ona (**10**), así como la formación del compuesto de paladio (**11**), el cual se asume como intermediario para la formación de (**6**). Finalmente, en (**11**) se lleva a cabo la reducción del paladio a través de una sustitución de ligantes por PPh_3 para regenerar el catalizador de partida $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (**4d**), así como la liberación de HCl y MeOH.

Por otro lado, para dar pauta a la formación de **(6)** la etapa de la adición oxidativa es la misma que se mencionó arriba, produciendo el compuesto **(7)**. A continuación, se lleva a cabo la inserción al reaccionar **(7)** con **(10)** para dar origen a **(13)**, el cual enseguida reacciona con la molécula iónica $(\text{HPPh}_3)^+$ reduciendo el grupo carbonilo y por lo tanto generar **(14)**, así como el óxido de trifenilfosfina. Por último, se produce la eliminación y liberación de la 4-feniloxazolidina **(6)**, además de la regeneración del compuesto **(7)**.

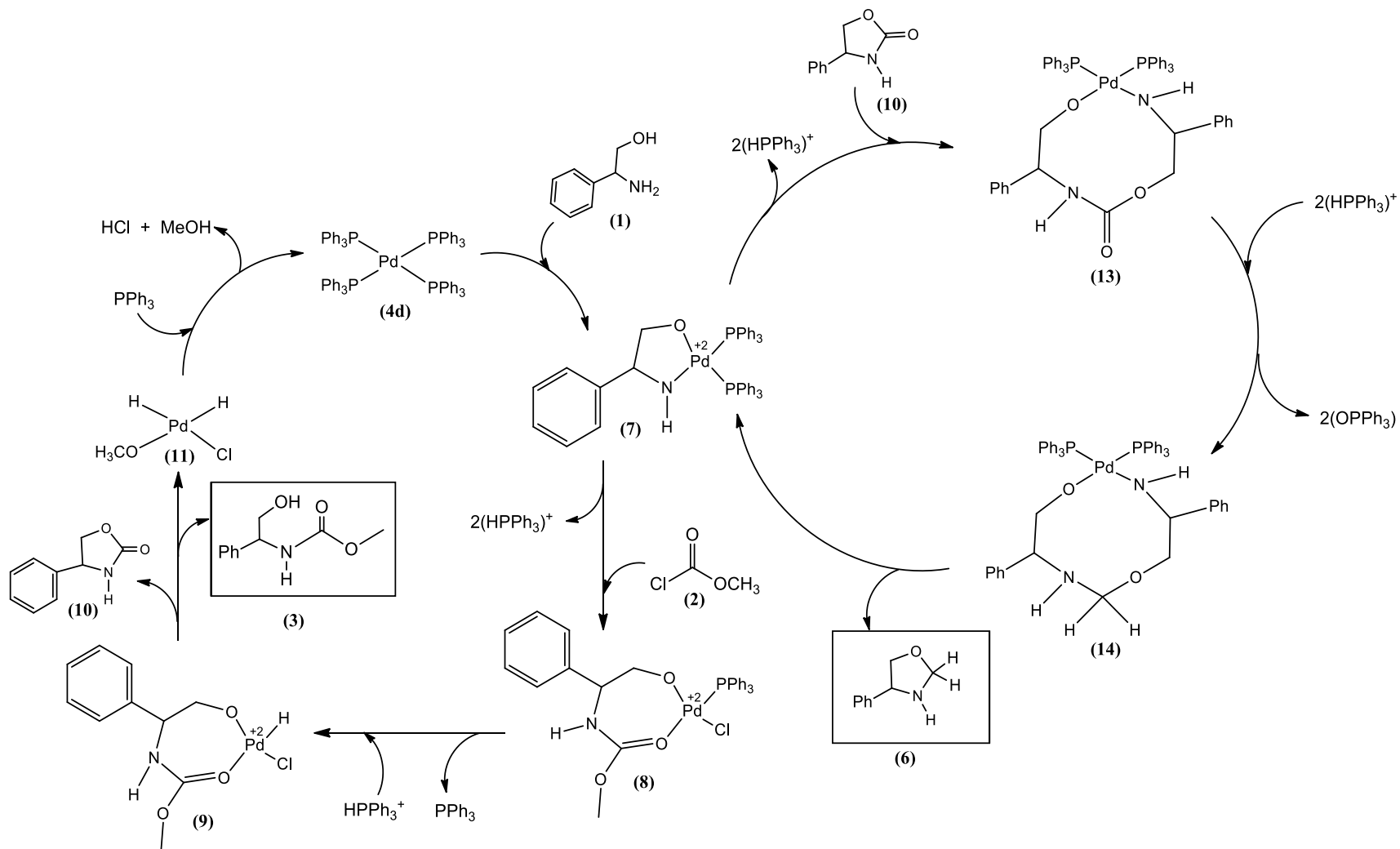


Figura 3.4.7. Propuesta A de ciclo catalítico para la formación de (3) y (6), a través de (1) y (2) ocupando como disolvente THF y como catalizador (4d).

3.4.5.1 Propuesta B

Otra propuesta de un posible ciclo catalítico para la formación de **(3)** y **(6)** se muestra en la **Fig. 3.4.8**, en donde se puede observar que la primera etapa del ciclo catalítico explicando la formación del producto **(3)** y **(10)** concuerda con la propuesta A, arriba mencionada.

La principal diferencia del ciclo anterior radica en la posible formación de **(6)**, el cual se asume que se forma partiendo de la reacción del compuesto de paladio **(11)** con **(10)** liberando CO y MeOH para formar **(15)**. Debido a que el compuesto **(1)** se encuentra en exceso, este reacciona con **(15)** para formar **(16)** liberándose H₂O. Finalmente, **(16)** reacciona con el MeOH y H₂O presentes en el medio para dar lugar a la producción de la oxazolidina **(6)** y un producto adicional, amino(fenil)metanol **(17)**, así como la regeneración del compuesto de paladio **(11)**.

