

HIDROGENACIÓN ASIMÉTRICA DE ÁCIDO α -ACETAMIDOCINÁMICO UTILIZANDO NANOPARTÍCULAS DE Rh ESTABILIZADAS CON DIOP-O₂ Y SOPORTADAS SOBRE SiO₂

DANISBETH QUIÑONEZ ¹, LISETTE HERNÁNDEZ DE BASTIANONI ¹, OLGIOLY DOMÍNGUEZ ²

¹ Centro de Química Organometálica y Macromolecular, Laboratorio de Síntesis Organometálica, Escuela de Química. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela.

e-mail: danisbethq@hotmail.com, hernandez.lisette@gmail.com

² Departamento de Química Aplicada, Laboratorio de Investigación. Facultad de Ingeniería. Universidad Central de Venezuela, e-mail: dominguchi@gmail.com

Recibido: noviembre 2016

Aprobado para publicación: marzo 2017

RESUMEN

Esta investigación tuvo como objeto la hidrogenación asimétrica de ácido α -acetamidocinámico, utilizando como catalizador nanopartículas de rodio estabilizadas con (-)-2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(oxodifenilfosfino) butano (DIOP-O₂) y soportadas sobre gel de sílice, Rh(DIOP-O₂)/SiO₂, con un contenido de rodio de 0,37 % p/p, y un tamaño promedio ponderado de $2,3 \pm 0,4$ nm. La hidrogenación del sustrato se realizó a diferentes tiempos de reacción 6, 12, 24, 48 y 72 horas, en un reactor Parr, bajo las siguientes condiciones: relación sustrato catalizador: 416, metanol: 10mL, P_{H₂}: 100 psi, Agitación: 337 RPM y 32°C. Se realizó el estudio de reciclaje del catalizador por el método *batch* a seis horas de reacción. El mayor porcentaje de conversión obtenido fue de 87 % a veinticuatro horas de reacción. La mayor regioselectividad fue de 96 % y se obtuvo a las setenta y dos horas de reacción; la actividad catalítica disminuyó con el tiempo indicando que el producto se acumula en la superficie del catalizador. El estudio del exceso enantiomérico se llevó a cabo a seis horas utilizando las siguientes condiciones de reacción: 15psi H_{2(g)}/25°C y 100psi H_{2(g)}/32°C; ambos ensayos arrojaron el 100 % de exceso enantiomérico hacia la N-acetil-D-fenilalanina. El catalizador al ser reciclado por seis horas después de su uso por veinticuatro horas, disminuyó su conversión en aproximadamente el 50 %, conservando su estructura nanométrica y aumentando el tamaño promedio de las partículas a $3,4 \pm 1$ nm, con lo cual disminuyó su actividad. En conclusión, el catalizador Rh(DIOP-O₂)/SiO₂ resultó ser más eficiente que el catalizador Rh(DIOP)/SiO₂ y los catalizadores homogéneos.

Palabras clave: catálisis asimétrica, fosfinas quirales, fosfitos quirales, hidrogenación asimétrica, nanopartículas

ASYMMETRIC HYDROGENATION OF α -ACETAMIDOCINAMIC ACID USING Rh NANOPARTICLES STABILIZED WITH DIOP AND SUPPORTED ON SiO₂

ABSTRACT

The purpose of this research was the asymmetric hydrogenation of α -acetamidocinnamic acid, using rhodium nanoparticles stabilized with (-)-2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(oxodiphenylphosphino) butane (DIOP-O₂) and supported on silica gel as catalyst, Rh(DIOP-O₂)/SiO₂, with a rhodium content of 0.37 % p/p, and a mean weighted particle size of 2.3 ± 0.4 nm. The hydrogenation study of the substrate was conducted separately at 6, 12, 24, 48 and 72 hours reaction time in a Parr reactor under the following conditions: substrate catalyst ratio: 416, methanol: 10 mL, P_{H₂}: 100 psi, stirring velocity of 337 RPM and 32 °C. The catalyst recycle study was performed by the batch method to 6 hours of reaction. The highest conversion percentage found was 87% at 24 hours. The highest regioselectivity was 96 % obtained at 72 hours of reaction while the catalytic activity decreased over time indicating that the product accumulates on the surface of the catalyst. The study of the enantiomeric excess was performed at 6 hours of reaction in two tests, one with 15psi H_{2(g)}/25 °C and other at 100 psi H_{2(g)}/32 °C, the results in both trials yielded 100% of enantiomeric excess to the N-acetyl-D-phenylalanine. The catalyst, when recycled for 6 hours after its usage for 24 hours, decreases its conversion in approximately 50%; retaining its nanostructure and increasing the average particle size to $3,4 \pm 1$ nm, which diminished its activity. In conclusion, the Rh (DIOP-O₂)/SiO₂ catalyst proved to be more efficient than the Rh (DIOP-O₂)/ SiO₂ catalyst and the homogeneous catalysts.

