

Efecto del agente oxidante y la quiralidad del catalizador en la epoxidación de R-(+)-limoneno con catalizadores tipo Jacobsen

Oxidising agent and catalyst chirality effect on epoxidation of R-(+)-Limonene using Jacobsen-type catalysts

Juliana Reyes Calle¹, Jairo Antonio Cubillos Lobo², Consuelo Montes de Correa³ y Aida Luz Villa Holguín⁴

RESUMEN

Se presenta el efecto del agente oxidante en la diastereoselectividad del epóxido de R-(+)-limoneno utilizando catalizadores tipo Jacobsen, tanto en su forma quiral como aquiral. Se encontró que el tipo de agente oxidante afecta marcadamente la diastereoselectividad. Así, en presencia de agentes oxidantes preparados *in situ* se obtuvieron excesos diastereoméricos moderados y similares en ausencia de catalizador (23% con DMD y 29% con O₂/pivalaldehído). También se observó este comportamiento en presencia de ambos catalizadores. Con DMD se obtuvo 56% con el catalizador quiral y 50% con el aquiral, y con O₂/pivalaldehído se obtuvo 38% con ambos catalizadores. Por otro lado, con los agentes oxidantes comerciales no se presentó exceso diastereomérico en ausencia de catalizador. En este caso, el catalizador quiral alcanzó un exceso diastereomérico mayor que el aquiral. Con NaOCl se logró 65% con el catalizador quiral y 38% con el aquiral, y con m-CPBA 79% con el catalizador quiral y 39% con el aquiral. Lo anterior sugiere que debe existir al menos otra especie oxidante intermediaria diferente a la aceptada convencionalmente (Mn^V(oxo)). De esta manera, se propone una modificación al ciclo catalítico tradicional teniendo en cuenta el agente oxidante. En presencia de los agentes oxidantes comerciales se presume que el centro quiral del catalizador gobierna la inducción asimétrica, mientras que para los agentes oxidantes preparados *in situ* la inducción asimétrica estaría gobernada por el centro quiral del R-(+)-limoneno. Adicionalmente se encontró que la estabilidad química del catalizador de Jacobsen mejoró cuando el agente oxidante fue DMD generado *in situ*.

Palabras clave: diastereoselectividad, epoxidación, R-(+)-Limoneno, agente oxidante, inducción asimétrica, catalizador quiral, catalizador aquiral.

ABSTRACT

The oxidising agent effect on R-(+)-Limonene epoxide diastereoselectivity using chiral and achiral Jacobsen's type catalysts is presented. The type of oxidising agent strongly influences diastereoselectivity. Moderate diastereomeric excesses were achieved in the presence of oxidising agents prepared *in situ* but in the absence of catalyst (23% for DMD and 29% for O₂/pivalaldehyde). Similar diastereomeric excesses were obtained with both chiral and achiral catalyst when the oxidising agents were prepared *in situ*; 56% and 50% excesses were obtained when using DMD for the chiral and achiral catalyst (respectively) and 38% using O₂/pivalaldehyde for both catalysts. Diastereomeric excesses were not observed in the absence of catalyst when using commercial oxidising agents; the chiral catalyst presented larger diastereomeric excesses than its achiral counterpart: 65% and 38% excess using NaOCl for the chiral and achiral catalyst, respectively, and 79% and 39% using m-CPBA for the chiral and achiral catalyst, respectively. This suggests that at least one oxidant species, different from the conventionally accepted (Mn^V(oxo)), might be involved in this catalytic process. A modification of the traditional catalytic cycle is proposed considering the type of oxidising agent. The catalyst's chiral centre appears to govern asymmetric induction when commercial oxidising agents are used, whereas the R-(+)-Limonene chiral centre appears to govern asymmetric induction in the presence of

¹ Ingeniera química, Universidad Nacional de Colombia. Candidata a Magíster, Ingeniería con énfasis en química, Universidad de Antioquia, Colombia. ejurc553@udea.edu.co

² Ingeniero químico y Magíster en Ingeniería Ambiental, Universidad de Antioquia, Colombia. Doctor, en Ciencias Naturales, RWTH-Aachen, Alemania. Profesor, Departamento de Ingeniería Química, Universidad de Antioquia, Colombia. jclobo@udea.edu.co

³ Ingeniera química, Universidad de Antioquia, Colombia. Ph.D., en Ingeniería Química, Virginia Polytechnic Institute And State University, U.P.I.S.U, Estados Unidos. Postdoctorado, Université Catholique De Louvain, U.C.L, Bélgica. Profesora, Departamento de Ingeniería Química, Universidad de Antioquia, Colombia. cmontes@udea.edu.co

⁴ Ingeniera química, Universidad Nacional de Colombia. Magíster, en Ciencias Químicas, Universidad de Antioquia, Colombia. Ph.D., en Ciencias Biológicas Aplicadas, Université Catholique De Louvain, U.C.L, Bélgica. Profesora, Departamento de Ingeniería Química, Universidad de Antioquia, Colombia. alvilla@udea.edu.co

in situ-prepared oxidising agents. On the other hand, the chemical stability of Jacobsen's catalyst improved when *in situ* produced DMD was used as oxidising agent.

Keywords: diastereoselectivity, epoxidation, R-(+)-Limonene, oxidising agent type, asymmetric induction, chiral, achiral.

