

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL
FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA

Tesis presentada como parte de los requisitos de la Universidad
Nacional del Litoral, para la obtención del grado académico de
Doctora en Química

Título de Tesis

**Regiohidrogenación de Avermectinas Catalizada por
Complejos Rodio-Fosfinas**

Por

Bioq. Patricia Daniela Zgolicz

Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química (INTEC),
dependiente de la Universidad Nacional del Litoral (UNL) y del Consejo
Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

Directores de Tesis: Dr. Ricardo J. A. Grau
Dra. María I. Cabrera

Miembros del Jurado: Dra. Mónica L. Casella
Dr. Miguel A. Laborde
Dr. Eduardo E. Miró

*A mi esposo Daniel
y a mis hijos Virginia y Xavier,
por todo el afecto, comprensión,
alegría y amor que me han proporcionado...*

*“Si haces algo que
no permite que sonrías,
deja de hacerlo.”*

Rubén Malizia

...ya que...

*“El secreto de la felicidad
no está en hacer siempre lo que se quiere,
sino en querer siempre lo que se hace.”*

Marta Escobar

...porque...

*“Solo lo que parte del corazón
puede ser devuelto con amor...”*

Paulina Sartor

Agradecimientos

Deseo agradecer a quienes me han brindado todo el apoyo y estímulo para desarrollar este trabajo de Tesis y en especial a quienes incondicionalmente me han dado la posibilidad de crecer y aprender compartiendo generosamente sus conocimientos.

En primer lugar, agradezco a mi esposo Daniel y a mis hijos por todo el amor, la confianza y las fuerzas que me han regalado, a mis padres, Emma y Orlando, simplemente por lo que soy y por compartir mis triunfos y fracasos, y a todas las personas integrantes de mi familia natural y política, por su ayuda irremplazable, y por acompañarme y alentarme para concretar esta Tesis. También agradezco muy especialmente a mi abuela Paulina por su sabiduría y sus valiosos consejos, a Marta Escobar por enseñarme a amar y valorar la vida y a Rubén Malizia, por brindarme su amistad generosa y desinteresada, que junto a sus conocimientos e ideas me orientaron en la realización de este trabajo... A todos ellos, además les dedico la concreción de esta Tesis.

También, no puedo más que agradecer...

...a los miembros del personal de apoyo del INTEC y del CERIDE, María Angélica Ferreyra, Susana Gervasio, Miriam Calvo, Jorge Leiva, Carlos Brusa, Fabio Fontanarrosa, Eduardo Moreira, Héctor Merckel, Cristian Dagatti y Julio Ybarra, quienes con su sabiduría supieron apoyarme en esta etapa de mi vida y en mis primeros pasos en esta carrera.

...a mis compañeros de cursos, de trabajos y amigos, Claudia Ricci, Karina Temperini, Carolina Gutierrez, Gabriela Fiorenza, Karina Torres, Alejandrina Campanella, Daniela Cerreli, María Sol Pogliani, Fabián Molinengo, Germán Renck, Patricia Aquino, Marcelo Murguía, y Germán Rossetti, por el apoyo, buena compañía y por la ayuda brindada en más de una ocasión.

...a mis compañeros, amigos y directores del Laboratorio 48 del INCAPE, Adriana Ballarini, Sonia Bocanegra, Virginia Rodríguez, Silvia Maina, Julieta Vilella, Miguel Torres, Estanislao Jablonski, Mario Sad, Sergio de Miguel, Osvaldo Szelza y Alberto Castro, ante todo por la excelencia en la calidad humana que ofrecen, y también por la constante confianza y apoyo, y por la oportunidad actual que me brindan de compartir nuevos sueños en investigación.

...a los Profesores, Juan Toibero, Hugo Taher, y Pedro Mancini, al Ingeniero Miguel Queglas y al Presbítero Omar Estrina, quienes me guiaron a transitar mis primeros pasos en mi vocación.

...a todos mis amigos que no pertenecen al ámbito laboral simplemente por estar siempre, y por compartir el sendero de la vida.

...al Profesor de Química Orgánica, Jingyang Jiang, del laboratorio “State Key Laboratory of Fine Chemicals”, Dalian University of Technology, China, por su amable orientación y desinteresada colaboración.

...a los Directores del INTEC Alberto Cassano y Mario Chiovetta.

...al Dr. Julio Luna.

...a mis Directores de Tesis, Ricardo Grau y María Inés Cabrera.

...al Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química (INTEC) y a la Universidad Nacional del Litoral (UNL) por haberme facilitado los medios necesarios para llevar a cabo mi labor, y al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), por la ayuda económica brindada.

Patricia Daniela Zgolicz, julio de 2007.

Resumen

En la actualidad complejos Rodio-fosfinas son objeto de interés creciente por sus importantes aplicaciones en el campo de catálisis homogénea y heterogénea para el desarrollo de diversas moléculas estratégicas en la industria. En gran parte esto se debe a la posibilidad que brindan las fosfinas como ligandos moduladores de la actividad catalítica en complejos de metales de transición y a la capacidad de las mismas para impartir propiedades específicas al medio de reacción como blanco de mejora para diferentes estrategias. En particular interesa en este trabajo, la aplicación de éstos complejos en procesos de hidrogenación selectiva para la obtención del antiparasitario de amplio espectro Ivermectina, el cual posee importantes aplicaciones en las áreas de agricultura y ganadería, y creciente uso en medicina humana.

Esta Tesis abarca el estudio de la cinética de la hidrogenación regioselectiva de avermectinas en medio homogéneo y heterogéneo con catalizadores Rodio-fosfinas en reactores con agitación mecánica. El objetivo central del proceso es obtener Ivermectina como un producto de alto valor agregado, el objetivo tecnológico, involucra además el desarrollo de un método mejorado para la preparación industrial del antiparasitario. Así, la introducción de métodos mejorados en este trabajo que significan un mayor recupero y/o reutilización, y/o menor carga de catalizador, adquieren una importancia relevante en virtud de la escasa e infructuosa información dada a conocer para el propósito de mejorar el proceso de hidrogenación desarrollado originalmente por Chabala y colab. (1980a-b).

En primer lugar, se desarrolla un sistema experimental que permite la aplicación de una nueva técnica que posibilita la adición de los diferentes reactivos al medio de reacción en el momento adecuado, y que garantiza la calidad de los resultados para obtener información cinética. También se desarrolla una técnica de purificación que permite evitar de manera sencilla y segura las dificultades ocasionadas por la presencia de impurezas o

venenos contenidos en las avermectinas comerciales. La combinación de ambos procedimientos posibilita trabajar a bajas cargas de catalizador a diferencia de lo reportado en la bibliografía, con las consiguientes implicancias tecnológicas para el proceso.

En una segunda etapa, se estudia la hidrogenación de avermectinas con complejos Rodio-fosfinas bajo catálisis homogénea o heterogénea con el objeto de articular conceptos básicos con la investigación aplicada para intentar mejorar el actual proceso. En medio heterogéneo se estudia la viabilidad de procesos de heterogeneización de complejos catalíticos similares a conocidos homólogos homogéneos en sistemas bifásicos líquido-líquido y líquido-líquido soportado. En ambos casos, se utilizan diferentes aditivos para tratar de minimizar las limitaciones que la transferencia de materia en la interfaz líquido-líquido impone a la velocidad de hidrogenación. Se obtienen mejoras significativas en cuanto a la carga de catalizador y respecto al único trabajo reportado en medio bifásico como estrategia de hidrogenación [Sogli y colab., 1997]. Sin embargo, las mismas no permiten reducir los tiempos de hidrogenación a los característicos de la catálisis en fase homogénea, y además los resultados muestran una baja capacidad de reuso de las especies catalíticas. Por lo tanto no se consiguió una mejora significativa del sistema que impacte positivamente sobre la economía del proceso. En consecuencia, el estudio fue focalizado en el sistema homogéneo. En medio homogéneo, se estudia una nueva alternativa con complejos de Rh formados *in-situ* con el objetivo de evitar las dificultades que la preformación de los mismos plantea y de lograr una mayor actividad y/o reutilización a partir de los diferentes complejos preformados en el medio del tipo RhClL_3 . Así, tanto para el proceso de hidrogenación con la simultánea formación del catalizador de Wilkinson como para otros complejos RhClL_3 con ligandos fosfinas seleccionados, se evalúan los efectos sobre la cinética de la síntesis *in-situ* de los mismos y sobre el ciclo catalítico a fin de proveer alternativas más eficientes. Sobre la base experimental se selecciona el precursor bidentado $\text{RhCl}(\text{COD})_2$. Un sistema de múltiple inyecciones posibilita la reutilización de las especies catalíticas al menos hasta tres

ciclos consecutivos de hidrogenación utilizando bajas cargas de catalizador, pero muestra como desventaja una lenta síntesis de las mismas durante la etapa inicial. Un efecto inesperado evidencia que el ordenamiento de reactividades predecible para catalizadores preformados con diferentes fosfinas no puede ser generalizado a procesos de hidrogenación con simultánea síntesis de los complejos catalíticos. Pese a ello, ligandos de tipo trifenilfosfina *p*-sustituida con grupos donores, permitieron mejorar la eficiencia del sistema debido a las bajas cargas de Rodio utilizadas y la excelente actividad encontrada.

Finalmente, se modela el sistema con el objeto de contribuir en el área básica asociada al entendimiento de fenómenos involucrados en los procesos de síntesis *in-situ* de complejos catalíticos Rh-fosfinas del tipo RhClL_3 en presencia de avermectinas, y aún del ciclo catalítico involucrado en la hidrogenación de las mismas. Sistemas de complejidad creciente se estudian sucesivamente con el propósito de desacoplar el modelado cinético de la síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos del correspondiente al ciclo catalítico que sustenta el proceso de hidrogenación. En primer lugar, luego de un análisis estadístico y de una interpretación de los valores de los parámetros estimados, se selecciona un modelo para describir la hidrogenación de avermectinas B_{1a} y B_{1b} en solución de tolueno bajo condiciones de hidrogenación típicamente usadas en el proceso industrial de obtención de ivermectinas. El mismo comprende la formación de la especie activa $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2\text{S}$ tanto a partir de disociación no extensiva del precursor $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ como del complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3(\text{H})_2$, y supone que la coordinación de la olefina es la etapa determinante de la velocidad del proceso. Luego, se estudia el proceso global con generación *in-situ* de los catalizadores. Dos vías primarias de reacción, la sustitución del ligando COD vía eliminación reductiva de COE, y la sustitución total del ligando COD por ligandos fosfinas libres, son propuestas con el objetivo de proponer un modelo de reacción simple que permita dar cuenta de los efectos significativos sobre la cinética del proceso de síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos, y que provea un razonable ajuste de los datos experimentales. Un

análisis estadístico de regresión a través de los valores del test de Fisher permitió discriminar entre ambas y sugerir la segunda ruta de síntesis como la más probable. Además, un tercer modelo que incluye la incorporación de reacciones de sustitución del COD por avermectinas en complejos intermediarios permitió dar cuenta del efecto negativo del sustrato sobre la cinética de formación de los complejos.

Indice General

Agradecimientos	iii
Resumen	v
Indice General	ix
Indice de Tablas	xiii
Indice de Figuras	xv
Indice de Esquemas	xx

CAPÍTULO 1: Introducción

1.1	Introducción	2
1.2	Aspectos generales de la familia de compuestos de avermectinas	2
1.3	Propiedades generales de compuestos coordinados y su vinculación con la hidrogenación catalítica	12
1.4	Aspectos generales de la hidrogenación selectiva de avermectinas	16
1.5	Concepción del trabajo y objetivos	20

CAPÍTULO 2: Procedimientos Experimentales

2.1	Introducción	24
2.2	Reproducción del método referencial homogéneo	24
2.2.1	Experimental	25
2.2.2	Resultados y discusión	29
2.3	Desarrollo de técnicas experimentales mejoradas	32
2.3.1	Dispositivo de "Taza y Tapa" (CAC)	32
2.3.2	Dispositivo de adición del sustrato	33
2.3.3	Técnica operatoria	34
2.3.4	Resultados y discusión	36
2.4	Purificación de Avermectinas	39
2.4.1	Técnica experimental	40
2.4.2	Resultados y discusión	41
2.5	Comentarios	41

CAPÍTULO 3: Hidrogenación con Complejos Rodio-Fosfinas bajo Catálisis Heterogénea

3.1	Introducción	45
3.2	Hidrogenación con catalizadores homólogos de Wilkinson con grupos iónicos formados <i>in-situ</i> en medio líquido-líquido	46
3.2.1	Experimental	48
3.2.2	Resultados y discusión	51
3.3	Hidrogenación con catalizadores soportados en fase acuosa (SAP)	64
3.3.1	Experimental	65
3.3.2	Resultados y discusión	67
3.4	Comentarios	67

CAPÍTULO 4: Hidrogenación con Complejos Rodio-Fosfinas bajo Catálisis Homogénea

4.1	Introducción	70
4.2	Hidrogenación con catalizador de Wilkinson preformado comercial	71
4.2.1	Experimental	71
4.2.2	Resultados y discusión	72
4.2.3	Comentarios	80
4.3	Hidrogenación con el catalizador de Wilkinson sintetizado <i>in-situ</i> en el medio de reacción	81
4.3.1	Experimental	82
4.3.2	Resultados y discusión	84
4.3.3	Comentarios	88
4.4	Estudio comparativo de la hidrogenación con catalizadores del tipo RhClL_3 formados <i>in-situ</i> en el medio de reacción	88
4.4.1	Experimental	90
4.4.2	Resultados y discusión	91
4.4.3	Comentarios	99

CAPÍTULO 5: Modelado Cinético

5.1	Introducción	102
5.2	Modelado cinético de la hidrogenación con el catalizador de Wilkinson preformado comercial	105
5.2.1	Mecanismo de reacción propuesto	105

5.2.2	Formulación de los modelos cinéticos	109
5.2.3	Procedimiento para la estimación de los parámetros cinéticos	113
5.2.4	Resultados y discusión	114
5.2.5	Comentarios	121
5.3	Modelado cinético de la hidrogenación con el catalizador de Wilkinson generado <i>in-situ</i> en el medio de reacción	122
5.3.1	Mecanismo de reacción propuesto	124
5.3.2	Formulación de los modelos cinéticos	128
5.3.3	Procedimiento para la estimación de los parámetros cinéticos	133
5.3.4	Resultados y discusión	133
5.3.5	Comentarios	142

CAPÍTULO 6: Conclusiones y Perspectivas Futuras

6.1	Conclusiones	144
6.2	Recomendaciones y sugerencias para futuros trabajos	148

APÉNDICES

Apéndice 1.1:	Propiedades fisico-químicas y reactividad de compuestos de la familia de avermectinas	153
Apéndice 1.2:	Relación estructura - actividad biológica de compuestos de la familia de avermectinas	159
Apéndice 1.3:	Reactividad de complejos de metales de transición y propiedades químicas relevantes a la catálisis	166
Apéndice 2.1:	Análisis Cromatográfico	175
Apéndice 2.2:	Procedimiento para el cálculo de las velocidades iniciales de reacción	178
Apéndice 3.1:	Revisión general de sistemas catalíticos heterogéneos con complejos de metales de transición	179
Apéndice 4.1:	Revisión general de sistemas catalíticos homogéneos con complejos de metales de transición	194
Apéndice 4.2:	Síntesis de aminofosfinas	206

Apéndice 5.1: Revisión general de aspectos mecanísticos y modelado cinético en sistemas de hidrogenación catalítica homogénea	208
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	225

Indice de Tablas

Tabla	Pág.	
2.1	Condiciones para la separación cromatográfica de los compuestos de la familia de avermectinas	27
4.1	Estimación de resistencia a la transferencia de hidrógeno en la interfaz gas-líquido	74
4.2	Selectividad hacia la formación de ivermectina y compuestos tetra-hidrogenados	80
4.3	Velocidades iniciales de hidrogenación para el sistema $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2/\text{P}(\text{Ph}_3)_3$	85
4.4	Valores del parámetro de reactividad p de distintas fosfinas isoestéricas para la síntesis de los complejos catalíticos y la hidrogenación de avermectina.	94
4.5	Parámetros electrónicos y estéricos para las trifenilfosfinas para-sustituídas [Tolman, 1977; y Tiburcio y colab., 2006]	96
5.1	Mecanismo de reacción propuesto para la formulación de los modelos cinéticos correspondientes a la hidrogenación de Avermectinas con el catalizador de Wilkinson preformado	107
5.2	Valores de la suma del cuadrado de los residuos (SSQ) y F -test (F_{calc}) para los modelos cinéticos y los datos experimentales a 40 °C y 2,7 atm, en todo el rango de carga de catalizador.	118
5.3	Valores de la suma del cuadrado de los residuos (SSQ) y F -test (F_{calc}) para los modelos cinéticos y los datos experimentales en todo el rango de temperatura y carga de catalizador.	118
5.4	Valores de los parámetros cinéticos estimados para los modelos $M2$ y $M3$ indicados para un intervalo de confianza del 95%	120
5.5	Mecanismo de reacción propuesto para la hidrogenación de avermectinas con síntesis <i>in-situ</i> de los complejos catalíticos	125
5.6	Valores de la suma del cuadrado de los residuos (SSQ) y F -test (F_{calc}) para los modelos cinéticos y los datos experimentales a 40, 55, y 70 °C a 2,7 atm.	135
5.7	Valores de los parámetros cinéticos estimados para el modelo $V3$ para un intervalo de confianza del 95%	140

A.1.2.1	Actividad de derivados de avermectinas en administración oral contra especies adultas gastrointestinales de helmintos en ovejas infectadas [Chabala y colab., 1980]	160
A.1.2.2	Actividad antihelmíntica de 22,23-dihidroavermectina B ₁ en ovejas y ganado vacuno [Chabala y colab., 1980]	160
A.2.1.1	Tiempos de retención de los analitos según la técnica cromatográfica utilizada	176
A.2.1.2	Factores de respuesta relativos a IB1a para la serie de compuestos homólogos	177
A.3.1.1	Catalizadores homogéneos heterogeneizados acoplados a catálisis heterogénea	180
A.3.1.2	Ejemplos de complejos homogéneos acoplados a catálisis bifásica	192
A.4.1.1	Datos de hidrogenación de ciclohexeno ^A catalizada por RhClL ₃ . [Montelatici y colab., 1968]	195
A.4.1.2	Datos de hidrogenación de 1-hexeno ^A catalizada por RhClL ₃ . [Horner y colab., 1968]	196
A.4.1.3	Datos de hidrogenación de alquenos ^A catalizada por RhClL ₃ . [O'Connor y Wilkinson, 1969]	197
A.4.1.4	Datos de hidrogenación de estireno ^A catalizada por RhClL ₃ . [Stern y colab., 1967]	198
A.4.1.5	Datos de hidrogenación de ciclohexenos ^A catalizada por RhClL ₃ . [Montelatici y colab., 1968; Hussey y Takeuchi, 1970]	198
A.4.1.6	Datos de hidrogenación de estireno ^A catalizada por RhClL ₃ . [Chevallier y colab., 1969]	200
A.4.1.7	Catalizadores Homogéneos Heterogeneizados acoplados a Catálisis Homogénea	203
A.4.2.1	Propiedades físicas y rendimientos de las aminofosfinas sintetizadas	207
A.5.1.1	Valores de velocidad individuales y constantes de equilibrio para varias de las etapas implicadas en el Esquema A.5.6. [Halpern y Wong, 1973; Tolman y colab. 1974; Halpern y colab. 1976; Halpern, 1978]	218
A.5.1.2	Datos termodinámicos para la hidrogenación de olefinas usando RhCl(PPh ₃) ₃	220

Indice de Figuras

Figura	Pág.
1.1 Estructura de los homólogos de avermectina	6
2.1 Dispositivo Experimental: (1) vaso de reacción; (2) eje de agitación; (3) sensor de temperatura; (4) válvula para toma de muestras; (5) paleta agitadora; (6) serpentina para refrigeración; (7) motor para agitación; (8) controlador de presión; (9) caudalímetro másico; (10) registrador; (11) controlador de temperatura; (12) manta calefactora eléctrica; (13) transductor de presión electrónico	28
2.2 Hidrogenación de avermectina con técnicas clásicas. (a) Curva típica obtenida por inyección del reactivo gaseoso. (b) Curva típica obtenida por inyección de la disolución del sustrato. Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B _{1a} 2,7 × 10 ⁻² mol L ⁻¹ ; B _{1b} 1,5 × 10 ⁻³ mol L ⁻¹ . 10% mol catalizador/mol sustrato	31
2.3 Dispositivo de Taza y Tapa	33
2.4 Dispositivo de adición del sustrato	34
2.5 Dispositivo Experimental Mejorado: (1) vaso de reacción; (2) eje de agitación; (3) sensor de temperatura; (4) válvula para toma de muestras; (5) paleta agitadora; (6) dispositivo de Taza y Tapa; (7) serpentina para refrigeración; (8) dispositivo de adición del sustrato; (9) motor para agitación; (10) controlador de presión; (11) caudalímetro másico; (12) registrador; (13) controlador de temperatura; (14) manta calefactora eléctrica; (15) transductor de presión electrónico.	35
2.6 Distribución de avermectinas e ivermectinas durante la hidrogenación en fase homogénea aplicando la nueva técnica experimental. Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B _{1a} 2,7 × 10 ⁻² mol L ⁻¹ ; B _{1b} 1,5 × 10 ⁻³ mol L ⁻¹ . 10% mol catalizador/mol sustrato.	37
2.7 Dependencia de la velocidad inicial de hidrogenación con la carga de catalizador (RhCl(PPh ₃) ₃). Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B _{1a} 2,7 × 10 ⁻² mol L ⁻¹ ; B _{1b} 1,5 × 10 ⁻³ mol L ⁻¹ . 10% mol catalizador/mol sustrato.	38
2.8 Distribución de avermectinas e ivermectinas durante la hidrogenación en fase homogénea aplicando la nueva	

- técnica experimental. Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B_{1a} $2,7 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; B_{1b} $1,5 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. 2,5% mol catalizador/mol sustrato. 39
- 2.9 Distribución de avermectinas e ivermectinas durante la hidrogenación en fase homogénea aplicando las técnicas experimentales desarrolladas. Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B_{1a} $2,7 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; B_{1b} $1,5 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. 1,0% mol catalizador/mol sustrato. 42
- 2.10 Distribución de especies durante dos experiencias distintas. Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B_{1a} $2,7 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; B_{1b} $1,5 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. 10% mol catalizador/mol sustrato. 42
- 3.1 Hidrogenación en medio líquido-líquido. Perfiles experimentales de concentración de avermectinas en función del tiempo, con agregado de TBAB al inicio (símbolos no sombreados) o luego de 24 hs de reacción (símbolos sombreados). A 65 °C; 5,75 atm de hidrógeno; 2 mol TBAB/mol fosfina; 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 2,5 % mol Rh precursor/mol sustrato; 20:80 agua:tolueno; concentración inicial avermectina $2,8 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹. 52
- 3.2 Perfiles de concentración de avermectina en función del tiempo, con el agregado de sales de amonio cuaternarias. Condiciones: 70 °C; 5,75 atm de hidrógeno; 20:80 agua:tolueno; concentración inicial avermectina $9,3 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato; 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 12 mol TBAB/mol Rh precursor; 0,01 ó 0,02 mol SBA₁/mol Rh precursor; 0,2 mol SBA₂/mol Rh precursor . 56
- 3.3 Perfiles de concentración de avermectina en función del tiempo, con el agregado de Tween 80. Condiciones: 70 °C; 5,75 atm de hidrógeno; 20:80 agua:tolueno; concentración inicial avermectina $9,3 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; 2 mol TBAB/mol fosfina; 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato. 57
- 3.4 Perfiles de concentración de avermectina en función del tiempo, para distintas relaciones agua/tolueno. Condiciones: 70 °C; 5,75 atm de hidrógeno; 20:80 agua:tolueno; concentración inicial avermectina $9,3 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; 2 mol TBAB/mol fosfina; 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato; concentración de Tween $1,6 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹. 58

- 3.5 Perfiles de concentración de avermectina en función del tiempo obtenidos con diferentes aditivos. Bromuro de tetrabutilamonio (TBAB). Surfactante no-iónico (Tween 80). Sal de bis-amonio cloruro de 2-hidroxi, 1,3-(bis) N,N-dimetildodeciletilamonio (SBA₁); β-ciclodextrina (CD). Trifenilfosfina (PPh₃). Condiciones: 70 °C; 5,75 atm de hidrógeno; 20:80 agua:tolueno; concentración inicial avermectina $9,3 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato 61
- 4.1 Determinación de la resistencia gas-líquido para la transferencia de hidrógeno a diferentes temperaturas. Concentración inicial de olefina $2,96 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹. Presión de hidrógeno 2,7 atm. Velocidad de agitación 750 r.p.m. 74
- 4.2 Dependencia de la velocidad de hidrogenación con la concentración de avermectina en el rango $(1,00-2,95) \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ a 25, 40, y 55 °C, dos cargas de catalizador 0,6 y 2,0 mmol L⁻¹, y presión de hidrógeno constante 2,7 atm. (a) velocidad vs concentración de olefina, (b) 1/velocidad vs 1/ concentración de olefina. 76
- 4.3 Dependencia de la velocidad de hidrogenación con la presión de hidrógeno en el rango 1,23-4,23 atm, a 25, 40, y 55 °C, manteniendo constante la concentración inicial de avermectina $2,96 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ y carga de catalizador 7,25 % mol catalizador/mol sustrato. (a) velocidad vs concentración de hidrógeno, (b) 1/velocidad vs 1/ concentración de hidrógeno. 77
- 4.4 Dependencia de la velocidad de hidrogenación con la carga de catalizador en el rango 0,75-7,25 % mol catalizador/mol sustrato, a 25, 40, y 55 °C; y 2,7 atm. (a) velocidad inicial de reacción vs. carga de catalizador, (b) velocidad inicial de reacción vs. raíz cuadrada de la carga de catalizador. 79
- 4.5 Sucesivas etapas de hidrogenación de avermectinas B_{1a} para el sistema [RhCl(C₈H₁₂)]₂/P(Ph₃) obtenidas por múltiples inyecciones del sustrato. Temperatura 55 °C. Presión de hidrógeno 2,7 atm. Concentración inicial de avermectina B_{1a} $9,3 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹, 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato. 86
- 4.6 Perfiles de concentración de avermectina B_{1a} para dos hidrogenaciones sucesivas. 1ra etapa: hidrogenación con formación in-situ de complejos catalíticos. 2da etapa: hidrogenación con complejos catalíticos preformados en la etapa anterior. Temperatura 55 °C. Presión de hidrógeno 2,7 atm. Concentración inicial de avermectina $9,3 \times 10^{-2}$

- mol L⁻¹, 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato. 92
- 4.7 Perfiles de concentración de avermectina durante la primera etapa, usando [RhCl(COD)]₂ y diferentes ligandos. Temperatura 55 °C. Presión de hidrógeno 2,7 atm. Concentración inicial de avermectina $9,3 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹, 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato. 93
- 4.8 Correlaciones de la velocidad iniciales ide hidrogenación y las constantes de Hammett y Kabanichnik para los distintos catalizadores preformados durante la 2da. etapa de hidrogenación Temperatura 55 °C. Presión de hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina $6,97 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹, 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato. 96
- 5.1 Velocidades iniciales de reacción estimadas y experimental vs. carga de catalizador.
(Δ) datos experimentales; (- - -) modelo M1; (- - - -) modelo M2; (- - - - -) modelo M3; (—) modelo M4. 115
- 5.2 Perfiles de concentración de Avermectina experimentales y estimados para distintas cargas de catalizador, a 40°C y 2,72.atm. (% mol catalizador/mol sustrato): (◇) 0.75; (O) 2.05; (∇) 2.53; (>) 3.52; (□) 3.55; (Δ) 7.25.(—) predicción del modelo correspondiente. 116
- 5.3 Residuos entre los datos experimentales y las predicciones de los modelos en todo dominio de tiempo, a 40°C y 2.72 atm. (Δ): avermectina ; (O): ivermectina. 117
- 5.4 Perfiles de concentración de avermectina experimentales y estimado con los 3 modelos, a 40, 55 y 70 °C. Presión de hidrógeno 2,72 atm. Concentración de avermectina B_{1a}: $8,8 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato.
(- - - - -) modelo V1; (- - - —) modelo V2; (—) modelo V3; (Δ) símbolos experimentales. 134
- 5.5 Residuos entre los datos experimentales y las predicciones de los modelos en todo el domino de tiempo y temperatura a 2,72 atm. (Δ): avermectina ; (O): ivermectina. 136
- 5.6 Perfiles de concentración de avermectinas (B_{1a} y B_{1b}). Curva A: a 55 °C y 2,7 atm. Concentración de avermectina $9,3 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹, 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato. Curva B: iguales condiciones que A con 14 horas de preformación del catalizador en atmósfera de N₂ y en presencia de

avermectina. Curva C: iguales condiciones que A con 5 horas de preformación del catalizador en atmósfera de N ₂ y en ausencia de avermectina. Curva D: iguales condiciones que A con 14 horas de preformación del catalizador en atmósfera de N ₂ y en ausencia de avermectina.	138
5.7 Perfiles de concentración de avermectinas experimentales y estimados para dos etapas consecutivas de hidrogenación, a 40, 55 y 70 °C. Presión de hidrógeno 2,72 atm. (Δ): avermectina; (O): ivermectina.	141
A.1.1.1 Tratamiento de avermectinas con solución básica	154
A.1.1.2 Fotoisomerización de avermectinas	155
A.1.1.3 Tratamiento de avermectinas con solución ácida	157
A.1.1.4 Síntesis de ivermectina por selectiva hidrogenación de avermectina	157
A.1.2.1 Componentes estructurales de las avermectinas	159
A.1.3.1 Ciclo catalítico básico implicado en la hidrogenación de olefinas.	168
A.1.3.2 Representación de los enlaces σ -donor (a) y π -aceptor (b) de la molécula de monóxido de carbono con un átomo metálico de transición	169
A.1.3.3 Método de medición del “cone angle” de un ligando PX ₃ coordinado al átomo metálico	174

Indice de Esquemas

Esquema	Pág.
4.1 Estructuras moleculares de los precursores de Rh[I] (a) Precursor con ligandos olefinicos monodentado, $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$; (b) Precursor con ligandos olefinicos bidentado, $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$	82
5.1 Esquema general de hidrogenación de olefinas con el catalizador de Wilkinson y vías anexas estudiadas [James, 1973; Tolman y Faller, 1983; Sánchez-Delgado y Rosales, 2000]. L=PPh ₃ , O=olefina.	104
5.2 Esquema general de hidrogenación de avermectina con el catalizador de Wilkinson y vías anexas. L=PPh ₃ , AD=catalizador degradado	108
5.3 Secuencia de reacciones para la formación in situ de los complejos catalíticos vía hidrogenación del ligando COD	126
5.4 Secuencia de reacciones para la formación in situ de los complejos catalíticos vía sustitución del ligando COD	126
A.5.1.1 Mecanismo de hidrogenación propuesto por Wilkinson [Osborn y colab., 1966]	209
A.5.1.2 Detalle de las posibles subetapas para k' en el mecanismo de Wilkinson.	210
A.5.1.3 Esquema de hidrogenación con catalizadores del tipo RhClL ₃ propuesto por Hussey y Takeushi (1970)	212
A.5.1.4 Mecanismo propuesto por Croon y colab. (1978)	213
A.5.1.5 Mecanismo propuesto por Rousseau y colab., (1978)	214
A.5.1.6 Mecanismo de hidrogenación de olefinas con catalizadores RhClL ₃ y vías anexas relacionadas estudiado por Halpern [Halpern y Wong, 1973; Tolman y colab., 1974; Halpern y colab., 1976; Halpern, 1978].	217

*“Cuando el navegante comienza el viaje,
prepara su barco, estudia su ruta,
planea su itinerario y zarpa...
No puede hacer nada más.
No puede saber que tormentas lo azotarán,
ni si ha de regresar. Pero zarpa...”*

Edward Rutherford

CAPÍTULO 1
Introducción

1.1 Introducción

En este capítulo, en primer lugar se describen las características generales de la familia de antiparasitarios macrólidos a la cual pertenece la molécula reactiva y el producto de interés. A continuación, las propiedades generales de compuestos metálicos coordinados son recopiladas para vincular la capacidad catalítica de los mismos con la hidrogenación selectiva de avermectinas de manera de ofrecer una descripción del sistema estudiado. También, la principal bibliografía que refiere al actual proceso de obtención de ivermectina es presentada a fin de mostrar el alcance del presente trabajo. Asimismo la importancia como producto de alto valor agregado es aquí destacada de acuerdo a datos de demanda nacional y mundial de ivermectinas. Finalmente, se exponen los objetivos de esta tesis y la concepción que orientan su realización.

1.2 Aspectos generales de la familia de compuestos de avermectinas

Historia

La existencia del parasitismo es universal, y proporcionalmente grandes pérdidas económicas debido a infecciones parasitarias pueden ser encontradas dondequiera que la ganadería fuera asentada sin un adecuado control sanitario. Sin embargo, dentro de las limitaciones del control quimioterapéutico de parásitos se incluye la necesidad de integrar tratamientos con factores epidemiológicos, gestiones gubernamentales, y con la necesidad de usar diferentes drogas para diferentes clases de parásitos, considerando la constante y emergente aparición de resistencia a drogas en estos microorganismos [Sangster, 1999; Nari y colab., 2003].

Hasta la década de 1970, a pesar de los innumerables productos obtenidos por fermentación, sólo unos pocos habían exhibido actividad antihelmíntica y no todos fueron usados comercialmente. Mas aún, hasta ese entonces, los compuestos sintéticos dominaron el mercado de drogas antiparasitarias tratando de contrarrestar grandes pérdidas económicas en áreas de la industria ganadera, las que en su mayoría eran debido a las dos

clases de parásitos, nematodos y artrópodos [Drummond y colab., 1981; Campbell y colab., 1983].

En 1975, investigadores de los laboratorios Sankyo Co. Ltd., Japón, reportaron el aislamiento de una nueva familia de antibióticos, las *Milbencinas*, a partir de un cultivo de una especie de *Streptomyces* [Mishima y colab., 1974 y 1975]. Pruebas de screening para estos antibióticos, demostraron una potente actividad pesticida, sin fitotoxicidad asociada, contra una amplia variedad de plagas de la agricultura: ácaros, gorgojos, escarabajos de hojas de arroz, pulgones, orugas, gusanos, y formas larvales de insectos, entre otras [Takiguchi y colab., 1980; Ono y colab., 1983; Okasaki y colab., 1983; Mishima y colab., 1983]. Los rasgos estructurales centrales presentes en todas las milbencinas se encuentran en el anillo macrocíclico de 16 átomos, en la unidad spiro cetol, y en el sistema dieno conjugado de las moléculas homólogas.

Subsecuentemente con este descubrimiento, una familia de ocho disacáridos, conocidos como las *Avermectinas*, fueron descubiertas en 1979 por el grupo conducido por Albers-Schonberg, en los laboratorios de investigación Merck, Sharp & Dohme [Albers-Schonberg y colab., 1978; Burg y colab., 1979; Miller y colab., 1979; Egerton y colab., 1979]. Dichos compuestos fueron encontrados estructuralmente relacionados a las milbencinas [Albers-Schonberg y colab., 1981; Springer y colab., 1981]. La más notable diferencia entre estos compuestos es la presencia de un grupo disacárido unido al anillo macrocíclico en los homólogos de avermectinas. En adición a la actividad insecticida encontrada para las milbencinas, las avermectinas mostraron ser agentes antihelmínticos extremadamente potentes [Ostlind y colab., 1979; Mrozik y colab., 1982-a; Fisher, 1985]. Esta observación condujo a Merck a desarrollar posteriormente drogas semisintéticas de amplio espectro antiparasitario como *Ivermectina* [Chabala y colab., 1980a-b; Egerton y colab., 1980; Campbell, 1982; Campbell y colab., 1983].

Respecto a la producción de tales antiparasitarios, originalmente cepas

identificadas del actinomicete llamado *Streptomyces avermectilis* resultaron responsables de la producción por fermentación aeróbica de las avermectinas naturales descritas genéricamente como compuestos C-076 [Burg y Stapley, 1989]. El medio de cultivo utilizado en estudios primarios de fermentación fue posteriormente mejorado para incrementar el rendimiento en la producción de avermectinas [Stapley y Woodruff, 1982]. Sin embargo, en virtud de obtener especies mutantes superiores para la producción, el cultivo original de *Streptomyces avermectilis* fue tratado con luz ultravioleta. La combinación de un medio de cultivo mejorado y la selección de la especie mutada resultó así en un incremento mayor a 50 veces del rendimiento original de la producción de avermectinas [Campbell y colab., 1983; Omstead y colab., 1989], resultando hoy la obtención por cultivo microbiano, el principal método de producción a gran escala de este antiparasitario.

Por otro lado, desde el descubrimiento de esta familia de macrólidos, amplias e intensas investigaciones, como las llevadas a cabo por ejemplo por Ormond (1983), Mrozik (1984a-b), Ruby y colab. (1985), Schulman y colab. (1985a-b, 1986 y 1987), Hafner (2000), han conducido a la producción de otros compuestos relacionados (con grupos sustituyentes y/o otras modificaciones funcionales en determinadas posiciones) por fermentación de cepas mutantes y/o mejoramiento del medio de cultivo. Sin embargo y pese a esto, la producción de ivermectina sigue siendo hoy llevada a cabo por hidrogenación selectiva de los análogos de avermectina precursora con el catalizador de Wilkinson, tal como fue propuesta originalmente por Chabala y colab. (1980a-b).

Así, la ivermectina se encuentra en el mercado desde 1981, y hasta hoy es uno de los antiparasitarios con mayores éxitos para el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos. Esto es debido a su alta potencia, excepcional amplio espectro [Chabala y colab., 1980a-b; Shoop y colab., 1995) y a su particular acción sobre el sistema nervioso periférico de invertebrados (parásitos) a través de la alteración de la función normal del neurotransmisor GABA que dificulta el desarrollo de resistencia y permite un amplio margen de seguridad en organismos vertebrados (mamíferos) donde

el GABA actúa en el sistema nervioso central [Pong y colab., 1980, Campbell y colab., 1983; Turner y Schaeffer, 1989; Schaeffer y Haines, 1989; Arena y colab., 1991 y 1995]. Por esa capacidad de acción, numerosas aplicaciones del fármaco para actuar sobre el sistema nervioso de los ectoparásitos y endoparásitos hospedados en aves, ganado y animales domésticos han sido estudiadas [Blair y Campbell, 1980; Klei y Torbert, 1980a-b; Chabala y colab., 1980a-b; Egerton y colab., 1981; Lyons y colab., 1981; Taylor y Pearson, 1981; Anderson y Roberson, 1982; Campbell y colab., 1983]. Mas aún, a más de dos décadas de su descubrimiento, en los últimos años el uso de ivermectina fue autorizado para el tratamiento de varias afecciones parasitarias del hombre [Cupp y colab., 1986; Campbell, 1991; Stuart, 1997; Dull, 1998; Pearson, 2000; Victoria, 2003]. En este sentido es de destacar la importancia del uso de esta droga en tratamientos de parasitosis humanas, las cuales siguen siendo en la actualidad un problema de erradicación a resolver sobre todo en los países con menores recursos.

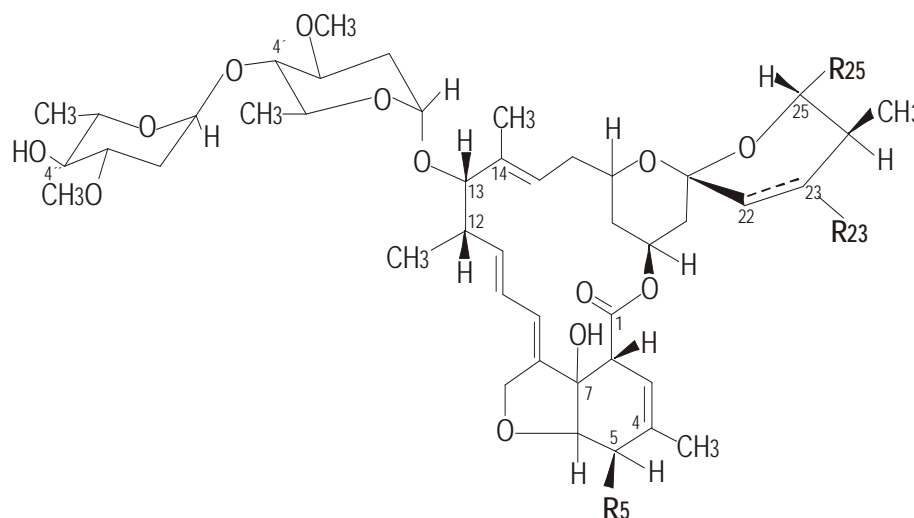
Resumiendo, la potente actividad antimicrobiana de los compuestos de la familia de avermectinas en bajas dosis [Putter y colab., 1981], sin toxicidad en mamíferos, contra las dos principales clases de parásitos de animales (nematodos y artrópodos), y aún, el remarcable amplio espectro de actividad del derivado semisintético ivermectina [Campbell y Benz, 1984] determinan que todavía tales macrólidos sean importantes agentes antiparasitarios de uso veterinario y humano en la economía universal.

Estructuras Químicas

Estructuralmente, las avermectinas son derivados disacáridos (α -L-oleandrosil- α -L-oleandrósido) de lactonas pentacíclicas de 16 átomos [Albers-Schönberg y colab., 1981; Springer y colab., 1981]. Los rasgos estructurales más destacables de estos compuestos, y también de las milbencinas relacionadas [Mishima y colab., 1975], son el anillo macrocíclico de 16 átomos, la unidad spiro cetral (carbonos 17-25), el sistema dieno conjugado (carbonos 8-11), y el hemisferio sur (carbonos 2-8) bicíclico altamente funcionalizado de la molécula. Las avermectinas poseen 19

centros asimétricos y son ópticamente activas.

Las estructuras de las ocho principales avermectinas que se encuentran en la naturaleza están representadas en la Figura 1.1. Dos series de compuestos íntimamente relacionados, designadas como A y B pueden ser reconocidas. A su vez, dentro de éstas existen cuatro subseries designadas como 1 y 2 por un lado, y como a y b por otro.



Avermectina	R ₅	R ₂₃	R ₂₅	Enlace 22,23
A _{1a}	- OCH ₃	- H	sec-butilo	doble
A _{1b}	- OCH ₃	- H	iso-propilo	doble
A _{2a}	- OCH ₃	- OH	sec-butilo	simple
A _{2b}	- OCH ₃	- OH	iso-propilo	simple
B _{1a}	- OH	- H	sec-butilo	doble
B _{1b}	- OH	- H	iso-propilo	doble
B _{2a}	- OH	- OH	sec-butilo	simple
B _{2b}	- OH	- OH	iso-propilo	simple

Figura 1.1 Estructura de los homólogos de avermectina

Los compuestos A tienen un sustituyente 5-metoxi, mientras que los compuestos B poseen un sustituyente 5-hidroxi. Los compuestos de la subserie 1 tienen un doble enlace 22,23, el cual puede ser obtenido por deshidratación del grupo axial 23-hidroxi de los compuestos de la subserie 2. Las subseries a y b presentan una cadena lateral en la posición 25 con

grupos sec-butilo e isopropilo análogos, respectivamente. Los ocho isómeros pueden ser divididos en componentes principales A_{1a} , A_{2a} , B_{1a} , B_{2a} y minoritarios A_{1b} , A_{2b} , B_{1b} , B_{2b} (usualmente presentes en cantidades del 1% al 20%). Los compuestos A_{1a} , B_{1a} , y B_{2a} son producidos principalmente en la fermentación [Albers-Schönberg y colab., 1982]. Debido a que la separación de los principales componentes de los compuestos minoritarios es muy tediosa e impráctica a gran escala, y a que la actividad biológica de las dos series homólogas es prácticamente idéntica, las avermectinas son usados como una mezcla de los homólogos A_1 , A_2 , B_1 , y B_2 , con no menos del 80% de componentes “a”, y no más del 20% de componentes “b” [Albers-Schönberg y colab., 1982]. A su vez, la Ivermectina es definida y comercializada como una mezcla de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y 22,23-dihidroavermectina B_{1b} con no menos del 95% de ambos componentes..

La avermectinas contienen cuatro (serie 2) o cinco (serie 1) dobles enlaces. En la serie 1 de los homólogos, dos de ellos se presentan como una función 8,9,10,11-dieno conjugada. De los tres remanentes dobles enlaces, los dobles enlaces 3,4 y 14,15 son trisustituidos, mientras que el doble enlace 22,23 es *cis*-disustituido. Cuatro grupos de hidroxilos libres están presentes: uno muy reactivo, el hidroxilo alílico en el carbono 5 secundario, cuando se trata de la serie B, uno algo menos reactivo en el carbono 4'' secundario, uno relativamente inerte alílico en carbono 7 terciario, y por último uno en el carbono 23, cuando se trata de la serie 2. Los compuestos también tienen varios enlaces éteres, de los cuales, los dos glicoxílicos en el carbono 1' y en el carbono 2' de los 2-deoxiazúcares son responsables de la facilidad de la hidrólisis y alcoholólisis ácida del disacárido a monosacárido y aglicona.

En el Apéndice 1.1, se describen las principales propiedades fisico-químicas de las avermectinas y su vinculación con los tipos de reacciones que pueden sufrir. En el Apéndice 1.2, se mencionan los principales estudios llevados a cabo en cuanto a la comparación de actividades antihelmínticas de los principales homólogos de las avermectinas en base al análisis de la relación estructura-actividad biológica.

Uso veterinario- Estado actual

Como antiparasitario la ivermectina se encuentra en el mercado desde el año 1981 y hasta hoy es uno de los de mayor éxito para el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos. Su alta eficacia, acción endectocida y amplio espectro fue la razón por la cual a pocos años de su lanzamiento al mercado se convirtió en el producto más utilizado para el control de los parásitos en el área agropecuaria. La enfermedad o grupo de enfermedades generalmente descriptas como hemiltiasis son debidas a la infección de un animal huésped con gusanos parásitos como hemiltos. La hemiltiasis es un serio y predominante problema económico en animales domesticados tales como cerdos, ovejas, caballos, vacunos, cabras, perros, gatos y pollos. Las infecciones conducen a anemia, mala nutrición, debilidad, pérdida de peso, daños severos en la pared del tracto intestinal, otros tejidos y órganos, y si no son tratadas pueden resultar en la muerte del huésped infectado.

Muchos reportes evidencian que en la actualidad, la resistencia a ivermectinas y otros antiparasitarios esta siendo desarrollada paulatinamente en la Argentina [Caracostantogolo y colab., 2005; Anziani y Fiel, 2005] y en otras regiones del mundo [Gill y colab., 1991; Vermunt y colab., 1995; Eddi y colab., 1996; Nari y colab., 1996; Sangster, 1999; Anziani y colab., 2000; Fiel y colab., 2000 y 2001; Nari y colab., 2003; Rimbaud, y colab., 2005] demostrando que los mismos constituyen un recurso necesario pero no renovable en la medida que la resistencia se extienda y persista en las poblaciones parasitarias. Por otro lado, la disponibilidad futura de nuevos antiparasitarios, no sólo se encuentra comprometida por el progresivo aumento de los casos de resistencia y los crecientes costos de investigación y desarrollo, sino también por una cierta falta de conocimiento y competencia para el descubrimiento de nuevas drogas [Sangster y Gill, 1999; Vial y colab., 1999]. Particularmente, el elevado umbral que significó el descubrimiento y desarrollo de fármacos endectocidas de amplio espectro y potencia (como la ivermectina), ha complicado las posibilidades para que la industria farmacéutica pueda desarrollar a corto plazo alguna molécula novel [Geary y colab., 1999].

Sin embargo, modificaciones estratégicas en los compuestos homólogos de la familia de las avermectinas han sido consideradas como medio para conferir una mayor eficacia contra parásitos artrópodos y otros grupos de nematodos, como así también, contra algunas bacterias y pestes que afectan a la agricultura [Ormond, 1983; Mrozik, 1984a-b; Mrozik y colab., 1989-b; Dutton y colab., 1991; Fisher, 1993; Goudie y colab., 1993; Mrozik, 1994; Cvetovich y colab., 1994; Jones y colab., 1994; Hafner, 2000]. Estos derivados han sido desarrollados tomando como base la molécula de avermectina y/o ivermectina, de tal forma de agregar una funcionalidad estratégica para mejorar la actividad endectocida teniendo en cuenta las propiedades del agente vector y del huésped. Por ejemplo, consisten en el agregado de una cadena amino alquílica o un grupo acetil-amino en el carbono 4" [Cvetovich y colab., 1994], o grupos cicloalquílicos en el carbono 25 [Dutton y colab., 1991; Goudie y colab., 1993]. En este aspecto cabe destacar que en la actualidad encontramos en el mercado solamente tres nuevos compuestos desarrollados a partir de avermectinas B₁: Epinomectina o 4"-epi-acetilamino-4"-deoxiavermectina B₁ [Mrozik, 1984a-b], Doramectina o 25-ciclohexilavermectina B₁ [Gibson y colab., 1987] y Emamectina o 4"-epi-metilamino-4"-deoxiavermectina B₁ [Mrozik, 1989-c]. A pesar de la actividad demostrada para los compuestos homólogos de estas drogas obtenidas a partir de ivermectina, las mismas han sido desarrolladas sobre la base de la molécula de avermectina, probablemente debido a que el agregado de una etapa más en la síntesis elevaría aún más los altos costos involucrados en los procesos de síntesis. Este hecho se refleja también en los muy altos precios de estas drogas que actualmente limitan notoriamente la utilización de las mismas. También contribuye a esta situación que las patentes de invención no han caducado todavía para estos compuestos.

Uso en Humanos – Estado actual

La ivermectina es una sustancia con actividad contra nematodos y artrópodos hematófagos que también parasitan al hombre. La actividad de la ivermectina contra larvas filariformes de *Dirofilaria immitis* en perros sugirió

un posible rol para el control de larvas filariformes de parásitos en humanos [Campbell, 1989]. Como ya se mencionó, inicialmente se desarrolló para uso veterinario exclusivo, pero en la década de 1980 se efectuaron los primeros ensayos clínicos con ivermectina en humanos infectados con *Onchocerca volvulus* [Aziz y colab., 1982; Lariviere y colab., 1985; Cupp y colab., 1986]. En 1987 Merck & Co., anunció el inicio del Programa de Donación de Mectizan, con lo que este fármaco alcanzó distribución mundial. Para 1997 casi 20 millones de personas se habían beneficiado con este programa para el tratamiento y control de la oncocercosis [Dull, 1998]. Ese mismo año, la Food and Drug Administration (FDA), aprobó el uso exclusivo de la ivermectina para el tratamiento de la oncocercosis y la strongyloidiasis en humanos [Stuart, 1997]. En la actualidad se calcula que más de 30 millones de personas en el mundo han recibido el medicamento en diferentes dosis, sin que se hallan reportado efectos adversos importantes. La aplicación terapéutica principal de la ivermectina en humanos ha sido sin dudas para la oncocercosis o ceguera de los ríos y la filariasis, y aunque la mayor parte de los estudios sobre el medicamento enfocan a este padecimiento [Campbell, 1991; Pearson, 2000], existen referencias sobre el uso de ivermectina en ectoparasitosis, fundamentalmente en el tratamiento sistémico, y a veces tópico de la escabiosis y pediculosis, desde principios de la década de 1990 [Marcotela-Ruíz y Peña-González, 1993; Glaziou y colab., 1994; Meinking y colab., 1995; Yeruham y Hadani, 1998; Burkhart y Burkhart, 1999; Morales Chávez y colab., 2002; Jibaja y colab., 2003]. Otras afecciones ectoparasitarias en las también es útil la ivermectina son la miasis, síndrome de la larva migrans cutánea, loasis, filariasis, phthiriasis palpebral, demodicidosis, tungiasis, toxocariasis, gnatostomiasis y cisticercosis [Kumaraswami y colab, 1988; Yousseff y colab., 1995; Caumes, 1997; Victoria, 1999 y 2003; Burkhart y Burkhart, 2000; Del Mar Saez-De-Ocaris y colab, 2002]; además de su indicación también en endoparasitosis como, ascaridiasis, tricuriasis y enterobiasis [Naquira y colab., 1989].

La oncocercosis es una filariasis producida por el *Onchocerca volvulus* [Duke, 1972 y 1981] y transmitida por la picadura del *Simulium neavei* y *S.*

exiguum “mosca negra”. El parásito produce linfedema y oncodermatitis, las macrofilarias producen millares de microfilarias que atacan la piel y específicamente el globo ocular causando pérdida de la visión irreversible, llamándose por ese motivo a esta enfermedad, la ceguera de los ríos [Buck, 1974]. La distribución de la ivermectina ha causado un importante descenso en el número de nuevos casos de oncocercosis en áreas endémicas. La ivermectina no solo acaba con la microfilaria, sino que esteriliza a los gusanos adultos en los individuos afectados, llevando a un dramático descenso del número total de microfilarias en la población tratada. Con la administración de ivermectina varias veces al año a los individuos en áreas endémicas, se calcula que no habrá nuevos casos de oncocercosis para el año 2020.

La infección por *Stongyloides stercoralis* en humanos ha ganado importancia en los últimos años por varias razones: entre todos los nematodos que parasitan al hombre, es el único capaz de reproducirse dentro del ser humano [Arango, 1998] y permanecer en forma indefinida; tal es el caso de soldados que sirvieron en la segunda guerra mundial en quienes a 40 años de terminada la guerra tenían la larva. La inmunosupresión permite que se presenten estados severos de la infección con mortalidades que alcanzan el 80%. El aumento en el uso de terapias inmunosupresivas por diferentes razones médicas y en pacientes con inmunidad celular alterada como los que poseen infección por el virus HIV y HTLV I [Lucas, 1990; Neva, 1993; Siddiqui y Berk, 2001; Crompton y colab., 2003], explican el aumento de casos en regiones no endémicas del trópico. La estrongyloidiasis clínicamente aparente puede llevar a síntomas cutáneos, gastrointestinales y pulmonares, la estrongyloidiasis diseminada severa tiene una alta tasa de mortalidad que llega al 90%. La droga de elección en el tratamiento de esta patología es la ivermectina, la cual ha sido usada con alta efectividad [Farthing y colab., 2004].

En la actualidad, hay millones de personas alrededor del mundo en riesgo de adquirir oncocercosis y la estrongyloidiasis, millones también infectadas y comprometidas. Además, otras enfermedades parasitarias de la

piel ocupan un lugar preponderante en la consulta general y pediátrica [Victoria, 2003]. En los países en vías de desarrollo agobiados por la pobreza, y diferentes problemas sociales, las ectoparasitosis son un problema mayor de salud pública. En conclusión, en la actualidad, las parasitosis en humanos siguen siendo un problema por resolver sobre todo en los países con menores recursos. Los avances en el tratamiento de estas infecciones intentan aportar nuevas drogas con las que resolver el problema de falta de actividad o creación de resistencia ante los fármacos clásicos. En esta línea tenemos la ivermectina, aprobada y usada durante más de 10 años para el tratamiento de la oncoceriosis y estrongylidiasis, y también empleada más recientemente con éxito en ectoparasitosis: a más de 25 años de descubierta no hace relativamente mucho tiempo que la misma ha sido tenido en cuenta como una droga de gran futuro para el tratamiento de las ectoparasitosis humanas. Así, el uso de la ivermectina resulta prometedor en los años sucesivos para tratamiento y erradicación de algunas parasitosis humanas.

1.3 Propiedades generales de compuestos coordinados y su vinculación con la hidrogenación catalítica

El catalizador de Wilkinson y actividad catalítica de complejos de la familia del platino

Desde que se conoce que muchos iones metálicos mostraron ser activos catalizadores para una variedad de reacciones de compuestos orgánicos, notables avances en la química de sus complejos han acelerado el entendimiento de nuevos mecanismos en catálisis homogénea y han promovido el desarrollo de varios procesos catalíticos [Halpern, 1968; Harmon y colab., 1973; James, 1973; Cotton y Wilkinson, 1980; Shriver y colab., 1994-a]. Ejemplos de tales reacciones son la hidrogenación de olefinas catalizadas por complejos de Ru, Rh, Co, Pt y otros metales [Kwiatek y colab., 1963; Halpern y colab., 1966; Osborn y colab., 1966; Bailar e Itatani, 1967]; la hidroformilación de olefinas (Proceso Oxo) catalizadas por complejos de Co o Rh [Breslow y Heck, 1960; Osborn y colab., 1965]; la dimerización del etileno [Alderson y colab., 1965; Cramer, 1965]; la

polimerización de dienos catalizada por complejos de Rh [Canale y colab., 1962]; la carbonilación del metanol (Proceso Monsanto) [Cramer, 1965]; la isomerización de olefinas catalizada por complejos de Rh, Pd, Co, Pt [Harrot y Chalk, 1966; Tayim y Bailar, 1967]; la oxidación de olefinas a aldehídos, cetonas, y vinil ésteres catalizada por cloruro de Pd (Proceso Waker) [Smidt, 1962; Henry, 1968]; la hidratación de acetileno catalizada por cloruro de Ru [Halpern y colab., 1961], y muchos otros.

La mayoría de las reacciones catalíticas antes mencionadas, involucran compuestos coordinados de metales ubicados al final de cada serie de transición, notablemente, el grupo del platino, donde la configuración electrónica de los átomos en cuestión involucra un pequeño número de orbitales *d* vacantes [Halpern, 1968; Bond, 1968; Harmon y colab., 1973; Livingstone, 1973]. Además, los complejos catalíticos de interés son generalmente los de spin-pareado o bajo spin. Esta característica electrónica intrínseca de tales metales permite justificar dos tipos esenciales de reacciones de iones metálicos y compuestos coordinados involucradas en un ciclo catalítico típico: activación catalítica de moléculas saturadas inertes y de moléculas insaturadas reactivas (como por ejemplo gases y olefinas respectivamente) [Taqui Khan y Martell, 1974].

Sin embargo, la configuración electrónica no es el único factor requerido para la actividad catalítica del ión metálico. En la esencia de un ciclo de reacciones catalíticas que consume reactivos, forma productos, y regenera especies catalíticas, una delicada combinación de efectos electrónicos y estéricos en los ligandos del compuesto de coordinación involucrado puede influenciar fuertemente la estructura y reactividad de los lábiles y catalíticamente activos complejos organometálicos [Taqui Khan y Martell, 1974; Nakamura y Tsutsui, 1980-a]. En general, un complejo activado con moléculas reactivas debe ser lábil para ser catalíticamente activo.

Halpern, en 1968, describió provechosamente la propiedad de un complejo de metal de transición de ser activo catalíticamente [Halpern,

1968]. Entre los factores que contribuyen a una buena actividad catalítica, fundamentalmente señaló: (1) la capacidad de producir complejos intermediarios relativamente estables pero altamente reactivos, los cuales, por virtud de su configuración electrónica y número de coordinación, exhiben reactividades íntimamente relacionadas a aquellas correspondientes a los intermediarios reactivos de química orgánica; (2) la habilidad de los átomos de los metales de transición de estabilizar por coordinación estos intermediarios de reacción; (3) la capacidad de un átomo de un metal de transición para ensamblar y orientar apropiadamente dentro de su esfera de coordinación varios componentes de reacción; y (4) la habilidad de ciertos complejos de metales de transición para promover reacomodaciones dentro de su esfera de coordinación en virtud de la existencia de dos o más configuraciones estables del complejo que difieren en el número de coordinación y/o en el número de oxidación.

De todas las reacciones mencionadas, la hidrogenación de olefinas ha sido estudiada extensivamente, y quizás más que cualquier otra reacción catalizada por complejos metálicos solubles [James, 1973; McQuillin, 1976; Hegedus, 1999-a; Sánchez-Delgado y Rosales, 2000]. Cabe mencionar en este punto al más versátil catalizador descubierto por el químico inorgánico Geoffrey Wilkinson utilizado en hidrogenación selectiva, el *catalizador de Wilkinson*. Wilkinson obtuvo el premio Nobel por su trabajo sobre la estructura del ferroceno durante la década de 1950, labor que abrió las puertas a la nueva química de los complejos de metales de transición [Wilkinson y colab., 1952]. La inesperada estabilidad de este compuesto, y el tipo de uniones instauradas entre el hierro y el carbono interesaron a los químicos revolucionando el campo de los complejos orgánicos de metales de transición. Luego, durante el rápido desarrollo en esta área, en la década de 1960 otro avance excepcional ocurrió cuando fue descubierto un catalizador fosfina activado altamente selectivo para hidrogenación homogénea, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, conocido como el catalizador de Wilkinson [Osborn y colab., 1966]. Soluciones en solventes orgánicos de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, fueron reportadas para dar rápidamente reducciones de algunos alquenos simples a 25 °C y

una atmósfera de presión de hidrógeno. Esto abrió el campo de hidrogenaciones catalíticas resultando uno de los mejores ejemplos que muestran y realzan las propiedades catalíticas intrínsecas de esta clase de complejos.

Ciclos Catalíticos

De las propiedades descritas por Halpern en 1968, sobresale la característica estructural aportada por los complejos activos: la relación espacial entre los átomos y moléculas reaccionantes. Lo que se observa siempre en un ciclo catalítico típico es que antes que la reacción ocurra, los reactivos están reunidos en la esfera de coordinación del metal y se mantienen unidos exactamente en la posición correcta para que la misma tenga lugar. Luego los reactivos son temporalmente parte de la misma molécula. Cuando reaccionan tienen una gran ventaja sobre los reactivos separados comunes: no necesitan esperar que sus caminos se crucen casualmente renunciando a su valiosa libertad de movimiento (entropía de traslación) cuando forman parte de un estado de transición. El resultado es un aumento de la velocidad de reacción con una estereoquímica especial, es decir el resultado de una catálisis efectiva. Tal efecto sinfórico puede ser observado a causa de la presencia de sinforia en la reacción: la reunión de los reactivos en la posición espacial adecuada [Morrison y Boyd, 1990]. Por otro lado, el metal al reunir los reactivos lo hace estableciendo enlaces con ellos, a menudo ocupando el lugar de algunos de los ligandos originales. El metal luego puede modificar profundamente uno o ambos reactivos: por ejemplo, puede romper la unión hidrógeno molecular, y enlazar dos iones hidruro como ligandos separados. Todo esto ocurre generalmente en varias etapas para luego generar el producto, el cual luego se disocia de la especie intermediaria, por lo que el complejo catalítico queda nuevamente disponible para iniciar otro ciclo catalítico.

Un ejemplo típico se encuentra en el ciclo catalítico de hidrogenación de olefinas con catalizadores del tipo RhClL_3 [Osborn y colab., 1966]. En este caso primeramente un equilibrio genera un complejo de Rh[I] pobremente

coordinado o un sitio de coordinación vacante. Luego, los reactivos, hidrógeno y olefina, entran al ciclo por reacción con el complejo para producir en sucesión un complejo dihidruro y luego un complejo organometálico. Finalmente, el producto hidrogenado se disocia del complejo para regenerar la especie coordinativamente insaturada para que el ciclo continúe.

Así, las etapas individuales de las reacciones catalíticas homogéneas en un ciclo son usualmente las reacciones fundamentales que resultan bien conocidas en química de coordinación y química organometálica [Basolo y Pearson, 1967; Nakamura y Tsutsui, 1980-b; Cotton y Wilkinson, 1980; Parshall, 1980; Huheey, 1981; Shriver y colab., 1994-a; Hegedus, 1999-b]. Esas reacciones aparecen en muchas combinaciones y secuencias tanto en el ciclo catalítico como en transformaciones catalíticas que permiten acceso al ciclo. Típicas reacciones incluyen disociación de ligandos y coordinación de reactivos, adición oxidativa y eliminación reductiva, inserción y eliminación, sustitución de ligandos, oxidación y reducción, ataque nucleofílico sobre ligandos coordinados. De todas ellas las tres primeras ocurren en un sistema de hidrogenación típico.

En el Apéndice 1.3, se describen algunas características intrínsecas de los metales de transición que permiten entender la capacidad de los mismos para actuar en ciclos catalíticos.

1.4 Aspectos generales de la hidrogenación selectiva de avermectinas

Aspectos químicos y revisión bibliográfica general y específica

Los mismos autores que descubrieron la familia de productos naturales de avermectinas, reportaron la preparación de ivermectina [Chabala y colab., 1980a-b]. Ellos observaron las diferencias funcionales en las estructuras de los compuestos de la serie 1 y 2 y las relacionaron con mejoras en la bioactividad de las moléculas cuando el doble enlace 22,23 de los compuestos de la serie 1 es hidrogenado. Los compuestos deseados son los análogos 22,23-dihidro de las avermectinas precursoras de la serie 1, y

su preparación requiere una reducción selectiva.

Como es fácil de visualizar en las estructuras descritas de las avermectinas, los compuestos de la serie 1 tienen cinco dobles enlaces con diferente grado de sustitución y estereoquímica. Con el objetivo de reducir el doble enlace 22,23 sin afectar las otras cuatro insaturaciones ni cualquier otro grupo funcional presente en la molécula, un catalizador específico fue seleccionado. Examinando las estructuras de las avermectinas, se encuentra que únicamente la olefina blanco es *cis*-disustituída, esto sugirió a los autores el uso de catalizadores de fórmula general $RhX(PR_3)_3$, preferentemente el catalizador de Wilkinson (donde $R=Ph$ y $X=Cl$), bajo catálisis homogénea, en vista de su conocida alta sensibilidad al ambiente estérico de la olefina.

Sin embargo, estos autores han reportado que grandes cantidades de catalizador (0,05 a 0,5 mol catalizador/mol avermectina) deben ser usadas para alcanzar el grado de hidrogenación deseado (98% conversión) bajo condiciones típicas de hidrogenación en fase homogénea. La hidrogenación fue llevada a cabo en atmósfera de hidrógeno ($1 < P < 4$ atm) en un aparato estándar de hidrogenación empleando un solvente orgánico, tal como benceno, tolueno, éter de petróleo, y en un rango de temperatura entre 20 y 70°C.

En la última década, el uso de un complejo de rodio preformado y/o generado *in situ*, caracterizado por ser el producto de reacción de una sal de rodio (tricloruro de rodio trihidratado), una hidrazina y una fosfina terciaria (trifenilfosfina), o de un complejo rodio-fosfina con una hidrazina ha sido patentado para llevar a cabo la hidrogenación, reivindicando que cargas del 1% de catalizador basado sobre la cantidad de avermectina son suficientes para alcanzar el grado de hidrogenación deseado [Arlt y colab., 1997]. Sin embargo, y con relación al método original, una extensión del período de hidrogenación es observable aún bajo condiciones de reacción más exigentes: $60 < T < 100^\circ C$; $20 < P < 150$ atm.

Una limitación de este tipo de catálisis es la dificultad para separar y

recuperar el catalizador. Chabala y colab. (1980a-b), han reportado la separación y purificación de los productos de hidrogenación por técnicas bien conocidas. Sin embargo, procesos de evaporación del solvente orgánico usado para la hidrogenación, disolución del residuo en etanol, tratamiento de la solución etanólica con formamida y agua para recristalizar la ivermectina, tienen sólo una eficiencia de recuperación del catalizador del 85% con presencia del mismo en los distintos licores madres. Un proceso más eficiente consiste en acomplejar el rodio para formar un complejo insoluble agregando al producto de reacción entre 2 y 12 moles de un compuesto de azufre orgánico (tioúrea) por cada mol de catalizador, permitiendo así la separación de una torta de filtración de la cual se recupera el Rodio [Roberts y Grenda, 1982]. Como conclusión, estos procesos mencionados, además de engorrosos, no tienen la eficiencia de recuperación deseada, resaltando así las limitaciones inherentes a la catálisis homogénea: las dificultades para separar y recuperar el catalizador.

También, un proceso de más reciente aparición, en el cual el catalizador funcionalizado con grupos alquílicos como sustituyentes en las fosfinas ligantes similares a las trifenilfosfinas del catalizador de Wilkinson ha sido reportado [Arlt y Bonse, 2000]. Sin embargo, el uso de tris(alquílfosfina) e hidrazina para preparar catalizadores altamente hidrofóbicos que puedan ser extraídos por solubilidad diferencial respecto del sustrato con solventes de baja polaridad e hidrofóbicos, como hexano, requiere varias extracciones para evitar pérdidas significativas de catalizador. Además, datos de reutilización del catalizador no han sido reportados en este trabajo.

Otra patente reivindica la hidrogenación en fases homogénea tanto como heterogénea usando un catalizador preparado *in-situ* por reacción entre [1,5-ciclooctadieno]RhCl y al menos una fosfina caracterizada por la fórmula general $[P(\text{ArX}_{n_1})(\text{ArX}_{n_2})(\text{ArX}_{n_3})]_n\text{Na}$, siendo Ar un grupo arilo, X un grupo sulfónico y, n_1 , n_2 y n_3 números enteros tales que $n_1+n_2+n_3=n$ [Sogli y colab., 1997]. Una fosfina con $n \geq 1$ y un solvente orgánico alcohólico fueron utilizados en fase homogénea, o alternativamente cuando $n = 0$ el uso de tolueno, isopropanol, cloruro de metileno y acetato de etilo ha sido

recomendado. En fase heterogénea el uso de una fosfina sulfonada y de un solvente orgánico, preferentemente tolueno, conjuntamente con un solvente no miscible, preferentemente agua, ha sido descrito. Inicialmente la fase orgánica contiene la ivermectina y el dímero de [1,5-ciclooctadieno]RhCl, mientras que la fase polar contiene la fosfina sulfonada. Opcionalmente un catalizador de transferencia de fases, preferentemente bromuro de tetrabutilamonio, puede ser usado. Rendimientos comparables a los obtenidos con el catalizador de Wilkinson (98% < rendimiento) son alcanzables bajo condiciones de reacción moderadas ($20 < T < 70^{\circ}\text{C}$; $4 < P < 8$ atm). Sin embargo, aún cuando el sistema bifásico parecería ser conveniente para facilitar la reutilización del catalizador, cargas de catalizador demasiado altas son realmente requeridas. Además las eficiencias de recuperación y reutilización no han sido especificadas en esta única patente que recurre al uso de catálisis bifásica.

En relación a estos antecedentes bibliográficos, integrantes del grupo de investigación [Malizia y colab., 1998], a partir de la expiración de la patente pionera [Chabala y colab., 1980-b] han desarrollado un proceso de obtención de ivermectina vía hidrogenación en fase homogénea usando el catalizador de Wilkinson. Condiciones de proceso tales como concentración de catalizador, solvente, presión, temperatura y tiempo de reacción fueron optimizados. Se logró obtener un producto que contiene 95 % de los análogos 22,23-dihidro de la serie 1 de la avermectina. Uno de los puntos claves a resolver consistió en la recuperación del catalizador. Para ello se recurrió a la formación de un complejo insoluble del catalizador usando un agente acomplejante. El rendimiento total del proceso fue del 90 %. El escalado del proceso fue realizado. Actualmente el método es utilizado por una empresa de la región para la producción industrial de ivermectina.

Finalmente, una vasta colección de bibliografía no específica referida a complejos con propiedades catalíticas es de destacar a partir de un rápido crecimiento en los últimos años dentro de la química de compuestos organometálicos [Cornils, 1995; Cornils y Herrmann, 1996 y 1998]. Muchos de estos estudios involucran reacciones de hidrogenación exigentes en

selectividad, las cuales han sido un blanco para el estudio de diferentes estrategias con complejos homogéneos. Los llamados "catalizadores homogéneos heterogeneizados" son parte del avance en la búsqueda de sistemas "a medida" al tender un puente entre catálisis homogénea y heterogénea convencionales. Los mismos poseen idénticos sitios activos catalíticos que sus homólogos homogéneos pero enlazados a un soporte [Hartley, 1985; Clark, 1994], suspendidos en una fina capa de solvente inmiscible con la fase orgánica dentro de la superficie de un soporte [Davis, 1992; Frémy y colab., 1996], como así también, solubilizados en una fase inmiscible con la fase orgánica [Herrmann y Kohlpaintner, 1993; Cornils y Wiebus, 1995; Horváth y Rabai, 1994; Horváth, 1997]. Tales sistemas también podrían resultar de interés en la medida que puedan ser adaptados al sistema en estudio.

Importancia de la mejora y optimización del proceso catalítico

Como fue mencionado, a pesar de la importancia industrial de la producción de ivermectina, muy pocos intentos han sido dados a conocer con el propósito de mejorar el proceso de hidrogenación desarrollado originalmente por Chabala y colab. (1980a-b). Ninguno de esos intentos condujo a una evidenciable mejora de las condiciones de reacción del sistema con el uso de otros sistemas catalíticos. Todos los procesos han sido reivindicados en Patentes de invención, las cuales proveen una escasa información, muchas veces reducida a recetas. Por otra parte, dado que la expiración de la patente original dio lugar a una mayor competencia por la aparición de nuevos jugadores en el mercado, el precio de la ivermectina ha bajado considerablemente desde entonces. Contrapuestamente, el Rodio ha cotizado en alza. Por lo tanto, el desarrollo de un proceso mejorado ha ganado importancia porque las producciones más costosas quedarán rápidamente fuera de mercado.

1.5 Concepción del trabajo y objetivos

En rigor, para mejorar el actual proceso o desarrollar otros nuevos para la hidrogenación de avermectinas a ivermectina, resulta indispensable

generar una plataforma de conocimientos teórica y experimental que posibilite un mayor entendimiento de la cinética intrínseca. En la bibliografía abierta no existen fuentes de información, ni siquiera de carácter rudimentario, referidas a la misma, y los datos cinéticos publicados para olefinas similares son escasos. Empero si existe una amplia colección de libros y publicaciones referida a la catálisis homogénea y heterogénea con complejos de Rodio para la regiohidrogenación de otras olefinas, predominantemente de bajo peso molecular. Sin embargo, es bien conocido que la posible extrapolación de tal profusa información al caso de la hidrogenación de esta lactona macrocíclica podría resultar vulnerable, sino fallida, ya que la delicada combinación de efectos estéricos y electrónicos que gobierna el comportamiento reactivo de los complejos catalíticos es específica para cada sistema. En este contexto, existe un amplio campo para la investigación científica con proyecciones tecnológicas.

Objetivo general

El interés por contribuir a la generación de la mencionada plataforma ha llevado a plantear el presente trabajo de investigación. Como objetivo general se plantea la siguiente pretensión:

- Realizar contribuciones tanto en el área de la investigación básica asociada al entendimiento de fenómenos fundamentales involucrados en la hidrogenación catalítica con complejos de Rodio-fosfinas, como en el área tecnológica explorar posibles mejoras para el proceso de producción industrial de ivermectina.

Objetivos específicos

- Desarrollar procedimientos experimentales sencillos y seguros para el acondicionamiento y la manipulación del sustrato, de los sensibles catalizadores o precursores de los mismos, y del sistema de hidrogenación, que garanticen actividad catalítica constante, eliminen posibles causas de desactivación de los complejos catalíticos, y posibiliten una buena reproducibilidad de los resultados.

- Reproducir los métodos de hidrogenación de avermectinas descritos en las patentes de invención, tanto en medio homogéneo como heterogéneo, con el propósito de generar datos referenciales.
- Ampliar el estudio cinético de dichos sistemas explorando variaciones con el propósito de sugerir posibles mejoras para dichos procesos.
- Explorar la factibilidad técnica de otros sistemas catalíticos, tanto en fase homogénea como en sistemas bifásicos líquido-líquido.
- Abordar el estudio de la cinética intrínseca de hidrogenación de avermectinas en fase homogénea, utilizando el catalizador de Wilkinson preformado o formado *in-situ* en el medio de reacción.
- Realizar ensayos con homólogos del catalizador de Wilkinson formado *in-situ* al efecto de seleccionar un sistema catalítico que presente mayor actividad que el de referencia.
- Formular modelos cinéticos que permitan una aceptable descripción del proceso de hidrogenación con complejos catalíticos preformados y formados *in-situ*, con el propósito de proveer información básica para el diseño y la optimización de los reactores de producción de ivermectina.
- Realizar recomendaciones que contribuyan a la mejora del actual proceso industrial de producción de ivermectina.

"La cuestión no es tanto realizar una experiencia, sino como establecer las condiciones que la hacen posible."