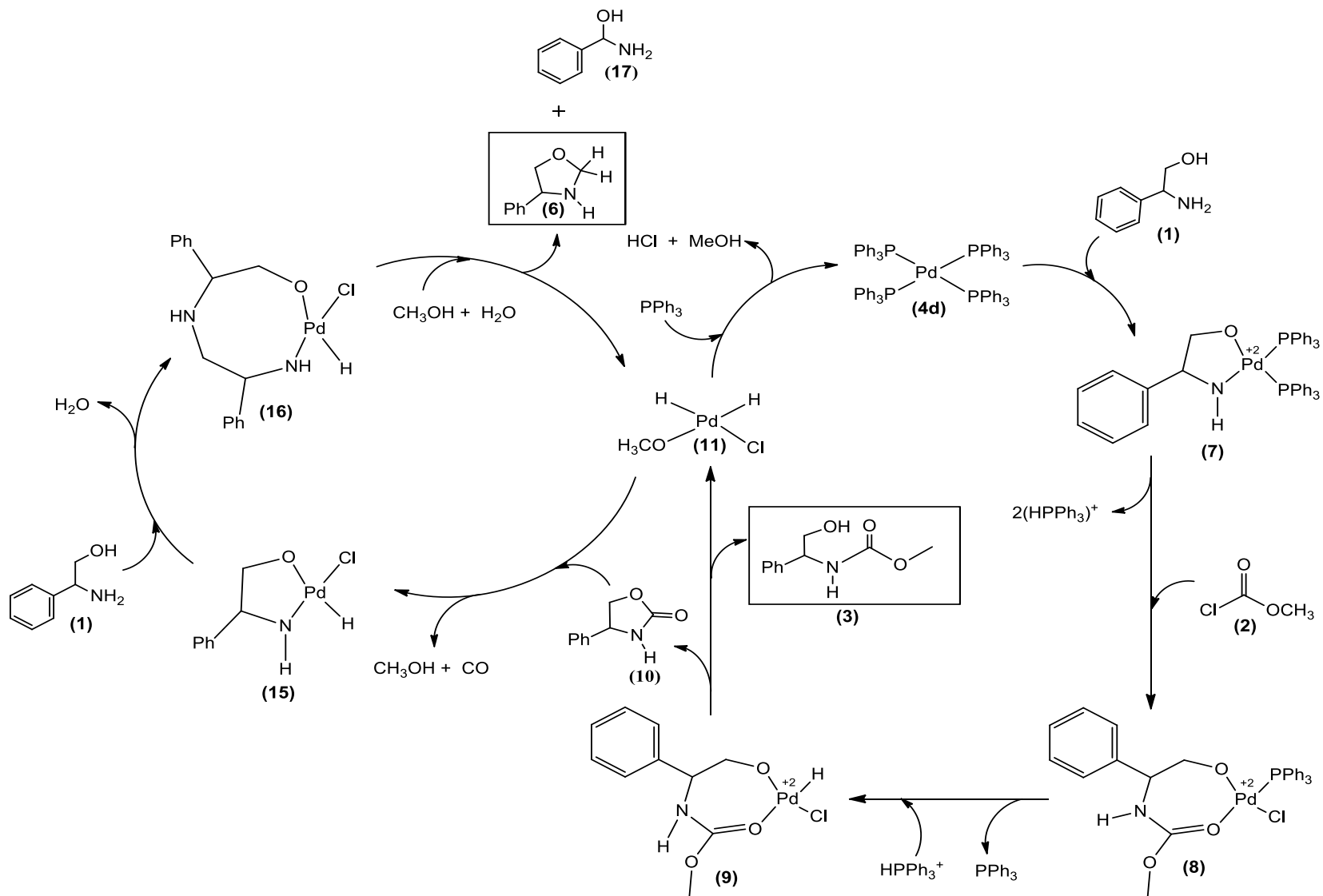


Figura 3.4.8. Propuesta B de ciclo catalítico para la formación de (3) y (6), a través de (1) y (2) utilizando como disolvente THF y como catalizador (4d).



Conclusiones

Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos, se concluye lo siguiente:

1. Se logró un nuevo método de síntesis para (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato a partir de (*R*)-(-)-2-Fenilglicinol y-cloroformiato de metilo en una relación molar 0.6:1 en presencia de THF y utilizando catalizadores de paladio(II) y (0) con un tiempo de reacción de 2.5 h a temperatura de reflujo, teniendo rendimientos que van desde 0.4 %-42.2%.
2. Se logró purificar el (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato mediante cromatografía en columna con una relación 2:1 Hexano-Acetato de etilo.
3. Se logró determinar por medio de un estudio cristalográfico la estructura molecular del compuesto (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato y corroborar la configuración absoluta, correspondiendo al enantiomero R como era esperado.
4. Se determinaron los porcentajes de conversión del (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato, a través de RMN de ¹H, los cuales van de bajos a buenos (11 % a 90 %), mientras que en el caso de los rendimientos obtenidos fueron bajos (desde 0.4 % hasta 42.2 %).
5. El uso de un exceso del reactivo (*R*)-(-)-2-fenilglicinol condujo a la formación de 4-feniloxazolidina en rendimientos que van de 25 % a 62 %.
6. Fue posible recuperar la base de un 89 % a aproximadamente 100 % y el catalizador en un 21 %, esto representa una ventaja porque contribuye con un proceso más limpio, ya que te permite reutilizar las materias primas.
7. Se logró determinar la estequiometría que favorece la producción de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de 0.6:1 (*R*)-(-)-2-fenilglicinol-cloroformiato de metilo.
8. Se determinó la temperatura y el tiempo que se requieren para llevar a cabo la reacción y obtener el mejor porcentaje de conversión, quedando definidas como temperatura de reflujo (60°C) y a 2.5 h de calentamiento.