Recibido: enero 17 de 2008

Aceptado: julio 3 de 2008

Introducción

La transferencia directa de oxígeno a una olefina es un método bien establecido y popular para la obtención de epóxidos que son compuestos de gran importancia en síntesis orgánica (Johnson y Sharpless, 1993; Jacobsen, 1993). En los últimos años se han dedicado muchos esfuerzos a la transformación catalítica selectiva de olefinas (Katsuki, 1995; Katsuki, 1996; Ito, 1999). Hasta la fecha, uno de los mejores métodos para la epoxidación enantioselectiva de olefinas no funcionalizadas es la epoxidación de Jacobsen-Katsuki, en la cual se emplean catalizadores basados en complejos de salen de manganeso (III) ópticamente activos e hipoclorito de sodio o yodosilbenceno como agentes oxidantes (Zhang y Jacobsen, 1991). Aunque tradicionalmente se ha aceptado que las especies $Mn^V(oxo)$ son responsables del excelente comportamiento catalítico, el mecanismo de la reacción de epoxidación de olefinas todavía se encuentra bajo intenso debate (Dalton *et al.*, 1998; Finney *et al.*, 1997; Palucki *et al.*, 1998; Linker, 1997). La isomerización del sustrato es uno de los temas que más se ha discutido, ya que las *cis*-olefinas (*cis*- β -metilestireno y *cis*-estilbeno) pueden producir una mezcla de *cis*- y *trans*-epóxidos (Katsuki, 1995; Katsuki, 1996; Ito y Katsuki, 1999; Dalton *et al.*, 1998; Finney *et al.*, 1997; Palucki *et al.*, 1998; Linker, 1997; Adam *et al.*, 2002). Se han realizado estudios con el fin de comprobar la existencia de la especie $Mn^V(oxo)$ en reacciones de epoxidación de olefinas, ya que estas se propusieron como análogas a las especies $Cr^V(oxo)$, las cuales se han determinado por análisis cristalográfico de rayos X, mientras que las especies activas propuestas para el manganeso son una simple especulación (Linker, 1997).

La gran mayoría de los estudios se han hecho por síntesis enantioselectiva, proceso en el cual el componente quiral se puede utilizar en cantidades catalíticas y se dispone de una amplia gama de sustratos, mientras que en la síntesis diastereoselectiva el sustrato es el componente quiral, lo cual limita su uso a sustancias naturales. Por tanto, la gran ventaja que presenta la síntesis diastereoselectiva frente a la síntesis enantioselectiva es que en la primera se pueden usar catalizadores aquirales en lugar de catalizadores quirales. Un catalizador quiral (enantioméricamente puro), generalmente es más costoso que uno aquiral (Sheldon, 1993; Lin *et al.*, 2001). Por tanto, se decidió estudiar en este artículo la quiralidad del catalizador, además del efecto del agente oxidante. Por otro lado, hasta la fecha no se han reportado este tipo de estudios con un monoterpeneo natural como el R-(+)-limoneno. En la Figura 1 se muestra la estructura química del catalizador de Jacobsen, quiral y aquiral.

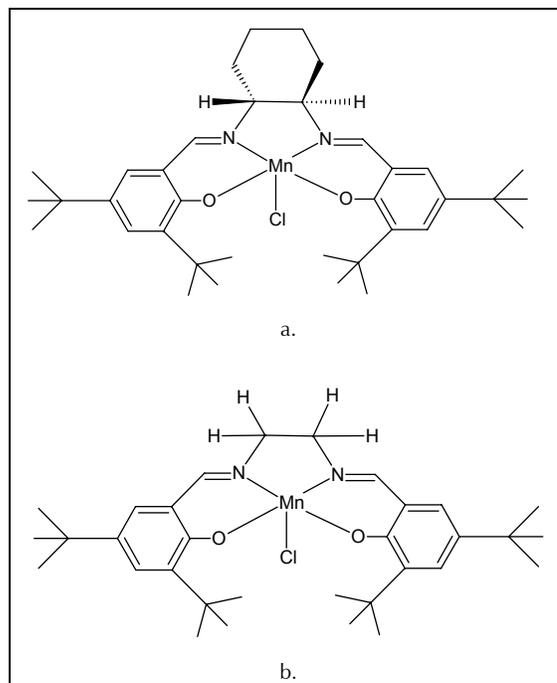


Figura 1. Catalizador de Jacobsen: (a) quiral (b) aquiral

Los epóxidos ópticamente activos derivados del limoneno son una materia prima clave en la síntesis de fragancias, productos farmacéuticos y saborizantes artificiales. La oxidación del limoneno conduce en general a una variedad de productos, donde los epóxidos son los principales cuando la oxidación ocurre en las posiciones olefínicas. El limoneno tiene dos enlaces olefínicos (1,2 y 8,9) y la oxidación puede tomar lugar en cualquiera de estos enlaces. Además, se pueden obtener dos tipos de diastereoisómeros por cada uno de los epóxidos producidos (Saikia *et al.*, 2006). En la Figura 2 se presenta un esquema de la reacción de epoxidación diastereoselectiva del R-(+)-limoneno.

El objetivo del presente artículo es presentar el efecto del tipo de agente oxidante y la quiralidad del catalizador en la epoxidación diastereoselectiva de R-(+)-limoneno. De igual forma, se desea estudiar el efecto del tipo de agente oxidante en la estabilidad del catalizador de Jacobsen y proponer un mecanismo de reacción modificado para la epoxidación asimétrica de R-(+)-limoneno con complejos de salen de Mn(III) como catalizadores. Se pretende demostrar que las especies $Mn^V(oxo)$ no son las únicas involucradas en la epoxidación de olefinas con catalizadores tipo Jacobsen y que debe existir al menos otra especie oxidante activa que involucre el tipo de agente oxidante. Para ello, se sintetizaron dos complejos de salen de manganeso(III): el catalizador de Jacobsen

y su contraparte aquiral. Estos se caracterizaron por diferentes técnicas, tales como: FTIR, UV-Vis y TGA, y se probaron en la epoxidación diastereoselectiva de R-(+)-limoneno utilizando cuatro agentes oxidantes, dos de los cuales están disponibles comercialmente (NaOCl y *m*-CPBA) y los otros dos son preparados durante la reacción (DMD y O₂/pivalaldehído). La actividad catalítica se expresó en términos de la conversión de R-(+)-limoneno, la selectividad a los epóxidos endocíclicos (*cis*+*trans*) y el exceso diastereomérico de *cis*-1,2-óxido de limoneno con respecto a *trans*-1,2-óxido de limoneno. El catalizador recuperado con cada agente oxidante se caracterizó por FTIR para evaluar su estabilidad hacia la degradación oxidativa.

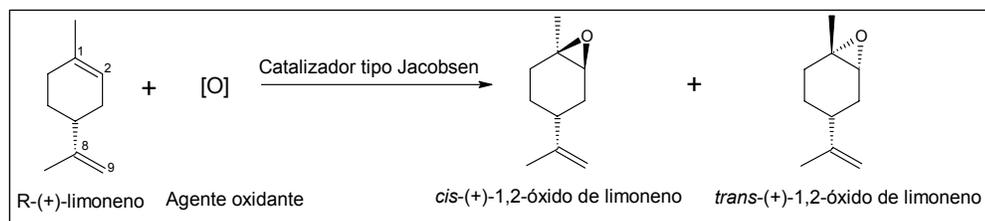


Figura 2. Epoxidación diastereoselectiva del R-(+)-limoneno con catalizadores tipo Jacobsen

A continuación se presenta una descripción de la metodología experimental que se siguió durante el desarrollo del trabajo, posteriormente se presentan los resultados tanto de caracterización de los catalizadores como los resultados de actividad catalítica (conversión, selectividad y exceso diastereomérico), así como el análisis de los mismos. Finalmente, se despliega un ciclo catalítico alternativo al ciclo tradicional en la epoxidación de Jacobsen-Katsuki, así como la estabilidad de los catalizadores en la reacción de estudio con cada uno de los agentes oxidantes.