S. Moscovici

CAPÍTULO 2
Procedimientos Experimentales

2.1 Introducción

A diferencia de los típicos catalizadores sólidos soportados en los que existe heterogeneidad de sitios activos y átomos metálicos no accesibles, en los complejos catalíticos Rodio-fosfinas una gran fracción de metal acomplejado esta eficientemente involucrada en el proceso catalítico homogéneo. Consecuentemente, una pequeña concentración de catalizador puede usualmente ser utilizada. Sin embargo, los complejos catalíticos pueden resultar muy reactivos y vulnerables frente a materiales extraños. Obviamente, la obtención de actividades catalíticas elevadas y constantes es una importante cuestión para los procesos industriales, tanto por el costo del catalizador como por los efectos que se pudieran originar sobre la eficiencia de la operación. Este punto también es importante en el campo de los estudios cinéticos pues la interrelación entre actividad y concentración de catalizador podría estar enmascarada por efectos de envenenamiento parcial y/o descomposición de los complejos catalíticos.

En este capítulo la reproducción del método de hidrogenación de avermectinas adoptado como referencial en fase homogénea, constituyó el punto de partida para propósitos de comparación de los sistemas catalíticos. Habida cuenta de la sensibilidad de éstos a impurezas provenientes del sustrato a hidrogenar y de la manipulación imperfecta del medio de reacción, la adaptación del equipamiento y el desarrollo de procedimientos experimentales a medida para minimizar posibles causas de desactivación constituyeron los principales problemas a resolver. Simplicidad de procedimientos, reproducibilidad de resultados, actividad catalítica constante, y reducción de la concentración de catalizador fueron las directrices que gobernaron el diseño y la labor experimental.

2.2 Reproducción del método referencial homogéneo

Entre las pocas estrategias de hidrogenación que han sido desarrolladas para la preparación de Ivermectina dentro del área de catálisis homogénea, la única llevada a gran escala en la industria ha sido reportada por Chabala y colab. (1980a-b) usando catalizador de Wilkinson preformado.

Por esta razón, este método pionero será tomado como referencial en fase homogénea.

La mayoría de los ejemplos experimentales dados en la correspondiente Patente de Invención han sido realizados a temperatura ambiente y presión normal de hidrógeno, con cantidades de catalizador de Wilkinson que a veces superaron el 25% en peso respecto del sustrato. Una única situación de compromiso fue reportada y llevada a escala industrial con un 10 % mol catalizador/mol sustrato para condiciones de temperatura y presión levemente más exigentes, 40 °C y 2,7 atm. No se hizo referencia alguna sobre la utilización de menores concentraciones de catalizador. Por lo tanto, parte de la labor a desarrollar estuvo también orientada a cubrir esta sorprendente falta de información.

2.2.1 Experimental

Materiales

Avermectina B₁ comercialmente disponible cuya pureza dependió del número de partida del proveedor (< 95%) fue primariamente utilizada. Hidrógeno (UHP grado, pureza > 99,999%) fue pasado a través de una unidad Deoxo y una columna de secado previo a su uso. El catalizador RhCl(PPh₃)₃ (pureza > 99,99%) fue provisto por Aldrich y usado como tal. Tolueno (Cicarelli, puriss. p.a.) fue usado como solvente para el medio de reacción.

Técnica analítica

Una amplia información ha sido publicada con respecto al uso de técnicas cromatográficas para el análisis de estas lactonas macrocíclicas, incluyendo aquellas de alta sensibilidad para la detección de trazas en muestras biológicas [Miller y colab., 1979; Tolan y colab., 1980; Tway y colab., 1981; Pivnichny y colab., 1983; Chiu y colab., 1985; Chiou y colab., 1987; Stong, 1987]. Sobre la base de dicha información, una técnica cromatográfica registrada en archivos de Merck para determinar la pureza de compuestos de la familia de avermectinas por cromatografía líquida de alta

presión (HPLC) fue seleccionada [Miller y colab., 1979].

Un cromatógrafo líquido de alta presión (HPLC) marca Shimadzu integrado por tres bombas LC-10AS, un horno de columna CTO-10A, un detector de arreglo de diodos UV-visible SPD-M10A ν p, un módulo de comunicación CBM-10, y “software” CLASS-LC10, fue utilizado. La inyección de muestras fue manual vía una válvula marca Rheodyne 7725i con loop de 20 μ L de capacidad. Las condiciones para la cuantificación de avermectinas, ivermectinas y productos tetrahidrogenados están indicadas en la Tabla 2.1. El método de normalización interna fue utilizado para analizar la composición de las muestras de reacción, y el método del estándar externo para calcular la pureza de los reactivos y determinar los rangos lineales de respuesta. Los parámetros de las curvas de calibración y los factores de respuesta resultantes están documentados en el Apéndice 2.1.

Sistema de hidrogenación

Las experiencias cinéticas de hidrogenación fueron llevadas a cabo en un mini-reactor tipo tanque agitado, marca Parr, serie 4560, con una capacidad de 300 mL, construido en acero inoxidable y equipado con los siguientes accesorios originales: agitador de paleta accionado por un motor eléctrico de velocidad variable, serpentina interna para refrigeración, vaina para termocupla, válvula y conducto de ingreso de gas, válvula y conexión para aplicación de vacío o eventualmente purgado, manómetro de presión, transductor de presión, sistema para toma de muestras, dispositivo de seguridad contra explosión, manta calefactora, camisa para refrigeración del sistema de sellos del eje y transductor de presión.

La consola del sistema (Parr, serie 4840) consta de un controlador de temperatura, un medidor de presión, y un lector de la velocidad de agitación.

El sistema de medición, control y registro de la temperatura consta de: (a) Transductor de temperatura con termoresistencia de platino inserta en una vaina ubicada dentro del recipiente de reacción. (b) Controlador PID de temperatura (Parr serie 989). (c) Indicador digital de temperatura, hasta la décima de grados. (d) Sistema de circulación de agua a través de un

Tabla 2.1 Condiciones para la separación cromatográfica de los compuestos de la familia de avermectinas

<i>Columna</i>	Nucleosil C18
Material externo	Acero inoxidable
Longitud	150 mm
Diámetro interno	4,6 mm
Relleno	ODS(C18) (#)
Tamaño de partícula	5 μm
<i>Detector</i>	UV – Arreglo de diodos
λ utilizada	246 nm
<i>Temperatura del Horno</i>	30 °C
<i>Fase móvil</i>	Acetonitrilo-Metanol-Agua (56:28:16)
Flujo	1 mL min ⁻¹
<i>Válvula de Inyección</i>	<i>Rheodyne 7725i</i>
Volumen de muestra inyectada	20 μL
Dilución	Variable, las muestras se llevan a una concentración del 0,1% (P/V)
Solvente	Metanol
<i>Duración del análisis</i>	30 min

(#) Octadecilsilano químicamente unido a sílice porosa

serpentín interno, con caudal y temperatura controlables, para intercambiar calor en forma continua con el medio reaccionante. La combinación de los sistemas de calefacción y refrigeración, posibilitó un buen control de la temperatura ($\pm 0,5$ °C) durante el transcurso de la reacción.

El sistema de medición y control de la presión de hidrógeno consta de: (a) Regulador de presión de dos etapas, marca Matheson, modelo 8H, CGA 350. (b) Controlador de presión (Cole Parmer 800-323-4340 Cat#68502-10) dentro del rango 0-100 psi, con resolución de una décima de psi. (c) Transductor electrónico de presión acoplado a un indicador digital montado en la consola de control, donde la presión es indicada con una resolución de

una psig. (d) Dispositivo de seguridad que desconecta el sistema si es alcanzada la presión máxima pre-establecida, para prevenir accidentales sobrepresiones.

El sistema de medición de la velocidad de agitación consta de: (a) Controlador de velocidad variable en el rango 0-1000 r.p.m. (b) Lector digital montado en la consola de control, conectado a un sensor óptico instalado en el brazo superior del reactor.

El sistema de medición y registro del consumo de hidrógeno consta de: (a) Caudalímetro másico marca Matheson, con un transductor de rango 0-100 cm³ STP/min. (b) Registro de consumo instantáneo vía registrador marca Varian modelo 9176-02.

Un esquema general del dispositivo experimental está representado en la Figura 2.1.

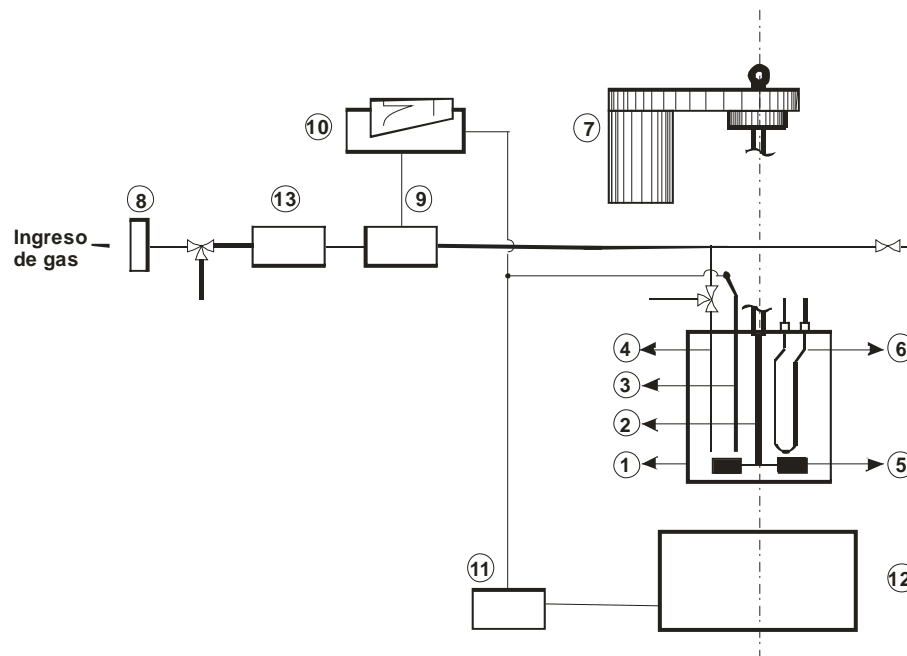


Figura 2.1 Dispositivo Experimental: (1) vaso de reacción; (2) eje de agitación; (3) sensor de temperatura; (4) válvula para toma de muestras; (5) paleta agitadora; (6) serpentina para refrigeración; (7) motor para agitación; (8) controlador de presión; (9) caudalímetro másico; (10) registrador; (11) controlador de temperatura; (12) manta calefactora eléctrica; (13) transductor de presión electrónico

Procedimiento experimental

Existen diversos procedimientos experimentales generales para iniciar la hidrogenación en esta clase de reactor: (1) inyección de uno de los reactivos, usualmente el gas hidrógeno, en un medio líquido que contiene tanto el sustrato a hidrogenar como el catalizador disueltos, (2) inyección del sustrato olefínico en una solución saturada con hidrógeno que ya contiene el catalizador disuelto; y (3) introducción del catalizador en el medio de reacción saturado con hidrógeno que contiene el sustrato disuelto. Los dos primeros procedimientos fueron inicialmente ensayados conduciendo la reacción a 40 °C y 2,7 atm de hidrógeno, usando 10% mol catalizador/mol sustrato tal como Chabala y colab. (1980-b).

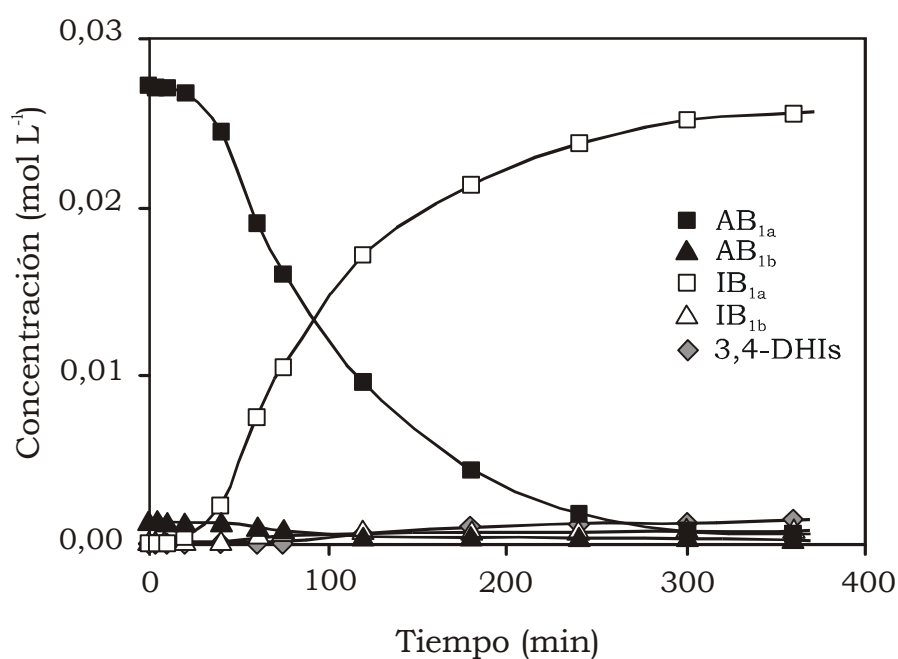
2.2.2 Resultados y discusión

Los perfiles de concentración de reactivos y productos en función del tiempo obtenidos con el primero de los procedimientos están ilustrados en la Figura 2.2.a. Se puede observar que la hidrogenación comienza a transcurrir plenamente después de unos 20 min, y que una conversión casi total es alcanzada en tiempos similares a los informados en la Patente de Invención de referencia, unas 4,5 a 5 h.

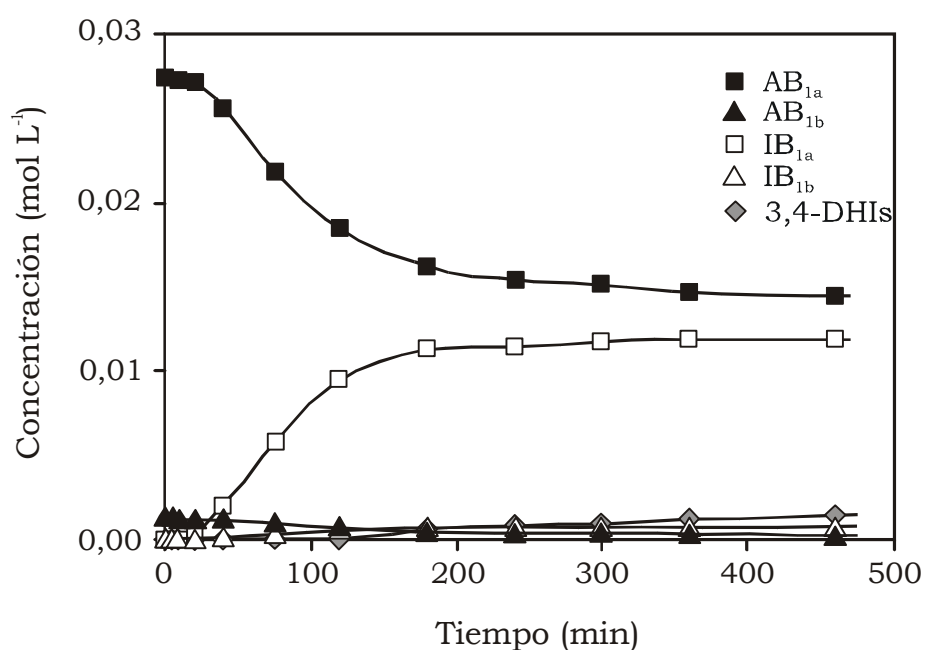
Habiendo reproducido el sistema referencial razonablemente bien, la preocupación estuvo centrada en el pronunciado período de inducción que gobierna el inicio de la hidrogenación. Este comportamiento podría ser causado por diversas limitaciones del procedimiento de inyección del gas hidrógeno en un medio líquido que contiene el sustrato a hidrogenar y el catalizador disuelto: (a) la previa estabilización de las condiciones deseadas del medio de reacción bajo vacío o atmósfera inerte presenta dificultades. Usando vacío, un sellado imperfecto podría causar la oxidación parcial o total del catalizador durante el calentamiento del sistema. Por otro lado, cuando una sobrepresión de gas inerte es usada, una fracción de solvente en estado vapor podría ser extraída al momento de la evacuación de dicho gas modificando consiguientemente las concentraciones de sustrato y catalizador. En cambio, si el gas inerte no fuese purgado una incertidumbre

en la definición de presiones parciales podría ser generada a través de las sucesivas tomas de muestras; (b) la disolución del catalizador podría no ser completa, pues en general su velocidad de disolución en tolueno es relativamente lenta, empero no la de los complejos dihidruros derivados que resultan ser más solubles en medios saturados con hidrógeno; (c) una apreciable dimerización del catalizador o generación de especies menos reactivas a la adición oxidativa de hidrógeno podría tener lugar por el contacto entre el catalizador y el sustrato en ausencia de hidrógeno [Osborn y colab., 1966]; (d) reducción *in-situ* del catalizador o adición oxidativa de hidrógeno al metal durante el transcurso de la reacción de hidrogenación; (e) la coordinación de impurezas o sustancias no deseadas en el complejo catalítico podría tener lugar; (f) un control difusivo temporal durante la etapa inicial de la reacción podría ocurrir. Alguna de estas limitaciones, o combinaciones de ellas, podrían causar períodos de inducción, desactivación parcial o total de los complejos catalíticos, y falta de reproducibilidad del proceso de hidrogenación.

Por las razones expuestas, este procedimiento fue dejado de lado, y la inyección de una solución de sustrato olefinico saturada con hidrógeno y conteniendo el catalizador disuelto fue ensayada como alternativa. Habida cuenta que el reactor original no dispone de un dispositivo para agregar el sustrato previamente desgasificado, el mismo fue inicialmente introducido por simple aspiración de la solución que lo contiene. Los perfiles de concentración de reactivos y productos obtenidos, en función del tiempo están ilustrados en la Figura 2.2.b. El período de inducción persistió y una desactivación progresiva del catalizador tuvo lugar adicionalmente. Este comportamiento puede ser atribuible a los siguientes inconvenientes: (a) dificultoso trasvase de la solución de sustrato completamente desgasificada. A pesar que la solución puede mantenerse saturada con hidrógeno en una ampolla debidamente sellada hasta el momento de ser agregada, es inevitable la introducción del aire contenido en los volúmenes muertos que comunican las llaves que permiten la introducción de la solución al reactor. Además, la introducción del líquido sólo es posible modificando la presión



(a)



(b)

Figura 2.2 Hidrogenación de avermectina con técnicas clásicas. (a) Curva típica obtenida por inyección del reactivo gaseoso. (b) Curva típica obtenida por inyección de la disolución del sustrato. Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B_{1a} $2,7 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; B_{1b} $1,5 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. 10% mol catalizador/mol sustrato.

dentro del reactor, lo cual ocasiona no solo cambio de condiciones preestablecidas y arraste de alguna fracción de solvente en estado vapor, sino que, modifica el equilibrio de especies dihidruros; (b) incorporación de pequeñas cantidades de aire durante la operación con el consiguiente efecto negativo que el oxígeno pudiera ocasionar sobre las especies catalíticas [Osborn y colab. 1966; Baird y colab., 1966; Takesada y colab., 1968; Blum y Becker, 1969; van Bekkum y colab., 1969; Augustine y Van Peppen, 1970a-b-c]; y (c) modificación o perturbación de las condiciones de reacción por efecto de la adición de la solución de sustrato.

La tercera alternativa, esto es, la introducción del catalizador en la mezcla de reactivos, también requeriría de un dispositivo anexo. Sin embargo en este caso la disolución no instantánea y reducción *in-situ* del catalizador, podrían representar los principales problemas.

Bajo estas condiciones, la simple definición del instante inicial de reacción representó un problema, pero los más serios se originaron en la variación de la actividad catalítica evidenciada por la presencia de períodos de inducción, envenenamiento del sistema, y falta de reproducibilidad. De modo tal que la persistencia de estas características durante los ensayos preliminares realizados bajo controles adecuados pusieron de manifiesto la necesidad de modificar la técnica operatoria para realizar el estudio cinético.

2.3 Desarrollo de técnicas experimentales mejoradas

Dos dispositivos auxiliares adaptables a reactores agitados mecánicamente fueron diseñados y construidos para contrarrestar las dificultades antedichas, y sus desempeños fueron evaluados operando en forma sencilla y segura. Ilustraciones esquemáticas de los mismos pueden ser visualizadas en las Figuras 2.3 y 2.4.

2.3.1 Dispositivo de "Taza y Tapa" (CAC)

El sistema consiste en dos piezas de geometría cilíndrica, una taza suelta y una tapa fija, montadas sobre el eje del reactor y en el interior de éste [Grau y colab., 1987]. Un canal helicoidal, practicado sobre el eje

permite el desplazamiento vertical de la taza por intermedio de una chaveta conductora enclavada en la parte superior de la taza. Dos canales horizontales posibilitan que la taza permanezca suspendida en la parte superior del eje inmersa en la fase gaseosa, o en la parte inferior del eje sumergida en la fase líquida. Así, la taza puede ser cargada con cualquier reactivo sólido, y posicionada en el descanso superior evitando el contacto con los reactivos líquidos antes de que el sistema sea desgasificado y durante el establecimiento de las condiciones reales del proceso, por ejemplo temperatura y presión.

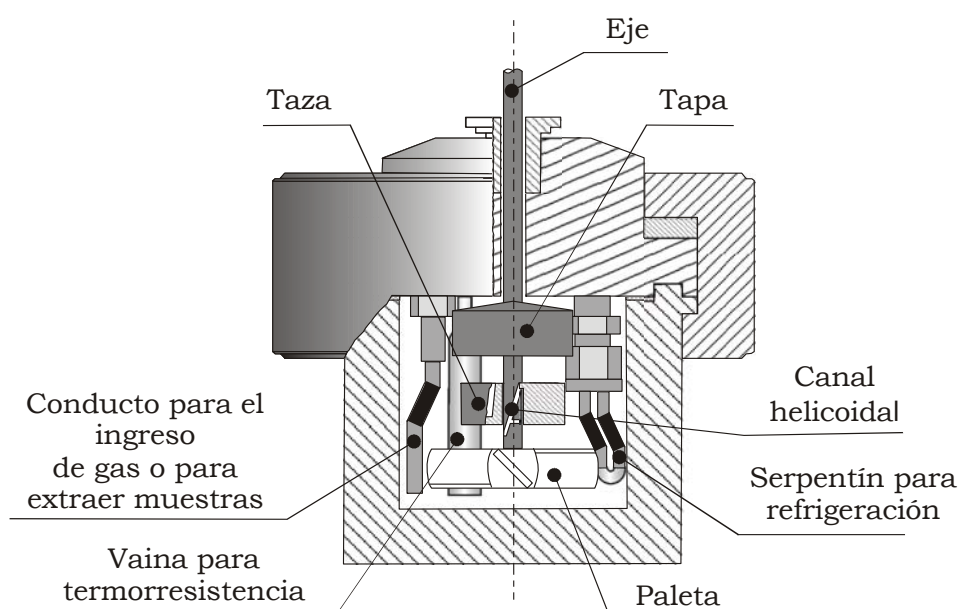


Figura 2.3 Dispositivo de Taza y Tapa

2.3.2 Dispositivo de adición del sustrato

El dispositivo consiste en un tanque con tapa de geometría cilíndrica y base cónica montado sobre el cabezal del reactor. Una llave de apertura-cierre permite la descarga del contenido del dispositivo dentro del vaso de reacción en el momento apropiado y en forma casi instantánea. La capacidad de 100 mL permite cómodamente el depósito previo de cualquier reactivo líquido o sólido disuelto en un solvente adecuado. El sistema está envuelto por una camisa de calefacción o refrigeración que posibilita operar a la misma temperatura del reactor durante el acondicionamiento previo. En la

tapa del mismo se encuentra inserta una vaina para termocupla, un orificio para cargado de líquidos con cierre a rosca, y conexión para entrada de gases. La camisa para refrigeración o calefacción y la termocupla se acoplan a un controlador de temperatura de modo de obtener un buen control de temperatura durante el transcurso de la operación. El sistema puede ser fácilmente desgasificado y la solución que contiene puede ser puesta en contacto muy rápidamente con otros reactivos líquidos y/o sólidos contenidos en el vaso de reacción previamente acondicionados sin riesgos de ingreso de aire, ni perturbación de las condiciones de operación.

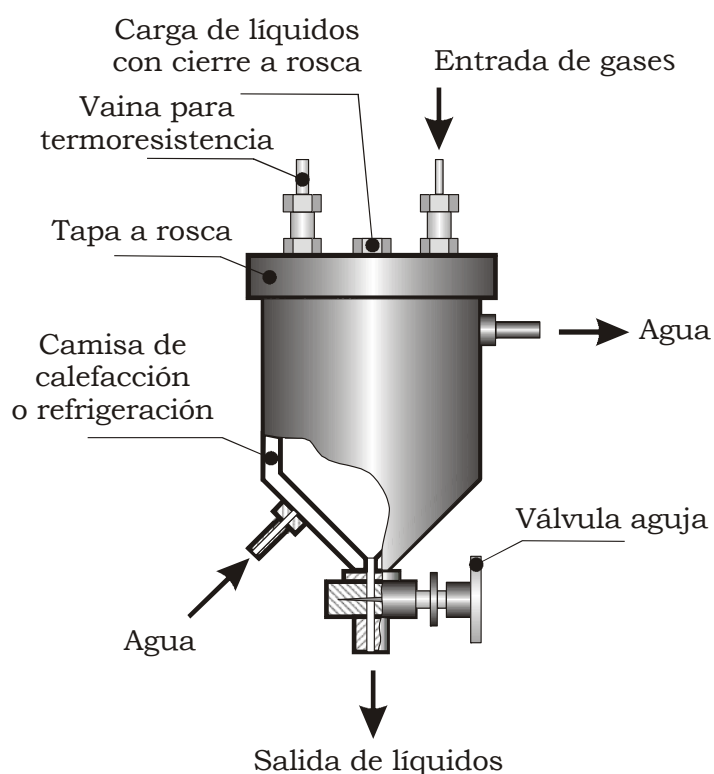


Figura 2.4 Dispositivo de adición del sustrato

2.3.3 Técnica operatoria

Un esquema general del equipo experimental mejorado y principales conexiones están representadas en la Figura 2.5.

Una descripción detallada del procedimiento experimental es detallada a continuación:

- a) El o los reactivos sólidos en su peso exacto son colocados en la taza, la cual puede ser desmontada del eje fácilmente y utilizada como recipiente para contener el catalizador durante la operación de pesada.
- b) La taza es montada en el reactor deslizándola hacia arriba a lo largo del canal helicoidal hasta el descanso superior; en esta posición, la taza permanece cubierta por la tapa.
- c) Una parte del volumen total del o los solventes del medio de reacción es colocada en el vaso del reactor.
- d) El ensamble del reactor es completado.
- e) El sistema es purgado mediante vacío y circulación de hidrógeno (al menos tres purgas).
- f) El sistema es presurizado con el reactivo gaseoso y bajo agitación mecánica conducido a las condiciones de preactivación y/o de reacción.

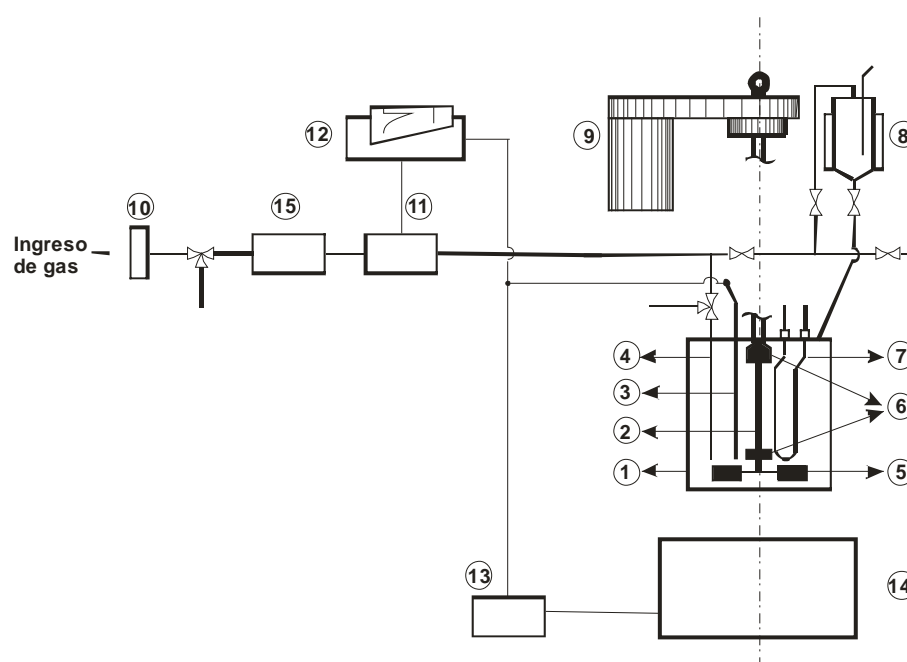


Figura 2.5 Dispositivo Experimental Mejorado: (1) vaso de reacción; (2) eje de agitación; (3) sensor de temperatura; (4) válvula para toma de muestras; (5) paleta agitadora; (6) dispositivo de Taza y Tapa; (7) serpentina para refrigeración; (8) dispositivo de adición del sustrato; (9) motor para agitación; (10) controlador de presión; (11) caudalímetro másico; (12) registrador; (13) controlador de temperatura; (14) manta calefactora eléctrica; (15) transductor de presión electrónico.

- g) Controladas y estabilizadas las condiciones de operación, el desenganche y rápido descenso de la taza es producido mediante una interrupción brusca de la agitación mecánica y/o inversión del sentido de giro. La intensa turbulencia causada durante el reinicio de la agitación produce un rápido y completo arrastre del contenido de la taza con una distribución instantánea del catalizador en el medio de reacción.
- h) El vaso de reacción es mantenido presurizado con hidrógeno en condiciones herméticas mediante el cierre de la válvula que lo conecta con el dispositivo de adición del sustrato y de la llave de ingreso de gas al dispositivo.
- i) El solvente que contiene la solución del sustrato es cargado en el dispositivo de adición superior. Cerrado el mismo, se procede con el purgado y posterior calentamiento a la temperatura de reacción, de igual forma que para el vaso de reacción.
- j) Una vez establecido el equilibrio del sistema y controladas las condiciones de reacción, se procede al inicio de la reacción por simple apertura de la llave que conecta el recipiente de reacción con el dispositivo de adición del sustrato. El ingreso de la solución en el recipiente de reacción tiene lugar en forma prácticamente instantánea por efecto de una leve sobrepresión de hidrógeno en el dispositivo que inicialmente la contiene. La reacción comienza a tiempo cero porque la intensa turbulencia causada por la agitación produce un rápido mezclado de las soluciones.
- k) Luego de comenzada la reacción, por medio de la llave para la toma de muestras, se extraen muestras a distintos tiempos de reacción. Es conveniente registrar el avance de la reacción mediante un registrador on line que permite observar cuando el consumo de hidrógeno sea cero.

2.3.4 Resultados y discusión

Los perfiles de concentración de reactivos y productos, en función del

tiempo, obtenidos usando la técnica desarrollada están ilustrados en la Figura 2.6. Las mejoras obtenidas son notorias, como surge de la comparación con los resultados previamente mostrados en la Figura 2.2. La coincidencia de conversión y tiempo de reacción con los datos originalmente reportados en la Patente de Invención fue así corroborada en forma muy confiable.

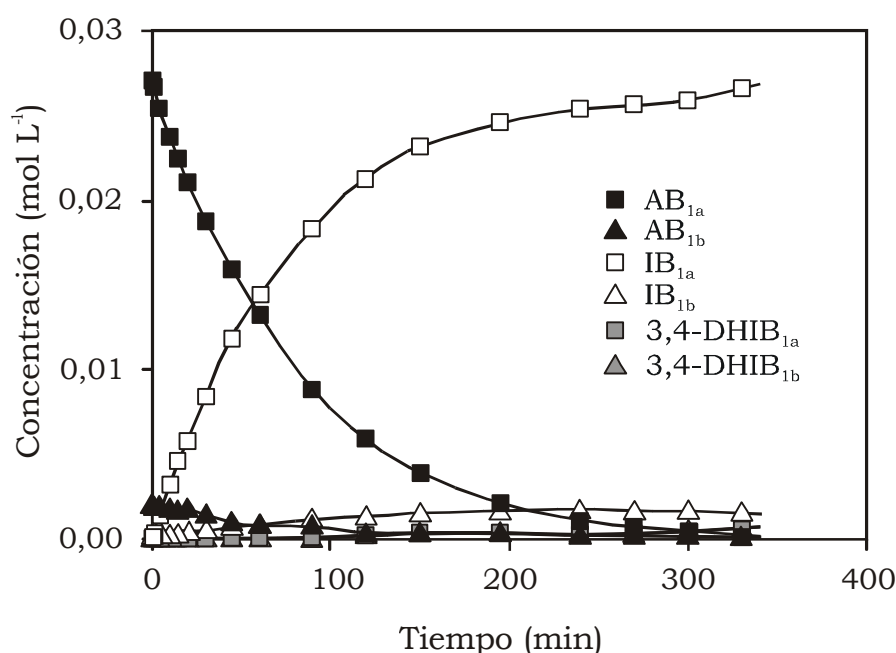


Figura 2.6 Distribución de avermectinas e ivermectinas durante la hidrogenación en fase homogénea aplicando la nueva técnica experimental. Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B_{1a} $2,7 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; B_{1b} $1,5 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. 10% mol catalizador/mol sustrato.

Habiendo reproducido razonablemente el sistema referencial y desarrollado un procedimiento adecuado para conducir ensayos cinéticos, la preocupación estuvo centrada en que tan alta carga de catalizador (10% mol catalizador/mol sustrato) deja fuera de competencia al método de hidrogenación. En consecuencia, ensayos disminuyendo la concentración de catalizador fueron realizados con el propósito de utilizar menores cantidades de Rodio.

Las velocidades iniciales de hidrogenación obtenidas en función de la carga de catalizador están presentadas en la Figura 2.7. Las velocidades

iniciales fueron determinadas como está descrito en el Apéndice 2.2. Una falta total de actividad catalítica puede ser observada para concentraciones menores que 1% mol catalizador/mol sustrato tanto bajo condiciones de reacción idénticas a las utilizadas anteriormente con 10% mol catalizador/mol sustrato, como para condiciones más exigentes, 55-70 °C y 4,2-6 atm de hidrógeno; signo de envenenamiento de los complejos catalíticos. Asimismo, una meseta es observable para concentraciones de catalizador superiores al 4% mol catalizador/mol sustrato; signo de sobresaturación.

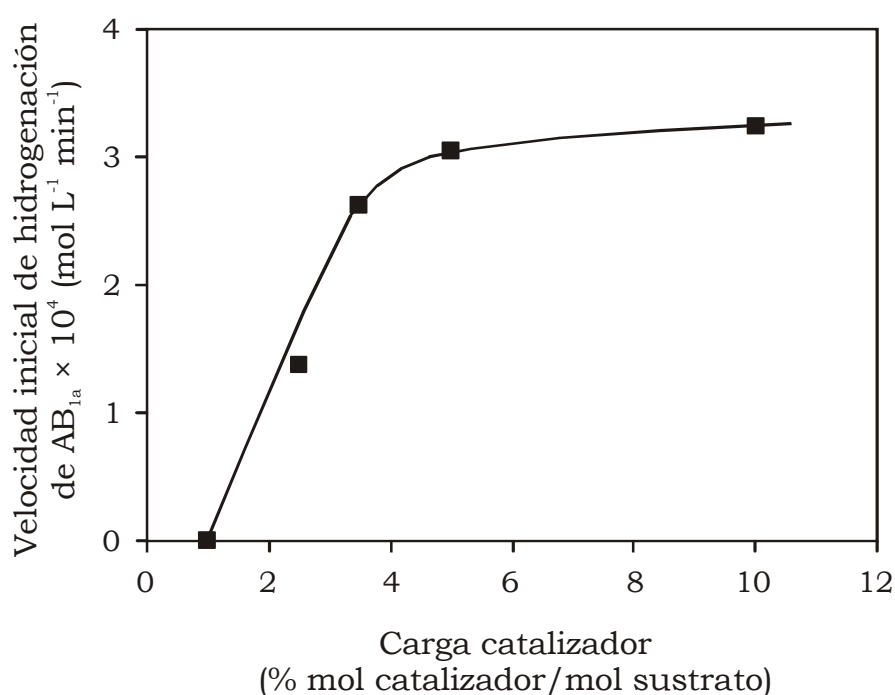


Figura 2.7 Dependencia de la velocidad inicial de hidrogenación con la carga de catalizador ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$). Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B_{1a} $2,7 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$; B_{1b} $1,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. 10% mol catalizador/mol sustrato.

Por otra parte, una falta de conversión total debido a inhibición del sistema catalítico fue observada para un 2,5% mol catalizador/mol sustrato, como está evidenciado en la Figura 2.8; signo de desactivación durante el proceso de hidrogenación.

De modo tal que la técnica de hidrogenación desarrollada permitió la

supresión de períodos de inducción, pero a la vez evidenció problemas de envenenamiento y desactivación de los complejos catalíticos. Estos fenómenos indeseables fueron atribuidos a la presencia de impurezas que provocan efectos de inhibición. Como la técnica estandarizada previene el contacto con cualquier tipo de veneno externo al sistema, tales efectos fueron en principio atribuidos a sustancias contenidas en el sustrato de reacción. En consecuencia, se procedió a desarrollar una técnica de purificación específica para las avermectinas.

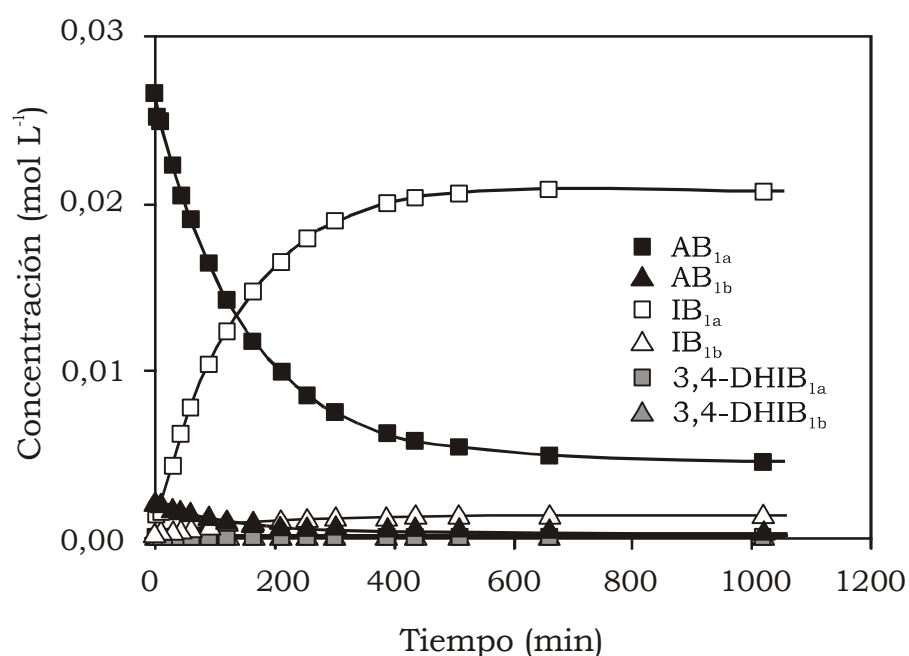


Figura 2.8 Distribución de avermectinas e ivermectinas durante la hidrogenación en fase homogénea aplicando la nueva técnica experimental. Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B_{1a} $2,7 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; B_{1b} $1,5 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. 2,5% mol catalizador/mol sustrato.

2.4 Purificación de Avermectinas

La Avermectina B₁ es producida por fermentación en gran escala [Chabala y colab., 1980-b; Albers-Schönberg y colab., 1982; Omstead y colab., 1989]. Mezclas de triglicéridos, ácidos grasos libres [Metz y colab., 1988], componentes homólogos de avermectinas y otros metabolitos producidos en el medio de cultivo, tanto como agentes antiespumantes y otros aditivos que son agregados durante el proceso de extracción podrían

estar contenidos como impurezas en el producto comercial, no especificadas por su bajo contenido en los certificados de calidad del producto. Además, las avermectinas pueden sufrir a través del tiempo descomposición parcial dando hidroxí e hidroperóxidos derivados de modificaciones oxidativas [Bull y colab., 1984] y otros compuestos carentes del centro de absorción al U.V e isómeros productos de la exposición a la luz ultravioleta, los cuales también pueden impurificar el sustrato [Mrozik y colab., 1988; Blizzard y colab., 1988].

Estas impurezas pueden ser no inertes en el medio de reacción, aún cuando se encuentren en muy bajas proporciones. Como antecedentes se puede mencionar que experiencias industriales llevadas a cabo con avermectinas comerciales de diversa procedencia exhibieron fuertes inhibiciones irreversibles y competitivas que impidieron llevar a cabo la hidrogenación.

2.4.1 Técnica experimental

Una técnica experimental para la purificación de avermectina fue desarrollada a partir de conocimientos sobre purificación de compuestos orgánicos y propiedades de la molécula de interés, y de diversos procedimientos reportados para su aislamiento a partir del medio de fermentación y posterior purificación [Miller y colab., 1979; Chabala y colab., 1980-b; Albers-Schonberg y colab., 1982; Bagner y Wildman, 1983; Matthews, 1991; Ali, 1997 y 1999].

La técnica consiste en los siguientes pasos:

- a) Una solución madre de avermectinas es preparada en solvente orgánico, preferiblemente tolueno.
- b) Una solución alcalina de algún hidróxido, preferiblemente hidróxido de sodio, es preparada en una relación másica con respecto al sustrato de reacción en el rango de 0,2-0,5% en peso.
- c) La solución orgánica es puesta en contacto con la solución alcalina en un balón de reacción provisto de refrigerante; la mezcla bifásica es agitada durante aproximadamente 2 hs a 50 °C; luego, es mantenida

en reposo para permitir la separación de las fases.

- d) La fase orgánica es lavada sucesivamente con porciones de agua y/o solución fisiológica.
- e) La fase acuosa del lavado final es llevada a la neutralidad, preferiblemente a pH entre 6,8-7,2, con un ácido orgánico, preferiblemente con ácido acético.
- f) La solución orgánica resultante puede ser utilizada directamente en el proceso de hidrogenación.

Cabe destacar la inconveniencia de evaporar el solvente de la fase que contiene el sustrato purificado, ya que podría representar en un gasto adicional inútil teniendo en cuenta que las avermectinas pueden descomponer e impurificarse en el tiempo.

2.4.2 Resultados y discusión

Los perfiles de concentración de reactivos y productos, en función del tiempo, obtenidos combinando las técnicas de purificación e hidrogenación desarrolladas están ilustrados en la Figura 2.9. La capacidad del catalizador para hidrogenar con concentraciones de alrededor 1% mol catalizador/mol sustrato, tanto como la ausencia de inhibición de la actividad catalítica durante el transcurso de la reacción son aspectos ahora destacables.

Otro aspecto a destacar es la excelente reproducibilidad obtenida. Para distintos ensayos, las desviaciones fueron menores que el 0,75% para todo el rango de conversiones. Una típica distribución temporal de reactivos y productos durante dos corridas diferentes está mostrada en la Figura 2.10.

2.5 Comentarios

La técnica experimental desarrollada, incluyendo la incorporación de los dispositivos anexos al sistema de reacción y el proceso de purificación de las avermectinas, presenta las siguientes ventajas:

- (a) Fácil manipulación de cantidades exactas de catalizador o precursores, evitando posibles contactos con impurezas o venenos provenientes del medio externo y con otros reactivos antes de iniciar la

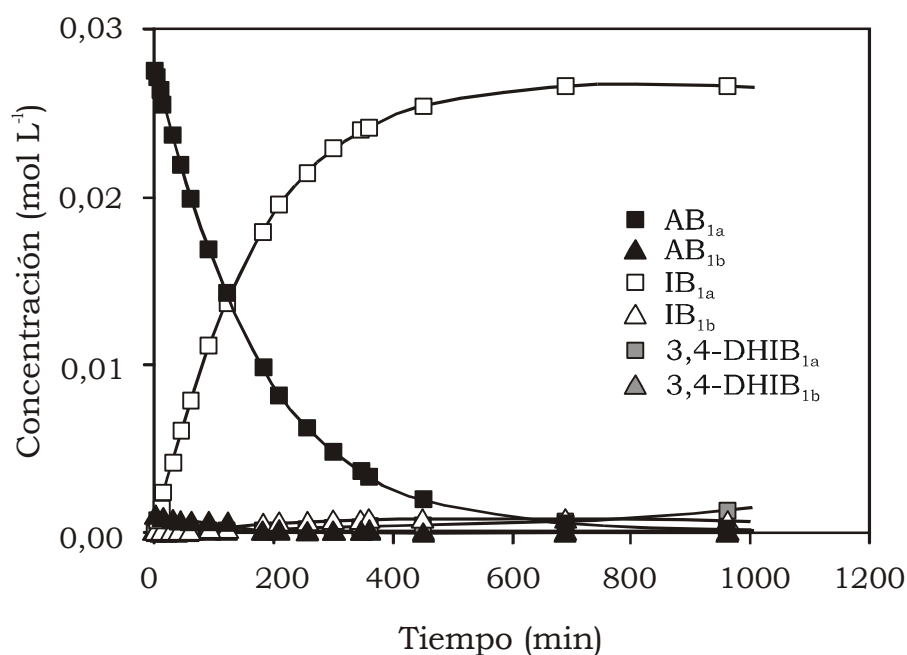


Figura 2.9 Distribución de avermectinas e ivermectinas durante la hidrogenación en fase homogénea aplicando las técnicas experimentales desarrolladas. Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B_{1a} $2,7 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; B_{1b} $1,5 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. 1,0% mol catalizador/mol sustrato.

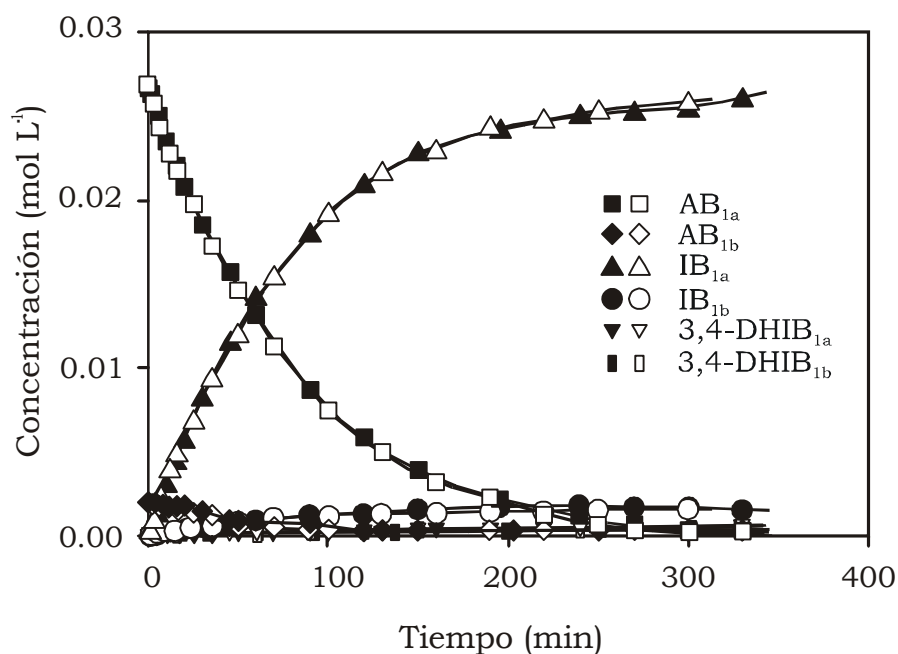


Figura 2.10 Distribución de especies durante dos experiencias distintas. Temperatura 40° C. Presión de Hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina B_{1a} $2,7 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; B_{1b} $1,5 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. 10% mol catalizador/mol sustrato.

reacción.

- (b) Iniciación de la reacción en forma sencilla mediante una simple apertura de la llave del extremo inferior del dispositivo; el tiempo de puesta en contacto de las soluciones es casi instantáneo, permitiendo determinación precisa del tiempo inicial de la reacción.
- (c) Comienzo de la reacción con reactivos orgánicos, solvente y catalizador saturados con hidrógeno.
- (d) Rápida estabilización de las condiciones de reacción.
- (e) Ausencia de períodos de inducción y desactivación catalítica.
- (f) Excelente reproducibilidad.

Como desventajas pueden ser mencionadas:

- (a) El dispositivo de taza y tapa es solo adaptable a reactores agitados mecánicamente.
- (b) La capacidad volumétrica de la taza puede ser un factor limitante.
- (c) Cualquier interrupción no deseada de la agitación mecánica puede causar la caída de la taza abortando el ensayo.
- (d) El dispositivo de alimentación sólo puede ser cargado con líquidos y no puede ser agitado.
- (e) La purificación del sustrato olefinico debe ser realizada inmediatamente antes de cada hidrogenación ya que la técnica no previene de futuras degradaciones del sustrato.

Los dispositivos y técnicas desarrolladas permitieron garantizar la calidad de los resultados para obtener información cinética en los procesos de hidrogenación de avermectinas. La nueva técnica de purificación del sustrato permite evitar de manera sencilla y segura las dificultades que podría causar la presencia de impurezas o venenos. La combinación de los procedimientos mejorados posibilitó trabajar a bajas cargas de catalizador en condiciones suaves de reacción sin necesidad de utilizar otro catalizador y/o condiciones más drásticas para alcanzar altas conversiones. Las implicancias tecnológicas sobre la economía y seguridad del proceso pueden ser inferidas directamente.

*"Es necesario despertar,
descartar las ilusiones,
ficciones y mentiras,
y ver la realidad, tal como es."*

Erich Fromm

CAPÍTULO 3

Hidrogenación con Complejos Rodio-Fosfinas bajo Catálisis Heterogénea

3.1 Introducción

Para el caso en estudio, la elección del sistema de hidrogenación para propósitos académicos y/o tecnológicos surge a partir de la comparación de las ventajas y desventajas que ofrecen los sistemas catalíticos homogéneos o heterogéneos. Idealmente se preferiría la practicidad de un sistema heterogéneo con catalizadores soportados reciclables y también la alta selectividad alcanzada con complejos metálicos en fase homogénea. En este sentido, la aplicación de un nuevo concepto dentro de la química de complejos organometálicos con el advenimiento de los denominados "catalizadores homogéneos heterogeneizados" tiende un puente que hace más ambigua la separación entre estas dos áreas principales de la catálisis, pues combina provechosamente las virtudes de los clásicos catalizadores homogéneos y heterogéneos.

Como fue mencionado, la única estrategia de hidrogenación en medio heterogéneo con complejos organometálicos para la obtención de ivermectina ha sido reivindicada por Sogli y colab. (1997). Una revisión de este sistema revela varios aspectos destacables. Los autores reportan el uso del dímero precursor $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ y de trifenilfosfina sulfonada para la preparación *in-situ* de los complejos catalíticos, conocidos en la literatura y frecuentemente utilizados en procesos industriales de hidroformilación de olefinas de bajo peso molecular. Para alcanzar conversiones y tiempos de reacción razonables, condiciones de reacción un tanto más exigentes que las utilizadas en medio homogéneo han sido empleadas. Efectivamente, temperaturas entre 20 y 70°C, presiones de hidrógeno entre 4 y 8 atm, una relación molar fosfina/Rh precursor en el rango 3-12, y 6,65 % mol precursor catalizador/mol avermectina, han sido usadas en los ejemplos. El uso opcional de un agente de transferencia entre fases, tal como bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) fue también propuesto. En general, las descripciones no hacen excepción al sigilo que caracteriza a las patentes de invención, existiendo una notoria falta de información respecto a la posibilidad del sistema para recuperar y reciclar el catalizador. En efecto, una recuperación mayor que 80% y una reutilización del catalizador con

restitución del 35% de las especies de Rodio y de fosfina han sido informadas para el sistema en fase homogénea, pero ningún detalle fue revelado en cuanto al reciclo de la fase acuosa catalítica del proceso heterogéneo. Asimismo, las experiencias en medio bifásico tampoco revelan el comportamiento del sistema frente a diferentes variables como la relación entre los volúmenes de fases, la sensibilidad del sistema frente a diferentes fosfinas sulfonadas (mono-, di-, o tri-sulfonadas), y a otras variables tales como temperatura, presión, y velocidad de agitación. Estos escasos datos sobre la cinética de formación *in-situ*, y actividad de las especies catalíticas dejan abierto la posibilidad de introducir variantes al sistema. Por otra parte, tampoco existen publicaciones científicas relacionadas al estudio de este sistema.

En el presente capítulo, la viabilidad de llevar a cabo el proceso de hidrogenación de avermectinas en medio heterogéneo bifásico es explorada. En primer lugar el sistema líquido-líquido descrito en la mencionada patente de invención es reproducido para la obtención de datos referenciales. Luego, el comportamiento del sistema es estudiado bajo diferentes condiciones, introduciendo adyuvantes para tratar de minimizar las limitaciones que la transferencia de materia en la interfaz líquido-líquido impone a la velocidad de hidrogenación. Particularmente, la utilidad de diversos compuestos comunes que actúan como agentes transferidores de fases, surfactantes, y co-catalizadores es evaluada. Por otro lado, la viabilidad de procesos de heterogeneización de los complejos catalíticos en sistemas líquido-líquido soportado (catalizadores SAP) es también estudiada como alternativa.

3.2 Hidrogenación con catalizadores homólogos de Wilkinson con grupos iónicos formados *in-situ* en medio líquido-líquido

Reconociendo la falta de información mencionada, el objetivo propuesto para esta sección consistió en reproducir el método bifásico referencial y luego explorar posibles mejoras. Una revisión de la amplia información bibliográfica relacionada con catalizadores homogéneos heterogeneizados en medios bifásicos revela algunas cuestiones

fundamentales, como surge de la recopilación presentada en el Apéndice 3.1. En general los métodos de síntesis de catalizadores para sistemas bifásicos sólido-líquido resultan complejos y la efectividad de los mismos depende de múltiples variables [Robinson, 1976; Grubbs, 1977; Bailey y Langer, 1981; Taqui y colab., 1991]. Además, estos sistemas presentan alta selectividad en cuanto a sustratos de reacción [Grubbs y Kroll, 1971; Collman y colab., 1972] y fundamentalmente importantes desventajas en cuanto a retención de especies activas en la fase catalítica [Pinnavaia y colab., 1979; Selke y colab., 1989]. Por otro lado, la catálisis bifásica líquido-líquido resulta ser adecuada para sustratos de bajo peso molecular ya sea porque éstos poseen una solubilidad parcial en la fase polar o porque no sufren significativas limitaciones a la transferencia de materia en la interfaz [Kuntz, 1987; Herrmann y Kohlpaintner, 1993a-b; Cornils y Herrmann, 1998]. Para este caso, la opción de síntesis *in-situ* a partir de complejos precursores y ligandos fosfinas solubles en medios polares es generalmente utilizada en sistemas líquido-líquido debido a su practicidad y economía [Kuntz, 1987; Cornils y Wiebus, 1995; Cornils y Kuntz, 1995; Cornils y colab., 1997; Horváth, 1997; Cornils, 1999]. Sin embargo, para olefinas de alto peso molecular la velocidad de reacción resulta ser más lenta, a veces en extremo, lo cual puede tornar inapropiada esta clase de sistemas [Cornils, 1995; Pinault y Bruce, 2003]. Para este último caso, varias alternativas han sido desarrolladas. La adición de agentes de transferencia de fase [Russel, 1988; Sogli, 1997], y especialmente de transferencia de fase inversa [Anderson y colab., 1991; Li y Purdy, 1992; Monflier y colab., 1994, 1995a-b-c y 1996], de surfactantes [Bahrmann, y colab., 1985; Russel, 1988; Oehme, y colab., 1992; Flach y colab., 1994; Chen y colab., 1995 y 1999], de co-solventes [Dror y Manassen, 1977; Hablot y colab., 1992; Monteil y colab., 1994; Purwanto y Delmas, 1995; Deshpande y colab., 1996], y de co-ligandos [Kalck y colab., 1988; Chaudhari y colab., 1995; Kalck y colab., 1999] ha sido estudiada con el objeto de aumentar la movilidad de los componentes hacia la interfaz y/o la solubilidad mutua. Además, dentro de otros métodos más sofisticados que han sido

desarrollados es de destacar aquel que utiliza complejos hidrofílicos “soportados” en una fina capa acuosa adherida a los poros de silicatos hidrofílicos de alta área superficial [Arhancet y colab., 1989, 1990, y 1991a-b-c; Davis, 1992; Wan y Davis, 1994a-b y 1995; Frémy y colab., 1996]. En general, los sistemas líquido-líquido presentan una menor complejidad y mayor economía en comparación con la alternativa sólido-líquido. Por lo tanto, en esta Sección, diversos intentos con el agregado de aditivos para mejorar el desempeño de la hidrogenación en medio líquido-líquido son presentados y discutidos. La alternativa con SAP catalizadores será estudiada separadamente en otra Sección.

3.2.1 Experimental

Materiales para la reproducción del sistema líquido-líquido de referencia

Avermectina B₁ comercial (pureza 95%) y purificada (pureza > 98,75%) de acuerdo a la técnica descrita en la Sección 2.4 fueron usadas para realizar distintos experimentos. Hidrógeno (UHP grado, pureza > 99,999%) fue pasado a través de una unidad Deoxo y una columna de secado previo a su uso. Para la preparación de los complejos catalíticos fueron utilizados el compuesto dimérico [RhCl(COD)]₂, (COD=ciclooctadieno) (98%) y las sales dipotásica bis(*p*-sulfonatofenil)fenilfosfina (97%) o trisódica tris(*m*-sulfonatofenil)fosfina (97%). Bromuro de tetrabutilamonio, (TBAB) (>99%) fue utilizado como agente de transferencia entre fases. Todos los compuestos fueron provistos por Aldrich y usados como tales. Se utilizaron como solventes agua deionizada, Tolueno (Cicarrelli, puriss. p.a.), Etilenglicol (Aldrich 99,8%). Mezclas de agua/tolueno y etilenglicol/tolueno fueron usadas en distintas proporciones como medio de reacción.

Procedimiento experimental para la reproducción del sistema líquido-líquido de referencia

En un típico experimento, cantidades conocidas del precursor de Rodio [RhCl(COD)]₂ (29,2 mg; 0,0592 mmol) y de la sal dipotásica bis(*p*-sulfonatofenil)fenilfosfina (177,1 mg; 0,3552 mmol) fueron pesadas y

colocadas en la taza del dispositivo CAC, la cual luego fue montada en la parte superior del recipiente de reacción. Bromuro de tetrabutilamonio (229,0 mg; 0,7104 mmol) fue agregado al vaso del reactor junto con la mezcla bifásica compuesta por una alícuota parte del solvente orgánico (tolueno, 50 mL) y la totalidad del solvente polar (H₂O, 20 mL). Luego de ensamblado, el reactor fue desgasificado por cuidadosa aplicación de vacío, y purgado tres veces con hidrógeno. Las cantidades de Rodio precursor y de ligando fueron adicionadas a la solución bifásica mediante el accionamiento del dispositivo CAC. La temperatura y presión de hidrógeno fueron luego incrementadas hasta los valores deseados mientras transcurría la disolución de las especies precursoras catalíticas. Por otra parte, una solución purificada de avermectina (2,1 g; 2,37 mmol; 30 mL tolueno) fue cargada en el dispositivo de adición del sustrato, desgasificada, presurizada con hidrógeno, y calentada a la temperatura deseada. Después de 30 minutos de estabilización, la hidrogenación fue iniciada mediante la transferencia de la solución de sustrato al vaso de reacción. Muestras del medio de reacción fueron tomadas a diferentes tiempos de reacción y analizadas por HPLC siguiendo la técnica descrita en la Sección 2.2.1. Completada la hidrogenación, la fase acuosa catalítica fue separada del crudo de reacción y reciclada al vaso de reacción. El solvente de la fase orgánica fue evaporado y el residuo conteniendo el producto hidrogenado purificado. El proceso fue cuidadosamente repetido para hidrogenar una nueva cantidad de sustrato reutilizando la fase acuosa que contiene los complejos catalíticos.

Las experiencias fueron llevadas a cabo bajo las siguientes condiciones: 20 % v/v de agua o etilenglicol como solventes polares en tolueno, 2,5 % mol Rh precursor/mol avermectina, 6 mol fosfina/mol Rh precursor, temperatura de 65 °C y 5,75 atm de hidrógeno. La velocidad de agitación fue de 850 r.p.m. TBAB y la sal trisódica tris(*m*-sulfonatofenil)fosfina, fueron utilizadas alternativamente en algunas experiencias. El equipo experimental garantizó la reproducibilidad de los ensayos cinéticos.

Materiales para la realización de experiencias con el agregado de aditivos especiales

Avermectina B₁ (pureza > 98,75%; B_{1a}>94,5% y B_{1b}>4,25%) purificada de acuerdo a la técnica descrita en la Sección 2.4 fue usada como sustrato. Hidrógeno (UHP grado, pureza > 99,999%) fue pasado a través de una unidad Deoxo y una columna de secado previo a su uso. El precursor dimérico de Rodio [RhCl(COD)]₂ (98%) y la sal dipotásica bis(*p*-sulfonatofenil)fenilfosfina (97%) fueron provistos por Aldrich. Agua deionizada y tolueno (Cicarrelli, puriss. p.a.) fueron usados como solventes. Trifenilfosfina (99%), β-ciclodextrina, Tween 80 (97,5%), bromuro de tetrabutilamonio (>99%) fueron provistos por Aldrich. Las sales de *bis*-amonio cuaternarias, cloruro de 2-hidroxi, 1,3-(bis) *N,N*-dimetildodeciletilamonio y cloruro de 2-hidroxi, 1,3-(bis) *N,N*-dimetiloctiletilamonio, fueron sintetizadas a partir de epíclorhidrina, amina terciaria y clorhidrato de amina siguiendo procedimientos de síntesis y purificación previamente publicados por el grupo de trabajo [Ricci y colab., 2002, 2003 y 2004; Ricci, 2006].

La elección de los diferentes aditivos fue realizada teniendo en cuenta sus habilidades para impartir al sistema propiedades físicas y/o químicas deseadas. TBAB y β-ciclodextrina fueron seleccionados como agentes de transferencia entre fases; la trifenilfosfina como ligando modulador de la actividad e hidrofiliidad de las especies catalíticas; Tween 80 y sales de *bis*-amonio cuaternarias por sus propiedades tensioactivas y de agregación, y posible actividad como agentes de transferencia entre fases.

Técnica experimental para experiencias con el agregado de aditivos especiales

Cantidades conocidas del precursor de Rodio [RhCl(COD)]₂ (27,5 mg; 0,0558 mmol) y de la sal dipotásica bis(*p*-sulfonatofenil)fenilfosfina (167,0 mg; 0,3348 mmol) fueron pesadas y colocadas en la taza del dispositivo CAC, la cual fue luego montada en la parte superior del recipiente de reacción. Bromuro de tetrabutilamonio (215,9 mg; 0,6697 mmol) fue agregado al vaso del reactor junto con la mezcla bifásica compuesta por una alícuota-parte

del solvente orgánico (tolueno, 35 mL) y la totalidad del solvente polar (agua, 15 mL). Para cada experiencia un aditivo distinto fue agregado a la fase acuosa: trifenilfosfina (8,8 mg; 0,0167 mmol); β -cyclodextrina (0,327,3 mg; 0,2884 mmol); Tween 80 ($0,8 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; $1,6 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; y $2,6 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹); sal de bis amonio cuaternaria cloruro de 2-hidroxi, 1,3-(bis) *N,N*-dimetildodeciletamonio ($3,85 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹; y $7,5 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹). En todos los casos el procedimiento de hidrogenación descrito en la Sección 2.3 fue aplicado utilizando una solución de avermectina purificada (4,87 g; 5,58 mmol; 25 mL tolueno).

Diversas experiencias fueron diseñadas para mostrar el efecto del agregado de diferentes aditivos sobre la cinética de hidrogenación. Los complejos de fórmula general RhClL₃ fueron formados *in-situ* a partir del precursor [RhCl(COD)]₂, y cantidades equimoleculares de la sal dipotásica bis(*p*-sulfonatofenil)fenilfosfina. En todas las experiencias, se trabajó a una temperatura de 70°C, 5,75 atm de hidrógeno, y una velocidad de agitación de 850 r.p.m. Se utilizó además, 1% mol Rh precursor/mol avermectina, 6 mol fosfina/mol Rh precursor, usando diferentes mezclas de agua/tolueno según la experiencia.

3.2.2 Resultados y discusión

Reproducción del sistema líquido-líquido tomado como referencia

Como exploración preliminar, la hidrogenación fue intencionalmente conducida con avermectina comercial sin purificación bajo catálisis líquida-líquida usando [RhCl(COD)]₂/sal dipotásica bis(*p*-sulfonatofenil)fenilfosfina en cantidades necesarias para obtener *in-situ* un 5 % mol catalizador/mol de sustrato. Los perfiles de concentración de avermectinas obtenidos en función del tiempo están representados en la Figura 3.1. A diferencia de lo reivindicado en la patente de invención, la hidrogenación sin el agregado de TBAB exhibió una velocidad de reacción extremadamente lenta. Sin embargo, el perfil presentó un marcado quiebre justo cuando TBAB fue adicionado al medio de reacción en cantidades equimoleculares respecto a los grupos sulfonados de las fosfinas, produciendo un significativo aumento

de la velocidad de hidrogenación, y alcanzando una alta conversión de avermectinas al cabo de 96 h. En una segunda experiencia, TBAB fue adicionado al comienzo por lo que la reacción comenzó en ese momento pero exhibiendo un marcado período de inducción y tiempos de reacción más prolongados que los reportados en la referencia. Empero, tiempos de reacción similares fueron obtenidos usando avermectina purificada.

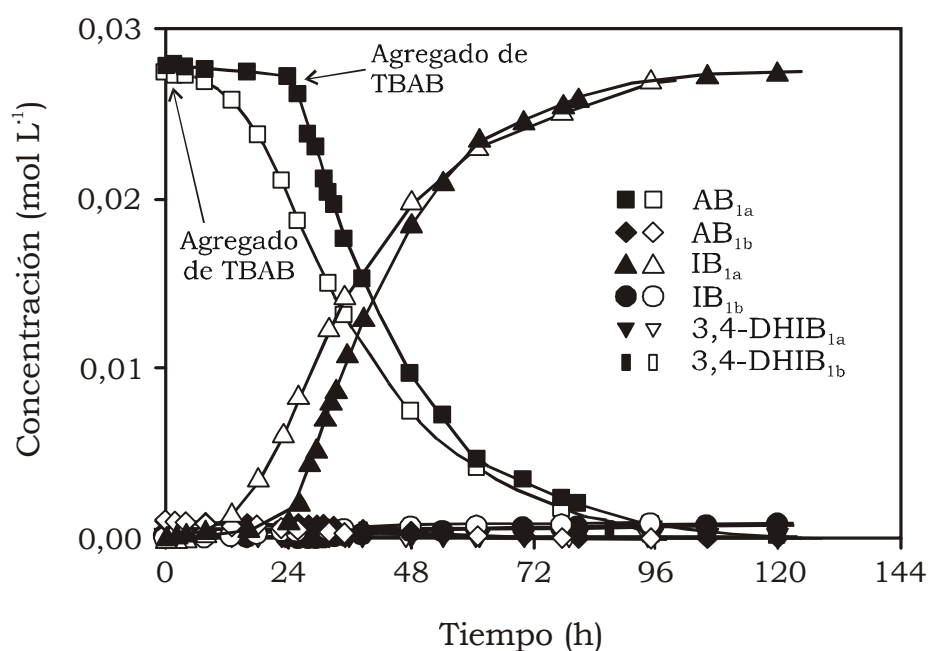


Figura 3.1 Hidrogenación en medio líquido-líquido. Perfiles experimentales de concentración de avermectinas en función del tiempo, con agregado de TBAB al inicio (símbolos no sombreados) o luego de 24 hs de reacción (símbolos sombreados). A 65 °C; 5,75 atm de hidrógeno; 2 mol TBAB/mol fosfina; 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 2,5 % mol Rh precursor/mol sustrato; 20:80 agua:tolueno; concentración inicial avermectina $2,8 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹.

De esta manera, el sistema referencial líquido-líquido fue reproducido y una alta sensibilidad a impurezas contenidas en el sustrato comercial fue nuevamente verificada, tal como fue observado en fase homogénea con bajas cargas de catalizador preformado. Un porcentaje de producto tetrahidrogenado menor que 1% indicó una excelente selectividad, superior a la obtenida con el catalizador de Wilkinson en fase homogénea. Una posible explicación para este hecho se puede derivar a partir de considerar la existencia de una interfaz donde la reacción tiene lugar: si bien rápidas

reorientaciones de las moléculas reactivas en la película interfacial podrían ocurrir a la temperatura de trabajo de manera de no afectar la selectividad [Davis, 1992], también, algún tipo de interacciones polares de la molécula reactiva con la fase acuosa [Frémy y colab., 1995] podría ser responsable de contribuir a la conocida alta selectividad intrínseca de los catalizadores Rodio-fosfinas.

Ensayos preliminares para mejorar el desempeño del sistema líquido-líquido de referencia

Trabajando bajo las mismas condiciones experimentales que en el punto anterior, pero cambiando la fase acuosa por un solvente polar más lipofílico como etilenglicol, o la sal dipotásica por la sal trisódica tris(*m*-sulfonatofenil)fosfina, o agregando el transferidor de fases en cantidades mayores que las equimolares, no fue posible obtener una mejora de la reactividad del sistema. La capacidad de sucesivos usos de los complejos catalíticos resultó fuertemente disminuida por la descomposición del catalizador evidenciada por un progresivo oscurecimiento de la fase catalítica con el tiempo de reacción. Aún el primer reciclo no proporcionó una buena actividad porque la conversión total de sustrato no fue posible de ser alcanzada al cabo de tiempos de reacción suficientemente largos. Este desempeño poco satisfactorio determinó la conveniencia de explorar algunas variantes, las cuales son descritas a continuación.

Efecto del agregado de agentes de transferencia entre fases

Para las condiciones ensayadas fue corroborado que la utilización de un agente de transferencia entre fases es necesaria, y no opcional como está sugerido en la patente de invención. De otra manera la ocurrencia del proceso catalítico es fortuita ya que depende de la puesta en contacto casual en la interfaz líquido-líquido entre las avermectinas altamente lipofílicas y los complejos catalíticos formados *in-situ* altamente hidrofílicos. Por lo tanto, bajo estas condiciones la actividad catalítica del sistema líquido-líquido resultó prácticamente despreciable, como fue descrito en la sección anterior.

Además, los datos cinéticos revelan la presunción de otro fenómeno importante en relación: el período de inducción hallado podría ser causado por una síntesis no instantánea de especies catalíticas en presencia de TBAB y aún más lenta en medio bifásico puro. Tal como fue reportado por Kuntz, (1976 y 1987), Juliette y colab., (1997 y 1999), la interacción de fosfinas funcionalizadas con complejos de Rodio en medios bifásicos puede ser fácilmente demostrada: el complejo hidrofóbico $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ es extraído en la solución del ligando, lo cual puede ser visualizado por el rápido cambio de coloración de dicha solución; de tal forma que estrategias de síntesis y purificación por extracción en medios bifásicos han sido también convenientemente aplicadas [Spetseris y colab., 1998; Juliette y colab., 1999]. Sin embargo, la información encontrada en la bibliografía acerca de mecanismos de síntesis de especies del tipo RhClL_3 , L=ligando, a partir del precursor $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$, muestra que inicialmente especies monometálicas con una fosfina coordinada se forman rápidamente [Chatt y Venanzi, 1957; Richter y colab., 2000; Tiburcio y colab., 2006; Landaeta y colab., 2006] para luego más lentamente, dar especies con tres fosfinas coordinadas [Richter y colab., 2000]. En base a estos datos, una síntesis lenta de las especies catalíticas podría ser agravada en medio bifásico puro, siendo interpretada en términos de una limitación a la transferencia a la fase orgánica del COD liberado en la reacción de sustitución por fosfinas sulfonadas en fase acuosa sobre especies mixtas de Rodio con ligandos COD y fosfinas.

Así, el agregado de tetrabutilamonio como agente de transferencia entre fases, en relación 2 mol TBAB/mol fosfina, produjo niveles de actividad catalítica aceptables, como está ilustrado en la Figura 3.1 Esto es consecuencia de dos ciclos que tienen lugar simultáneamente. Por un lado, de la formación de los complejos catalíticos a través del apareamiento de este compuesto (catiónico) con las trifenilfosfinas sulfonadas (aniónicas), de la transferencia de los “pares” iónicos hacia y/o través de la interfaz líquido-líquido, de la reacción con el precursor de Rodio de ligandos mixtos y con características anfífilas en las proximidades de la misma, de la

solubilización de los complejos catalíticos sulfonados en el seno de la fase acuosa, y de la restitución de TBAB para cerrar el ciclo de transferencia. Por otro lado, de la transferencia de los complejos catalíticos hidrofílicos que permanecen en el seno de la fase acuosa, de la puesta en contacto de los mismos con el sustrato solubilizado en la fase tolueno mediante un mecanismo similar al recientemente descrito, y del inicio del ciclo catalítico de hidrogenación.

Otras sales de amonio de cadena larga fueron probadas por su posible doble rol como surfactantes y agentes de transferencia entre fases [Starks, 1980; Gu y colab., 1985; Russel, 1988; Chen y colab., 1999; Ricci, 2006]. Particularmente, las sales de *bis*-amonio cuaternarias cloruro de 2-hidroxi, 1,3-(bis) *N,N*-dimetildodeciletilamonio (SBA₁) y cloruro de 2-hidroxi, 1,3-(bis) *N,N*-dimetiloctiletilamonio (SBA₂) probaron ser excelentes agentes de transferencia cuando son adicionadas en concentraciones menores a la concentración micelar crítica (CMC). Estas sales de *bis*-amonio cuaternarias en cantidades de dos a tres órdenes de magnitud menor que la utilizada con TBAB permitieron obtener una similar o levemente mayor actividad catalítica como está ilustrado en la Figura 3.2.

La mayor eficiencia de éstas sales puede ser explicada por su naturaleza di-catiónica y sus doble cadenas hidrocarbonadas de mayor número de átomos de carbono [Kim y colab., 1996; Ricci y colab., 2002, 2003, 2004; Ricci, 2006], características éstas que contribuirían a un mejor apareamiento con las fosfinas di-aniónicas usadas como ligandos hidrofílicos, y a una transferencia más efectiva de los “pares” iónicos a la interfaz para colaborar con la síntesis de especies activas. Un razonamiento similar aplica a la transferencia de los complejos de Rodio con trifenilfosfinas sulfonadas como ligandos (complejos multi-aniónicos), los cuales siendo solubles en agua deben ser transferidos a la interfaz líquido-líquido para participar del ciclo catalítico. Es de notar que a concentraciones mayores que la CMC la actividad catalítica fue nula.