Keywords: asymmetric catalysis, chiral phosphines, chiral phosphites, asymmetric hydrogenation, nanoparticles

INTRODUCCIÓN

El procedimiento más utilizado para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, es la catálisis asimétrica, pues con pocas moléculas de catalizador asimétrico se obtienen grandes cantidades de productos enantioméricamente puros (Oro y Sóna, 2000). La hidrogenación asimétrica de olefinas basada en el uso de complejos quirales como catalizadores ha sido muy bien desarrollada desde finales de los años 60. El primer trabajo fue el reportado en 1968, con la obtención de la L-DOPA (fármaco suministrado para el mal de Parkinson), donde se sintetizó un nuevo complejo de rodio con el ligando quiral DIPAPM (1,2-diilbis[(2-metoxifenil)fenilfosfano-etano]) y se utilizó como catalizador para la obtención del fármaco (Knowles y Sabacky, 1968). Luego, en 1971, se sintetizó un complejo de rodio con el ligando asimétrico DIOP ((-)-2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano (Dang y Kagan, 1971), y se usó posteriormente en la hidrogenación asimétrica de enamidas proquirales (Kagan et al, 1972). En 1974 se sintetizaron complejos de rodio con el ligando BINAP (2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1-Binaftil), y se emplearon en la hidrogenación de ácidos α -(acilamino)acrílicos y ésteres (Noyori et al, 1984). Sin embargo, análisis recientes muestran que la aplicación de catálisis homogénea en la hidrogenación asimétrica para la generación de productos en química fina es limitada por dos razones: el alto costo de los catalizadores y la baja posibilidad de reutilizarse en más de un ciclo catalítico. (Blaser *et al.*, 2001). Para abaratar los costos de los catalizadores, se hace necesario diseñar ligandos que se obtengan utilizando síntesis con pocos pasos, pues generalmente los ligandos fosfinas, además de ser altamente sensibles al aire y humedad, se obtienen bajo una serie de múltiples pasos que aumentan su costo y, por ende, el del catalizador. Para superar este problema, en los últimos años ha sido tendencia el uso de aire y la humedad para sintetizar óxidos de fosfinas secundarias como ligandos precursores de quiralidad en complejos metálicos. En el primer trabajo reportado (Li, 2001), se sintetizaron óxidos de fosfinas para utilizarlos como ligandos precursores de quiralidad en la síntesis de complejos metálicos de ácidos fosfinosos y como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado C-C, C-N y C-S, arrojando altos rendimientos. En el año 2003, se utilizaron óxidos de fosfinas para la síntesis de catalizadores de iridio (Jiang *et al.*, 2003) que mostraron un buen rendimiento en la hidrogenación asimétrica de iminas y enantioselectividades entre un 72 % y 83 %. Con estas investigaciones se logró la posibilidad de trabajar con ligandos fosfinas estables al aire que disminuyen los costos del catalizador.

Finalmente, el otro factor que dificulta el uso de catalizadores homogéneos es su recuperación del medio de reacción y su reutilización en futuras reacciones, para lo cual se ha intentado su heterogenización usando diversos soportes como polímeros, alúmina, carbón activado, dendrímeros, etc. Esto ha traído como consecuencia una disminución de la reactividad y selectividad del catalizador así como también la fácil lixiviación de los metales del soporte (Trindade, Gois y Afonso, 2009). Entonces, se han investigado otras tendencias que no afecten la actividad y selectividad del catalizador, pero que permiten su separación del medio de reacción. Una de las tendencias es el uso de nanopartículas de metales de transición como catalizadores, ya que por su pequeño tamaño (< 100 nm) ofrecen una amplia superficie catalítica que les convierte en sistemas muy eficientes con elevadas actividades, selectividades (Schmid, 1994) y elevados excesos enantioméricos cuando se utilizan nanopartículas estabilizadas en ligandos quirales (Tamura et al., 2003; Difei et al, 2008; Quiñonez, Hernández y Domínguez, 2015).

En este trabajo se presenta la utilización de nanopartículas de rodio estabilizadas con la oxodifosfina quiral (-)-2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(oxodifenilfosfino)butano (DIOP-O₂) (Figura 1), y soportadas sobre gel de sílice Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ [%Rh: 0,37% p/p. Tamaño promedio: 2,3±0,8 nm] en la hidrogenación asimétrica de ácido α -acetamidocinámico, a fin de estudiar el efecto electrónico que tendrá la oxofosfina sobre la actividad del rodio como catalizador.