Desarrollo experimental

Síntesis del catalizador de Jacobsen

El catalizador de Jacobsen (catalizador quiral) se sintetizó siguiendo el procedimiento reportado por Jacobsen y colaboradores (Larrow y Jacobsen, 1994). Para la síntesis del catalizador aquiral se siguió el mismo procedimiento empleado para el catalizador quiral, pero utilizando 1,2 diamino-etano en lugar de la amina activa 1,2 diamino-ciclohexano.

Caracterización de catalizadores

Los análisis de espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) se efectuaron utilizando un equipo marca Nicolet Avatar 330 con celda dispersiva. Cada una de las muestras se diluyeron con bromuro de potasio para obtener una mezcla de aproximadamente 3%p/p. Los espectros se midieron en el rango de 400 a 4.000 cm⁻¹. Los análisis UV-VIS se practicaron en un espectrofotómetro Lambda 4B (Perkin Elmer). Las muestras se diluyeron con BaSO₄, el cual se utilizó como estándar. Los análisis termogravimétrico se llevaron a cabo en un equipo TGA 2950 usando una velocidad de calentamiento de 2 K/min en aire ambiente.

Ensayos catalíticos

Para la reacción de prueba se emplearon cuatro agentes oxidantes: dimetildioxirano (DMD) generado *in situ*, hipoclorito de sodio (NaOCl), ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) y O₂/pivalaldehído, tanto en presencia del catalizador de Jacobsen quiral como su contraparte aquiral.

DMD generado *in situ* como agente oxidante

A 30 mL de acetona se adicionaron 0.702 g de R-(+)-limoneno, 1 g NaHCO₃ y 0.03 g de catalizador. El pH de la mezcla obtenida se llevó a un valor de aproximadamente 8.5 utilizando una solución acuosa de bicarbonato de sodio (NaHCO₃, 5%p/p). Por otro lado, 2 mmol de Oxone® (2KHSO₅•KHSO₄•K₂SO₄) se disolvieron en 25 mL de agua desionizada. Mientras que la solución de R-(+)-Limoneno se agitaba continuamente, la solución de Oxone® se adicio-

nó lentamente, manteniendo el valor del pH entre 8.0 y 8.5 utilizando una solución acuosa de bicarbonato de sodio (NaHCO₃, 5%p/p, pH= 8.0). Después de la adición total de la solución de Oxone®, la agitación se interrumpió y el bicarbonato de sodio sólido obtenido se eliminó por centrifugación y posteriormente por decantación. La mezcla líquida se extrajo con 30 mL de diclorometano. La fase acuosa se descartó y la orgánica se destiló al vacío (160 °C y 0.08 MPa) para separar el catalizador de los productos de reacción. Luego, la muestra se concentró por evaporación al vacío (Cubillos, 2005) y una alícuota de la solución obtenida se analizó por cromatografía de gases (GC) en un equipo Varian Star 3400 provisto de un detector de ionización de llama FID, un automuestreador Varian CP 8200 y una columna capilar DB-1 de 0.32 mm de diámetro interno, 50 m de longitud y 1.20 μm de espesor para la cuantificación de conversión y selectividad, mientras que para la cuantificación del exceso diastereomérico se utilizó un cromatógrafo de gases Agilent Technologies, 7890 A GC System, provisto de un detector de ionización de llama FID y una columna capilar β-Dex de 0.25 mm de diámetro interno, 60 m de longitud y 0.25 μm de espesor.

m-CPBA como agente oxidante

A 30 mL de diclorometano se le adicionaron 0.702 g de R-(+)-limoneno, 1.1715 g de N-metilmorfolina (NMO) y 0.03 g de catalizador. Mientras la mezcla anterior se agitaba continuamente, se adicionaron 0.69 g de *m*-CPBA en 4 porciones durante 2 minutos. Luego de 30 minutos de reacción, la agitación se interrumpió y se adicionaron 20 mL de NaOH 1M. La mezcla líquida obtenida se extrajo con 30 mL de diclorometano. La fase acuosa se descartó, la fase orgánica se destiló al vacío (160 °C y 0.08 MPa) para separar el catalizador de los productos, y finalmente se concentró por evaporación al vacío (Wang *et al.*, 2006). Una alícuota de la fase orgánica se

analizó por cromatografía gaseosa utilizando el mismo procedimiento descrito anteriormente.

NaOCl como agente oxidante

A 10 mL de diclorometano se adicionaron 0.27 g de R-(+)-limoneno, 0.1 g de 4-fenilpiridina N-óxido (4-PPNO) y 0.025 g de catalizador. Mientras que la mezcla de reacción se mantenía bajo agitación magnética continua, se adicionaron 10.9 mL de una solución 0.55 M de NaOCl en Na_2HPO_4 (pH=11.3). Luego de 24 horas, la agitación se interrumpió y la fase acuosa se separó de la fase orgánica en un embudo de separación. Luego, la fase orgánica se destiló al vacío (160 °C y 0.08 MPa) para separar el catalizador de los productos de reacción (Cubillos, 2005). Finalmente, se tomó una alícuota de la fase orgánica para analizar por cromatografía gaseosa según el procedimiento anteriormente descrito.

O_2 /pivalaldehído como agente oxidante

En un reactor de teflón se cargaron 0.504 g de R-(+)-limoneno, 0.7929 g de pivalaldehído, 0.03 g de catalizador y 18.5 mL de tolueno. Esta mezcla se llevó a un reactor Parr en acero inoxidable provisto con un recipiente de teflón y agitación mecánica. La mezcla de reacción se presurizó con oxígeno hasta 450 psi a temperatura ambiente. Luego de 24 horas la agitación mecánica se interrumpió y el reactor se despresurizó hasta alcanzar la presión atmosférica (Bhatta-charjee y Anderson, 2004; Schuster y Hölderich, 2000). Finalmente, los productos de reacción se separaron del catalizador por destilación al vacío (160 °C y 0.08 MPa) y una alícuota de la solución obtenida se analizó por cromatografía gaseosa según el procedimiento anteriormente descrito.