El hallazgo de agentes de transferencia mucho más efectivos que el

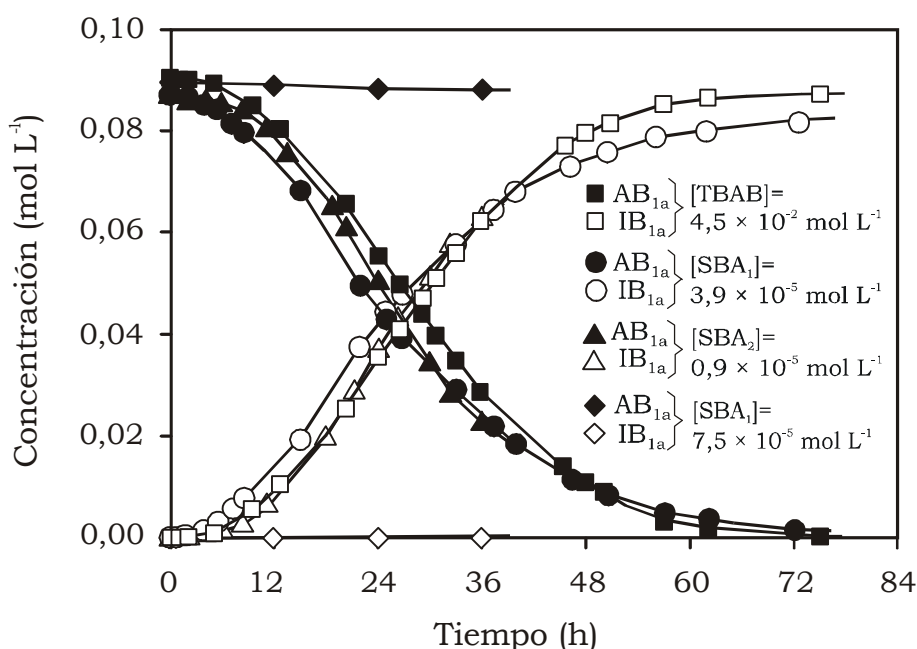


Figura 3.2 Perfiles de concentración de avermectina en función del tiempo, con el agregado de sales de amonio cuaternarias. Condiciones: 70 °C; 5,75 atm de hidrógeno; 20:80 agua:tolueno; concentración inicial avermectina $9,3 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato, 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 12 mol TBAB/mol Rh precursor; 0,01 ó 0,02 mol SBA₁/mol Rh precursor; 0,2 mol SBA₂/mol Rh precursor.

TBAB resultó significativo porque requiere del uso de concentraciones mucho menores que TBAB, pero los tiempos de hidrogenación fueron igualmente similares para todas las sales, sean mono o bi-catiónicas. La necesidad de una mayor generación de área interfacial resultó evidente.

Efecto del agregado de surfactantes

Con el propósito de favorecer la formación de área interfacial el efecto de la incorporación de un surfactante no-iónico de uso frecuente en la industria (Tween 80) [Russel, 1988] fue estudiado. Ensayos de hidrogenación llevados a cabo variando la concentración de Tween y usando TBAB como agente de transferencia, revelaron un aumento de la actividad catalítica para concentraciones crecientes de surfactante, como está ilustrado en la Figura 3.3. La significativa reducción de los tiempos de hidrogenación fue acompañada por una reducción del período de inducción, lo cual es consistente con el hecho que un incremento del área interfacial favorece la actividad catalítica tanto como la síntesis de los complejos catalíticos.

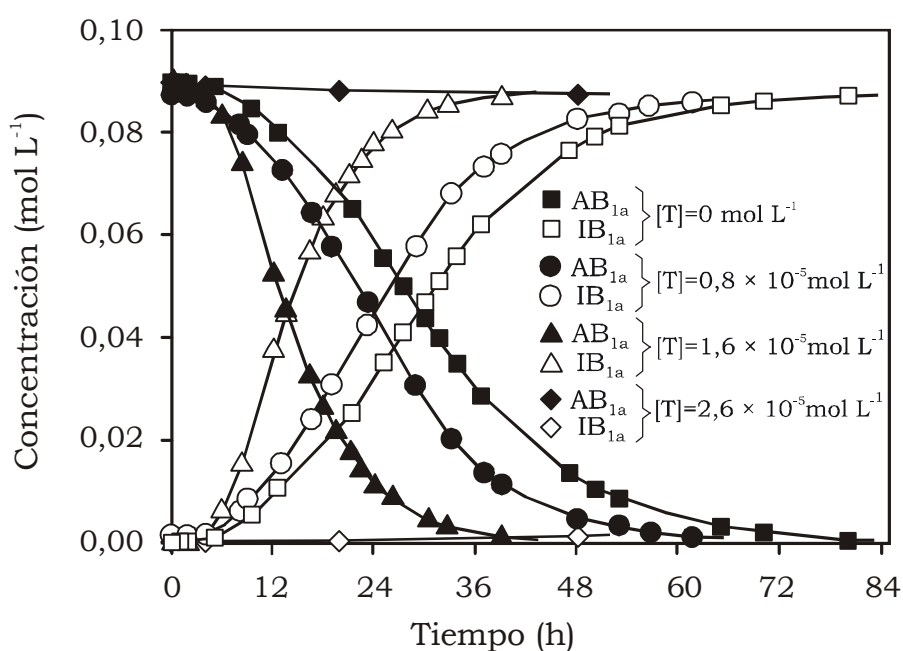


Figura 3.3 Perfiles de concentración de avermectina en función del tiempo, con el agregado de Tween 80. Condiciones: 70 °C; 5,75 atm de hidrógeno; 20:80 agua:tolueno; concentración inicial avermectina $9,3 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$; 2 mol TBAB/mol fosfina; 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato.

Además, al igual que lo ocurrido con las sales de bis-amonio, se puede observar la falta de actividad catalítica para concentraciones de surfactante mayores que la CMC. Tal como fue reportado por Chen y colab. (1999) sería de esperar que la actividad catalítica lograda con el aumento de área interfacial para bajas cantidades de surfactante sea mantenida o eventualmente favorecida cuando el mismo es agregado en concentraciones superiores a la micelar crítica debido a la aparición de micelas como entes transportadores. Sin embargo, estos autores evaluaron los cambios en la actividad catalítica con surfactantes iónicos y no-iónicos, especies de Rh-fosfinas sulfonadas y con sustratos olefinicos de cadenas alquílicas lineales que fácilmente se acomodan en los agregados o micelas. En nuestro caso, la falta de actividad es inesperada, siendo evidente que la existencia de micelas impiden en algún punto la síntesis del catalizador o la adecuada disposición estérica de las moléculas de avermectinas para que la reacción resulte.

El aumento de actividad logrado para concentraciones de Tween de $1,6 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ fue significativo pero no lo suficiente como para aproximar los tiempos característicos de hidrogenación en fase homogénea; más

precisamente, la diferencia es prácticamente de un orden de magnitud.

Efecto de la relación de volúmenes de fases

Tomando como base las condiciones determinadas en el punto anterior que permitieron una significativa reducción del tiempo de reacción, un estudio del efecto de la relación de volúmenes de fases fue realizado con la expectativa de lograr una mejora adicional. Para este propósito hidrogenaciones usando relaciones 10:90, 20:80, 50:50, y 90:10 de agua/tolueno fueron realizadas. Los resultados obtenidos están presentados en la Figura 3.4. El mejor desempeño fue obtenido con las relaciones 20:80 y 50:50, y si bien esta última relación permitió una mayor reducción del período de inducción, avanzada la hidrogenación la actividad catalítica fue menor que la obtenida para la primera relación. Una posible explicación es que la formación de las especies catalíticas está favorecida para una relación 50:50 debido a la mayor área posible provista entre las fases, pero una vez que ellas han sido formadas permanecen más en el seno de la fase polar que en la interfaz y su dilución en la fase acuosa es obviamente mayor que en el

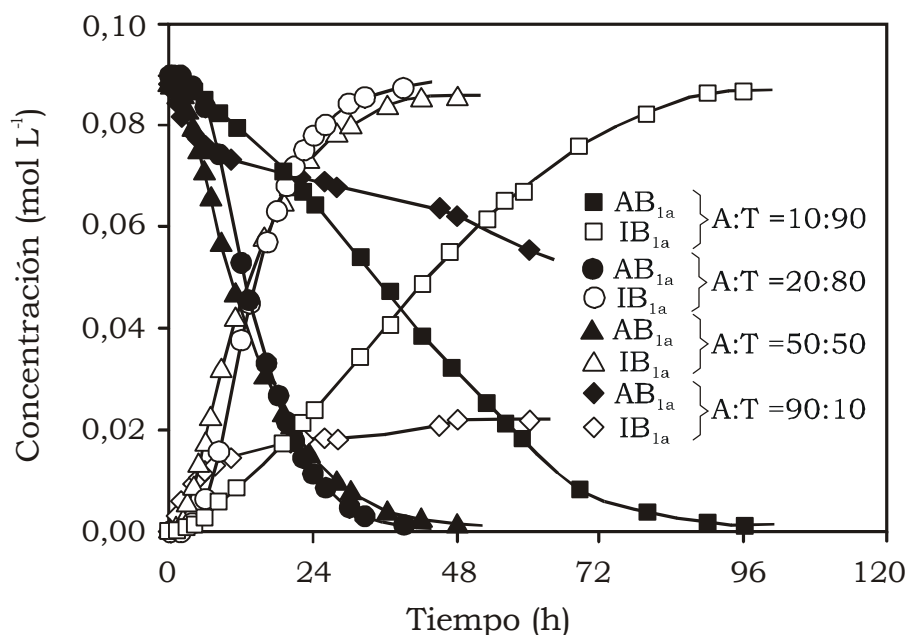


Figura 3.4 Perfiles de concentración de avermectina en función del tiempo, para distintas relaciones agua/tolueno. Condiciones: 70 °C; 5,75 atm de hidrógeno; 20:80 agua:tolueno; concentración inicial avermectina $9,3 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹; 2 mol TBAB/mol fosfina; 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato; concentración de Tween $1,6 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹

medio 20:80, efecto que produce una disminución relativa de eficiencia catalítica. Por el contrario, para una relación 10:90, a pesar de que las especies catalíticas pudieran estar relativamente más concentradas, tan reducido volumen de fase acuosa es limitante para la formación de área interfacial. Para la relación 90:10, el sistema forma una pseudoemulsión, fenómeno que provoca una ausencia de período de inducción probablemente debido al gran aumento de área interfacial generada que favorece la síntesis del catalizador y probablemente la hidrogenación. Sin embargo, la reacción no progresó a altas conversiones observándose la ruptura de la emulsión. Este hecho inesperado llamó la atención y motivó la realización de algunos estudios complementarios. Se intentó estudiar el sistema en medio disperso, estabilizando la emulsión por medio del agregado de mayores cantidades de surfactante, por encima de su concentración micelar crítica. Aunque la emulsión fue estable en ausencia de catalizador bajo las condiciones de presión, temperatura y agitación utilizadas durante las hidrogenaciones, se observó igual ruptura de la misma luego de avanzada la reacción. Tales resultados desalentadores descartaron la potencialidad del sistema, ya que evidenciaron la importancia de los rearrreglos estéricos en las gotas durante el transcurso de la hidrogenación debido a la propia construcción estérica de los reactivos y productos.

Bajo las condiciones ensayadas se concluye que existe una relación de compromiso entre el área de contacto interfacial y la concentración del catalizador y que relaciones de fases agua/tolueno próximas a 20:80 posibilitan la mayor eficiencia del sistema. Sin embargo, la eliminación del período de inducción no es factible por lo que la síntesis de las especies catalíticas es paso limitante de la velocidad en las etapas iniciales del proceso de hidrogenación.

Efecto del agregado de catalizadores de transferencia inversa de fase

Como consecuencia de las características estructurales de las ciclodextrinas, su habilidad para formar complejos de inclusión con una amplia variedad de moléculas huésped es destacable [Ikeda y colab., 1989;

Kubota y colab., 1989; Monflier y colab., 1994, 1995a-b-c y 1996]. La formación de complejos en solución corresponde a un proceso de equilibrio dinámico donde la molécula huésped o parte de ella es acomodada dentro de la cavidad bajo la acción de distintas fuerzas de unión [Szejtli, 1982; Li y Purdy, 1992]. Así, por la capacidad de estas sustancias para transferir sustratos orgánicos dentro de la fase acuosa, las ciclodextrinas son comúnmente llamadas "catalizadores de transferencia inversa de fase". Esta habilidad motivó su experimentación.

Con el agregado de β -ciclodextrina una significativa mejora la velocidad de síntesis de los complejos catalíticos, con un consiguiente marcado incremento de la velocidad de hidrogenación respecto a la catálisis bifásica asistida sólo por TBAB, fue obtenida como está ilustrado en la Figura 3.5. El efecto está manifestado por el corto período de inducción y podría ser explicado a partir de la hipótesis de la formación de complejos de inclusión con las especies diméricas pobremente solubles en agua y/o el transporte de los ligandos desplazados altamente hidrofóbicos a la fase orgánica durante la síntesis del catalizador. A pesar de que la tendencia resultó ser la esperada, la reducción del tiempo de hidrogenación no fue mayor a la obtenida por incremento del área interfacial usando un surfactante no-iónico común.

Efecto del agregado de co-ligandos

En el caso de la adición de co-ligandos, se observó un aumento de la velocidad de hidrogenación y la ausencia de períodos de inducción, como está ilustrado en la Figura 3.5. En presencia de pequeñas cantidades de trifenilfosfina, parece no existir una limitación inicial en la velocidad de reacción debido a la síntesis de los complejos catalíticos. Además, una cinética de orden cero respecto al sustrato durante la mayor parte de la reacción, demuestra una fuerte dependencia de la velocidad con otras variables, presumiblemente con el área interfacial. A pesar de esto, el ligando promotor resultó ser el aditivo más efectivo, pero pérdidas de Rodio mayores al 10% de la masa total fueron evidenciadas.

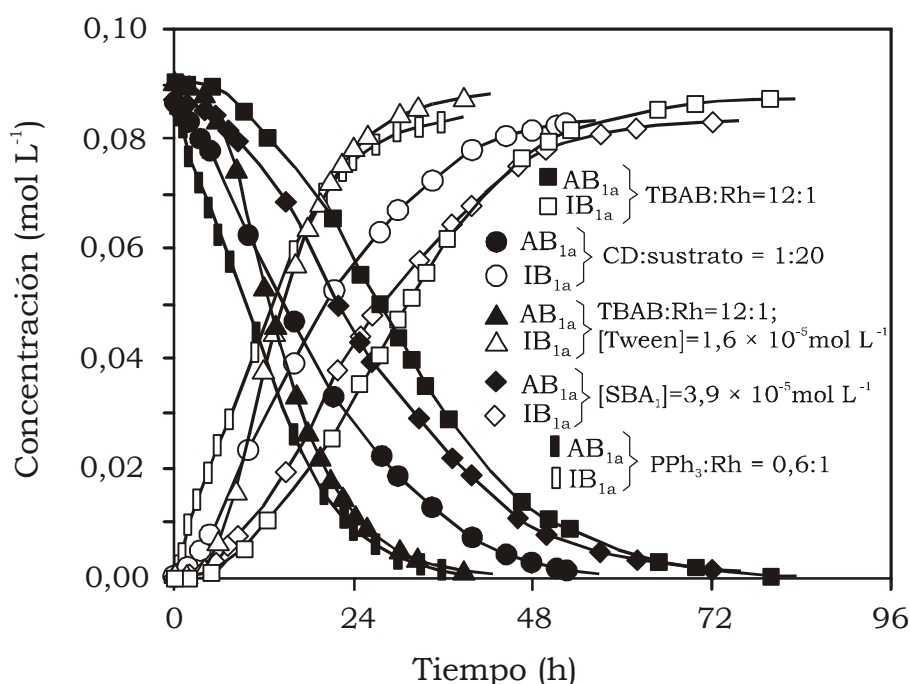


Figura 3.5 Perfiles de concentración de avermectina en función del tiempo obtenidos con diferentes aditivos. Bromuro de tetrabutilamonio (TBAB). Surfactante no-iónico (Tween 80). Sal de bis-amonio cloruro de 2-hidroxi, 1,3-(bis) *N,N*-dimetildodeciletilamonio (SBA_1); β -ciclodextrina (CD). Trifenilfosfina (PPh_3). Condiciones: 70 °C; 5,75 atm de hidrógeno; 20:80 agua:tolueno; concentración inicial avermectina $9,3 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$; 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato

Un elemento clave para entender por qué la velocidad de hidrogenación puede ser incrementada en la presencia del co-ligando elegido se encuentra en la naturaleza del mismo. La trifenilfosfina es el homólogo homogéneo de las trifenilfosfina sulfonadas y puede clivar rápidamente las especies diméricas solubilizadas en la fase orgánica [Chatt y Venanzi, 1957; Tiburcio y colab., 2006]. La trifenilfosfina sulfonada también puede actuar de la misma manera, pero en este caso el complejo monosustituido permanecerá en la fase acuosa. Luego, parece posible que la sustitución del ligando ciclooctadieno en las especies monómeras por la fosfina sulfonada, generando especies mixtas, está favorecida habida cuenta que la transferencia del ciclooctadieno a la fase orgánica también está favorecida. Además, factores electrónicos podrían estar involucrados favoreciendo esta vía de reacción [Huang y colab., 1998]. Como fue sugerido por Chaudhari y colab. (1995), la coexistencia de especies mixtas del tipo $RhCl[(p-SO_3Ph)PPh]_{3-x}[PPh_3]_x$ no debería ser descartada presumiblemente debido a

una permanente competencia entre los ligandos por los sitios de unión en el Rodio. De esta manera, la actividad de las nuevas especies podría ser cambiada. Sin embargo, considerando que el co-ligando es agregado en bajas cantidades y que la formación de especies con al menos un ligando trifenilfosfina sigue siendo baja en proporción con la cantidad total de catalizador (en este caso no supera el 30% de la cantidad de Rodio total), el aumento de velocidad no podría ser justificado plenamente a partir de una mayor actividad de complejos con ligandos mixtos, pero sí a una promoción interfacial de la catálisis [Chaudhari y colab., 1995; Kalck y colab., 1999]. Probablemente un continuo intercambio de ligandos mantenga a las especies catalíticas, ahora "hidrofobizadas", en la interfaz y permita que las especies catalíticas puedan acceder con mayor concentración a reactivos presentes en la fase orgánica aumentando en consecuencia la velocidad de hidrogenación.

Finalmente, el reciclaje de la fase catalítica junto con una nueva fase orgánica sin adición de trifenilfosfina exhibió muy baja actividad. El análisis del contenido de Rodio en la fase orgánica resultó aproximadamente 25 ppm, lo cual sugiere que el Rodio es capturado por el coligando no necesariamente en una relación molar ligando/Rodio 3:1, y que las pérdidas se encuentran dentro de un rango del 10-30% del Rodio total aún cuando sólo un 10% molar fue agregado respecto de la cantidad de fosfina sulfonada. Estos resultados concuerdan con el postulado de la existencia de especies mixtas en la interfaz, teniendo en cuenta que las entalpías de reacción para intercambios de ligandos en catalizadores de tipo RhClL_3 no difieren demasiado entre fosfinas con carácter extremos donador/aceptor [Huang y colab., 1998].

Capacidad de reutilización de los catalizadores

Es conocido que los complejos de metales de transición suelen ser extremadamente sensibles a materiales extraños o venenos [Osborn y colab. 1966; Baird y colab., 1966; van Bekkum y colab., 1969; Augustine y Van Peppen, 1970a-b; Nakamura y Tsutsui, 1980-c; Knowles, 1983]. Además los mismos son susceptibles al medio de reacción participando en reacciones

secundarias que conducen a su desactivación [Garrow, 1985; Warren, 1987]. Por ejemplo, fosfinas terciarias ampliamente utilizadas en reacciones catalíticas como ligandos eficientes, en algunos casos sufren clivaje de enlaces P-C promovidos por los mismos complejos metálicos [Abatjoglou y Bryant, 1984; Abatjoglou y colab., 1984; Sakakura y colab., 1984; Garrow y colab., 1985]. Algunos datos referidos a trifenilfosfinas *p*-sustituidas usadas en hidroformilaciones catalíticas revelan que, las reacciones de descomposición son también promovidas por la presencia de sustituyentes electrón aceptores [Garrow, 1985]. También es conocido que catalizadores Rh-Fosfinas usados en procesos de hidroformilación, a diferencia de los correspondientes homólogos para hidrogenación, no son inactivados por cantidades de ligandos superiores a las equimoleculares [Andreotta y colab., 1978; Gregorio y colab., 1980], y entonces, un gran exceso de fosfina puede ser utilizado para contrarrestar el efecto de la oxidación parcial que sufren las mismas. La oxidación de las fosfinas sulfonadas ocurre en presencia de trazas de oxígeno [Gregorio y colab., 1980], y también el medio acuoso puede ser vehículo para formar óxidos de fosfinas [Larpernt y colab., 1987a-b; Larpernt y Patin, 1987; Laghmari y Sinou, 1991; Bartik y colab., 1993].

Como fue descrito hasta aquí, el agregado de los aditivos seleccionados al sistema catalítico líquido-líquido contribuyó a incrementar en distintos grados la actividad catalítica respecto de la observada en ausencia de ellos, es decir bajo catálisis bifásica pura. No obstante las mejoras obtenidas respecto del sistema bifásico de referencia, los tiempos de reacción necesarios para alcanzar aceptables conversiones de avermectina resultaron ser demasiado prolongados en comparación con los característicos del sistema homogéneo. Lamentablemente, a mayores tiempos de hidrogenación, mayores son los efectos de desactivación porque ambos procesos ocurren simultáneamente. En virtud de esto, bajo las condiciones ensayadas, la capacidad de reutilización de las especies catalíticas está fuertemente disminuida, y extendida a no más de dos ciclos de hidrogenación en el caso más favorecido.

3.3 Hidrogenación con catalizadores soportados en fase acuosa (SAP)

Los catalizadores SAP han sido diseñados para conducir ciertas reacciones en la interfaz. Propiedades de alta selectividad, capacidad de conversión y ventajas ecológicas y económicas del sistema, han sido resaltados desde los trabajos pioneros de Arhancet y colab., (1989, 1990, y 1991a-b-c), y luego también en los reportes de otros autores [Horváth, 1990; Guo y colab., 1991; Frémy y colab., 1995 y 1996; Wan y Davis, 1994-a; Tóth y colab., 1997; Choplin y colab., 1998]. Una película acuosa que reside sobre un soporte inerte hidrofílico de alta área superficial contiene disueltas a las especies catalíticas. Una muy baja relación entre los volúmenes de fase acuosa y fase orgánica es necesaria para proveer de una alta superficie de contacto [Davis, 1992; Frémy y colab., 1996].

Al igual que en sistemas bifásicos líquido-líquidos puros, las reacciones con reactivos altamente hidrofóbicos tienen lugar en la interfaz película acuosa-fase orgánica [Wan y Davis, 1994-b y 1995]. Precisamente, algunos estudios demuestran que la velocidad de reacción es proporcional al área interfacial [Arhancet y colab., 1989]. Sin embargo, aunque el área interfacial incrementa con el contenido de agua, el punto óptimo de hidratación pareciera depender también de la naturaleza del sustrato [Naughton y Drago, 1995, Frémy y colab., 1996]. Es de notar que el agua puede ser reemplazada por otros solventes polares como polietilenglicol en virtud de mejorar la solubilidad de sustratos hidrofóbicos [Naughton y Drago 1995], de provocar cambios favorables en la selectividad [Wan y Davis, 1995], o de conducir reacciones a altas temperaturas sin deterioro del catalizador [Bhanage y colab., 1999]. Para un entendimiento racional, Naughton y Drago (1995) introdujeron el parámetro " δ " (relación entre el volumen de la película y el volumen total de poro del sólido). Ha sido encontrado que para sustratos parcialmente solubles en agua, el óptimo de actividad en reacciones de hidroformilación ocurre para materiales con volumen de poro completamente lleno ($\delta=1$) [Frémy y colab., 1996], mientras que valores más bajos son aconsejables para sustratos altamente hidrofóbicos [Arhancet y colab., 1991a-b-c; Frémy y colab. 1996]. Sin

embargo, utilizando un film de polietilenglicol más lipofílico [Naughton y Drago 1995], la mejor actividad para reactivos altamente hidrofóbicos se encontró para un $\delta=1,4$. Por último, es de notar que catalizadores SAP han sido desarrollados utilizando tanto sílicas porosas, como no-porosas o sílicas fumadas [Li y colab., 2003]. Una de las diferencias principales encontradas entre estos catalizadores fue el rango de hidratación donde se observa el óptimo de conversión: con sílices porosas ese rango resulta muy estrecho, empero amplios rangos de hidratación con alta conversión han sido encontrado como una característica típica en catalizadores con sílicas fumadas.

En este trabajo, dos tipos de catalizadores SAP fueron evaluados. Uno basado en Silicagel de amplio tamaño de poro (150 Å); los grados de hidratación y el tamaño de poro fueron elegidos de acuerdo a datos reportados en la bibliografía teniendo en cuenta el tamaño de la molécula reactiva y su alta lipofilidad. Otro basado en sílice “fumada” no porosa para eliminar posibles problemas de transferencia de materia y trabajar con un relativamente más amplio grado de hidratación del soporte.

3.3.1 Experimental

Materiales

Avermectina B₁ (pureza > 98,75%; B_{1a}>94,5% y B_{1b}>4,25%) purificada de acuerdo a la técnica descrita en la Sección 2.4 fue usada como sustrato. Hidrógeno (UHP grado, pureza > 99,999%) fue pasado a través de una unidad Deoxo y una columna de secado previo a su uso. El precursor dimérico de Rodio [RhCl(COD)]₂ (98%) y la sal dipotásica bis (p-sulfonatofenil)fenilfosfina (Aldrich, 97%), Silicagel (Aldrich, volumen de poro 1,15 cm³ g⁻¹, superficie específica 300 m² g⁻¹, radio medio de poro 150 Å), Sílice fumada no porosa, Aerosil 200, Superficie específica 200 m² g⁻¹, tamaño promedio de partícula, 12 nm, y H₂O deionizada fueron empleados como reactivos para la preparación de los SAP catalizadores. Tolueno, (Cicarrelli, puriss. p.a.) fue utilizado como solvente de reacción.

Técnica experimental

La síntesis de catalizadores SAP fue llevada a cabo utilizando técnicas de impregnación incipiente o utilizando el método del “autoensamble” [Arhancet y colab., 1989, 1990, 1991a-b-c, Frémy y colab., 1996; Li y colab., 2003]. En el primer caso, cantidades conocidas del precursor de Rodio $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (27,5 mg; 0,0558 mmol), la sal dipotásica bis(*p*-sulfonatofenil)fenilfosfina (167,0 mg; 0,3348 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (215,9 mg; 0,6697 mmol) fueron pesadas y adicionadas a 10 mL de H_2O deionizada y desgasificada en un balón. La mezcla fue agitada hasta disolución total y luego, 2,5 g de soporte seco (Silicagel) fue adicionado. Luego, el exceso de H_2O fue parcialmente removido bajo vacío en un rotavapor hasta obtener el contenido de agua deseado. El contenido de agua en la muestra fue determinado por análisis gravimétrico. El sólido resultante fue conservado al resguardo de la humedad hasta su posterior uso. Siguiendo esta técnica, tres catalizadores con diferentes grados de hidratación (25, 40 y 48 % p/p) fueron preparados. Las experiencias de hidrogenación fueron llevadas a cabo, cargando los catalizadores preparados en el vaso del reactor junto con una alícuota parte del solvente orgánico (tolueno, 35 mL). En todos los casos el procedimiento de hidrogenación descrito en la Sección 2.3 fue aplicado utilizando una solución de avermectina purificada (4,87 g; 5,58 mmol; 25 mL tolueno).

En el segundo caso, debido a la alta afinidad de los componentes hidrofílicos con la sílice, el método del “autoensamble” fue aplicado para la síntesis *in-situ* de los SAP catalizadores en el reactor. Sílice fumada, (2,5 g), 4,5 mL de H_2O deionizada, una alícuota parte del solvente orgánico (tolueno, 35 mL) y bromuro de tetrabutilamonio (215,9 mg; 0,6697 mmol) fueron cargados en el vaso del reactor. Cantidades conocidas del precursor de Rodio $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (27,5 mg; 0,0558 mmol) y de la sal dipotásica bis(*p*-sulfonatofenil)fenilfosfina (167,0 mg; 0,3348 mmol) fueron pesadas y colocadas en la taza del dispositivo CAC, la cual fue luego montada en la parte superior del recipiente de reacción. Luego, el procedimiento de hidrogenación descrito en la Sección 2.3 fue aplicado utilizando una

solución de avermectina purificada (4,87 g; 5,58 mmol; 25 mL tolueno).

3.3.2 Resultados y discusión

En el caso catalizadores SAP soportados sobre Sílicagel porosa la sílice fue hidratada hasta un 48% en peso, lo cual corresponde a un valor de $\delta \sim 0,95$. Otros valores menores de δ , $\sim 0,7$ y $0,35$ también fueron utilizados. Además, iguales relaciones molares entre las especies e idénticas condiciones de reacción que para los estudios con agregado de aditivos fueron usadas. Sin embargo, a diferencia de aquellos sistemas, conversiones superiores a un 10% no fueron logradas aún al cabo de prolongados tiempos de reacción. Resultó difícil explicar tan bajo nivel de actividad. A modo de especulación se plantea que una baja movilidad de las especies catalíticas, originada por el limitado grado de hidratación, no beneficiaría el contacto entre el sitio activo catalítico y el sitio reactivo del sustrato orgánico el cual se encuentra inmerso en una molécula estéricamente compleja. Además, durante tan prolongados tiempos de reacción el medio acuoso podría evaporarse dejando especies de Rodio insolubles y catalíticamente inactivas.

En el segundo caso, sílice “fumada” no porosa fue utilizada para preparar catalizadores *in-situ* por el método del “autoensamble”. El grado de hidratación elegido fue aproximadamente 60%, manteniendo los componentes catalíticos bajo idénticas condiciones que para el caso anterior. En este sistema la formación de un “gel” tuvo lugar; por lo tanto la conversión resultó tan baja como la hallada para sílices porosas debido a problemas de difusión de las especies en el mismo.

3.4 Comentarios

En el presente estudio ha sido posible lograr una mejora del proceso de hidrogenación catalítica de avermectinas en medio líquido-líquido tomado como referencia (único en la bibliografía abierta). La mejora referida está dada por una significativa reducción de los tiempos de hidrogenación y la utilización de menores cargas de catalizador. La utilización de un agente de transferencia entre fases es necesaria para lograr niveles razonables de

actividad catalítica. Para tal fin, las sales de *bis*-amonio cuaternarias seleccionadas mostraron un excelente desempeño en comparación con el TBAB. Una actividad catalítica similar, o levemente mayor, que la obtenida con TBA fue posible con dichas sales en concentraciones mil veces menores. Bajo las condiciones ensayadas, relaciones de fases agua/tolueno próximas a 20:80 resultaron ser óptimas, y una significativa reducción del tiempo de hidrogenación fue obtenida mediante la adición de un surfactante no iónico común (Tween 80) en concentraciones menores a la CMC. La utilización de catalizadores de transferencia inversa de fases, más precisamente β -ciclodextrina, favoreció el incremento de la actividad catalítica, pero sin alcanzar los niveles logrados con surfactante Tween 80, cuyo costo es significativamente menor. La utilización de trifenilfosfina como co-ligando condujo a la mayor actividad catalítica pero lamentablemente pérdidas de Rodio del 10-30% fueron detectadas. Bajo las condiciones experimentadas, la utilización de catalizadores SAP resultó ser un fracaso no esperado.

A pesar de las mejoras obtenidas para el sistema líquido-líquido, no fue posible reducir los tiempos de hidrogenación a los característicos de la catálisis en fase homogénea, posiblemente por las limitaciones que pueden originarse en la elevada lipofilidad e impedimentos estéricos que caracterizan a esta lactona macrocíclica. Además, se observó una disminuida capacidad de reuso de las especies catalíticas. Visualizando que la resolución de los problemas observados, si fuese posible, en el mejor de los casos posibilitaría aproximar el desempeño del actual proceso en fase homogénea, la reorientación de la investigación para profundizar el conocimiento del sistema homogéneo y contribuir a su mejora fue decidida. Las contribuciones realizadas en tal sentido serán evidenciadas con el desarrollo de los próximos dos Capítulos.

*"No vayas adonde te lleva el camino.
ve, en cambio, por donde no hay
camino y deja una huella..."*

Ralph W. Emerson

CAPÍTULO 4

Hidrogenación con Complejos Rodio-Fosfinas bajo Catálisis Homogénea

4.1 Introducción

A riesgo de ser reiterativo, vale destacar que muy pocos intentos orientados a mejorar el proceso de hidrogenación desarrollado originalmente por Chabala y colab. (1980a-b) han sido dados a conocer en la literatura abierta. Más aún, ninguno de ellos introdujo mejoras significativas a través del uso de nuevos sistemas catalíticos. Todas las propuestas han sido reivindicadas en Patentes de Invención, las cuales proveen una escasa información, muchas veces reducida a recetas. Por otra parte, la expiración de la patente original dio lugar a una mayor competencia por la aparición de nuevos jugadores en el mercado, determinando un precio de la ivermectina que está en baja desde entonces. Contrapuestamente, el rodio ha cotizado en alza. Por lo tanto, el desarrollo de un proceso mejorado ha recobrado importancia porque las producciones más costosas quedarán rápidamente fuera de mercado.

Como ha sido argumentado en el Capítulo 3, la hidrogenación de avermectinas en medio heterogéneo bifásico aún no ha presentado ventajas en comparación con la conducida en medio homogéneo. En este contexto, la búsqueda de nuevas alternativas bajo catálisis homogénea podría resultar la llave para lograr una mejora del actual proceso industrial. Para una racional búsqueda de nuevos complejos del tipo RhClL_3 y condiciones operativas, la combinación de conocimientos fundamentales de catálisis con complejos de metales de transición con herramientas de la ingeniería de las reacciones químicas resulta ser esencial. En el presente Capítulo, la cinética de la hidrogenación homogénea de avermectina con diversos complejos de Rh preformados y/o formados *in-situ* es estudiada como paso primario hacia la búsqueda de alternativas más eficientes.

El estudio se organiza en dos partes. La primera parte está focalizada en el método referencial de hidrogenación homogénea, profundizando el estudio del comportamiento cinético con las variables de operación. La segunda parte está centrada en el análisis y la evaluación de la cinética de hidrogenación con catalizadores sintetizados *in-situ* en el medio de reacción,

con el propósito de estudiar nuevos catalizadores evitando las dificultades que la preformación de los mismos plantea. Así, el proceso de hidrogenación con la simultánea formación del catalizador de Wilkinson a partir de dos típicos precursores de Rh[I] y trifenilfosfina es estudiado. Luego, diferentes fosfinas para ser usadas como ligandos en complejos RhClL_3 fueron seleccionadas y sus efectos sobre la cinética de la síntesis *in-situ* de los mismos tanto como sobre el ciclo catalítico fueron evaluados a fin de proveer alternativas más eficientes que el uso del catalizador de Wilkinson preformado.

4.2 Hidrogenación con catalizador de Wilkinson preformado comercial

El catalizador de Wilkinson preformado comercial fue el sistema seleccionado para iniciar el desarrollo de una plataforma de conocimientos básicos y específicos para los fines planteados. Datos cinéticos confiables fueron generados habida cuenta de la falta de los mismos, para abordar finalmente el modelado cinético del sistema.

4.2.1 Experimental

Materiales

Avermectina B_1 (pureza > 98,75%; B_{1a} >94,5% y B_{1b} >4,25%) fue obtenida por purificación de Avermectina comercial de acuerdo a la técnica descrita en la Sección 2.4. Hidrógeno (UHP grado, pureza > 99,999%) fue pasado a través de una unidad Deoxo y una columna de secado previo a su uso. El catalizador $\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ (pureza > 99,99%) fue provisto por Aldrich y usado como tal. Tolueno (Cicarelli, puriss. p.a.) fue usado como solvente en el medio de reacción.

Procedimiento experimental

Los detalles del método analítico y procedimiento experimental pueden ser encontrados en las Secciones 2.2 y 2.3.

Condiciones operativas

Los ensayos fueron llevados a cabo cubriendo un amplio rango de condiciones operativas. El diseño experimental comprendió ensayos cinéticos isotérmicos en el rango 25-55 °C, e isobáricos dentro del rango de presión de hidrógeno 1,2-4,2 atm. La concentración inicial del sustrato fue variada entre $(0,5-7,0) \times 10^{-2}$ mol L⁻¹, y la carga de catalizador en el rango 0,75-7,25 % mol catalizador/mol sustrato.

4.2.2 Resultados y discusión

Efecto de la transferencia de hidrógeno en la interfaz gas-líquido

Especial cuidado fue puesto para asegurar que la velocidad de transferencia de gas hidrógeno al medio líquido de reacción no afecte la cinética intrínseca de la hidrogenación. Para este propósito, un estudio experimental específico no pudo ser obviado puesto que la resistencia a la transferencia de materia gas-líquido está determinada por las características del sistema de agitación y la configuración del recipiente de reacción, tanto como por las propiedades fisicoquímicas del medio bifásico gas-líquido. En efecto, la presencia de un sustituyente disacárido en la posición C₁₃ de la lactona macrocíclica confiere a la molécula de avermectina una estructura anfifílica, y entonces, alguna actividad como agente de superficie podría promover la formación de área interfacial. Además, la configuración del recipiente de reacción no es estándar debido a la presencia del sensor de temperatura, el conducto de ingreso de hidrógeno y muestreo, la serpentina de refrigeración, y el dispositivo CAC. Dadas estas particularidades, valores experimentales de la resistencia podrían ser más confiables que los basados en correlaciones. Así, los valores del coeficiente de transferencia de materia y de la caída de la concentración de hidrógeno en la interfaz gas-líquido fueron estimados experimentalmente, bajo condiciones de reacción exigentes.

La resistencia gas-líquido fue determinada a partir de datos de velocidad inicial de hidrogenación para diferentes cargas de catalizador, aplicando una técnica previamente publicada [Zgolicz y colab., 2005]. Como

será descrito, el sistema exhibe cinéticas de orden un medio respecto de la carga de catalizador y primero respecto de la concentración de olefina. Un pseudo-orden menor que uno es observable para la concentración de hidrógeno disuelto. Consiguientemente, las ecuaciones acopladas de las velocidades iniciales de transferencia de hidrógeno a través de la interfaz gas-líquido y de hidrogenación en fase líquida pueden ser convenientemente combinadas de la siguiente manera

$$\frac{[H_2^*]}{R_H^0} = \frac{1}{k_b a_b} + \frac{(1 + K_1 [H_2^0])^{0.5}}{k [O^0]} \frac{1}{[Rh]_T^{0.5}} \quad (4.1)$$

donde $k_b a_b$ es el coeficiente global de transferencia de materia gas-líquido, K_1 y k pseudo-constantes cinéticas. Para ensayos llevados a cabo usando las mismas concentraciones iniciales de hidrógeno y olefina, una representación gráfica de los valores experimentales de $[H_2^*]/R_H^0$ en función de $1/[Rh]_T^{0.5}$ debería delinear una recta. La ordenada al origen indica la resistencia a la transferencia de hidrógeno gas-líquido (R_b), y la pendiente la resistencia a la reacción química (R_c).

Bajo las condiciones experimentales establecidas, la correlación lineal obtenida a 25, 40, y 55 °C puede ser observada en la Figura 4.1. Las velocidades iniciales de reacción fueron calculadas siguiendo el procedimiento descrito en el Apéndice 2.2. Los valores de la concentración de hidrógeno disuelto en el medio de reacción, fueron calculados a partir de datos de solubilidad de hidrógeno en tolueno [Connolly, 1962; Thompson y Edmister, 1965]. Valores indicativos de la resistencia gas-líquido pudieron ser estimados mediante regresión lineal en forma confiable a partir de la buena correlación entre los datos experimentales y la Ecuación (4.1).

La Tabla 4.1 resume los valores obtenidos de las resistencias R_b y R_c . Se cumple que $R_c \gg 10R_b$, indicando que la resistencia a la transferencia gas-líquido es mucho menor que la correspondiente a la reacción química. Los valores resultantes de $k_b a_b$ son $1,54 \times 10^{-2}$; $2,19 \times 10^{-2}$; y $2,79 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$, a 25, 40, y 55 °C respectivamente. Los valores de la relación entre la máxima velocidad inicial de reacción y la máxima velocidad de transferencia de

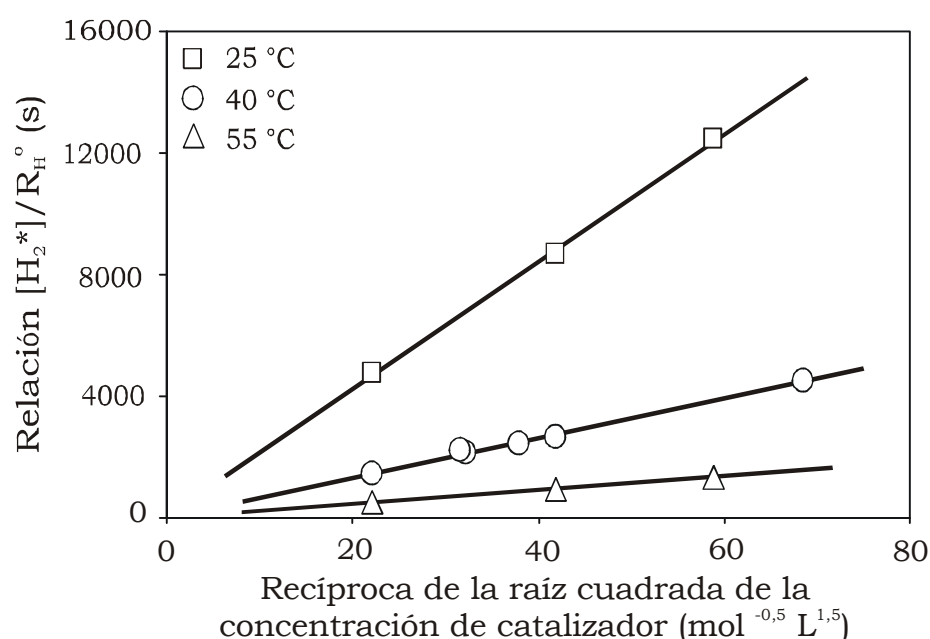


Figura 4.1 Determinación de la resistencia gas-líquido para la transferencia de hidrógeno a diferentes temperaturas. Concentración inicial de olefina $2,96 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹. Presión de hidrógeno 2,7 atm. Velocidad de agitación 750 r.p.m.

Tabla 4.1 Estimación de resistencia a la transferencia de hidrógeno en la interfaz gas-líquido (#)

carga de catalizador (%)	T (°C)	R_b (s)	Inicial R_c (s)	Mínimo R_b/R_c	$K_b a_b \times 10^2$ (s ⁻¹)	Máximo $1 - [H_2]/[H_2^*]$ (%)
1,03	25	64,63	12.326,00	190,72	1,54	0,52
2,05	25	64,63	8.747,49	135,35	1,54	0,75
7,26	25	64,63	4.645,79	71,88	1,54	1,36
0,76	40	45,53	4.445,97	96,65	2,19	1,01
2,05	40	45,53	2.709,06	59,50	2,19	1,72
2,53	40	45,53	2.462,78	54,09	2,19	1,87
3,52	40	45,53	2.086,88	45,83	2,19	2,12
3,55	40	45,53	2.054,48	45,12	2,19	2,03
7,26	40	45,53	1.438,78	31,60	2,19	3,15
1,03	55	35,84	1.285,79	35,87	2,79	2,70
2,05	55	35,84	912,49	25,46	2,79	3,80
7,26	55	35,84	484,63	13,52	2,79	6,82

(#) Ensayos realizados en las siguientes condiciones: Concentración inicial de olefina $2,96 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹. Presión de hidrógeno 2,7 atm. Velocidad de agitación 750 r.p.m.

hidrógeno, $[1 - [H_2]/[H_2^*]]$, están dentro de los rangos 0,005-0,014, 0,010-0,031, y 0,027-0,068 a 25, 40, y 55 °C, respectivamente. Por lo tanto, unos pocos datos experimentales del conjunto total están moderadamente afectados por la resistencia gas-líquido. Estos presentan una desviación menor que el 6,8%, estando solamente involucrados los primeros datos del ensayo con un 7,26% mol catalizador/mol sustrato, a 55 °C. Sin embargo, para el resto de ellos este indeseable efecto resultó ser prácticamente despreciable debido a que el máximo valor en la caída de la concentración relativa de hidrógeno a través de la interfaz gas-líquido resultó ser menor que 3,8%. En consecuencia, una velocidad de agitación de 750 r.p.m. fue suficiente para considerar al medio de reacción saturado con hidrógeno durante el transcurso de la hidrogenación.

Dependencia funcional de la velocidad de reacción

Como primera aproximación, la dependencia funcional de la cinética de hidrogenación con las condiciones de reacción fue estudiada a partir de datos de velocidad inicial de hidrogenación.

(a) Efecto de la concentración de avermectina

Los resultados son presentados en la Figura 4.2. Tanto las velocidades iniciales en función de la concentración de sustrato como las recíprocas exhiben una dependencia lineal en el rango de concentraciones indagadas (Figura 4.2.a-b). Sin embargo, experiencias realizadas con concentraciones 10 veces mayores de avermectinas no mostraron el aumento de velocidad esperado, sugiriendo un signo de sobresaturación. Esta funcionalidad esta de acuerdo con la encontrada para olefinas simples, y sugiere una dependencia similar a la propuesta en trabajos pioneros [Osborn y colab., 1966].

(b) Efecto de la concentración de hidrógeno

Los resultados son presentados en la Figura 4.3. Una dependencia no-lineal con la concentración de hidrógeno disuelto es observable (Figura 4.3.a). Lo mismo sucede con las recíprocas (Figura 4.3.b). Esto indica una

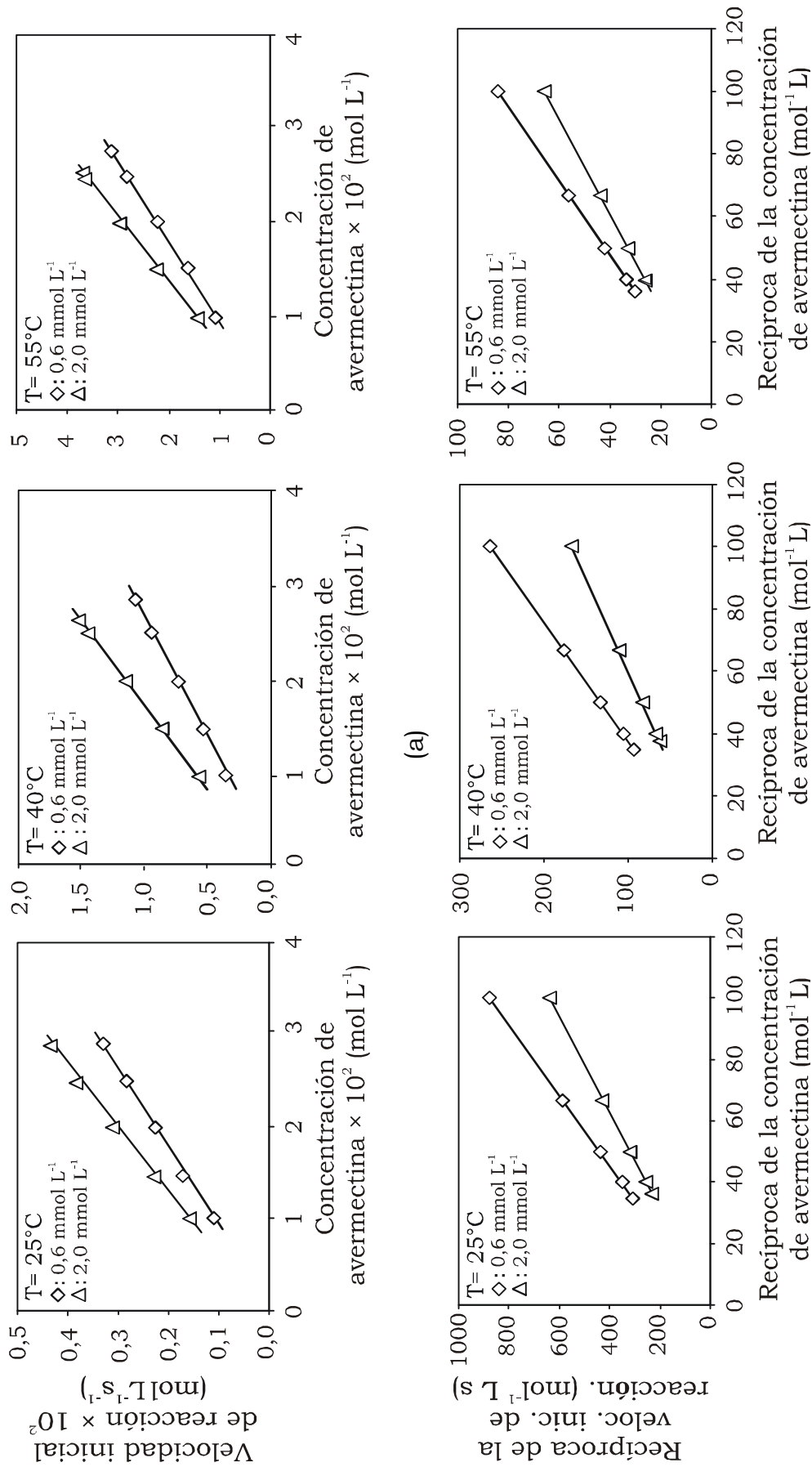


Figura 4.2 Dependencia de la velocidad de hidrogenación con la concentración de avermectina en el rango (1,00-2,95) × 10⁻² mol L⁻¹ a 25, 40, y 55 °C, dos cargas de catalizador 0,6 y 2,0 mmol L⁻¹, y presión de hidrógeno constante 2,7 atm. (a) velocidad vs concentración de olefina, (b) 1/velocidad vs 1/ concentración de olefina.

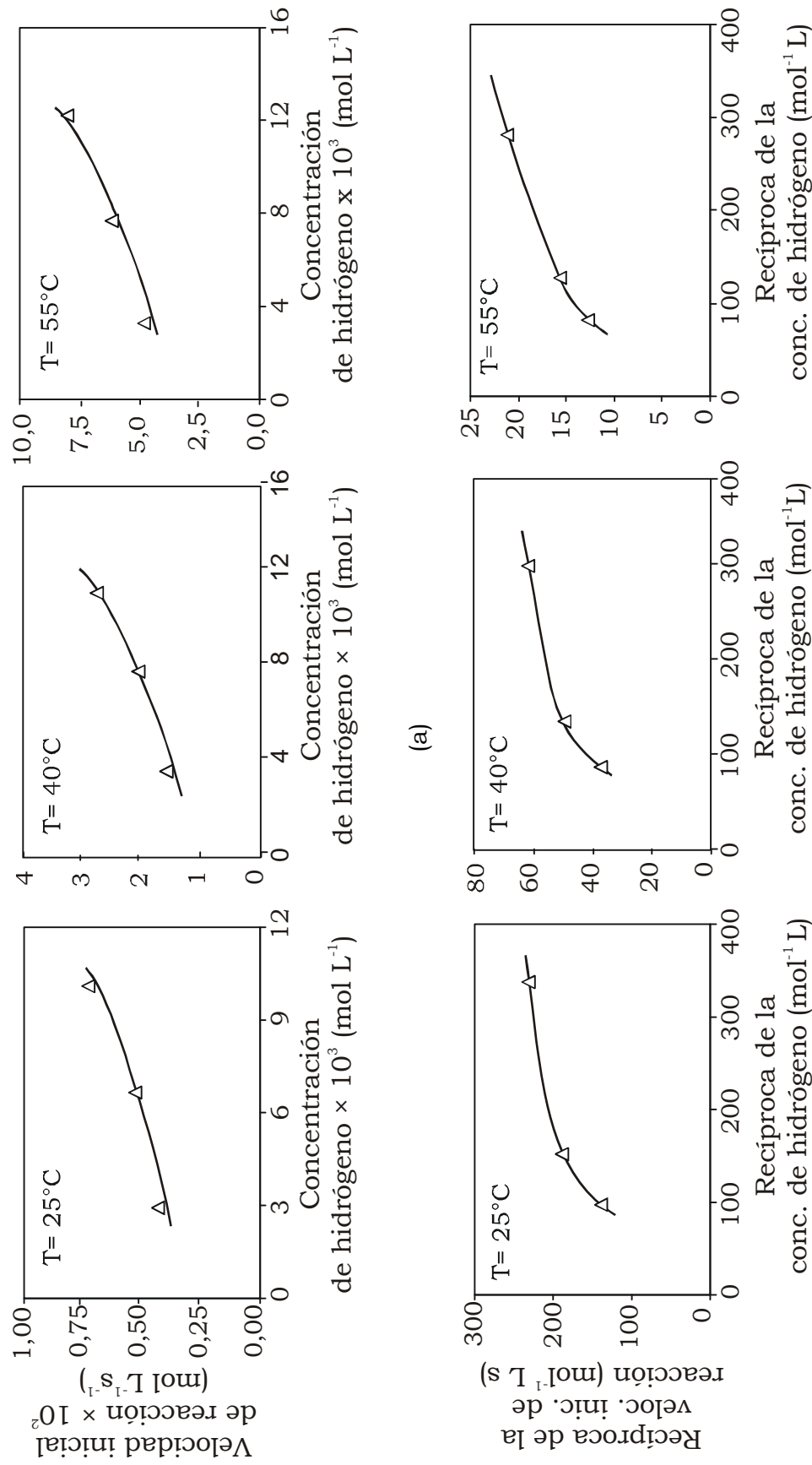


Figura 4.3 Dependencia de la velocidad de hidrogenación con la presión de hidrógeno en el rango 1,23-4,23 atm, a 25, 40, y 55 °C, manteniendo constante la concentración inicial de avermectina $2,96 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ y carga de catalizador 7,25 % mol catalizador/mol sustrato. (a) velocidad vs concentración de hidrógeno, (b) 1/velocidad vs 1/ concentración de hidrógeno.

cinética de orden menor que uno respecto a la concentración de hidrógeno, y una relación de la velocidad más compleja con esta variable.

(c) Efecto de la concentración de catalizador

Los resultados son presentados en la Figura 4.4. Una dependencia no-lineal fue encontrada como puede ser observado en la Figura 4.4.a. Habida cuenta que la catálisis con complejos homogéneos generalmente involucra una serie de etapas elementales de reacción, el orden de tales reacciones generalmente no es simple y una dependencia compleja con la carga de catalizador es común de ser encontrada [Nakamura y Tsutsui, 1980-c]. En el caso de este sistema, la curva es suave y además no presenta el característico quiebre observado para ciclohexenos estéricamente no impedidos y olefinas cortas [O'Connor y Wilkinson, 1968 y 1969]. Inesperadamente, la velocidad de hidrogenación resultó estar gobernada por una precisa dependencia de orden un medio respecto de la concentración de catalizador en todo el rango comprendido entre bajas y altas cargas (Figura 4.4.b). Por lo tanto, la usual explicación de una posible dimerización o reasociación del catalizador de Wilkinson a altas concentraciones [Osborn y colab., 1966], o de un posible cambio de mecanismo desde una especie activa a otra menos activa o inactiva como ha sido sugerido para $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ y $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ y olefinas cortas [O'Connor y Wilkinson, 1968 y 1969], no pareciera ser aplicable al presente caso. Dada la forma suave de la curva en todo su desarrollo, a nuestro entender, una explicación más convincente consiste en atribuir el comportamiento cinético observado a una disociación simple no instantánea de la especie precursora catalítica, como será discutido en la Sección 5.2.

(d) Efectos de la temperatura, presión y carga de catalizador sobre la selectividad

Los porcentajes de ivermectina y tetrahidrogenados (3,4-dihidro-ivermectina) resultantes de la hidrogenación de ivermectina purificada y no purificada son mostrados en la Tabla 4.2. Aunque la selectividad decreció levemente con la temperatura, las exigencias de un contenido máximo del

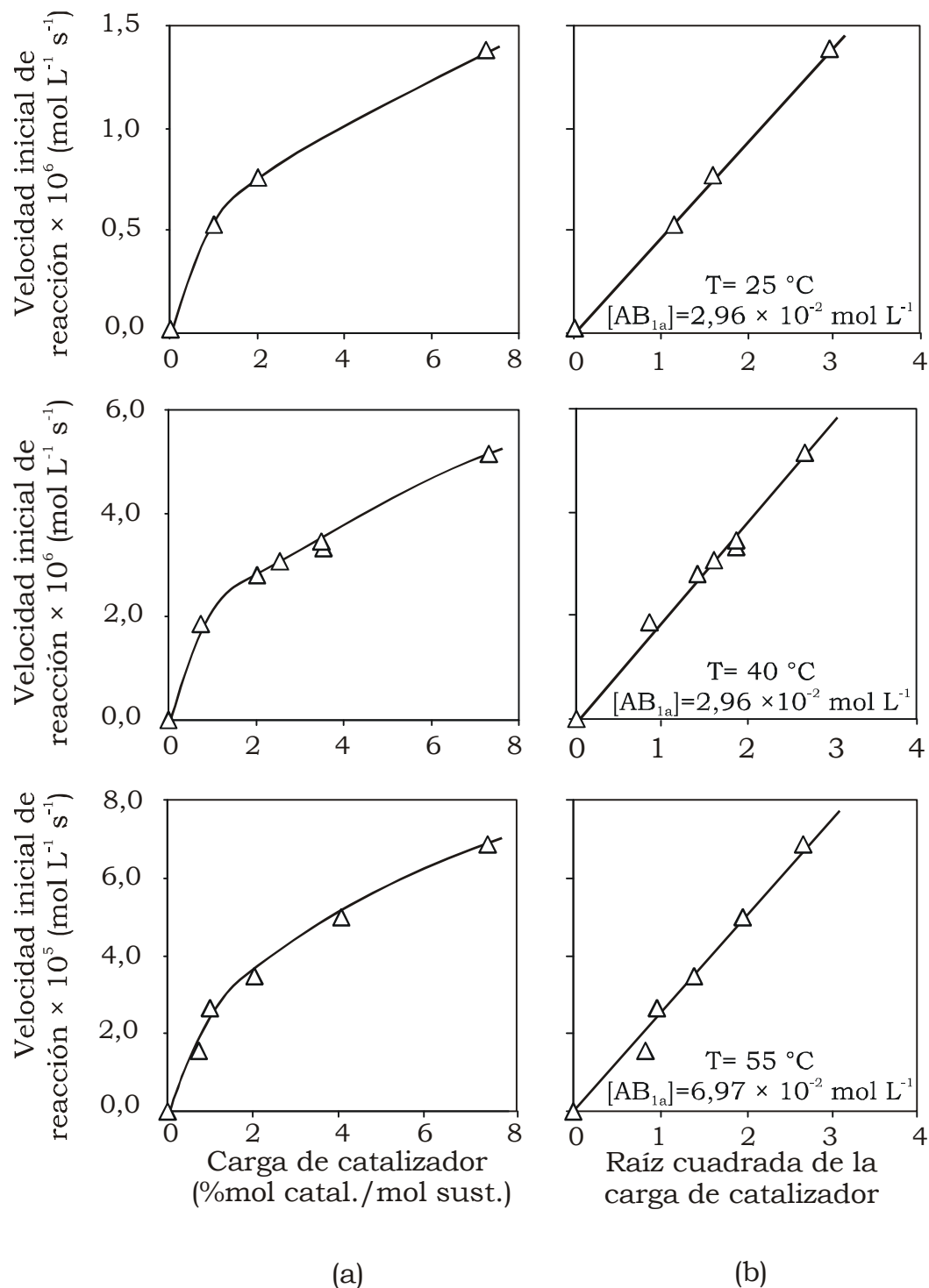


Figura 4.4 Dependencia de la velocidad de hidrogenación con la carga de catalizador en el rango 0,75-7,25 % mol catalizador/mol sustrato, a 25, 40, y 55 °C; y 2,7 atm. (a) velocidad inicial de reacción vs. carga de catalizador, (b) velocidad inicial de reacción vs. raíz cuadrada de la carga de catalizador.

Tabla 4.2 Selectividad hacia la formación de ivermectina y compuestos tetra-hidrogenados (#)

Temp. (°C)	Conversión (%)	Ivermectina (%)	Tetrahidrogenados (%)	Avermectina
25	98,50	89	1,9	purificada
40	98,90	91	2,4	purificada
55	98,45	92	2,9	purificada
55	80,00	81	8,6	no-purificada

(#) Presión de hidrógeno 2,7 atm. Carga de catalizador 2 % mol catalizador/mol sustrato. Concentración inicial de avermectina $2,96 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹.

2-3% de compuestos tetra-hidrogenados para certificación de ivermectina de calidad son cumplidas bajo típicas condiciones de hidrogenación usando avermectina purificada; empero no para avermectina comercial sin purificar debido a procesos simultáneos de inactivación y pérdida de selectividad. Estos resultados destacan aún más la importancia del proceso de purificación desarrollado.

4.2.3 Comentarios

Hasta aquí pueden ser destacadas las siguientes características. Las velocidades iniciales de hidrogenación en función de la concentración de sustrato exhibieron una dependencia lineal, empero respondieron a una cinética de orden menor que uno respecto de la concentración de hidrógeno. El efecto de la carga de catalizador sobre la velocidad de hidrogenación fue ciertamente inesperado. Una dependencia no-lineal, exactamente de orden un medio, fue encontrada tal como surge del excelente ajuste de los datos de velocidad inicial de hidrogenación con la raíz cuadrada de la carga de catalizador. A partir de esta observación se sugiere que dicho comportamiento es consistente con la existencia de una disociación simple no instantánea de la especie precursora catalítica, como será fundamentado a partir del modelado cinético del sistema.

En cuanto a proyecciones de interés tecnológico queda demostrado que las técnicas de purificación e hidrogenación presentadas en el Capítulo

2 permiten una significativa reducción de la cantidad de catalizador y alcanzar una alta selectividad. Cargas de 0,75 % mol catalizador/mol sustrato como las experimentadas exitosamente son muy adecuadas para procesos industriales. Por otro lado, la selectividad obtenida combinando los procesos de purificación e hidrogenación es suficientemente alta para que la bioactividad de la ivermectina cumpla con las exigencias de calidad vigentes para su comercialización.

4.3 Hidrogenación con el catalizador de Wilkinson sintetizado *in-situ* en el medio de reacción

La síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos es una interesante opción porque evita los procesos de síntesis y purificación del catalizador preformado, con la consiguiente disminución de costos. Una revisión de la bibliografía relacionada con la síntesis *in-situ* del catalizador de Wilkinson revela los siguientes aspectos directamente relacionados con el alcance de la presente contribución. Por una parte, trifenilfosfina y precursores de Rh[I] con lábiles ligandos, $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$, $[\text{RhCl}(1,5\text{-C}_6\text{H}_{10})_2]_2$, o $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$, son usualmente empleados para la preparación *in-situ* del catalizador de Wilkinson [Stern y colab., 1967; Montelatici y colab., 1968; Horner y colab., 1968; O'Connor y Wilkinson, 1969; Chevallier y colab., 1969; Hussey y Takeuchi, 1970]. Sin embargo, el precursor de Rh[I] con ligandos bidentados, $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$, de menor precio en el mercado y usualmente empleado para hidrogenaciones e hidroformilaciones en fase heterogénea [Kuntz, 1976 y 1987, Grosselin y colab., 1991; Juliette y colab., 1997 y 1999], no ha sido utilizado para la preparación del catalizador de Wilkinson en fase homogénea. Por otra parte, la información sobre la cinética intrínseca y el modelado de procesos *in-situ* es muy escasa. Es frecuente encontrar datos cinéticos que evalúan la actividad catalítica de este tipo de especies complejas, a partir de velocidades iniciales de reacción sin la incorporación de aspectos mecanísticos acerca de la síntesis *in-situ* de los catalizadores, ya que, la mayoría de los autores mencionados consideraron una rápida formación del catalizador. Obviamente, no hay información para el sistema

que nos ocupa.

En esta sección, el estudio del comportamiento cinético es extendido a la síntesis *in-situ* de complejos de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ a partir de trifenilfosfina $\text{P}(\text{Ph}_3)_3$ y precursores con ligandos olefinicos monodentados, $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$, y bidentados, $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$. La estructura de ambos precursores está ilustrada en el Esquema 4.1. Las experiencias fueron diseñadas para aportar información que permita analizar el comportamiento cinético del sistema y obtener datos experimentales para el modelado cinético, desacoplando la síntesis de los complejos catalíticos del ciclo catalítico que sustenta el proceso de hidrogenación.



Esquema 4.1 Estructuras moleculares de los precursores de $\text{Rh}[\text{I}]$ (a) Precursor con ligandos olefinicos monodentado, $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$; (b) Precursor con ligandos olefinicos bidentado, $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$

4.3.1 Experimental

Materiales

Avermectina B_1 (pureza >98,75%; B_{1a} >94,5% y B_{1b} >4,25%) fue obtenida a partir de Avermectina comercial de acuerdo a la técnica de purificación descrita en la Sección 2.4. Hidrógeno (UHP grado, pureza > 99,999%) fue pasado a través de una unidad Deoxo y una columna de secado previo a su uso. Los precursores $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$ (98%) y $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ (98%) y la fosfina $\text{P}(\text{Ph}_3)_3$ (99%), fueron provistos por Aldrich y usados como tales. Tolueno (Cicarrelli, puriss. p.a.) fue utilizado como solvente de reacción.

Procedimiento experimental

Para propósitos de comparación, las experiencias fueron llevadas a cabo bajo las mismas condiciones empleadas en el estudio con el catalizador

de Wilkinson preformado comercial, usando cantidades equivalentes de precursor y fosfina para obtener un 2 % mol catalizador/mol sustrato. Cada experimento consistió en la realización de tres etapas consecutivas de hidrogenación llevadas a cabo en el mini-reactor agitado, modificado como fue descrito en la Sección 2.3. La primera etapa consistió en sintetizar los complejos catalíticos simultáneamente con la hidrogenación. Luego, las etapas subsiguientes, segunda y tercera, fueron realizadas con los complejos catalíticos preformados en la etapa primera.

Cantidades precisas del complejo precursor $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})_2]_2$ (45,9 mg; 0,093 mmol) ó $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$ (66,7 mg; 0,093 mmol), y $\text{P}(\text{Ph}_3)_3$ (146,3 mg; 0,558 mmol) fueron pesadas y colocadas en la taza del dispositivo CAC, la cual luego fue montada en la parte superior del recipiente de reacción. Una alícuota parte del solvente orgánico (tolueno, 75 mL) fue agregado al vaso del reactor. Luego de ensamblado y desgasificado el reactor, las cantidades de Rodio precursor y de ligando fueron adicionadas al solvente orgánico mediante el accionamiento del dispositivo CAC. La temperatura y presión de hidrógeno fueron luego incrementadas hasta los valores deseados mientras transcurría la disolución de las especies precursoras catalíticas. Por otra parte, una solución purificada de avermectina (8,125 g; 9,31 mmol; 25 mL tolueno) fue cargada en el dispositivo de adición del sustrato. Después de una estabilización durante 30 minutos, la hidrogenación de la primer etapa fue llevada a cabo procediendo como fue descrito en la Sección 2.3.3. Cuando la conversión de avermectina fue prácticamente total (>98 %), se procedió con la segunda etapa. La cantidad adicional de avermectina para mantener un 2 % mol catalizador/mol sustrato fue disuelta en idéntico volumen de tolueno al extraído en la primera etapa. La solución resultante (6,10 g; 6,97 mmol; 25 mL tolueno) fue cargada en el dispositivo de adición del sustrato y luego adicionada al vaso de reacción sin modificar las condiciones de reacción. Nuevamente, la reacción fue llevada a cabo hasta alcanzar una conversión casi total de avermectina. Finalmente, adicionando una solución de avermectina (4,55 g; 5,21 mmol; 25 mL tolueno), la tercera etapa procedió como la anterior.

4.3.2 Resultados y discusión

Efecto de la transferencia de hidrógeno en la interfaz gas-líquido

Puesto que las máximas velocidades de hidrogenación para estas experiencias fueron similares a las obtenidas con el catalizador de Wilkinson preformado comercial, el efecto del transporte de hidrógeno en la interfaz gas-líquido sobre la velocidad de reacción tampoco fue significativo en virtud de lo analizado en la Sección 4.2.2.

Actividad catalítica del sistema $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2/\text{P}(\text{Ph}_3)_3$

El comportamiento de este sistema fue inesperado. La labilidad del precursor con ligandos olefinicos monodentados podría favorecer la síntesis de los complejos catalíticos, y por ende la cinética de hidrogenación simultánea, pero una fuerte inhibición de la actividad catalítica fue observada. Los resultados están presentados en la Tabla 4.3. Bajo atmósfera de hidrógeno a 2,7 atm y 55 °C, las velocidades iniciales de hidrogenación fueron marcadamente menores que las obtenidas para el catalizador de Wilkinson preformado comercial usando 2% mol catalizador/mol sustrato. Además, la formación de un precipitado negro, insoluble en solventes comunes polares y no-polares fue además corroborada, y la presencia de Rodio metálico en dicho precipitado confirmada por espectroscopia de Emisión Atómica. Estas observaciones sugirieron la formación de compuestos de Rodio inactivos bajo estas condiciones de reacción. En principio, la causa fue atribuida al carácter excesivamente reductor del medio de reacción en comparación con el usado en trabajos previos para la hidrogenación de olefinas simples [Stern y colab., 1967; Montelatici y colab., 1968; Hussey y Takeuchi, 1970]. Se procedió en consecuencia a modificarlo con nitrógeno gaseoso. Una relación $\text{N}_2:\text{H}_2/1:1$ fue ensayada a presión total de 1,36 atm. La formación de partículas metálicas ocurrió en menor extensión, pero los valores esperados de velocidades de reacción no fueron alcanzados (Tabla 4.3, fila 2). Intentos posteriores para preformar el catalizador bajo atmósfera de nitrógeno puro condujeron a la formación de partículas insolubles de color marrón, y una posterior inyección del sustrato

en medio reductor también mostró una cinética de hidrogenación más lenta de lo esperado y presencia de un precipitado negro (Tabla 4.3, fila 3). Estos resultados caracterizaron al precursor $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$ como poco adecuado por su inestabilidad para ser usado en el proceso de hidrogenación de esta lactona macrocíclica.

Tabla 4.3 Velocidades iniciales de hidrogenación para el sistema $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2/\text{P}(\text{Ph}_3)_3$ (#)

Condiciones de operación (1ra. etapa)		Velocidad inicial ($\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$)	
T ($^{\circ}\text{C}$)	P (atm)	1ra etapa	2da etapa
55	2,7 (H_2 puro)	$1,8 \times 10^{-6}$	$8,6 \times 10^{-8}$
25	1,36 ($\text{H}_2:\text{N}_2$ / 1:1)	$1,2 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-8}$
55	2,7 (N_2 puro)	—	$3,0 \times 10^{-8}$ (##)

(#) Concentración inicial de avermectina $6,97 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$. 2% mol catalizador/mol sustrato sobre la base de Rodio adicionado. Temperatura para la 2da etapa 55°C . Presión de hidrógeno para la 2da etapa 2,7 atm.

(##) 12 horas de preformación del catalizador en atmósfera de N_2 .

Actividad catalítica del sistema $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2/\text{P}(\text{Ph}_3)_3$

El comportamiento de este sistema presentó características cinéticas bien diferenciadas entre la etapa en la cual transcurre la síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos en forma simultánea a la hidrogenación y las dos subsiguientes reducciones llevadas a cabo con los complejos formados previamente. Los perfiles de concentración de avermectina vs. tiempo de reacción durante tres etapas consecutivas están representados en la Figura 4.5. La formación total de los complejos al cabo de la primer etapa puede ser inferida a partir de la similitud de las dos etapas posteriores. Además, el extenso período de hidrogenación de la primer etapa en comparación, sugiere una síntesis lenta del catalizador. Una simple inspección revela cambios en el régimen limitante de la velocidad del proceso durante la primera etapa, a saber: (i) uno inicial controlado por la velocidad de síntesis del catalizador debido a una incipiente formación de los complejos y la presencia de una alta concentración de sustrato olefinico; (ii) uno intermedio

gobernado por similares velocidades de síntesis del catalizador y de hidrogenación del sustrato olefinico, a concentraciones intermedias de ambos; y (iii) otro final controlado por la velocidad de hidrogenación en virtud de una completa síntesis de los complejos catalíticos y una baja concentración de sustrato olefinico. En cambio, los perfiles de las etapas segunda y tercera son idénticos entre sí y similares a los obtenidos con el catalizador de Wilkinson preformado comercial para 2% mol catalizador/mol sustrato. A diferencia del precursor $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$, la conversión del precursor $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ es prácticamente cuantitativa hacia complejos activos, y sin pérdida apreciable de actividad catalítica durante las subsiguientes etapas de hidrogenación. Este comportamiento torna atractivo la utilización del precursor con ligandos olefinicos bidentados, pero tiene como desventaja tan prolongado período de inducción durante el inicio de la primera etapa de hidrogenación.

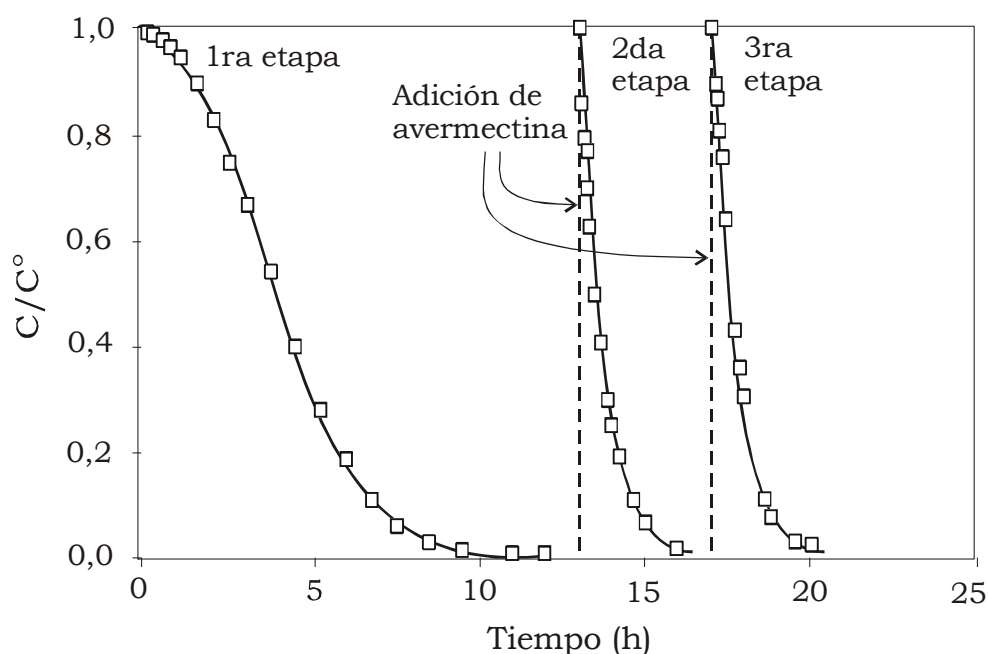


Figura 4.5 Sucesivas etapas de hidrogenación de avermectinas B_{1a} para el sistema $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2/\text{P}(\text{Ph}_3)$ obtenidas por múltiples inyecciones del sustrato. Temperatura $55\text{ }^\circ\text{C}$. Presión de hidrógeno $2,7\text{ atm}$. Concentración inicial de avermectina B_{1a} $9,3 \times 10^{-2}\text{ mol L}^{-1}$, $6\text{ mol fosfina/mol Rh precursor}$; $1\text{ \% mol Rh precursor/mol sustrato}$.

Comparación de los sistemas $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2/\text{P}(\text{Ph}_3)_3$ y $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2/\text{P}(\text{Ph}_3)_3$

A diferencia de lo encontrado para la hidrogenación de olefinas simples bajo condiciones suaves de reacción [Montelatici y colab., 1968; Hussey y Takeuchi, 1970], la utilización del sistema $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2/\text{P}(\text{Ph}_3)_3$ presentó importantes limitaciones. Al menos dos factores podrían causar este indeseable comportamiento. En primer lugar, la hidrogenación de esta lactona macrocíclica exige realizar la síntesis de los complejos catalíticos a temperaturas y concentraciones de hidrógeno disuelto más altas (unas tres veces) que las usadas para la hidrogenación de olefinas simples. Como la *per se* alta labilidad del complejo monodentado $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]$ resultó tanto mayor cuanto más reductor es el medio de reacción, reacciones indeseables que conducen a la formación de compuestos de Rodio inactivos ocurren inevitablemente. Así, una adición de hidrógeno al precursor monodentado es probable que produzca la hidrogenación del ligando cicloocteno dejando libres sitios solvatados antes de que la sustitución por ligandos fosfina tenga lugar. En ausencia de ligandos estabilizantes, la reducción del Rodio puede tener lugar en alguna extensión compitiendo con la síntesis de los complejos catalíticos [James y Rempel, 1968; James y colab., 1968; James y Ng, 1970; Baxley y colab., 1997]. Aún a presiones de hidrógeno menores que una atmósfera, este fenómeno ocurre en cierta extensión evidenciando que en este caso el medio de reacción no resulta inerte para el precursor monodentado $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]$. En segundo lugar, la avermectina se hidrogena más lentamente que las olefinas cortas con el catalizador de Wilkinson. Los valores de las constantes cinéticas de hidrogenación resultaron ser aproximadamente un 20-40 % menores que los reportados para olefinas simples como ciclohexeno [Zgolicz y colab., 2005]. Ya que, cuanto más prolongado es el período de hidrogenación, más significativa puede resultar la desactivación de los complejos catalíticos, esta desactivación no fue evidenciada en los trabajos con olefinas simples, pero sí, para la hidrogenación de avermectinas. Esta inevitable conjunción del medio de reacción fuertemente reductor con períodos de hidrogenación más prolongados en comparación con aquellos imperantes en la hidrogenación de

olefinas simples, puede actuar en detrimento de las posibilidades de un uso del lábil precursor con ligandos olefinicos monodentados $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$. Por lo tanto, el estudio de esta alternativa no fue profundizado.