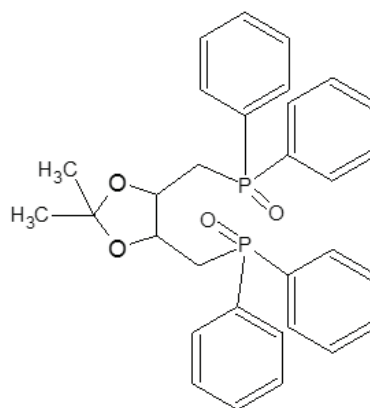


Figura 1. Estructura química del ligando estabilizante DIOP-O₂

TÉCNICAS EXPERIMENTALES

Reactivos:

- Los reactivos: (-)-2,3-O-Isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfina)butano (DIOP), Ácido α -acetamidocinámico 98 %, N-acetil-L-fenilalanina 98 %, Tris[3-(heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-camforato] de Europio
- Los solventes: tetrahidrofurano (THF), tolueno, metanol (MeOH), dimetilsulfóxido(DMSO-D6), acetona (CD6CO) y metanol (MeOD)

Fueron adquiridos en la casa Aldrich.

Equipos utilizados:

- En la caracterización de las nanopartículas Rh-DIOP-O₂/SiO₂ se utilizó un equipo de Espectroscopia de Emisión Atómica por Plasma Acoplado Inductivamente ICP-OES, marca JOBINYVON, modelo ULTIMAII. Los análisis por microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HRTEM por sus siglas en inglés: High Resolution Transmission Electron Microscopy) se llevaron a cabo en un microscopio electrónico de alta resolución marca JEOL, modelo JEM-2100, con un voltaje de aceleración de 200kV y filamento de hexaboruro de lantano.
- En la caracterización del ligando (-)-2,3-O-Isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(oxodifenilfosfina)butano. (DIOP-O₂) y en la determinación de los porcentajes de conversión y exceso enantiomérico de los productos de las catálisis se utilizaron Espectrómetros de Resonancia Magnética Nuclear BRUKER 300 MHz y 500 MHz.

Metodología:

- Los solventes utilizados fueron secados de acuerdo a la técnica estándar de secado de solventes (Perrin, Armerego y Perrin, 1988).
- **Oxidación del ligando DIOP:** En un balón de 100 mL se disolvieron 0,3400 gramos (6,82 x 10⁻⁴ moles) de (-)-2,3-O-Isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfina)butano (DIOP), en 10 mL de tetrahidrofurano. A la solución resultante se le agregaron 10 mL de agua destilada previamente burbujeada con oxígeno. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente bajo agitación por veinticuatro horas. Se evaporó el solvente a presión reducida y se obtuvo 0,3610 gramos de (-)-2,3-O-Isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(oxodifenilfosfina)butano. (DIOP-O₂).

- **Síntesis del catalizador Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂:** El catalizador fue sintetizado de acuerdo al procedimiento reportado por Difei (Difei et al., 2008) utilizando como estabilizante la oxodifosfina (-)-2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(oxodifenilfosfina)butano.
- **Estudios hidrogenación de ácido:** Se colocó en un reactor por carga marca Parr, 10 mL de metanol, el catalizador a utilizar Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ [%Rh: 0,37 % p/p Rh, 2,3 ± 0,8 nm] y el ácido α -acetamidocinámico, bajo una relación sustrato catalizador de 416, bajo las siguientes condiciones catalíticas: 100 psi H_{2(g)}, 337 RPM y 32°C. La catálisis se evaluó por separado a 6, 12, 24, 48 y 72 horas. Al finalizar la reacción, el catalizador se separó por centrifugación, y el sobrenadante fue evaporado a sequedad. El producto de la catálisis se analizó por RMN-¹H para determinar la conversión y la regioselectividad.
- **Estudio de la pureza enantiomérica del producto:** La pureza enantiomérica del producto se estudió en dos ensayos, uno con 15psi H_{2(g)}/25°C y el otro a 10 psi H_{2(g)}/32°C en seis horas de reacción. El crudo catalítico se analizó mediante RMN-¹H utilizando el método de desplazamiento quiral lantánido reportado por M. Kagawa (Kagawa *et al.*, 2005), utilizando como reactivo de desplazamiento quiral lantánido el Tris[3-(heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-camforato] de Europio.
- **Estudio del reciclado del catalizador:** para este estudio se hidrogenó el ácido α -acetamidocinámico por seis horas, reutilizando el catalizador que arrojó el mayor porcentaje de conversión a producto en el tiempo. El crudo catalítico se analizó mediante RMN-¹H para determinar el porcentaje de conversión y selectividad obtenido.

- Los estudios catalíticos como porcentajes de conversión, actividad, selectividad serán comparados con los obtenidos con el catalizador Rh-(DIOP)/SiO₂, cuyo %Rh es 0,24 % p/p y tamaño (2,5±0,7)nm reportado por nuestro grupo en el año 2015 (Quiñonez, 2015)

RESULTADOS

Caracterización del ligando (-)-2,3-O-Isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(oxodifenilfosfina)butano. (DIOP-O₂): RMN-¹H: δ 1,35(s,6, C(CH₃)₂); 2,38(d, 4, CH₂); 3,90 (c, 2, CH); 7,31(m, 20, Aromáticos). RMN-³¹P: δ 30,95(s, P=O).

