

Hidrogenación asimétrica de Noyori

David Vidal Valiente, Fernando González Conesa, Eduardo Martín Pérez

Resumen—La hidrogenación asimétrica de Noyori la cual emplea un catalizador de rutenio se caracteriza por tener una alta selectividad, eficacia y además se trata de catálisis homogénea, permitiéndose así estudiar mejor los mecanismos. Es un complejo octaédrico con un estado de transición definido que permite un control estérico de los ligandos quirales. Por último, son destacables sus aplicaciones como es en el ámbito farmacéutico o industrial.

Palabras Claves— Catalizador, Quiral, Catálisis homogénea, Hidrogenación asimétrica, Rutenio

1. INTRODUCCIÓN

La hidrogenación asimétrica desarrollada por Noyori representa uno de los avances más significativos en el campo de la catálisis homogénea, al permitir la obtención de alcoholes quirales con altos excesos enantioméricos a partir de compuestos carbonílicos y otros compuestos proquirales. Este método se basa en complejos de rutenio(II) quirales, generalmente coordinados a ligandos fosfínicos como BINAP y a una diamina quiral, que crean un entorno estereodefinido alrededor del metal [1].

El rasgo más destacado del catalizador de Noyori es su elevada actividad catalítica bajo condiciones suaves de presión y temperatura, lo que lo hace especialmente atractivo para aplicaciones industriales.

La alta enantioselectividad observada se atribuye a un estado de transición bien definido, controlado estéricamente por el ligando quiral, lo que permite discriminar eficazmente entre las dos caras enantiotópicas del sustrato (Kitamura, 2011). Debido a estas características, el catalizador de Noyori han sido ampliamente empleados en la síntesis de intermediarios farmacéuticos y moléculas bioactivas, consolidándose como un referente en la química asimétrica moderna [2].

2. ¿QUÉ ES UN CATALIZADOR?

Para entender el proceso de la catálisis, es fundamental entender qué es un catalizar y que función cumple dentro de una reacción catalítica, ya sea en fase homogénea o en fase heterogénea.

Los catalizadores son sustancias que aumentan la velocidad de una reacción química sin consumirse en el proceso, permitiendo que dicha reacción ocurra bajo condiciones más suaves de temperatura y presión que las requeridas en ausencia de catálisis [3].

El principio fundamental de la catálisis radica en la disminución de la energía de activación, ya sea mediante la estabilización de estados de transición, la formación de

intermediarios reactivos o la provisión de rutas mecanísticas alternativas [4].

Desde un punto de vista mecanístico, un catalizador no modifica la posición del equilibrio químico, sino que acelera tanto la reacción directa como la inversa, permitiendo que el sistema alcance el equilibrio en menor tiempo [5].

En función de su naturaleza, la catálisis se clasifica principalmente en catálisis homogénea, donde catalizador y reactivos se encuentran en la misma fase, y catálisis heterogénea, en la que el catalizador es sólido y los reactivos se encuentran en fase líquida o gaseosa [3].

La catálisis homogénea, particularmente relevante en síntesis orgánica y química fina, ofrece una elevada selectividad y un control preciso de la reactividad molecular, lo que resulta esencial para procesos como la catálisis asimétrica (Beller, Bolm, & Sharpless, 1998). En este contexto, los catalizadores metálicos de transición desempeñan un papel central al facilitar procesos como adiciones, oxidaciones o reducciones mediante la coordinación temporal del sustrato al metal [6].

Es en este marco conceptual donde el catalizador de Noyori destaca, pues su diseño con un átomo de rutenio como centro metálico aprovecha estos principios generales para lograr una alta actividad y enantioselectividad en reacciones de hidrogenación.

3. CATALIZADOR DE NOYORI

El catalizador de Noyori o BINAP/diamina-Ru es un complejo octaédrico de rutenio formado por dos ligandos cloro, un ligando difenil etilendiamina y un ligando bidentado llamado BINAP, cuyo isómero puede ser tanto el S como el R, según la quiralidad deseada para el producto a sintetizar.

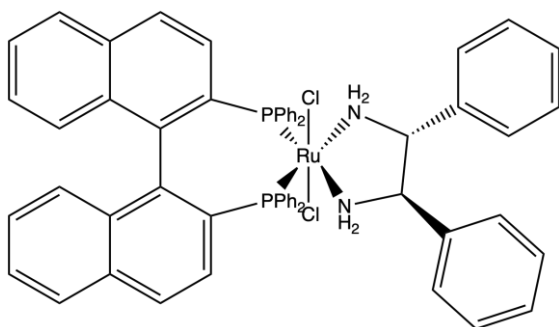


Fig. 1. Catalizador de Noyori [7]

Este catalizador es utilizado en la hidrogenación asimétrica de cetonas o derivados, formando alcoholes con un elevado exceso enantiomérico según el isómero de BINAP utilizado: El isómero (R)-BINAP forma alcoholes S y el (S)-BINAP forma alcoholes R [8].