Consideraciones a futuro

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, permiten proponer las siguientes consideraciones con el fin de complementar la investigación:

1. Aislar y purificar los subproductos no identificados con el propósito de caracterizarlos a través de diversas técnicas analíticas como son RMN ^1H y ^{13}C , espectroscopía infrarroja, estudio de rayos-X de cristal único, etc.
2. Encontrar la mejor técnica de separación para el carbamato (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato con el fin de aumentar el rendimiento.
3. Realizar las reacciones correspondientes para lograr el aislamiento de posibles intermediarios que participen en el ciclo catalítico y de esta manera corroborar las propuestas presentadas.
4. Realizar un diseño de experimentos para determinar los parámetros que más afectan el desarrollo de la síntesis de (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato.

Todo lo anterior con la finalidad de mejorar el rendimiento del (*R*)-metil(2-hidroxi-1-feniletil)carbamato y establecer el método desarrollado para la obtención del carbamato.



Bibliografía

Bibliografía

1. Sardarian, A., Zangiabadi, M., Dindarloo I., RSC. Adv., **2016**, 6, 92057–92064.
2. Chaturvedi, D. *J. Tetrahedron, Lett.*, **2012**, 68, 15-45.
3. Guan, Z., Lei, H., Chen, M., Ren, Z., Bai, Y. & Wang, Y. *J. Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 489-496.
4. Ragaini, F. *J. Dalton Trans*, **2009**, 32, 6251-6266.
5. Jager, P., Rentzea, C. Kieczka, H. Carbamates and Carbamoyl Chlorides. En Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, **2012**, Wiley-VCH Verlag 6, 553-560.
6. Joshi, S. & Ranade, V. Alkoxy carbonylation for Fine Chemicals: Carbamates. En Industrial Catalytic Processes for Fine and Specialty Chemicals, **2016**, Cambridge, Estados Unidos de América: Elsevier Inc., 693-719.
7. Praxair. Fosgeno, Hoja de datos de seguridad, **2015**, 099, 1-3.
8. Katakai, R. Iizuka, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 715-716
9. Pasquato, L.; Modena, G.; Cotarca, L.; Delogu, P., Mantovani, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8224-8228
10. BASF SE. *Procedimiento para la preparación de isocianatos.* **2014**, 2522840.
11. Tidlo J. Mooibroek, L. Schoon, E., Eite D., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 13318-13333.
12. Casielloa, M., Iannonea, F., Cotugnoa, P., Monopolia, A., Cioffia, N., Ciminalea, F., Trzeciakc, A., Nacci A. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2015**, 407, 8-14.
13. Saliu, F., Putomatti, B. & Rindone, B. *J. Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 3590-93
14. Ferretti, F., Barraco, E., Gatti, C., Ramadan, D. & Ragaini, F. *J. Cat.*, **2019**, 369, 257-266.
15. Mishra, V., Cho, J., Shin, S., Suh, Y., Kim H., Kim, Y. *Journal Applied Catalysis A: General*, **2014**, 487, 82-90.
16. Germain, N., Hermsen, M., Schaub, T., Trapp, O. *App. Organomet.* **2016**, 31, 1-10.