En cambio, el precursor con ligandos olefinicos bidentados $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ no evidenció formación de compuestos de Rodio inactivos. Más aún, la posibilidad de reutilización *in-situ* de los complejos catalíticos fue corroborada al menos para tres sucesivas reacciones de hidrogenación. Esta atractiva posibilidad presentó como desventaja una cinética de formación *in-situ* de los complejos catalíticos demasiado lenta. Como será luego corroborado, la presencia de avermectina en el medio de reacción podría dar lugar a reacciones de competencia entre esta lactona macrocíclica y la trifenilfosfina por el centro metálico, las cuales podrían actuar como paso limitante de la velocidad de hidrogenación.

4.3.3 Comentarios

En virtud del buen desempeño relativo, el precursor con ligandos olefinicos bidentados $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$, donde COD = C_8H_{12} , fue adoptado para realizar posteriores estudios orientados a estudiar el efecto de diferentes fosfinas sobre la velocidad de hidrogenación, y seleccionar aquella que provea una mayor actividad catalítica que la obtenida con la trifenilfosfina.

4.4 Estudio comparativo de la hidrogenación con catalizadores del tipo RhClL_3 formados *in-situ* en el medio de reacción

La influencia de ligandos fosfinas sobre la actividad catalítica de reacciones de hidrogenación selectiva con complejos de Rodio ha sido investigada en numerosos estudios que emergieron en años subsiguientes al desarrollo del catalizador de Wilkinson [Stern y colab., 1967; Montelatici y colab., 1968; Horner y colab., 1968; O'Connor y Wilkinson, 1969; Chevallier y colab., 1969; Hussey y Takeuchi, 1970]. Por ende, la importancia de las mismas como ligandos moduladores de la reactividad del metal catalítico es bien conocida y está ampliamente documentada en la literatura referida a la química de coordinación [Thorsteinson y Basolo, 1966; James, 1973;

Tolman, 1977; Schenkluhn y colab., 1979; Parshall, 1980; Cotton y colab., 1981, Alyea y Meek; 1982; Pignolet, 1983; Atwood y colab., 1983; Wood y Garrow, 1984; Bush y Angelici, 1988; Levanson, 1990; Wilson y colab., 1993; McAuliffe y Mackie, 1994; Alyea y Song, 1995; Sharp, 1995; Huang y colab., 1998]. Para simplificar esta presentación, una breve revisión de los principales conceptos que guiaron esta parte del trabajo está presentada en el Apéndice 4.1.

En general los estudios han sido realizados con olefinas simples tales como 1-hexeno, ciclohexeno, ó estireno, y el efecto de la naturaleza de fosfinas terciarias en complejos de Rodio ha sido estudiado a partir de soluciones catalíticas obtenidas generalmente *in-situ* por tratamiento de lábiles complejos de Rh [I] con una amplia variedad de fosfinas, variando sus relaciones molares. Sin embargo, tal como se mencionó en la sección anterior, en la mayoría de los casos, el precursor de ligandos olefínicos monodentado fue utilizado [Montelatici y colab., 1968; O'Connor y Wilkinson, 1969; Hussey y Takeuchi, 1970], y la actividad catalítica ha sido evaluada a partir de velocidades iniciales de reacción y sin abordar el modelado cinético sobre la base de secuencias elementales de reacción que incluyan información sobre la síntesis *in-situ* del catalizador. Por otro lado, no hay información sobre este tipo de estudio con el precursor de ligandos olefínicos bidentado seleccionado, y aunque alguna evidencia de una síntesis lenta de especies catalíticas existe con este precursor [Sinou y Safi, 1991; Baxley y colab., 1997; Richter y colab., 2000], ningún estudio explora el modelado cinético incluyendo la síntesis *in-situ* del catalizador. Nuevamente, esta limitación de información básica fue determinante para realizar el presente estudio.

Datos cinéticos fueron generados para estudiar el efecto de fosfinas del tipo $P(L_3)_3$ sobre la síntesis de los complejos catalíticos tanto como sobre el ciclo catalítico. Un objetivo adicional fue aportar información tanto sobre mecanismos de síntesis *in-situ* de catalizadores como para modelar el sistema con esquemas de reacción que describan los procesos simultáneos de síntesis e hidrogenación. Se eligieron ligandos funcionalizados que se

encuentran disponibles comercialmente o que resultan de procesos sintéticos de menor complejidad. Ligandos isostéricos derivados de trifenilfosfinas con distintos grupos *p*-sustituídos donores y dadores de electrones fueron seleccionados para analizar los efectos electrónicos, sobre la actividad catalítica. Ligandos no-isostéricos fueron complementariamente seleccionados para evaluaciones en ambientes estéricos diferentes. Además, alquilfosfinas y aminofosfinas fueron elegidas con la expectativa de que pudieran aportar alguna mejora al proceso de recuperación o reuso de los catalizadores. Finalmente, un sistema catalítico homogéneo más eficiente que el referencial fue seleccionado.

4.4.1 Experimental

Materiales

Avermectina B₁ (pureza > 98,75%; B_{1a}>94,5% y B_{1b}>4,25%) fue usada previa purificación. Hidrógeno (UHP grado, pureza > 99,999%) fue pasado a través de una unidad Deoxo y una columna de secado previo a su uso. El precursor RhCl(C₈H₁₂)₂ (98%), y las fosfinas de alta pureza: trifenilfosfina, tris(*p*-metoxifenil)fosfina, tris(*p*-clorofenil)fosfina, tris(*p*-tolil)fosfina, difenil-2-piridilfosfina, 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfinidene, etildifenilfosfina, trifenilfosfito, trifenilarsina, fueron provistos por Aldrich y usados como tales. Aminofosfinas (difenilmorfolinafosfina, difenilpiperidinafosfina, difenilpirrolidinafosfina), fueron sintetizadas de acuerdo a técnicas reportadas en la bibliografía y modificadas convenientemente como es descrito en el Apéndice 4.2. Tolueno (Cicarrelli, puriss. p.a.) fue utilizado como solvente de reacción.

Síntesis in-situ de los catalizadores RhClL₃ y procedimiento experimental

La síntesis *in-situ* de los distintos complejos catalíticos fue llevada a cabo siguiendo la técnica descrita en la Sección 4.3.1. Particularmente, una cantidad precisa del complejo precursor [RhCl(COD)]₂ (45,9 mg; 0,093 mmol), y 0,558 mmol de las correspondientes fosfinas fueron pesadas. Luego, procedimientos similares a los utilizados para la hidrogenación con

formación *in-situ* del catalizador de Wilkinson fueron aplicados. En esta parte del estudio, trifenilfosfina no modificada fue utilizada como un ligando de referencia.

4.4.2 Resultados y discusión

Actividad catalítica de sistemas [RhCl(COD)]₂/aminofosfinas, alquifosfinas, arsinas, y trifenilfosfito

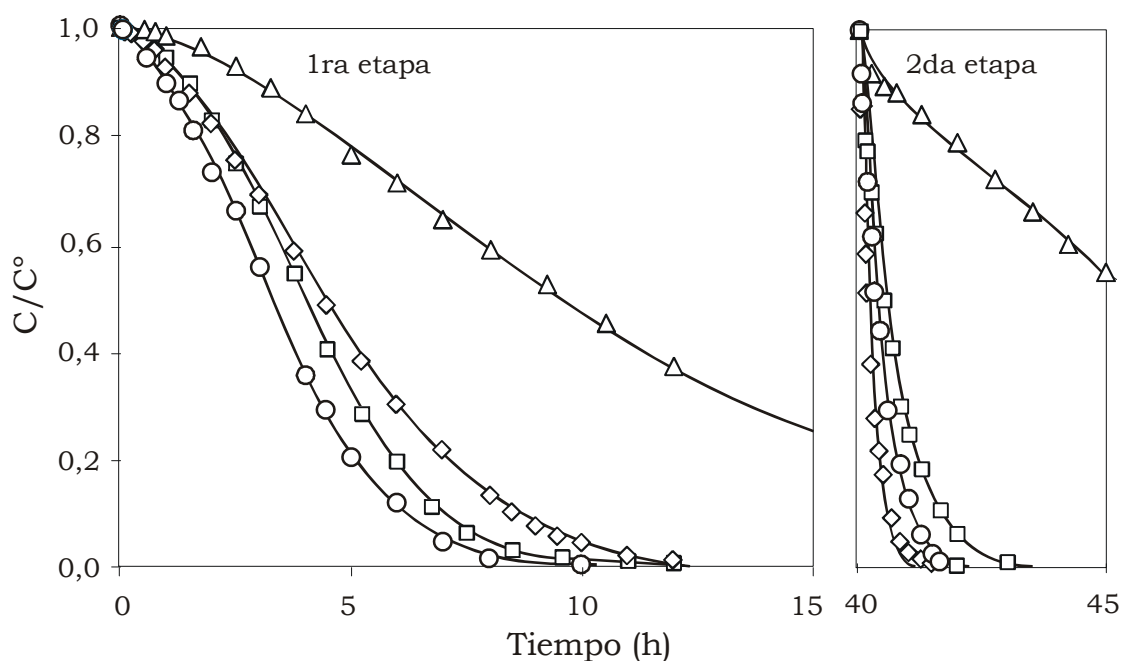
Para [RhCl(COD)]₂ como dímero precursor, y etildifenilfosfina, difenil-2-pyridilfosfina, trifenilfosfito, y trifenilarsina como ligandos, no se detectó actividad catalítica alguna al cabo de varias horas de iniciada la primera etapa de hidrogenación. Asimismo, los resultados obtenidos con este precursor de Rodio bidentado y varias aminofosfinas: difenilmorfolinafosfina, difenilpiperidinafosfina, difenilpirrolidinafosfina, y 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfinideno, indicaron una muy pobre actividad catalítica al cabo de varias horas con conversiones de sustrato menores que el 10%. Este comportamiento fue inesperado porque estas fosfinas son potencialmente más donoras que las trifenilfosfinas *p*-sustituidas con grupos donores de electrones [Tolman, 1977].

La falta de actividad observada para ligandos como trifenilfosfito y trifenilarsina puede ser explicada si se considera la fuerte capacidad π -aceptora del mismo [Osborn y colab., 1966] o la formación de dihidruros irreversibles [Mague y Wilkinson, 1966], respectivamente, más que por una síntesis lenta de los complejos. Por el contrario, la baja conversión obtenida con las aminofosfinas o etildifenilfosfina y este precursor de Rodio bidentado puede ser debida a síntesis demasiado lenta de los complejos catalíticos usando esta clase de ligandos con el precursor [RhCl(COD)]₂, tal como será analizado luego. Asimismo, la baja actividad observada para 2-pyridilfosfina podría ser atribuida al ataque del nitrógeno de la piridina, unida en posición orto a la fosfina, al centro metálico de Rodio para formar especies cuyas propiedades estéricas y electrónicas desfavorecen su participación en la hidrogenación catalítica [Kurtev y colab., 1980]. En consecuencia, la posibilidad de utilizar algunas de ellas como ligandos anfífilicos [Buhiling y

colab., 1995], que facilitarían la recuperación de su forma catalítica desde el medio de reacción con soluciones ácidas como una estrategia para el reuso de los catalizadores, fue dejada de lado.

Actividad catalítica del sistema $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ /trifenilfosfinas *p*-sustituidas

Para $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ como dímero precursor, y tris(*p*-metoxifenil)fosfina, tris(*p*-clorofenil)fosfina, y tris(*p*-tolil)fosfina como ligando, el sistema mostró un comportamiento peculiar. Los perfiles de concentración para dos hidrogenaciones sucesivas presentan formas similares a las obtenidas en las experiencias con el catalizador de Wilkinson formado *in-situ* y preformado en el medio de reacción, como está ilustrado en la Figura 4.6. El efecto de la temperatura sobre los perfiles de concentración durante la primera etapa para $\text{P}(p\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$, $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, y $\text{P}(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3$ está ilustrado en la Figura 4.7.



(Δ) $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ / $\text{P}(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3$, (\square) $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ / $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$,
 (\diamond) $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ / $\text{P}(p\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$, (\circ) $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ / $\text{P}(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$

Figura 4.6 Perfiles de concentración de avermectina B_{1a} para dos hidrogenaciones sucesivas. 1ra etapa: hidrogenación con formación *in-situ* de complejos catalíticos. 2da etapa: hidrogenación con complejos catalíticos preformados en la etapa anterior. Temperatura 55 °C. Presión de hidrógeno 2,7 atm. Concentración inicial de avermectina $9,3 \times 10^{-2}$ mol L^{-1} , 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato.

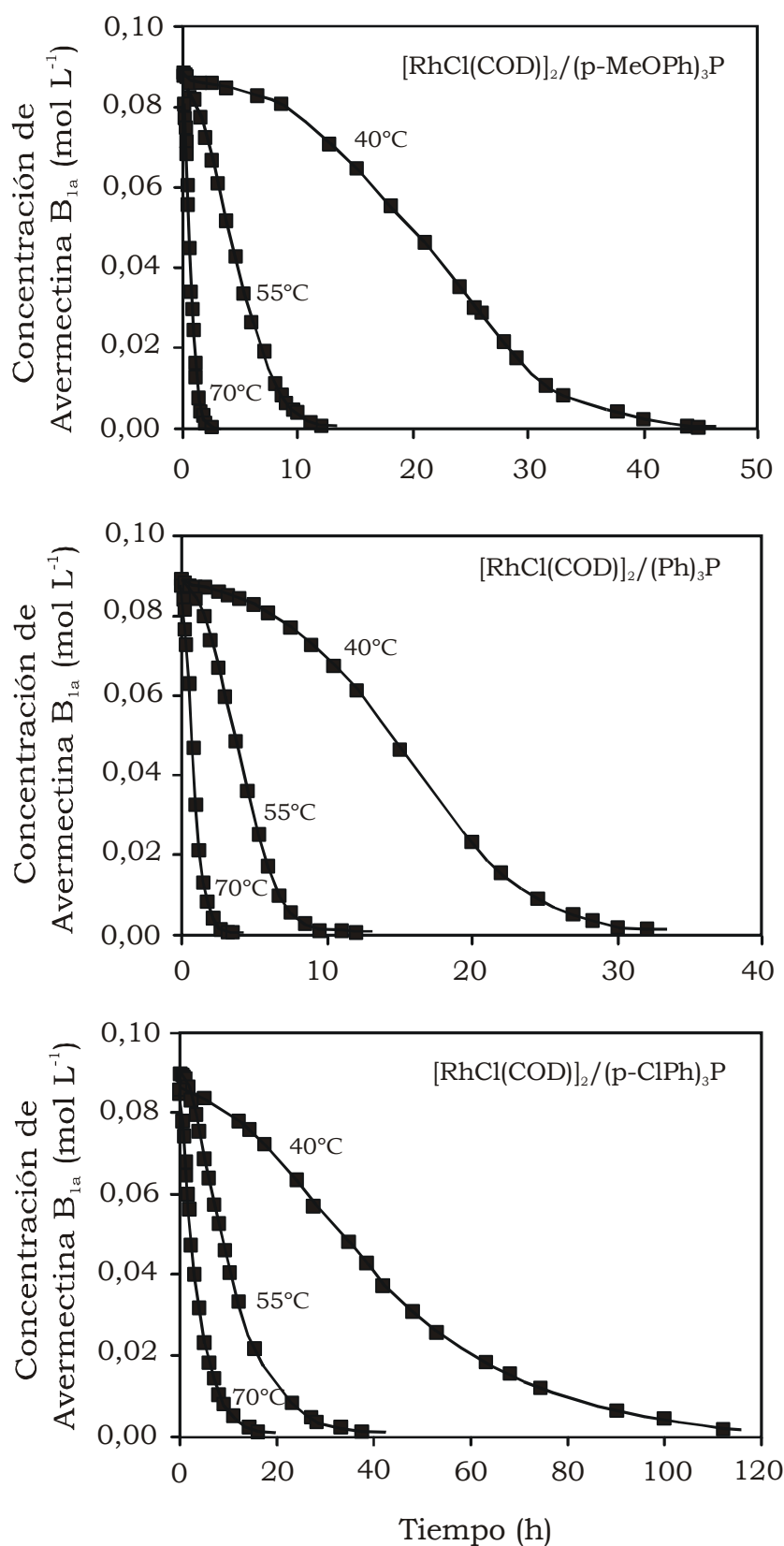


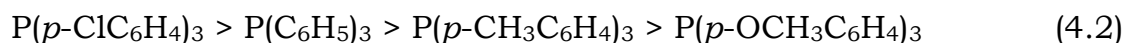
Figura 4.7 Perfiles de concentración de avermectina durante la primera etapa, usando $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ y diferentes ligandos. Presión de hidrógeno 2,7 atm. Concentración inicial de avermectina $9,3 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$, 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato.

Un efecto contrapuesto de las fosfinas sobre la velocidad de hidrogenación fue observado para las etapas primera y segunda; y por inesperado y nunca antes informado, merece una explicación. Para una mejor visualización, el valor relativo entre las velocidades iniciales de hidrogenación con formación *in-situ* de catalizador ($r_{in-situ}^o$) y con catalizador preformado ($r_{preform.}^o$) fue definido como parámetro de reactividad p para cuantificar la reactividad relativa de los ligandos en la síntesis del catalizador. Cuando la síntesis es extremadamente lenta el valor de p tiende a 0 (cero); y en el otro extremo, cuando la síntesis es prácticamente instantánea a 1 (uno). Los valores estimados para las velocidades $r_{in-situ}^o$ y $r_{preform.}^o$, y de los correspondientes al parámetro p están resumidos en la Tabla 4.4.

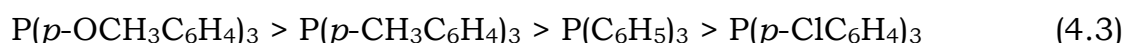
Tabla 4.4 Valores del parámetro de reactividad p de distintas fosfinas isoestéricas para la síntesis de los complejos catalíticos y la hidrogenación de avermectina.

Fosfina	Velocidades iniciales (mol L ⁻¹ h ⁻¹)		$p = \frac{r_{in-situ}^o}{r_{preform}^o}$
	$-r_{in-situ}^o$	$-r_{preform}^o$	
T = 40 C			
P(<i>p</i> -ClC ₆ H ₄) ₃	—	—	—
P(C ₆ H ₅) ₃	0,0002	0,0316	0,0063
P(<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄) ₃	—	—	—
P(<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄) ₃	0,0004	0,0983	0,0041
T = 55 C			
P(<i>p</i> -ClC ₆ H ₄) ₃	0,0011	0,0083	0,1325
P(C ₆ H ₅) ₃	0,0049	0,0890	0,0551
P(<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄) ₃	0,0065	0,1452	0,0448
P(<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄) ₃	0,0078	0,2971	0,0262
T = 70 C			
P(<i>p</i> -ClC ₆ H ₄) ₃	0,0116	0,0246	0,4715
P(C ₆ H ₅) ₃	0,0415	0,0907	0,4575
P(<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄) ₃	—	—	—
P(<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄) ₃	0,0538	0,3025	0,1778

Los valores de p revelan el siguiente orden de reactividad para la síntesis *in-situ* de catalizador durante la primer etapa de hidrogenación



el cual es opuesto al ordenamiento obtenido en la actividad catalítica en hidrogenación en la segunda etapa para los complejos preformados, como surge de los valores de $r^{\circ}_{preform}$



Ambos ordenamientos contrapuestos pueden ser explicados teniendo en cuenta tanto el rol auxiliar de las fosfinas para modificar la reactividad de ligandos presentes en la especie precursora catalítica durante el proceso de síntesis del catalizador, como su habilidad para enlazarse a metales de transición y modular la reactividad del centro metálico del complejo durante la hidrogenación del sustrato olefinico [Huang y colab., 1998].

Por un lado, el tratamiento de Hammett [March, 1992] es aplicado a los datos obtenidos con catalizadores preformados para mostrar que la densidad electrónica y la actividad catalítica alrededor del centro del complejo de rodio son ajustables por modificación de los ligandos fosfinas. Cabe aclarar que aunque las constantes σ de Hammett fueron originalmente relacionadas a propiedades ácido-base y reacciones de grupos funcionales atados a anillos aromáticos, son aquí usadas porque también han sido aplicadas a una amplia variedad de reacciones [Exner, 1978; Hansch, 1978; Hansh y Leo, 1979; Hughes y Unruh, 1981; Unruh y Christenson, 1982; Moser y colab., 1987; Buck y colab., 1993]. Por otro lado, uno de los conjuntos de constantes de sustituyentes más ampliamente usado para describir los efectos electrónicos en grupos del fósforo son las constantes σ^{Ph} , introducidas por Kabanichnik, que están basadas en los valores de pK_a de ácidos fosfónicos $\text{RR}'\text{P}(\text{O})\text{OH}$ [Mastryukova y Kabachnik, 1969]. Como las arilfosfinas utilizadas tienen ángulos de Tolman (θ) similares resultan ser isoestéricas (ver Tabla 4.5), y entonces, una relación lineal en función de dichas constantes sería esperable. Las velocidades de hidrogenación

obtenidas con los catalizadores preformados en el medio de reacción relativas a la obtenida con el ligando trifenilfosfina están representadas en función de las constantes de Hammett y de Kabanichnik en la Figura 4.8.

Efectivamente, el cambio observado sobre la velocidad de reacción responde linealmente a factores electrónicos y de acuerdo con el ordenamiento (4.3) encontrado en la actividad catalítica con catalizadores

Tabla 4.5 Parámetros electrónicos y estéricos para las trifenilfosfinas para-sustituídas [Tolman, 1977; y Tiburcio y colab., 2006]

Fosfina	χ (#)	θ ($^{\circ}$) (##)
P(<i>p</i> -ClC ₆ H ₄) ₃	16,8	145
P(C ₆ H ₅) ₃	13,3	145
P(<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄) ₃	11,5	145
P(<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄) ₃	10,5	145

(#) χ parámetro electrónico de Giering

(##) θ ángulo cónico

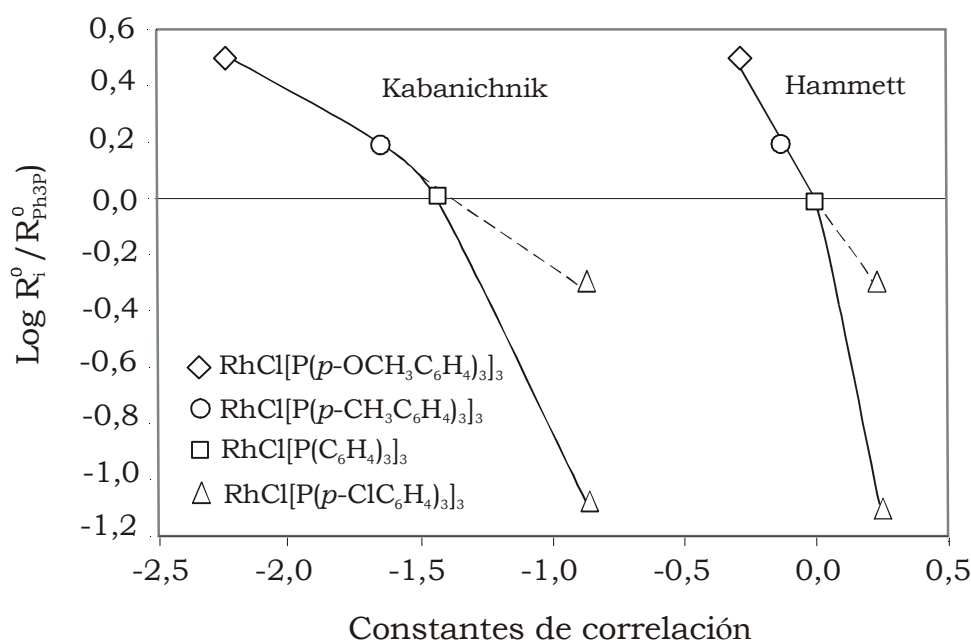


Figura 4.8 Correlaciones de la velocidad inicial de hidrogenación y las constantes de Hammett y Kabanichnik para los distintos catalizadores preformados durante la 2da. etapa de hidrogenación. Temperatura 55 $^{\circ}$ C. Presión de hidrógeno 2,7 atm. Concentración de avermectina $6,97 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹, 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato.

preformados. No obstante, los gráficos aparecen divididos en dos regiones. En la región con grupos electrón-donores, el esperado incremento lineal de la velocidad con las constantes de Hammett puede ser observado, siendo el factor de proporcionalidad igual a 1,78. Pero en la región con grupos electrón-aceptores la desviación es importante dado que la velocidad de hidrogenación para el ligando $P(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3$ resultó ser mucho menor que la esperada como lo señala la proyección en líneas de trazos. Esta desviación no estaría revelando una excepción a la regla, pues es altamente probable que sea debida a la formación de especies inactivas de Rodio durante el curso de tan prolongada hidrogenación resultante para este ligando [Andreetta y colab., 1978; Jamerson y colab., 1980; Gregorio y colab., 1980; Felkin y colab., 1984; Sakakura y colab., 1984; Garrow, 1985; Moser y colab., 1987]. Esta argumentación está basada en la falta de conversión total de ivermectina observada al cabo de la segunda etapa de hidrogenación bajo la condición más suave de reacción. Aceptando esta salvedad, los resultados experimentales muestran que la densidad electrónica puede sobre el átomo de Rodio es ajustada por la selección del ligando fosfina: así como la densidad electrónica sobre el átomo metálico es aumentada por la funcionalidad del grupo donador sobre el ligando, las velocidades de reacción incrementan. Entonces, los resultados son consistentes con datos teóricos que predicen una mayor tendencia a la adición oxidativa de hidrógeno con ligandos donores en complejos metálicos y una mayor capacidad de hidrogenación para tales catalizadores, explicando el ordenamiento (4.3).

Por otro lado, aunque la tendencia estructural es realmente entendida en términos de la naturaleza electrónica de cada ligando, no es obvio que estos datos estructurales predigan el ordenamiento inverso de reactividad (4.2) encontrado para la síntesis de los complejos catalíticos. Para explicar tal comportamiento se tuvo en cuenta no solo la habilidad de las fosfinas para enlazarse a metales de transición y modular la reactividad del centro metálico, sino también el rol auxiliar de las fosfinas para modificar la reactividad de ligandos presentes en la especie precursora catalítica [Huang y colab., 1998].

La síntesis de los complejos catalíticos RhClL_3 podría tener lugar a través de una secuencia de reacciones sucesivas de sustitución de ligandos olefinicos por ligandos fosfinas (L) [Mao y Rempel, 1998; Richter y colab., 2000]. Es conocido que el equilibrio entre el dímero $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ y el complejo mono-nuclear $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$ es rápidamente alcanzado, siendo el complejo mono-nuclear la especie predominante, etapa (1) [Chatt y Venanzi, 1957; Landaeta y colab., 2006; Tiburcio y colab., 2006]. En exceso de fosfina, también es esperable que el equilibrio entre los complejos $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$ y $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}_2$ se encuentre desplazado hacia este último, etapa (2). La principal diferencia entre las etapas (1) y (2) es el sitio en el cual la sustitución ocurre. En el caso del complejo $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ la sustitución ocurre en posición *cis* a un ligando con características de buen σ -donor y modesto π -donor (Cl), y *trans* a un ligando π -ácido con características de buena fuerza π -aceptora y pobre σ -donora (olefina). En el complejo $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$ la sustitución podría ocurrir más probablemente *trans* a un buen σ -donor y modesto π -donor (Cl) y *cis* a un buen σ -donor (fosfina) [Biellman y Jung, 1968; O'Connor y Wilkinson, 1969; Huang y colab., 1998]. Claramente, el balance de ligandos σ -donor, π -donor y π -aceptor y los requerimientos en tales sistemas son significativamente diferentes. Aunque el clivaje de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ ocurre por ruptura del enlace más débil del ligando Cl (π -enlace) y el ordenamiento hacia ligandos de mayor capacidad donora es favorecido [Tiburcio y colab., 2006], los complejos resultantes $\text{RhCl}(\text{COD})\text{L}$ poseen centros tanto más ricos en electrones cuanto más donores son los ligandos. Esa mayor densidad electrónica puede potencialmente estar deslocalizada por la presencia de ligandos olefinicos en posición *trans*, posibilitando una retrodonación de electrones. La redistribución de energía en los enlaces metal-ligando podría conducir a una mayor estabilidad de las especies así formadas, determinando el ordenamiento (4.2).

Estos argumentos permiten explicar porque al utilizar ligandos fosfinas potencialmente mas donoras que Ph_3P en relación equimolecular al Rodio precursor para la síntesis de un catalizador, dicha formación es más

lenta a pesar de que una vez sintetizado, las nuevas propiedades electrónicas del complejo formado favorecen la adición oxidativa de hidrógeno y por ende la hidrogenación.

4.4.3 Comentarios

La actividad de complejos catalíticos del tipo RhClL_3 con diversas fosfinas ha sido evaluada durante el proceso de hidrogenación de avermectinas tanto en forma simultánea a la síntesis del catalizador como luego de ser preformados en el medio de reacción.

Los datos cinéticos demuestran que la síntesis *in-situ* de las especies activas catalíticas formadas a partir del dímero $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ no está favorecida por fosfinas terciarias de mayor capacidad donora, sino lo contrario, como lo indica el ordenamiento (4.2). Empero, las reacciones de hidrogenación conducidas luego de preformados los mismos revelan, como era de esperar, una mayor actividad catalítica para aquellos complejos con ligandos de mayor capacidad electro-donora, como lo indica el ordenamiento (4.3). Así, el ordenamiento de reactividades predecible para catalizadores preformados no puede ser generalizado a procesos de hidrogenación con simultánea la síntesis de los complejos catalíticos. Posibles causas han sido dadas para explicar ambos comportamientos, enfatizando tanto la habilidad de las fosfinas como ligandos modulares de la reactividad del centro metálico y de ligandos enlazados a él, como la importancia de las energías de reorganización en casos que involucran sinergismo en los enlaces entre los orbitales de los ligandos σ -donores, π -aceptores, π -donores, y los orbitales metálicos involucrados.

Estos resultados subrayan la precaución que debería ser tenida en cuenta cuando se trata de interpretar resultados experimentales que provienen de datos cinéticos que involucran simultáneamente una reacción específica y síntesis de catalizadores a partir de complejos precursores comunes y ligandos seleccionados para tal objetivo. En tales casos, la falta de una adecuada elección del precursor podría invalidar las propiedades potenciales impartidas en el desarrollo de “ligandos a medida” para actuar

en una catálisis específica. Asimismo, estas observaciones ilustran tanto la complejidad de estas reacciones catalíticas como la dificultad de generalizar conclusiones válidas para olefinas simples a olefinas más complejas.

Entre las implicancias de índole tecnológica, pueden ser destacadas las siguientes: (1) Es posible utilizar concentraciones próximas al 0,75% mol catalizador/mol sustrato con el catalizador de Wilkinson preformado comercial bajo condiciones suaves de reacción usando avermectina de alta pureza. (2) La técnica de purificación de avermectinas desarrollada probó ser útil para alcanzar tal grado de pureza. (3) El precursor monodentado $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$ no presentó buenas características para ser utilizado bajo las condiciones de hidrogenación de avermectina. (4) El precursor bidentado $\text{RhCl}(\text{COD})_2$ permitió implementar un sistema de múltiple inyecciones con reutilización de las especies catalíticas al menos hasta tres ciclos consecutivos de hidrogenación, pero mostró como desventaja una lenta síntesis de las mismas durante la etapa inicial. (5) Ligandos de tipo trifenilfosfina *p*-sustituida con grupos donores, permiten la mejor eficiencia del sistema implementado, y en especial $\text{P}(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$, usado como referencia de otros ligandos similares del tipo $\text{P}(p\text{-RC}_6\text{H}_4)_3$ (donde R representa un grupo alquil:C1-C20 que favorece la solubilidad de las especies en solventes altamente no polares como ciclohexano, metilciclohexano, isooctano), resulta ser un potencial referente para la aplicación de un proceso de extracción adicional al sistema implementado, que proveería además de un posible reuso de las especies catalíticas.

*"Cuando puedes medir aquello de lo que hablas,
y expresarlo con números, sabes algo acerca de ello;
pero cuando no lo puedes medir, no lo puedes expresar con números,
tu conocimiento es pobre e insatisfactorio:
puede ser el principio del conocimiento, pero apenas
has avanzado en tus pensamientos a la etapa de ciencia..."*

Lord Kelvin

CAPÍTULO 5
Modelado Cinético

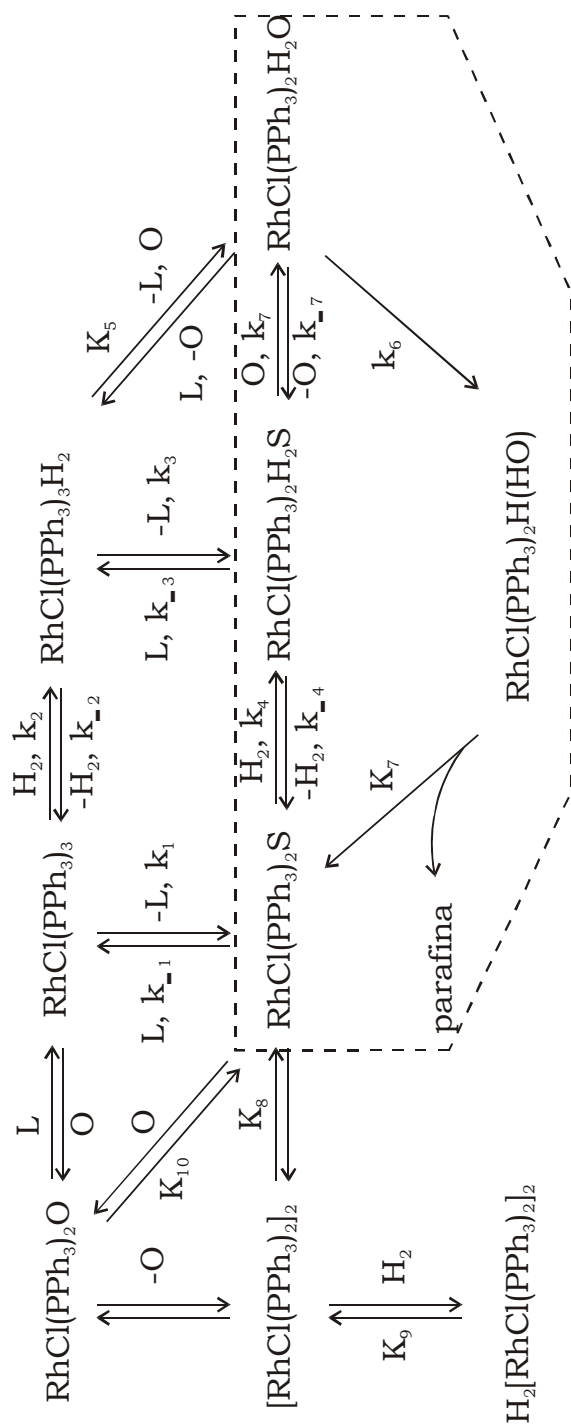
5.1 Introducción

Aunque una de las ventajas aducidas para la catálisis homogénea sobre su contraparte heterogénea es que la elucidación de mecanismos en detalle resulta más sencilla, en el presente caso el completo mecanismo catalítico es dificultoso de establecer pues el mismo involucra varias etapas elementales, irreversibles y en equilibrio, conectadas entre sí, y numerosos complejos lábiles intermediarios que no son factibles de ser cuantificados aisladamente. En un extremo, un esquema de reacción aparentemente simple, que podría parecer verosímil sobre la base de la intuición o conocimientos en química, y aún como resultado de una identificación química o espectroscópica de unas pocas especies, podría en efecto corresponder a un sistema de gran complejidad. En el otro extremo, un intento de entender el mecanismo de la hidrogenación homogénea a partir de un estudio puramente cinético basado en una descripción del comportamiento global observado podría también dejar una conclusión incompleta o aún errónea. Quizás la mejor manera de abordar esta clase de estudios consista en combinar herramientas químicas, espectroscópicas y métodos teóricos con modelado cinético.

Una abundancia de enfoques químicos y fisicoquímicos basados en el uso de espectroscopías IR, UV-vis, y NMR han permitido la identificación o detección de intermediarios en reacciones de hidrogenación catalítica en fase homogénea. Estudios con marcadores isotópicos, típicamente deuteración en el caso de reacciones de hidrogenación, han sido muy utilizados para obtener información mecanística adicional, por ejemplo para la dilucidación de la estereoquímica de la adición de hidrógeno al sustrato o la verificación de la reversibilidad de una etapa elemental. También, la separación y/o síntesis independiente de intermediarios estables o compuestos modelos han contribuido a la dilucidación del camino de reacción. Las más significativas evaluaciones han consistido en el estudio de la cinética y determinación de los parámetros de las etapas elementales del mecanismo global. No obstante, las técnicas actualmente disponibles limitan esta clase de estudios a algunas de dichas etapas. Especialmente, la combinación de estas herramientas ha

conducido a la dilucidación del mecanismo de reacción que está generalmente involucrado en la hidrogenación de olefinas simples con el catalizador de Wilkinson. Una revisión de las principales contribuciones puede ser encontrada en el Apéndice 5.1. Un esquema general de la red de reacciones estudiadas está ilustrado en el Esquema 5.1. Sin embargo, los datos derivados de esos estudios revelan la complejidad de esas reacciones y la dificultad de derivar mecanismos generales de olefinas simples a olefinas más complejas y enfatizan la necesidad de especificar los rangos de variables sobre las leyes son aplicadas. En este contexto es importante resaltar que, un cabal entendimiento del mecanismo y de los fenómenos catalíticos involucrados en cada sistema particular puede ser proyectado como una poderosa herramienta a partir de la combinación óptima de pasos y parámetros cinéticos que permiten ajustar coherentemente la velocidad de la reacción catalítica determinada experimentalmente. En otras palabras, la discriminación de modelos cinéticos sobre una base de confiabilidad estadística es una importante herramienta complementaria para la elucidación del verdadero mecanismo de reacción. En adición, esta es un área que permanece abierta a la investigación, donde contribuciones son esperadas en virtud de su escasez relativa a las de carácter fisicoquímico.

En virtud de la falta de modelos cinéticos para un entendimiento básico de los procesos de síntesis *in-situ* de complejos catalíticos Rh-fosfinas del tipo RhClL_3 en presencia de avermectinas, y aún del ciclo catalítico involucrado en la hidrogenación de las mismas, el modelado cinético del sistema es realizado en el presente Capítulo. Desde el punto de vista metodológico, sistemas de complejidad creciente fueron sucesivamente estudiados con el propósito de desacoplar el modelado cinético de la síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos del correspondiente al ciclo catalítico que sustenta el proceso de hidrogenación. Primero, modelos matemáticos rivales para la hidrogenación con catalizador de Wilkinson preformado son formulados y discriminados con el propósito de seleccionar el más simple y confiable estadísticamente. Esto permite concluir sobre el mecanismo del ciclo catalítico, estimar los correspondientes parámetros cinéticos, y destacar



Esquema 5.1 Esquema general de hidrogenación de olefinas con el catalizador de Wilkinson y vías anexas estudiadas [James, 1973; Tolman y Faller, 1983; Sánchez-Delgado y Rosales, 2000].
 L=PPH₃, O=olefina

similitudes y diferencias con la hidrogenación de olefinas simples. Luego, modelos matemáticos rivales para discernir entre posibles rutas conducentes a los complejos catalíticos (sustitución vs hidrogenación) son formulados y evaluados. La utilización del modelo cinético previamente obtenido para el ciclo catalítico permite reducir la estimación de parámetros únicamente a los correspondientes a las etapas de síntesis de los complejos. Esta estrategia aumenta la confiabilidad de las estimaciones y por ende las consideraciones conclusivas sobre el mecanismo de síntesis. Además, un inusual efecto del sustrato sobre la cinética de la síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos es corroborado, y por primera vez un modelo cinético es postulado para dar cuenta del mismo.

5.2 Modelado cinético de la hidrogenación con el catalizador de Wilkinson preformado comercial

En base a nuestros datos experimentales, cualquier modelo cinético adecuado debe ser capaz de dar cuenta del comportamiento observado para el sistema y especialmente una dependencia de la velocidad inicial de hidrogenación de orden un medio respecto de la carga de catalizador en el rango 0,75-7,25 % mol catalizador/mol de sustrato, tal como se describió en el Capítulo 4.

5.2.1 Mecanismo de reacción propuesto

Una descripción muy refinada podría involucrar demasiados parámetros ajustables para ser confiablemente determinados dentro del presente marco de medidas cinéticas, sin usar herramientas analíticas complementarias. Por lo tanto, el objetivo fue desarrollar el modelo cinético plausible más sencillo que pueda explicar los efectos significativos y provea una aceptable descripción de los datos experimentales. Para la construcción de modelos, a partir de las principales contribuciones encontradas en el Apéndice 5.1, se rescató aquella información derivada principalmente de la suposición de un equilibrio previo de disociación del catalizador de Wilkinson a especies altamente reactivas y donde la etapa determinante de la velocidad es la coordinación de la olefina sobre las dihidroespecies. El sencillo mecanismo

de reacción sugerido para olefinas simples [Osborn y colab., 1966] podría *a priori* dar cuenta de los comportamientos mencionados. Un mecanismo más complejo plausible comprende 15 etapas elementales, las cuales están representadas en la Tabla 5.1 y en el Esquema 5.2.

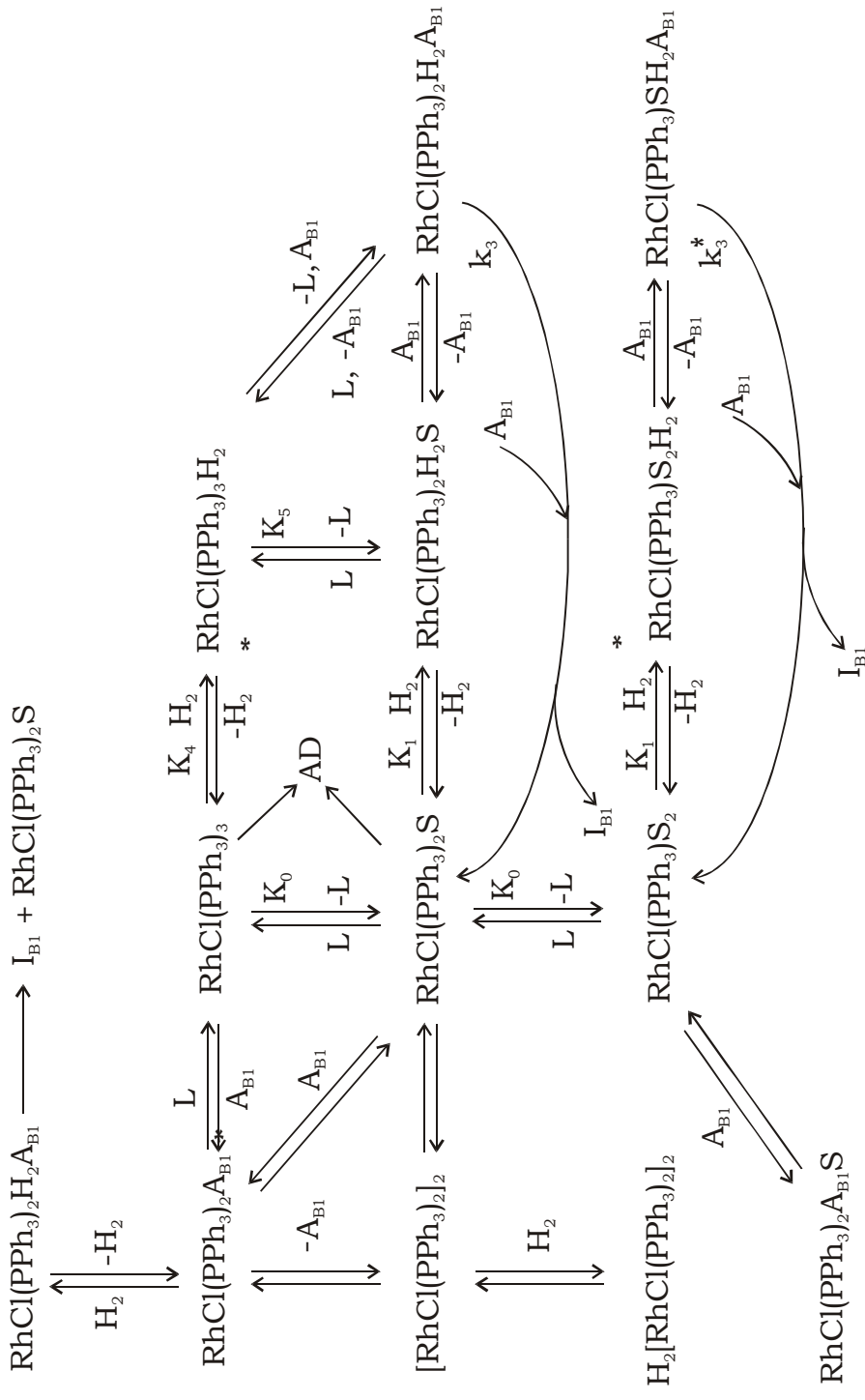
Con el propósito de formular un modelo cinético sencillo, cuatro combinaciones de etapas elementales son consideradas bajo la denominación de modelos *M1*, *M2*, *M3*, y *M4*. El modelo *M1* incluye las etapas elementales (2)-(6) y está basado en el modelo pionero propuesto para la hidrogenación de olefinas simples [Osborn y colab., 1966]. Considera que el precursor $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ está completamente disociado formando la especie catalítica activa $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$, es decir que la etapa (1) es irreversible e instantánea, y que la hidrogenación por la vía de la olefina es despreciable. El modelo *M2* incluye las etapas elementales (1)-(6), pues además incorpora la disociación del precursor $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ en $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ considerando que la misma no es instantánea ni completa en la solución de avermectinas en tolueno. El modelo *M3* comprende las etapas elementales (1)-(8) ya que además incluye una vía adicional de formación de la especie catalítica $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ a través del complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3(\text{H})_2$ formado por adición de hidrógeno al precursor $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$. El modelo *M4* incluye las etapas (1)-(6) y (9)-(15), planteando que la segunda disociación de la especie catalítica $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ a $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2$ también contribuye al ciclo catalítico de hidrogenación.

Algunas otras etapas fueron inicialmente incluidas en la secuencia de reacciones elementales. Estas vías también son mostradas en el Esquema 5.2. Entre ellas, especialmente, las correspondientes a la hidrogenación a través de la ruta de la olefina involucrando los complejos $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{A}_{\text{B1a}})$ y $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{A}_{\text{B1b}})$. Pero, tal como ha sido reportado, la hidrogenación a través de esta vía fue despreciada durante estudios preliminares para encontrar parámetros que fueran estadísticamente significativos [Zgolicz y colab., 2005]. Otras vías secundarias que conducen a la desactivación de los complejos catalíticos, como la dimerización de la especie precursora $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ para formar la especie inactiva $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2]_2$, también fueron incluidas. No obstante, una mejora de la calidad de descripción de los datos

Tabla 5.1 Mecanismo de reacción propuesto para la formulación de los modelos cinéticos correspondientes a la hidrogenación de Avermectinas con el catalizador de Wilkinson preformado

	Etapa elemental de reacción	Constante equilibrio / reacción	Modelo			
			<i>M1</i>	<i>M2</i>	<i>M3</i>	<i>M4</i>
1	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{PPh}_3$	$K_0 (k_0; k_{-0})$	0	1	1	1
2	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{H}_2 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{S})$	$K_1 (k_1; k_{-1})$	1	1	1	1
3	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{A}_{\text{B1a}} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{A}_{\text{B1a}})$	$K_{2a} (k_{2a}; k_{-2a})$	1	1	1	1
4	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{A}_{\text{B1b}} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{A}_{\text{B1b}})$	$K_{2b} (k_{2b}; k_{-2b})$	1	1	1	1
5	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{S}) + \text{A}_{\text{B1a}} \rightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{I}_{\text{B1a}}$	k_{3a}	1	1	1	1
6	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{S}) + \text{A}_{\text{B1b}} \rightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{I}_{\text{B1b}}$	k_{3b}	1	1	1	1
7	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3 + \text{H}_2 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3(\text{H})_2$	$K_4 (k_4; k_{-4})$	0	0	1	0
8	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3(\text{H})_2 + \text{S} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{S}) + \text{PPh}_3$	$K_5 (k_5; k_{-5})$	0	0	1	0
9	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2 + \text{PPh}_3$	$K_0^* (k_0^*; k_{-0}^*)$	0	0	0	1
10	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2 + \text{H}_2 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{H})_2(\text{S})_2$	$K_1^* (k_1^*; k_{-1}^*)$	0	0	0	1
12	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2 + \text{A}_{\text{B1a}} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{A}_{\text{VB1a}})(\text{S})$	$K_{2a}^* (k_{2a}^*; k_{-2a}^*)$	0	0	0	1
13	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2 + \text{A}_{\text{B1b}} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{A}_{\text{VB1b}})(\text{S})$	$K_{2b}^* (k_{2b}^*; k_{-2b}^*)$	0	0	0	1
14	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{H})_2(\text{S})_2 + \text{A}_{\text{B1a}} \rightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2 + \text{I}_{\text{B1a}}$	k_{3a}^*	0	0	0	1
15	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{H})_2(\text{S})_2 + \text{A}_{\text{B1b}} \rightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2 + \text{I}_{\text{B1b}}$	k_{3b}^*	0	0	0	1

1 indica etapa incluida en el modelo. 0 indica etapa no incluida en el modelo



Esquema 5.2 Esquema general de hidrogenación de avermectina con el catalizador de Wilkinson y vías anexas. L=PPh₃, AD=catalizador degradado

experimentales no fue lograda, empero sí una mayor cantidad de parámetros ajustables disminuyó la confiabilidad estadística de los mismos sin aportar mayor información para la elucidación del mecanismo de reacción. Por lo tanto estas etapas fueron dejadas de lado para la formulación de los modelos rivales.

5.2.2 Formulación de los modelos cinéticos

Dos tratamientos pueden ser aplicados para derivar las ecuaciones de velocidad de reacción. Por un lado, la aproximación de estado cuasi-estacionario para las especies intermediarias que supone cuasi-constante la concentración de dichos intermediarios y el correspondiente balance de masa incluye las constantes directa e inversa de reacción de cada etapa reversible. Por otro, la aproximación de que dichas especies alcanzan rápidamente el equilibrio antes de la etapa limitante, el cual está caracterizado por la correspondiente constante de equilibrio. Aún cuando esta última aproximación puede ser una sobresimplificación, la misma será usada para la formulación de las ecuaciones cinéticas globales porque involucra una menor cantidad de parámetros cinéticos ajustables. Cabe recordar que la cantidad de parámetros aumenta significativamente cuanto mayor es la complejidad del modelo, pudiendo conducir a una mejor calidad descriptiva de los datos experimentales debido solamente al incremento de la cantidad de parámetros y no necesariamente por tratarse de un modelo intrínsecamente mejor. Asimismo, distintos modelos pueden ser obtenidos por distintas combinaciones de pasos elementales y etapas limitadoras de la velocidad del proceso. La etapa determinante de la velocidad podría ser la directa coordinación de la olefina o la transferencia de hidrógenos a la olefina coordinada. Sin embargo, la mayoría de las contribuciones encontradas en la bibliografía concluyen, a partir de datos obtenidos con distintas olefinas, que muy probablemente la coordinación de la olefina sea la etapa determinante de la velocidad [Jardine y colab., 1967]. Nuestro objetivo es formular el modelo plausible más simple con el menor número de parámetros que pueda explicar el comportamiento observado.

Hipótesis generales para el proceso catalítico

- Las etapas reversibles están en cuasi-equilibrio.
- Las concentraciones totales de Rodio y fosfinas son constantes.
- La formación de un enlace entre el metal y uno de los reactivos puede provocar cambios en las propiedades electrónicas del metal de manera de afectar la reactividad hacia la introducción del restante reactivo en la esfera de coordinación del complejo metálico. De manera tal que el orden de ingreso de los reactivos resulta importante y la adsorción de hidrógeno dependiente de la adsorción de especies no saturadas.
- Una especie compleja lábil derivada del precursor y *coordinativamente insaturada* puesto que contiene un sitio de coordinación abierto, o al menos un sitio pobremente coordinado, participa de un ciclo catalítico transformándose a través de una serie de complejos, cada uno de los cuales facilita una etapa de la reacción general. Es decir, en algún punto el precursor es disociado para dar lugar al sitio activo.
- En algún punto un intermediario tiene los dos reactivos reunidos en la esfera de coordinación del metal en la posición correcta para reaccionar.
- La transferencia de hidrógeno es *cis*-estereoespecífica y ocurre de una manera consecutiva pasando a través de un intermediario (alquil-complejo) semihidrogenado.
- La coordinación de la olefina con el centro metálico es paso limitante de la velocidad de hidrogenación.

Hipótesis generales para el reactor

- Operación semicontinua; discontinua respecto del sustrato y continua respecto del hidrógeno.
- Proceso isotérmico.
- Concentración de hidrógeno disuelto en el medio de reacción constante porque la presión de hidrógeno es mantenida constante y la transformación de reactivos en productos no cambia significativamente las propiedades fisicoquímicas del medio de reacción.

- Mezclado perfecto.

Expresión matemática del modelo M1

Bajo las hipótesis realizadas, luego de varias operaciones algebraicas, las ecuaciones de la velocidad de hidrogenación para las avermectinas B_{1a} y B_{1b} están dadas por las siguientes expresiones,

$$r_{A_{B1a}} = -k_{3a} K_1 [H_2] [RhCl(PPh_3)_2(S)] [A_{B1a}] \quad (5.1)$$

$$r_{A_{B1b}} = -k_{3b} K_1 [H_2] [RhCl(PPh_3)_2(S)] [A_{B1b}] \quad (5.2)$$

donde la concentración de la especie catalítica RhCl(PPh₃)₂(S) está gobernada por la siguiente ecuación

$$[RhCl(PPh_3)_2(S)] \{ 1 + K_1 [H_2] + K_{2a} [A_{B1a}] + K_{2b} [A_{B1b}] \} = [Rh]_T \quad (5.3)$$

la cual resulta desde el balance de especies que contienen Rodio. Cinco parámetros deben ser estimados: K₁, K_{2a}, K_{2b}, k_{3a} y k_{3b}.

Expresión matemática del modelo M2

Las velocidades de hidrogenación de las avermectinas B_{1a} y B_{1b} son descriptas por las Ecs. (5.1) y (5.2), mientras que la concentración de la especie catalítica RhCl(PPh₃)₂(S) está gobernada por la siguiente ecuación

$$[RhCl(PPh_3)_2(S)] \left\{ 1 + \frac{[RhCl(PPh_3)_2(S)]}{K_0} \right\} \times \{ 1 + K_1 [H_2] + K_{2a} [A_{B1a}] + K_{2b} [A_{B1b}] \} = [Rh]_T \quad (5.4)$$

donde, a diferencia del modelo M1, la funcionalidad en términos de la concentración de RhCl(PPh₃)₂(S) es cuadrática. Cabe destacar que: a) el modelo M2 reduce al modelo M1 cuando [RhCl(PPh₃)₂(S)]/K₀ << 1, b) la cinética de hidrogenación es de orden de un medio respecto de la concentración de Rodio total cuando [RhCl(PPh₃)₂(S)]/K₀ >> 1. Seis parámetros deben ser estimados: K₀ y los correspondientes al modelo M1.

Expresión matemática del modelo M3

Las velocidades de hidrogenación de las avermectinas B_{1a} y B_{1b} son

descriptas por las Ecs. (5.1) y (5.2), mientras que la concentración de la especie catalítica $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ está gobernada por la siguiente ecuación

$$[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] \left\{ 1 + \frac{[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})]}{K_0} (1 + K_4 [\text{H}_2]) \right\} \times \{ 1 + K_1 [\text{H}_2] + K_{2a} [\text{A}_{\text{B}1a}] + K_{2b} [\text{A}_{\text{B}1b}] \} = [\text{Rh}]_{\text{T}} \quad (5.5)$$

Por lo tanto, siete parámetros deben ser estimados: K_4 y los correspondientes al modelo $M2$, ya que en virtud del principio de reversibilidad microscópica se cumple

$$K_5 = K_0 K_1 / K_4 \quad (5.6)$$

Expresión matemática del modelo cinético $M4$

Las velocidades de hidrogenación de las avermectinas B_{1a} y B_{1b} son descriptas por las siguientes ecuaciones acopladas

$$r_{\text{A}_{\text{B}1a}} = -k_{3a} K_1 [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] [\text{H}_2] [\text{A}_{\text{B}1a}] - k_{3a}^* K_1^* [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2] [\text{H}_2] [\text{A}_{\text{B}1a}] \quad (5.7)$$

$$r_{\text{A}_{\text{B}1b}} = -k_{3b} K_1 [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] [\text{H}_2] [\text{A}_{\text{B}1b}] - k_{3b}^* K_1^* [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2] [\text{H}_2] [\text{A}_{\text{B}1b}] \quad (5.8)$$

donde las concentraciones de las especies catalíticas $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ y $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2$ están gobernadas por el siguiente sistema de ecuaciones no-lineales que derivan a de los balances de Rodio y fosfina

$$[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] \left\{ 1 + \frac{[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})]}{K_0} \right\} \{ 1 + K_1 [\text{H}_2] + K_{2a} [\text{A}_{\text{B}1a}] + K_{2b} [\text{A}_{\text{B}1b}] \} + [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2] \left\{ 1 + \frac{2[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})]}{K_0} \right\} \{ 1 + K_1^* [\text{H}_2] + K_{2a}^* [\text{A}_{\text{B}1a}] + K_{2b}^* [\text{A}_{\text{B}1b}] \} = [\text{Rh}]_{\text{T}} \quad (5.9)$$

$$2 [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2]^2 \{ 1 + K_1^* [\text{H}_2] + K_{2a}^* [\text{A}_{\text{B}1a}] + K_{2b}^* [\text{A}_{\text{B}1b}] \} + [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2] \{ 1 + K_1 [\text{H}_2] + K_{2a} [\text{A}_{\text{B}1a}] + K_{2b} [\text{A}_{\text{B}1b}] \} = K_0^* [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] \quad (5.10)$$

Un total de doce parámetros deben ser estimados: K_0^* , K_1^* , K_{2a}^* , K_{2b}^* , k_{3a}^* , k_{3b}^* y los correspondientes al modelo *M2*.

5.2.3 Procedimiento para la estimación de los parámetros cinéticos

El método de Levenberg-Marquardt de regresión multiparométrica no-lineal fue utilizado para efectuar la estimación de los parámetros cinéticos, minimizando la suma cuadrática de los residuos [Marquardt, 1963]. El método de Runge-Kutta fue usado para efectuar la integración numérica de las ecuaciones de velocidades de hidrogenación Ecs. (5.1 y 5.2) y (5.7 y 5.8) [Brankin y colab., 1991]. El método de Müller fue usado para obtener la concentración de la especie $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ desde las Ecs. (5.4 y 5.5) [Müller, 1956]. El algoritmo híbrido de Powell modificado combinado con una aproximación al Jacobiano por diferencias finitas fue usado para resolver los sistemas de ecuaciones algebraicas no-lineales que gobiernan la interrelación entre especies catalíticas $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ y $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{S})_2$ en las Ecs. (5.9 y 5.10) que derivan de la suposición de concentraciones totales de Rodio y fosfina constante [More y colab., 1980].

La optimización de los parámetros de los diferentes modelos fue llevada a cabo ajustando los datos experimentales en los dominios tiempo y temperatura. Una primera optimización fue realizada a la temperatura de referencia de 40 °C (313 K), seguida por una segunda optimización en el dominio de temperatura. Una reparametrización de las constantes cinéticas y de equilibrio con la temperatura fue realizada según las leyes de Arrhenius,

$$k(T) = k(T_r) \exp\left(-\frac{E}{RT'}\right) \quad (5.11)$$

y de Van't Hoff

$$K(T) = K(T_r) \exp\left(-\frac{\Delta H}{RT'}\right) \quad (5.12)$$

respectivamente, donde T' esta dada por

$$\frac{1}{T'} = \frac{1}{T} - \frac{1}{T_r} \quad (5.13)$$

y T_r es la temperatura de referencia.

En lo que concierne a la confiabilidad estadística de los valores estimados, los intervalos de confianza correspondientes al 95% fueron calculados. La selección del modelo más adecuado fue realizada usando el test de Fisher [Froment y colab., 1981 y 1990],

$$F_{calc} = \frac{\sum_{h=1}^{\nu} \sum_{k=1}^{\nu} \sigma^{hk} \sum_{i=1}^n C_{calc,ih} C_{calc,ik} / p}{\sum_{h=1}^{\nu} \sum_{k=1}^{\nu} \sigma^{hk} \sum_{i=1}^n (C_{obs,ih} - C_{calc,ih})(C_{obs,ik} - C_{calc,ik}) / (n\nu - p)} \quad (5.14)$$

donde $C_{obs,ij}$ y $C_{calc,ij}$ representan los valores de concentraciones observada y calculada para el i -ésimo compuesto de los j -ésimos puntos experimentales, respectivamente; σ^{hk} son los elementos de la inversa de la matriz de covariancia de los errores ($\nu \times \nu$), n representa la cantidad de datos experimentales por compuesto; ν y p indican las cantidades de compuestos y parámetros ajustados, respectivamente.

La regresión fue considerada significativa cuando el valor del F_{calc} excede el correspondiente valor tabulado para F . El valor más alto de F_{calc} fue tomado como indicativo de la mejor posible regresión. La calidad del ajuste fue también evaluada examinando la suma cuadrática de los residuos (SSQ) y el diagrama de dispersión de los residuos.

5.2.4 Resultados y discusión

Un conjunto de 1136 datos experimentales fue usado para estimar los parámetros cinéticos y las constantes de equilibrio de los cuatro modelos rivales. Diferentes series de valores de parámetros para iniciar el proceso de optimización fueron ensayadas sistemáticamente hasta encontrar valores optimizados que fueran estadísticamente significativos y presentaran valores físicamente razonables.

Las capacidades de predicción de los modelos $M1$ - $M4$ pueden ser observadas en la Figura 5.1, donde las velocidades iniciales experimentales y las correspondientes predicciones están representadas en función de la carga de catalizador. Una simple inspección visual revela que el modelo $M1$

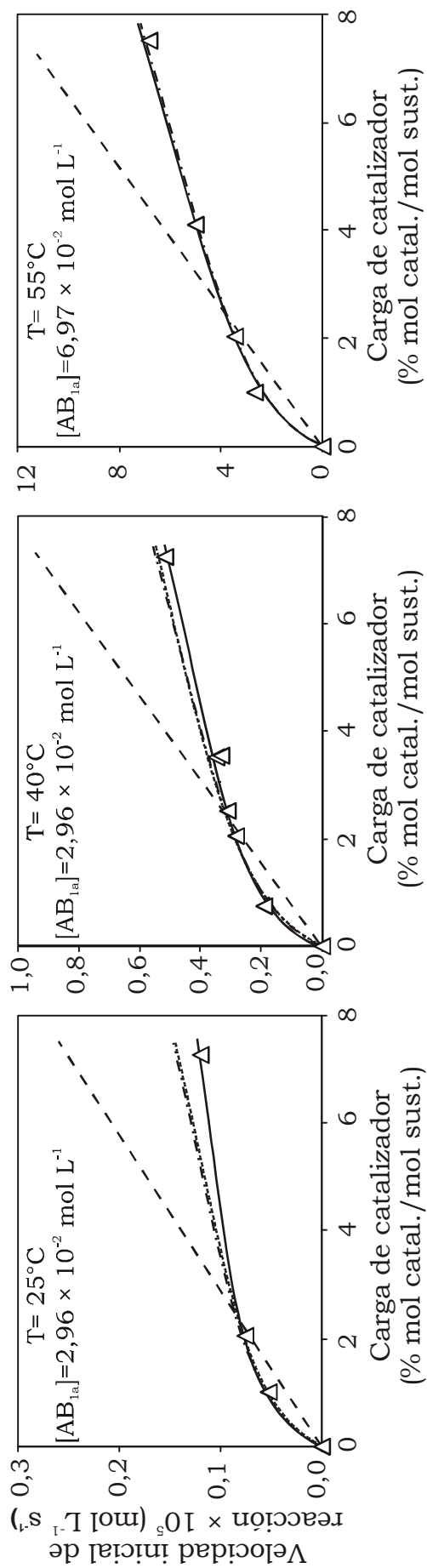


Figura 5.1 Velocidades iniciales de reacción estimadas y experimental vs. carga de catalizador.

(Δ) datos experimentales; (---) modelo M1; (- · - · -) modelo M2; (· · · · ·) modelo M3; (—) modelo M4.

es menos adecuado, y que los modelos $M2$, $M3$, y $M4$ son casi indistinguibles para propósitos prácticos. Estas características son también evidenciadas por los perfiles de concentración de avermectina en función del tiempo para todo el rango de carga de catalizador como es ilustrado en la Figura 5.2. Significativas desviaciones son también observadas en los perfiles que predice el modelo $M1$ para altas y bajas cargas de catalizador. En cambio, los modelos $M2$ - $M4$ son capaces de describir la evolución de los datos experimentales en forma aceptable en todo el rango ensayado de cargas de catalizador. Si bien el modelo $M4$ permite un ajuste levemente mejor que los modelos $M2$ y $M3$, la mejora podría ser atribuida una mayor flexibilidad originada por una mayor cantidad de parámetros ajustables ($M2$: 6 parámetros; $M3$: 7 parámetros; $M4$: 12 parámetros).

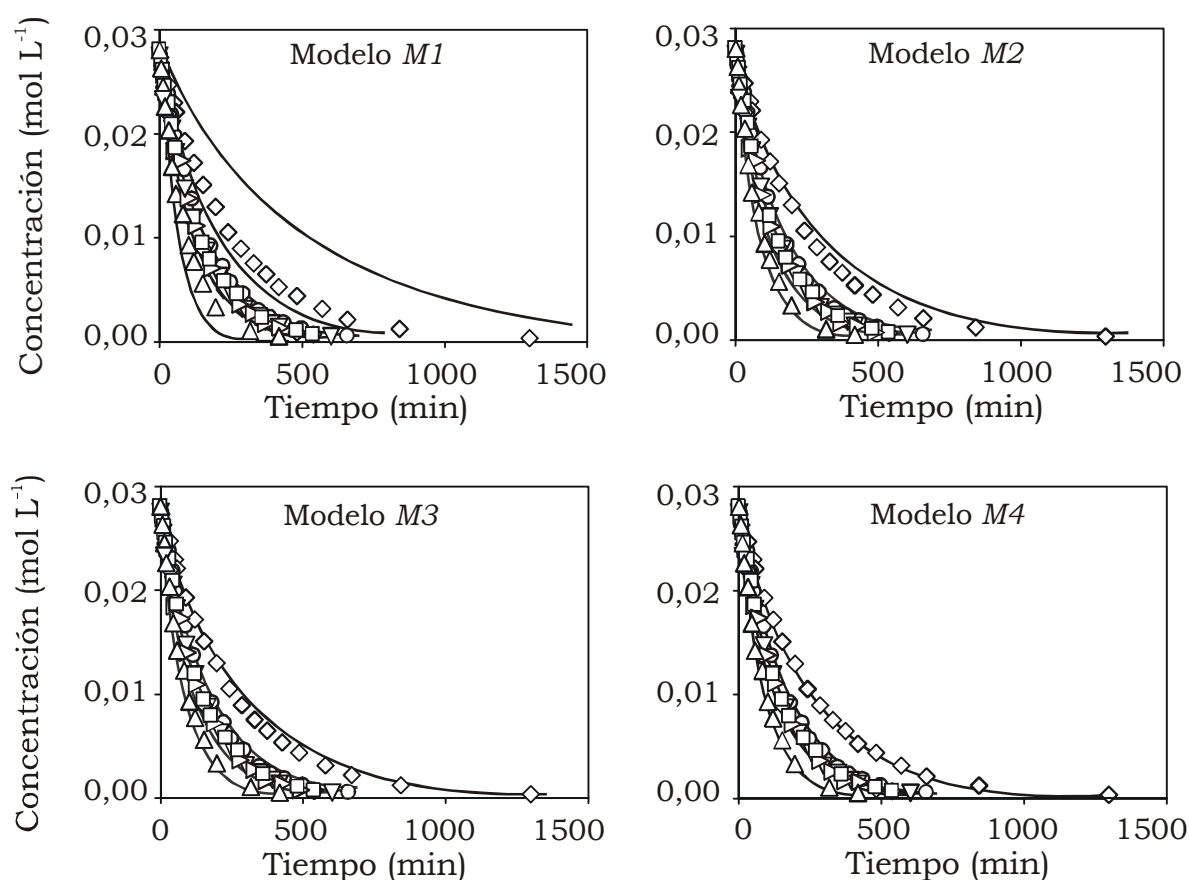


Figura 5.2 Perfiles de concentración de Avermectina experimentales y estimados para distintas cargas de catalizador, a 40°C y 2,7 atm. (% mol catalizador/mol sustrato): (\diamond) 0,75; (\circ) 2,05; (∇) 2,53; (\triangleright) 3,52; (\square) 3,55; (\triangle) 7,25. (—) predicción del modelo correspondiente.

Los residuos entre los datos experimentales y los valores que los cuatro modelos predicen en función de la conversión a ivermectina están ilustrados en la Figura 5.3, para 40 °C y 2,7 atm. La falta de uniformidad y el amplio espectro de dispersión obtenidos para el modelo *M1* claramente evidencian su menor calidad de descripción, mientras que las bandas estrechas y la dispersión aleatoria de los residuos resultantes para los modelos *M2-M4* una mayor capacidad de predicción. Una cuidadosa inspección de los residuos revela el siguiente orden de calidad de descripción $M2 < M3 < M4$. No obstante, una mejor discriminación puede ser realizada recurriendo a indicadores cuantitativos, de base estadística.

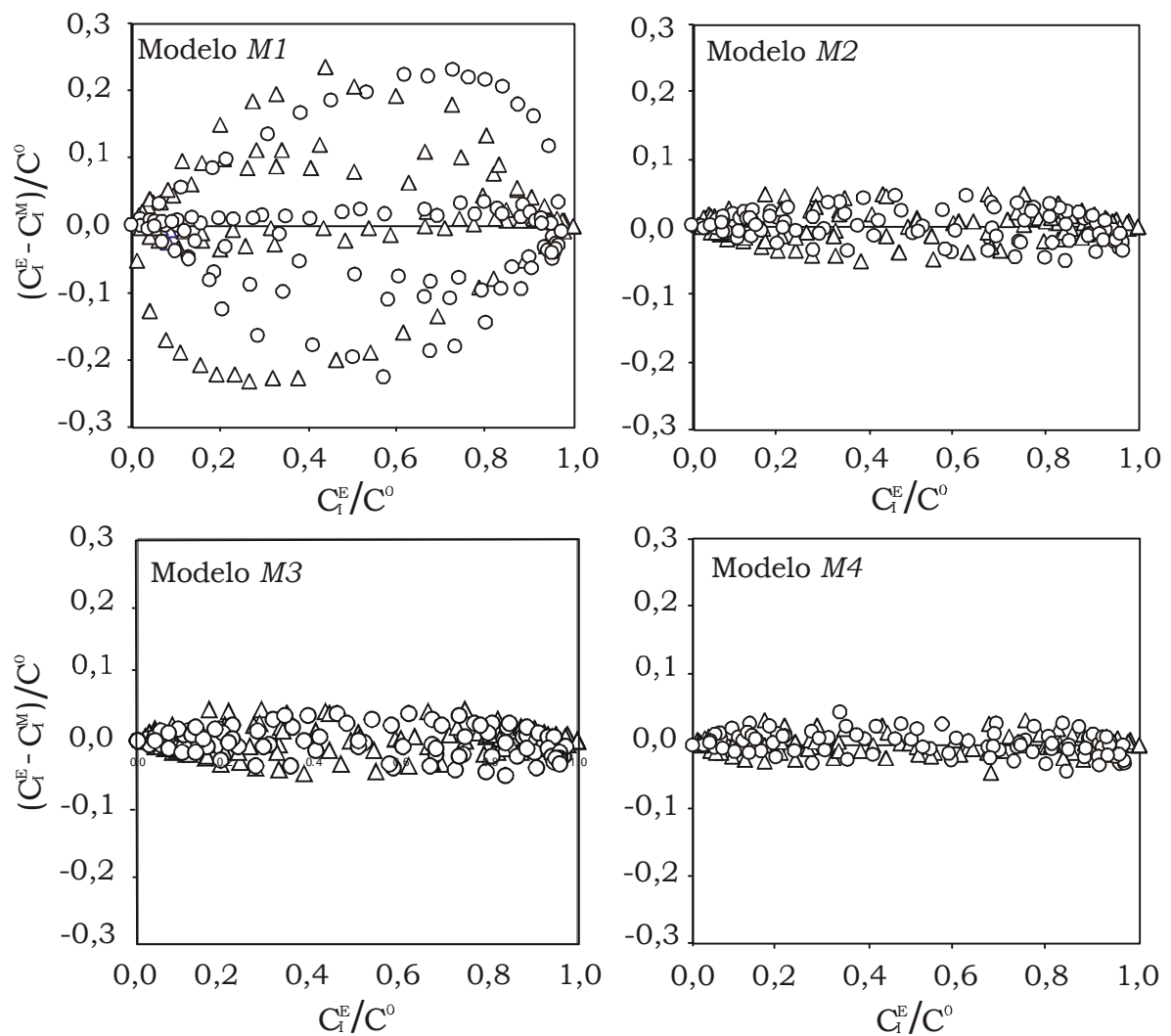


Figura 5.3 Residuos entre los datos experimentales y las predicciones de los modelos en todo dominio de tiempo, a 40°C y 2,7 atm. (Δ): avermectina; (O): ivermectina.

Un mejor criterio para la discriminación entre los modelos es dado por los valores de la suma del cuadrado de los residuos SSQ y del factor F_{calc} . Estos valores están presentados en las Tablas 5.2 y 5.3. A 40 °C, el modelo $M1$ exhibe el valor más bajo de F_{calc} , confirmando su pobre capacidad de descripción. No existe una significativa diferencia entre los valores de SSQ para los modelos $M2$ y $M3$, ya que ambos presentan similar capacidad descriptiva y confiabilidad estadística. El modelo $M4$ si bien permite obtener el menor valor de la función objetivo (SSQ), presenta un valor de F_{calc} menor que los modelos $M2$ y $M3$. La causa se encuentra en que provee una similar descripción de los perfiles de concentración pero con un significativamente mayor número de parámetros ajustables.

Tabla 5.2 Valores de la suma del cuadrado de los residuos (SSQ) y F -test (F_{calc}) para los modelos cinéticos y los datos experimentales a 40 °C y 2,7 atm, en todo el rango de carga de catalizador.

Modelo	Número de parámetros	SSQ	F_{calc}
$M1$	5	$1,48 \times 10^{-3}$	410,53
$M2$	6	$9,14 \times 10^{-5}$	5516,68
$M3$	7	$7,43 \times 10^{-5}$	5763,35
$M4$	12	$5,58 \times 10^{-5}$	4255,63

Tabla 5.3 Valores de la suma del cuadrado de los residuos (SSQ) y F -test (F_{calc}) para los modelos cinéticos y los datos experimentales en todo el rango de temperatura y carga de catalizador.