3.1. Ciclo del catalizador de Noyori

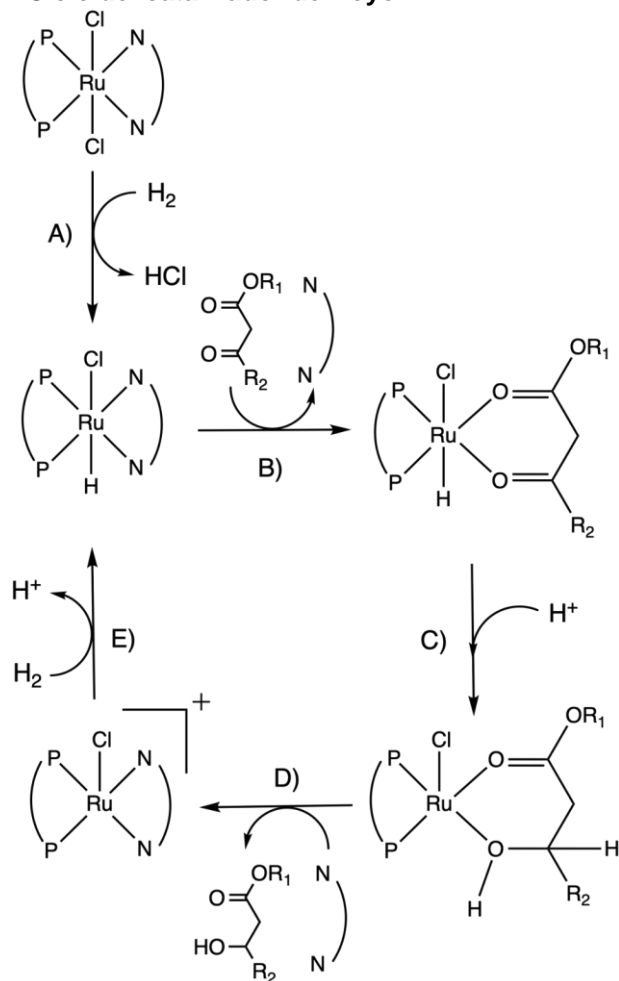


Fig 2. Ciclo del catalizador de Noyori

A) Disociación del cloro unido al catalizador inicial en forma de HCl y la asociación de un hidruro de H₂ del medio al catalizador inicial.

B) Disociación del ligando diamina bidentado y la asociación de un compuesto β-dicarbonílico o una cetona.

C) Formación del alcohol mediante inserción migratoria del hidruro al oxígeno y el ataque nucleofílico al protón del medio.

D) Disociación del compuesto β-dicarbonílico o la cetona transformados en alcohol y asociación del ligando de diamina bidentada.

E) Asociación del hidruro del H₂ del medio al catalizador y liberación del protón del H₂ al medio.

3.2. Usos de la hidrogenación asimétrica

La hidrogenación asimétrica de Noyori es de gran interés en el ámbito farmacéutico para la síntesis, entre otros, del ibuprofeno, naproxeno (antiinflamatorios) o L-DOPA (para el tratamiento contra el Parkinson).

La lógica reside en la posibilidad de hidrogenar selectivamente un determinado grupo funcional, ignorando el resto presentes en la molécula, su eficiencia, y además su enantioselectividad, es decir, cuando discrimina un determinado enantiómero frente a su imagen especular.

De este modo, dicha selectividad permite evadir efectos colaterales que puedan producirse debido a algún enantiómero concreto (como es el caso de la talidomida; el enantiómero R tiene efectos terapéuticos, mientras que el enantiómero S causa malformaciones al feto durante el embarazo) [9].

5. CONCLUSIONES

Tal y como se puede observar en el ciclo, el catalizador permite una reacción controlada estéricamente, que a su vez permite a lo largo de la hidrogenación discriminar entre un enantiómero u otro, lo cual puede tener efectos importantes como lo es en el caso de la medicina actual.

REFERENCIAS

- [1] Noyori, R., Ohkuma, T., Kitamura, M., Takaya, H., Sayo, N., Kumobayashi, H., & Akutagawa, S. (1987). Asymmetric hydrogenation of β-keto carboxylic esters. *Journal of the American Chemical Society*, 109(19), 5856–5858.
- [2] Ohkuma, T., Hashiguchi, S., Ikariya, T., & Noyori, R. (2010). Asymmetric hydrogenation of ketones: Tactics to achieve high reactivity, enantioselectivity, and wide substrate scope. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 86(3), 202–219.
- [3] Somorjai, G. A., & Li, Y. (2010). Introduction to surface chemistry and catalysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(3), 917–924.
- [4] Ertl, G., Knözinger, H., Schüth, F., & Weitkamp, J. (2008). *Handbook of heterogeneous catalysis* (2nd ed.). Wiley-VCH.
- [5] Masel, R. I. (2001). *Chemical kinetics and catalysis*. Wiley.

- [6] Hartwig, J. F. (2010). Organotransition metal chemistry: From bonding to catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, 132(29), 10088–10089.
- [7] https://es.wikipedia.org/wiki/Hidrogenaci%C3%B3n_asim%C3%A9trica_Noyori#
- [8] Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. (1993), «Quantitative expression of dynamic kinetic resolution of chirally labile enantiomers: stereoselective hydrogenation of 2-substituted 3-oxo carboxylic esters catalyzed by BINAP-ruthenium(II) complexes», *Journal of the American Chemical Society* 115: 144
- [9] Zurita, G. A. F. (2014). Síntesis y Uso de Catalizadores Quirales a Base de Paladio para la Hidrogenación Asimétrica de Ácidos α , β -insaturados.



David Vidal, Eduardo Martín y Fernando González,
Grado en Química, 4º Curso