Resultados

FTIR

En la Figura 3 se comparan los espectros FTIR del ligando de salen quiral, el catalizador de Jacobsen quiral, el ligando de salen aquiral y el catalizador de Jacobsen aquiral. Tanto en el ligando de salen quiral como aquiral aparece una banda representativa a 1.630 cm^{-1} , correspondiente a las vibraciones del grupo imina o doble enlace carbono-nitrógeno. Los espectros IR del catalizador de Jacobsen quiral y aquiral revelan la banda asociada al grupo imina, la cual se desplaza hasta 1.610 cm^{-1} como primera evidencia de la formación del complejo organometálico, pero adicionalmente presentan una nueva banda a 1.540 cm^{-1} aproximadamente, la cual corresponde a la complejación del manganeso por parte del ligando de salen (Frunza *et al.*, 1997).

Análisis termogravimétrico

En la Figura 4 se presentan los termogramas del ligando de salen quiral, el catalizador de Jacobsen quiral y el catalizador de Jacobsen aquiral. El ligando de salen presenta descompo-

sición máxima a una temperatura de aproximadamente 305 °C, mientras que esta temperatura se retardó a 320 °C para el catalizador quiral y a 318 °C para el catalizador aquiral. Además, se observan otras temperaturas de descomposición alrededor de 367, 395, 459 y 495 °C para el catalizador de Jacobsen quiral, y alrededor de 417, 460 y 489 °C para el catalizador de Jacobsen aquiral; estos picos, en ambos casos, están asociados con los grupos orgánicos más estables (grupos tert-butilo). Adicionalmente, a temperaturas superiores de 520 °C el residuo no quemado corresponde a la formación de óxidos de manganeso (Frunza *et al.*, 1997).

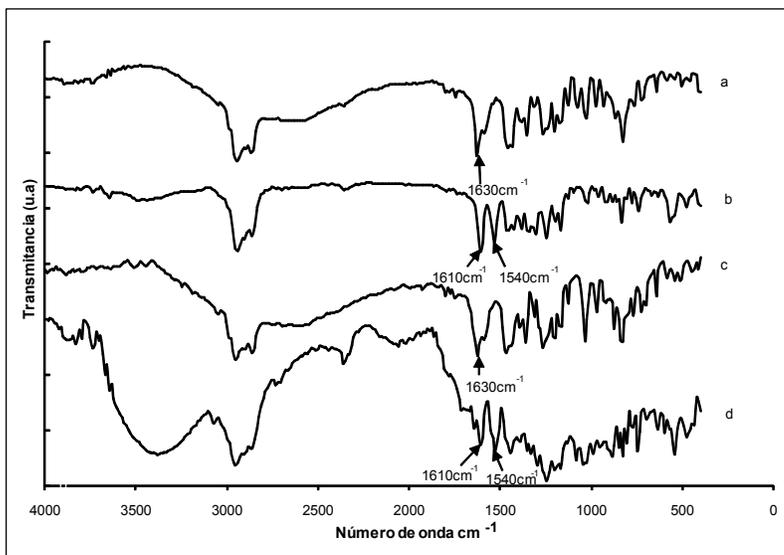


Figura 3. Espectros FTIR de: (a) Ligando de salen quiral, (b) Catalizador de Jacobsen quiral, (c) Ligando de salen aquiral, (d) Catalizador de Jacobsen aquiral

Ultravioleta visible (UV-Vis)

En la Figura 5 se muestran los espectros UV-Vis, para el ligando de salen (quiral y aquiral), el catalizador quiral y el catalizador aquiral. Los espectros de los ligandos de salen presentan bandas de absorción típicas a aproximadamente 310 nm y 420 nm, las cuales son atribuibles a la transferencia de carga $\pi-\pi^*$ y $n-\pi^*$, respectivamente. Después de la complejación del ligando de salen con manganeso se obtiene una banda muy débil cerca a 510 nm para ambos catalizadores, la cual está asociada con la transición d-d de los iones de manganeso (Karandikar *et al.*, 2004).

Ensayos catalíticos

En la Tabla 1 se presentan los resultados de epoxidación diastereoselectiva de R-(+)-limoneno en ausencia y en presencia del catalizador de Jacobsen y su contraparte aquiral utilizando cuatro agentes oxidantes: DMD preparado *in situ*, O_2 /pivalaldehído, NaOCl y *m*-CPBA. El DMD como agente oxidante se preparó *in situ* a partir de acetona (solvente de reacción) y monopersulfato de potasio KHSO_5 (Oxone®), mientras que O_2 y pivalaldehído generan *in situ* un peroxiácido. Por otro lado, NaOCl y *m*-CPBA se aplicaron como agentes oxidantes comerciales.