Caracterización del catalizador

El contenido de rodio arrojado por el análisis de ICP-OES para las nanopartículas Rh (DIOP-O₂)/SiO₂ fue de 0,37% p/p. Con la finalidad de determinar la distribución de tamaño de partículas y tamaño promedio de partículas en el sistema sintetizado, se realizaron análisis de microscopía electrónica de transmisión de alta resolución y se registraron micrografías semejantes a la presentada en la Figura 2. En ellas se midieron los diámetros de cada partícula y se obtuvo el histograma presentado en la Figura 3.

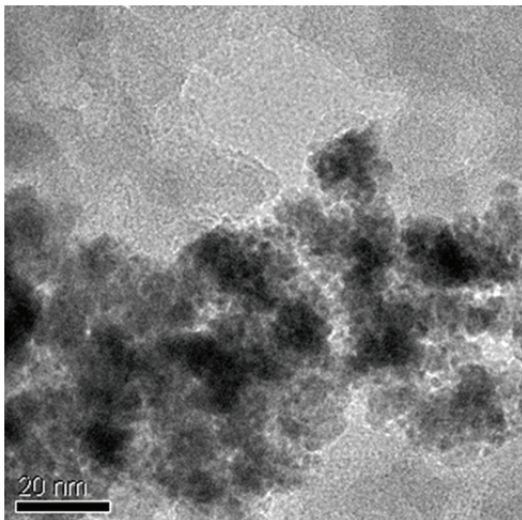


Figura 2. Micrografía HRTEM del sistema Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ a 20 nm

Tal y como se aprecia en la Figura 3, las micrografías HRTEM de Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ arrojan un diámetro cuyo promedio ponderado es de 2,6±0,7 nm. Sin embargo, al considerar la distribución del histograma, para este material, se aprecia una distribución tipo logarítmica que conlleva a una corrección en el cálculo del valor promedio ponderado dando un valor de 2,3 ±0,4 nm.

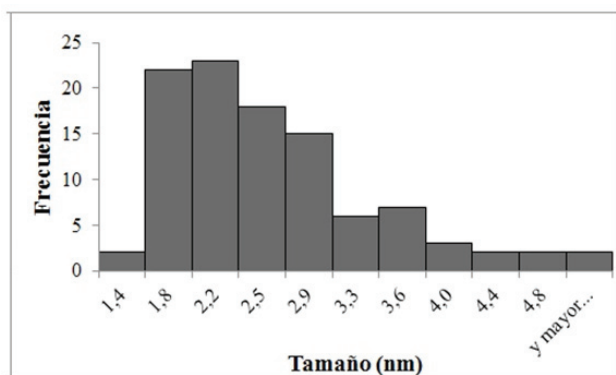


Figura 3. Histograma del sistema Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂

b) Estudios catalíticos

La hidrogenación de ácido α -acetamidocinámico (I) transcurre según el esquema mostrado en la Figura 4.

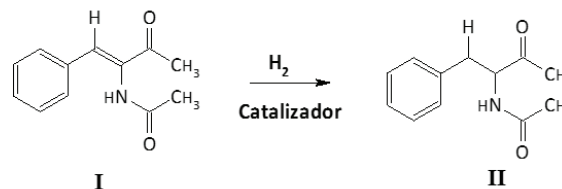


Figura 4. Hidrogenación asimétrica de ácido α -acetamidocinámico

Cuando la reacción se lleva a cabo con catalizadores homogéneos, generalmente la reacción es selectiva hacia la formación de N-acetilfenilalanina (II). Al utilizar los catalizadores Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ y Rh-(DIOP)/SiO₂ se generaron productos colaterales III y IV, mostrados en la Figura 5.

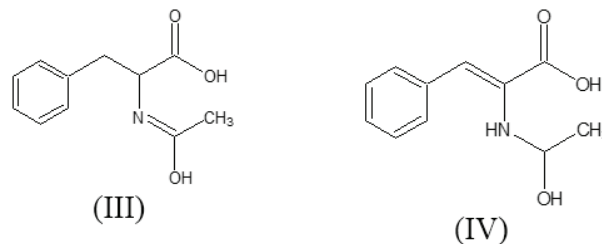


Figura 5. Estructura química de los productos colaterales de la hidrogenación de ácido α -acetamidocinámico al utilizar como catalizador los sistemas Rh-(DIOP)/SiO₂ y Rh(DIOP-O₂)/SiO₂

Los porcentajes de conversión y selectividad se obtuvieron utilizando las integrales provenientes de las señales metálicas del espectro de RMN-¹H del producto de la catálisis. A continuación se muestra un ejemplo del espectro de RMN-¹H obtenido con la catálisis de veinticuatro horas (Figura 6).