Modelo	Número de parámetros	SSQ	F_{calc}
$M1$	5	$7,05 \times 10^{-3}$	1012,66
$M2$	6	$6,36 \times 10^{-4}$	9429,16
$M3$	7	$5,93 \times 10^{-4}$	8624,42
$M4$	12	$8,08 \times 10^{-4}$	3613,84

Los valores de SSQ y F_{calc} para la optimización en el rango completo de temperaturas resaltan la superioridad de los modelos $M2$ y $M3$, como puede ser observado en la Tabla 5.3. Aunque el modelo $M2$ presenta el mayor valor de F_{calc} su paridad con el modelo $M3$ es notable ya que éste exhibe el menor valor de SSQ , y ambos modelos sólo difieren en un parámetro. De modo tal que la discriminación final entre los modelos $M2$ y $M3$ es realizada analizando los valores estimados de los correspondientes parámetros cinéticos, los cuales están indicados en la Tabla 5.4 para un intervalo de confianza del 95 %.

Los valores estimados de K_1 , K_{2a} , K_{2b} , k_{3a} , y k_{3b} , prácticamente no difieren entre un modelo y otro. Empero sí los valores de K_0 . El modelo $M2$ está caracterizado por una constante de disociación de la especie precursora $RhCl(PPh_3)_3$ igual a $(2,02 \pm 0,12) \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ a $40 \text{ }^\circ\text{C}$. Este valor es casi 70 veces menor que el resultante de una medición espectroscópica directa de la disociación de $RhCl(PPh_3)_3$ en benceno puro a $25 \text{ }^\circ\text{C}$, $K_0 = (1,4 \pm 0,4) \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ [Arai y Halpern, 1971]. En cambio, un valor de K_0 igual a $(1,44 \pm 0,24) \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ fue estimado con el modelo $M3$ en notable coincidencia con el valor reportado. En adición, este valor de K_0 hallado esta en buen acuerdo con los encontrados a partir de estudios cinéticos, de $1,7 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ según Rousseau y colab. (1978) y de $1,27 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ según Croon y colab. (1978). Asimismo, el valor estimado de $(8,64 \pm 0,27) \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ L}$ para el parámetro adicional K_4 , es muy similar al de $9 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ L}$ que ha sido reportado por Tolman y colab. (1974) a partir de estudios espectroscópicos y al de $7,4 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ L}$ reportado por Rousseau y colab. (1978) en su estudio cinético de hidrogenación de ciclohexeno con el catalizador de Wilkinson. Estas coincidencias inclinan nuestra preferencia por el modelo $M3$.

Por otra parte, un valor de la relación K_{2a}/K_1 del orden de 10^{-4} es consistente con la conocida capacidad de la especie $RhCl(PPh_3)_2S$ para activar hidrógeno molecular y formar el complejo $RhClH_2(PPh_3)_2S$ en lugar de reaccionar con la olefina para dar las especies $RhCl(PPh_3)_2A_{B1a}$ y $RhCl(PPh_3)_2A_{B1b}$. El valor de la relación entre dichas constantes resultó más

Tabla 5.4 Valores de los parámetros cinéticos estimados para los modelos *M2* y *M3* indicados para un intervalo de confianza del 95%

	Valor a 40°C		
Modelo <i>M2</i>			
K_0 (mol L ⁻¹)	$(2,02 \pm 0,12) \times 10^{-6}$	$-\Delta H_0$ (kJ mol ⁻¹)	$21,08 \pm 0,03$
K_1 (mol ⁻¹ L)	$(1,74 \pm 0,06) \times 10^2$	$-\Delta H_1$ (kJ mol ⁻¹)	$4,22 \pm 0,10$
K_{2a} (mol ⁻¹ L)	$(1,07 \pm 0,02) \times 10^{-1}$	$-\Delta H_{2a}$ (kJ mol ⁻¹)	$20,53 \pm 0,06$
K_{2b} (mol ⁻¹ L)	$(1,05 \pm 0,10) \times 10^{-1}$	$-\Delta H_{2b}$ (kJ mol ⁻¹)	$20,88 \pm 0,12$
k_{3a} (mol ⁻¹ L s ⁻¹)	$(3,60 \pm 0,18) \times 10^0$	E_{3a} (kJ mol ⁻¹)	$78,94 \pm 0,34$
k_{3b} (mol ⁻¹ L s ⁻¹)	$(2,70 \pm 0,25) \times 10^0$	E_{3b} (kJ mol ⁻¹)	$82,78 \pm 0,49$
Modelo <i>M3</i>			
K_0 (mol L ⁻¹)	$(1,44 \pm 0,24) \times 10^{-4}$	$-\Delta H_0$ (kJ mol ⁻¹)	$20,05 \pm 0,07$
K_1 (mol ⁻¹ L)	$(1,68 \pm 0,11) \times 10^2$	$-\Delta H_1$ (kJ mol ⁻¹)	$3,87 \pm 0,05$
K_{2a} (mol ⁻¹ L)	$(1,93 \pm 0,09) \times 10^{-1}$	$-\Delta H_{2a}$ (kJ mol ⁻¹)	$20,84 \pm 0,23$
K_{2b} (mol ⁻¹ L)	$(1,98 \pm 0,14) \times 10^{-1}$	$-\Delta H_{2b}$ (kJ mol ⁻¹)	$21,70 \pm 0,35$
k_{3a} (mol ⁻¹ L s ⁻¹)	$(3,56 \pm 0,21) \times 10^0$	E_{3a} (kJ mol ⁻¹)	$77,98 \pm 0,36$
k_{3b} (mol ⁻¹ L s ⁻¹)	$(2,67 \pm 0,28) \times 10^0$	E_{3b} (kJ mol ⁻¹)	$78,77 \pm 0,67$
K_4 (mol ⁻¹ L)	$(8,64 \pm 0,27) \times 10^3$	$-\Delta H_4$ (kJ mol ⁻¹)	$4,11 \pm 0,09$
K_5 (mol L ⁻¹)	$(2,80 \pm 0,15) \times 10^{-6}$	$-\Delta H_5$ (kJ mol ⁻¹)	$19,81 \pm 0,11$

pequeño que el informado para olefinas más pequeñas [Osborn y colab., 1966]. La diferencia es razonable en virtud del mayor efecto estérico que presentan las lactonas macrocíclicas.

Los valores de la relación $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})]/K_0$ resultaron en el rango 5-20. Puesto que $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})]/K_0 > 1$, el término de segundo orden prevalece sobre el de primer orden para la especie catalítica $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ en las Ecs. (5.4), (5.5), y (5.9). De modo tal que hay una plena concordancia

con la dependencia de orden un medio observada para la velocidad de hidrogenación con la carga de Rodio. En adición, el valor de la relación $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})]/K_0$ revela que el precursor catalítico solamente disocia en una pequeña extensión. Los valores de las constantes cinéticas k_{3a} y k_{3b} son un 20-40% más pequeñas que los reportados para la hidrogenación de ciclohexeno [Osborn y colab., 1966]. Esto indica una buena reactividad intrínseca del doble enlace $\text{C}_{22}\text{-C}_{23}$ de las moléculas de avermectinas B_{1a} y B_{1b} , a pesar del gran tamaño molecular de estos homólogos.

Un calor de disociación próximo a 20 kJ mol^{-1} fue estimado para la disociación del precursor $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$. Los valores de $(-\Delta H)$ evidencian un efecto favorable de la temperatura sobre la formación del complejo $\text{RhClH}_2(\text{PPh}_3)_2\text{S}$ relativo a las otras especies intermediarias. Los valores de las energías de activación de $77,98$ y $78,77 \text{ kJ mol}^{-1}$ para las etapas determinantes de la velocidad están en buen acuerdo con los encontrados para la hidrogenación homogénea de olefinas simples con complejos de Rodio [Sánchez-Delgado y Rosales, 2000].

5.2.5 Comentarios

Cuatro esquemas de reacción basados en las principales etapas del clásico mecanismo de hidrogenación catalítica de olefinas simples fueron propuestos para explicar el comportamiento cinético observado para la hidrogenación de estas lactonas macrocíclicas. Un análisis estadístico de regresión permitió la discriminación entre ellos a partir de los valores de la suma de los cuadrados de los residuos y del test de Fisher. El modelo $M1$, basado en una completa disociación de la especie catalítica precursora tal cual fue planteado en el trabajo original de Wilkinson [Osborn y colab., 1966], fue excluido porque no explica la cinética de orden un medio observada respecto de la carga de catalizador. Por otra parte, fue posible ajustar razonablemente bien los datos experimentales incorporando al clásico mecanismo del ciclo catalítico una simple o doble disociación de la especie catalítica precursora, modelos $M2$ y $M4$, respectivamente; o la ruta adicional a la especie catalítica a través de la formación del complejo

$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3(\text{H})_2$, modelo *M3*. Aunque a partir de los valores de *SSQ* fue difícil discernir entre los modelos *M2-M4*, el test de Fisher indicó diferentes grados de confiabilidad estadística, mayores para los modelos *M2* y *M3*, y menor para el modelo *M4*. De acuerdo a los valores de los correspondientes parámetros cinéticos el modelo *M3* resultó ser el mejor candidato. Este modelo comprende una primera disociación del precursor $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ que conduce a la formación de la especie activa $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2\text{S}$, la posterior formación del complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2\text{S}$, el cual es adicionalmente formado a partir del complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3(\text{H})_2$, y supone que la coordinación de la olefina es la etapa determinante de la velocidad del proceso. Este modelo es suficientemente sencillo y confiable para describir la hidrogenación de avermectinas B_{1a} y B_{1b} en solución de tolueno bajo condiciones de hidrogenación típicamente usadas en el proceso industrial de obtención de ivermectinas.

5.3 Modelado cinético de la hidrogenación con el catalizador de Wilkinson generado *in-situ* en el medio de reacción

En el Capítulo 4, el proceso de hidrogenación de avermectinas con catalizadores del tipo RhClL_3 formados *in-situ* en el medio de reacción a partir del precursor de Rodio [I] $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ y trifenilfosfinas *p*-sustituidas resultó promisorio en virtud de la estabilidad de los complejos catalíticos formados y de la factibilidad de su reutilización. Como característica peculiar, la síntesis de los complejos catalíticos resultó ser el paso limitante de la velocidad de hidrogenación, siendo el fenómeno más notorio con ligandos de mayor capacidad electrón-donora.

A modo de continuación, en esta sección se encara el modelado cinético del proceso de hidrogenación involucrando tanto complejos catalíticos formándose simultáneamente *in-situ* como complejos preformados en el medio de reacción. La hidrogenación de avermectina catalizada por complejos formados *in-situ* a partir de $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ como precursor de $\text{Rh}[\text{I}]$ y de trifenilfosfina como ligando es considerada como sistema modelo. Trabajos previos no han sido publicados sobre este sistema, más aún las

descripciones existentes para otros sistemas están reducidas a esquemas globales de reacción que sólo tienen en cuenta las estequiometría global del proceso de síntesis, no incorporan el modelado cinético ni la discriminación de modelos rivales como método para sugerir caminos de síntesis y describir la cinética observada. Esta falta de modelos resulta evidente a partir de la revisión presentada en el Apéndice 5.1.

Una compleja red de reacciones podría estar involucrada en este proceso de reducción general con simultánea síntesis de los complejos catalíticos. Sin embargo, una descripción muy detallada podría implicar demasiados parámetros ajustables como para ser determinados en forma confiable a partir de un reducido conjunto de datos cinéticos experimentales y sin el uso de cualquier otra herramienta analítica complementaria. Por otra parte, un modelo puramente empírico no posibilitaría la comprensión de la naturaleza del proceso. De ahí que, el principal desafío es desarrollar el modelo cinético más sencillo que permita sugerir cuál es la ruta principal de síntesis de las especies catalíticas y describir, como fue mencionado, el proceso de hidrogenación involucrando tanto complejos catalíticos formándose *in-situ* como complejos preformados.

Para este propósito, una estrategia de estimación de los parámetros cinéticos incorporando aquellos previamente obtenidos para el ciclo catalítico es aquí aplicada para reducir la estimación a los parámetros cinéticos que describen la síntesis de los complejos catalíticos. Esta estrategia de desacople permite evaluar los modelos cinéticos resultantes en una forma más confiable. Dos vías primarias de reacción son inicialmente propuestas y los modelos cinéticos rivales formulados. La selección del modelo más adecuado es realizada por medio del test de Fisher y de interpretaciones físicas. Luego, con el fin de obtener una mejor descripción del proceso, el modelo previamente seleccionado es perfeccionado para dar cuenta del inesperado efecto negativo que el sustrato olefinico tiene sobre la síntesis de los complejos catalíticos.

5.3.1 Mecanismo de reacción propuesto

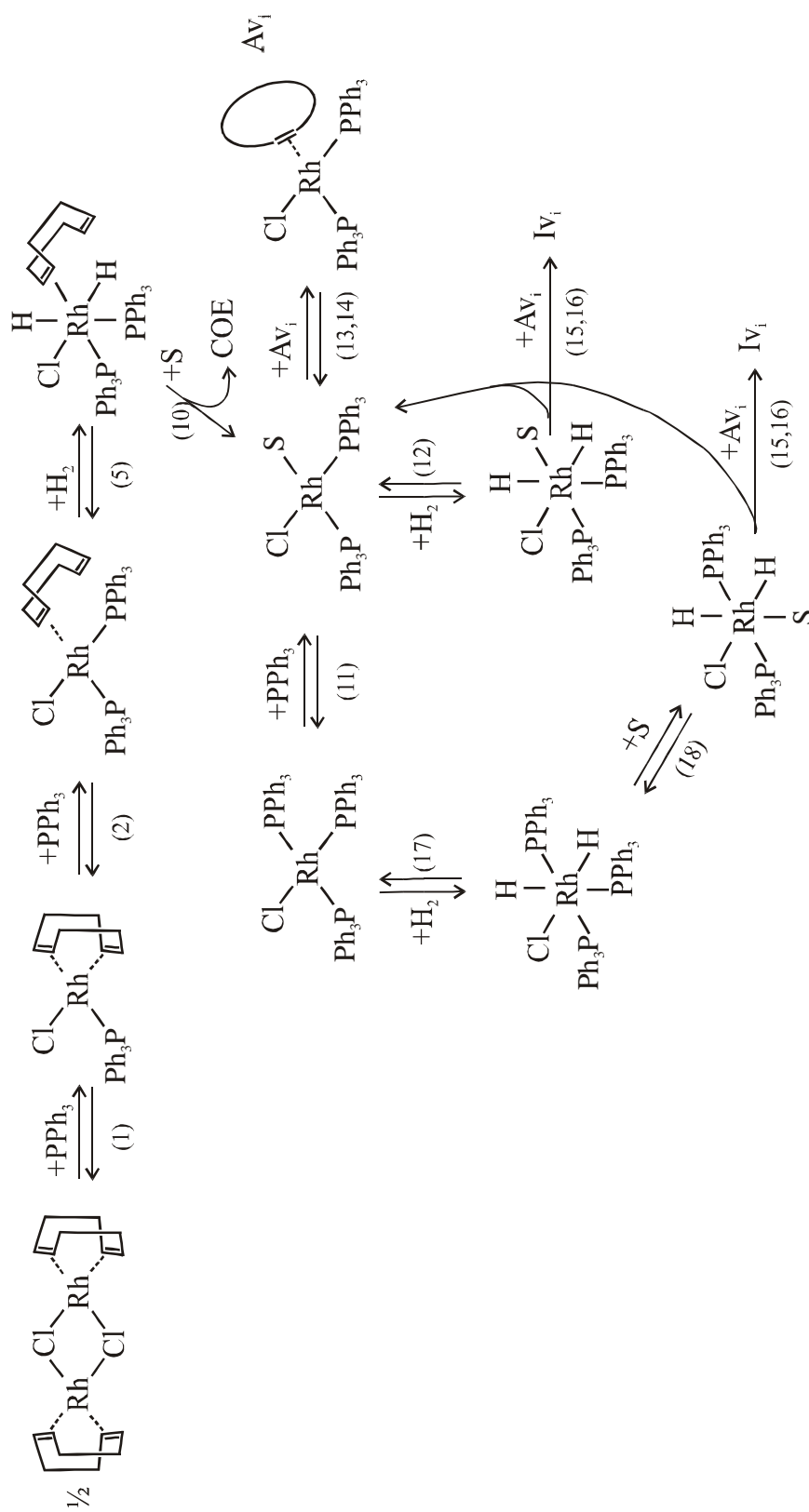
Un mecanismo de reacción general factible para la formación de las especies catalíticas a partir de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ y trifenilfosfina es sugerido en los Esquemas 5.3 y 5.4, y los pasos elementales de reacción están inventariados en la Tabla 5.5. Tal mecanismo involucra dos vías primarias de reacción: la sustitución del ligando COD por trifenilfosfina libre (Esquema 5.3), y la sustitución por ligandos fosfinas en el dímero precursor seguida de la hidrogenación del ligando COD (ciclooctadieno) con eliminación reductiva de COE (cicloocteno) (Esquema 5.4). Partiendo del precursor dimérico $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$, los complejos $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})$ y $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD})$ pueden ser formados vía sucesivas adiciones de PPh_3 (etapas 1 y 2). Luego, cuatro rutas de reacción son factibles para la transformación del complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD})$: a) adición de PPh_3 para dar $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ con simultánea liberación del ligando COD (etapa 3); b) solvatación para dar la especie catalítica $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ con simultánea liberación del ligando COD (etapa 4); c) adición de hidrógeno para dar el complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{COD})$ (etapa 5); d) reacción de sustitución del ligando COD por avermectinas (etapas 6 y 7), seguidas por sustitución de ésta por PPh_3 , conduciendo adicionalmente a la formación de la especie $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ con liberación del sustrato (etapas 8 y 9). Las especies formadas en (a) y (b) participan luego directamente en el ciclo catalítico. El complejo formado en (c) puede formar la especie catalítica $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ con simultánea eliminación reductiva de cicloocteno (COE) (etapa 10). Las especies $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ y $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ están en equilibrio con desplazamiento parcial hacia la especie solvatada (etapa 11). El ciclo catalítico transcurre vía la ruta del hidruro $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{S})$ (etapas 12-18), como fue corroborado por el estudio de hidrogenación de avermectina con catalizador de Wilkinson preformado. La inclusión de la hidrogenación de COD libre a COE, también por la vía del hidruro, completa el mecanismo de reacción (etapa 19). La hidrogenación posterior de COE no es considerada porque no aporta información relevante.

Entre alguno de los conocimientos previos que llevaron a plantear el mecanismo de reacción propuesto pueden ser citados los siguientes. La

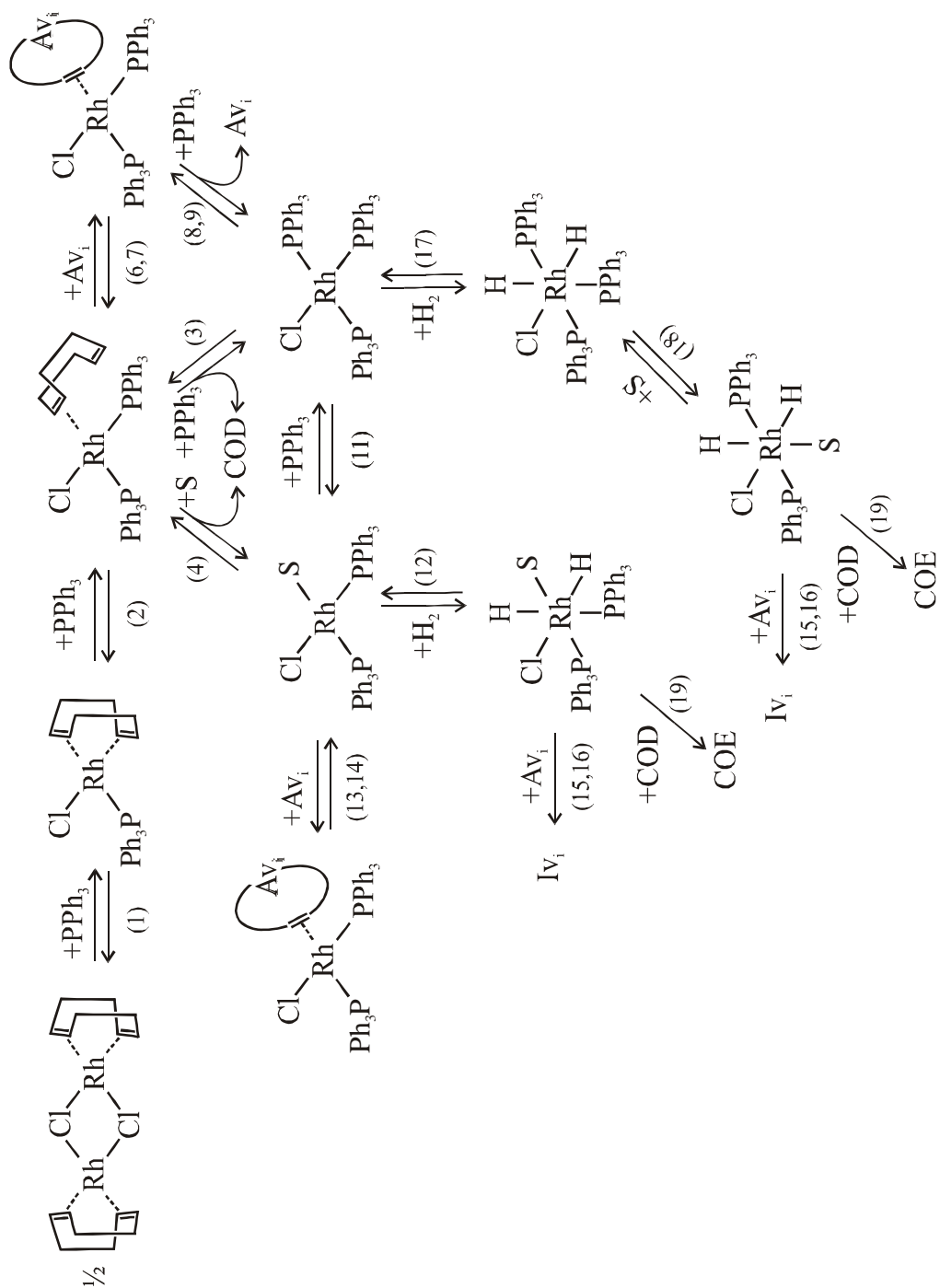
Tabla 5.5 Mecanismo de reacción propuesto para la hidrogenación de avermectinas con síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos

	Etapa elemental de reacción	Constante Equil./reacción	Modelo		
			V1	V2	V3
1	$\frac{1}{2} [\text{RhCl}(\text{COD})]_2 + \text{PPh}_3 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})$	$K_{1s} (k_{1s}; k_{-1s})$	1	1	1
2	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD}) + \text{PPh}_3 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD})$	$K_{2s} (k_{2s}; k_{-2s})$	1	1	1
3	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD}) + \text{PPh}_3 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3 + \text{COD}$	$K_{3s} (k_{3s}; k_{-3s})$	0	1	1
4	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD}) + \text{S} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{COD}$	$K_{4s} (k_{4s}; k_{-4s})$	0	1	1
5	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD}) + \text{H}_2 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{COD})$	$K_{5s} (k_{5s}; k_{-5s})$	1	0	0
6	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD}) + \text{A}_{\text{B1a}} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{A}_{\text{B1a}}) + \text{COD}$	$K_{6sa} (k_{6sa}; k_{-6sa})$	0	0	1
7	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD}) + \text{A}_{\text{B1b}} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{A}_{\text{B1b}}) + \text{COD}$	$K_{6sb} (k_{6sb}; k_{-6sb})$	0	0	1
8	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{A}_{\text{B1a}}) + \text{PPh}_3 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3 + \text{A}_{\text{B1a}}$	$K_{7sa} (k_{7sa}; k_{-7sa})$	0	0	1
9	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{A}_{\text{B1b}}) + \text{PPh}_3 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3 + \text{A}_{\text{B1b}}$	$K_{7sb} (k_{7sb}; k_{-7sb})$	0	0	1
10	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{COD}) + \text{S} \rightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{COE}$	k_{8s}	1	0	0
11	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3 + \text{S} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{PPh}_3$	$K_0 (k_0; k_{-0})$	1	1	1
12	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{H}_2 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{S})$	$K_1 (k_1; k_{-1})$	1	1	1
13	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{A}_{\text{B1a}} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{A}_{\text{B1a}})(\text{S})$	$K_{2a} (k_{2a}; k_{-2a})$	1	1	1
14	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{A}_{\text{B1b}} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{A}_{\text{B1b}})(\text{S})$	$K_{2b} (k_{2b}; k_{-2b})$	1	1	1
15	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{S}) + \text{A}_{\text{B1a}} \rightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{I}_{\text{B1a}}$	k_{3a}	1	1	1
16	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{S}) + \text{A}_{\text{B1b}} \rightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{I}_{\text{B1b}}$	k_{3b}	1	1	1
17	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3 + \text{H}_2 \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3(\text{H})_2$	$K_4 (k_4; k_{-4})$	1	1	1
18	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3(\text{H})_2 + \text{S} \leftrightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{S}) + \text{PPh}_3$	$K_5 (k_5; k_{-5})$	1	1	1
19	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{S}) + \text{COD} \rightarrow \text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S}) + \text{COE}$	k_6	0	1	1

1 indica etapa incluida en el modelo. 0 indica etapa no incluida en el modelo



Esquema 5.3 Secuencia de reacciones para la formación *in situ* de los complejos catalíticos via hidrogenación del ligando COD



Esquema 5.4 Secuencia de reacciones para la formación *in situ* de los complejos catalíticos vía sustitución del ligando COD

formación de la especie $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})$ a partir del precursor dimérico $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ y dos equivalentes de PPh_3 (o de otras fosfinas terciarias) ha sido corroborada por aislamiento usando distintos solventes no polares [Chatt y Venanzi, 1957; Denise y Pannetier, 1978; Ogle y colab., 1990; Landaeta y colab., 2006]. En exceso de fosfinas, también ha sido posible aislar el compuesto $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ usando solventes no polares en ausencia de hidrógeno disuelto [Tiburcio y colab., 2006]. Solamente en el caso de complejos catiónicos del tipo $\text{Rh}(\text{dieno})\text{L}_2^+$ (dieno= 1,5-ciclooctadieno, 1,6-hexadieno, norbornadieno; L= fosfina terciaria) se conoce que el tratamiento en solución con hidrógeno produce especies del tipo $\text{H}_2\text{RhL}_2\text{S}_2^+$ siendo el dieno rápidamente hidrogenado [Shapley y colab., 1969; Johnson y colab., 1969, Haines, 1969; Green y colab., 1970]. Sin embargo, para complejos no iónicos, en ninguno de los casos reportados se especifican las reacciones elementales para arribar a la especie RhClL_3 . Por otra parte, el COD libre es lentamente hidrogenado con el catalizador de Wilkinson a presión atmosférica y más rápidamente bajo presión [Jardine y colab., 1967; Candlin y Oldham, 1968; Richter y colab., 2000]. Además, se conoce que aunque en general la vía del hidruro prevalece con catalizadores del tipo RhClL_3 , en ciertos casos la vía de la olefina podría ser operativa [Candlin y Oldham, 1968; James y Ng, 1970; Mao y Rempel, 1998]. Entonces, aunque la formación del complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{COD})$, seguida por una eliminación reductiva de COE, es poco probable en virtud de la baja capacidad del complejo olefinico $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD})$ para activar hidrógeno molecular, no es descartada *a priori*.

5.3.2 Formulación de los modelos cinéticos

Tres modelos rivales son consideradas bajo la denominación de modelos *V1*, *V2* y *V3*. El modelo *V1* incluye las etapas elementales (1)-(2), (5) y (10)-(18), describiendo la sustitución del ligando COD vía eliminación reductiva de COE. En contraposición, el modelo *V2* incluye las etapas elementales (1)-(4) y (11)-(19), considerando que la formación de los complejos catalíticos tiene lugar a través de la sustitución del ligando COD

por sucesivas adiciones de PPh_3 . El modelo *V3* está basado en este último mecanismo pero además incluye las etapas (6)-(9) como reacciones de competencia entre avermectinas y COD. La secuencia de reacciones que describe el ciclo catalítico, etapas (11)-(18), se corresponde exactamente con el modelo *M3* previamente seleccionado para describir la hidrogenación con el catalizador de Wilkinson preformado comercial. Los correspondientes parámetros cinéticos serán aquí usados para reducir la estimación sólo a los parámetros relacionados con el proceso de síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos.

Hipótesis generales para el proceso de síntesis

- Solamente las especies dimérica $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ y mononuclear $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})$ están presentes en la solución de tolueno al momento de agregar la avermectina para iniciar la reacción. Las concentraciones de ambas están gobernadas por un equilibrio reversible que en exceso de PPh_3 está prácticamente desplazado hacia el complejo mononuclear (etapa 1) [Denise y Pannetier, 1978; Ogle y colab., 1990; Tiburcio y colab., 2006].
- La etapa de formación del complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD})$ a partir de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})$ es supuesta paso limitante del proceso de síntesis (etapa 2); esta suposición fue adoptada luego de la evaluación preliminar de otras alternativas que comprendieron la consideración de cuasiequilibrio para todas las etapas reversibles hasta pruebas suponiendo distintas etapas determinantes de la velocidad.
- Las especies involucradas en las subsiguientes etapas reversibles de la secuencia de síntesis están en cuasiequilibrio, etapas (3)-(9).
- La eliminación reductiva de cicloocteno (COE) desde el complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{H})_2(\text{COD})$ procede del mismo modo que la hidrogenación de olefinas simples (etapa 10).
- Las hipótesis para el ciclo catalítico compuesto por las etapas (11)-(18) son las mismas que fueron asumidas para describir la hidrogenación con el catalizador de Wilkinson preformado comercial; y están detalladas en la sección 5.2.2.

- La hidrogenación catalítica de COE libre es excluida porque no aporta mayor información sobre el mecanismo de reacción.

Hipótesis generales para el reactor

Las hipótesis para la formulación del modelo de reactor son las que han sido supuestas en la sección 5.2.2 para el modelado de la hidrogenación con el catalizador de Wilkinson preformado comercial.

Expresión matemática del modelo cinético V1

Como está indicado en la Tabla 5.5, el modelo incluye las etapas elementales (1)-(2), (5) y (10)-(18), describiendo la formación del complejo catalítico $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ vía eliminación reductiva del ligando COD a COE. Bajo las hipótesis realizadas, luego de varias operaciones algebraicas, el modelo cinético resulta descrito por las siguientes ecuaciones de velocidad de reacción y balances de especies,

$$r_{\text{Mono}} = -k_{2s}[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})][\text{PPh}_3] \left\{ 1 - \frac{[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD})]}{K_{2s} [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})][\text{PPh}_3]} \right\} \quad (5.15)$$

$$r_{\text{PPh}_3} = -2 k_{2s}[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})][\text{PPh}_3] \left\{ 1 - \frac{[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD})]}{K_{2s} [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})][\text{PPh}_3]} \right\} \quad (5.16)$$

$$r_{\text{A}_{B1a}} = -k_{3a} K_1 [\text{H}_2] [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] [\text{A}_{B1a}] \quad (5.17)$$

$$r_{\text{A}_{B1b}} = -k_{3b} K_1 [\text{H}_2] [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] [\text{A}_{B1b}] \quad (5.18)$$

$$r_{\text{COE}} = k_{8s} K_{5s} [\text{H}_2] [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD})] \quad (5.19)$$

donde las concentraciones de las especies $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ y $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD})$ están gobernadas por el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas acopladas

$$[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] \left\{ 1 + \frac{[\text{PPh}_3]}{K_0} (1 + K_4 [\text{H}_2]) + K_1 [\text{H}_2] + K_{2a} [\text{A}_{B1a}] + K_{2b} [\text{A}_{B1b}] \right\} + [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})] + [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD})] (1 + K_{5s} [\text{H}_2]) = [\text{Rh}]_{\text{T}} \quad (5.20)$$

$$[\text{COE}] + [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})] + [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{COD})] (1 + K_{5s} [\text{H}_2]) = [\text{Rh}]_{\text{T}} \quad (5.21)$$

las cuales resultan de los balances de especies que contienen Rodio y COD/COE, respectivamente.

De los 12 parámetros del modelo, solamente 4 deben ser determinados (k_{2s} , K_{2s} , K_{5s} , y k_{3s}) puesto que los 8 restantes (K_0 , K_1 , K_{2a} , K_{2b} , k_{3a} , k_{3b} , K_4 , y K_5) han sido previamente estimados en el estudio cinético llevado a cabo con complejos catalíticos preformados.

Expresión matemática del modelo cinético V2

Vale recordar que este modelo incluye las etapas elementales (1)-(4) y (11)-(19), y que describe la formación de las especies catalíticas vía sustitución del ligando COD por PPh_3 . Bajo las hipótesis realizadas, el modelo cinético resulta descrito por el siguiente sistema de ecuaciones de velocidad de reacción y balances de especies,

$$r_{\text{Mono}} = -k_{2a}[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})][\text{PPh}_3] \left\{ 1 - \frac{[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})][\text{COD}]}{K_0 K_{2s} K_{3s} [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})][\text{PPh}_3]} \right\} \quad (5.22)$$

$$r_{\text{PPh}_3} = -2k_{2a}[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})][\text{PPh}_3] \left\{ 1 - \frac{[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})][\text{COD}]}{K_0 K_{2s} K_{3s} [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})][\text{PPh}_3]} \right\} \quad (5.23)$$

$$r_{\text{A}_{B1a}} = -k_{3a} K_1 [\text{H}_2] [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] [\text{A}_{B1a}] \quad (5.24)$$

$$r_{\text{A}_{B1b}} = -k_{3b} K_1 [\text{H}_2] [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] [\text{A}_{B1b}] \quad (5.25)$$

$$r_{\text{COE}} = k_6 K_1 [\text{H}_2] [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] [\text{COD}] \quad (5.26)$$

donde las concentraciones de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})$ y COD están gobernadas por las siguientes ecuaciones acopladas

$$[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] \times \left\{ 1 + \frac{[\text{PPh}_3]}{K_0} (1 + K_4 [\text{H}_2]) + K_1 [\text{H}_2] + K_{2a} [\text{A}_{B1a}] + K_{2b} [\text{A}_{B1b}] + \frac{[\text{COD}]}{K_0 K_{3s}} \right\} + [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})] = [\text{Rh}]_{\text{T}} \quad (5.27)$$

$$[\text{COE}] + [\text{COD}] \left\{ 1 + \frac{[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})]}{K_0 K_{3s}} \right\} + [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})] = [\text{Rh}]_{\text{T}} \quad (5.28)$$

las cuales resultan del inventario de especies que contienen Rodio y COD/COE, respectivamente.

Por el principio de reversibilidad microscópica se cumple que

$$K_{4s} = K_{3s}K_0 \quad (5.29)$$

por lo tanto de los 13 parámetros del modelo, solamente 4 deben ser determinados (k_{2s} , K_{2s} , K_{3s} , y k_6) puesto que K_{4s} puede ser calculado a partir de la Ec. (5.29) y los 8 restantes (K_0 , K_1 , K_{2a} , K_{2b} , k_{3a} , k_{3b} , K_4 , y K_5) han sido previamente estimados.

Expresión matemática del modelo cinético V3

Este modelo está compuesto por las mismas etapas elementales del modelo anterior, es decir, (1)-(4) y (11)-(19), pero incluye además las etapas (6)-(9) que describen reacciones de competencia entre las avermectinas y el COD que retardan la cinética de formación de las especies catalíticas. El modelo cinético resulta descrito por las expresiones de velocidad de reacción dadas por las Ecs. (5.22)-(5.26), el balance de COE/COD dado por la Ec. (5.28), y por la siguiente expresión de balance

$$\begin{aligned} & [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{S})] \times \\ & \left\{ 1 + \frac{[\text{PPh}_3]}{K_0} (1 + K_4 [\text{H}_2]) + K_1 [\text{H}_2] + K_{2a} [\text{A}_{\text{B1a}}] + K_{2b} [\text{A}_{\text{B1b}}] + \frac{[\text{COD}]}{K_0 K_{3s}} + \frac{K_{6s}}{K_0 K_{3s}} ([\text{A}_{\text{B1a}}] + [\text{A}_{\text{B1b}}]) \right\} \\ & + [\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})] = [\text{Rh}]_{\text{T}} \end{aligned} \quad (5.30)$$

la cual resulta del inventario de especies que contienen Rodio.

De los 17 parámetros del modelo, solamente 5 deben ser estimados (k_{2s} , K_{2s} , K_{3s} , K_{6s} , y k_6). Esta cuenta resulta de suponer $K_{6sa} = K_{6sb} = K_{6s}$ y $K_{7sa} = K_{7sb} = K_{7s}$ y, de aplicar el principio de reversibilidad microscópica

$$K_{7s} = K_{3s}/K_{6s} \quad (5.31)$$

y de incluir los 8 restantes parámetros (K_0 , K_1 , K_{2a} , K_{2b} , k_{3a} , k_{3b} , K_4 , y K_5) que han sido previamente estimados.

5.3.3 Procedimiento para la estimación de los parámetros cinéticos

Más de 500 datos experimentales fueron usados para la estimación de los cuatro parámetros cinéticos de los modelos *V1* y *V2*, y de los cinco parámetros del modelo *V3*. Cabe reiterar que los parámetros a estimar pertenecen a las etapas involucradas en el proceso de síntesis de los complejos catalíticos. El procedimiento de cálculo, reparametrización y optimización fue el mismo que el descrito en la sección 5.2.3. Diferentes series de valores de parámetros para iniciar el proceso de optimización fueron ensayadas sistemáticamente hasta encontrar valores optimizados que fueran estadísticamente significativos y presentaran valores físicamente razonables.

La principal dificultad consistió en la falta de conocimiento de la composición inicial de los precursores catalíticos $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ y $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})$ al momento de iniciar la hidrogenación por el agregado de la solución de avermectinas. Matemáticamente, esto constituyó un obstáculo para la integración de las Ecs. (5.15) y (5.16) del modelo *V1*, y las Ecs. (5.22) y (5.23) de los modelos *V2* y *V3* porque las condiciones iniciales eran desconocidas. Luego de un exhaustivo estudio computacional basado en un proceso iterativo de aproximaciones sucesivas que consistió en presuponer el valor de la constante de equilibrio K_{1s} , calcular los valores iniciales de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{COD})$ y $[\text{PPh}_3]$, resolver el modelo completo, y recalcular del valor de la constante K_{1s} hasta que el error relativo entre dos valores sucesivos de la constante K_{1s} fuese menor que el estipulado (2 %), fue concluido que la suposición de dímero completamente disociado era una buena aproximación para simplificar el procedimiento de estimación de los parámetros. En todos los casos el valor de K_{1s} fue encontrado mayor que $4 \times 10^3 \text{ mol}^{-1/2} \text{ L}^{1/2}$.

5.3.4 Resultados y discusión

Las capacidades de predicción de los modelos *V1-V3* pueden ser observadas en la Figura 5.4, donde los perfiles experimentales y estimados de concentración de avermectina están representados en función del tiempo

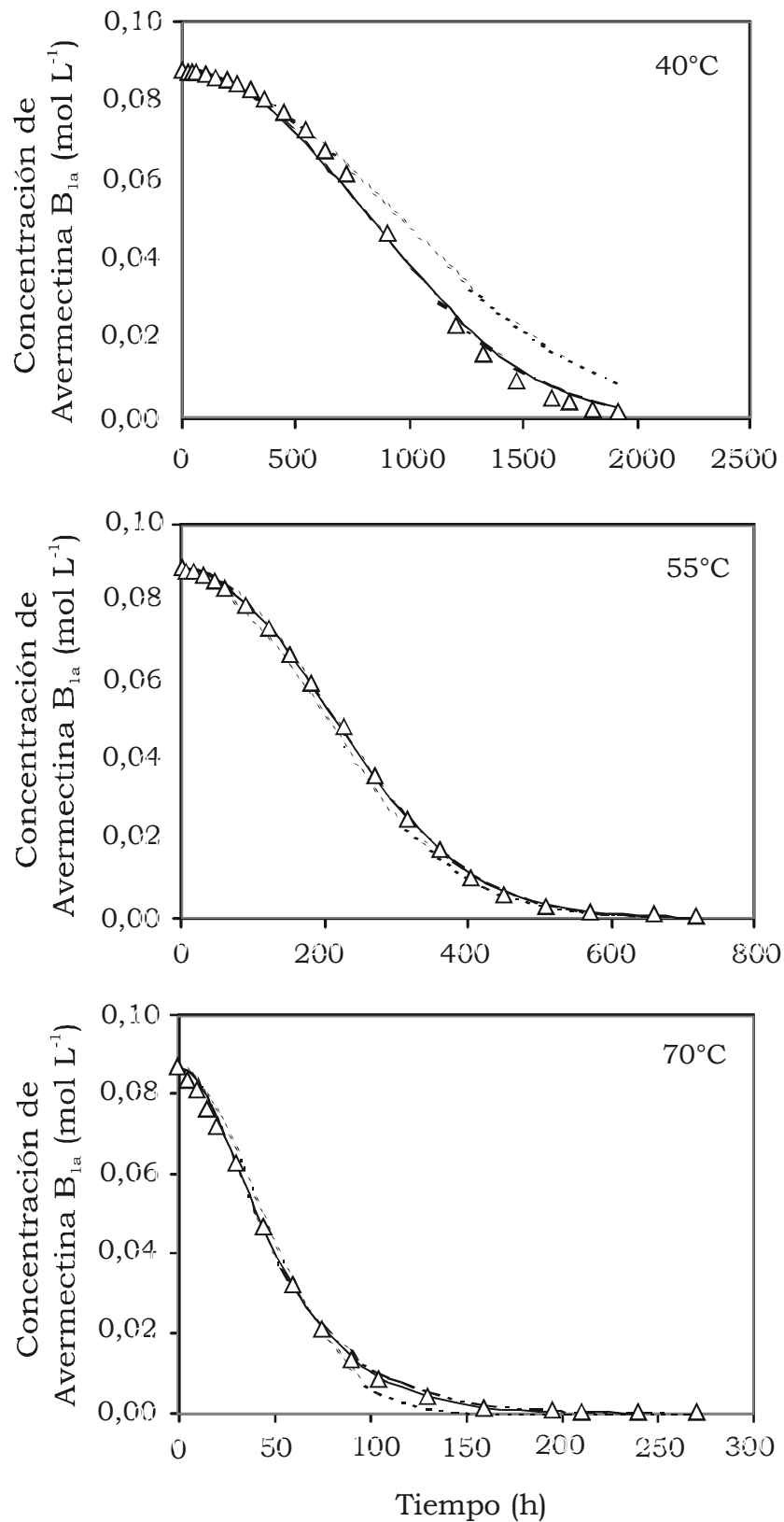


Figura 5.4 Perfiles de concentración de avermectina experimentales y estimados con los 3 modelos, a 40, 55 y 70 °C. Presión de hidrógeno 2,7 atm. Concentración de AB_{1a} : $8,8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$; 1 % mol de Rh precursor/mol sustrato. (-----) modelo V1; (-·-·-) modelo V2; (—) modelo V3; (Δ) símbolos experimentales.

de reacción, a 40, 55, y 70 °C. Una simple inspección visual revela que el modelo *V1* es el menos adecuado de todos, y que los modelos *V2* y *V3* son casi indistinguibles para propósitos prácticos. Significativas desviaciones son observadas en los perfiles que predice el modelo *V1* para conversiones altas a 40 y 70 °C. En cambio, los modelos *V2* y *V3* son igualmente capaces de describir la evolución de los datos experimentales en forma aceptable en todo el rango de conversiones a las tres temperaturas ensayadas.

Los residuos entre los datos experimentales y los valores estimados con los tres modelos en función de la conversión están ilustrados en la Figura 5.5. La falta de uniformidad y el amplio espectro de dispersión obtenidos para el modelo *V1* claramente evidencian su menor calidad de descripción, mientras que bandas más estrechas con una dispersión aleatoria la mayor capacidad de predicción de los modelos *V2* y *V3*. Esto sugiere que probablemente la síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos transcurra preferentemente por la ruta de la sustitución. Pero deja abierta la cuestión sobre cuál de los dos mecanismos propuestos para ésta sería el más adecuado ya que una cuidadosa inspección de los residuos no permite discernir entre los modelos candidatos *V2* y *V3*.

Como en el caso del modelado de la hidrogenación con el catalizador de Wilkinson preformado, un intento de discriminación entre ambos modelos es realizado a partir del análisis de los valores de la suma del cuadrado de los residuos *SSQ* y del factor F_{calc} . Los correspondientes valores están presentados en la Tabla 5.6.

Tabla 5.6 Valores de la suma del cuadrado de los residuos (*SSQ*) y *F*-test (F_{calc}) para los modelos cinéticos y los datos experimentales a 40, 55, y 70 °C a 2,7 atm.

Modelo	Número de parámetros	<i>SSQ</i>	F_{calc}
<i>V1</i>	4	$9,78 \times 10^{-4}$	2954,70
<i>V2</i>	4	$3,67 \times 10^{-4}$	7776,18
<i>V3</i>	5	$3,51 \times 10^{-4}$	6281,18

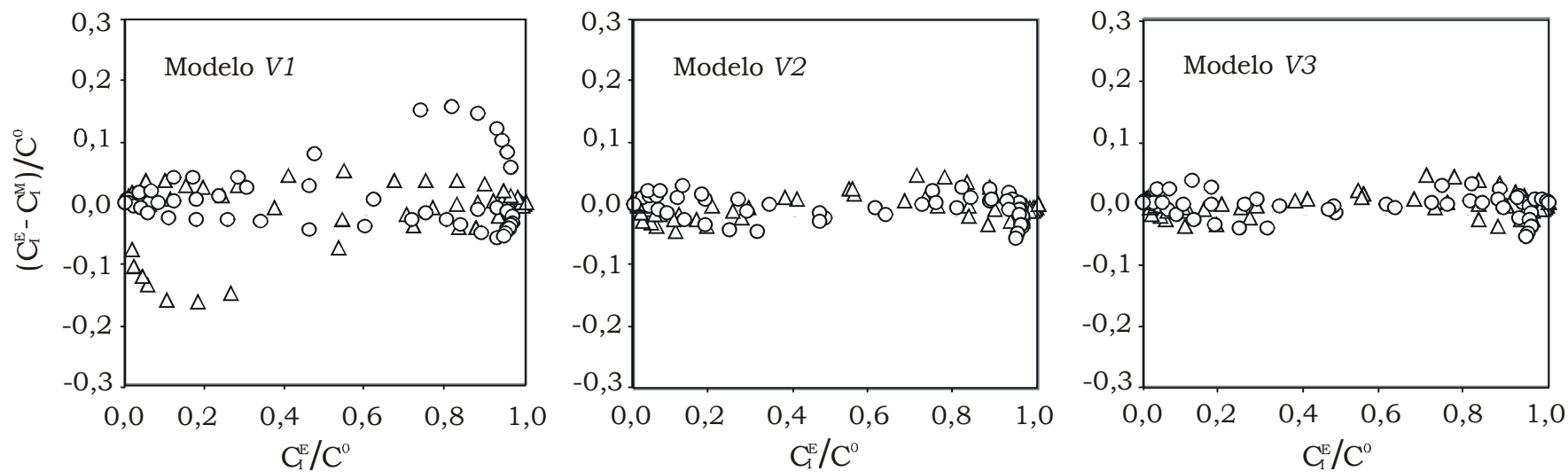


Figura 5.5 Residuos entre los datos experimentales y las predicciones de los modelos en todo el dominio de tiempo y temperatura a 2,7 atm. (Δ): avermectina ; (O): ivermectina.

Los valores de SSQ y F_{calc} para la optimización en el rango completo de temperaturas resaltan la superioridad de los modelos $V2$ y $V3$, y aunque los valores de SSQ para ambos modelos son prácticamente iguales, el mayor valor de F_{calc} indica ventajas a favor del modelo $V2$ por tener un parámetro ajustable menos. Este resultado sugiere que un mecanismo de síntesis de especies catalíticas cuyas principales etapas elementales de reacción resultan de la sustitución sucesiva por ligandos fosfinas, con liberación del ligando bidentado COD para dar especies $RhCl(PPh_3)_3$ y $RhCl(PPh_3)_2(S)$, es suficiente para describir la síntesis *in-situ* de las especies catalíticas bajo condiciones de presión de hidrógeno de 2,7 atm y en el rango de 40-70°C. En estas condiciones y de acuerdo con estos resultados, se puede considerar que aunque la vía de hidrogenación del ligando COD físicamente no podría ser descartada totalmente, su participación en la síntesis del catalizador es despreciable frente al mecanismo de sustitución por PPh_3 libre. Esta conclusión coincide con la secuencia de reacciones globales sugeridas por algunos otros autores pero sin la corroboración mediante estudios cinéticos como el aquí presentado [Richter y colab., 2000].

Sin embargo, la paridad entre los valores de SSQ para los modelos $V2$ y $V3$ motivó la realización de estudios complementarios para obtener elementos de juicio adicionales que avalen la elección del modelo candidato. Estos estudios estuvieron inducidos por la siguiente presunción. Como la síntesis *in-situ* del catalizador es llevada a cabo en la presencia del sustrato olefinico, y habida cuenta de la conocida interacción entre los complejos de rodio con el mismo [Osborn y colab., 1966], la presencia de avermectina podría interferir significativamente la cinética durante las etapas iniciales, antes de que una cantidad efectiva de la especie $RhCl(PPh_3)_2(S)$ sea formada. Más precisamente, tal como está planteado en el modelo $V3$, la sustitución del ligando COD en la especie $RhCl(PPh_3)_2(COD)$ por las avermectinas podría ser factible en función de una mayor estabilidad de las olefinas cíclicas de seis átomos de carbono, a pesar del mayor impedimento estérico de la lactona macrocíclica.

Para ayudar a discernir sobre el posible efecto que tiene la presencia

de avermectinas durante la síntesis del catalizador, algunas experiencias adicionales fueron realizadas. La Figura 5.6 muestra los perfiles de concentración de avermectinas (B_{1a} y B_{1b}) obtenidos para hidrogenaciones llevadas a cabo las especies catalíticas preformadas *in-situ* en atmósfera de nitrógeno, luego de diferentes períodos de síntesis previa, en presencia o no de avermectinas.

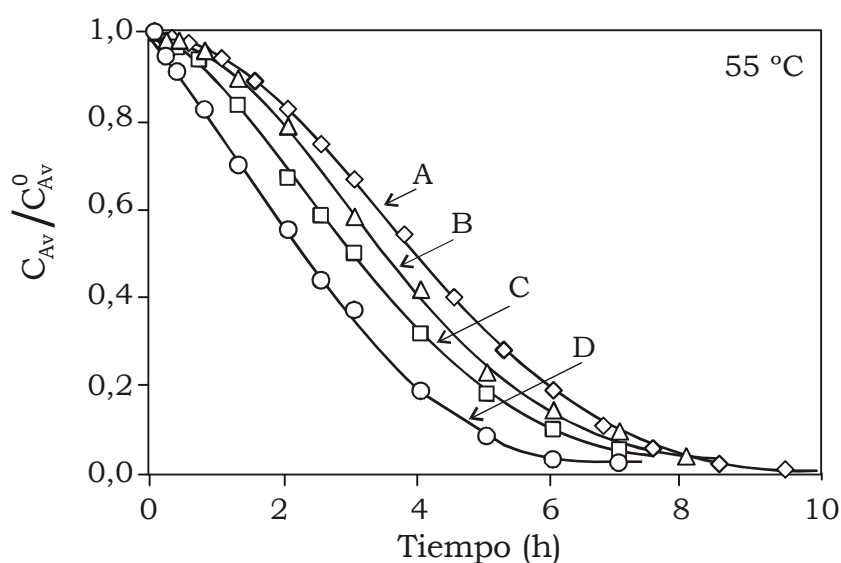


Figura 5.6. Perfiles de concentración de avermectinas (B_{1a} y B_{1b}). Curva A: a 55 °C y 2,7 atm. Concentración de avermectina $9,3 \times 10^{-2}$ mol L^{-1} , 6 mol fosfina/mol Rh precursor; 1 % mol Rh precursor/mol sustrato. Curva B: iguales condiciones que A con 14 horas de preformación del catalizador en atmósfera de N_2 y en presencia de avermectina. Curva C: iguales condiciones que A con 5 horas de preformación del catalizador en atmósfera de N_2 y en ausencia de avermectina. Curva D: iguales condiciones que A con 14 horas de preformación del catalizador en atmósfera de N_2 y en ausencia de avermectina.

La curva A corresponde al perfil obtenido para la síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos en presencia de avermectina siguiendo el procedimiento de hidrogenación que fue usado en las experiencias cinéticas. La curva B describe la hidrogenación llevada a cabo usando complejos catalíticos preformados durante 14 horas bajo atmósfera de nitrógeno y en presencia de avermectinas. Las curvas C y D corresponden al mismo procedimiento bajo atmósfera de nitrógeno, pero en ausencia de avermectina y durante 5 y 14 horas de síntesis previa, respectivamente. En primer lugar, las curvas B-D confirman que los complejos catalíticos son formados en ausencia de

hidrógeno, por lo cual la vía de hidrogenación (modelo V1) no es indispensable para la formación de los complejos. En segundo lugar, las curvas C y D revelan que los complejos catalíticos son formados más rápidamente en ausencia de avermectinas. Es de notar que la curva D no presenta el período de inducción inicial atribuible a la síntesis lenta de los complejos catalíticos como era de esperar, por lo que puede ser inferido que una significativa formación de los mismos tuvo lugar. Sin embargo, la cinética es más lenta que la obtenida con los complejos preformados bajo atmósfera de hidrógeno. Tal comportamiento puede ser atribuido a una falta de saturación de la solución con hidrógeno y al consiguiente desplazamiento de los equilibrios hacia las dihidro-especies. Esta suposición también es coincidente con el hecho que catalizadores preformados *in-situ* en atmósfera de hidrógeno y en ausencia de avermectinas mostraron una cinética idéntica a la encontrada con el catalizador comercial.

Estas evidencias experimentales inclinaron la preferencia por el modelo V3 a pesar de estar caracterizado por un valor de F_{calc} menor que el calculado para el modelo V2. Los correspondientes valores de los parámetros para un intervalo de confianza del 95% están presentados en la Tabla 5.7.

La excelente capacidad del modelo para describir la hidrogenación de avermectinas con complejos catalíticos formados *in-situ* y preformados es ilustrada en la Figura 5.7 para dos etapas consecutivas de hidrogenación, en todo el rango de temperaturas estudiado. La primera etapa corresponde al proceso de hidrogenación con la simultánea formación de los complejos catalíticos a partir de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ y PPh_3 . La segunda etapa a una hidrogenación consecutiva obtenida por adición de avermectina al crudo de reacción de la etapa anterior que contiene los complejos catalíticos preformados.

Al presente, los datos disponibles en la bibliografía son decididamente insuficientes para propósitos de comparación de los valores calculados de las constantes cinéticas y de equilibrio, y las correspondientes energías de activación o calores de reacción, correspondientes a las etapas de síntesis de

Tabla 5.7 Valores de los parámetros cinéticos estimados para el modelo V3 para un intervalo de confianza del 95%

Valor a 55°C			
Síntesis de las especies catalíticas			
K_{1s} (mol ^{-1/2} L ^{1/2})	$> 4 \times 10^3$	$-\Delta H_{1s}$ (kJ mol ⁻¹)	—
k_{2s} (mol ⁻¹ L s ⁻¹)	$(1,52 \pm 0,12) \times 10^{-1}$	E_{2s} (kJ mol ⁻¹)	$129,02 \pm 1,93$
K_{2s} (mol ⁻¹ L)	$(1,88 \pm 0,24) \times 10^2$	$-\Delta H_{2s}$ (kJ mol ⁻¹)	$60,84 \pm 0,76$
K_{3s} (adimensional)	$(2,92 \pm 0,19) \times 10^2$	$-\Delta H_{3s}$ (kJ mol ⁻¹)	$40,42 \pm 0,32$
K_{4s} (mol L ⁻¹)	$(2,94 \pm 0,29) \times 10^{-2}$	$-\Delta H_{3s}$ (kJ mol ⁻¹)	$60,47 \pm 0,97$
$K_{6sa} = K_{6sb}$ (adim)	$(1,74 \pm 0,25) \times 10^1$	$-\Delta H_{6s}$ (kJ mol ⁻¹)	$65,21 \pm 0,49$
$K_{7sa} = K_{7sb}$ (adim)	$(1,67 \pm 0,18) \times 10^1$	$-\Delta H_{7s}$ (kJ mol ⁻¹)	$-(24,79 \pm 0,21)$
Ciclo catalítico			
K_0 (mol L ⁻¹)	$(1,01 \pm 0,21) \times 10^{-4}$	$-\Delta H_0$ (kJ mol ⁻¹)	$20,05 \pm 0,07$
K_1 (mol ⁻¹ L)	$(1,57 \pm 0,15) \times 10^2$	$-\Delta H_1$ (kJ mol ⁻¹)	$3,87 \pm 0,05$
K_{2a} (mol ⁻¹ L)	$(1,34 \pm 0,07) \times 10^{-1}$	$-\Delta H_{2a}$ (kJ mol ⁻¹)	$20,84 \pm 0,23$
K_{2b} (mol ⁻¹ L)	$(1,35 \pm 0,12) \times 10^{-1}$	$-\Delta H_{2b}$ (kJ mol ⁻¹)	$21,70 \pm 0,35$
k_{3a} (mol ⁻¹ L s ⁻¹)	$(8,40 \pm 0,34) \times 10^2$	E_{3a} (kJ mol ⁻¹)	$77,98 \pm 0,36$
k_{3b} (mol ⁻¹ L s ⁻¹)	$(6,38 \pm 0,23) \times 10^2$	E_{3b} (kJ mol ⁻¹)	$78,77 \pm 0,67$
K_4 (mol ⁻¹ L)	$(8,04 \pm 0,19) \times 10^3$	$-\Delta H_4$ (kJ mol ⁻¹)	$4,11 \pm 0,09$
K_5 (mol ⁻¹ L)	$(1,97 \pm 0,09) \times 10^{-6}$	$-\Delta H_5$ (kJ mol ⁻¹)	$19,81 \pm 0,11$
k_6 (mol ⁻¹ L s ⁻¹)	$(3,74 \pm 0,17) \times 10^0$	E_6 (kJ mol ⁻¹)	$50,66 \pm 0,26$

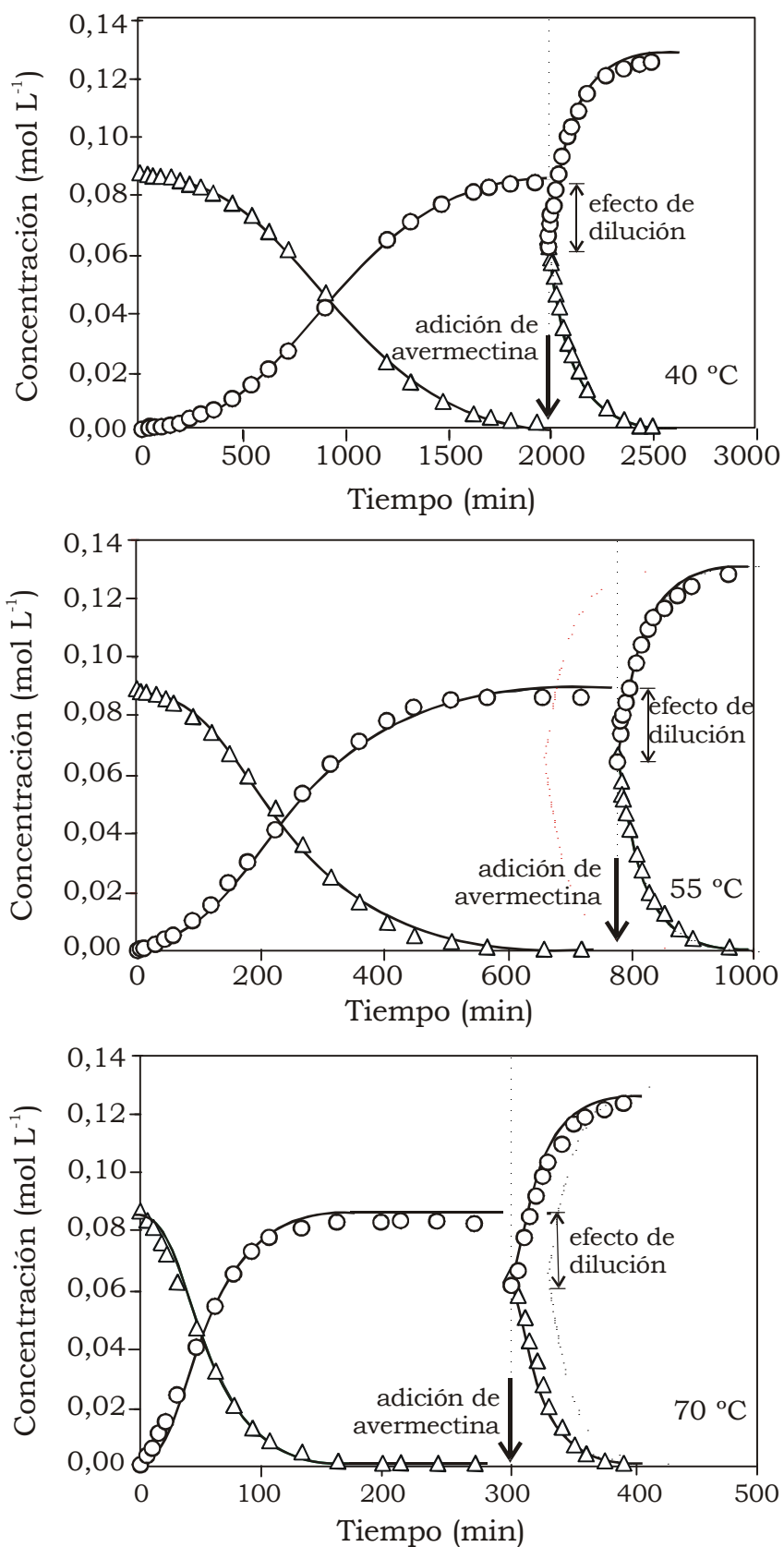


Figura 5.7. Perfiles de concentración de avermectinas experimentales y estimados para dos etapas consecutivas de hidrogenación, a 40, 55 y 70 °C. Presión de hidrógeno 2,7 atm (Δ): avermectina ; (O): ivermectina.

los complejos catalíticos. Contribuye a esto la mencionada falta de modelos cinéticos de la síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos. Sin embargo una tendencia general parece emerger. La velocidad de reacción de la etapa controlante es altamente favorecida por un incremento de la temperatura debido a la elevada energía de activación para la adición de PPh₃ al complejo mononuclear RhCl(PPh₃)(COD). Esto determina un efecto significativo de la temperatura sobre la cinética de formación de los complejos como resulta evidente a partir de los perfiles de hidrogenación previamente mostrados. Por otra parte, las diferencias encontradas entre los (-ΔH) correspondientes a las etapas (3) y (7), exotérmico y endotérmico, respectivamente, pueden ser explicadas en función de una mayor estabilidad de los complejos RhCl(PPh₃)₂(AB_{1a}) y RhCl(PPh₃)₂(AB_{1b}) conteniendo olefinas cíclicas de seis átomos, respecto del complejo RhCl(PPh₃)₂(COD) conteniendo di-olefinas cíclicas de ocho átomos de carbono [Traynham y Sehnert, 1956; Traynham y Olechowski, 1959; Muhs y Weiss, 1962; Shaw y Tucker, 1973].

5.3.5 Comentarios

Dos vías primarias de reacción fueron inicialmente propuestas con el objetivo de proponer un modelo de reacción simple que permita dar cuenta de los efectos significativos sobre la cinética del proceso de síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos, y que provea un razonable ajuste de los datos experimentales. Estas son: (a) la sustitución del ligando COD vía eliminación reductiva de COE (modelo V1), (b) la sustitución total del ligando COD por ligandos fosfinas libres (Modelo V2). Un análisis estadístico de regresión a través de los valores del test de Fisher permitió discriminar entre ambas y sugerir la segunda ruta de síntesis como la más probable. Luego, un refinamiento que consistió en la incorporación de reacciones de sustitución del COD por avermectinas en complejos intermediarios (modelo V3) permitió además dar cuenta del efecto del sustrato sobre la cinética de formación de los complejos, tal como fue corroborado por observaciones experimentales adicionales realizadas bajo atmósfera de nitrógeno e hidrógeno, y en ausencia de avermectinas.

*"We all imagine
the way the world should be we
all imagine
so very well
that we forget
to make anything
really happen
the way we imagine"*

Terrell Adsit

CAPÍTULO 6

Conclusiones y Perspectivas Futuras

6.1 Conclusiones

Las conclusiones de este trabajo están fundamentadas sobre la base de los objetivos alcanzados y los resultados experimentales obtenidos. De manera particular, en esta Tesis se abarcaron diferentes estudios en campos tales como: la *química inorgánica*, en diversos aspectos como síntesis de complejos, propiedades de los mismos y aplicaciones catalíticas, además de de actuación clave en estudios cinéticos y mecanísticos; la *química orgánica*, apoyando algunos aspectos sintéticos teóricos, y los mencionados estudios cinéticos y mecanísticos; la *ingeniería química*, en su aporte con herramientas teóricas y aplicadas en la ingeniería de las reacciones químicas; la *matemática computacional*, como herramienta fundamental para modelar el sistema de reacción y ayudar en la discriminación de modelos cinéticos rivales. En este marco referencial, se considera que las contribuciones principales han sido las siguientes:

1. *Técnica experimental desarrollada incluyendo la incorporación de los dispositivos anexos al sistema de reacción y el proceso de purificación de las avermectinas.*

La técnica permitió solucionar mediante un procedimiento sencillo problemas que se derivan fundamentalmente del establecimiento del inicio de la reacción y debido a la posible presencia de impurezas o venenos tanto provenientes del medio externo como del sustrato de reacción, y que dificultan la realización de estudios cinéticos confiables. Entre las principales ventajas se mencionan: (i) una fácil manipulación de cantidades exactas de catalizador o precursores evitando posibles contactos con impurezas o venenos, (ii) la iniciación de la reacción en forma sencilla mediante una simple apertura de la llave del extremo inferior del dispositivo de adición del sustrato, (iii) el comienzo de la reacción con reactivos orgánicos, solvente y catalizador saturados con hidrógeno, (iv) una rápida estabilización de las condiciones de operación, (v) la ausencia de períodos de inducción y desactivación catalítica, (vi) una excelente reproducibilidad. Tales ventajas convirtieron a la técnica en una herramienta experimental

especialmente adecuada para el estudio cinético de la hidrogenación de avermectina con catalizadores de Rodio-fosfinas en reactores agitados mecánicamente.

Además, la introducción de modificaciones a las técnicas experimentales clásicas desarrollando herramientas a medida para el sistema en particular, posibilitó trabajar a bajas cargas de catalizador de Wilkinson en condiciones suaves de reacción alcanzando alta selectividad y conversión. Habida cuenta la falta de información que existe al respecto en la bibliografía, las implicancias tecnológicas sobre la economía del proceso pueden ser inferidas directamente.

2. *Estudio de la hidrogenación de avermectinas en medio heterogéneo con catalizadores Rodio-fosfinas.*

El estudio del proceso de hidrogenación catalítica de avermectinas en medio líquido-líquido permitió evidenciar una mejora respecto al sistema tomado como referencia en medio bifásico. La mejora fue dada fundamentalmente por una significativa reducción de los tiempos de hidrogenación con la utilización de menores cargas de catalizador. Para lograr niveles razonables de actividad catalítica, una variedad de aditivos fue evaluada a su turno (incluyendo el agregado de sílice para obtener SAP catalizadores). Sin embargo, a pesar de las mejoras obtenidas respecto al sistema bifásico puro, no fue posible reducir los tiempos de hidrogenación a los característicos de la catálisis en fase homogénea, posiblemente por las limitaciones que pueden originarse en la elevada lipofilidad e impedimentos estéricos que caracterizan a esta lactona macrocíclica. Además, se observó una disminuida capacidad de reuso de las especies catalíticas, probablemente por la marcada vulnerabilidad de las mismas bajo las condiciones del medio de reacción. De tal forma que estos resultados, mostraron la dificultad para reproducir eficientemente sistemas reportados en la bibliografía cuando se trabaja con olefinas de elevado peso molecular con características particulares que pueden afectar la reactividad intrínseca de la reacción.

3. *Estudio de la hidrogenación de avermectinas en medio homogéneo con catalizadores Rodio-fosfinas.*

El estudio del proceso de hidrogenación catalítica de avermectinas en medio homogéneo llevado a cabo en dos partes introdujo importantes contribuciones. En primer lugar, el estudio cinético realizado para profundizar el método referencial con el catalizador de Wilkinson preformado comercial, permitió evidenciar fundamentalmente una dependencia no-lineal, exactamente de orden un medio, con la carga de catalizador. A modo de contribución básica en el entendimiento de fenómenos, este hecho resultó la llave para proponer mecanismos derivados de una disociación no extensiva del catalizador que permitan modelar el sistema. En cuanto a proyecciones de interés tecnológico fue demostrado más ampliamente que las técnicas de purificación e hidrogenación permiten una significativa reducción de la cantidad de catalizador y alcanzar una alta selectividad; cargas de 0,75 % mol catalizador/mol sustrato utilizadas en condiciones suaves de reacción fueron suficientes para que la bioactividad de la ivermectina cumpla con las exigencias de calidad vigentes para su comercialización. En segundo lugar, el estudio centrado en el análisis y la evaluación de la cinética de hidrogenación con catalizadores sintetizados *in-situ* en el medio de reacción, permitió estudiar una nueva alternativa con catalizadores de diferente actividad. Un aspecto económico importante fue que este sistema permitió evitar las dificultades que la preformación de los mismos plantea. En este sentido, el proceso de hidrogenación con la simultánea formación del catalizador de Wilkinson permitió seleccionar el precursor de Rh[I], $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})_2]$, para realizar posteriores estudios orientados a investigar el efecto de diferentes fosfinas sobre la velocidad de hidrogenación, y seleccionar aquella que provea una mayor actividad catalítica que la obtenida con la trifenilfosfina. Así, diferentes fosfinas para ser usadas como ligandos en complejos RhClL_3 fueron seleccionadas y sus efectos sobre la cinética de la síntesis *in-situ* de los mismos tanto como sobre el ciclo catalítico fueron evaluados a fin de proveer alternativas más eficientes que el uso del catalizador de Wilkinson preformado. En efecto,

ligandos de tipo trifenilfosfina *p*-sustituida con grupos donores, permitieron la mejor eficiencia del sistema implementado debido a las bajas cargas utilizadas y la excelente actividad encontrada.

Por otro lado, el desarrollo de hidrogenaciones con síntesis *in-situ* del catalizador permitió implementar un sistema de múltiple inyecciones con reutilización de las especies catalíticas al menos hasta tres ciclos consecutivos de hidrogenación utilizando bajas cargas de catalizador, pero mostró como desventaja una lenta síntesis de las mismas durante la etapa inicial. Este efecto fue inesperado pero ayudó a introducir contribuciones en el área básica asociada al entendimiento de fenómenos involucrados en el proceso. Una explicación se halló estudiando el efecto que evidenció un ordenamiento inverso de reactividades predecible para catalizadores preformados con diferentes fosfinas. En este sentido, en las etapas de síntesis de los catalizadores sugeridas se enfatizó tanto la habilidad de las fosfinas como ligandos modulares de la reactividad del centro metálico y de ligandos enlazados a él, como la importancia de las energías de reorganización en los complejos. Los resultados subrayaron además la precaución que debería ser tomada en cuenta cuando se trata de interpretar resultados experimentales que provienen de datos cinéticos que involucran simultáneamente una reacción específica y síntesis de catalizadores a partir de complejos precursores comunes y ligandos seleccionados para tal objetivo, y para seleccionar un precursor que no invalide las propiedades potenciales impartidas en el ligando para actuar en una catálisis específica.

4. *Modelado cinético de la hidrogenación de avermectinas en medio homogéneo con catalizadores Rodio-fosfinas.*

Se realizó un aporte en el área básica de investigación asociada al entendimiento de fenómenos fundamentales con complejos catalíticos a partir de la postulación de mecanismos de reacción tanto para la hidrogenación catalítica de avermectinas en medio homogéneo con catalizadores preformados y sintetizados *in-situ* en el medio de reacción.

Para el modelado, sistemas de complejidad creciente fueron

sucesivamente estudiados con el propósito de desacoplar el modelado cinético de la síntesis *in-situ* de los complejos catalíticos del correspondiente al ciclo catalítico que sustenta el proceso de hidrogenación. En base a un análisis estadístico y a una interpretación de los valores de los parámetros hallados, se seleccionó el modelo para describir hidrogenación de avermectinas B_{1a} y B_{1b} en solución de tolueno bajo condiciones de hidrogenación típicamente usadas en el proceso industrial de obtención de ivermectinas. El mismo comprende una primera disociación del precursor RhCl(PPh₃)₃ que conduce a la formación de la especie activa RhCl(PPh₃)₂S, la posterior formación del complejo RhCl(PPh₃)₂(H)₂S, el cual es adicionalmente formado a partir del complejo RhCl(PPh₃)₃(H)₂, y supone que la coordinación de la olefina es la etapa determinante de la velocidad del proceso. Los parámetros de este modelo fueron utilizados para evaluar el proceso de hidrogenación de avermectinas con simultánea formación del catalizador de Wilkinson. Para ello se propusieron dos vías primarias de reacción, la sustitución del ligando COD vía eliminación reductiva de COE, y la sustitución total del ligando COD por ligandos fosfinas libres. Un análisis estadístico de regresión a través de los valores del test de Fisher permitió discriminar entre ambas y sugerir la segunda ruta de síntesis como la más probable. Además, un tercer modelo que incluye la incorporación de reacciones de sustitución del COD por avermectinas en complejos intermediarios permitió además dar cuenta del efecto negativo del sustrato sobre la cinética de formación de los complejos

6.2 Recomendaciones y sugerencias para futuros trabajos

A lo largo de todos los capítulos de la presente Tesis se hizo hincapié acerca del valor científico-tecnológico que tiene el desarrollo de un método mejorado para la obtención del antiparasitario Ivermectina. Además, tal como ha sido expuesto en las revisiones bibliográficas discutidas más detalladamente en los apéndices, existe una profusa información relacionada a sistemas homogéneos heterogeneizados aplicables al estudio de este sistema. Sin embargo, tal como fue notado en los estudios de hidrogenación

en medio heterogéneo, tanto algunos aspectos teóricos como las aplicaciones prácticas de esos sistemas se vieron dificultadas por características propias del catalizador (respecto a la delicada combinación de efectos estéricos y electrónicos de los ligandos y ambientales en el mismo) y de la molécula reactiva (en relación a la alta lipofilicidad y complejidad estérica de las avermectinas). Pese a ello y por el contrario, fue mostrado en estudios de hidrogenación en medio homogéneo, los excelentes atributos de desempeño que presentó el sistema homogéneo optimizado con complejos sintetizados *in-situ* y con múltiple inyección del sustrato de reacción. Estos resultados conllevan un impacto tecnológico, pero además, en el aspecto académico dejan abierto el campo tanto para avanzar en el desarrollo de sistemas similares como para profundizar el estudio con otros sustratos de reacción.

En particular, en cuanto al desarrollo de sistemas similares, interesa destacar la propuesta del grupo de trabajo dirigido por Zilin Jin con la introducción de ligandos termoregulados para actuar en procesos de “catálisis con termoregulada transferencia de fase” [Jin y colab., 1997; Jiang y colab., 1999 y 2001]. Novedosas moléculas sintetizadas estratégicamente, tales como fosfinas poliéter-sustituidas que poseen la propiedad de solubilidad acuosa inversa dependiente de la temperatura, pueden actuar en estos sistemas debido a la capacidad de las mismas como ligandos para modificar el catalizador que es transferido a la fase orgánica para catalizar la reacción a alta temperatura y que retorna a la fase acuosa para ser separado del producto a bajas temperaturas.