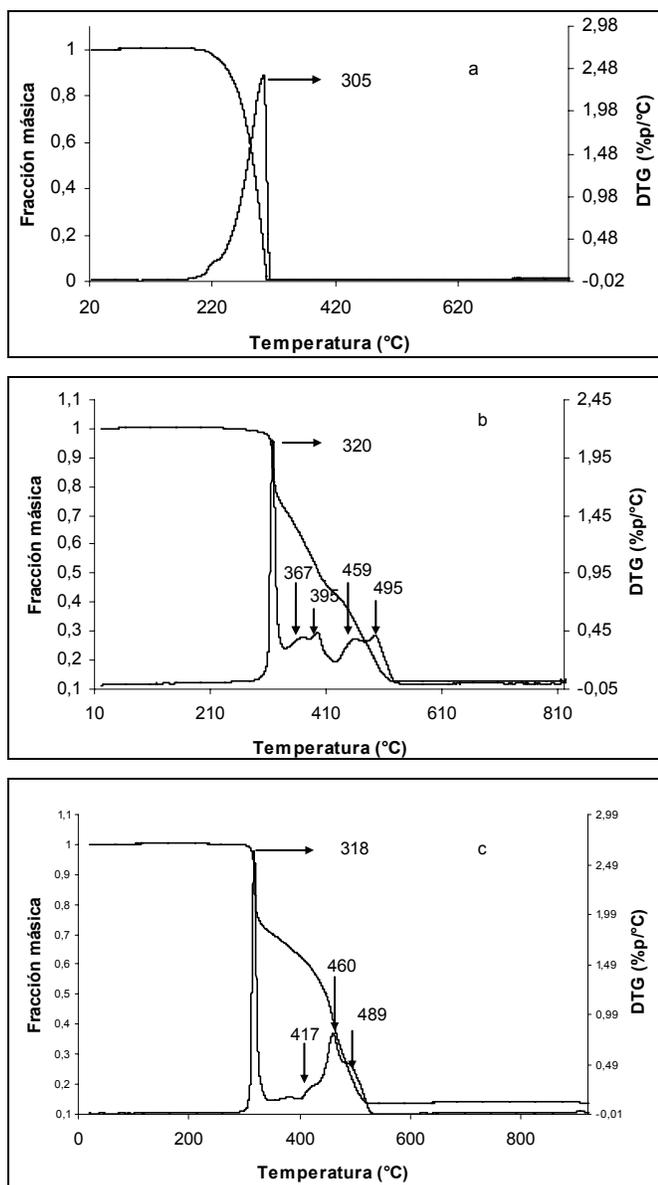


Figura 4. Termogramas (TGA y DTG) de: (a) Ligando de salen, (b) Catalizador de Jacobsen quiral, (c) Catalizador de Jacobsen aquiral.

Cuando se usaron agentes oxidantes preparados *in situ* como DMD y O_2 /pivalaldehído en ausencia de catalizador (ensayos 1 y 4) se obtuvo un exceso diastereomérico moderado en ambos casos (23% y 29%, respectivamente). Adicionalmente, para estos dos agentes oxidantes, el exceso diastereomérico alcanzado con el catalizador quiral es muy similar al obtenido con el catalizador aquiral (ensayos 2,3 y 5,6). Estos resultados sugieren que el centro quiral del R-(+)-limoneno gobierna la inducción asimétrica y la formación del diastereoisómero principal. Es decir, con el catalizador aquiral, que es menos costoso que el quiral, se obtuvieron resultados de diastereoselectividad comparables. En contraste, cuando se utilizaron los agentes oxidantes comerciales en a-

usencia de catalizador el exceso diastereomérico obtenido fue casi nulo (ensayos 7 y 10), mientras que en ambos casos, el valor de este parámetro obtenido con el catalizador de Jacobsen quiral fue muy superior al obtenido con el catalizador aquiral (ensayos 8,9 y 11,12). Este resultado sugiere que para este tipo de agentes oxidantes el centro quiral del catalizador de Jacobsen gobierna la inducción asimétrica y la formación del diastereoisómero principal. Lo anterior muestra un marcado efecto del tipo de agente oxidante en la epoxidación diastereoselectiva del R-(+)-limoneno.

Aunque tradicionalmente se ha aceptado que el primer paso en la epoxidación de Jacobsen-Katsuki es la formación de las especies $Mn^V(oxo)$ como la especie oxidante activa, esta afirmación se encuentra bajo intenso debate, ya que si estas fueran las únicas especies oxidantes activas en la epoxidación del R-(+)-limoneno, el exceso diastereomérico alcanzado debería ser el mismo independientemente del agente oxidante utilizado en la reacción de epoxidación. Sin embargo, esto no ocurre en la epoxidación diastereoselectiva de R-(+)-limoneno cuando se utilizan agentes oxidantes comerciales como NaOCl y *m*-CPBA. Esto, conduce a plantear que para la reacción bajo estudio debe existir otra especie catalítica activa diferente a la aceptada convencionalmente. Por tanto, el ciclo catalítico de Jacobsen-Katsuki (figura 6) (Dalton *et al.*, 1998) se debe modificar teniendo en cuenta el tipo de agente oxidante con el fin de explicar esta divergencia mecánica. Recientemente se han efectuado estudios con el fin de comprobar la existencia de las especies $Mn^V(oxo)$ durante la reacción de epoxidación de olefinas (Bryliakov *et al.*, 2000; Linde *et al.*, 1999; Abashkin *et al.*, 2000; Bryliakov *et al.*, 2000) y hasta el momento no ha sido posible demostrar la existencia de estas especies.

En la Figura 6 se presenta el ciclo mecánico aceptado tradicionalmente para la reacción de epoxidación de Jacobsen-Katsuki. En este caso, el catalizador de Jacobsen reacciona

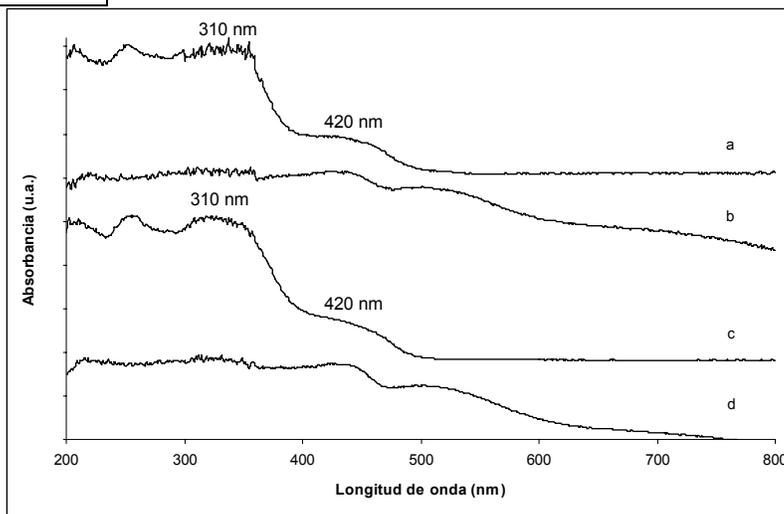


Figura 5. Espectros UV-Vis de: (a) Ligando de salen quiral, (b) Catalizador de Jacobsen quiral, (c) Ligando de salen aquiral, (d) Catalizador de Jacobsen aquiral

con el agente oxidante para formar las especies $Mn^V(\text{oxo})$, las cuales posteriormente oxidarán la olefina para obtener una mezcla de epóxidos *cis-trans*. En este caso, la especie oxidante activa siempre será la misma, independientemente del agente oxidante que se utilice, y por tanto el exceso diastereomérico obtenido con cualquier agente oxidante debería ser muy similar.