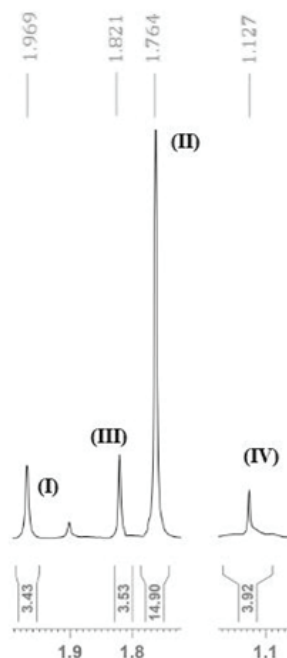


Figura 6. Espectro RMN¹H del producto de reacción de hidrogenación con el catalizador Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ a 24 horas

Para el cálculo de la selectividad se trabajó con la siguiente fórmula reportada (Holzgrabe, 2010).

$$\frac{n_x}{\sum_{i=1}^m n_i} = \frac{I_x/N_x}{\sum_{i=1}^m I_x/N_x} \times 100\% \quad (1)$$

Donde n_x son los moles del analito a reportar, n_i los moles totales, I_x la integral para el singlete del analito a reportar, N_x número de núcleos contribuyentes a la señal, I_i integrales totales, N_i núcleos totales contribuyentes a las señales.

Los cálculos que a continuación se presentan se realizaron utilizando el espectro de la Figura 6:

El porcentaje de selectividad hacia la N-acetilfenilalanina (II) se calculó de la siguiente manera:

$$\%II = \frac{14.90}{3} \times 100\% = 67\% \\ \left(\frac{14.90}{3} + \frac{3.53}{3} + \frac{3.92}{3} \right)$$

El porcentaje de conversión basado en la desaparición del sustrato el ácido α -acetamidocinámico (I) se calculó con la ecuación 2.

$$\%Conv = 100\% - \frac{I_x/N_x}{\sum_{i=1}^m I_x/N_x} \times 100\% \quad (2)$$

$$\%Conv = 100\% - \frac{3.43}{\left(\frac{3.43}{3} + \frac{3.53}{3} + \frac{14.9}{3} + \frac{3.92}{3} \right)} \times 100\% = 87\%$$

La actividad del catalizador se calculó en base a la ecuación 3.

$$TOF(\text{min}^{-1}) = \frac{\text{moles de sustrato convertido}}{\text{moles de metal} \times t} \quad (3)$$

$$TOF(\text{min}^{-1}) = \frac{1.64 \times 10^{-4} \text{ mol}}{(4.46 \times 10^{-7} \text{ mol}) \times (1440 \text{ min})} = 0.26 \text{ min}^{-1}$$

Los resultados de % conversión, actividad y selectividad a todos los tiempos de catálisis se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Porcentaje de conversión, actividad y selectividad del catalizador Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ en la hidrogenación de ácido α -acetamidocinámico

Tiempo (h)	Conv (%)	TOF (min ⁻¹)	Selectividad (%)		
			(II)	(III)	(IV)
6	75	0,88	78	12	9
12	58	0,33	89	11	
24	87	0,26	67	16	18
48	85	0,12	75	25	
72	78	0,08	96	4	

Relación S:C: 416, Presión H₂: 100 psi, Temperatura: 32°C, Agitación mecánica: 337 RPM, Metanol: 10mL

A fin de determinar el exceso enantiomérico generado por el catalizador sobre el sustrato, se estudió por RMN¹H el desplazamiento químico del singlete correspondiente al protón quiral de la N-acetilfenilalanina (Figura 7), en presencia del reactivo de desplazamiento quiral lantánido Tris[3-(heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-camforato] de Europio.

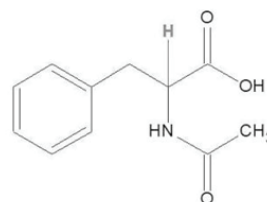


Figura 7. Protón asimétrico de la N-acetilfenilalanina

Para ello, se comparó el desplazamiento de la señal del protón asimétrico del espectro de RMN-¹H de la N-acetil-L-fenilalanina comercial (Figura 8a) con el desplazamiento del protón asimétrico del espectro de RMN-¹H de la N-acetilfenilalanina obtenida en la catálisis (Figura 8b). Como los desplazamientos químicos no coinciden, esto indicó que el producto obtenido en la catálisis fue la N-acetil-D-fenilalanina (Tabla 3).