Aunque la complejidad del sistema reclama un mayor grado de conocimiento en el área de síntesis orgánica, y a pesar de que la mayor parte de la información esta dada para casos de hidroformilación de olefinas, esta atractiva estrategia impulsó la realización de algunos intentos para aplicar el sistema a la hidrogenación de avermectinas. Después de avanzado el trabajo de tesis y con ayuda del Profesor Jinayang Jiang del laboratorio “State Key Laboratory of Fine Chemicals”, Dalian University of Technology, China, se sintetizaron dos ligandos fosfinas poliéter sustituidas: $R(OC_2H_4)_{20}OPPh_2$, $[p-CO(OC_2H_4)_{20}ORPh]PPh_2$, donde R=cadena alquílica de 16 átomos de carbono.

Las fosfinas fueron estratégicamente diseñadas a partir de las fosfinas precursoras, PPh_2Cl y 4-COOHPPhPPH_2 y el seleccionado surfactante no iónicos poliéter sustituido, $\text{C}_{16}\text{H}_{33}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{20}\text{OH}$. Se utilizaron métodos reportados por el grupo de trabajo del profesor Jinayang Jiang, los cuales fueron adaptados y/o modificados en base a su ayuda.

Superada la primera fase del estudio, se intentó probar la efectividad del sistema en reacciones catalíticas llevadas a cabo en medio bifásico agua:tolueno 20:80, y bajo idénticas condiciones que las utilizadas en experiencias en medio bifásico en el Capítulo 3, sintetizando *in-situ* las especies catalíticas a partir del precursor de Rodio $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$, o de la sal RhCl_3 , y la fosfina en una relación de 6 mol fosfina/mol Rh precursor. Los primeros resultados mostraron una baja actividad. Se seleccionó luego como precursor $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en vista de la rapidez de la síntesis en este medio y un beneficio económico con el uso de sales de Rodio respecto a los precursores diméricos. En estudios posteriores otro de los aspectos abordados con estas fosfinas fue la relación ligando/Rodio. Sorprendentemente y en contra a lo predicho para catalizadores homogéneos de hidrogenación, esta relación tuvo que ser variada con cantidades de fosfinas mucho mayores a las equimoleculares para que la reacción de reducción tuviera lugar en forma aceptable. Mientras que una relación de 6:1 dejó una pobre actividad, cuando se utilizó aproximadamente una cantidad de fosfina quince veces mayor a la de Rodio, se obtuvo una buena actividad. Sin embargo, el uso de $\text{R}(\text{OC}_2\text{H}_4)_{20}\text{OPPh}_2$ dejó una importante pérdida de selectividad, y el intento de mejorar el rendimiento del producto deseado con mayores cantidades de ligando, solo resultó en una disminución en la velocidad de reacción y en una pobre mejora respecto de la selectividad. El uso de un ligando con mayor habilidad estereo-selectiva como $[p\text{-CO}(\text{OC}_2\text{H}_4)_{20}\text{ORPh}]\text{PPh}_2$ minimizó tales complicaciones y resultó en un excelente resultado preliminar obteniéndose una total conversión y una selectividad suficientemente alta para que la bioactividad de la ivermectina cumpla con las exigencias de calidad vigentes para su comercialización.

A la vista de estos resultados preliminares y promisorios con este

sistema, un estudio más profundo en cuanto a la búsqueda de las mejores condiciones respecto a variables tales como presión de hidrógeno, temperatura, tipo de ligando, relación ligando/Rodio, parece ser necesario para poner a punto el método y evaluar la potencial actividad de estos sistemas. Asimismo, esos estudios contribuirían a un mayor entendimiento del comportamiento observado e inesperado con estos complejos en este sistema tan peculiar.

Finalmente, otras recomendaciones y sugerencias para futuros trabajos que pueden ser derivadas a partir de las conclusiones de esta Tesis son las siguientes:

(i) Realización de estudios de aislación y caracterización de intermediarios del proceso de síntesis *in-situ* para corroborar el mecanismo propuesto.

(ii) Extensión del modelado cinético del sistema con síntesis *in-situ* del catalizador a otros ligandos.

(iii) Realización de ensayos con otras fosfinas con diferentes grupos donores que las utilizadas en esta Tesis.

(iv) Realización de ensayos con otros precursores de Rodio que los utilizados en esta Tesis.

(v) Realización de ensayos con sistema de síntesis *in-situ* del catalizador con otros sustratos.

(vi) Optimización de la síntesis *in-situ* de las especies catalíticas en ausencia del sustrato y usando fosfinas con grupos donores.

(vii) Realización de ensayos de hidrogenación de avermectinas con trifenilfosfinas *p*-sustituidas con grupos donores del tipo $P(p\text{-RC}_6\text{H}_4)_3$ (donde R representa un grupo alquil:C1-C20) y optimización del proceso de extracción adicional con solventes altamente apolares para proveer además de un posible reuso de la especies catalíticas.

(viii) Combinación y optimización de las mejores condiciones experimentales obtenidas para el sistema líquido-líquido para ver si es posible lograr una mayor mejora que la obtenida.

*“Yo siempre he creído en los números, en las ecuaciones y la lógica de la razón.
Pero tras una vida de tales actividades...pregunto:
¿qué es verdaderamente la lógica? ¿quién decide que es la razón?...
Mi búsqueda me ha llevado a través de lo físico...
lo metafísico...lo alucinatorio ...y de regreso.
Y he hecho el descubrimiento más grande de mi carrera...
el descubrimiento más importante de mi vida.
Solo en las misteriosas ecuaciones del amor...
puede uno encontrar lógica o razón.
Solo estoy aquí esta noche por ti.
Tu eres la razón por la que soy.
Tu eres todas mis razones.”*

John Nash, Premio Nobel 1994.

APÉNDICES

Apéndice 1.1

Propiedades físico-químicas y reactividad de compuestos de la familia de avermectinas

Las avermectinas son sustancias altamente lipofílicas y se disuelven en la mayoría de los solventes orgánicos, tales como, cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, ciclohexano, acetona, alcohol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y tetrahidrofurano. Su solubilidad en agua es muy baja, entre 0,006 y 0,009 ppm [Fisher y Mrozik, 1989].

De la totalidad de dobles enlaces en las moléculas de avermectinas, dos de ellos se encuentran como una función dieno conjugada. Esto resulta en una fuerte absorción a la luz ultravioleta, una ventajosa propiedad para la detección analítica: picos en HPLC o manchas en TLC son visualizadas por su absorción a 245 nm [Miller y colab., 1979].

La bien conocida labilidad ácida de los 2-deoxiglicósidos predice que las avermectinas son sensibles a los ácidos. Ellas son muy estables en soluciones de ácido acético glacial anhidro a temperatura ambiente, pero soluciones acuosas de ácido acético, y ácidos fuertes tales como clorhídrico, sulfúrico, o *p*-toluensulfónico en metanol, más rápidamente clivan el primer azúcar para dar el monosacárido de avermectina. Soluciones mucho más concentradas de ácidos acuosos en alcohol son necesarias para hidrolizar el segundo azúcar y dar aglicona [Chabala y colab., 1980a-b; Mrozik y colab., 1982-b]. Aunque en el hemisferio sur de la molécula, el 5,7-dihidroxi-3,4-ciclohexeno podría esperarse que esté sujeto a deshidratación a un aromático derivado, esto no ocurre muy fácilmente, permitiendo de este modo, la preparación de agliconas y monosacáridos en buen rendimiento.

Las avermectinas contienen un protón ácido en el carbono 2 asimétrico adyacente al grupo carbonilo de la lactona. El tratamiento con bases fuertes tales como hidróxido de potasio metanólico, metóxido de sodio, o DBU, causa epimerización de este centro y migración del beta-gamma-doble enlace para conjugarse con el carbonilo de lactona [Pivnichny y colab., 1983 y 1988], como puede observarse en la Figura A.1.1.1.

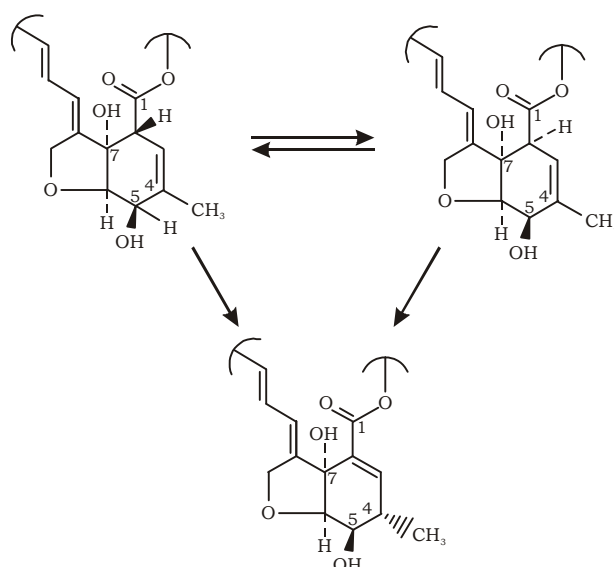


Figura A.1.1.1 Tratamiento de avermectinas con solución básica

Además, tratamientos con base prolongados, permiten la aromatización del anillo de seis miembros, apertura de la lactona, y posterior degradación a una mezcla de productos no identificados. Piridina anhidra, sin embargo, aún a temperaturas por encima de 100 °C, no provoca cambios en la molécula. Entonces, soluciones básicas orgánicas (tales como hidróxidos de metales alcalinos en solventes alcohólicos) que disuelvan los homólogos de avermectinas, deberían ser evitadas durante las reacciones de los mismos, pero consecuentemente estos medios pueden ser utilizados para la destrucción de residuos.

La luz ultravioleta debajo de 280 nm rápidamente isomeriza los dobles enlaces trans 8,9 y 10,11 a los correspondientes Z isómeros (ver Figura A.1.1.2). Radiaciones prolongadas permiten la aparición de un gran número de productos de descomposición, los cuales carecen de absorción al UV [Mrozik y colab., 1988]. Soluciones de avermectinas en frascos pyrex son generalmente estables porque el vidrio refleja la luz ultravioleta.

Las avermectinas también poseen un número de posiciones alílicas susceptibles a ser modificadas por oxidación. En particular, el grupo 8 metileno, el cual es tanto alílico como α a un oxígeno de un éter, es susceptible a la oxidación por radicales. El hidroperóxido obtenido, fue aislado ocasionalmente como una impureza en la hidrogenación catalítica de

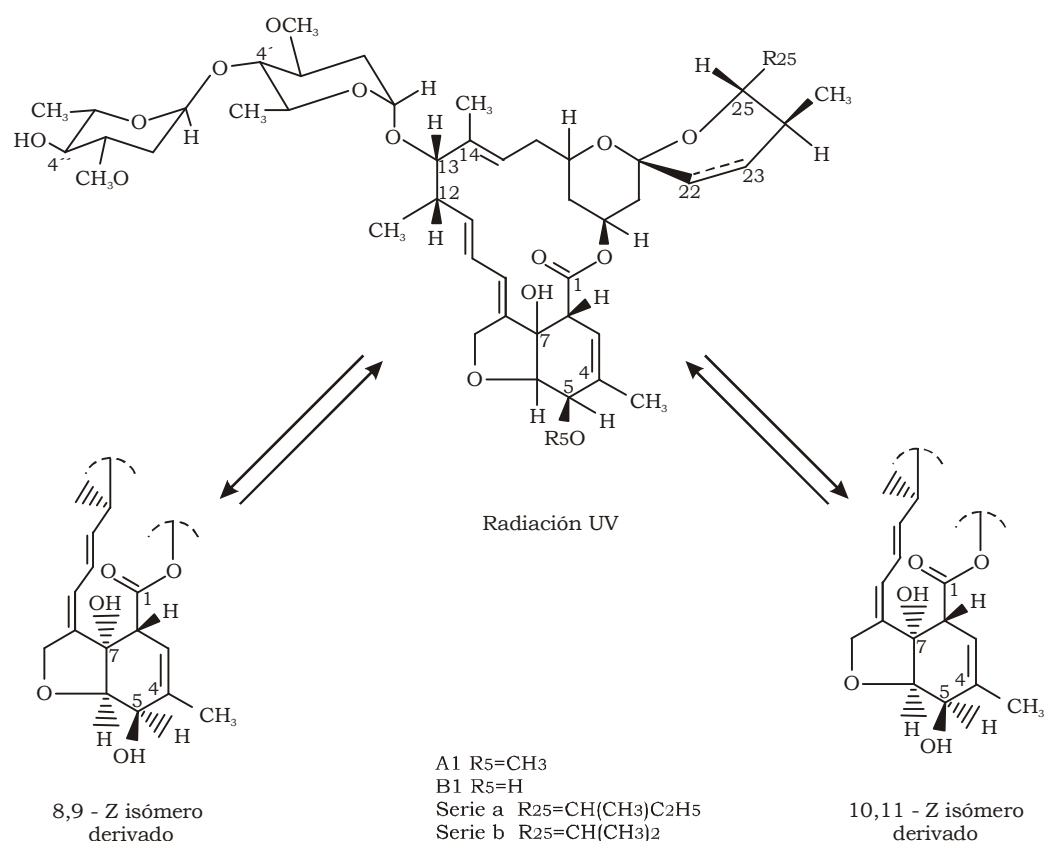


Figura A.1.1.2 Fotoisomerización de avermectinas

avermectina B₁ con el catalizador de Wilkinson para dar ivermectina. Un 8-hidroxi derivado puede ser también detectado como un metabolito o una impureza presumiblemente por oxidación con aire [Bull y colab., 1984].

Además de las reacciones mencionadas, las cuales resultan generalmente indeseadas durante el curso de otras específicas, la gran variedad de grupos funcionales en las moléculas de avermectinas permite realizar otras modificaciones estructurales selectivas (como metilaciones, acetilaciones, aromatización, clivaje de azúcares, aminaciones reductivas, saturación de dobles enlaces, epoxidaciones, glicosilaciones, etc) con el objetivo de interconvertir avermectinas y/o obtener derivados con determinadas propiedades estructurales o biológicas. Por ejemplo, las avermectinas de la serie 1 e ivermectina poseen dos grupos hidroxilos secundarios muy reactivos y uno terciario de menor reactividad. Los hidroxilos secundarios son susceptibles a sufrir oxidaciones para dar las correspondientes cetonas [Chabala y colab., 1981]; además ellos pueden ser

selectivamente acetilados con anhídrido acético en piridina o cloruros de ácido para dar derivados con diferente actividad biológica [Mrozik y colab., 1982-c; Bliard y colab., 1987].

Otra reacción de interés es la conversión de avermectina B₁ e ivermectina en derivados aromáticos para permitir su detección por fluorescencia en niveles tan bajos como 0,01 ppm. A causa de que compuestos de la familia de las avermectinas exhiben una alta potencia, ellas son usadas en bajas dosis (6-300 µg/Kg), y entonces técnicas altamente sensibles deben ser utilizadas para la detección y aislación de metabolitos en tejidos animales. La reacción de aromatización puede ser realizada calentando los derivados con anhídrido acético en piridina a 100°C durante 24 horas [Tolan y colab., 1980] o durante una hora usando N-metilimidazol [Tway y colab., 1981]. El resultante 4"-O-acetil-2,5,6,7dehidroanálogo puede ser detectado por técnicas de fluorescencia en HPLC.

Como ya fue mencionado, las avermectinas son sensibles a los ácidos. Sin embargo, esta propiedad ha sido utilizada para obtener selectivamente monosacáridos y agliconas de avermectinas [Mrozik y colab., 1982-b]: utilizando ácido sulfúrico en isopropanol que ataca la posición 1" se obtiene el monosacárido y con etanol se obtiene la aglicona (ver Figura A.1.1.3). Además, tanto las agliconas, monosacáridos, y disacáridos naturales, pueden ser modificados enlazando varios azúcares a los diferentes grupos hidroxilo [Fisher y Tolman, 1979 y 1980; Nicolaou y colab., 1984].

También, cabe destacar especial atención por la implicancia en esta tesis, a los procesos de saturación de dobles enlaces: reducciones de avermectinas que contienen cinco dobles enlaces con catalizadores metálicos heterogéneos de Pd o Pt proceden a velocidades comparables para los dos disustituídos dobles enlaces dando una mezcla de 10,11- y 22,23-dihidro derivados. Posteriores hidrogenaciones permiten la obtención de los 10,11,22,23-tetrahidro, 3,4,10,11,22,23-hexahidro, y 3,4,8,9,10,11,22,23-octahidro derivados; el 14,15-doble enlace no resulta hidrogenado bajo las mismas condiciones. Para la preparación de ivermectina (ver Figura A.1.1.4),

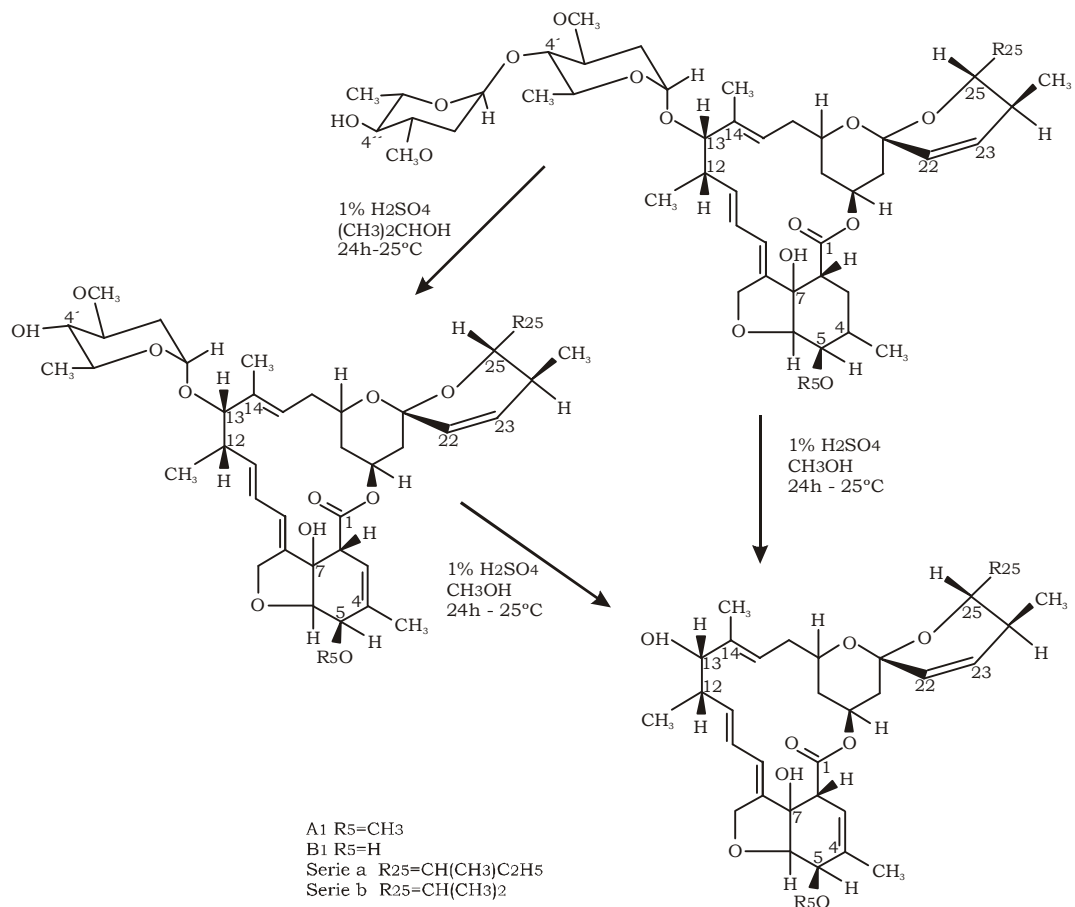


Figura A.1.1.3 Tratamiento de avermectinas con solución ácida

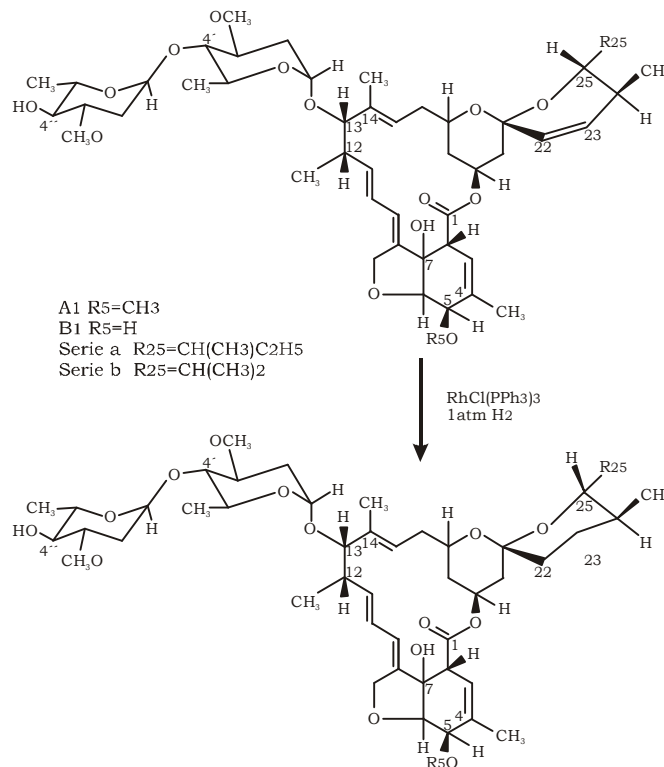


Figura A.1.1.4 Síntesis de ivermectina por selectiva hidrogenación de avermectina

el catalizador homogéneo de Wilkinson debe ser empleado para reducir selectivamente el 22,23 doble enlace de las avermectinas [Chabala y colab., 1980a-b].

Finalmente, una más amplia descripción de los tipos de reacciones que pueden sufrir las avermectinas, es reportada por Fisher y Mrozik, (1989).

Apéndice 1.2

Relación estructura - actividad biológica de compuestos de la familia de avermectinas

La Figura A.1.2.1 muestra los principales componentes estructurales de las avermectinas que fueron modificados en varios estudios de diferentes autores con el objeto de interpretar los cambios hallados en cuanto a actividad biológica.

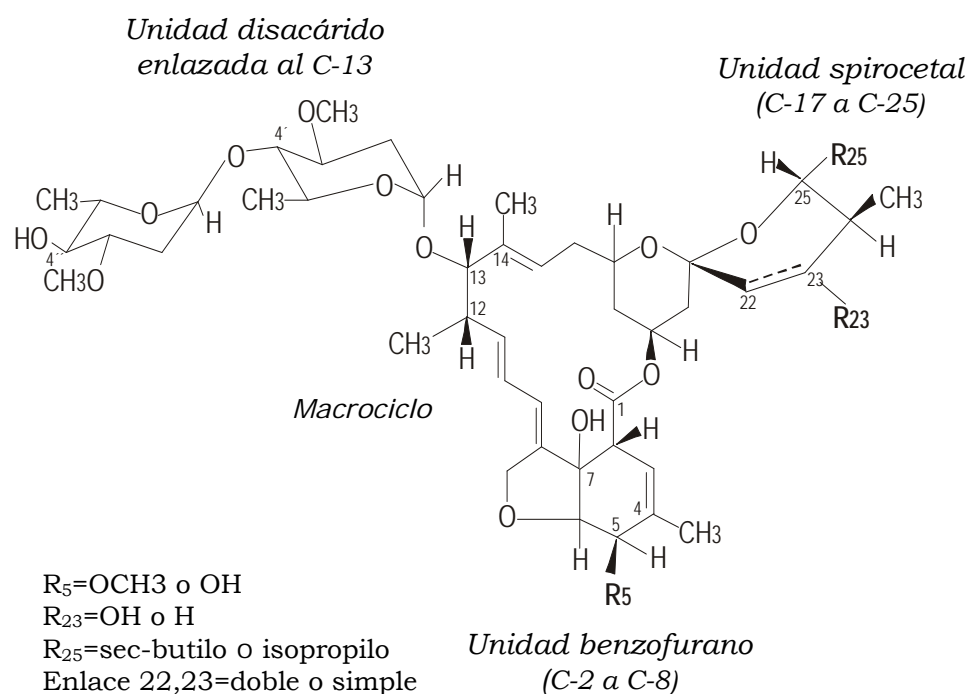


Figura A.1.2.1 Componentes estructurales de las avermectinas

Uno de los primeros estudios realizado con ovejas para comparar las actividades antihelmínticas de los principales homólogos de avermectinas naturales, monosacáridos, agliconas, y algunos derivados reducidos de los mismos, fue realizado por Chabala y colab. (1980a-b). Los datos de eficacia antiparasitaria que corresponden a dicho estudio se muestran en las Tablas A.1.2.1 y A.1.2.2.

En tales experiencias se puede apreciar el amplio espectro de actividad que tuvieron todos los compuestos en las bajas dosis ensayadas, aunque

Tabla A.1.2.1. Actividad de derivados de avermectinas en administración oral contra especies adultas gastrointestinales de helmintos en ovejas infectadas [Chabala y colab., 1980-a]

Estructura ^b	Dosis (mg kg ⁻¹)	Eficacia ^a					
		H.c.	O.c.	T.a.	T.c.	C.spp.	O.c.
A ₁	0,10	2	2	0	0	2	0
A ₂	0,10	3	3	3	3	0	3
B ₁	0,05	3	3	3	3	3	3
B ₂	0,10	0	3	3	3	3	3
H ₂ A ₁	0,30	3	2	0	1	0	3
H ₂ B ₁	0,10	3	3	3	3	3	3
B ₁ MS	0,15	2	2	3	3	3	0
B ₂ MS	0,20	1	1	3	3	3	3
H ₂ B ₁ MS	0,30	3	3	3	3	2	3
H ₂ B ₁ AG	3,00	1	2	3	3	1	3
H ₄ B ₁	0,20	0	0	1	0	0	3

^a 0=<50%, 1=50-74%, 2=75-90%, 3=>90% de eficacia. Abreviaciones usadas: H.c., *Haemonchus contortus*; O.c., *Ostertagia circumcincta*; T.a., *Trichostrongylus axei*; T.c., *Trichostrongylus colubriformis*; C.spp., *Cooperia spp*; O.c., *Oesophagostomum columbianum*.

^b MS= monosacárido, AG= aglicona, H₂= 22,23-dihidroderivado, H₄= 3,4,22,23-tetrahidroderivado

Tabla A.1.2.2 Actividad antihelmíntica de 22,23-dihidroavermectina B₁ en ovejas y ganado vacuno [Chabala y colab., 1980-a]

	dosis	% de remoción de formas adultas ^a					D.v.
		H.spp.	T.spp.	O.spp.	C.spp.	Oe.spp.	
ovejas	0,1 mg/kg po	> 98	> 98	> 99	> 99	> 99	
vacas	0,2 mg/kg po	> 99	> 99	> 99	> 99	100	100
vacas	0,2 mg/kg im/sc	> 99	> 99	> 99	> 98	100	100

^a Abreviaciones usadas: H.spp., *Haemonchus spp.*; T.spp., *Trichostrongylus spp.*; O.spp., *Ostertagia spp.*; C.spp., *Cooperia spp*; Oe.spp., *Oesophagostomum spp.*, D.v., *Dictyoaulus viviparus*.

también se observa una considerable variación en la potencia dependiendo del parásito y del compuesto. Ya sea que el sustituyente en el carbono 25 sea un grupo isopropilo o sec-butilo (series a y b), poca o ninguna diferencia en actividad ha sido encontrada, evitando así que tediosas separaciones de los mismos sean necesarias [Chabala y colab. 1980-a; Albers-Schönberg y colab., 1982].

Observando más detalladamente tales resultados, importantes conclusiones pueden ser extraídas. En general, compuestos de la serie B, los cuales contienen un grupo hidroxilo atado al carbono 5, son más potentes que aquellos de la serie A que contienen un grupo 5 metoxi. Diferencias en potencia entre las serie 1 y 2 fueron más sutiles, involucrando sensibilidades de parásitos particulares: compuestos de la serie 2 muestran algunas importantes deficiencias las cuales las hacen menos interesantes. La saturación del enlace 22-23 tuvo solo un pequeño efecto sobre la actividad, mientras que la reducción de tanto el 3-4 y el 22-23 doble enlace, redujo notablemente la bioactividad. También, monosacáridos de la serie B y su correspondiente 22,23-dihidroanálogo, fueron menos activos que los correspondientes disacáridos, mientras que, 22,23-dihidroavermectina B₁ aglicona, retuvo menos que la tercera parte de la actividad de la correspondiente dihidroavermectina.

La remoción del grupo disacárido para dar agliconas derivadas de avermectinas con el interés de comparar actividad con compuestos homólogos como las milbencinas, fue estudiado por Mrozik y colab. (1983). La principal diferencia estructural entre los derivados de avermectina deglicosilados y las milbencinas se encuentra en el grupo α -hidroxilo en la posición 13. La pérdida de actividad encontrada en las agliconas fue atribuida a este grupo polar, ya que, la remoción del grupo 13- α -hidroxilo para dar 13-deoxi ivermectin agliconas restablece la potente actividad antihelmíntica [Mrozik y colab., 1983]. También, otros sustituyentes lipofílicos en el carbono 13, tales como cloro, fluoro, o ciertos grupos alcoxi, fueron encontrados que mantenían la actividad encontrada en los compuestos originales [Mrozik y colab., 1989-a], y que, en cambio

sustituyentes polares, tales el hidroxilo y grupo amino disminuían la actividad. Así, grupo bisoleandrosil atado al carbono 13 en las avermectinas, resulta suficiente pero no necesario para la actividad biológica encontrada en las avermectinas, y el mismo provee de un punto estratégico para la modificación química. Así, la posición 4" fue la más frecuentemente estudiada a causa de su fácil acceso: sustituciones por grupos acilos [Mrozik y colab., 1982-c], amino [Mrozik y colab., 1989-b], o tío [Meinke y colab., 1993], en ese sitio proveen de cambios en la solubilidad, distribución, estabilidad y diversidad de espectro, mientras se mantiene la potencia de las moléculas originales emparentadas.

Los estudios con avermectinas aciladas llevados por Mrozik y colab., (1982-c) demuestran que los 4"-O-acetatos tienen las mismas potencias que los compuestos no sustituidos, pero también que la acilación en posiciones 5 y 23 resultan generalmente en detrimento de la actividad. En particular, el grupo 5 hidroxilo, es esencial para la buena actividad antihelmíntica, como es ilustrada por la disminuida actividad de los 5 metoxi y los 5-O-t-butildimetilsilil derivados en estos estudios. También ha sido reportado [Fisher, 1985], que los compuestos aromáticos derivados de Avermectina B₁ están desprovistos de actividad biológica, y una muy baja actividad ha sido encontrada para el 2-epímero de avermectina B₁ [Pivnichny y colab., 1983 y 1988]. Así, pocas modificaciones han sido realizadas en la región bicíclica hexahidrobenzofuránica, ya que las mismas dejan compuestos generalmente con reducido espectro y actividad.

En la región espeirocetal, además de la reducción en el doble enlace entre los carbonos 22-23 de las avermectinas B₁ para dar compuestos con excelente potencia, otras modificaciones externas tales como sustituciones sobre el grupo 23-hidroxilo en las avermectinas B₂ o sobre el carbono 25 no tuvieron un impacto positivo sobre la actividad. Algunos ejemplos se encuentran entre los homólogos B_{1a} y B_{1b} de similar potencia antihelmíntica y en otros derivados con sustituyentes en la posición 25: de tipo lipofílicos que muestran solo un cambio en el tiempo de residencia en los tejidos, o polares que producen una disminuida actividad [Carter y colab., 1987;

Mrozik, 1994].

Sobre la base de estos datos, se puede apreciar que los más efectivos compuestos resultaron ser avermectina B₁ y 22,23-dihidroavermectina B₁. Sin embargo, después de otros estudios [Egerton y colab., 1980], el compuesto 22,23-dihidroavermectina B₁ o ivermectina, fue seleccionado como el candidato más prometedor sobre la base de su amplia eficacia por rutas de administración oral y parenteral en ovejas y ganado vacuno [Campbell y colab., 1983], y por su mejor perfil de seguridad.

Tales conclusiones surgen examinando las estructuras de las avermectinas: ellas revelan que los compuestos de la serie 1 tienen un enlace olefinico entre los carbonos 22-23, mientras que en los compuestos de la serie 2 dicho enlace está hidratado con un grupo hidroxilo en la posición 23. Esta diferencia tiene un profundo efecto sobre la conformación del anillo que posee esas funcionalidades y causa sutiles cambios en la bioactividad de las moléculas. Por ejemplo, mientras que la avermectina B₁ fue más activa que la avermectina B₂ bajo administración oral, lo contrario es verdad cuando son administradas en forma parenteral. En particular es digno de destacar que avermectina B₁ fue considerablemente menos activa contra especies adultas de *Cooperia* en ovejas cuando su tratamiento fue dado parenteralmente que cuando su administración fue oral, mientras que avermectina B₂ fue mucho menos activa que B₁ contra especies de *Haemonchus*. Debido a esto, un objetivo importante en esas investigaciones fue preparar compuestos de la serie 2, pero sin la presencia del sustituyente hidroxilo en la posición 23, en virtud de retener las características deseables de ambas series de compuestos: los compuestos deseados son los 22,23-dihidroanálogos de las avermectinas de la serie 1. La reducción del doble enlace 22,23 tiene solo un pequeño efecto sobre la potencia antiparasitaria, pero confiere una mejora general en el espectro de acción y en la inocuidad de la misma hacia el huésped.

Además, por un lado, a pesar de las estructuras de lactonas macrocíclicas de las avermectinas, lo cual las relaciona estructuralmente

con las milbencinas y las emparenta con la familia de antibióticos macrólidos, ellas no inhiben la síntesis proteica ni actúan como ionoporos, sino que parece que interfieren en la neurotransmisión de muchos invertebrados [Turner y Schaeffer, 1989; Schaeffer y Haines, 1989; Arena y colab., 1991 y 1995]. Una de las principales diferencias entre invertebrados y mamíferos, es que en mamíferos la inervación mediada por ácido γ -aminobutírico (GABA) ocurre solo en el sistema nervioso central, mientras que en muchos invertebrados tales neurotransmisores regulan los músculos periféricos. Así, un compuesto tal como ivermectina, el cual actúa como neurotoxina con disrupción del normal funcionamiento del GABA, muestra tener un amplio margen de seguridad en mamíferos al no atravesar la barrera hematoencefálica en las especies blanco a las dosis de tratamiento [Pong y colab., 1980, Campbell y colab., 1983].

Sin embargo, y por otro lado, la estructura macrocíclica de las avermectinas las asocia con la alta actividad contra artrópodos de las milbencinas. Una comparación de las actividades de avermectinas en helmintos, ácaros y larvas de gusano, reportada por Mrozik (1985), ilustra la compleja relación entre estructura y actividad de las avermectinas, cuando estas son medidas en varias especies: por ejemplo, mientras la 22,23-dihidroavermectina B₁ monosacárido es tres a cuatro veces menos activa contra helmintos, la misma es dieciséis veces mas activa contra larvas o gusanos. Pese a esto, la excepcionalmente alta toxicidad de estos compuestos hacia artrópodos probablemente se debe a que los patrones de uso pueden ser desarrollados de modo que el peligro en mamíferos puede ser grandemente minimizado [Putter y colab., 1981].

La combinación de actividad contra nematodos y artrópodos es de gran importancia práctica, en la mayoría de especies domésticas donde tratamientos separados son rutinariamente usados para los parásitos de cada grupo. Datos obtenidos en muchos ensayos de diferentes países demuestran que la ivermectina posee una potencia excepcional contra una amplia colección de parásitos nematodos que infectan a animales de la economía alimenticia y doméstica, y contra ectoparásitos artrópodos de

animales y pájaros tales como garrapatas, ácaros, piojos, moscas, insectos picadores, larvas de dípteros migradores, etc. [Egerton y colab., 1980; Campbell, 1982; Campbell y colab., 1983; Shoop y colab., 1995].

Así, sobre la base de su amplio espectro de eficacia, seguridad y su novedosa acción biológica, carencia de resistencia cruzada con otras drogas, se puede concluir que la ivermectina posee el potencial para contribuir como recurso importante en el control de parásitos en animales. El aspecto más importante de su acción biológica es su potencia. Esta acción varía según las especies y el estado en el ciclo de vida del parásito, pero en todos los casos la dosis efectiva mínima es mucho menor que la de otros antihelmintos.

El compuesto además es útil contra plagas hogareñas tales como cucarachas, polillas, escarabajos, y moscas, como así también contra insectos nocivos de granos almacenados y de plantas agrícolas como piojos, arañas, pulgones, ortópteros migratorios como langostas e insectos y parásitos que viven en las plantas [Putter y colab., 1981; Lofgren y Williams, 1982; Bull y colab., 1984; Mrozik, 1985].

Por último también se observó actividad para parásitos del tracto gastrointestinal y de otros tejidos y órganos, y artrópodos que afectan a los humanos. En este sentido cabe destacar que la ivermectina inicialmente fue desarrollada para uso veterinario exclusivo, pero teniendo en cuenta los datos hallados en cuanto a la relación estructura-actividad y dosificación de esta droga en animales domésticos y mamíferos del área ganadera, estudios posteriores de ensayos clínicos en humanos, demostraron el potencial de la misma para su empleo con seguridad en el hombre en distintas afecciones parasitarias [Cupp y colab., 1986; Kumaraswami y colab., 1988; Stuart, 1997; Dull, 1998; Morales Chavez y colab., 2002; Victoria, 2003]. La aplicación terapéutica principal de la ivermectina ha sido para la oncocercosis o ceguera de los ríos y la filariasis, aunque también se emplea en el tratamiento del síndrome de la larva migrans, estromboloidiasis, escabiosis y pediculosis.

Apéndice 1.3

Reactividad de complejos de metales de transición y propiedades químicas relevantes a la catálisis

Una amplia colección de libros y capítulos de libros, encontrados en la bibliografía referidos a la química de complejos con propiedades catalíticas es de destacar a partir de un rápido crecimiento en los últimos años dentro de la química de compuestos organometálicos [Basolo y Pearson, 1967; Nakamura y Tsutsui, 1980-b; Cotton y Wilkinson, 1980; Parshall, 1980; Huheey, 1981; Pignolet, 1983; Shriver y colab., 1994-a; Hegedus, 1999-b]. En base a los fundamentos teóricos encontrados en la bibliografía, a continuación se describen algunas características intrínsecas de los metales de transición que permiten entender la capacidad de los mismos para actuar en ciclos catalíticos.

Capacidad de enlace de iones metálicos de transición

Los metales de transición poseen orbitales *d* energéticamente accesibles que se encuentran parcialmente llenos con electrones. Tanto el número como la forma de esos orbitales contribuyen al extraordinario rango de vías de reacción exhibidas por los compuestos metálicos de transición. Un típico átomo metálico tiene un orbital *s*, tres orbitales *p*, y cinco orbitales *d*, los cuales poseen características geométricas y energéticas adecuadas para generar enlaces. Muchos compuestos que tienen un alto número de coordinación ilustran el principio de que un ión metálico puede enlazar ligandos generando enlaces tanto en forma covalente simple como coordinado, y que mucha de las propiedades catalíticas de los complejos recaen en su versatilidad. Además, hay que considerar que la coordinación a un ión metálico induce cambios en la distribución electrónica en los demás ligandos acomplejados y que estos cambios pueden modificar a su vez la reactividad de la molécula.

Algunas reglas han sido utilizadas para predecir la existencia de estabilidad de compuestos coordinados de metales de transición. La

observación de que nueve orbitales externos pueden acomodar 18 electrones dio lugar a la “regla de 18-electrones” o “regla del gas inerte” para predecir la estabilidad de los complejos [Sidgwick y Bailey, 1934; Sidgwick, 1950; Tolman, 1972]. Esta regla es ampliamente aplicada en compuestos organometálicos, donde el máximo número de electrones disponibles para la donación al metal proveniente de varios comunes ligandos, oscila entre 1 y 6, y depende también de la hapticidad de tales ligandos. Aunque la regla de 18-electrones es empírica en origen, esta puede ser explicada cualitativamente. Si los nueve orbitales potencialmente enlazantes se encuentran llenos, el compuesto metálico es llamado *coordinativamente saturado*. El ataque posterior de un nucleófilo al átomo metálico, podría adicionar electrones a orbitales atómicos de alta energía o un orbital molecular de antienlace y esto resultaría desfavorable. Entonces, la sustitución por ligandos usualmente procede por mecanismos del tipo SN1 que ocurren en reacciones estudiadas en química orgánica. Generalmente un ligando disocia para crear un sitio de coordinación deficiente, el cual brinda el sitio activo para la entrada de otro ligando. La generalidad de los procesos de disociación-asociación de ligandos permite la formulación de la regla de 16 y 18 electrones para reactividad en complejos metálicos. Básicamente la regla muestra que una reacción catalítica procederá por una serie etapas de disociación y asociación de ligandos alternando intermediarios con 16 y 18 electrones.

Por otro lado, complejos con 16 electrones de valencia son comunes a la derecha de la serie de metales de transición con d electrones, particularmente en los grupos 9 y 10. Complejos cuadrados planos son comunes para los d^8 metales especialmente, Rh[I], Ir[I], Pd[II] y Pt[II], donde la energía de estabilización del campo ligante para complejos d^8 favorecen la configuración cuadrado plana de bajo spin cuando Δ es grande [Shriver y colab., 1994-b]. Así, es de mencionar, que existen muchas excepciones a la regla de reactividad de 16 y 18 electrones. Los complejos con 16 electrones muestran considerable estabilidad cinética y pueden disociar ligandos para dar lábiles con complejos con 14 electrones. Entonces, similar alternación de

intermediarios con 14 y 16 electrones ocurre en muchas reacciones catalíticas tal como fue se ilustra en el ciclo de catálisis de la Figura A.1.3.1, donde el catalizador del tipo RhClL_3 (el cual podría representar al catalizador de Wilkinson) disocia una fosfina para dar el intermediario activo de 14 electrones [Halpern y Wong, 1973; Tolman y colab., 1974; Ohtani y colab., 1977].

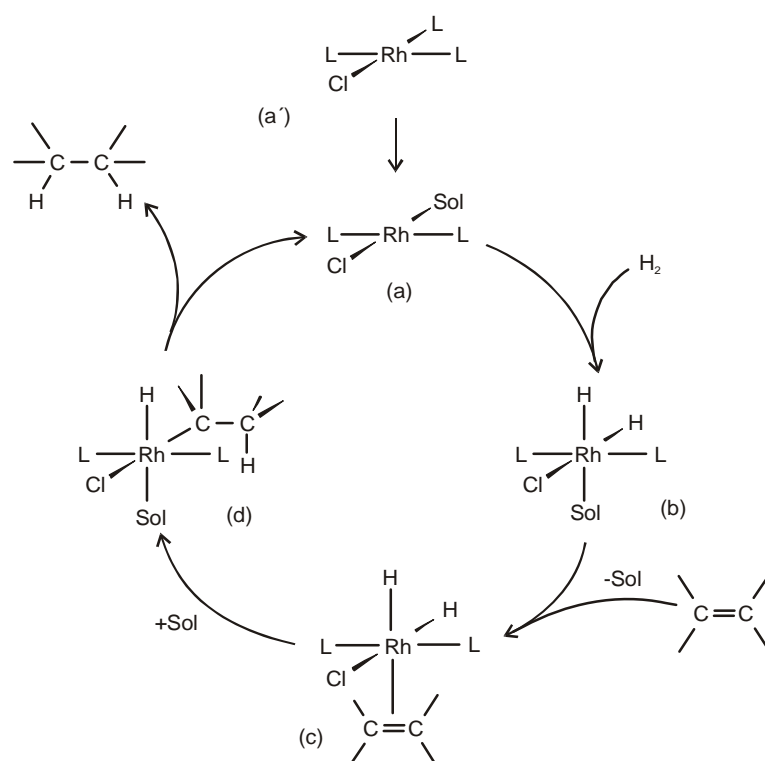


Figura A.1.3.1 Ciclo catalítico básico implicado en la hidrogenación de olefinas.

Interacciones metal-ligando

La utilidad de complejos metálicos en catálisis es posible no solo en la abundancia de orbitales d en el mismo sino también en sus simetrías. Un simple orbital d puede ubicarse ya sea entre (d_{xy} , d_{xz} , d_{zy}) ó sobre los ejes atómicos ($d_{x^2-y^2}$, d_{z^2}). Entonces, los orbitales híbridos provenientes de la hibridación de los orbitales d , s , y p , pueden asumir una gran variedad de formas y orientaciones. Enlaces covalentes simples entre el átomo metálico y ligandos tales como alquil, hidrógeno o átomos de halógenos son cualitativamente similares a aquellos de química orgánica. Sin embargo, la principal diferencia se encuentra en los enlaces coordinados entre el orbital

molecular del ligando y el orbital atómico del metal. La simetría de los orbitales son importantes en la estabilidad del enlace. Este punto puede ser ilustrado con la interacción de un metal con la molécula de CO. La molécula de monóxido de carbono forma complejos estables con compuestos de metales de transición ricos en electrones. En realidad el enlace al metal resulta de una combinación de dos tipos de enlace. Un orbital lleno σ del CO puede donar electrones a un orbital metálico vacante. Esta transferencia de densidad electrónica al metal promueve una segunda clase de interacción: un orbital d lleno del metal tiene la simetría apropiada para donar electrones a un orbital vacante (π^* orbitales) de la molécula de CO, quien actúa como ligando π -aceptor (ver Figura A.1.3.2). Esas dos interacciones resultan sinérgicas y producen un enlace metal-CO de importante fuerza, aun cuando cada una es muy pobre en la ausencia de la otra. La combinación de enlaces σ -donor y π -aceptor estabiliza entonces al complejo, tal como ocurre para muchos otros ligandos isoelectrónicos con la molécula de CO [Caulton y colab., 1970; Shriver y colab., 1994-b].

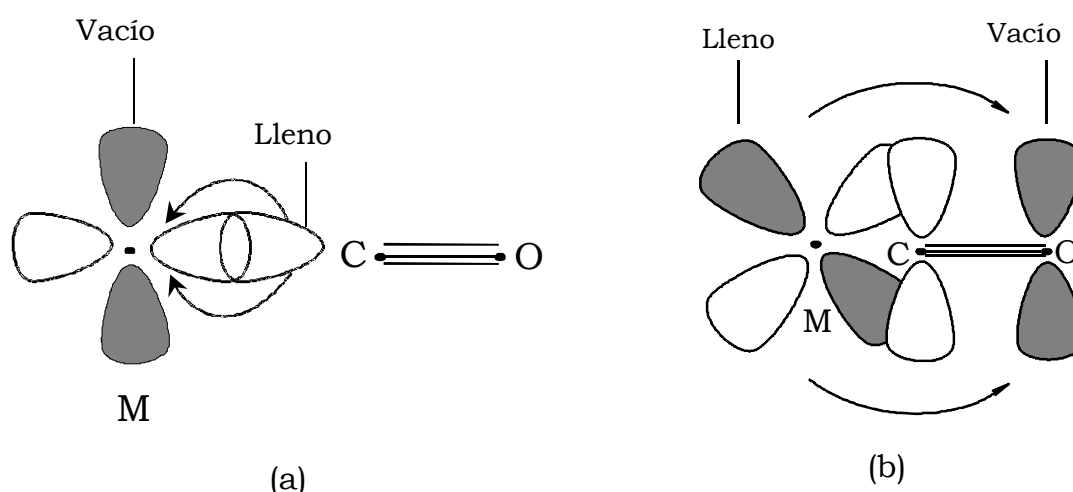


Figura A.1.3.2 Representación de los enlaces σ -donor (a) y π -aceptor (b) de la molécula de monóxido de carbono con un átomo metálico de transición

Ahora bien, aplicando estos conceptos a la formación de complejos catalíticos, se puede observar que las características electrónicas de catalizadores para reacciones de olefinas generalmente difieren de aquellas vistas en complejos que catalizan reacciones de oxidación [Parshall, 1980].

En general, los catalizadores para hidrogenación, dimerización, y carbonilación de olefinas tienden a ser complejos de bajo estado de oxidación los que son estabilizados por ligandos polarizables, como por ejemplo CO, N₂, fosfinas y los iones haluros mas pesados. En contraposición, catalizadores para oxidación, son usualmente iones de alto estado de oxidación rodeados por ligandos no polarizables tales como agua, alcoholes, aminas, hidróxidos o iones carboxilatos. Los ligandos de esta última clase se enlazan al ión metálico por un simple enlace σ -donor, en cambio los “soft ligandos” se enlazan al metal por combinación de interacciones electrónicas σ -donora y π -aceptor [Ahrland y colab., 1958; Pearson, 1963 y 1966].

Entonces, ya que las afinidades relativas también determinan la compatibilidad de un complejo en un tipo específico de reacción, es útil destacar la afinidad de Rodio por ligandos de la “familia de las fosfinas” en reacciones de hidrogenación [Mason y Meek, 1978]. En general, propiedades excepcionales de las fosfinas que involucran factores electrónicos (alto efecto trans, capacidad σ -donora y π -aceptora) y estéricos (tamaño), permiten a las fosfinas estabilizar altos y bajos estados de oxidación de complejos de metales de transición utilizados en catálisis y formar complejos precursores altamente disociables que permiten la coordinación de moléculas reactivas, e intermediarios relativamente estables pero altamente reactivos para un ciclo catalítico de interés [Chatt, 1983].

Reacciones fundamentales

Las etapas individuales de las reacciones catalíticas homogéneas en un ciclo son usualmente las reacciones fundamentales que resultan bien conocidas en química de coordinación y química organometálica. Esas reacciones aparecen en muchas combinaciones y secuencias tanto en el ciclo catalítico como en transformaciones catalíticas que permiten acceso al ciclo. Típicas reacciones incluyen disociación de ligandos y coordinación de reactivos, adición oxidativa y eliminación reductiva, inserción y eliminación, sustitución de ligandos, oxidación y reducción, ataque nucleofílico sobre ligandos coordinados. De todas ellas las tres primeras ocurren en un sistema

de hidrogenación típico.

Como en otros sistemas, la catálisis de una transformación química requiere una fácil coordinación de reactivos y fácil pérdida del producto. Ambos procesos deben ocurrir con baja energía libre de activación, y entonces complejos metálicos lábiles son involucrados [Shriver y colab., 1994-a], típicamente aquellos con metales de transición con un pequeño número de orbitales d vacantes, como ya fue mencionado. Por un lado, la *coordinación de la olefina* ocurre porque a partir del complejo inicial precursor (llamado así porque el mismo no entra en el ciclo catalítico) se generan complejos coordinativamente insaturados que poseen un sitio de coordinación abierto o pobremente coordinado. Pero por otro lado, la activación de un π -enlace de una olefina por el metal de transición parece estar soportado por las energías de activación de acuerdo a la relativa tendencia estérica y electrónica donora de las olefinas hacia los iones metálicos [Shaw y Tucker, 1973]. Además, la estabilidad y la selectividad de los complejos con olefinas activadas dependerá de los ligandos y del metal involucrado en el complejo catalítico [Taqui Khan y Martell, 1974].

La capacidad de los metales para activar el otro reactivo, el hidrógeno, puede verse reflejada en la reacción de *adición oxidativa*. Tal etapa tiene lugar por ruptura de la molécula de hidrógeno y coordinación de los dos hidruros al metal acompañados por la oxidación del átomo metálico. En este sentido, además del requerimiento de un pequeño número de orbitales d vacantes, otros factores intrínsecos de los metales, como el potencial de oxidación y la energía de estabilización del campo ligante Δ , pueden contribuir a la habilidad del metal para activar hidrógeno [Taqui Khan y Martell, 1974]. Además, la presencia de ligandos de diferente naturaleza en el complejo pueden modificar a su vez tal activación [Harmon y colab., 1973].

Por último, antes que la eliminación reductiva tenga lugar para liberar el producto, una reacción de *inserción* ocurre porque se favorece un proceso de migración del ligando hidruro al lábil complejo intermediario

alquilsemihidrogenado.

Efectos estéricos y electrónicos

La efectividad de un complejo metálico como catalizador es fuertemente dependiente de las interacciones entre los ligandos ordenados alrededor del ion metálico central. Un clásico ejemplo es el “efecto trans” [Appleton, y colab., 1973; Huheey, 1981] por el cual un ligando labiliza otro que es trans a él, en un complejo cuadrado plano o octahédrico. Por ejemplo, en el catalizador de Wilkinson, $(PPh_3)_3RhCl$, la distancia Rh-P trans a un ligando fosfina es 0,1 Å mas larga que la distancia Rh-P trans al ligando cloro [Bennett y Donalson, 1977]. Las interacciones entre ligandos ocurren por dos mecanismos generales: los efectos electrónicos que son transmitidos vía enlace metal-ligando, y los efectos estéricos que evalúan las repulsiones interligando en complejos estéricamente impedidos. Los efectos electrónicos son evidentes en el alargamiento del enlace Rh-P en el catalizador de Wilkinson; los efectos estéricos son también evidentes en este compuesto, ya que sus cuatro ligandos están característicamente fuera de la planaridad debido a la voluminosidad de los ligandos trifenilfosfina [Tolman, 1970].

A pesar de la amplia versatilidad encontrada en complejos con ligandos fosfinas [Mason y Meek, 1978; Chatt, 1983; Pignolet 1983], hay que considerar que aun dentro de una serie de ligandos tales como PX_3 , grandes diferencias son observadas en las características de los enlaces con metales [Bush y Angelici, 1988]. Triarilfosfinas son fundamentalmente ligandos σ -donores, ya que transfieren una gran densidad electrónica al ión metálico. En el extremo opuesto, PF_3 es un fuerte electron acceptor, como el CO. Características intermedias en triarilfosfinas y fosfitos. Además, esos efectos son acumulativos cuando similares ligandos son atados al mismo centro metálico, pudiendo cambiar las propiedades ácidas o básicas de los mismos [Druliner y colab., 1976].

Es importante recalcar que los efectos estéricos pueden tener importantes consecuencias sobre los electrónicos y viceversa. Por ejemplo, incrementando los ángulos entre sustituyentes, decrecerá el carácter s del

par solitario de la fosfina; cambiando la electronegatividad de los átomos, puede verse afectada la distancia entre de enlace y los ángulos [Bent, 1961]. Así, efectos electrónicos y estéricos están íntimamente relacionados y dificultados de separar en cualquier forma pura. Sin embargo, una práctica separación puede ser hecha a través de los parámetros θ y ν [Tolman, 1977].

Strohmeier y Müller (1967), mostraron que los ligandos fosfinas pueden ser ordenados en una serie electrónica (basada sobre las fuerzas de estiramiento de CO), lo cual es generalmente válido para una amplia variedad de carbonilos metálicos monosustituídos. Tomando como ejemplo el complejo $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}$, el cual es formado fácilmente a partir de $\text{Ni}(\text{CO})_4$ y L, el parámetro ν puede ser listado y los efectos aditivos de varios ligandos pueden ser calculados a través de las contribuciones individuales de cada uno. Siendo el CO un ligando tipo π -ácido, dos enlaces son verificados con el metal, σ -donor y π -aceptor. Entonces, la influencia de ligandos sobre el enlace efectivo del CO puede ser evaluada: un centro metálico pobre en densidad electrónica debido a la competencia con ligandos π -ácido, provoca una disminución de la fuerza del enlace con el CO y consecuentemente un aumento de la frecuencia de estiramiento del mismo; lo contrario sucede cuando ligandos σ -donores generan un centro rico en electrones con lo cual la retrodonación al orbital antienlazante del CO se ve fortalecida al igual que el enlace metal-CO, provocando una disminución en la frecuencia de estiramiento del mismo [Shriver y colab., 1994-b]. De la misma manera también es de destacar, que en forma similar a complejos con ligandos CO, el enlace metal-olefina permite correlacionar cambios de las energías de vibración $\nu(\text{C}=\text{C})$ del enlace olefínico del etileno frente a diferentes ligandos de distinta capacidad donora [Shupack y Orchin, 1963].

Los efectos estéricos son menos fáciles de cuantificar experimentalmente, pero son conjuntamente importantes en la función de un catalizador como lo son los efectos electrónicos. Uno de los tratamientos mas usados para la determinación del volumen efectivo de un ligando (parámetro θ) es la medición del “cone angle” sustentado por el ligando en un

espacio ocupado por un modelo molecular del complejo [Tolman, 1970 y 1977]. La magnitud del “cone angle” es una medición aproximada del espacio ocupado por el ligando en la esfera de coordinación del metal (ver Figura A.1.3.3). Así, cuatro ligandos $\text{P}(\text{OMe})_3$ (ángulo cónico de 107°) permite confortablemente un arreglo tetrahédrico en el complejo $\text{Ni}[\text{P}(\text{OMe})_3]_4$, mientras que tri-*o*-tolilfosfite que tiene un ángulo cónico de 141° distorsiona considerablemente la forma en un complejo análogo, y además, $\text{Ni}[\text{P}(\text{O-}o\text{-Tol})_3]_4$ disocia espontáneamente para dar $\text{Ni}[\text{P}(\text{O-}o\text{-Tol})_3]_3$. La efectividad catalítica de este complejo, es en gran medida atribuible a la facilidad con que se forma el complejo coordinativamente insaturado. Similarmente, la principal vía catalítica en reacciones con el catalizador de Wilkinson, involucra la disociación de un ligando fosfina, una reacción promovida por el volumen de la fosfina cuyo ángulo cónico es de 145° .

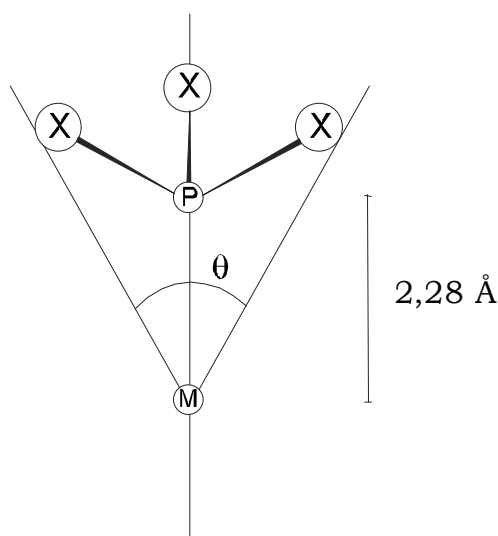


Figura A.1.3.3 Método de medición del “cone angle” de un ligando PX_3 coordinado al átomo metálico

Apéndice 2.1

Análisis cromatográfico

Calibración del método de identificación y cuantificación de los compuestos homólogos

La identificación de los compuestos se realizó por comparación de los tiempos de retención con los correspondientes compuestos estándares. Los compuestos homólogos utilizados como patrones de calibración fueron obtenidos en el laboratorio por purificación de las drogas disponibles comercialmente.

Con el objeto de evaluar la zona de linealidad de las especies involucradas se inyectaron cantidades exactas de las especies puras. Para cada especie, luego se correlacionaron en una gráfica los valores de las áreas de los picos en función del peso conocido inyectado, obteniéndose así una curva de calibración para cada compuesto. A partir de estas curvas fueron determinados parámetros característicos de calibración, tales como linealidad, límite de linealidad de la técnica, y límites de detección y cuantificación del método. Esto se resume en las ecuaciones A.2.1.1-2. El rango de linealidad hallado para todas las especies donde la ley de Beer es aplicable fue de $2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. En la Tabla A.2.1.1 se muestra el tiempo de retención característico de los compuestos de avermectina AB_{1a}, AB_{1b} y de ivermectinas IB_{1a} y IB_{1b} respectivamente hallados con la técnica cromatográfica.

$$y = 2,05 \times 10^{10} x + 4,67 \times 10^5; r^2 = 0,995, \text{ para AB}_{1a} \text{ y IB}_{1b} \quad (\text{A.2.1.1})$$

$$y = 2,07 \times 10^{10} x + 1,89 \times 10^5; r^2 = 0,992, \text{ para IB}_{1b} \text{ y IB}_{1b} \quad (\text{A.2.1.2})$$

donde x = concentración molar del compuesto, y = área cromatográfica, y r^2 = coeficiente de regresión lineal.

Tabla A.2.1.1 Tiempos de retención de los analitos según la técnica cromatográfica utilizada

Compuesto	tr [min]
AB _{1a}	7,5
AB _{1b}	6,1
IB _{1a}	10,7
IB _{1b}	13,2

Para hallar la pureza de la droga utilizada como reactivo se utilizó el método del *estándar externo* a partir de las curvas de calibración obtenidas, permitiendo de esta manera conocer la concentración inicial de los reactivos en cada corrida. Cabe aclarar que esto resultó necesario debido a que el reactivo es purificado previamente a cada corrida y porque el mismo puede degradarse en el tiempo tal como fue explicado en el Capítulo 2.

Para el seguimiento cinético y cuantificación de las especies en cada corrida, tal método de calibración externa resulta muy sensible a errores de inyección. Para mejorar la precisión se podría realizar varias inyecciones de cada muestra, pero sin embargo, esto resulta muy tedioso.

Entonces, para seguir el curso de las reacciones se utilizó el método de *normalización interna*, más sencillo y práctico, y también de mayor exactitud y precisión para la familia de compuestos homólogos a analizar. La técnica de normalización interna consiste en el cálculo de la composición porcentual mediante la medición del área de cada pico y la división de cada área por el área total, tal como se indica en la siguiente fórmula:

$$P_i = \frac{f_i A_i}{\sum f_i A_i} 100 \quad (\text{A.2.1.3})$$

donde P_i es el porcentaje del componente i en la mezcla, A_i es el área del componente i , f_i es el factor de respuesta del componente i , $\sum f_i A_i$ es la sumatoria de todas las áreas del cromatograma.

En una muestra preparada con pesos conocidos de compuestos patrones, el factor de respuesta f_i de cada componente según el método de

normalización interna se calcula en forma relativa dividiendo el factor absoluto de cada pico (masa/área) por el factor absoluto de uno de ellos tomado arbitrariamente. Obviamente, el factor relativo del compuesto tomado arbitrariamente se iguala a 1. De esta manera, el método resulta preciso debido a que se corrigen los errores de inyección.

Los factores de respuesta absolutos pueden ser calculados a partir de la variación entre x e y en las curvas de calibración obtenidas para las diferentes especies. En forma relativa los factores de respuesta se calcularon a partir de las relaciones de linealidad m_i/m_r vs. A_i/A_r que se desprende de la ecuación,

$$f_i = \frac{m_i A_r}{m_r A_i} \quad (\text{A.2.1.4})$$

Los factores de respuesta relativos se listan en la Tabla A.2.1.2. Se puede observar que los mismos son similares y aproximadamente igual a 1. Esto concuerda con lo esperado para compuestos muy relacionados pertenecientes a una misma familia. Por este motivo, el método resulta muy preciso aún cuando se despreciaran los factores de respuesta.

Tabla A.2.1.2 Factores de respuesta relativos a IB_{1a} para la serie de compuestos homólogos

Compuesto	Factor
AB_{1a}	1,03
AB_{1b}	1,07
IB_{1a}	1,00
IB_{1b}	0,99

Por último, cabe aclarar que por falta de disponibilidad de droga purificada en cantidad suficiente, no se calcularon los factores correspondientes a los productos tetrahidrogenados y los mismos se consideraron arbitrariamente igual a 1, debido a que no se comete demasiado error según lo expresado anteriormente.

Apéndice 2.2

Procedimiento para el cálculo de las velocidades iniciales de reacción

La velocidad inicial de hidrogenación se puede cuantificar a través de los siguientes procedimientos:

- (i.) mediante la medición directa del consumo de hidrógeno, por ejemplo, mediante un caudalímetro de masa electrónico;
- (ii.) mediante la medición de la variación de la concentración de reactivos.

La medición del consumo de hidrógeno se realizó con el objeto de seguir el curso de la hidrogenación durante las corridas experimentales, pudiéndose obtener además datos de consumo inicial de hidrógeno. Sin embargo, para obtener mayor exactitud, para el cálculo de velocidades iniciales se optó por la evaluación de datos de concentración de los reactivos en el tiempo determinados por cromatografía.

La curva de concentración vs. tiempo se ajustó a una función exponencial

$$C = a.e^{-bt} \quad (\text{A.2.2.1})$$

La evaluación de los parámetros a y b se realizó por linealización de la misma

$$\ln C = \ln a - bt \quad (\text{A.2.2.2})$$

y la velocidad inicial de reacción se evaluó calculando la derivada de la concentración para $t \rightarrow 0$

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{t \rightarrow 0} \approx ab \quad (\text{A.2.2.3})$$

Apéndice 3.1

Revisión general de sistemas catalíticos heterogéneos con complejos de metales de transición

La característica más destacable de complejos homogéneos es la alta selectividad alcanzada con ellos bajo catálisis homogénea. No obstante, la más severa limitación de estos sistemas catalíticos es la dificultad para separar y recuperar el catalizador, y así la hidrogenación en fase heterogénea trata de sortear esta dificultad, facilitando la remoción del catalizador sin transformación ni destrucción del mismo, aumentando el potencial económico con ahorros de costos y minimizando posibles contaminaciones del producto con el catalizador. Ahora bien, propiedades de alta selectividad y actividad buscadas en determinados sistemas catalíticos restringen el uso a catalizadores homogéneos pero no impiden su desarrollo en catálisis heterogénea. En este contexto, una amplia información compilada en una variedad de *review* ha sido publicada en los últimos años con el auge alcanzado con catálisis bifásica líquido-líquido [Kuntz, 1987; Haggin, 1994; Cornils y Kuntz, 1995; Cornils y Wiebus, 1995; Cornils, 1995 y 1999; Horváth, 1997; Joó y Kathó, 1997; Driessen-Hölscher, 1998; Nomura, 1998; Pinault y Bruce, 2003] y también para sistemas sólido-líquido en las últimas décadas [Bailar, 1974, Davydova y Plate; 1975; Yermakov, 1976; Bailey y Langer, 1981; Hartley, 1985; Iwasawa, 1986; Ford, 1986; Pomogailo, 1992; Clark, 1994; Panster y Wieland, 1996; Ciardelli y colab., 1996; Hodge, 1997].

Los llamados catalizadores homogéneos heterogeneizados poseen centros activos catalíticos similares a sus homólogos homogéneos, pero enlazados o adsorbidos a un soporte sólido, suspendidos en un solvente inmiscible con la fase orgánica, o soportados en una fina capa de solvente que recubre un sólido de alta superficie específica también inmiscible con la fase orgánica que contiene al sustrato de reacción. Estos catalizadores híbridos homogéneos-heterogéneos, han sido diseñados muchas veces "a medida" y utilizados en una variedad de reacciones de compuestos orgánicos insaturados.

Un cuadro descriptivo que intenta clasificar el tipo de catálisis heterogénea en función de esta clase de catalizadores, se muestra en la Tabla A.3.1.1.

Tabla A.3.1.1 Catalizadores homogéneos heterogeneizados acoplados a catálisis heterogénea

Tipo de catálisis	Tipo de especie catalítica	Tipo de soporte catalítico
<i>Catálisis Bifásica Líquido-Líquido</i>	Complejo coordinado con ligandos modificados con grupos polares	Fase líquida polar Fase líquida soportada sobre un sólido inorgánico
<i>Catálisis Bifásica Sólido-Líquido</i>	Complejo coordinado con ligandos bifuncionales	Fase sólida orgánica Fase sólida inorgánica

Las principales ventajas que estos sistemas catalíticos heterogéneos proporcionan son: (i) condiciones suaves de reacción, (ii) alta actividad y selectividad, (iii) modulación de la esfera de coordinación del metal de transición por variación de los átomos centrales o ligandos, (iv) económica separación de productos y catalizador sin transformación y/o destrucción del complejo catalítico, ni impurificación con el metal del producto deseado.

A continuación se describen los principales sistemas desarrollados de modo de contribuir sobre los fundamentos que apoyan las experiencias desarrolladas en medio bifásico en esta tesis.

Sistemas bifásicos sólido-líquido

La preparación de catalizadores por inmovilización de complejos activos de metales de transición sobre soportes sólidos, tales como polímeros orgánicos, óxidos inorgánicos y materiales relacionados, ha recibido mucha atención durante las últimas décadas. Además de las implicancias prácticas de tales sistemas híbridos [Manassen, 1971; Bailey y Langer, 1981], algunas ventajas adicionales pueden surgir a partir de la inmovilización de complejos como por ejemplo, la introducción de orientaciones preferenciales, una

estereoquímica alterada alrededor del átomo metálico, un cambio en los equilibrios entre los átomos metálicos y sus ligandos, una minimización de contacto con venenos y reacciones colaterales [Patchornik y Kraus, 1970] y una beneficiosa estabilización de estructuras catalíticamente activas pero normalmente inestables [Michalska y Webster, 1975].

La selección de un soporte sólido depende del sistema catalítico en particular [Grubbs, 1977]. Desde un punto de vista químico, los parámetros a considerar son la limitada solubilidad en el medio de reacción, la naturaleza inerte hacia los reactivos, la movilidad de las especies enlazadas, y polaridad relativa hacia reactivos y productos. Dentro de los aspectos ingenieriles se encuentran la porosidad del soporte y las barreras de difusión de los reactivos, el área superficial, las propiedades de transferencia de calor y la estabilidad térmica y mecánica.

Típicos soportes orgánicos incluyen polímeros de estireno, polímeros con grupos acrílicos, poliaminoácidos, poliamidas, polivinilpiridina, dextranos entrelazados, resinas iónicas y compuestos monodispersos altamente ramificados como los llamados "dendrimers". Varios aceptables soportes inorgánicos constituyen las sílices, alúminas, zeolitas y algunos tipos de arcillas.

En el caso de *polímeros orgánicos*, muchos de ellos poseen incorporados grupos funcionales los cuales pueden actuar como potenciales ligandos (por ejemplo, poliestirenos y poliamidas) [Billmeyer, 1971], o también, un ligando apropiado coordinativamente unido al metal puede ser enlazado a su vez iónicamente a una resina de intercambio iónico [Kim y colab., 1981]. Por otro lado, más específicamente, las cadenas poliméricas pueden ser entrelazadas por otras especies con grupos funcionales similares a ligandos convencionales [Billmeyer, 1971]: la resultante distribución tridimensional de estos grupos con propiedades donoras en el esqueleto polimérico dirige el enlazamiento del complejo a través de un verdadero enlace químico entre el metal y el o los átomos donores ligantes [Robinson, 1976].

Respecto a las características deseadas en estos soportes, la estabilidad térmica y mecánica generalmente esta gobernada por la naturaleza intrínseca del polímero y por el grado de entrecruzamiento y reticulación. La presencia de sitios catalíticos accesibles y difusión en un polímero depende fundamentalmente de la naturaleza de su estructura porosa. Esta a su vez es determinada por el grado de hinchamiento de la red, el cual varía con la temperatura y condiciones de la solución reactiva. Así, la difusión de los reactivos depende del entrecruzamiento en la red como así también de la naturaleza del solvente utilizado en la reacción [Grubbs y colab., 1973; Chauvin y colab., 1977].

El grado de entrecruzamiento también puede afectar la actividad y selectividad del catalizador [Grubbs y Kroll, 1971; Collman y colab., 1972, Bonds y colab., 1975]. Una congestión estérica local resultante del entrecruzamiento por el metal catalítico podría ser importante en la regioselectividad de una reacción. A su vez, la actividad catalítica, salvo excepciones, decrece marcadamente con el grado de entrecruzamiento. Un alto grado resulta en un exceso de ligando libre y una limitación difusional por la mayor rigidez de la matriz polimérica. Bajos porcentajes, resultan en una baja barrera difusional para "pequeños sustratos". Pero, sin embargo, polímeros con solo el 1-2% de entrecruzamiento son capaces de seleccionar olefinas de la solución en base al tamaño molecular.

Además, en estos sistemas, si bien la flexibilidad del polímero permite la quelación con un alto número de ligandos, la actividad del complejo inmovilizado puede verse afectada debido a que existe un equilibrio entre las especies metálicas con diferente número de ligandos, y cada complejo exhibe una diferente actividad catalítica. Estrechamientos geométricos impuestos por el polímero, así como también la habilidad de los segmentos del polímero para moverse y ciertos efectos entrópicos, pueden cambiar este equilibrio [Pittman y Evans, 1973; Robinson, 1976]. En adición, dos desventajas ocurren: a bajas concentraciones de grupos ligantes, el metal puede tener acceso a un bajo número de estos, entonces el complejo podría ser fácilmente liberado del soporte [Grubbs, 1977], y si además, el ión metálico

se encuentra parcialmente insaturado, resulta inestable y con una alta tendencia a ser reducido al estado metálico.

Finalmente, un diseño específico de un dendrímer globular con núcleo y brazos con funcionalización terminal [Köllner y colab., 1998; Bourque y Alper; 2000; Astruc y Chardac, 2001], podría eliminar muchas de las significativas desventajas de los soportes orgánicos, sin embargo, el grado de sofisticación requerida impone un conocimiento más profundo en el área de la síntesis orgánica para el logro de un diseño específico.

Por otro lado, *soportes inorgánicos* han sido utilizados para inmovilizar complejos adsorbiéndolos física o químicamente. En el caso de la sílica o alúmina, los grupos ácidos de estos soportes son aprovechados para formar enlaces puente de hidrógeno en impregnaciones con complejos con ligandos polares o ligandos hidrófobos modificados con grupos polares [Trzeciak y colab., 1994; Bianchini y colab., 1999]. También, una funcionalización de estos soportes con apropiados grupos ligantes permiten el anclaje de los complejos por medio de enlaces coordinados [Merckle y colab., 2001; Gao y Angelici, 1999]. En este último caso, existen dos formas de efectuar tal proceso. La entidad de anclaje consiste de un complejo metálico junto con un grupo llamado ligando de anclaje bifuncional, pudiéndose entonces, enlazar primero el ligando a la superficie y luego el complejo al ligando, o preparar la entidad consistente del complejo y el ligando bifuncional y anclarla después a la superficie [Robinson, 1976].

Las características porosas de estos soportes proveen de similares propiedades que los polímeros orgánicos, sin embargo algunas diferencias pueden remarcarse. La estructura rígida de un soporte inorgánico puede tornarse una importante ventaja cuando la policoordinación actúa desactivando el catalizador [Grubbs, 1977]. Además, estos poseen una mayor estabilidad térmica y permiten un mejor control de las variables difusionales. En contraposición, reacciones colaterales sobre el soporte debido a la presencia de grupos superficiales ácidos de tipo silanol proveen una frecuente desventaja de estos soportes [Bailey y Langer, 1981].

Un intento en combinar un alto entrecruzamiento con una alta flexibilidad de la matriz fue propuesta con la condensación de polisiloxanos con ligandos bifuncionales preparados por procesos sol-gel [Lindner y colab., 2000].

Las arcillas por otro lado poseen un gran potencial como agentes inmovilizantes [Pinnavaia y colab., 1975; Thomas, 1982; Raythatha y Pinnavaia, 1983]. Catalizadores adsorbidos dentro de esos materiales, retienen actividad y en algunos casos también se observa una selectividad preferencial provista por un ambiente estérico diferente en el estado superficial [Taqui Khan y colab., 1991]. La inmovilización de complejos en arcillas minerales puede llevarse a cabo vía impregnación (por adsorción superficial) o intercambio iónico. Una posible variación de esta última consiste en una intercalación, es decir la inserción de complejos iónicos en el espacio intercrystalino de las capas entrelazadas de silicatos con capacidad de adsorción [Bartók y colab., 1999]. Silicatos minerales como montmorillonita, hecorita, beidellita, bentonita, exhiben apreciables capacidades de intercambio iónico, grandes áreas superficiales internas, y habilidad para soportar hinchamiento a través de la adsorción de moléculas polares en sus superficies interlaminares. Entonces, la intercalación de complejos iónicos por desplazamiento de metales alcalinos de regiones interlaminares, produce un sistema catalítico cuya selectividad hacia el tamaño del sustrato puede ser regulada por la extensión del hinchamiento del mineral. Sin embargo, en estos sistemas, aunque verdaderos enlaces coordinados puedan formarse, los complejos resultan lábiles siendo desorbidos fácilmente durante los procesos reactivos [Pinnavaia y colab., 1979].

Sistemas bifásicos líquido-líquido

En contraste, los sistemas bifásicos líquido-líquido [Kuntz, 1987; Horváth y Joó, 1995, Cornils y Wiebus, 1995; Nomura, 1998] y SLPC [Rony y Roth, 1974; Davis, 1992; Fremy y colab., 1996] posibilitan la solubilización de complejos en una fase soportada o como tal, inmisible con la fase

orgánica que contiene a los reactivos, y la obtención de sistemas de reacción en muchos casos con reactividades y selectividades similares a la obtenida en medio homogéneo [Larpern y colab. 1987-a, Nomura, 1998; Davis, 1992]. También, es de resaltar que la propuesta bifásica líquido-líquido ofrece varias ventajas sobre los otros modelos con ligandos enlazados a soportes sólidos [Cornils y colab., 1997]: la mayoría de los catalizadores para estos sistemas bifásicos son móviles en la fase que los contiene y causan solo pequeños cambios en los mecanismos de reacción, ellos permiten concurrentemente extracciones, cómoda separación de productos y fácil reprocesamiento del catalizador.