Tabla 1. Resultados de actividad catalítica

Ensayo	Agente oxidante	Catalizador	Conversión (%)	Selectividad (%) a 1,2-(+)-óxido de limoneno	ed (%)
1	DMD	Ninguno	53	34	23
2		Quiral	55	100	56
3		Aquiral	53	100	50
4	O_2 /pivalaldehído	Ninguno	97	30	29
5		Quiral	83	90	38
6		Aquiral	76	88	38
7	NaOCl	Ninguno	34	13	0
8		Quiral	72	77	65
9		Aquiral	79	76	38
10	<i>m</i> -CPBA	Ninguno	5	100	1
11		Quiral	12	88	79
12		Aquiral	17	84	39

En la Figura 7 se exhibe el ciclo propuesto para la epoxidación de R-(+)-limoneno en presencia de catalizadores tipo Jacobsen, en el cual se tiene en cuenta la influencia del agente oxidante en la formación del diastereoisómero mayoritario. Este ciclo catalítico se basa en el mecanismo planteado por Adam y colaboradores (Adam *et al.*, 2002), según los resultados experimentales obtenidos en la epoxidación de *cis*-estilbeno con complejos de salen de manganeso (III) y concuerda con los resultados obtenidos en el presente trabajo para la epoxidación asimétrica del R-(+)-limoneno, donde un marcado efecto del tipo de agente oxidante en la formación del diastereoisómero mayoritario. Sin embargo, para validar el ciclo mecanístico propuesto son necesarios estudios cinéticos. En este ciclo modificado se incluye una bifurcación al ciclo tradicional, donde después de la oxidación del complejo de salen de $Mn(III)$ se obtiene una especie intermediaria $Mn^{III}(OGS)$ que tiene en cuenta la influencia del tipo de agente oxidante en la formación del diastereoisómero mayoritario, la cual finalmente oxida el R-(+)-limoneno (ruta 1). Es este el caso de los agentes oxidantes comerciales (NaOCl y *m*-CPBA) con los que se obtiene preferencialmente el *cis*-(+)-1,2-óxido de limoneno y donde se presume que el centro quiral del catalizador gobierna la inducción asimétrica. Por otro lado, se plantea la oxidación del R-(+)-limoneno por parte de las especies $Mn^V(\text{oxo})$ (ruta 2). En este caso se obtiene una mezcla de diastereoisómeros con una diastereoselectividad más baja hacia el isómero *cis* que la obtenida por la ruta 1. Esta corresponde a los agentes oxidantes preparados *in situ* (DMD y O_2 /pivalaldehído) con los cuales se presume que el centro quiral del R-(+)-limoneno gobierna la formación del diastereoisómero mayoritario. Adicionalmente, se plantea la formación de las especies Mn^V

(oxo) a partir de las nuevas especies intermediarias propuestas luego de la eliminación del grupo saliente (GS) del agente oxidante utilizado.

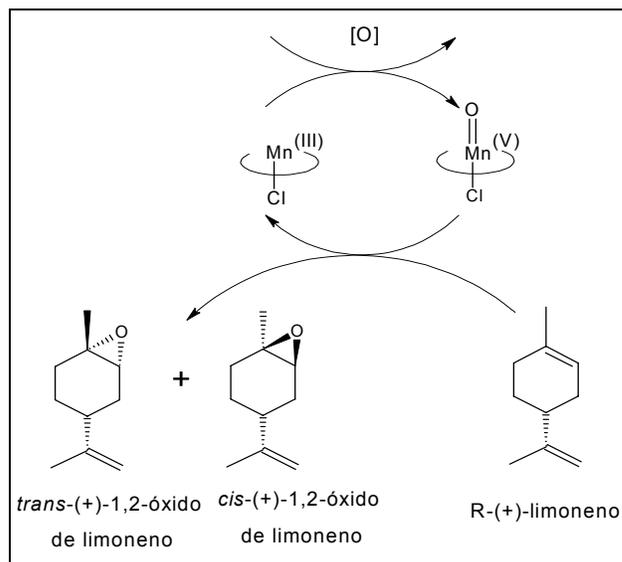


Figura 6. Ciclo catalítico para la epoxidación de Jacobsen-Katsuki

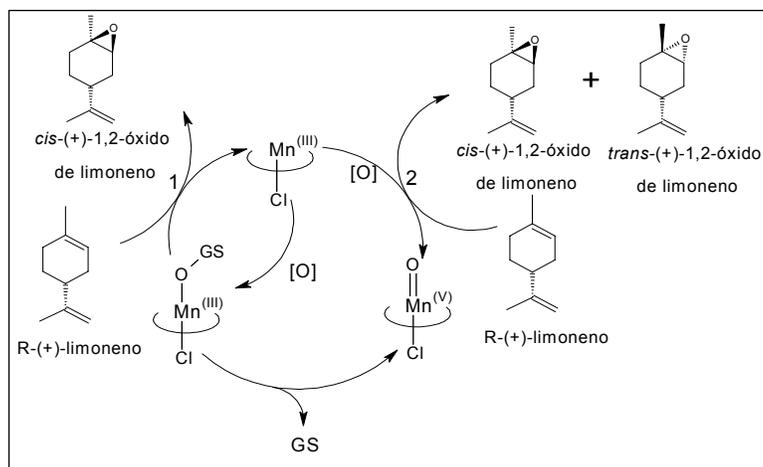


Figura 7. Ciclo catalítico modificado propuesto para la epoxidación de Jacobsen-Katsuki

Estabilidad de los catalizadores usados

En la Figura 8 se despliegan los espectros FTIR de los catalizadores utilizados con cada uno de los agentes oxidantes, los cuales se recuperaron después de reacción por destilación al vacío. Para el catalizador de Jacobsen comercial se observan las bandas características de este tipo de compuestos: a 1.610 cm^{-1} , asociada al grupo imina, y a 1.540 cm^{-1} , correspondiente a la complejación del manganeso por el ligando de salen. El espectro del catalizador recuperado de la reacción en la cual se utilizó DMD preparado *in situ* como agente oxidante presenta las dos bandas características del catalizador de Jacobsen mencionadas anteriormente a 1.610 cm^{-1} y 1.540 cm^{-1} , aunque con una leve disminución en su intensidad. Esto sugiere que el DMD preparado *in situ* no afecta considerablemente la integridad química del catalizador.