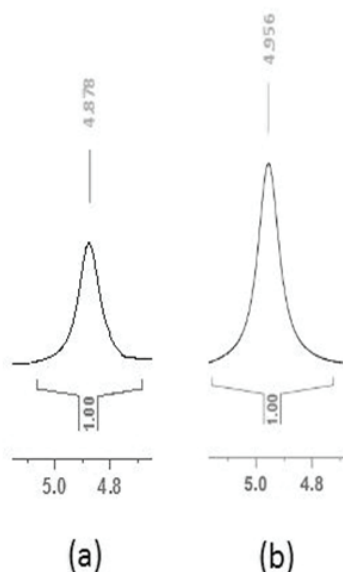


Figura 8. RMN 1H en acetona deuterada y complejo de Europio de a) la muestra problema a 6 horas de catálisis y b) muestra patrón

Tabla 2. Exceso enantiomérico arrojado por el sistema Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂

Presión (psi)	T (°C)	δa (ppm)	δb (ppm)	Ee (%)
15	25	4,878	4,956	100 (D)
100	32	4,916	5,012	100 (D)

δa: Desplazamiento de protón asimétrico de N-acetilfenilalanina del producto de reacción con complejo de europio en acetona deuterada

δb: Desplazamiento de protón asimétrico de N-acetil-L-fenilalanina comercial con complejo de europio en acetona deuterada

Finalmente, en la Tabla 3, se presenta el porcentaje de conversión y selectividad a producto con catalizador Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ que se utilizó durante veinticuatro horas.

Tabla 3: Estudio de tiempo de vida por el método Batch del sistema Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂, en la hidrogenación del ácido α-acetamidocinámico

% Conv	TOF (min ⁻¹)	Selectividad (%)		
		(II)	(III)	(IV)
43	0,13	34	6	2

Relación S:C: 416, Presión H₂: 100 psi, Temperatura: 32°C, Agitación mecánica: 337 RPM, Metanol: 10mL, seis horas

DISCUSIÓN

Oxidación de (-)-2,3-O-Isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano

La comprobación del producto de oxidación se sustentó en los análisis comparativos de los RMN-³¹P del compuesto de partida (DIOP) comercial con el del producto oxidado (DIOP-O₂), donde se aprecia la desaparición de la señal a -22,13 ppm propia de la fosfina comercial y la aparición a campo bajo en 30,99 ppm de la señal propia del grupo P=O del fosfito. Se propone así que el fosfito (-)-2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano tiene una estructura similar al DIOP (Figura 1).

Caracterización del Catalizador

Las micrografías para el sistema Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ arrojaron un tamaño de partícula igual a 2,3 ± 0,4 nm presentando una leve disminución en el tamaño promedio con respecto al sistema Rh-(DIOP)/SiO₂ cuyo tamaño de partícula era de 2,5 ± 0,7 nm (Quiñonez *et al.*, 2015). En esta comparación se cree que el tamaño promedio de partícula disminuyó porque los átomos de oxígeno se encontraban más cercanos entre sí, permitiendo entre ellos la entrada de menos partículas en el proceso de nucleación.

Estudios catalíticos

En la Tabla 1, se puede observar que algunos porcentajes de conversión superaron el 85 % de conversión, siendo superior al máximo porcentaje de conversión obtenido con el catalizador Rh-DIOP/SiO₂ de 77 %, bajo condiciones catalíticas similares (Quiñonez *et al.*, 2015) y al obtenido por catalizadores homogéneos, cuyo máximo valor fue de 80 % utilizando presiones de hidrógeno inferiores (16,2 psi) (Kagan, 1975).

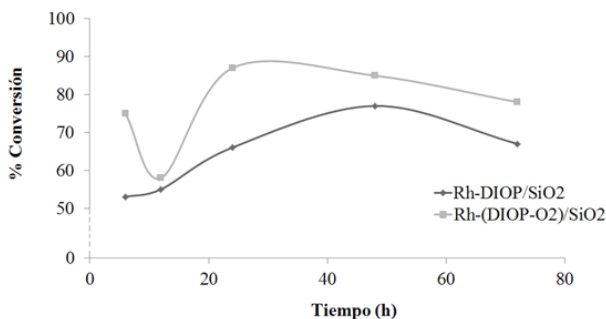


Figura 9. Porcentaje de conversión en la hidrogenación del ácido α -acetamidocinámico con los catalizadores bajo estudio

En la Figura 9, se puede ver un comportamiento oscilante en el porcentaje de conversión entre seis y setenta y dos horas para la hidrogenación del sustrato al utilizar el catalizador Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂, que no se observa con el catalizador Rh-(DIOP)/SiO₂ el cual aumentó el porcentaje de conversión con el aumento del tiempo de hidrogenación. Aunado a lo anteriormente expuesto, en la Figura 10 se puede ver que la actividad de ambos catalizadores disminuye con el tiempo como consecuencia de la acumulación de producto en la superficie del catalizador, pero a las seis horas de reacción el catalizador Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ fue mucho más activo que el catalizador Rh-DIOP/SiO₂ (Quiñonez *et al*, 2015), indicando que la oxofosfina ejerció sobre las nanopartículas metálicas un importante efecto electrónico que activó de manera importante los sitios catalíticos del rodio por donación de densidad electrónica desde los oxígenos de las fosfinas al metal, lo que generó los siguientes efectos: a) Hidrogenación tanto del sustrato (II) como el de sus tautómeros (IIA y IIB) (Figura 11). b) Disminución de la selectividad de la catálisis a seis horas con respecto a la obtenida con el catalizador Rh-DIOP/SiO₂ (86 % (II) y 14% (III)). c) Formación de equilibrios sustrato productos que generó el comportamiento oscilante en la conversión a producto.