Simplemente, el principio general de un proceso catalítico bifásico líquido-líquido implica que el catalizador esté en una fase inmiscible a la fase que contiene al sustrato de reacción. De esta forma, la catálisis resulta heterogénea y se desarrolla en la interfaz. Si además, al final de la reacción el catalizador y el producto están localizados en fases diferentes, el sistema catalítico resulta físicamente heterogéneo, de tal modo que la recuperación del catalizador es facilitada por una simple separación de fases. Un excelente contacto entre las fases es necesario para la eficiencia de la reacción catalítica, así, el reactor es normalmente bien agitado.

La aplicación del sistema a procesos con catalizadores homogéneos permite que la fase catalítica recuperada que contiene al “catalizador homogéneo heterogeneizado” sirva como medio de inmovilización. Ya que el sistema bifásico contiene dos fases inmiscibles, si una de ellas consiste en un solvente polar como agua y la otra en una fase orgánica, complejos metálicos solubilizados por ligandos hidrofílicos en la fase acuosa convierten los reactivos en productos análogamente como lo hacen los complejos homogéneos tradicionales [Davis, 1992].

Por un lado, no resulta sorprendente que la forma ideal de los procesos catalizados con metales de transición sea la catálisis bifásica acuosa, no sólo por la conveniencia en laboratorios o en la industria, sino también debido a óptimas modificaciones con respecto a costos y

consideraciones ambientales [Sheldon, 1994]. La más atractiva figura del agua como solvente es su utilidad en el desarrollo de procesos químicos benignos para el medio ambiente [Horváth, 1997]. Propiedades físicas y químicas especiales de la misma, como su pequeño volumen molecular, su retículo molecular tetrahédrico formado por enlaces puentes de hidrógeno, su compresibilidad isotérmica, la hacen ideal como solvente de reacción en muchos procesos donde los efectos hidrofílicos e hidrofóbicos son importantes [Southern, 1989; Haggin, 1994; Lubineau y colab., 1994; Cornils y colab., 1997]. Además, la tecnología de la catálisis bifásica acuosa puede mostrar superioridad no solo por el importante rol en procesos de separación de productos [Kalck y Monteil, 1992; Herrmann y Kohlpaintner, 1993; Mercier y Chabardes, 1994; Cornils y Wiebus, 1996; Wiebus y Cornils, 1996], sino también, porque puede ocurrir que solo con los catalizadores acuosos el proceso sea económico (formación de enlace C-C en geranil acetona) o tenga alta selectividad (hidrogenación de aldehídos insaturados) [Frémy y colab., 1995], o porque las materias primas baratas puedan ser usadas solo con catalizadores en agua (hidrodimerización) [Cornils y Herrmann, 1996].

Por otra parte, aunque el uso de agua en algunos procesos de síntesis orgánica puede resultar en cambios valiables respecto al uso de solventes tradicionales [Nomura, 1998], es bueno mencionar también que este solvente utilizado como segunda fase en sistemas bifásicos puede presentar también algunas limitaciones: el agua puede coordinar con el centro activo metálico del catalizador, puede reaccionar con el enlace metal-carbono, y además, reacciones colaterales del complejo metálico en agua pueden llevar a la pérdida del metal en la fase orgánica, lo cual trae aparejado una menor efectividad luego del reciclado de la fase catalítica [Larpernt y Patin, 1987; Larpernt y colab., 1987-a y 1987-b; Laghmari y Sinou, 1991; Bartik y colab., 1993]. También, puesto que la reacción es supuesta que ocurre en la fase acuosa o al menos en la interfaz, la potencial aplicación del sistema esta limitada por la solubilidad de los reactantes en agua [Cornils, 1995].

Entonces, extensiones de la técnica bifásica han sido desarrolladas

dentro del marco que ofrece la catálisis bifásica de poder ser modificada con diferentes solventes y/o diferentes propiedades impartidas al sistema catalítico [Cornils, 1995; Cornils y Herrmann, 1998]: además del reemplazo del agua por otros solventes polares como etilenglicol, polietilenglicol [Ritter, 1996; Ritter y colab., 1996; Bogdanovic y colab., 2001], especial atención merecen la aplicación de catálisis con sistemas bifásicos en medios fluorinados [Horváth y Rabai, 1994; Horváth, 1998; Horváth y colab., 1998; Rutherford y colab., 1998; Richter y colab., 1999], catálisis con líquidos iónicos no-acuosos [Chauvin y Olivier, 1995; Chauvin y colab., 1995; Olivier, 1998; Olivier, 1999], SAPC (catalizadores soportados en fase acuosa) [Arhancet y colab., 1990; Davis, 1992; Frémy y colab., 1996], y catálisis con ligandos termoregulados [Bergbreiter y colab., 1993; Jin y colab., 1997; Jiang y colab., 1999; Breuzard y colab., 2000], además de otros procesos más conocidos como los SHOP catalizadores [Keim, 1984]. Sin embargo, en algunos de estos casos, la modificación del sistema bifásico implica un cambio en el tipo de catálisis: en los sistemas con ligandos termoregulados y fluorinados, la catálisis resulta homogénea y sólo la separación del catalizador se realiza físicamente en un sistema bifásico heterogéneo.

La inmovilización de complejos metálicos para obtener “catalizadores metálicos en fase líquida soportados” o SAP catalizadores merece ser mencionado separadamente. Se trata de un método de inmovilización sobre óxidos inorgánicos, el cual consiste en la disolución del complejo en un solvente hidrofílico no volátil para luego adsorber la solución sobre la superficie que proporciona el óxido (el grado de hidratación es muy importante). En adición a la inmovilización de las especies organometálicas, la principal ventaja de este sistema incluye el alta área superficial provista por el sólido la cual es responsable del incremento del área interfacial entre la fase orgánica y la fase líquida inmiscible con la fase que contiene los reactivos. La insolubilidad de la película hidrofílica y catalizador en la fase hidrofóbica orgánica previene las pérdidas del catalizador dentro de la solución que contiene al sustrato. Ya que el desarrollo de estos catalizadores involucra la heterogenización de un sistema bifásico líquido-líquido por

dispersión de la fase que contiene el catalizador como una película sobre el sólido, entonces se dice que una doble heterogenización es realizada. Por último, el sistema no se limita a un único solvente, pero sin embargo, el más típico catalizador de este tipo es el llamado “SAP catalizador ó catalizador en fase acuosa soportado” el cual involucra el uso de agua como solvente hidrofílico para disolver los complejos metálicos.

También, otras alternativas más sencillas fueron propuestas para tratar de mejorar sistemas bifásicos puros con agua y sustratos orgánicos altamente hidrofóbicos. La adición ya sea de surfactantes, agentes solvatantes, cosolventes, coligandos, o transferidores de fases, presumiblemente produce un incremento en la solubilidad mutua de los componentes o en la movilidad a través de la interfase de modo de incrementar la eficiencia del sistema bifásico [Cornils, 1995]. Empero, la efectividad de los aditivos de este tipo ha estado sujeta a muchas controversias en la literatura; esta depende sumamente de factores específicos tales como el ligando y su pureza, la naturaleza y comportamiento del sustrato, la presencia de lagunas de miscibilidad y las condiciones de reacción específicas. Desde un punto de vista económico e ingenieril, es también importante recordar que cualquier aditivo externo incrementará inevitablemente las dificultades y costo de las purificaciones, existiendo siempre una clara ventaja asociada con catálisis bifásica en su forma pura.

El agregado de un cosolvente, generalmente alcoholes, resulta el caso más simple para aumentar la solubilidad de un sustrato típicamente hidrofóbico en la fase catalítica polar [Dror y Manassen, 1977; Hablot y colab., 1992; Monteil y colab., 1994; Purwanto y Delmas, 1995; Deshpande y colab., 1996]. Sin embargo, la solubilidad del catalizador en la fase orgánica también puede ser promovida y debida a la miscibilidad del alcohol en las dos fases una pérdida de Rodio en la fase orgánica puede ocurrir [Herrmann y Kohlpaintner, 1993].

Los coligandos que suelen ser agregados resultan ser más hidrofóbicos

que los involucrados en el catalizador bifásico polar (un caso típico es el agregado de PPh_3 a sistemas Rodio-fosfinas sulfonadas). La presencia del coligando genera un "intercambio de ligandos" con las especies catalíticas, las cuales se tornan más hidrofóbicas, y entonces la solubilidad de dichas especies mixtas aumenta en la interfaz [Kalck y colab., 1988; Chaudhari y colab., 1995; Kalck y colab., 1999]. Pero de la misma manera que para los sistemas con co-solventes, una pérdida de Rodio puede ocurrir cuando se generen especies únicamente con ligandos hidrofóbicos.

También, surfactantes han sido utilizados en sistemas específicos con el objetivo de favorecer el mezclado entre las fases por aumento del área interfacial, como así también, de provocar la formación de micelas y/o emulsiones de manera de aumentar por este medio también la catálisis interfacial [Bahrmann, y colab., 1985; Russel, 1988; Oehme, y colab., 1992; Flach y colab., 1994; Chen y colab., 1995 y 1999]. Por otro lado, diseños de ligandos con estructura y propiedades de surfactantes han sido aplicados en sistemas específicos en los que las micelas juegan un importante rol. Esos ligandos, tienen carácter de agentes de superficie activa, transferidores de fases y poseen la habilidad de agregar bajo condiciones de reacción. De esta manera, pueden aumentar la solubilidad de los sustratos en la fase que posee al catalizador [Fell y Pagadogianakis, 1991; Ebersson y colab., 1992; Ding y colab., 1994, Bartik y colab., 1994; Ding y colab., 1995; Andriollo y colab., 1997; Karakhanov y colab., 1999; Goedheijt y colab., 2000].

Tal como en síntesis orgánica, donde el uso de transferidores de fase resulta de interés, la combinación de catálisis por metales de transición y catálisis por transferencia de fases puede ser empleada en un amplio rango de reacciones. Un ejemplo es el uso de surfactantes y de otros compuestos como bromuro de tetrabutilamonio y otros similares en la hidrogenación bifásica de olefinas con complejos de metales de transición [Russel, 1988; Sogli, 1998], donde el mecanismo de transferencia de aniones es ampliamente conocido [Morrison y Boyd, 1990]. Otro ejemplo es el agregado de ciclodextrinas como agentes transferidores de fase inversa [Anderson y colab., 1991; Li y Purdy, 1992, Monflier y colab., 1994, 1995a-b-c y 1996].

En este último caso, mediante la formación de complejos de inclusión, las ciclodextrinas transfieren el sustrato olefinico dentro de la fase acuosa.

Ejemplos de Sistemas Catalíticos para Hidrogenación Acoplados a Catálisis Heterogénea

Sistemas homogéneos heterogeneizados, tal como los mencionados anteriormente, proveen al químico y al ingeniero la oportunidad de combinar las ventajas de procesos homogéneos y heterogéneos. Este potencial sugiere un uso general de catalizadores en procesos comerciales donde el costo del catalizador, la recuperación y pérdidas del mismo, como así también algunas veces la actividad y selectividad han sido hasta aquí prohibitivas.

Por un lado, uno de los puntos centrales del desarrollo de catálisis bifásica acuosa es la búsqueda de ligandos solubles en agua para formar apropiados sistemas catalíticos bifásicos líquido-líquido. En vista de conservar las propiedades de actividad y selectividad de sistemas homogéneos en medio orgánico, estos ligandos suelen ser preparados modificando los ligandos hidrofóbicos homogéneos originales con grupos polares o iónicos [Cornils y Wiebus, 1995; Driessen-Hölscher, 1998; Pinault y Bruce, 2003]. De esta manera, tal como muchos metales contenidos en sistemas biológicos que operan en presencia de agua, por ejemplo el Co de la vitamina B12, el Mg de la clorofila y el Fe de la sangre, los nuevos catalizadores solubles en agua contienen ligandos que aseguran las propiedades hidrofílicas mientras el ambiente alrededor del sitio catalítico permanece hidrofóbico en carácter [Davis, 1992].

De igual manera, una conveniente funcionalización de soportes y/o ligandos con grupos funcionalizados, permite el anclaje a superficies sólidas de complejos con características similares a sus homólogos homogéneos [Robinson, 1976; Merckle y colab., 2001].

Una clasificación que intenta mostrar la gran variedad de ligandos heterogeneizados descritos en la bibliografía, especialmente utilizados en procesos de hidrogenación, es la que se muestra en la Tabla A.3.1.2. Es de destacar que no obstante la amplia variedad de moléculas ligantes

(fundamentalmente fosfinas) desarrolladas, la disponibilidad comercial de tales compuestos hasta el momento es escasa y económicamente cara, y además, los altos costos de precursores sintéticos de muchas de estas moléculas hacen prácticamente prohibitiva su compra y obstaculizan el intento de síntesis en el laboratorio.

Teniendo en cuenta los conceptos teóricos y a partir de una examinación de los métodos desarrollados en la amplia variedad de trabajos, resulta evidente que los sistemas bifásicos líquidos-líquidos presentan mayor complejidad, alta selectividad de sustratos de reacción y fundamentalmente importantes desventajas en cuanto a retención de los complejos en la fase catalítica. En cambio, salvo algunos casos con mayor sofisticación, la mayor sencillez de los sistemas bifásicos puros líquido-líquido trae también aparejado un menor grado de complejidad en la obtención de ligandos funcionalizados. Además, el considerable desarrollo de ligandos en los últimos años, conlleva otro aspecto al considerar la forma de síntesis del catalizador: en la mayoría de los casos los ligandos fosfinas son preparados y sus complejos de rodio formados "*in-situ*" a partir de adecuados complejos precursores. El trihidrato $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ es el material de partida más usado para la preparación de muchos compuestos de Rodio [I] del tipo RhClL_3 . Habida cuenta que el agente reductor generalmente es el ligando en sí mismo, esta técnica resulta limitada para aquellos ligandos con pobre habilidad reductora [Sacco y colab., 1966]. Además, las estrategias para la aislación y purificación de estos compuestos, en general muy sensibles al aire y humedad ambiente, son limitadas debido a que, la naturaleza reactiva y los altos puntos de ebullición, generalmente impiden el uso de técnicas de purificación comunes tales como cromatografía, extracción, destilación. También, reacciones equimoleculares son convenientes cuando la síntesis es realizada *in-situ* debido a que, dependiendo del complejo formado y la reacción en la que va a ser utilizado, un exceso de ligando puede resultar en una modificación indeseable de la actividad catalítica. Entonces, para evitar estos inconvenientes, el uso de lábiles compuestos precursores de rodio [I], tales como, $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$, $\text{Rh}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)(\text{CO})_2$, $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$, $[\text{RhCl}(1,5\text{-C}_6\text{H}_{10})]_2$,

[RhCl(C₈H₁₄)₂]₂, [RhCl(C₈H₁₂)₂]₂, [RhCl(C₇H₈)₂]₂, y de una amplia variedad de fosfinas (en cantidades equivalentes o no) resultan de interés para la síntesis *in-situ* de especies activas, debido a que se evita la etapa previa de síntesis y aislamiento del catalizador y permite reducir costos en el proceso catalítico.

Tabla A.3.1.2 Ejemplos de complejos homogéneos acoplados a catálisis bifásica

(a) Catálisis Bifásica Sólido-Líquido			
Especie compleja	Tipo de soporte	Reacción (hidrogenación)	Referencia
[Rh(PPh ₃) ₃] ⁺	bentonita	1-octeno, ciclohexeno, norbornadieno, 1,5-ciclooctadieno, fenilacetileno, 3-hexenona	Bartók y colab., 1999
[Rh(NBD)(PPh ₂) ⁺ , Rh(NBD)(diphos) ⁺ Diphos= Ph ₂ P(CH ₂) ₂ PPh ₂	hectorita	1-hexeno	Raythatha y Pinnavaia, 1983
[Rh(PPh ₃) _n] ⁺	hectorita	Hexenos hexinos	Pinnavaia y colab., 1979
[Rh(PPh ₃) ₃] ⁺	montmorillonita	ciclohexeno	Taqui Khan y colab., 1991
[Rh(PPh ₃) ₃] ⁺	montmorillonita	benzeno	Halligudi y colab., 1992
RhCl(PPh ₃) ₃	γ-alúmina	ciclohexeno	Quiroga y colab., 1999
Rh(OH)(CO)(PPh ₃) ₂	γ-alúmina	1-hexeno, benzeno	Trzeciak y colab., 1994
Rh(sulfos)(COD) Sulfos= O ₃ S(Ph)CH ₂ C(CH ₂ PPh ₂)	sílica	Eteno, propeno, estireno	Bianchini y colab., 1999
RhCIL ₃ L ₃ =Ph ₂ P(CH ₂) ₃ Si(OEt) ₃ - _x [Ph ₂ P(CH ₂) ₃ Si] _x , ó (PPh ₃)(Ph ₂ PCH ₂) ₂ CHOSi	sílica	1-dodeceno, 2-ciclohexenona, 4-bromoestireno	Merckle y colab., 2001
RhCIL ₃ L ₃ =(CO)[Ph ₂ P(CH ₂) ₃ Si(OEt) ₃] ₂	silica	arenos	Gao y Angelici, 1999
RhCIL ₃ L ₃ =(PPh ₃) _{3-x} (Ph ₂ P-pol.) _x	Poliestireno entrelazado 2%	Ciclohexeno, cicloocteno, 1-hexeno, Δ ² colesteno	Grubbs y Kroll, 1971
RhCIL ₃ L ₃ =(PPh ₃) _{3-x} (Ph ₂ P-pol.) _x	Poliestireno entrelazado 1%	1,5-ciclooctadieno, 1,5,9-ciclododecatrieno, 4-vinilciclohexeno	Pittman y colab., 1975
RhCIL ₃ L ₃ =(CO) ₂ (Ph ₂ P-pol.)	Poliestireno-silica	Etileno, propileno, 1-buteno	Arai, 1978

(b) Catálisis Bifásica Líquido-Líquido

Especie compleja	Tipo de soporte	Reacción	Referencia
RhCl ₃ /TPPTS TPPTS=(P(mSO ₃ NaPh) ₃)	Agua	Hidrogenación olefinas	Larpent y colab., (1987-a)
[RhCl(COD)] ₂ /TPPTS TPPTS=(P(mSO ₃ NaPh) ₃)	Agua	Hidrogenación aldehídos	Grosselin y colab., (1991)
HRu(CO)ClL ₃ L=(P(mSO ₃ NaPh) ₃) o (Ph ₂ (mSO ₃ NaPh) ₃)	Agua	Hidrogenación cinamaldehído	Andriollo y colab., (1997)
Rh(acac)(CO) ₂ /L _x L=P(Ph(CH ₂) _m Ph-SO ₃ Na) ₃ m=3,6	Agua	Hidroformilación 1-octeno	Ding y colab., (1994)
[Rh(COD)(DSPrPE)][Cl] DSPrPE=1,2-NaO ₃ SC ₃ H ₆ fosfinoetano	Agua	Hidrogenación 1-hexeno, crotonaldehído	Baxley y colab., (1997)
Rh(acac)(CO) ₂ /(TPPTS)/SiO ₂ TPPTS=(P(mSO ₃ NaPh) ₃)	Agua/silice porosa	Hidroformilación esteres insaturados	Fremy y colab., (1996)
HRh(CO)(TPPTS) ₃ /(TPPTS)/fumed-SiO ₂ TPPTS=(P(mSO ₃ NaPh) ₃)	Agua/silice no-porosa	Hidroformilación 1-hexeno	Li y colab., (2003)
Rh(acac)(CO) ₂ /(TPPTS)/SiO ₂ TPPTS=(P(mSO ₃ NaPh) ₃)	Etilenglicol/silice	Hidroformilación 1-hexeno	Naughton y Drago, (1995)
RhCl(CO)(TPPTS) ₂ TPPTS=(P(mSO ₃ NaPh) ₃)	Agua/surfactante	Hidroformilación 1-dodeceno	Chen y colab., (1999)
[RhCl(COD)] ₂ /TPPTS TPPTS=(P(mSO ₃ NaPh) ₃)	Agua/coligando	Hidroformilación 1-octeno	Chaudhari y colab., (1995)
Rh(acac)(CO) ₂ /(TPPTS) TPPTS=(P(mSO ₃ NaPh) ₃)	Agua/ β-ciclodextrina	Hidroformilación 1-deceno	Monflier y colab., (1995-c)
[Rh(NBD)(amophos)] ³⁺ amophos= Ph ₂ PC ₂ H ₄ NMe ₃	Agua	Hidrogenación 1-hexeno	Smith y colab., (1983)
[RhCl(COD) fenil-β-D-glucopiranosido	Agua	Hidroformilación estirenos	Son y colab., (1998)
[Rh(COD)(DHPPrPE)][Cl] DHPPrPE=1,2-HOC ₃ H ₆ fosfino-etano	Agua	Hidrogenación 1-hexeno, crotonaldehído	Baxley y colab., (1997)
RuCl ₂ (PTA) ₄ PTA=1,3,5-triaza-7-fosfoadamantano	Agua	Hidrogenación aldehídos	Darensbourg y colab., (1994)
RhCl ₃ /AEOPP AEOPP=[R(-OC ₂ H ₄) _n O] _m -PPh _{3-m}	Agua	Hidroformilación 1-dodeceno	Jiang y colab., (1999)
RhCl ₃ /PETPP PETPP=PPh _{3-m} P-[Ph(-OC ₂ H ₄) _n OH] _m	Agua	Hidroformilación 1-dodeceno	Jin y colab., (1997)
RhClL ₃ L ₃ = [P(CH ₂ CH ₂ (CF ₂) ₅ CF ₃) ₃] ₃	CF ₃ C ₆ F ₁₁	Hidrogenación alquenos	Rutherford y colab., (1998)
[Rh(L ₂)(CO)X] L=PAA-PNH=polímero soluble (poliacrilato de Na)	Agua	Hidroformilación propeno, 1-hexeno, 1-octeno	Malmström y colab., (1999)

Apéndice 4.1

Revisión general de sistemas catalíticos homogéneos con complejos de metales de transición

El descubrimiento de la actividad hidrogenante del catalizador de Wilkinson para dar rápidamente reducciones de algunos alquenos simples a 25 °C y 1 atm de presión de hidrógeno, abrió las puertas hacia el entendimiento de propiedades de compuestos complejos similares del tipo $RhXL_3$, donde X=halógeno y L=fosfina terciaria, permitiendo el desarrollo de otros catalizadores para ser empleados en hidrogenación catalítica. Algunos resultados encontrados en la bibliografía en hidrogenación de olefinas simples para compuestos análogos se detallan a continuación.

Efecto de la variación en el ligando haluro

Los complejos del tipo $RhX(PPh_3)_3$ donde X es un bromuro o un yoduro, son más solubles en solventes orgánicos que los que tienen cloruro; ellos disocian en solución y parecen tener un comportamiento similar al complejo de Wilkinson. Osborn y colab. (1966) observaron que la estabilidad de los complejos que forman con etileno decrecía en el orden $Cl > Br > I$, presumiblemente por incremento en el efecto trans del haluro. Este efecto podría contribuir al incremento en la actividad catalítica observada con $Cl < Br < I$ para ciclohexeno [Jardine y colab., 1967], el cual podría ser reflejado en una disminución del valor de K_2 en el denominador de la ecuación de velocidad derivada del mecanismo de Wilkinson (ver ecuación A.5.1.1 en el Apéndice 5.1) [Osborn y colab., 1966]. Sin embargo, otros factores deben ser considerados cuando se trata de explicar la menor actividad del complejo $(PPh_3)_3RhSnCl_3$ que contiene un ligando π -aceptor fuerte acompañado de un gran efecto trans [Young y colab., 1964].

Efecto de la variación en el átomo donador del ligando.

El efecto de la naturaleza de la fosfina terciaria L en el complejo $RhClL_3$ ha sido estudiado por varios autores [Stern y colab., 1967; Montelatici y colab., 1968; Horner y colab., 1968; O'Connor y Wilkinson,

1969; Chevallier y colab., 1969; Hussey y Takeuchi, 1970]. Soluciones catalíticas han sido preparadas generalmente *in-situ* por tratamiento de lábiles complejos de Rh[I], tales como $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$, $[\text{RhCl}(1,5\text{-C}_8\text{H}_{12})]_2$, $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$, con n moles equivalentes de L. A partir de la información aportada por estos autores, similares valores de velocidad inicial han sido reportados para catalizadores $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ preformados o preparados *in-situ*.

La Tabla A.4.1.1 resume datos termodinámicos y algunas constantes globales de la cinética de reacción del ciclohexeno según el mecanismo propuesto por Wilkinson, usando trifenilfosfinas sustituidas en el anillo del grupo fenilo [Montelatici y colab., 1968]. El grupo *p*-metoxi, dador de electrones, incrementa la densidad electrónica sobre el átomo de Rh en el complejo $\text{RhCl}(\text{PR}_3)_3$ y favorece la formación del dihidruro (K_1 en el mecanismo de Wilkinson), y en el estado de oxidación más bajo del metal favorece el acomplejamiento de la olefina (K_2 en el mecanismo de Wilkinson) [Osborn y colab., 1966]. Los datos de la Tabla A.4.1.1 indican que K_1 aumenta más que K_2 favoreciendo la actividad. El aumento de la actividad catalítica se explica también por un incremento en la densidad electrónica sobre el átomo de Rh[III] del dihidruro, favoreciendo la coordinación de la olefina. Una muy baja actividad es inducida por el átomo de Flúor electrón-aceptor en posición *para* de los anillos fenilos, asumiéndose en este caso un efecto preponderante sobre la constante intrínseca de la velocidad de reacción.

Tabla A.4.1.1 Datos de hidrogenación de ciclohexeno^A catalizada por RhClL_3 . [Montelatici y colab., 1968]

L=fosfina	k' ($\text{mol}^{-1} \text{L s}^{-1}$)	ΔH_s^* (kJ mol^{-1})	ΔS_s^* (eu)	K_2/K_1
Tris(<i>p</i> -metoxifenil)fosfina *	0,34	108,0	+26,0	$1,75 \times 10^{-3}$
Trifenilfosfina *	0,25	77,8	+1,3	$2,10 \times 10^{-3}$
Tris(<i>p</i> -fluorofenil)fosfina †	0,02	--	--	$2,10 \times 10^{-3}$

^AEn tolueno, 25 °C, 50 cm H₂, $1,25 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ catalizador: *preparado *in-situ* a partir de $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$, †preformado.

Otros datos provenientes de diferentes autores recopilados en las Tablas A.4.1.2 y A.4.1.3, indican concretamente que grupos electrón-donores parasustituídos en el anillo aromático de la trifenilfosfina (por ejemplo metil, metoxi, dimetilamino) aumentan la actividad, mientras que sustituyentes electrón-aceptores (por ejemplo halógenos, acetil, fenil, naftil) decrecen la actividad de los complejos catalíticos que contienen tales ligandos. También se observó que grupos metilos ortosustituídos inhiben la actividad, presumiblemente por razones estéricas. Un máximo de actividad se observó comúnmente para una relación ligando-rodio de alrededor de dos [Horner y colab., 1968]; bajo esas condiciones, el sitio de coordinación libre solvatado

Tabla A.4.1.2 Datos de hidrogenación de 1-hexeno^A catalizada por RhClL₃. [Horner y colab., 1968]

L=fosfina	[L]/[Rh]	Velocidad inicial (mL H ₂ min ⁻¹)
Trifenilfosfina	3,0	16,0
Tris(<i>p</i> -tolil)fosfina *	4,5	21,0
Tris(<i>p</i> -tolil)fosfina *	3,0	29,0
Tris(<i>p</i> -tolil)fosfina *	2,4	38,0
Tris(<i>p</i> -metoxifenil)fosfina	3,0	33,0
Tris(<i>p</i> -metoxifenil)fosfina *	2,5	47,0
Difenil- <i>p</i> -dimetilaminofenil	2,7	56,0
Tris(<i>p</i> -clorofenil)fosfina	2,2	1,7
Difenil- <i>p</i> -acetilfenilfosfina	2,2	6,0
Tris(α -naftil)fosfina	2,2	0,1
Tris-morfolinofosfina	2,2	1,0
Difeniletilfosfina	3,0	0,2
Difeniletilfosfina	2,0	10,0
Tris- <i>n</i> -butilfosfina	3,0	0,2
Tris- <i>n</i> -butilfosfina	2,2	2,5

^A En benceno, 0,5 mol L⁻¹ olefina, 30 °C, 1 atm H₂ y 5 × 10⁻³ mol L⁻¹, catalizadores preparados *in-situ* a partir de [RhCl(1,5-C₆H₁₀)₂]₂ y de [RhCl(C₂H₄)₂]₂ para las fosfinas*.

Tabla A.4.1.3 Datos de hidrogenación de alquenos^A catalizada por RhClL₃. [O'Connor y Wilkinson, 1969]

Tipo de L=ligando	Velocidad inicial (mL min ⁻¹)			
	1-Hexeno	Ciclohexeno	cis-4-metil-2-penteno	trans-4-metil-2-penteno
fosfina				
Tris(<i>p</i> -metoxifenil)	99,50	68,00	34,70	8,23
Tris(<i>p</i> -metil)	85,30	58,80	29,00	6,85
Trifenil	38,90	28,10	14,10	3,12
Tris(<i>p</i> -fluorofenil)	5,78	3,93	1,75	0,35
Tris(<i>p</i> -clorofenil)	1,58	1,20	0,44	0,10
Etildifenil	17,50	--	--	--
Tris-2-feniletíl	1,39	--	--	--
Tris- <i>o</i> -metilfenil	0,11	--	--	--
Tris-2,3-dimetilfenil	0,12	--	--	--
Tris-2,4,6-trimetilfenil	0,09	--	--	--
otros				
Trifenilfosfito	0,02	--	--	--
Trifenilarsina	4,63	--	--	--
Trifenilestibina	2,59	--	--	--

^AEn benceno, 0,6 mol L⁻¹ olefina, 25 °C, 50 cm H₂ y 1,25 × 10⁻³ mol L⁻¹ catalizador preparado *in-situ* a partir de [RhCl(C₈H₁₄)₂]₂.

en el complejo no puede ser ocupado por la fosfina. La tendencia en selectividad encontrada hacia alquenos (1-alquenos>cicloalquenos>cis-2-alquenos>trans-2-alquenos) fue independiente de la fosfina [O'Connor y Wilkinson, 1969].

Datos de velocidad inicial para otras fosfinas (alquilfosfinas) también se muestran en las Tablas A.4.1.2-5. En contraste con lo expresado antes, el reemplazo de grupos fenilos por grupos más básicos como etilo, butilo, o ciclohexilo, provoca un decrecimiento en la actividad para complejos RhCl(PR₃)₃. Datos de peso molecular [Montelatici y colab., 1968] mostraron que aunque el complejo con ligandos etildifenilfosfina disocia completamente

Tabla A.4.1.4 Datos de hidrogenación de estireno^A catalizada por RhClL₃. [Stern y colab., 1967]

Tipo de L=ligando	Velocidad inicial (mol L ⁻¹ min ⁻¹)	
	[L]/[Rh] = 2	[L]/[Rh] = 3
Trifenilfosfina	0,380	0,270
Difenilciclohexilfosfina	0,390	0,120
Fenildiciclohexilfosfin a	0,090	0,160
Triciclohexilfosfina	0,024	--
Difenilbornilfosfina	--	0,021
Fenildiisobutilfosfina	0,017	-
Difenilbenzoilfosfina	0,014	0,012
Tris-cianoetilfosfina	0,002	0,002
Trifenilarsina	0,395	0,344
Trifenilestibina	0,017	0,005

^A20 mL estireno/6 mL benceno, 40 °C, 1 atm H₂ y 8 × 10⁻³ mol L⁻¹ catalizador preparado *in-situ* a partir de [RhCl(C₂H₄)₂]₂.

Tabla A.4.1.5 Datos de hidrogenación de ciclohexenos^A catalizada por RhClL₃. [Montelatici y colab., 1968; Hussey y Takeuchi, 1970]

Tipo de L=ligando	[L]/[Rh]	Velocidad inicial (mol L ⁻¹ min ⁻¹)	
		Ciclohexeno	1-Metilciclohexeno
Trifenilfosfina	3,0	233	5,3
Trifenilfosfina	2,5	405	8,8
Etildifenilfosfina	2,7	94	3,2
Etildifenilfosfina	2,1	166	3,5
Dipiperidilfenilfosfina	3,0	300	---
Difenilpiperidilfosfina	3,0	670	---
Trifenilarsina	3,0	1,2	---
Trifenilarsina	2,5	2,0	---

^AEn benceno-etanol, 25 °C, 1 atm H₂ y 2,4 × 10⁻³ mol L⁻¹ catalizador preparado *in-situ* a partir de [RhCl(C₈H₁₄)₂]₂

en solución, el dihidruro formado tiende a reasociar la fosfina para dar una inactiva fosfina hexacoordinada. En concordancia con esto, cuando dos moles de fosfina son utilizados, un marcado incremento en la actividad de hidrogenación es observado. Bajo esas condiciones, sin embargo, la dimerización a complejos inactivos del tipo $[\text{RhClL}_2]_2$, ocurre. Montelatici y colab. (1968), consideraron que las más básicas alquil-fosfinas σ -donoras favorecen la reasociación en el estado de oxidación más alto dejando una muy baja actividad. La inhibición de la catálisis por adición de un exceso de fosfina en el sistema $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ [Osborn y colab., 1966; Montelatici y colab., 1968; O'Connor y Wilkinson, 1969] fue también atribuida a la reasociación en el estado de oxidación más alto del metal. La cuestión de porque las alquifosfinas son menos eficientes que las arilfosfinas bajo condiciones de reasociación fue también explicado por el mismo grupo [Montelatici y colab., 1968], quienes sugirieron que la etapa de transferencia de hidrógeno podría en estos casos tornarse la etapa determinante de la velocidad. Sin embargo, este y otros hechos ya mencionados resultan difíciles de explicar a partir de datos de velocidad inicial solamente.

Stern y colab. (1967), Chevallier y colab. (1969), han medido las velocidades de hidrogenación de estireno con complejos RhClL_3 en benceno usando aminofosfinas del tipo Ph_2PA , PhPA_2 , o PA_3 , donde A es una amina secundaria. Estos datos se muestran en la Tabla A.4.1.6. La sustitución de una, y particularmente dos, pero no tres, grupos fenilos en la PPh_3 por aminas básicas, especialmente piperidina, pirrolidina y morfolina, incrementa la actividad. La relativa actividad de las Ph_2PA , PhPA_2 , sin embargo, depende del sustrato y del solvente utilizado; datos inversos de actividad para estas fosfinas se pueden apreciar en las Tablas A.4.1.5-6. Aminas pobremente básicas como indol, metilanilina y valerolactan, inhiben la actividad casi completamente. La más baja o nula actividad de los complejos con diisopropilaminofosfinas en la hidrogenación de estireno, y con fenilpiperidil en la reducción de 1-metilciclohexeno respectivamente, fueron atribuidos a impedimentos estéricos en el catalizador. Varios complejos con aminofosfinas RhClL_3 fueron aislados, la actividad de por

Tabla A.4.1.6 Datos de hidrogenación de estireno^A catalizada por RhCl₃. [Chevallier y colab., 1969]

Tipo de L=ligando	Velocidad inicial (mol L ⁻¹ min ⁻¹)		
	[L]/[Rh] =2	[L]/[Rh] =3	otros valores ([L]/[Rh])
Trifenilfosfina	0,44	0,39	0,05(4)
Fenildipiperidilfosfina	1,12	1,11	1,10(15)
Fenildipirrolidilfosfina	1,00	0,64	--
Fenildimorfolinofosfina	0,72	0,62	--
Fenilbisdimetilaminofosfina	0,66	0,61	0,58(5)
Fenildihexametileneiminofosfina	0,69	--	0,60(3,5)
Fenilbisdietilaminofosfina	0,60	0,58	0,32(14)
Fenildiisopropilaminopiperidilfosfina	0,03	0,03	0,03(6)
Difenilhexametileneiminofosfina	0,84	--	--
Difenilpiperidilfosfina	0,59	0,43	0,37(4,5)
Difenilpirrolidilfosfina	0,67	0,38	0,23(3,5)
Difenilmorfolinofosfina	0,41	0,34	--
Difenildiisopropilaminofosfina	0,04	0,05	0,05(4,5)
Difenillindoilfosfina	0,02	0,03	--
Difenilmetilanilinafosfina	0,01	0,00	--
Difenilvalerolactamfosfina	0,00	0,00	--
Trisdibutilaminofosfina	--	0,03	--
Trispiperidilfosfina	0,10	--	--
Trisdietilaminofosfina	0,02	0,04	--
Dietilaminodietilfosfina	0,45	0,37	0,01(6)

^A20 mL estireno/ 6mL benceno, 40 °C, 1 atm H₂ y 8,35-10 × 10⁻³ mol L⁻¹ catalizador preparado *in-situ* a partir de [RhCl(C₂H₄)₂]₂.

ejemplo, el complejo fenildipiperidilfosfina para la hidrogenación de ciclopenteno en benceno fue idéntica a la obtenida en el sistema preparado *in situ* para una relación de L/Rh de 3 o 2. Interesantemente en este sistema en particular, la reducción de estireno no fue inhibida por la adición de fosfina, una relación L/Rh = 20 solo reduce un 10% la actividad [Chevallier y

colab., 1969]. La fenilbisdimetilamina y fenilbisdietilaminofosfina tienen un comportamiento similar y se sugirió que esas tres fosfinas coordinan muy pobremente al Rh[III] y probablemente al Rh[I]. Las otras aminofosfinas muestran alguna inhibición con el incremento de L libre, aunque sin una marcada extensión como en el caso de la trifenilfosfina.

Algunos aspectos de la habilidad hidrogenante de $\text{RhCl}(\text{AsPh}_3)_3$ y $\text{RhCl}(\text{SbPh}_3)_3$ han sido reportados por Stern y colab. (1967), O'Connor y Wilkinson (1969), Hussey y colab. (1970) (ver Tablas A.4.1.3-5). Los complejos resultaron en general ser menos efectivos que los derivados con fosfina, aunque la actividad resulta dependiente del sustrato olefinico. Mague y Wilkinson (1966), estudiaron el comportamiento químico de los mismos y observaron que los complejos dihidruro con As y Sb eran muy estables con respecto a la disociación de grupos hidruros. Debido a esto, el hidrógeno difícilmente es transferido al sustrato y entonces, una muy baja actividad en la reducción de alquenos es observada. Los complejos obtenidos con una relación $L/\text{Rh}=2$ fueron encontrados más activos que los correspondientes tris-complejos, lo cual fue atribuido a la falta de reasociación en el complejo dihidruro.

El complejo trifenilfosfito $\text{RhCl}[\text{P}(\text{OPh})_3]_3$ no activa el hidrógeno [Osborn y colab., 1966; Montelatici y colab., 1968]; esto fue atribuido parcialmente a la alta π -acidez del fosfito comparado con la fosfina. Además, el complejo cuadrado plano no disocia en solución, característica inexplicable considerando el efecto trans, pero racionalizado en términos de un menor efecto estérico en los ligandos fosfito. La importancia de las propiedades π -aceptoras se muestra por el hecho de que complejos bifosfitos formados *in-situ* con $\text{P}(\text{OMe})_3$, $\text{P}(\text{OEt})_3$, $\text{P}(\text{OPh})_3$, $\text{P}(\text{OetCl})_3$, no forman hidruros y extremadamente baja actividad ha sido observada en hidrogenaciones de 1-hexeno [O'Connor y Wilkinson, 1969].

Estudios más recientes con algunos tipos de fosfinas con grupos OR (donde R=cadena alquílica polietoxilada), han sido utilizadas tanto en reacciones de hidroformilación como de hidrogenación de olefinas simples

[Jiang y colab., 1999; Breuzard y colab., 2000]. En tales casos, sorprendentemente ligandos del tipo $R(OC_2H_4)_n]mPPh_3-m$ (donde $m=1$ ó 2) y otros trifosfitos mostraron actividad en hidrogenación para una relación molar $L/Rh=13$, revelando una mayor complejidad para estos sistemas.

Este último ejemplo con fosfinas modificadas con cadenas polietoxiladas, resulta de un interesante estudio para sintetizar ligandos a medida con el fin de heterogeneizar un catalizador en un medio adecuado: la atención puesta en complejos similares al catalizador de Wilkinson, abrió las puertas a la ilimitada capacidad que promete la catálisis homogénea desde la oportunidad que esta proporciona para adaptar ligandos a fin de conseguir en los catalizadores de complejos de metales de transición las propiedades buscadas para un sistema en particular en cuanto a reactividad, selectividad, y heterogeneización de los mismos.

En este sentido, el crecimiento en el conocimiento de la reactividad en hidrogenación de diversas fosfinas, más actualmente dirigió la atención al desarrollo de compuestos que conservando las propiedades estéricas y electrónicas alrededor del sitio catalítico, posean la habilidad de un comportamiento heterogéneo según las condiciones de reacción a las que se los somete y según la propiedad física impartida al sistema o al catalizador.

Ejemplos de tales sistemas en lo que concierne a catálisis homogénea, se encuentran en la aparición de fosfinas con diversos grupos funcionales tales como grupos ácidos o básicos [Andretta y colab., 1978; Kurtev y colab., 1980; Buhling y colab., 1995 y 1997], fosfinas enlazadas a cadenas polietoxiladas, polietilénicas [Bergbreiter y Chandran, 1987; Bergbreiter y colab., 1993; Jin y colab., 1997; Jiang y colab., 1999 y 2001; Wang y colab., 2002] u otro tipo de polímeros [Bergbreiter, 1998], y cadenas alquílicas fluorinadas [Koch y Leitner, 1998; Horváth, 1998; Haar y colab., 1998; Rutherford y colab., 1998; Richter y colab., 1999] (ver Tabla A.4.1.7).

Los llamados *ligandos anfifílicos* poseen grupos ácidos o básicos en la estructura de la fosfina, de manera tal que, los complejos pueden ser separados del medio orgánico al final de la reacción por extracción con

Tabla A.4.1.7 Catalizadores Homóneos Heterogeneizados acoplados a Catálisis Homónea

Tipo de Catálisis Homónea	Reacción	Tipo de especie Catalítica	Principales desventajas asociadas
<i>Catálisis con Ligandos Anfífilos</i>	Hidroformilación propeno, 1-octeno, 4-metilpenteno; hidrogenación 1-hexeno, 1-octeno [Andreetta y colab., 1978]	[Co(CO) ₃ L] ₂ , [Rh(CO) ₂ L] ₂ ; L=P(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NR ₂) ₃ , R=Me, ET.	• La separación del complejo con una segunda fase ácida o básica acuosa requiere no sólo varias extracciones sino también, de la introducción del mismo en un nuevo ciclo por cambio del pH de la fase acuosa, lo cual torna al sistema algo engorroso y de menor eficiencia en la separación del catalizador.
	Hidroformilación 1-octeno [Buhling y colab., 1995]	Rh(acac)(CO) ₂ /L; L=Ph ₂ ArP, Ph _n Ar _{3-n} P; Ar=3-OHPh, 4-COOHPh, 4-PhCH ₂ NEt ₂ , 4-pyridil	
<i>Catálisis en Sistemas Bifásicos Fluorinados (FBC)</i>	Hidrogenación alquenos [Rutherford y colab., 1998]	RhClL ₃ L ₃ =P(CH ₂ CH ₂ (CF ₂) ₅ CF ₃) ₃	• Uso de solventes y ligandos específicamente diseñados económicamente caros, además de potencialmente tóxicos para el medio ambiente.
	Hidroformilación alquenos [Koch y Leitner, 1998]	[(COD) ₂ Rh(acac)]/L L=P(4-C ₈ H ₁₄ F ₁₃ Ph) ₃	
<i>Catálisis con Termoregulada Transferencia de Fases (TRPTC)</i>	Hidroformilación 1-dodeceno [Jiang y colab., 1999]	RhCl ₃ /AEOPP AEOPP=[R(-OC ₂ H ₄) _n O] _m -PPh _{3-m}	• Uso de ligandos específicos de variada complejidad que requieren ser diseñados a medida para una determinada reacción.
	Hidroformilación 1-dodeceno [Jin y colab., 1997]	RhCl ₃ /PETPP PETPP=PPh _{3-m} P-[Ph(-OC ₂ H ₄) _n OH] _m	
<i>Catálisis con Termoregulada Separación de Fase (TPSC)</i>	Hidrogenación alquenos [Bergbreiter y Chandran, 1987]	(PS-PPh ₂) ₃ RhCl, PS=- (CH ₂ CH ₂) _n CH ₂ CH ₂ P(Ph) ₂	• Uso de ligandos específicos complejos que requieren ser diseñados a medida para una determinada reacción.

soluciones acuosas ácidas o básicas y por subsiguiente neutralización incorporados a una nueva fase catalítica.

Las *cadena polietoxiladas* en los ligandos llamados termoregulados permiten la pérdida de la capa de hidratación en el "cloud point" del compuesto, causando que el catalizador emerja de la fase acuosa a la fase orgánica en un sistema bifásico para dar lugar a una reacción homogénea. Luego el catalizador puede ser separado y reciclado de la fase orgánica disminuyendo la temperatura del sistema por debajo del "cloud point". También, el uso de fosfinas no iónicas modificadas con *cadena de polietileno* permite la separación por precipitación del catalizador a temperaturas por debajo de la de reacción de acuerdo a la temperatura de solubilidad crítica en una única fase.

Finalmente, *fluorofosfinas* han demostrado la capacidad de las mismas para generar sistemas heterogeneizados: la separación del producto del catalizador ocurre por solubilidad diferencial entre las fases fluorinadas e hidrocarbonadas de acuerdo a una miscibilidad temperatura-dependiente que exploran ambos solventes.

Así, esta bibliografía más actual, también revela los considerables esfuerzos realizados dentro del área de catálisis con complejos de metales de transición con el desarrollo de algunos catalizadores de Rh *homogeneos heterogeneizados* del tipo RhCl(L)_3 con ligandos más sofisticados, como los ya mencionados termoregulados o fluorinados. Sin embargo, estos estudios resultan apenas emergentes. Por un lado, varias cuestiones faltan estudiar, como por ejemplo, la optimización de los procesos de síntesis, influencia de las cadenas en la estructura macromolecular del catalizador, actividad y tiempo de vida de los mismos, costo, toxicidades y problemas ambientales que pudieran generar. Por otra parte, considerando un mundo cuyos recursos decrecen rápidamente y donde la llamada "química verde" se torna más y más importante, la catálisis con este tipo de catalizadores podría contribuir en algunos casos a la producción de químicos incorporando mejoras a los procesos de producción tradicionales ayudando a optimizar el

proceso tecnológico.

Entonces, analizando los tipos de sistemas homogéneos descritos anteriormente, resulta evidente que los sistemas con ligandos fuorinados presentan mayor complejidad y sobre todo importantes desventajas en cuanto a un uso racional de la química verde. Además, muchos de los ligandos presentados en los diversos estudios podrían requerir un mayor grado de especialización en otras áreas de síntesis. Por tales motivos, sería conveniente estudiar primero sistemas homogéneos de menor complejidad y de la que se dispone mayor información, para luego si es posible abordar el estudio de otros de mayor complejidad y con mejores pronósticos en cuanto a la contribución a la química verde.

Apéndice 4.2

Síntesis de aminofosfinas

La síntesis de las *N*-sustituidas aminofosfinas seleccionadas para llevar a cabo el estudio de hidrogenación en sistemas homogéneos con preparación *in-situ* del catalizador fue llevada a cabo de acuerdo a técnicas de clorodifenilfosfinación directa de aminas reportadas en la bibliografía [Frank, 1961; Sisler y Smith, 1961; Smith y Sisler, 1961; Stern y colab., 1967; Hussey y Takeuchi, 1970].

Materiales

En el proceso experimental fueron empleados como reactivos las aminas morfolina (Aldrich, 99%), pirrolidina (Aldrich, 99%) y piperidina (Aldrich, 99%), y clorodifenilfosfina (Aldrich, 95%). Como solvente se usó benceno (Aldrich, 99,9%).

Preparación de N-sustituidas aminodifenilfosfinas

La reacción fue conducida bajo atmósfera inerte y en condiciones anhidras manteniendo la temperatura entre 0 y -5°C . Una solución de 2,21 g (1,8 mL, 0,01 mol) de clorodifenilfosfina en 3 mL de benceno seco fue adicionada por goteo a una solución vigorosamente agitada y enfriada de la correspondiente amina (0,02 mol, 4 mL tolueno) contenida en un balón de reacción de vidrio de 50 mL y de tres bocas, equipado con un condensador a reflujo en cuyo extremo se colocó una trampa de humedad y una bureta para regular el goteo. Las aminas utilizadas fueron pirrolidina (1,45 g, 1,7 mL), piperidina (1,70 g, 2 mL) y morfolina (1,74 g, 1,74 mL). La agitación fue continuada por 2 a 3 horas adicionales manteniendo la temperatura alrededor de los 0°C , después de que la adición de difenilclorofosfina haya sido completada. Luego, la mezcla de reacción fue filtrada y el precipitado del correspondiente hidrocloreto de amina fue lavado con pequeñas porciones de benceno. El filtrado y las porciones de lavado correspondientes a la reacción de cada amina, fueron combinados y evaporados en un rotavapor. Los residuos obtenidos fueron purificados por recristalización en etanol o

acetona, dependiendo el producto obtenido. Las propiedades físicas, y rendimientos, para los compuestos preparados se muestran en la Tabla A.4.2.1. También, datos adicionales de espectroscopía IR se detallan a continuación. Estos datos están de acuerdo con los encontrados por Reist y colab. (1960), respecto a las bandas correspondientes a enlaces de los grupos fenil sustituidos con el fósforo y a aquellas que indican la existencia del enlace P-N en la región de 870-750 cm^{-1} . Los puntos de fusión de las especies fueron determinados en un equipo Büchi B-540 micro M.P. Los espectros IR se analizaron en un espectrómetro Shimadzu 8201 PC.

Tabla A.4.2.1 Propiedades físicas y rendimientos de las aminofosfinas sintetizadas

Compuesto	Solvente de recristalización	% de rendimiento	Punto de fusión (°C)
Difenilmorfolino-fosfina	acetona	99%	86-87
Difenilpiperidil-fosfina	etanol	70%	51-52
Difenilpirrolidil-fosfina	etanol	85%	70-71

Difenilmorfolino-fosfina

IR (BrK): $\nu = 700, 725, 750, 840, 940, 1010, 1070, 1110, 1250, 1360, 1435, 3000 \text{ cm}^{-1}$.

Difenilpiperidil-fosfina

IR (BrK): $\nu = 700, 750, 950, 1060, 1225, 1330, 1450, 3000 \text{ cm}^{-1}$.

Apéndice 5.1

Revisión general de aspectos mecanísticos y modelado cinético en sistemas de hidrogenación catalítica homogénea

El estudio de reacciones de hidrogenación homogénea catalizadas por complejos de metales de transición ha sido más extensivo que cualquier otro proceso en solución principalmente a causa de su ductilidad para investigaciones detalladas y porque ellas juegan un rol clave en el entendimiento fundamental de reacciones catalíticas generales. B. R. James, ha producido un clásico libro y una actualización sobre hidrogenación homogénea que obligan a su lectura a cualquier interesado en el campo [James, 1973 y 1982]. L. A. Oro, ha contribuido con un más reciente libro sobre hidrogenación homogénea [Chaloner y colab., 1994].

Por otro lado, los aspectos mecanísticos de las reacciones catalíticas homogéneas han sido direccionados por un número de autores y algunos importantes desarrollos han emergido en los últimos años [Harmon y colab., 1973; Sánchez-Delgado y Rosales, 2000]. Sin embargo, estos estudios permanecen en un área en constante evolución, ya que, el entendimiento de muchos sistemas activos dista mucho de ser satisfactorio por completo.

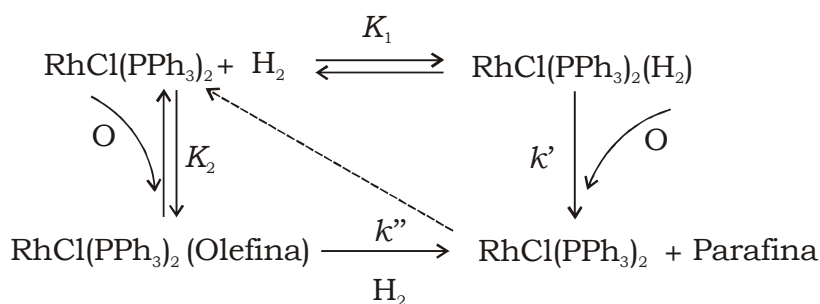
Dentro del área de hidrogenación catalítica homogénea con complejos de metales de transición, y específicamente con relación al tema que atañe a esta tesis, el mecanismo de hidrogenación de olefinas simples con el uso del catalizador de Wilkinson, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, y otros relacionados, RhClL_3 , resulta un clásico ejemplo de importantes estudios cinéticos aportados a la bibliografía. Algunas de tales contribuciones se describen a continuación.

A partir de los primeros reportes en 1965 [Jardine y colab., 1965; Young y colab., 1965; Coffey, 1965] sobre la actividad catalítica de soluciones de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, Osborn y colab. (1966), contribuyeron a la bibliografía con los primeros lineamientos acerca del entendimiento de la cinética de hidrogenación con olefinas simples. De tales estudios, surgió la expresión de velocidad de hidrogenación,

$$v = \frac{k'K_1[H_2][A][O]}{1 + K_1[H_2] + K_2[O]} \quad (\text{A.5.1.1})$$

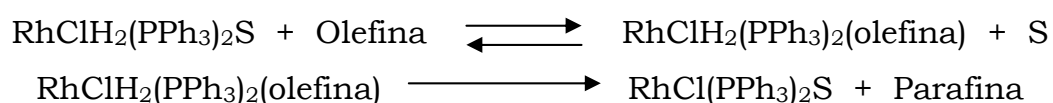
donde: $[H_2]$, $[A]$, y $[O]$, son las concentraciones de hidrógeno, catalizador y olefina en solución respectivamente, y k' es la constante de velocidad para la etapa determinante.

El mecanismo original de Wilkinson (ver Esquema A.5.1.1) considera que la etapa determinante de la velocidad podía ser una o ambas de las dos vías posibles: (1) ataque de la olefina al complejo dihidruro, la vía regida por k' o *ruta del hidruro*, (2) adición de hidrógeno al complejo olefinico, la vía regida por k'' o *ruta insaturada*. La expresión de velocidad (A.5.1.1) fue obtenida de este mecanismo a partir de la conocida “ruta del hidruro” bajo la suposición de que la vía de la olefina o ruta insaturada no opera. Tal expresión, aproxima datos cinéticos experimentales obtenidos en rangos pequeños de concentración de olefina y catalizador, y a bajas temperaturas y presiones de hidrógeno. Para este sistema, usando ciclohexano como sustrato, k' fue reportada en un valor de $0,15 \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$ en benceno-hexano a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ con valores de ΔH^* de $93,3 \text{ kJ mol}^{-1}$, de ΔS^* de $12,9 \text{ eu}$ y de $K_2/K_1 \sim 10^{-3}$. Sin embargo, en este primer mecanismo de hidrogenación propuesto, no se considera un equilibrio previo de disociación de la especie precursora catalítica, como es común para este tipo de catálisis con complejos en solución, y no se describe la compleja dependencia de la velocidad con la carga de catalizador que puede ser observada en rangos más amplios de concentración.



Esquema A.5.1.1 Mecanismo de hidrogenación propuesto por Wilkinson [Osborn y colab., 1966]

También en este primer trabajo del grupo de Wilkinson [Osborn y colab., 1966], datos más detallados indicarían que la etapa de hidrogenación regida por k' podría estar representada por dos subetapas (ver Esquema A.5.1.2), pudiendo ser cualquiera de ellas la determinante de la velocidad. Al respecto, datos de mediciones de efecto isotópico k_{H_2}/k_{D_2} de acerca 0,9 para el sistema con ciclohexano como sustrato, fueron racionalizados en este trabajo en términos de que la transferencia de hidrógeno resulta la etapa determinante, y que ambos hidruros son transferidos simultáneamente (transferencia *cis* estereoespecífica) a través de un complejo activado. Sin embargo, estudios posteriores sobre una variedad de sustratos olefinicos, permitieron a los mismos autores concluir que la etapa de desplazamiento de una molécula de solvente pobremente enlazada por la olefina es la determinante de la velocidad y que el efecto isotópico observado es secundario [Jardine y colab., 1967].



Esquema A.5.1.2 Detalle de las posibles subetapas para k' en el mecanismo de Wilkinson.

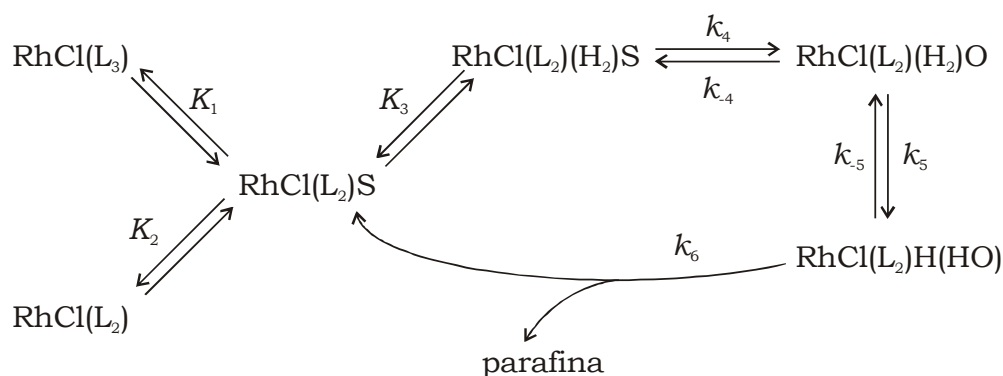
Además, se debe notar que varios factores contribuyeron a la sugerencia de que ambos hidrógenos podrían ser transferidos simultáneamente. Por un lado, asumiendo que el complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ tiene una configuración cuadrado plano, como es común para complejos de $\text{Rh}[\text{I}]$, luego, sobre la consideración del efecto *trans* se podría anticipar que una de las *trans*-fosfinas debería ser lábil, y que probablemente la repulsión estérica de los grupos fenilos sea también un factor decisivo en la generación de un sitio vacante. La especie $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2$ no ha podido ser aislada ni observada espectroscópicamente, pero parece posible que tal especie retenga la configuración cuadrado plano con una posición ocupada por una molécula de solvente pobremente donante. Por otra parte, como es conocido, la activación de hidrógeno por este tipo de especies genera *cis*-dihidroespecies. Entonces, en vista de la muy rápida y estereoespecífica *cis* reducción

observada en alquenos relativamente simples, es razonable asumir que el sitio vacante es *cis* a los dos enlaces metal-hidrógeno, y que los hidruros pudieran ser transferidos simultáneamente. Sin embargo, estudiando la cantidad de formación de *cis* y *trans* isómeros durante la hidrogenación (con H₂ ó D₂) de alquenos de estructura más compleja, tales como ciclohexanos sustituidos, y usando una variedad de complejos del tipo RhClL₃ en diferentes solventes, Hussey y Takeuchi (1969 y 1970) encontraron en el caso de RhCl(PPh₃)₃ en benceno-etanol, una cantidad de isómero *cis* en el rango de un 30 a 67%. Otras evidencias particularmente concernientes a isomerización han sido presentadas por otros autores [Odell y colab., 1967; Biellman y Jung, 1968; Bond y Hillyard, 1968; Birch y Subba Rao, 1968; Ruesch y Mabry, 1969; Heathcock y Poulter, 1969; Augustine y Van Peppen, 1970a-b y 1970d; Smith y Shuford, 1970; Simon y Berngruber, 1970] indicando que los hidrógenos son transferidos consecutivamente y un σ-alquil hidruro intermediario resulta involucrado.

Los resultados obtenidos por Osborn (1966), Odell y colab. (1967), y Biellman y Jung, (1968) permitieron a Hussey y Takeushi (1970), formular el Esquema A.5.1.3. Las influencias del solvente (S), del ligando (L), y de la relación [L]/[Rh], fueron tenidas en cuenta en este esquema, el cual también incluye la etapa de transferencia consecutiva de hidrógeno. Las dos etapas que incluyen al alquil-intermediario, se tornan evidentes así como k_{-5} se aproxima a k_6 en magnitud. Usando el tratamiento del estado estacionario, los autores arribaron a la siguiente expresión de velocidad de hidrogenación:

$$v = \frac{k_3 k_4 k_5 K_1 [H_2] [A] [O]}{(1 + [L]/K + K_3 [H_2] + K_2 [O])(k_{-3} k_{-4} + k_{-3} k_5 + k_4 k_5)} \quad (\text{A.5.1.2})$$

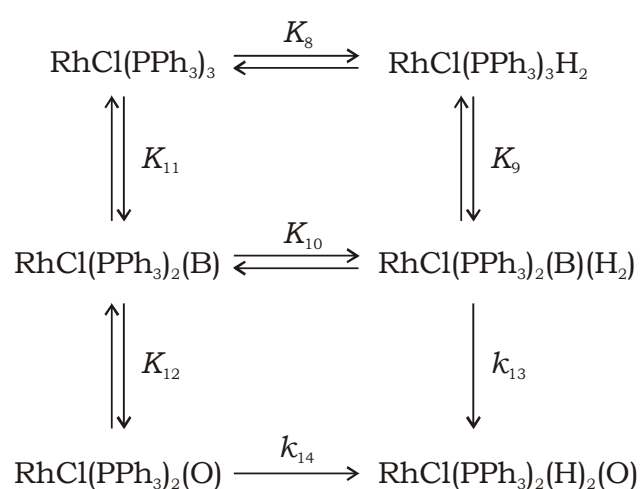
donde, [H₂], [A], y [O], son las concentraciones de hidrógeno, catalizador y olefina en solución respectivamente. A pesar del aporte de estos autores en cuanto a la proposición de un mecanismo de hidrogenación más amplio, y de estudios cinéticos discutidos a partir de velocidades iniciales de reacción y del esquema propuesto, ellos no modelaron el sistema y no reportaron parámetros cinéticos que pudieran contribuir a la verificación del modelo.



Esquema A.5.1.3 Esquema de hidrogenación con catalizadores del tipo RhClL_3 propuesto por Hussey y Takeushi (1970).

Aunque fue observado que el incremento de la velocidad de reacción no correlaciona con la constante dieléctrica del solvente, la velocidad de hidrogenación resulta solvente-dependiente así como lo demuestran los valores de parámetros de activación hallados en diferentes medios de reacción [Jardine y colab., 1967; Hussey y Takeushi, 1969 y 1970]. El incremento de la velocidad arribado con solventes polares sugiere que la etapa determinante de la velocidad involucra la formación de un complejo activado el cual tiene un momento dipolar más grande que el de la especie reactiva. En este sentido, ya sea que el solvente estaría involucrado no sólo en la solvatación del intermediario alquil hidruro en la esfera de coordinación, sino también en la solvatación de los ligandos hidruro y haluro, la situación se torna compleja. Obviamente, la solubilidad del hidrógeno en el solvente representa un factor que también puede afectar la velocidad de reacción. También, algunos datos sugieren que el efecto del solvente podría ser dependiente del sustrato [Candlin y Oldham, 1968]. Por otro lado, el poder coordinante del solvente es claramente importante; el mismo debería ser suficiente como para promover la disociación de un ligando a partir de la especie precursora RhClL_3 , pero no tan fuerte para permitir su desplazamiento por la olefina. Croon y colab. (1978) investigaron la velocidad de hidrogenación de ciclohexeno con el catalizador de Wilkinson en benceno en un amplio rango de concentraciones de sustrato y encontraron que la velocidad incrementa con la concentración de sustrato pero por encima de una cierta concentración ($\sim 3 \text{ mol L}^{-1}$) decrece. Los

autores explicaron esta observación asumiendo que la coordinación del solvente es importante en la estabilización de la especie RhClL_2S (S=solvente). Además, ellos propusieron un mecanismo y modelaron el sistema en virtud de la falta de un mecanismo propuesto en la literatura que pudiera explicar datos cinéticos obtenidos en rangos más amplios de variables típicas estudiadas. El mecanismo seleccionado a partir de sus estudios cinéticos en el cual se incluye la participación del solvente, se muestra en el Esquema A.5.1.4.



Esquema A.5.1.4 Mecanismo propuesto por Croon y colab. (1978).

Para derivar la ecuación de velocidad de hidrogenación a partir del Esquema A.5.1.4, los autores asumieron que $K_9 = K_{11}$ y que $K_8[\text{H}_2] \gg 1$, y arribaron a la siguiente expresión de velocidad:

$$-\frac{d[\text{H}]_2}{dt} = \left(k_{13} + \frac{k_{14}K_{12}}{K_8\text{BF}_B} \right) \frac{\text{SF}_S\text{BF}_B}{2K_9} (1 + \text{CP}_a) \left[\sqrt{1 + \frac{4\text{CA}_0}{(1 + \text{Cp}_a)^2} - 1} \right] \quad (\text{A.5.1.3})$$

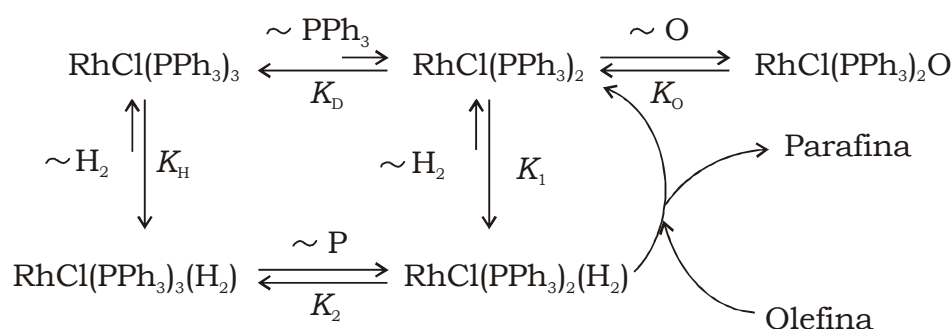
con:

$$\text{C} = \frac{K_9}{\text{BF}_B + \left(\frac{K_{12}\text{SF}_S}{K_8[\text{H}_2]} \right)}$$

donde, $\text{F}_S = \text{X}_S^{\text{X}_S}$, $\text{F}_B = \text{X}_B^{\text{X}_B}$, X_S = fracción molar del sustrato (S), X_B = fracción molar del solvente benceno (B).

En el esquema A.5.1.4 se puede observar que la especie H_2RhClL_3

participa en la hidrogenación contribuyendo a la generación de la especie H_2RhClL_2S (S =solvente). Rousseau y colab., (1978) también generaron un esquema de reacción que involucra la participación de especies H_2RhClL_3 para evaluar la hidrogenación de ciclohexeno con el catalizador de Wilkinson trabajando con presiones de hidrógeno por encima de una atmósfera ($1 < P_{H_2} < 3$). Ellos consideraron que la especie activa principal $RhClL_2H_2$ puede ser obtenida a partir de la reacción de adición oxidativa de H_2 a $RhClL_2$ o a partir de la disociación de $RhClL_3H_2$. El Esquema A.5.1.5 muestra el mecanismo seleccionado que mejor describió sus datos experimentales.



Esquema A.5.1.5 Mecanismo propuesto por Rousseau y colab., (1978).

Para derivar la ecuación de velocidad ellos supusieron que $K_H K_2 = K_1 K_D$ y obtuvieron la siguiente expresión:

$$v = -\frac{d[O]}{dt} = \frac{k'K_1K_D[O][H_2]}{2[1+K_H[H_2]]} \left[\left(1 + \frac{4[AP]_0[1+K_H[H_2]]}{K_D[1+K_O[O]+K_1[H_2]]} \right)^{1/2} - 1 \right] \quad (A.5.1.4)$$

donde $AP = RhCl(PPh_3)_3$. Rousseau y colab., (1978) indicaron que los valores obtenidos de los parámetros con este modelo estaban de acuerdo con aquellos obtenidos a partir de estudios cinéticos y espectroscópicos [Strohmeier y Endres, 1971; Halpern y Wong, 1973; Tolman y colab., 1974].

Originalmente, la intervención de la especie $RhClL_2$ en el ciclo catalítico ha sido un punto de considerable controversia a causa de que el mismo viola la opinión acerca de la inestabilidad de complejos con 14 electrones. Experiencias con mediciones de peso molecular fueron

interpretadas por Wilkinson en su trabajo original en términos de una completa disociación de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, y el también sugirió que la especie $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2$ podría retener la configuración cuadrado-plana con la cuarta posición ocupada por una molécula de solvente. Subsiguientes publicaciones que incluyeron estudios con técnicas espectroscópicas sugirieron que el grado de disociación era mucho más pequeño [Eaton y Stuart, 1968; Lehman y colab., 1970; Arai y Halpern, 1971]. Arai y Halpern (1971) informaron que el equilibrio de disociación de valor $K_D = 1,4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ genera baja cantidad de la especie $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2$, pero aunque lo suficiente como para generar una catálisis efectiva. Y por otro lado, a pesar de que esta especie no ha sido observada espectroscópicamente en el medio de reacción, “flash fotólisis” de $\text{RhClCO}(\text{PPh}_2)_2$ en benceno es conocido que rinde la especie intermediaria RhClL_2 [Wink y Ford, 1985]. Frente a estos hallazgos Rousseau y colab., (1978), supusieron en su mecanismo que $K_1 K_D = K_2 K_H$ (ver esquema A.5.1.5) y Croon y colab. (1978), también asumieron que $K_{11} = K_9$ y $K_8[\text{H}_2] \gg 1$ (ver esquema A.5.1.4). Sin embargo, en conjunción con el hallazgo de una disociación no-extensiva del catalizador de Wilkinson otros estudios cinéticos demuestran la evidencia de que $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2$ reacciona al menos 10^4 veces más rápido que $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ [Halpern y Wong, 1973]. Entonces, la participación de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3\text{H}_2$ en el ciclo podría generar una vía más directa pero mucho más lenta en comparación.

Por otro lado, O'Connor y Wilkinson (1969) en un estudio más detallado acerca del comportamiento de especies $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ y $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2$ en rangos más extensos de concentración de catalizador, encuentran una dependencia no lineal al igual que en estudios con catalizadores del tipo $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ [O'Connor y Wilkinson, 1968]. Las gráficas de velocidad en función de la carga de catalizador muestran un quiebre a bajas concentraciones a partir del cual, los autores atribuyeron que la alta velocidad observada a bajas cargas era debido a una posterior disociación de una especie activa a otra más activa del tipo RhClPPh_3 . Aunque ellos no encontraron una alta actividad con especies monofosfinas preparadas a partir del dímero $[\text{RhCl}(\text{octeno})_2]_2$ y 1 mol de fosfina, consideraron que la

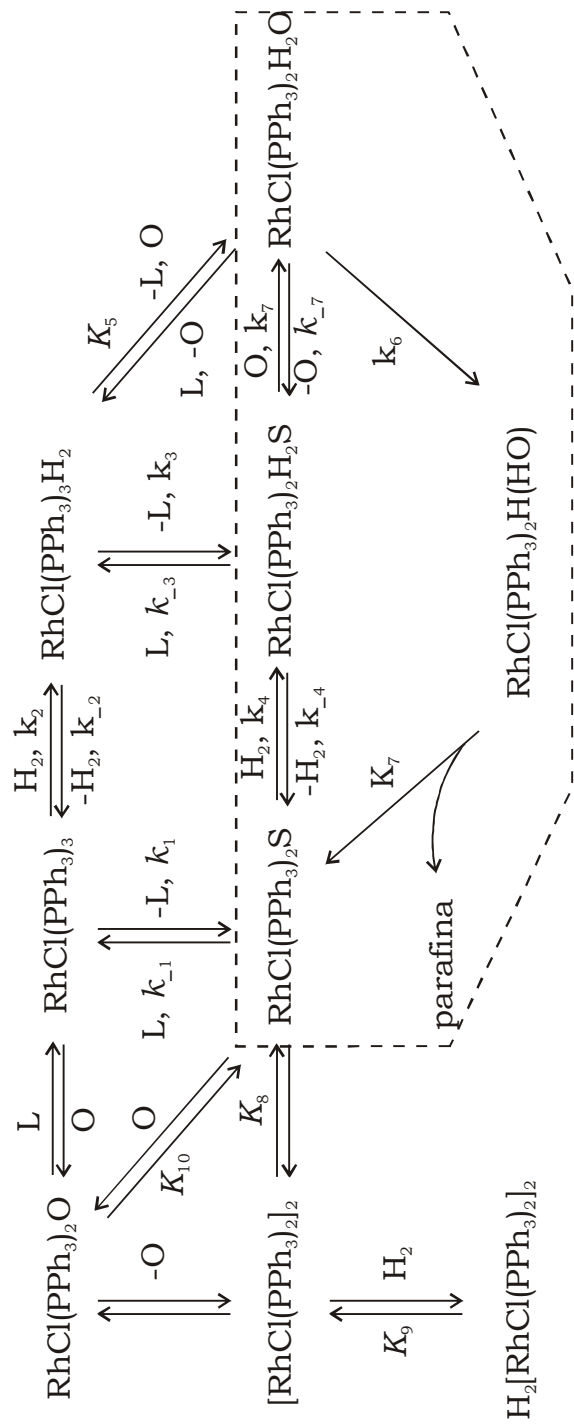
participación de estas especies probablemente solvatadas podría contribuir a la mayor encontrada en bajas cargas. Además, Eaton y Stuart (1968), en estudios de RMN con *p*-tolilfosfina en solución del complejo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, muestran que una *cis-trans* isomerización en el complejo cuadrado plano podría ser más rápida que el intercambio, y esos estudios sugirieron que intermediarios con una más perdidamente fosfina enlazada podría estar involucrada. Entonces, la posibilidad de fosfinas enlazadas en una segunda esfera de coordinación podría ser atractiva para soportar la presencia de especies altamente reactivas como $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2\text{S}_2$.

Habría que remarcar que los más amplios detalles del ciclo de hidrogenación con el catalizador de Wilkinson han sido revisados partir de cuidadosos estudios mecanísticos por Halpern [Halpern y Wong, 1973; Halpern y colab., 1976; Halpern, 1978; Chan y Halpern, 1980; Halpern, 1981 y 1982]. Halpern analizó la cinética y parámetros de equilibrio medidos para las etapas individuales de la reacción y para el proceso catalítico general. En el Esquema A.5.1.6 se muestran las principales vías de hidrogenación y vías anexas consideradas de ser relevantes por Halpern. En adición a este esquema algunos otros importantes estudios cinéticos fueron reportados [Meakin y colab., 1972; Tolmam y colab., 1974]. Esas mediciones en combinación con datos espectroscópicos y otras herramientas analíticas proveen las evidencias para deducir la conocida ruta del hidruro en el mecanismo de reacción e ilustran el poder combinante de estudios espectroscópicos con estudios cinéticos de las etapas individuales. La Tabla A.5.1.1 resume algunos valores individuales de velocidad y constantes de equilibrio halladas para varias etapas del sistema general de hidrogenación de Wilkinson y algunas vías anexas (ver Esquema A.5.1.6).

La ley de velocidad deducida a partir de este mecanismo de reacción y derivada a partir de estudios de Halpern aplicados a la hidrogenación de ciclohexeno es la siguiente:

$$[\text{k}_{\text{cat}}]^{-1} = \frac{\text{Rh}_t}{\nu} = \frac{1}{\text{k}_6} + \frac{[\text{L}]}{\text{K}_5\text{k}_6[\text{O}]} + \frac{[\text{L}]}{\text{K}_1\text{k}_4[\text{H}_2]} \quad (\text{A.5.1.5})$$

donde, O= olefina, L=trifenilfosfina y ν =velocidad de hidrogenación.



Esquema A.5.1.6 Mecanismo de hidrogenación de olefinas con catalizadores RhCl₃ y vías anexas relacionadas estudiado por Halpern y Wong, 1973; Tolman y colab., 1974; Halpern y colab., 1976; Halpern, 1978].