17. Hosseiniana, A., Ahmadib, S., Mohammadib, R., Monfaredb, A., Rahmanic, Z. *Journal of CO₂ Utilization*, **2018**, 27, 381–389.
18. Della N., Gabriele, B., Ruffolo, G., Veltri, L., Zanetta, T., Costa, M. *J. Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 133 – 146.
19. Riemer, D., Hirapara, P., Das, S. *J. ChemSusChem*, **2016**, 9, 1916-1920.
20. Germain, N., Miller, I., Hanauer, M., Paciello, R., Baumann, R., Trapp, O., Schaub, T. *J. ChemSusChem*, **2016**, 9, 1586-1590.
21. Gupta, R., Milatovic, D. Toxicity of Organophosphates and Carbamates. En Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds. **2006**, Estados Unidos: Elsevier Inc., 104-136.
22. Gupta, R. Carbamate Pesticides. **2005**, Kentucky, USA: Elsevier Inc.
23. Soloneski, S., Kujawski, M., Scuto, A., Larramendy, M. *Toxicology in Vitro*, **2015**, 29, 834-844.
24. Zaragoza, F. Carbamates. En Lead Optimization for Medicinal Chemists: Pharmacokinetic Properties of Functional Groups and Organic Compounds, **2012**, Weinheim, Alemania: Wiley-VCH Verlag, 187-191
25. Wu, J.; Pistolozzi, M.; Liu, S., Tan, W. *Bioorganic & medicinal Chemistry* **2020**, 28, 115324
26. Zhang, S.; Yu, C.; Liu, N.; Teng, Y., Yin, Cuiyu, *International Journal of Biological Macromolecules*, **2019**, 139, 332-341.
27. Ma, M.; Chen, B.; Wang, Y.; Wang, C.; Yao, J.; Zhang, W., Miao, Z., *Chemistry & Biodiversity*, **2020**, 17, e2000068
28. Kim, J. G.; Jung, D. O. *J. Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2688.
29. Porzelle, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Synlett* **2009**, 798.
30. Jin-Heng, L. Huan-Feng, J., Ming-Cai, C. *Chinese Journal of Chemistry*, **2001**, 19, 1153-1156.
31. Mooibroek, T., Schoon, L., Bouwman, E., Drent, E. *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 13318-13333.
32. Zhang, L., Dong, C., Ding, C., Tang, W., Li, H., Xu, L., Xiaob. *J. Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1570-1578.
33. Cai, J., Zhang, M., Zhao, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5925-5928.

34. Ghosh, S., Ghosh, A., Biswas, S., Sengupta, M., Roy, D., Sk. Islam, M. *ChemistrySelect*, **2019**, 4, 3961-3972.
35. Li, F.; Li, S.; Jia, A.; Gao, L.; Xue, W.; Zhang, Y., Wang, Y., *Chemistry select*, **2019**, 4, 10581-10586
36. Kaneda, K., Mizugaki, T., Mitsudome, T., *Encyclopedia of Catalysis*, **2010**, John Wiley & Sons Inc.
37. Jackson, W. R., Campi, E., Hearn, M., *Encyclopedia of physical Organic Chemistry*, **2017**, John Wiley & Sons, Inc.
38. Joshi, S., Ranade, V., *Catalysis for Fine and Specialty Chemicals*. En *Industrial Catalytic Processes for Fine and Specialty Chemicals*, **2016**, Cambridge, Estados Unidos de América: Elsevier Inc., 317-391.
39. Van Leest, N and et al. Single-Electron Elementary Steps in Homogeneous Organometallic Catalysis. En *Advances in Organometallic Chemistry*, **2018**, España: Elsevier Inc. 71-180.
40. Wisniak, J. *Educ. quim.* **2010**, 21, 60-69.
41. Augugliaro, V., Palmisano, G., Palmisano, L., Soria, J. Heterogeneous Photocatalysis and Catalysis: An Overview of Their Distinctive Features. En *Heterogeneous Photocatalysis. Relationships with Heterogeneous Catalysis and Perspectives*, **2019**, Italia: Elsevier B.V., 1-24.
42. Joshi, S., Ranade, V. *Catalysis and Catalytic Processes*. En *Industrial Catalytic Processes for Fine and Specialty Chemicals* **2016**, Cambridge, Estados Unidos de América: Elsevier Inc. 1-13.
43. Kakaei, K., Esrafil, M., Ehsani A. Introduction to catalysis. En *Graphene Surfaces: Particles and catalysts* **2018**, Iran: Academic Press, 1-21.
44. Astruc D., *Química Organometálica con ejercicios corregidos*, **2003**, Ed. Reverté, España, 349-354.
45. Védrine, J. Fundamentals of heterogeneous catalysis. En *Metal Oxides in Heterogeneous Catalysis*, **2018**, Francia: Elsevier Inc. 1-38.
46. Niemantsverdriet, JW. *Journal Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition)*, **2013**, 2, 1-5.