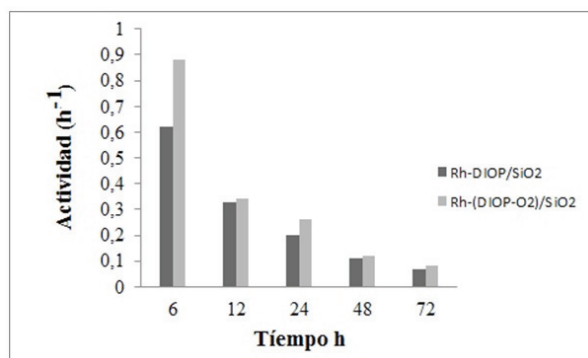


Figura 10. Actividad de los catalizadores Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ y Rh-(DIOP)/SiO₂ en la hidrogenación de ácido α -acetamidocinámico

En la Tabla 2 se observa que, al igual que el catalizador Rh-DIOP/SiO₂, el catalizador Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ arrojó un exceso enantiomérico del 100 % en la producción de N-acetil-D-fenilalanina, exceso enantiomérico que no se ve alterado por los cambios de presión y temperatura bajo los cuales se realiza la catálisis.

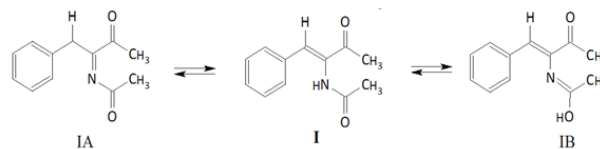


Figura 11v. Ácido α -acetamidocinámico I y sus tautómeros IA y IB

Finalmente, al observar los resultados del uso del catalizador reciclado (Tabla 3) a tan solo seis horas de catálisis, la actividad, el porcentaje de conversión y la regioselectividad disminuyeron a la mitad, luego de haber sido utilizado por veinticuatro horas.

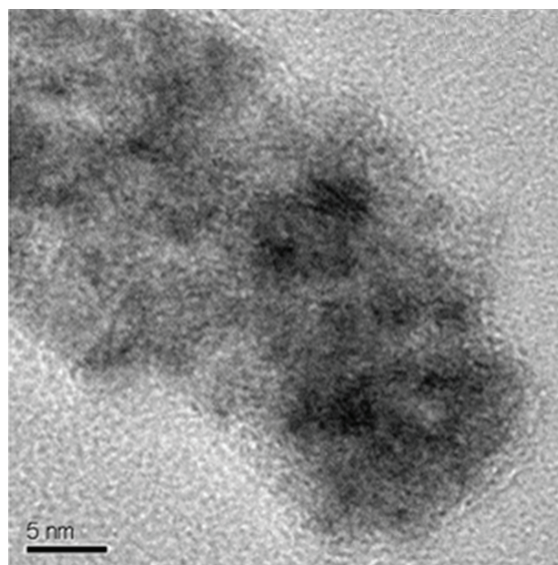


Figura 12. Micrografía HRTEM a 5 nm del sistema Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ reciclado

Esto indica que el catalizador seguía siendo activo a las seis horas; tal y como se muestra en la Figura 12, presenta aspecto de nanopartícula. Pero, tal y como lo muestra la Figura 13, sufrió un leve aumento de tamaño a $3,4 \pm 1$ nm, conservando el estado metálico del rodio, por lo que pudiera ser utilizado nuevamente en otro ciclo catalítico.