Con O_2 /pivalaldehído, NaOCl y *m*-CPBA se presentó una gran disminución en la intensidad de las bandas típicas del catalizador, indicando que con estos agentes oxidantes el catalizador se degrada.

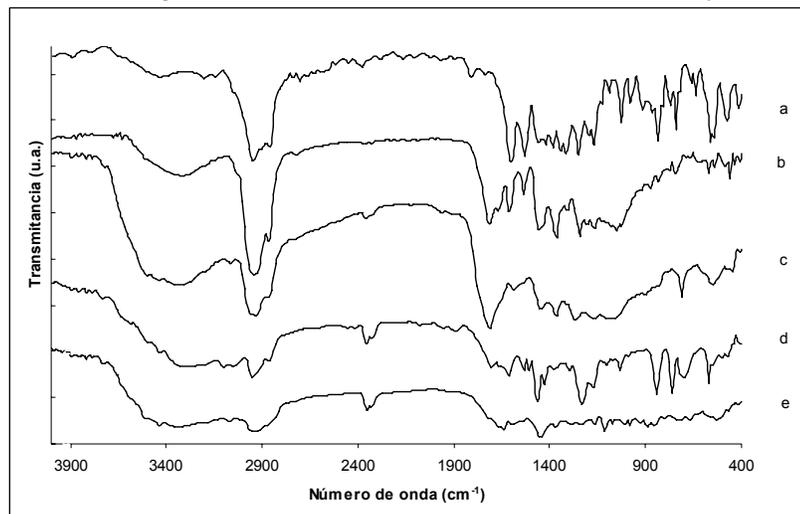


Figura 8. Espectros FTIR del catalizador recuperado de la reacción con los diferentes agentes oxidantes: (a) Catalizador de Jacobsen comercial fresco, (b) DMD como agente oxidante, (c) O_2 /pivalaldehído como agente oxidante, (d) NaOCl como agente oxidante y (e) *m*-CPBA como agente oxidante

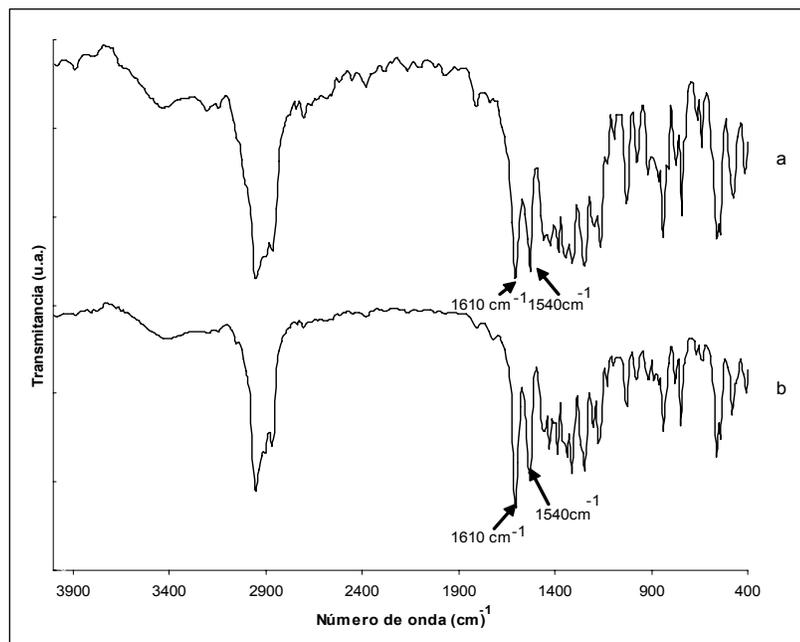


Figura 9. Espectros FTIR de: a) Catalizador de Jacobsen comercial, b) Catalizador de Jacobsen recuperado por destilación al vacío

Con el fin de determinar si la separación por destilación al vacío afecta la identidad química del catalizador, se efectuó una prueba de separación por este método con una muestra de catalizador fresco. En la Figura 9 se presenta el espectro FTIR del catalizador de Jacobsen comercial, en el cual se muestran las señales típicas de los complejos de salen de manganeso. Para el catalizador recuperado por destilación al

vacío, continúan apareciendo las señales características del catalizador de Jacobsen con la misma intensidad que para el catalizador fresco. Estos resultados sugieren que la separación por destilación al vacío no afecta la estructura química del catalizador.

Conclusiones

El tipo de agente oxidante utilizado en la epoxidación diastereoselectiva de R-(+)-limoneno utilizando complejos de salen de Mn(III) tiene una gran influencia en la diastereoselectividad de los productos.

Con DMD y O_2 /pivalaldehído como agentes oxidantes, el exceso diastereomérico alcanzado con el catalizador aquiral es muy similar al obtenido con el catalizador quirral. Este hecho, unido a un exceso diastereomérico moderado en ausencia de catalizador, sugieren que el centro quirral del R-(+)-limoneno gobierna la formación del diastereoisómero mayoritario.

En presencia de agentes oxidantes comerciales se encontró un marcado efecto del tipo de catalizador (quiral o aquiral) en la diastereoselectividad. Por tanto, se presume que para este tipo de agentes oxidantes el centro quirral del catalizador gobierna la inducción asimétrica para la epoxidación de R-(+)-limoneno.

Dado que el tipo de agente oxidante influye notablemente en la diastereoselectividad de la reacción de epoxidación de R-(+)-limoneno debe existir al menos otra especie oxidante activa diferente a la especie intermediaria convencional $Mn^V(oxo)$.

La estabilidad del catalizador de Jacobsen mejoró cuando se utilizó DMD generado *in situ* como oxidante.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo financiero de Colciencias y de la Universidad de Antioquia a través de Cenivam RC No. 432.