47. Kokel, A., Schäfer, C. Application of Green Chemistry in Homogeneous Catalysis. En Green chemistry. An inclusive Approach, **2018**, Estados Unidos de América: Elsevier Inc. 375-414.
48. Van Leeuwen, PWNM. Homogeneous Metal Catalysis: An Undergraduate Introduction. Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, **2016**, 3-31.
49. Murzin, D., Salmi, T. Catalysis. En Catalytic Kinetics, **2016**, Finlandia: Elsevier Science, 35-100.
50. Erkey, C. Homogeneous Catalysis in Supercritical Fluids. En Supercritical Fluids and Organometallic Compounds, **2011**, Turquía: Elsevier B.V., 161-208.
51. Gómez, A., Nelson, D., Nolan, S. Metallate Complexes of the Late Transition Metals: Organometallic Chemistry and Catalysis. En Advances in Organometallic Chemistry, **2018**, Alemania: Elsevier Inc. 69, 283-327.
52. Kamer P. C. J., Van L. P., Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis, **2012**, Ed. John Wiley & Sons, Reino Unido, 384.
53. Magano, J. & Dunetz, J., *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 2177-2250
54. Behr, A., Neubert, P. Applied Homogeneous Catalysis. **2012**. Wiley-VCH Verlag.
55. Paquette, L., Crich, D., Fuchs, P., Molander, G. En Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, **2009**, Estados Unidos de América, Wiley-Blackwell, 1
56. Kobayashi, T., Abe, F. & Tanaka, Masato. *J. of Molecular Catalysis* ., **1988**, 45, 91-109.
57. Mendoza, C., Florentino, J., Rivera, J., Olivares, O., Síntesis de compuestos de paladio(II) y platino(II) con ligantes fosfinas terciarias y ferrocenilfosfinas para aplicaciones catalíticas. En Ciencia, Ingeniería y sustentabilidad ambiental. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México, **2011**.
58. Martínez, M. Estudio de las reacciones de acoplamiento carbono-carbono Suzuki-Miyaura catalizadas por compuesto de paladio(II) $[Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl-$

- 4)₃]₂] y el líquido iónico [VImC₄Br] como medio de reacción, **2014**, Tesis de Licenciatura, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Pue., México.
59. Joshi, S., Ranade, V. Fundamentals of Homogeneous Catalysis. En *Industrial Catalytic Processes for Fine and Specialty Chemicals*, **2016**, Cambridge, Estados Unidos de América: Elsevier Inc., 17-39.
60. Wu, X., Neumann, H., Beller, Matthias. *ChemSusChem*, **2013**, 6, 229-241.
61. Molnár, A. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments. **2013**, Wiley-VCH Verlag
62. Hagen, J. Homogeneous Catalysis with Transition Metal Catalysts. En *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, **2015**, Weinheim, Alemania: Wiley-VCH Verlag, 15-46.
63. Keep A., Matthey, J. Catalyst Preparation—Homogeneous. En *Encyclopedia of Catalysis*, **2010**, Royston, Hertfordshire, United Kingdom: John Wiley & Sons, Inc. 6, 1-9.
64. Pagliaro, M., Pandarus, V., Ciriminna, R., Béland, F., Cará, P. *Journal ChemCatChem*, **2012**, 432-445.
65. Cotton F. A., Wilkinson G., Bochmann M., Murillo C., *Advanced Inorganic Chemistry*, **1998**, 6th edition. John Wiley & Sons, Estados Unidos de América, 309-338, 728-800.
66. Herrmann, W., Cornils, B., Beller, M., Paciello, R. Carbonylation. En *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Four Volumes*, **2018**, Alemania: Wiley-VCH Verlag, 91-190.
67. Peng, J., Geng, H., Wu, X. The Chemistry of CO: Carbonylation, *Chem*, **2018**, 5, 1-27.
68. Bates, R. *Organic Synthesis Using Transition Metals*, **2012**, Reino Unido: John Wiley & Sons, Ltd.
69. Bhaduri, S., Mukesh, D. Carbonylation. En *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Applications*, **2000**, Estados Unidos de América: John Wiley & Sons, Inc. 15-46.
70. Kollár, László. Homogeneous Carbonylation Reactions. En *Modern Carbonylation Methods*, **2008**, Alemania: Wiley-VCH Verlag, 310