Tabla A.5.1.1 Valores de velocidad individuales y constantes de equilibrio para varias de las etapas implicadas en el Esquema A.5.6. [Halpern y Wong, 1973; Tolman y colab. 1974; Halpern y colab. 1976; Halpern, 1978]

Reacción	k_i	K_i	combinaciones
1	0,71 s ⁻¹	<10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	
2	4,8 mol ⁻¹ L s ⁻¹ ; 12,5 mol ⁻¹ L s ⁻¹	9 × 10 ³ mol ⁻¹ L; 40 × 10 ³ mol ⁻¹ L	
3	500 s ⁻¹	<<1 mol L ⁻¹	
4	>7 × 10 ⁴ mol ⁻¹ L s ⁻¹		$k_4/k_{-1}=0,9$
5			$K_5K_3=3,4 \times 10^{-4}$ mol L ⁻¹
6	0,20 s ⁻¹		$k_{-6}/k_7=0,1$
7		etapa irreversible	
8		<6 × 10 ⁻⁶ mol L ⁻¹	$K_1^2K_8= 3,3 \times 10^{-4}$ mol L ⁻¹ ; 2,5 × 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹
9	5,4 mol ⁻¹ L s ⁻¹ ; 12,5 mol ⁻¹ L s ⁻¹	5,5 × 10 ³ mol ⁻¹ L	
10			$K_1K_{10}<<1$

La remarcable coincidencia de los valores obtenidos a partir de la ecuación (A.5.1.5) con las mediciones de velocidad obtenidas constituye un test altamente confiable para el mecanismo propuesto. Es de notar que varias de las especies en la periferia del ciclo encerrado entre líneas pueden ser caracterizados ya sea en el estado sólido y/o en solución, adicionando así coherencia a la propuesta general de Halpern. Una importante información adicional derivada a partir de esos estudios es que ninguno de esos estables complejos identificados fueron involucrados en el ciclo catalíticamente operativo (demarcado con líneas), lo cual constituye una buena evidencia en contra de mecanismos propuestos únicamente sobre la base de especies aisladas o detectadas en solución.

Por otro lado, respecto a parámetros termodinámicos encontrados, los datos disponibles son definitivamente insuficientes para arribar a cualquier valor predictivo hasta el momento, pero sin embargo algunos lineamientos

generales podrían ser remarcados para complejos con metales de la familia del platino [Sánchez-Delgado y Rosales, 2000]. Los valores de ΔH^* se encuentran en el rango de 12,5-125,6 kJ mol⁻¹, generalmente distribuidos en valores más bajos para hidrogenación de dobles enlaces C=C, y en valores más altos para dobles enlaces más polares como C=O, C=N y C=S. Los correspondientes valores de ΔS^* son en general todos negativos, así como es de esperar para estados de transición altamente ordenados en complejos metálicos. Más específicamente, con el catalizador de Wilkinson, algunas cuestiones deberían ser consideraciones para explicar los datos termodinámicos reportados y que se muestran en la Tabla A.5.1.2. La alta selectividad en el catalizador de Wilkinson permite que además que otros grupos funcionales presentes en el sustrato olefinico no sean reducidos en las mismas condiciones de reacción, diferentes tipos de olefinas sustituidas sean reducidas en forma selectiva. Ello se debe a la alta sensibilidad del mismo a la naturaleza de los ligandos y del sustrato olefinico. Complejos análogos con ligandos alquifosfinas generan especies inactivas de rodio presumiblemente por diferentes propiedades estéricas y electrónicas. Similarmente, las propiedades de la olefina deberían ser las correctas, ya que en los extremos (olefinas estéricamente impedidas y olefinas no impedidas) pueden resultar lentamente hidrogenadas o no hidrogenadas.

La importancia de factores estéricos en la formación de enlaces entre complejos RhCl(PPh₃)₃ y olefinas sustituidas para la hidrogenación de las mismas fue estudiada por Jardine y colab. (1967). Ellos determinaron las entropías y entalpías de activación para una variedad de olefinas y explicaron los resultados en términos de efectos estéricos y electrónicos. La implicancia de factores estéricos fue indicada por un incremento en el valor negativo en la entropía de activación para la hidrogenación con un incremento en la sustitución del sustrato y para isómeros *trans* de olefinas internas (ver Tabla A.5.1.2). En general, los datos termodinámicos pueden ser correlacionados aproximadamente con los factores estéricos, aunque en ciertos casos factores electrónicos podrían tornarse muy significativos como en el caso de estirenos: cuanto mayor impedimento alrededor del doble

Tabla A.5.1.2 Datos termodinámicos para la hidrogenación de olefinas usando $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3^*$

Olefina	ΔH^*	ΔS^*	$k_{25} \times 10^2$ ($\text{mol}^{-1} \text{L s}^{-1}$)
Ciclopenteno	16,7	-4,7	34,3
Ciclohexeno	18,6	1,3	31,6
Ciclohepteno	21,7	11,0	21,8
1-hexeno	18,6	1,1	29,1
1-dodeceno	16,9	-4,1	34,3
1-metilciclohexeno	12,7	-26,0	0,6
<i>cis</i> -2-penteno	12,6	-20,2	23,2
2-metil,1-penteno	12,7	-18,5	26,6
Estireno	11,1	-21,5	93,0
<i>cis</i> -4-metil-2-penteno	16,1	-9,3	9,9
<i>trans</i> -4-metil-2-penteno	11,6	-27,6	1,8

* Usando 125 mmol L^{-1} de catalizador en benceno

enlace, y más negativa la entropía de activación, se observó una más lenta velocidad de hidrogenación a pesar de una más pequeña y favorable entalpía de activación. Sin embargo, estos datos y otros encontrados con olefinas simples en general de bajo peso molecular [Hussey y Takeuchi, 1970], no pueden ser directamente extrapolados a olefinas de mayor peso molecular que poseen la misma estereoquímica alrededor del doble enlace a ser reducido, tal como ocurre con ciertos enlaces trisustituídos en esteroides como 3-metilcolesteno el cual no es hidrogenado en las mismas condiciones que 1-metilciclohexeno [Biellman y Liesenfelt, 1966; Djerassi y Gutzwiller, 1966; Birch y Walker, 1966].

Estas observaciones enfatizan el punto de que un ciclo catalítico es usualmente una delicada combinación de equilibrios de reacciones, y cualquier perturbación al mismo puede bloquear la catálisis o alterar el mecanismo. En este sentido, cabe mencionar también que en el sistema estudiado por Halpern [Halpern y Wong, 1973; Halpern y colab., 1976], cuando el sustrato fue cambiado a estireno por ejemplo, similares estudios

muestran que el mecanismo sería ligeramente diferente, ilustrando entonces la complejidad de esas reacciones y la dificultad de derivar mecanismos generales. Además, estos resultados y los mencionados en esta sección que muestran la complejidad del sistema de hidrogenación también enfatizan la necesidad de especificar los rangos de variables sobre los cuales las leyes son aplicadas.

Finalmente, tal como fue mostrado en el Capítulo 4, la velocidad de hidrogenación resulta sensible a la naturaleza de los sustituyentes en los grupos fenilos del ligando triarilfosfina en sistemas relacionados con complejos RhClL_3 . Respecto de lo reportado en la bibliografía, en esta sección debería remarcarse que los datos cinéticos reportados son escasos y que los mismos parten de estudios de actividad catalítica de soluciones preparadas *in-situ* a partir de lábiles complejos precursores de Rh[I] con n equivalentes de fosfina [Stern y colab., 1967; Horner y colab., 1968; Montelatici y colab., 1968; Hussey y Takeuchi, 1970]. En esos casos, ningún modelo mecanístico fue planteado de manera que incluyera información sobre la síntesis *in-situ* de los catalizadores, probablemente por considerar una rápida formación de especies activas a partir de lábiles complejos precursores como $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$, $[\text{RhCl}(1,5\text{-C}_6\text{H}_{10})_2]$ o $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$. Sin embargo, algunas pequeñas diferencias han sido observadas en los datos publicados respecto a la formación del catalizador de Wilkinson, las cuales podrían cuestionar la rápida síntesis mencionada. Para la reducción de ciclohexeno, en benceno y con $\text{L}=\text{PPh}_3$, $n=3$, el valor hallado para la k' a 25 °C fue de $0,25 \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$ [Montelatici y colab., 1968] comparado con el valor de $0,32 \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$ obtenido con el catalizador de Wilkinson [Jardine y colab., 1967]; en benceno-etanol los valores correspondientes a k' fueron 22 y 17 min^{-1} [Hussey y Takeuchi, 1969]; también valores esencialmente iguales han sido obtenidos para la reducción de hexeno [Horner y colab., 1968] y ciclohexeno en benceno [Montelatici y colab., 1968]. Además, en contraposición los datos hallados en el Capítulo 4 con el precursor $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2]_2$ mostraron una muy baja actividad catalítica evidenciándose procesos de desactivación de Rodio en el medio reductor e indicando la

complejidad de estos sistemas.

Por otro lado, si bien $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ constituye un precursor de Rh con menor labilidad debido al efecto quelato, este es un típico precursor usado para generar especies *in-situ*. La utilidad de este complejo para síntesis resultó emergente con los primeros estudios de hidrogenaciones homogéneas asimétricas [Morrison y colab., 1976; Hegedus, 1999-a]. Inicialmente, complejos neutros cuadrado-plano con fosfinas quirales no-quelantes han sido utilizados en procesos de inducción asimétrica. Knowles y colab., (1970), Morrison y colab., (1971) y Horner y Siegel, (1972) utilizaron complejos del tipo $[\text{RhCl}(\text{dieno})]_2$ con fosfinas quirales para preparar *in-situ* catalizadores asimétricos del tipo Wilkinson. En estudios posteriores se arribó a catalizadores con mayor eficiencia [Dang y Kagan, 1971; Masler, 1974; Grubbs y Devries, 1977]. Los catalizadores quirales usados en síntesis asimétrica son generalmente complejos catiónicos de $\text{Rh}[\text{I}]$ con fosfinas bidentadas ópticamente activas, los cuales son generados *in-situ* por reacción de dos moles de fosfina con un mol de $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ o complejos olefinicos similares, y posterior reducción de los correspondientes complejos difosfinodiolefina [Hegedus, 1999-a]. En adición, la química de compuestos complejos catiónicos con ligandos del grupo V no-dentados ha sido reportado por varios autores [Shapley y colab., 1969; Johnson y colab., 1969, Haines, 1969; Green y colab., 1970]. Los complejos $\text{Rh}(\text{dieno})\text{L}_2^+$ (donde L es una fosfina terciaria y dieno refiere a 1,5-ciclooctadieno, norbornadieno, 1,5-hexadieno) pueden ser generados a partir de complejo dimérico $[\text{Rh}(\text{dieno})\text{X}]_2$ (X=haluro) en solventes polares. En solventes orgánicos no-polares, el haluro no es desplazado y especies neutras $\text{Rh}(\text{dieno})\text{LX}$ resultan. El tratamiento del complejo catiónico con hidrógeno a temperatura ambiente en un solvente S da especies dihidruros, por ejemplo, $\text{H}_2\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2\text{S}_2^+$ el cual cataliza la hidrogenación de enlaces olefinicos. El solvente S puede ser acetona, dioxano, 2-butanona, alcohol, y otros.

La utilidad de $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ como precursor también puede ser resaltada de estudios más recientes con catalizadores homogéneos heterogeneizados, fundamentalmente el sistemas bifásicos donde ligandos

fosfinas solubles en agua son utilizados [Kuntz, 1987; Grosselin y colab., 1991; Horváth, 1997; Joó y Kathó, 1997; Juliette y colab., 1997 y 1999; Pinault y Bruce, 2003], tal como fue mostrado en el Capítulo 3. Sin embargo, no existe prácticamente información mecanística de la síntesis *in-situ* de tales catalizadores. En algunos casos puede inferirse una etapa de síntesis lenta de los catalizadores a partir de datos que muestran una síntesis previa de las especies durante un período llamado de preactivación [Sinou y Safi, 1991; Bakos y colab., 1997; Lensink y colab., 1997; Baxley y colab., 1997] ó porque en los datos de turnover o actividad catalítica en un número x de reciclos, la actividad suele aumentar en los primeros reusos del sistema catalítico [Grosselin y colab., 1991].

Tratando de buscar otros datos respecto a etapas relacionadas al proceso de síntesis se encontró fundamentalmente información sobre la formación de especies $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$ (L =arilfosfina). La reacción de $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ con fosfinas terciarias para dar especies $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$ fue estudiada mucho antes de que se conociera que pudiera dar lugar a especies catalíticas [Chatt y Venanzi, 1957]. Estudios más actuales muestran que efectivamente la aislación de especies $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$ a partir del precursor dimérico $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ es posible frente a dos equivalentes de arilfosfina (L) en distintos solventes no polares [Denise y Pannetier, 1978; Ogle y colab., 1990; Tiburcio y colab., 2006; Landaeta y colab., 2006]. Varias triarilfosfinas de diferente capacidad donora fueron utilizadas para obtener especies $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$, y fue notado que un rápido equilibrio es arribado entre especies mononucleares y dinucleares, con complejos mononucleares $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$ como especies predominantes. Sin embargo, fosfinas con una muy reducida capacidad donora fallan en reaccionar evidenciando la mayor habilidad de fosfinas donoras para acomplejar con el Rodio [Tiburcio y colab., 2006]. En presencia de 6 equivalentes o exceso de fosfina, es posible también aislar especies RhClL_3 [Richter y colab., 2000] a partir de solventes no polares y en ausencia de hidrógeno. Richter y colab. (2000) informaron más detalladamente el proceso de síntesis. La reacción de $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ con 6 equivalentes de arilfosfina para-silisustituidas en benceno fue monitoreada

por ^{31}P MNR y fue encontrado que deja inicialmente especies $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$. La aislación de estas especies muestran que las mismas se encuentran impurificadas con bajas cantidades de $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$ y RhClL_3 . Largos tiempos de reacción fueron necesarios para obtener especies RhClL_3 sin observar la presencia de especies $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}_2$. Además, en un intento de convertir la mezcla inicial de las especies de $[\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})]_2$, $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$ y RhClL_3 completamente en especies RhClL_3 por medio de la hidrogenación del ciclooctadieno bajo una atmósfera de hidrógeno se obtuvo solo la formación de dihidruros H_2RhClL_3 , dejando sin cambio las especies $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$. Así, esta información no alcanza a describir las etapas elementales por medio de las cuales se arriba a las especies RhClL_3 a partir de $\text{RhCl}(\text{C}_8\text{H}_{12})\text{L}$.

En conclusión, si bien la reactividad de complejos dinucleares de $\text{Rh}[\text{I}]$ tales como $[\text{RhCl}(\text{Ln})]_2$ ($n=1$ para quelatos o 2 para ligandos monodentados), hacia ligandos nucleofílicos es de interés ya sea que esos compuestos son frecuentemente involucrados en procesos catalíticos, muy poca información existe acerca de mecanismos de síntesis de las verdaderas especies catalíticas.

¡Ha sido encontrada!
¿Qué? La eternidad...
“Es el sol mezclado con el mar”.

A. Rimbaud.

BIBLIOGRAFÍA

Referencias

- Abatjoglou, A.G., D.R. Bryant, *Organomet.*, 3 (1984) 932.
- Abatjoglou, A.G., E. Billig, D.R. Bryant, *Organomet.*, 3 (1984) 923.
- Ahrland, S., J. Chatt, N.R. Davies, *Quart. Rev. (London)*, 12 (1958) 265.
- Albers-Schönberg, G., B.H. Arison, J.C. Chabala, A.W. Douglas, P. Eskola, M.H. Fisher, J.M. Hirshfield, K. Hoogsteen, A. Lusi, H. Mrozik, J.L. Smith, J.P. Springer, R.L. Tolman, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, GA, Oct 1-4, Abstract No. 464 (1978).
- Albers-Schönberg, G., B.H. Arison, J.C. Chabala, A.W. Duoglas, P. Eskola, M.H. Fisher, A. Lusi, H. Mrozik, J.L. Smith, R.L. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 4216.
- Albers-Schönberg, G., H. Wallick, E. Ormond, T.W. Miller, R.W. Burg, U.S. Patent 4,310,519 (1982).
- Alderson, T., E.L. Jenner, R.V. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.*, 87 (1965) 5638.
- Ali, A.R., U.S. Patent 5,686,274 (1997).
- Ali, A.R., U.S. Patent 5,905,034 (1999).
- Alyea, E.C., D.W. Meek, (Eds.), *Catalytic Aspects of Metal Phosphine Complexes*, Advances in Chemistry 196, American Chemical Society: Washington, DC, (1982).
- Alyea, E.C., S. Song, *Inorg. Chem.*, 34 (1995) 3864.
- Anderson, D.L., E.L. Roberson, *Am. J. Vet. Res.*, 43 (1982) 1681.
- Anderson, J.R., E.M. Campi, W.R. Jackson, *Catal. Lett.*, 9 (1991) 55.
- Andretta, A., G. Barberis, G. Gregorio, *Chem. Ind. (Milan)*, 60 (1978) 887.
- Andriollo, A., J. Carrasquel, J. Mariño, F.A. López, D.E. Páez, I. Rojas, N. Valencia, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 116 (1997) 157.
- Anziani, O., G. Zimmermann, A. Guglielmone, R. Vazquez, V. Suárez, *Vet. Arg.*, 164 (2000) 280.
- Anziani, O.S., C.A. Fiel, <http://cnia.inta.gov.ar/helminto/resistencia>, (2005).

-
- Appleton, T.G., H.C. Clark, L.E. Manzer, *Coord. Chem. Rev.*, 10 (1973) 335.
 - Arai, H., *J. Catal.*, 51 (1978) 135.
 - Arai, H., J. Halpern, *Chem. Commun.*, (1971) 1571.
 - Arango, J.H., <http://colombiamedica.univalle.edu.co>, *Colombia Médica*, 29 (1998) 32;
 - Arena, J.P., K.K. Liu, P.S. Paress, D.F. Cully, *Mol. Pharmacol.*, 40 (1991) 368.
 - Arena, J.P., K.K. Liu, P.S. Paress, E.G. Frazier, D.F. Cully, H. Mrozik, J. Schaeffer, *J. Parasitol.*, 81 (1995) 286.
 - Arhancet, J.P, M.E. Davis, J.S. Merola, B.R. Hanson, *Nature*, 339 (1989) 454.
 - Arhancet, J.P, M.E. Davis, J.S. Merola, B.R. Hanson, *J. Catal.*, 121 (1990) 327.
 - Arhancet, J.P, M.E. Davis, B.R. Hanson, *Catal. Lett.*, 11 (1991-a) 129.
 - Arhancet, J.P, M.E. Davis, B.R. Hanson, *J. Catal.*, 129 (1991-b) 94.
 - Arhancet, J.P, M.E. Davis, J.S. Merola, B.R. Hanson, *J. Catal.*, 129 (1991-c) 100.
 - Arlt, D., G. Bonse, F. Reisewitz, U.S. Patent 5,656,748 (1997).
 - Arlt, D., G. Bonse, U.S. Patent 6,072,052 (2000).
 - Astruc, D., F. Chardac, *Chem. Rev.*, 101 (2001) 2991.
 - Atwood, J.D., M.J. Wovkulich, D.C. Sonnenberg, *Acc. Chem. Res.*, 16 (1983) 350.
 - Augustine, R.L., J.F. Van Peppen, *Chem. Commun. (London)*, (1970-a) 495.
 - Augustine, R.L., J.F. Van Peppen, *Chem. Commun. (London)*, (1970-b) 497.
 - Augustine, R.L., J.F. Van Peppen, *Chem. Commun. (London)*, (1970-c) 571.
 - Augustine, R.L., J.F. Van Peppen, *J. Amer. Oil. Chem. Soc.*, 47 (1970-d) 478.
 - Aziz, M.A., S. Diallo, I.M. Diop, M. Lariviere, M. Porta, *Lancet.*, 2 (1982) 171.

-
- Bagner, C., A.S. Wildman, U.S. Patent, 4,423,211 (1983).
 - Bahrmann, H., B. Cornils, W. Konkol, W. Lipps, German Patent 3,412,335 (1985).
 - Bailar, J.C., *Cat. Rev.-Sci. Eng.*, 10 (1974) 17.
 - Bailar, J.C., H. Itatani, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 1592.
 - Bailey, D.C., S.H. Langer, *Chem. Rev.*, 81 (1981) 109.
 - Baird, M.C., D.N. Lawson, J.T. Mague, J.A. Osborn, G. Wilkinson, *Chem. Comm.*, (1966) 129.
 - Bakos, J., A. Orosz, S. Cserépi, I. Tóth, D. Sinou, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 116 (1997) 85.
 - Bartik, T., B. Bartik, B. Hanson, I. Gou, I. Tóth, *Organomet.*, 12 (1993) 164.
 - Bartik, T., B. Bartik, B.E. Hanson, *J. Mol. Catal.*, 88 (1994) 43.
 - Bartók, M., G. Szöllösi, A. Mastalir, I. Dékány, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 139 (1999) 227.
 - Basolo, F., R.G. Pearson, *Mechanisms of Inorganic Reactions*, New York: John Wiley and Sons, Inc., (1967).
 - Baxley, G., T.J. Weakley, W.K. Miller, D.K. Lyon, D.R. Tyler, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 116 (1997) 191.
 - Bennett, M.J., R.B. Donaldson, *Inorg. Chem.*, 16 (1977) 655.
 - Bent, H.A., *Chem. Rev.*, 61 (1961) 275.
 - Bergbreiter, D.E., R. Chandran, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 174.
 - Bergbreiter, D.E., L. Zhang, V.M. Mariagnanam, *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 9295.
 - Bergbreiter, D.E., *Catal. Today*, 42 (1998) 389.
 - Bhanage, B.M., M. Shirai, M. Arai, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 145 (1999) 69.
 - Bianchini, C., D. Burnaby, J. Evans, F. Frediani, A. Meli, W. Oberhauser, R. Psaro, L. Sordelli, F. Vizza, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 5961.
 - Biellman, J.F., H. Liesenfelt, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1966) 4029.
 - Biellman, J.F., M.J. Jung, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 1673.
 - Billmeyer, F.W., *Textbook of Polymer Science*, 2^{da} Ed., Wiley-Interscience, New York, (1971) págs. 379-490.

-
- Birch, A.J., K.A.M. Walker, *Tetrahedron Lett.*, 7 (1966) 4939.
 - Birch, J.A., G.S.R. Subba Rao, *Tetrahedron Lett.*, 9 (1968) 3797.
 - Blair, L.S., W.C. Campbell, *Am. J. Vet. Res.*, 41 (1980) 2108.
 - Bliard, C., F.C. Escribano, G. Lukacs, A. Olesker, P. Sarda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1987) 386.
 - Blizzard, T.A., H. Mrozit, M.H. Fisher, *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 3163.
 - Blum, J., J.Y. Becker, H. Rosenman, E.D. Bergmann, *J. Chem. Soc., B*, (1969) 1000.
 - Bogdanovic, S., C. Frohning, H. Bahrmann, U.S. Patent 6,274,774, (2001)
 - Bond, G.C., R.A. Hillyard, *Discuss. Faraday. Soc.*, 46 (1968) 20.
 - Bond, G.C., en *Advances in Chemistry Series*, R.F. Gould, Ed.; American Chemical Society, U.S.A, 70 (1968) 25-34.
 - Bonds, W.D., C. Brubaker, E. Chandrasekaran, C. Gibbons, R. Grubbs, L. Kroll, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 2128.
 - Bourque, S.C., H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 956.
 - Brankin, R.W., I. Gladwell, L.F. Shampine, RKSUITE: a Suite of Runge Kutta Codes for the Initial Value Problem for ODES, Softreport 91-1, Mathematics Department, Southern Methodist University, Dallas, Texas, (1991).
 - Breslow, D.S., R.F. Heck, *Chem. Ind. (London)*, (1960) 467.
 - Breuzard, J.A., L.M. Tommasino, M.C. Bonnet, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.*, 616 (2000) 37.
 - Buck, A.A., Ed., *Onchocerciasis: Symptomatology, Pathology, Diagnosis*, World Health Organization, Génova, (1974).
 - Buck, T., H. Bohlen, D. Wöhrle, G. Schulz-Ekloff, A. Andreev, *J. Mol. Catal.*, 80 (1993) 253.
 - Buhling, A., P.C. Kamer, P.W. van Leeuwen, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 98 (1995) 69.
 - Buhling, A., P.C. Kamer, P.W. van Leeuwen, J.W. Elgersma, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 116 (1997) 297.
 - Bull, D.L., G.W. Ivie, J.G. MacConnell, V.F. Gruber, C.C. Ku, B.H. Arison, J.M. Stevenson, W.J. VandenHeuvel, *J. Agric. Food. Chem.*, 32 (1984) 94.

-
- Burg, R., B.M. Miller, E.E. Baker, J. Birnbaum, J.A. Currie, R. Hartman, V.L. Kong, R.L. Monaghan, G. Olson, I. Putter, J.P. Tunac, H. Wallick, E.O. Stapley, R. Oiwa, S. Omura, *Antimicrob. Agents Chemother*, 15 (1979) 361.
 - Burg, R.W., E.O. Stapley, en Ivermectin and Abamectin, W.C. Campbell, Ed., Springer, New York, Capítulo 2 (1989) 24.
 - Burkhart, C.N., Burkhart, C.G., *Intern. J. Dermatol.*, 38 (1999) 235.
 - Burkhart, C.N., Burkhart, C.G., *Arch. Ophthalmol.*, 118 (2000) 134.
 - Bush, R.C., R.J. Angelici, *Inorg. Chem.*, 27 (1988) 681.
 - Campbell, W.C., *Vet. Res. Commun.*, 5 (1982) 251.
 - Campbell, W.C., M.H. Fisher, E.O. Stapley, G. Albers-Schönberg, T.A. Jacob, *Science*, 221 (1983) 823.
 - Campbell, W.C., G.W. Benz, *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 7 (1984) 1.
 - Campbell, W.C., Ed., Ivermectin and Abamectin Springer, New York, (1989) págs. 311-323.
 - Campbell, W.C., *Annu. Rev. Microbiol.*, 45 (1991) 445.
 - Canale, A.J., W.A. Hewett, T.M. Shryne, E.A. Youngman, *Chem. Ind. (London)*, (1962) 1054.
 - Candlin, J.P., A.R. Oldham, *Discuss. Faraday. Soc.*, 46 (1968) 60.
 - Caracostantogolo, J., R. Castaño, Ch. Cutullé, B. Cetrá, R. Lamberti, F. Olaechea, M. Ruiz, J. Schapiro, M. Martínez, G. Balbiani, M. Castro, G. Morici, <http://cniia.inta.gov.ar/helminto/resistencia>, (2005).
 - Carter, G.T., J.A. Nietzsche, D.B. Borders, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 6 (1987) 402.
 - Caulton, K.G., R.L. DeKock, R.F. Fenske, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 515.
 - Caumes, E., *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 90 (1997) 37.
 - Chabala, J.C., H. Mrozit, R.L. Tolman, P. Eskola, A. Lusi, L.H. Peterson, M.F. Woods, M.H. Fisher, W.C. Campbell, J.R. Egerton, D.A. Ostlind, *J. Med. Chem.*, 23 (1980-a) 1134.
 - Chabala, J.C., N. Westfiel, M. Fisher, N. Bridgewater, U.S. Patent 4,199,569 (1980-b).

-
- Chabala, J.C., A. Rosegay, M.A. Walsh, *J. Agric. Food. Chem.*, 29 (1981) 881.
 - Chaloner, P.A., M.A. Esteruelas, F. J6o, L.A. Oro, Homogeneous Hydrogenation, Kluwer Academic, Dordrecht, Netherlands, (1994).
 - Chan, A.S.C., J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 838.
 - Chatt, J., en Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes, Pignolet, L.H., Ed., Plenum: New York, Cap6tulo 1 (1983).
 - Chatt, J., L.M. Venanzi, *J. Chem. Soc.*, (1957) 4735.
 - Chaudhari, R.V., B.M. Bhanage, R.M. Deshpande, H. Delmas, *Nature*, 373 (1995) 501.
 - Chauvin, Y., D. Commereuc, F. Dawans, *Prog. Polymn. Sci.*, 5 (1977) 95.
 - Chauvin, Y., H. Olivier-Bourbigou, *Chemtech*, 25 (1995) 26.
 - Chauvin, Y., L. Mussmann, H. Olivier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34 (1995) 23.
 - Chen, H., H. Liu, Y. Li, P. Cheng, X. Li, *J. Mol. Catal.*, 9 (1995) 145.
 - Chen, H., Y. Li, J. Chen, P. Cheng, Y. He, X. Li, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 149 (1999) 1.
 - Chevallier, Y., R. Stern, L. Sajus, *Tetrahedron Lett.*, 10 (1969) 1197.
 - Chiou, R., R.J. Stubbs, W.F. Bayne, *J. Chromatogr.*, 416 (1987) 196.
 - Chiu, S.H.L., R.P. Buhs, E. Sestokas, R. Taub, T.A. Jacob, *J. Agric. Food. Chem.*, 33 (1985) 99.
 - Choplin, A., S. Dos Santos, F. Quignard, S. Sigismondi, D. Sinou, *Catal. Today*, 42 (1998) 471.
 - Ciardelli, F., E. Tsuchida, D. W6ohrle, (Eds.), Macromolecule-Metal Complexes, Springer, Berlin, (1996).
 - Clark, J.H., Supported Reagents in Organic Reactions, VCH Weinheim, (1994).
 - Coffey, R.S., British. Patent 1,121,642 (1965).
 - Collman, J., L.Hegedus, M. Cooke, J. Norton, G. Dolcetti, D. Marquardt, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 1789.
 - Connolly, J., *J. Chem Phys.*, 36 (1962) 2897.
 - Cornils, B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34 (1995) 1575.

-
- Cornils, B., E.G. Kuntz, *J. Organomet. Chem.*, 502 (1995) 177.
 - Cornils, B., E. Wiebus, *Chemtech*, 25 (1995) 33.
 - Cornils, B., E. Wiebus, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 115 (1996) 211.
 - Cornils, B., A.H. Herrmann, R.W. Eckl, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 116 (1997) 27.
 - Cornils, B., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 143 (1999) 1.
 - Cornils, C., W.A. Herrmann, (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Complexes*, VCH Weinheim, (1996).
 - Cornils, C., W.A. Herrmann, (Eds.), *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis - Concepts and Applications*, VCH Weinheim, (1998).
 - Cotton, F.A., G. Wilkinson, *Advances Inorganic Chemistry, Part Four, Special Topics*, 4^{ta} Edition, Wiley-Interscience, (1980).
 - Cotton, F.A., D.J. Darensbourg, B. Kolthammer, *Inorg. Chem.*, 20 (1981) 4440.
 - Cramer, R., *J. Am. Chem. Soc.*, 87 (1965) 4717.
 - Crompton, D.W., D. Engels, L. Savioli, A. Montresor, M. Neira, *Acta Tropica*, 16 (2003) 121.
 - Croon, M.H.J.M., P.F.M.T. van Nisselrooij, H.J.A.M. Kuippers, J.W.E. Coenen, *J. Mol. Catal.*, 4 (1978) 325.
 - Cupp, E.W., M.J. Bernardo, A.E. Kiszewski, R.C. Collins, H.R. Taylor, M.A. Aziz, B.M. Greene, *Science*, 231 (1986) 740.
 - Cvetovich, R.J., D.H. Kelly, L.M. DiMichele, R.F. Shuman, E.J. Grabowski, *J. Org. Chem.*, 59 (1994) 7704.
 - Dang, T.P., H.B. Kagan, *Chem. Commun.*, (1971) 481.
 - Darensbourg, D.J., F. Joó, M. Kannisto, A. Kathó, J. Reibenspies, D. Daigle, *Inorg. Chem.*, 33 (1994) 200.
 - Davis, M.E., *Chemtech*, 22 (1992) 498.
 - Davydova, S.L., N.A. Plate, *Coord. Chem. Rev.*, 16 (1975) 195.
 - Del Mar Saez-De-Ocariz, M., C.D. MacKinster, L. Orozco-Covarrubias, L. Tamayo-Sanchez, R. Ruiz-Maldonado, *Clin. Exp. Dermatol.*, 27 (2002) 264.
 - Denise, B., G. Pannetier, *J. Organomet. Chem.*, 148 (1978) 155.
 - Deshpande, R.M., P. Purwanto, H. Delmas, R.V. Chaudhari, *Int. Eng.*

- Chem. Res.*, 35 (1996) 3927.
- Ding, H., B.E. Hanson, T. Bartik, B. Bartik, *Organomet.*, 13 (1994) 3761.
 - Ding, H., B.E. Hanson, J. Bakos, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34 (1995) 1645.
 - Djerassi, C., J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 4537.
 - Driessen-Hölscher, B., *Advances in Catalysis*, 42 (1998) 473.
 - Dror, Y., J. Manassen, *J. Mol. Catal.*, 2 (1977) 219.
 - Druliner, J.D., A.D. English, J.P. Jesson, P. Meakin, C.A. Tolmami, *J. Am. Chem. Soc.*, 98 (1976) 2156.
 - Drummond, R.O., G. Lambert, H.E. Smalley, C.E. Terrill, en *Handbook of Pest Management in Agriculture*, D. Pimentel Ed., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1 (1981) 111.
 - Duke, B.O.L., *Br. Med. Bull.*, 28 (1972) 66.
 - Duke, B.O.L., *Br. Med. J.*, 283 (1981) 961.
 - Dull, H.B., *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 92 (1998) 627.
 - Dutton, C.J., S.P. Gibson, A.C. Goudie, K.S. Holdom, M.S. Pacey, J.C. Ruddock, J.D. Bullock, M.K. Richards, *J. Antibiotic.*, 44 (1991) 357.
 - Eaton, D.R., S. R. Stuart, *J. Am. Chem. Soc.*, 90 [1968] 4170.
 - Ebersson, L., M.P. Hartshorn, F. Radner, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, 2 [1992] 1799.
 - Eddi, C., J. Caracostantogolo, M. Peña, J. Schapiro, L. Marangunich, P.J. Waller, J.W. Hansen, *Vet. Parasitol.*, 62 (1996) 189.
 - Egerton, J.R. D.A. Ostlind, L.S. Blair, D.H. Eary, D. Suhayda, S. Cifelli, R.F. Riek, W.C. Campbell, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 15 (1979) 372.
 - Egerton, J.R., J. Birnbaum, L.S. Blair, J.C. Chabala, J. Conroy, M.H. Fisher, H. Mrozit, D.A. Ostlind, C.A. Wilkins, W.C. Campbell, *Br. Vet. J.*, 136 (1980) 88.
 - Egerton, J.R., C.H. Eary, D. Suhayda, *Vet. Parasitol.*, 8 (1981-a) 59.
 - Egerton, J.R., E.S. Brokken, D. Suhayda, C.H. Eary, J.W. Wooden, R.L. Kilgore, *Vet. Parasitol.*, 8 (1981-b) 83.
 - Exner, O., en *Correlation Analysis in Chemistry*, N.B. Chapman, J. Shorter, (Eds.), Plenum Press, New York, (1978) pág. 439.

-
- Farthing, M., S. Fedail, L. Savioli, D. Bundy, J. Krabshuis, Guías Prácticas de la WGO-OMGE Manejo de la Estrongiloidiasis, <http://omge.org/globalguidelines/guide12>, (2004).
 - Felkin, H., T. Fillerbeen-Khan, Y. Gault, R. Holmes-Smith, J. Zakrzewski, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 1279.
 - Fell, B., G. Pagadogianakis, *J. Mol. Catal.*, 66 (1991) 143.
 - Fiel, C.A., C.A. Saumell, P.E. Steffan, E.M. Rodríguez, G. Salabarry, *Rev. Med. Vet.*, 81 (2000) 310.
 - Fiel, C., O. Anziani, V. Suárez, R. Vázquez, C. Eddi, J. Romero, J. Caracostantogolo, C. Saumell, M. Mejía, J. Costa, P. Steffan, *Vet. Arg.*, 171 (2001) 21.
 - Fisher, M.H., R.L. Tolman, U.S. Patent 4,134,973 (1979).
 - Fisher, M.H., R.L. Tolman, U.S. Patent 4,203,976 (1980).
 - Fisher, M.H., in *Recent Advances in the Chemistry of Insect Control*, N.F. Janes, Ed., The Royal Society of Chemistry: London, Special Publication No. 53 (1985) pág. 53.
 - Fisher, M.H., H. Mrozit, en *Ivermectin and Abamectin*, W.C. Campbell, Ed., Springer, New York, Capítulo 1 (1989) 1.
 - Fisher, M.H., ACS Symposium Series No. 524, (1993) 169.
 - Flach, H.N., I. Grassert, G. Oehme, *Macromol. Chem. Phys.*, 195 (1994) 3289.
 - Ford, W.T., *Polymeric Reagents and Catalysts*, ACS, Washington, DC, (1986).
 - Frank, A.W., *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 850.
 - Frémy, G., E. Monflier, J.F. Carpentier, I. Castanet, A. Mortreux, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34 (1995) 1474.
 - Frémy, G., E. Monflier, J.F. Carpentier, I. Castanet, A. Mortreux, *J. Catal.*, 162 (1996) 339.
 - Froment, G.F., L.H. Hosten, en J.R. Anderson, M. Boudart (Eds), *Catalysis Science and Technology*, Sringer-Verlag, Berlin, Volumen 2, (1981) pág. 97.
 - Froment, G.F., K.B. Bischoff (Eds.), *Chemical Reactor Analysis and*

- Design, 2^{da} Edición, John Wiley & Sons, New York, (1990).
- Gao, H., R. Angelici, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 149 (1999) 63.
 - Garrow, P.E., *Chem. Rev.*, 85 (1985) 171.
 - Garrow, P.E., R. Dubois, C. Jung, *Chemtech*, (1985) 123.
 - Geary, T.G., D.P. Thompson, R.D., Klein, *Inter. J. Parasitol.*, 29 (1999) 105.
 - Gibson, S.P., A.C. Gioudie, K.S. Holdom, J.D. Bu'lock, U.S. Patent 5,089,480, E.P. 214,731 (1987).
 - Gill, J.H., J.M. Redwin, J.A. van Wyk, E. Lacey, *Int. J. Parasitol.*, 21 (1991) 771.
 - Glaziou, P., L.N. Nyguyen, J.P. Moulia, J.L. Cartel, P.M. Martin, *Trop. Med. Parasitol.*, 45 (1994) 253.
 - Goedheijt, M.S., B.E. Hanson, J.N. Reek, P.C. Kamer, P. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 1650.
 - Goudie, A.C., N.A. Evans, K.A. Gration, B.F. Bishop, S.P. Gibson, K.S. Holdom, B. Kaye, S.R. Wicks, D. Lewis, A.J. Weatherley, C.I. Bruce, A. Herbert, D.J. Seymour, *Vet. Parasitology*, 49 (1993) 5.
 - Grau, R.J., A.E. Cassano, M.A. Baltanás, *Ind. Eng. Chem Res.*, 26 (1987) 18.
 - Green, M., T.A. Kuc, S.H. Taylor, *Chem Commun. (London)*, (1970) 1553.
 - Gregorio, G., G. Montrasi, M. Tampieri, P. Cavalieri, G. Pagani, A. Andreetta, *Chem. Ind. (Milan)*, 62 (1980) 389.
 - Grosselin, J.M., C. Mercier, G. Allmang, F. Grass, *Organomet.*, 10 (1991) 2126.
 - Grubbs, R.H., L. Kroll, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 3962.
 - Grubbs, R.H., L. Kroll, E. Sweet, *J. Macromol. Sci.. Chem.*, (1973) 1047.
 - Grubbs, R.H., *Chemtech*, 7 (1977) 512.
 - Grubbs, R.H., R.A. Devries, *Tetrahedron Lett.*, 18 (1977) 1879.
 - Gu, X-P, I. Ikeda, M. Okahara, *Synthesis*, (1985) 649.
 - Guo, I., B.E. Hanson, I. Toth, *J. Mol. Catal.*, 70 (1991) 363.
 - Haar, C.M., J. Huang, S.P. Nolan, *Organometallics*, 17 (1998) 5018.
 - Hablot, I., J. Jenck, G. Casamatta, H. Delmas, *Chem. Eng. Sci.*, 47 (1992)

2689.

- Hafner, E.W., U.S. Patent 6,103,504 (2000).
- Haggin, J., *Chem. Eng. News*, 72 (1994) 28.
- Haines, L.M., *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, 5 (1969) 399.
- Halligudi, S.B., H.C. Bajaj, K.N. Bhatt, M. Krishnaratnam, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 48 (1992) 547.
- Halpern, J., B.R. James, A.L. Kemp, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 4097.
- Halpern, J., J.F. Harrot, B.R. James, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 5150.
- Halpern, J., en *Advances in Chemistry Series*, R.F. Gould, Ed.; American Chemical Society, U.S.A, 70 (1968) 1-24.
- Halpern, J., C.S. Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1973) 629.
- Halpern, J., T. Okamoto, A. Zakhariiev, *J. Mol. Catal.*, 2 (1976) 65.
- Halpern, J., *Trans. Am. Cryst. Assoc.*, 14 (1978) 59.
- Halpern, J., *Inorg. Chim. Acta*, 50 (1981) 11.
- Halpern, J., *Science*, 217 (1982) 4558.
- Hansch, C., en *Correlation Analysis in Chemistry*, N.B. Chapman and Shorter, J., Eds., Plenum Press, New York, (1978) p 397.
- Hansch, C., A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley: New York, (1979).
- Harmon, R.E., S.K. Gupta; D.J. Brown, *Chemical Reviews*, 73 (1973) 21.
- Harrot, J.F, A.J. Chalk, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 3491.
- Hartley, F.R., *Supported Metal Complexes*, Reidal: Dordrecht, (1985).
- Heathcock, C.H., S.R. Poulter, *Tetrahedron Lett.*, 10 (1969) 2755.
- Hegedus, L., *Transition Metals in the Syntesis of Complex Organic Molecules*, 2^{da} Edición, Capítulo 3 (1999-a).
- Hegedus, L., *Transition Metals in the Syntesis of Complex Organic Molecules*, 2^{da} Edición, Capítulo 2 (1999-b).
- Henry, P.M., *Advan. Chem. Ser.*, 70 (1968) 126.
- Herrmann, W.A., C.W. Kohlpaintner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 32 (1993-a) 1524.
- Herrmann, W.A., C.W. Kohlpaintner, *Angew. Chem.*, 105 (1993-b) 1588.

- Hodge, P., *Chem. Soc. Rev.*, 97 (1997) 417.
- Horner, L., H. Büthe, H. Siegel, *Tetrahedron Lett.*, 9 (1968) 4023.
- Horner, L., H. Siegel, *Phosphorus*, 1 (1972) 209.
- Horvath, I.T. *Catal. Lett.*, 6 (1990) 43.
- Horváth, I.T., J. Rabai, *Science*, 266 (1994) 72.
- Horváth, I.T., F. Joó, (Eds.), *Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis*, NATO ASI Series, Kluwer, Dordrecht, (1995).
- Horváth, I.T., (Ed.), *Catalysis in Water, J. Mol. Catal. A: Chem.*, 116 (1997) *Special Issue*.
- Horváth, I.T., *Acc. Chem. Res.*, 31 (1998) 641.
- Horváth, I.T., en *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis - Concepts and Applications*, Cornils, C., W.A. Herrmann, (Eds.), VCH Weinheim, (1998) pág. 548.
- Huang, J., C.M. Haar, S.P. Nolan, W.J. Marshall, K.G. Moloy, *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (1998) 7806.
- Hughes, O.R., J.D. Unruh, *J. Mol. Catal.*, 12 (1981) 71.
- Huheey, J.E., *Química Inorgánica. Principios de Estructura y Reactividad*, 2^{da} Edición, Capítulo 11, Harta, (1981).
- Hussey, A.S., Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 91 (1969) 672.
- Hussey, A.S., Y. Takeuchi, *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 643.
- Ikeda, H., R. Kojin, C. Yoon, T. Ikeda, *J. Inclusión Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, 7 (1989) 11.
- Iwasawa, T., *Tailored Metal Catalysts*, Reidel, Tokyo, (1986).
- Jamerson, J.D., R.L. Pruett, E. Billig, F.A. Fiato, *J. Organomet. Chem.*, 193 (1980) C43.
- James, B.R.; Rempel, G.L., *Discuss. Faraday Soc.*, 46 (1968) 48.
- James, B.R.; Ng, F.T.T.; Rempel, G.L., *Inorg.Nucl.Chem.Lett.*, 4 (1968) 197.
- James, B.R., F.T.T. Ng, *Chem. Commun. (Lond.)*, (1970) 908.
- James, B.R., *Homogeneous Hydrogenation.*, J. Wiley & Sons, New York, (1973).
- James, B.R., en: G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E.W. Abel (Eds.),

- Comprehensive Organometallic Chemistry, vol. 8, Pergamon, Oxford, (1982), Capítulo 51.
- Jardine, F.H., J.A. Osborn, G. Wilkinson, J.F. Young, *Chem. Ind. (London)*, (1965) 560.
 - Jardine, F.M., J.A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A*, (1967) 1574.
 - Jiang, J., Y. Wang, C. Liu, F. Han, Z. Jin, *J. Mol. Catal. A*, 147 (1999) 131.
 - Jiang, J., Y. Wang, C. Liu, Q. Xiao, Z. Jin, *J. Mol. Catal. A*, 171 (2001) 85.
 - Jibaja, E.E., L.V. Blondet, L.O. Sevillano, R.G. Ponce, *Dermatología Peruana*, 13 (2003) 113.
 - Jin, Z., X. Zheng, B. Fell, *J. Mol. Catal. A*, 116 (1997) 55.
 - Johnson, B.F.G., J. Lewis, D.A. White, *J. Am. Chem. Soc.*, 91 (1969) 5186.
 - Jones, T.K., L. Chu, H. Mrozit, L. Slayton, B. Rafalko, M.L. Goldmann, W.L. Shoop, G. Margiatto, M.H. Fisher, *J. Agric. Food Chem.*, 42 (1994) 1786.
 - Joó, F., A. Kathó, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 116 (1997) 3.
 - Juliette, J.J., I.T. Horváth, J.A. Gladysz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36 (1997) 1610.
 - Juliette, J.J., D. Rutherford, I.T. Horváth, J.A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 121.
 - Kalck, P., F. Monteil, *Adv. Organomet. Chem.*, 34 (1992) 219.
 - Kalck, P., M. Dessoudeix, S. Schwarz, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 143 (1999) 41.
 - Kalck, P., P. Escaffre, F. Serein-Spirau, A. Thorez, B. Besson, Y. Coleuille, R. Perron, *New J. Chem.*, 12 (1988) 687.
 - Karakhanov, E.A., Y.S. Kardasheva, E.A. Runova, V.A. Semernina, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 142 (1999) 339.
 - Keim, W., *Chem. Ing. Tech.*, 56 (1984) 850.
 - Kim, L., T. Paxson, S. Tang, U.S. Patent 4,284, 835 (1981).
 - Kim, T., T. Kida, Y. Nakatsuji, T. Hirao, I. Ikeda, *J.A.O.C.S.*, 73 (1996-a) 907.
 - Kim, T., T. Hirao, I. Ikeda, *J.A.O.C.S.*, 73 (1996-b) 67.
 - Klei, T.R., B.J. Torbert, *Am. J. Vet. Res.*, 41 (1980) 1747; *J. Parasitol.*, 66

- (1980) 859.
- Knowles, W.S., *Acc. Chem. Res.*, 16 (1983) 106.
 - Knowles, W.S., M.J. Sabacky, B.D. Vineyard, *Chem. Eng. News*, 48 (1970) 41.
 - Koch, D., W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (1998) 13398.
 - Köllner, C., B. Pugin, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (1998) 10274.
 - Kubota, Y., T. Tanimoto, S. Horiyama, K. Koizumi, *Carbohydr. Res.*, 192 (1989) 159.
 - Kumaraswami, V., E.A. Ottesan, V. Vijayasekaran, S. Uma Devi, M. Swaminathan, M.A. Aziz, G.R. Sarma, R. Prabhakar, S.P. Tripathy, *J. Amer. Med. Assoc*, 259 (1988) 3150.
 - Kuntz, E.G., French Patent 2338253 (1976).
 - Kuntz, E.G., *Chemtech*, 17 (1987) 570.
 - Kurtev, K., D. Rivola, R.A. Jones, D.J. Cole-Hamilton, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1980) 55.
 - Kwiatek, J., I.L. Mador, J.K. Seyler, *Advan. Chem. Ser.*, 37 (1963) 201.
 - Laghmari, M., D. Sinou, *J. Mol. Catal.*, 66 (1991) L15.
 - Landaeta, V.R., M. Peruzzini, V. Herrrera, C. Bianchini, R.A. Sánchez-Delgado, A.E. Goeta, F. Zanobini, *J. Organomet. Chem.*, 691 (2006) 1039.
 - Lariviere, M., M. Aziz, D. Weinmann, J. Ginoux, P. Gaxotte, P. Vingtain, B. Beauvais, F. Derouin, *Lancet.*, 2 (1985) 174.
 - Larpent, C., H. Patin, *J. Organomet. Chem.*, 335 (1987) C13.
 - Larpent, C., R. Dabard, H. Patin, *Tetrahedron Lett.*, 28 (1987-a) 2507.
 - Larpent, C., R. Dabard, H. Patin, *Inorg. Chem.*, 26 (1987-b) 2922.
 - Lehman, D.D., D.F. Shriver, I. Wharf, *Chem. Commun.*, (1970) 1486.
 - Lensink, C., E. Rijnberg, J.G. Vries, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 116 (1997) 199.
 - Levanson, W., en *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*, F.R. Hartley, Ed., Wiley: New York, Volumen I, Capítulo 15, (1990).
 - Li, S., W.C. Purdy, *Chem. Rev.*, 92 (1992) 1457.
 - Li, Z., Q. Peng, Y. Yuan, *Appl. Catal. A: General*, 239 (2003) 79.
 - Lindner, E., F. Auer, A. Baumann, P. Wegner, H. Mayer, H. Bertagnolli, U.

- Reinöhl, T. Ertel, A. Weber, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 157 (2000) 97.
- Livingstone, S.E., *The Chemistry of Ruthenium, Rhodium, Palladium, Osmium, Iridium and Platinum*, Pergamon texts in Inorganic Chemistry Volume 25, A.F. Trotman-Dickenson, Ed., Pergamon press (1973) págs.1182-1185.
 - Lofgren, C.S., D.F. Williams, *J. Econ. Entomol.*, 75 (1982) 798.
 - Lubineau, A., J. Augé, Y. Queneau, *Synthesis*, 8 (1994) 741.
 - Lucas, S.B., *Trans. Roy. Trop. Med. Hyg.*, 84 (1990) 34.
 - Lyons, E.T., S.C. Tolliner, J.H. Drudge, D.E. LaBore, *Am. J. Vet. Res.*, 42 (1981) 1225.
 - Mague, J.T., G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A*, (1966) 1736.
 - Malizia, R.A., D. Cardell, J. Molli, 4 Jornadas de Química Fina, 1-3 de julio de 1998, Santa Fe, Argentina.
 - Malmström, T., C. Andersson, J. Hjortkjaer, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 139 (1999) 139.
 - Manassen, J., *Plat. Met. Rev.*, 15 (1971) 142.
 - Mao, T., G.L. Rempel, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 135 (1998) 121.
 - Marcotela-Ruiz, E., G. Peña-Gonzalez, *Gac. Med. Mex.*, 129 (1993) 201.
 - March, J., *Advanced Organic Chemistry*, Wiley: USA, Volumen I, Capítulo 9, (1992).
 - Marquardt, D.W., *J. Soc. Indust. Appl. Math.*, 11 (1963) 431.
 - Masler, W.F., Tesis Doctoral, Universidad de New Hampshire, Durham, (1974).
 - Mason, R., D.W. Meek, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17 (1978) 183.
 - Mastryukova, T.A., M.I. Kabachnik, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)*, 38 (1969) 795.
 - Matthews, F. J., U.S.Patent 5,077,398 (1991).
 - McAuliffe, C.A., A.G. Mackie, P-Donor Ligands. En *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, R.B. King, Ed., J. Wiley and Sons: New York, Volumen 6, (1994) pág. 2989.
 - McQuillin, F.J., *Homogeneous Hydrogenation in Organic Chemistry*, D. Reidel (1976).

-
- Meakin, P., J.P. Jesson, C.A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 3240.
 - Meinke, P.T., S.P. O'Connor, D.A. Ostlind, W.L. Shoop, M.H. Fisher, H. Mrozik, *Bio. Med. Chem. Lett.*, 3 (1993) 2675.
 - Meinking, T.L., D. Taplin, J.L. Hermida, R. Pardo, F.A. Kerdel, *N. Engl. J. Med.*, 333 (1995) 26.
 - Mercier, C., P. Chabardes, *Pure Appl. Chem.*, 66 (1994) 1509.
 - Merckle, C., S. Haubrich, J. Blümel, *J. Organomet. Chem.*, 627 (2001) 44.
 - Metz, P, D.R. Omstead, L. Kaplan, J.M. Liesch, R.A. Stearns, W.J.A. VandenHeuvel, *J. Chromatog.*, 441 (1988) 31.
 - Michalska, Z.M., D.E. Webster, *Chemtech*, 5 (1975) 117.
 - Miller, T.W., L. Chaiet, D.J. Cole, J.E. Flor, R.T. Goegelman, V.P. Gullo, H. Joshua, A.J. Kempf, W.R. Krellwitz, R.L. Monaghan, R.E. Ormond, K.E. Wilson, G. Albers-Schönberg, I. Putter, *Antimicrob. Agents Chemother*, 15 (1979) 368.
 - Mishima, H., J. Ide, S. Muramatsu, M. Ono, *J. Antibiotic*, 36 (1983) 980.
 - Mishima, H., M. Kurabayashi, C. Tamura, S. Sato, H. Kywano, A. Saito, Symposium Abstracts of the 18th Symposium on the Chemistry of Natural Products, Kyoto, Japan, (1974) 309.
 - Mishima, H., M. Kurabayashi, C. Tamura, S. Sato, H. Kywano, A. Saito, *Tetrahedron Lett.*, 16 (1975) 711.
 - Monflier, E., E. Blouet, Y. Barbaux, A. Mortreux, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33 (1994) 2100.
 - Monflier, E., S. Tilloy, G. Frémy, Y. Barbaux, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995-a) 387.
 - Monflier, E., G. Frémy, S. Tilloy, Y. Castanet, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995-b) 948.
 - Monflier, E., G. Frémy, Y. Castanet, A. Mortreux, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34 (1995-c) 2269.
 - Monflier, E., S. Tilloy, E. Blouet, Y. Barbaux, A. Mortreux, *J. Mol. Catal.*, 109 (1996) 27.
 - Monteil, F., R. Quéau, P. Kalck, *J. Organomet. Chem.*, 480 (1994) 177.
 - Montelatici, S., A. Van der Ent, J.A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*

- A, (1968) 1054.
- Morales-Chávez, C.E., M. Rodríguez Alvarez, R. Arenas, *Dermatología Rev. Mex.*, 46 (2002) 268.
 - More, J., B. Garbow, K. Hillstrom, User guide for MINPACK-1, Argonne National Labs Report ANL-80, 74, Argonne, Illinois, (1980).
 - Morrison, J.D., R.E. Burnett, A.M. Aguiar, C.J. Morrow, C. Phillips, *J. Amer. Chem. Soc.*, 93 (1971) 1301.
 - Morrison, J.D., W.F. Masler, M.K. Neuberg, en *Advances in Catalysis*, D. Eley, H. Pines y P. Weisz (Eds.), Academic Press, New York., 25 (1976) 81-124.
 - Morrison, R.T., E. Boyd, *Química Orgánica*, Addison Wesley Iberoamericana, 5^{ta} Edición, Capítulo 20, (1990).
 - Moser, W.R., C.J. Papile, D.A. Brannon, R.A. Duwell, S.J. Weininger, *J. Mol. Catal.*, 41 (1987) 271.
 - Mrozik, H., P. Eskola, M.H. Fisher, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982-a) 2377.
 - Mrozik, H., P. Eskola, B.H. Arison, G. Albers-Schönberg, M.H. Fisher, *J. Org. Chem.*, 47 (1982-b) 489.
 - Mrozik, H., P. Eskola, M.H. Fisher, J.R. Egerton, S. Cifelli, D.A. Ostlind, *J. Med. Chem.*, 25 (1982-c) 658.
 - Mrozik, H., J.C. Chabala, P. Eskola, A. Matzuk, F. Waksmunski, M. Woods, M.H. Fisher, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 5333.
 - Mrozik, H., U.S. Patent 4,427,663 (1984-a).
 - Mrozik, H., U.S. Patent 4,457,920 (1984-b).
 - Mrozik, H., *Chemistry and Biological Activities of Avermectin Derivatives in Biotechnology and its Application to Agriculture*. L. Copping (ED.), British Crop Protection Council (BCPC) Monograph No. 32 (1985) 133.
 - Mrozik, H., P. Eskola, G.F. Reynolds, B.H. Arison, G.M. Smith, M.H. Fisher, *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 1820.
 - Mrozik, H., B.O. Linn, P. Eskola, A. Lusi, A. Matzuk, F.A. Preiser, D.A. Ostlind, J.M. Schaeffer, M.H. Fisher, *J. Med. Chem.*, 32 (1989-a) 375.
 - Mrozik, H., P. Eskola, B.O. Linn, A. Lusi, T.L. Shih, M. Tischler, F.S. Waksmunski, M.J. Wyvratt, N.J. Hilton, T.E. Anderson, J.R. Babu, R.A.

- Dybas, F.A. Preiser, M.H. Fisher, *Experientia*, 45 (1989-b) 315.
- Mrozik, H., U.S. Patent 4,874,749 (1989-c).
 - Mrozik, H., Advances in Research and Development of Avermectins. En: P.A. Hedin, J.J. Menn and R.M. Hollingworth (Eds.), ACS Symposium Series No. 551, Natural and Engineered Pest Management agents. American Chemical Society, Washington, DC, (1994) pág. 54.
 - Muhs, M.A., F.T. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, 84 (1962) 4697.
 - Müller, D.E., *Mathematical Tables and Aids to Computation*, 10 (1956) 208.
 - Nakamura, A., M. Tsutsui, *Principles and Applications of Homogeneous Catalysis*, John Wiley & Sons, Capítulo 1 (1980-a).
 - Nakamura, A., M. Tsutsui, *Principles and Applications of Homogeneous Catalysis*, John Wiley & Sons, Capítulo 4 (1980-b).
 - Nakamura, A., M. Tsutsui, *Principles and Applications of Homogeneous Catalysis*, John Wiley & Sons, Capítulo 3 (1980-c) págs. 24-25.
 - Naquira, C., G. Jimenez, J.G. Guerra, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 40 (1989) 304.
 - Nari, A., J. Salles, A. Gil, P.J. Waller, J.W. Hansen, *Vet. Parasitol.*, 62 (1996) 213.
 - Nari, A., C. Eddi, E. Benavides, J. Martins, en Resistencia a los Antiparasitarios. Estado Actual con Énfasis en América Latina, *Estudio FAO Producción y Sanidad Animal*, N° 157, ISSN 1014-1200, Ed: E. Benavides (2003).
 - Naughton, M.J., R.S. Drago, *J. Catal.*, 155 (1995) 383.
 - Neva, F., *Am. J. Med.*, 94 (1993) 448.
 - Nicolaou, K.C., R.E. Dolle, D.P. Papahatjis, J.L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 4189.
 - Nomura, K., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 130 (1998) 1.
 - O'Connor, C, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A*, (1968) 2665.
 - O'Connor, C, G. Wilkinson, *Tetrahedron Lett.*, 10 (1969) 1375.
 - Odell, L.A., J.B. Richardson, M.J. Jung, *J. Catal.*, 8 (1967) 393.
 - Oehme, G., E. Paetzold, R. Selke, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 71 (1992) L1.

-
- Ogle, C.A., T.C. Masterman, J.L. Hubbard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1990) 1733.
 - Ohtani, Y., M. Fujimoto, A. Yamagishi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 50 (1977) 1453.
 - Okazaki, T., M. Ono, S. Muramatsu, J. Ide, H. Mishima, M. Terao, *J. Antibiotic*, 36 (1983) 502.
 - Olivier, H., en Cornils, C., W.A. Herrmann, (Eds.), *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis-Concepts and Applications*, VCH Weinheim, (1998) pág. 555.
 - Olivier, H., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 146 (1999) 285.
 - Omstead, M.N., L. Kaplan, B.C. Buckland, en *Ivermectin and Abamectin*, W.C. Campbell, Ed., Springer, New York, Capítulo 3 (1989) 33.
 - Ono, M., H. Mishima, Y. Takiguchi, M. Terao, H. Kobayashi, S. Iwasaki, S. Okuda, *J. Antibiotic*, 36 (1983) 991.
 - Ono, M., H. Mishima, Y. Takiguchi, M. Terao, *J. Antibiotic*, 36 (1983) 509.
 - Ormond, R.E., U.P. Patent 4,412,991 (1983).
 - Osborn, J.A., G. Wilkinson, J.F. Young, *Chem. Commun.*, (1965) 17.
 - Osborn, J.A., F.H., Jardine, J.F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A*, (1966) 1711.
 - Ostlind, D.A., S. Cifelli, R. Lang, *Vet. Rec.*, 105 (1979) 168.
 - Panster, P., S. Wieland, en Cornils, C., W.A. Herrmann, (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Complexes*, VCH Weinheim, (1996) pág. 605.
 - Parshall, G.W., *Homogeneous Catalysis, The Applications and Chemistry of Catalysis by Soluble Transition Metal Complexes*, John Wiley & Sons, Inc, Capítulo 2 (1980).
 - Patchornik, A., M.A. Kraus, *J. Amer. Chem. Soc.*, 92 (1970) 7587.
 - Pearson, R.D., en *Principles and Practice of Infectious Diseases*, G.L. Mandell, J.E. Bennet, R. Dolin, (Eds), 5^{ta} Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, (2000), págs. 205-239.
 - Pearson, R.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (1963) 3533.
 - Pearson, R.G., *Science*, 151 (1966) 172.

-
- Pignolet, L.H., Ed., *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*, Plenum: New York, (1983).
 - Pinault, N., D.W. Bruce, *Coord.Chem. Rew.*, 241 (2003) 1.
 - Pinnavaia, T.J., P.K. Welty, J.F. Hoffman, en *Proceedings of the International Clay Conference*, Applied Publishing, Wilmette, III, (1975) págs. 373-381.
 - Pinnavaia, T.J., R. Raythatha, J. Guo-Shuh Lee, L. Halloran, J. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 6891.
 - Pittman, C.U., G.O. Evans, *Chemtech*, 3 (1973) 560.
 - Pittman, C.U., L.M. Smith, R.M. Hanes, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 1742.
 - Pivnichny, J.V., J.S.K. Shim, L.A. Zimmerman, *J. Pharm. Sci.*, 72 (1983) 1447.
 - Pivnichny, J.V., B.H. Arison, F.A. Preiser, J.S.K. Shim, H. Mrozit, *J. Agric. Food Chem.*, 36 (1988) 826.
 - Pomogailo, A.D., *Russ. Chem. Rev.*, 61 (1992) 133.
 - Pong, S.S., C.C. Wang, L.C. Fritz, *J. Neurochem.*, 34 (1980) 351.
 - Purwanto, P., H. Delmas, *Catal. Today*, 24 (1995) 135.
 - Putter, I., J.G. MacConnell, F.A. Preiser, A.A. Haidra, S.S. Ristich, R.A. Dybas, *Experientia*, 37 (1981) 963.
 - Quiroga, M.E., E.A. Cagnola, D.A. Liprandi, P.C. L' Argentiére, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 149 (1999) 147.
 - Raythatha, R., T.J., Pinnavaia, *J. Catal.*, 80 (1983) 47.
 - Reist, E.J., I.G. Junga, B.R. Baker, *J. Org. Chem.*, 25 (1960) 666.
 - Ricci, C.G., M.I. Cabrera, J.A. Luna, R.J. Grau, *Synlett*, 11 (2002) 1811.
 - Ricci, C.G., M.I. Cabrera, J.A. Luna, R.J. Grau, *Journal of Surfactants and Detergents*, 6 (2003) 231.
 - Ricci, C.G., M.I. Cabrera, J.A. Luna, R.J. Grau, Patente 020101012 (2004).
 - Ricci, C., Tesis Doctoral "Síntesis de Surfactantes Catiónicos Gémini vía Sustitución Nucleofílica en Medio Disperso", (2006).
 - Richter, B., B. Deelman, G. van Koten, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 145 (1999) 317.

- Richter, B., A. Spek, G. van Koten, B. Deelman, *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 3945.
- Rimbaud, E., P. Zúniga, M. Doña, N. Pineda, L. Luna, G. Riveda, L. Molina, J. Gutiérrez, J. Vanegas, *Revista Electrónica de Veterinaria*, REDVET, <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n050505.html>, ISSN 1695-7504, (2005).
- Ritter, U., *GIT Fachz. Lab.*, (1996) 969.
- Ritter, U., N. Winkhofer, H.G. Schmidt, H.W. Roesky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35 (1996) 524.
- Roberts, F.E., V.J. Grenda, E.P. 0,059,616 (1982).
- Robinson, A.L., *Science*, 194 (1976) 1261.
- Rony, P.R., J.F. Roth, U.S. Patent 3,855,307 (1974).
- Rousseau, C., M. Evrard, F. Petit, *J. Mol. Catal*, 3 (1978) 309.
- Ruby, C., y colab., 6th International Symposium on the Biology of Actinomycetes, Debrecen, Hungary, Aug., (1985) 26.
- Ruesch, H., T.J. Mabry, *Tetrahedron*, 25 (1969) 805.
- Russell, M.J.H., *Platinum Metals Rev.*, 32 (1988) 179.
- Rutherford, D., J.J. Juliette, C. Rocaboy, I.T. Horváth, J.A. Gladysz, *Catalysis Today*, 42 (1998) 381.
- Sacco, A., R. Ugo, A. Moles, *J. Chem. Soc. A*, (1966) 1670.
- Sakakura, T., T. Kobayashi, T. Hayashi, Y. Kawabata, M. Tanaka, I. Ogata, *J. Organomet. Chem.*, 267 (1984) 171.
- Sánchez-Delgado, R.A., M. Rosales, *Coord. Chem. Rev.*, 196 (2000) 249.
- Sangster, N.C., *International Journal for Parasitology*, 29 (1999) 115.
- Sangster, N.C., J. Gill, *Parasitology Today*, 15 (1999) 146.
- Schaeffer, J.M., H.W. Haines, *Biochem. Pharmacol.*, 38 (1989) 2329.
- Schenkluhn, H., W. Scheidt, B. Weimann, M. Zahres, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 18 (1979) 401.
- Schulman, M.D., D. Valentino, C. Ruby, *Fed. Proc.*, 44 (1985-a) 931.
- Schulman, M.D., D. Valentino, O.D. Hensens, D. Zink, M. Nallin, L. Kaplan, D.A. Ostlind, *J. Antibiot.*, 38 (1985-b) 1494.
- Schulman, M.D., D. Valentino, M. Nallin, L. Kaplan, *Antimicrob. Agents*

- Chemother.*, 29 (1986) 620.
- Schulman, M.D., C. Ruby, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 31 (1987) 964.
 - Selke, R., K. Häukpe, H. Krauss, *J. Mol. Catal.*, 56 (1989) 315.
 - Shapley, J.R., R.R. Schrock, J.A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.*, 91 (1969) 2816.
 - Sharp, P.R., en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, G. Wilkinson, F.G. Stone, E.W. Abel, (Eds.), Pergamon Press: Oxford, Volumen 8, Capítulo 2, (1995).
 - Shaw, B.L., N.I. Tucker, *Organo-Transition Metal Compounds and Related Aspects of Homogeneous Catalysis*, Pergamon Texts in Inorganic Chemistry Volume 23, A.F. Trotman-Dickenson, Ed., Pergamon press (1973) págs. 828-840.
 - Sheldon, R.A., *Chemtech*, 24 (1994) 38.
 - Shoop, W.L., H. Mrozit, M.H. Fisher, *Vet. Parasitol.*, 59 (1995) 139.
 - Shriver, D.F., P.W. Atkins, C.H. Langford, Eds., *Inorganic Chemistry*, 2^{da} Edición, Oxford University Press, Capítulo 17, (1994-a) 709.
 - Shriver, D.F., P.W. Atkins, C.H. Langford, Eds., *Inorganic Chemistry*, 2^{da} Edición, Oxford University Press, Capítulo 16, (1994-b) 659.
 - Shupack, I., M. Orchin, *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (1963) 902.
 - Siddiqui, A.A., S.L. Berk, *Clinical Infectious Diseases*, 33 (2001) 1040.
 - Sidgwick, N.V., R.W. Bailey, *Proc. Roy. Soc.*, 144 (1934) 521.
 - Sidgwick, N.V., *The Chemical Elements and their Compounds*, Clarendon Press, (1950) pág. 547.
 - Simon, H., O. Berngruber, *Tetrahedron*, 26 (1970) 1401.
 - Sinou, D., M. Safi, *J. Mol. Catal.*, 68 (1991) L9.
 - Sisler, H.H., N.L. Smith, *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 611.
 - Smidt, J., *Chem. Ind. (London)*, (1962) 54.
 - Smith, G.V., R.J. Shuford, *Tetrahedron Lett.*, 11 (1970) 525.
 - Smith, N.L., H.H. Sisler, *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 5145.
 - Smith, R.T., R. Ungar, L. Sanderson, M. Baird, *Organomet.*, 2 (1983) 1138.
 - Sogli, L., D. Siviero, A. Rossi, D. Terrasar, F. Bernasconi,

- PCT/EP97/04227 (1997).
- Son, S.U., J.W. Han, Y.K. Chung, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 135 (1998) 35.
 - Southern, T.G., *Polyhedron*, 8 (1989) 407.
 - Spetseris, N., S. Hadida, D.P. Curran, T.Y. Meyer, *Organomet.*, 17 (1998) 1458.
 - Springer, J.P., B.H. Arison, J.M. Hirshfield, K. Hoogsteen, *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 4221.
 - Stapley, E.O., H.B. Woodruff, en *Trends in Antibiotic Research*, H. Umezawa, A. Demain, T. Hata, C.R. Hutchinson, (Eds.), Japan Antibiotics Research Association, Tokio, (1982) 154.
 - Starks, C., *Chemtech*, (1980) 110.
 - Stern, R., Y. Chevallier, L. Sajus, *Compt. Rend.*, 264 (1967) 1740.
 - Stong, J.D., *Anal. Chem.*, 59 (1987) 266.
 - Strohmeier, W., F.J. Müller, *Chem. Ber.*, 100 (1967) 2812.
 - Strohmeier, W., R. Endres, *Z. Naturforsch*, 26 (1966) 362.
 - Stuart, L., *JAMA*, 277 (1997) 703.
 - Szejtli, J., *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Akadémiai Kiadó, Budapest, (1982).
 - Takesada, M., H. Tamazaki, N. Hagihara, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 41 (1968) 270.
 - Takiguchi, Y., H. Mishima, M. Okuda, M. Terao, A. Aoki, R.G. Fukuda, *J. Antibiot.*, 33 (1980) 1120.
 - Taqui Khan, M.M., A.E. Martell, *Homogeneous Catalysis by Metal Complex*, Academic Press, New York, Volumen I, Capítulo 1, y Volumen II Capítulo 1 (1974).
 - Taqui Khan, M.M., S.A. Samad, M.R. Siddiqui, H.C. Bajaj, G. Ramachandraiah, *Polyhedron*, 10 (1991) 2729.
 - Tayim, H.A., J.C. Bailar, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 3420.
 - Taylor, S.M., G.A. Pearson, *Vet. Bull.*, 51 (1981) 6844.
 - Thomas, M.J., *Intercalation Chemistry*, Academic Press Inc., New York, (1982) págs. 59-99.
 - Thompson, R.E., W.C. Edmister, *A.I.Ch.E. Journal*, 11 (1965) 457.

- Thorsteinson, E.M., F. Basolo, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 3929.
- Tiburcio, J., S. Bernès, H. Torrens, *Polyhedron*, 25 (2006) 1549.
- Tolan, J.W., P. Eskola, D.W. Fink, H. Mrozit, L.A. Zimmerman, *J. Chromatogr.*, 190 (1980) 367.
- Tolman, C.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 2956.
- Tolman, C.A., *Chem. Soc. Rev.*, 1 (1972) 337.
- Tolman, C.A., P.Z. Meakin, D.L. Lindner, J.P. Jesson, *J. Am. Chem. Soc.*, 96 (1974) 2762.
- Tolman, C.A., *Chem. Rev.*, 77 (1977) 313.
- Tolman, C.A., J.W. Faller, en *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*, Pignolet, L.H., Ed., Plenum: New York, Capítulo 2 (1983).
- Tóth, I., I. Guo, B.E. Hanson, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 116 (1997) 217.
- Traynham, J.G., M.F. Sehnert, *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1956) 4024.
- Traynham, J.G., J.R. Olechowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 81 (1959) 571.
- Trzeciak, A.M., J. Ziolkowski, Z. Jaworska-Gales, W. Mista, J. Wrzyszc, *J. Mol. Catal.*, 88 (1994) 13.
- Turner, M.J., J.M. Schaeffer, en *Ivermectin and Abamectin*, W.C. Campbell, Ed., Springer, New York, Capítulo 5 (1989) 73.
- Tway, P.C., J.S. Wood, G.V. Downing, *J. Agric. Food. Chem.*, 29 (1981) 1049.
- Unruh, J.D., J.R. Christenson, *J. Mol. Catal.*, 14 (1982) 19.
- van Bekkum, H., F. van Rantwijk, T. van de Putte, *Tetrahedron Lett.*, 10 (1969) 1.
- Vermunt, J.J., D.M. West, W.E. Pomroy, *Vet. Rec.*, 137 (1995) 43.
- Vial, H.J., M. Traore, R.G. Failamb, R.G. Ridley, *Parasitology Today*, 15 (1999) 393.
- Victoria, J., *Rev. Col. Dermatol.*, 7 (1999-a) 11.
- Victoria, J., *Rev. Col. Dermatol.*, 7 (1999-b) 29.
- Victoria, J., *Dermatol. Pediatr. Lat.*, 1 (2003) 61.
- Wan, K.T., M.E. Davis, *J. Catal.*, 148 (1994-a) 1.

-
- Wan, K.T., M.E. Davis, *Nature*, 370 (1994-b) 449.
 - Wan, K.T., M.E. Davis, *J. Catal.*, 152 (1995) 25.
 - Wang, Y., J. Jiang, Z., F. Cheng, Z. Jin, *J. Mol. Catal. A*, 188 (2002) 79.
 - Warren, B.K., en *Catalysts Deactivation*, E. Petersen, A. Bell, (Eds.), Marcel Dekker, Inc., Capítulo 8, (1987).
 - Wiebus, E., B. Cornils, *Hydrocarbon Process.*, (1996) 63.
 - Wilkinson, G., M. Rosenblum, M.C. Whiting, R.B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952) 2125.
 - Wilson, M.R., D.C. Woska, A. Prock, W.P. Giering, *Organometallics*, 12 (1993) 1742.
 - Wink, D., P.C. Ford, *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 1794.
 - Wood, C.D., P.E. Garrou, *Organometallics*, 3 (1984) 170.
 - Yermakov, Y.I., *Cat. Rev.-Sci. Eng.*, 13 (1976) 77.
 - Yeruham, I., A. Hadani, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 92 (1998) 627.
 - Young, J.F., R.D. Gillard, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, (1964) 5176.
 - Young, J.F., J.A. Osborn, F.H. Jardine, G. Wilkinson, *Chem. Commun. (London)*, (1965) 131.
 - Yousseff, M.Y., H.A. Sadaka, M.M. Eissa, A.F. el-Ariny, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 53 (1995) 652.
 - Zgolicz, P.D., M.I. Cabrera, R.J. Grau, *Applied. Catal. A: General*, 283 (2005) 99.

*“Es mezcla de certezas e incertidumbres
lo que ha guiado la realización de esta contribución...
quizás, la obra deseada todavía no ha sido hecha”.*

Los Autores.