Bibliografía

- Abashkin, Y. G., Collins, J. R., Burt, S. K., (Salen)Mn(III)-Catalyzed Epoxidation Reaction as a Multi-channel Process with Different Spin States., *Electronic Tuning of Asymmetric Catalysis: A Theoretical Study.*, *Inorganic Chemistry*, Vol. 40, 2001, pp. 4040-4048.
- Adam, W., Roschmann, K. J., Saha-Möllner, C. R., Seebach, D., Cis-Stilbene and (1 α ,2 β ,3 α)-(2-Ethenyl-3-methoxycyclopropyl)benzene as mechanistic probes in the Mn(III)(salen)-catalyzed epoxidation: Influence of the oxygen source and the counterion on the diastereoselectivity of the competitive concerted and radical-type oxygen transfer., *Jour-*

- nal of American Chemical Society, Vol. 124, No. 18, 2002, pp. 5068-5073.
- Bhattacharjee, S., Anderson, J. A., Epoxidation by layered double hydroxide-hosted catalysts. Catalyst synthesis and use in the epoxidation of R-(+)-Limonene and (–)- α -Pinenene using molecular oxygen., *Catalysis Letters*, Vol. 95, No. 3-4, Jun., 2004, pp. 119-125.
- Bryliakov, K. P., Babushkin, D. E., Talsi, E. P., H NMR and EPR spectroscopic monitoring of the reactive intermediates of (salen)Mn(III) catalyzed olefin epoxidation., *Journal of Molecular Catalysis. A: Chemical*, Vol. 158, No. 1, Sept., 2000, pp. 19-35.
- Bryliakov, K. P., Khavrutskii, I. V., Talsi, E. P., Kholdeeva, O. A., EPR detection and characterization of high-valent manganese complexes in Mn(III)(salen) catalyzed aerobic olefin epoxidation., *Reaction Kinetics and Catalysis Letters*, Vol. 71, No. 1, Sept., 2000, pp. 183-191.
- Cubillos, J. A., Heterogeneous asymmetric epoxidation of cis-ethyl cinnamate over Jacobsen's catalyst immobilized in inorganic porous materials., tesis presentada a la Universidad RWTH-Aachen, Aachen-Alemania, para optar al grado de Doctor en Ciencias Naturales., 2005.
- Dalton, C. T., Ryan, K. M., Wall, V. M., Bousquet, C., Gilheany, D. G., Recent progress towards the understanding of metal-salen catalyzed asymmetric alkene epoxidation., *Topics in Catalysis*, Vol. 5, No. 1-4, Abril, 1998, pp. 75-91.
- Finney, N. S., Pospisil, P. J., Chang, S., Palucki, M., Konsler, R. G., Hansen, K. B., Jacobsen, E. N., On the viability of oxametallacyclic intermediates in the (salen) Mn-catalyzed asymmetric epoxidation., *Angewandte Chemie International Edition in English*, Vol. 36, No. 16, Sept., 1997, pp. 1720-1723.
- Frunza, L., Kosslick, H., Landmesser, H., Höft, E., Fricke, R., Host/guest interactions in nanoporous materials I. The embedding of chiral salen manganese(III) complex into mesoporous silicates., *Journal of Molecular Catalysis. A: Chemical*, Vol. 123, No. 2-3, Agosto, 1997, pp. 179-187.
- Ito, Y. N., Katsuki, T., Asymmetric catalysis of new generation chiral metallosalen complexes., *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, Vol. 72, N° 4, 1999, pp. 603-619.
- Jacobsen, E. N., *Catalytic Asymmetric Synthesis*; I. Ojima, (ed.); New York, VCH, 1993, capítulo 4.2.
- Johnson, R. A., Sharpless, K. B., *Catalytic Asymmetric Synthesis*; I. Ojima, (ed.), New York, VCH, 1993, capítulo 4.1.
- Karandikar, P., Dhanya, K., Deshpande, S., Chandwadkar, A., Sivasanker, S., Agashe, M., Cu/Co-salen immobilized MCM-41: characterization and catalytic reactions., *Catalysis Communications*. Vol. 5, No.2, Feb., 2004, pp. 69-74.
- Katsuki, T., *Catalytic asymmetric oxidations*., *Coordination Chemistry Reviews*, Vol. 140, Marzo, 1995, pp. 189-214.
- Katsuki, T., Mn-salen catalyst, competitor of enzymes, for asymmetric epoxidation., *Journal of Molecular Catalysis. A: Chemical*, Vol. 113, No. 1-2, Nov., 1996, pp. 87-107.
- Larrow, J. F., Jacobsen, E. N., A practical method for the large-scale preparation of [N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminato(2-)]manganese(III) chloride, a highly enantioselective epoxidation catalyst., *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 59, No 7, 1994, pp. 1939-1942.
- Lin, G. Q., Li, Y. M., Chan, A. S. C., *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*., New York, Wiley/Interscience, 2001.
- Linde, C., Akemark, B., Norrby, P., Svensson, M., Timing is critical: Effect of spin changes on the diastereoselectivity in Mn(salen)-catalyzed epoxidation., *Journal of American Chemical Society*, Vol. 121, No. 21, 1999, pp. 5083-5084.
- Linker, T., The Jacobsen-Katsuki epoxidation and its controversial mechanism., *Angewandte Chemie International Edition in English*. Vol. 36, No. 19, Oct., 1997, pp. 2060-2062.
- Palucki, M., Finney, N. S., Pospisil, P. J., Güler, M. L., Ishida, T., Jacobsen, E. N., The mechanistic basis for electronic effects on enantioselectivity in the (salen)Mn(III)-catalyzed epoxidation reaction., *Journal of American Chemical Society*, Vol. 120, No. 5, 1998, pp. 948-954.
- Saikia, L., Srinivas, D., Ratnasamy, P., Chemo-, regio- and stereo-selective aerial oxidation of limonene to the endo-1,2-epoxide over Mn(Salen)-sulfonated SBA-15., *Applied Catalysis. A: General*, Vol. 309, No. 1, Jul., 2006, pp. 144-154.
- Schuster, C., Hölderich, W., Modification of faujasites to generate novel host for "ship-in-a-bottle" complexes., *Catalysis Today*. Vol. 60, No. 3-4, Jul., 2000, pp. 193-207.
- Sheldon, R. A., *Chirotechnology*, Marcel Dekker, Inc. (ed.), New York, 1993.
- Wang, D., Wang, M., Zhang, R., Wang, X., Gao, A., Ma, J., Sun, L., Asymmetric epoxidation of styrene and chromenes catalyzed by dimeric chiral (pyrrolidine salen)Mn(III) complexes., *Applied Catalysis. A: General*. Vol. 315, Nov., 2006, pp. 120-127.
- Zhang, W., Jacobsen, E.N., Asymmetric olefin epoxidation with sodium hypochlorite catalyzed by easily prepared chiral Mn(III) salen complexes., *Journal of Organic Chemistry*. Vol. 56, N° 7, 1991, pp. 2296-2298.