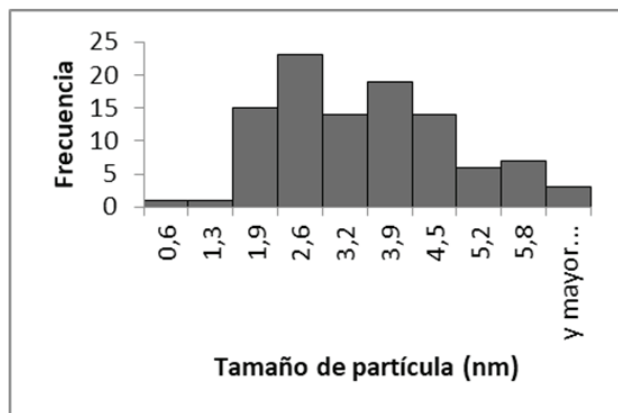


Figura 13. Histograma del sistema Rh-(DIOP-O₂)/SiO₂ reciclado

CONCLUSIONES

Al comparar las actividades y porcentajes de conversión del catalizador Rh(DIOP-O₂)/SiO₂ con el catalizador Rh(DIOP)/SiO₂, se puede concluir que el catalizador Rh(DIOP-O₂)/SiO₂ fue más eficiente en la hidrogenación del ácido α -acetamidocinámico, pero su regioselectividad se ve disminuida por el efecto electrónico que sobre el metal ejercen los óxidos de fosfina del ligando. También, los grupos óxido de fosfina le otorgan al centro metálico una estabilidad frente a las condiciones de catálisis, consiguiendo éste ser reciclado en un ciclo catalítico adicional y por las características mostradas por HTRM postreciclado, pudiera ser reutilizado en un nuevo ciclo catalítico.

AGRADECIMIENTOS

- Laboratorio de Microscopía Electrónica de Alta Resolución, PDVSA-INTEVEP
- Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear, Centro de Química, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas
- Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología, contrato N° 200600702, enmarcado dentro del convenio marco "Programas del FONACIT" y el Plan de Desarrollo Humano de Alto Nivel"

REFERENCIAS

BLASER, H.; SPINDLER, F.; STUDER, M. (2001). Enantioselective Catalysis in Fine Chemicals Production. *Appl. Catal. A*, 221, 119-243.

DANG T. Y KAGAN H. (1971). The Asymmetric Synthesis of Hydratropic Acid and Amino-acid by Homogeneous Catalytic Hydrogenation. *J. Chem Soc. D*, 481.

DANG T. Y KAGAN H. (1972). Asymmetric catalytic reduction with transition metal complexes. I. Catalytic System of Rhodium(I) with (-)-2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane, a New Chiral diphosphine. *J. Am. Chem. Soc.* 94, 6429-6433.

HAN D., LI X., ZHANG H., LIU Z., LI J., LI, C. (2008). Asymmetric Hydroformylation of Olefins Catalyzed by Rhodium Nanoparticles Chirally Stabilized with (R)-BINAP Ligand. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 283, 15-22.

HOLZGRABLE, U. (2010). Quantitative Nmr Spectroscopy in Pharmaceutical Applications. *Prog Nucl Mag Res Sp*, 57, 229-240.

JIANG X., MINNAARD A., HESSEN B., FERGINGA B., DUCHATEAU A., ANDRIEN J., BOOGERS J., DE VRIES J. (2003). Application of Monodentate Secondary Phosphine Oxides, a New Class of Chiral Ligands, in Ir(I)-catalyzed Asymmetric Imine Hydrogenation. *Organic Letters*, 5(9), 1503-1506.

KAGAN, H. (1975). Asymmetric Catalysis by Chiral Rhodium Complexes in Hydrogenation and Hydrosilylation Reactions. *Pure and Applied Chemistry*, 43, 401-421.

KNOWLES W., SABACKY J. (1968). Catalytic Asymmetric Hydrogenation Employing a Soluble, Optically Active, Rhodium Complex. *Chem. Comm.* 1445-1446.

LI G. (2001). The First Phosphine Oxide Ligand Precursors for Transition Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions: c-c, c-n, and c-s Bond Formation on Unactivated Aryl Chlorides. *Angew. Chem. Int. Ed*, 40, 1513-1516.

MIYASHITA, A., TAKAYA H., SOUCHI T., NOYORI R. (1984). 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), a new atropisomeric bis(triaryl)phosphine. Synthesis and its Use in the Rh(I)-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -(acylamino)acrylic Acids, *Tetrahedron*, 40, 1245-1253.

- ORO, L., SÓLA, E. (2000). *Fundamentos y aplicaciones de catálisis homogénea*. Zaragoza-España: Universidad de la Rioja. Zaragoza.
- PERRIN D., ARMEREGO W., PERRIN, D. (1988). *Purification of laboratory chemicals*. (4) Oxford: Butterworth-Heinemann.
- SCHIMID, G. (1994). *Clusters and Colloids. From Theory to Applications*. New York: VCH.
- QUIÑONEZ, D. HERNÁNDEZ L., DOMÍNGUEZ O. (2015). Hidrogenación asimétrica de ácido α -acetamidocinámico utilizando nanopartículas de Rh estabilizadas con DIOP y soportadas sobre SiO₂. *Revista de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Central de Venezuela*, 30(4), 63-68.
- TRINDADE, A., GOIS, P., AFONSO, C. (2009). Recyclable Stereoselective Catalysts. *Chem. Rev.*, 109, 418-514.
- TAMARO, M., FUJIHARA, H. (2003). Chiral Bisphosphine BINAP-Stabilized Gold and Palladium Nanoparticles with Small Size and Their Palladium Nanoparticle-Catalyzed Asymmetric Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 125(51), 5742–15743 .