71. Didgikara, M., Joshi, S., Guptea, S., Diwakara, M., Deshpandeb, R., Chaudhari, R. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2011**, 334, 20-28.
72. Liu, Jian-Ming; Peng, Xin-Gao; Liu, Jian-Hua; Zheng, Shu-Zhan; Sun, Wei; Xia, Chun-Gu. *J. Tetrahedron Lett.*, **2006**, 48, 929-932.
73. Wu, Yikang; Shen, Xin. *High-yielding low-cost facile synthesis of 2-oxazolidinones chiral auxiliaries*. **2000**, 4359-4363
74. Lou, S, Taoka, B, Ting, A, Schaus, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 127, 11256-11257.
75. Lou, S., Dai, P., Schaus, S. *J. Org. Chem*, **2007**, 72, 9998-10008. 2019,
76. Pirkle, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 15, 2520–2527.
77. Cano Díaz, Lizbeth, Determinación de la estabilidad del Ca(OH)₂ como catalizador en la síntesis de (R)-4-feniloxazolidin-2-ona quiral a partir de (R)-2-amino-2-feniletanol, **2014**, Tesis de Licenciatura. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Pue. México
78. Castrejón Echeverría, J. Evaluación del hidróxido de calcio, hidocalumita y digliceróxido de calcio como catalizadores heterogéneos para la obtención de (R)-2-fenil-N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol, **2016**, Tesis de Licenciatura, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Pue., México
79. Mendoza, P., Lewis, W., Argent, S., Moore, J., Stockman, R., *Org. Lett.*, **2020**, 22, 7, 2776-2780
80. Sigma-Aldrich, Advanced Chemistry Development, Inc.
81. Chang, R. & College, W. Química, **2002**, 7th. Edition, Ed. McGraw-Hill, México, pp. 93
82. Silverstein M.R., Webster F.X., Kiemle D.J, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, **2005**, 7th. Edition, Ed. John Wiley & Sons, USA, pp. 502.
83. Wade, L.G., Química orgánica, **2011**, 7th Edition, Ed. Person Educación, México, pp 234-237
84. Negishi, Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis, **2002**, Vol.1, Ed. Wiley-Interscience: New York, USA, pag 29)
85. Lou, Sha et al, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72(26), 9998-10008
86. Uchida, Yukio, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **2005**, 2005082524.



Anexas



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.

"La química nos une"

otorga el presente

Reconocimiento

Dra. Consuelo Mendoza Herrera, Mario Sampedro Cruz, Dra. Lydia Ma. Pérez Díaz, Dra. Laura Orea Flores,
Dr. J. Antonio Rivera Márquez, Dra. Ma. Emelia Zamora López

por su participación en el **Concurso Nacional de Carteles Estudiantiles (CNCE)**, presentando el trabajo titulado

Nuevo método de síntesis de (R)-2-fenil-N-(carbometoxi)-2-amino-1-etanol usando un catalizador a base de Pd(II) o Pd(0). CATL-E6-C

en el marco de las actividades del

52° Congreso Mexicano de Química

36° Congreso Nacional de Educación Química

Paerto Vallarta, Jalisco, México

26 al 29 de septiembre de 2017

Dr. María del Jesús Rosales Hinc
Presidente de Congreso
Sociedad Química de México, A.C.

Dr. Ruth Padilla Muñoz
Presidente Local de Congreso, 2017
CQCEI 1546