

Separación del catalizador de Jacobsen en la epoxidación enantioselectiva de *cis*- cinamato de etilo bajo condiciones homogéneas

Separation of the Jacobsen's catalyst in the enantioselective epoxidation of *cis*-ethyl cinnamate under homogeneous conditions

Jairo Cubillos*, Iván Montilla, Consuelo Montes de Correa

Grupo Catálisis Ambiental, Sede Investigación Universitaria (SIU), Universidad de Antioquia, Calle 62 No. 52-59, Medellín, Colombia.

(Recibido el 17 de enero de 2008. Aceptado el 6 de noviembre de 2008)

Resumen

En este trabajo se reporta una nueva metodología para la recuperación y la reutilización del catalizador de Jacobsen en la epoxidación enantioselectiva de un éster de cinamato bajo condiciones homogéneas. En contraste con los métodos tradicionales de inmovilización de catalizadores homogéneos, en el método propuesto no se utiliza un sólido como soporte. Esto se logra utilizando dimetildioxirano (DMD) preparado *in situ* como agente oxidante. Aunque, los resultados de actividad catalítica son más bajos que los reportados por Jacobsen en fase homogénea y utilizando NaOCl como agente oxidante, con el método propuesto se tiene la posibilidad de reutilizar el catalizador y por consiguiente aumentar la productividad catalítica. El catalizador reutilizado tres veces mostró una leve pérdida de su actividad catalítica inicial. El análisis FT-IR sugiere que la pérdida de actividad catalítica está más asociada con la desmetalización de Mn, que con la degradación oxidativa. La pérdida física del catalizador durante su recuperación también pudo contribuir a la reducción de la conversión.

----- **Palabras clave:** *cis*-cinamato de etilo, epóxidos ópticamente activos, catálisis enantioselectiva, catalizador de Jacobsen, dimetildioxirano, reutilización.

Abstract

In this work, we report on a new methodology for the recovery and reutilization of the Jacobsen's catalyst in the enantioselective epoxidation of *cis*-ethyl

* Autor de correspondencia: teléfono + 57 + 4 + 219 66 07, fax: + 57 + 4 + 219 66 09, correo electrónico: jacubil@gmail.com (J. Cubillos).

cinnamate under homogeneous conditions. The un-immobilized catalyst could be recovered by using *in situ* generated dimethyldioxirane as oxidizing agent. Although, catalytic activity results were lower than those reached with NaOCl in homogeneous phase, in the present method the catalytic productivity can be improved by reutilization of the recovered catalyst. After catalyst reusing for three times a slight reduction of initial catalytic activity is observed. FT-IR analyses suggest Mn demetalization rather than catalyst oxidative degradation. Also, the physical loss of the catalyst during its recovery is not discarded.

----- **Keywords:** *cis*-ethyl cinnamate, optically active epoxides, enantioselective catalysis, Jacobsen's catalyst, dimethyldioxirane, reutilization.

Introducción

Los epóxidos ópticamente activos son importantes unidades intermediarias para la síntesis de compuestos usados en la preparación de fármacos, agroquímicos y aditivos de alimentos [1]. La catálisis asimétrica es uno de los métodos más sobresalientes para la obtención de compuestos ópticamente activos, ya que el enantiómero deseado se puede obtener en una sola etapa y de esta forma se pueden suprimir procesos costosos de separación del enantiómero indeseado [2]. Adicionalmente, el agente quiral responsable de la inducción asimétrica se utiliza en pequeñas cantidades (catalizador) [2]. Los complejos de salen de manganeso (III) emergieron como una clase importante de catalizadores en catálisis asimétrica, especialmente para reacciones de oxidación [3]. Al respecto, la epoxidación de olefinas no funcionalizadas desarrollada por los grupos de investigación de Jacobsen y Katsuki es actualmente uno de los principales métodos para la obtención de epóxidos ópticamente puros [4]. En especial, el complejo de salen de manganeso (III) mostrado en la figura 1 y conocido como el catalizador de Jacobsen es el más activo y enantioselectivo para la epoxidación de diferentes clases de olefinas no funcionalizadas, principalmente *cis*-di y tri-sustituidas [5]. En 1994 se reportó la epoxidación enantioselectiva de ésteres de cinamato utilizando el catalizador de Jacobsen y la combinación hipoclorito de sodio (NaOCl)

y N-óxido 4-fenilpiridina (4-PPNO) como sistema de oxidación [6]. El mejor resultado obtenido con *cis*-cinamato de etilo como sustrato, fue 83 % de rendimiento al epóxido total, relación *cis*-epóxido/*trans*-epóxido de 4,5 y un exceso enantiomérico (ee) de 93% para el *cis*-epóxido ((2R,3R)-*cis*-3-etilfenilglicidato) [6]. Este epóxido ópticamente activo se emplea para la preparación de Taxol[®], medicina que se utiliza en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, tales como: cáncer de pulmón, ovario y senos [7]. A pesar de los buenos resultados de actividad catalítica que se logran en esta reacción, varios problemas han impedido que este proceso se haya implementado a escala industrial, especialmente porque la reacción se desarrolla en fase homogénea, lo cual dificulta la separación de los productos de reacción y la reutilización del catalizador [8]. Por otro lado, la poca estabilidad que muestra el catalizador de Jacobsen bajo las condiciones de reacción, bien sea por la formación irreversible de especies diméricas inactivas μ -oxo-manganeso(IV) y/o la degradación oxidativa del complejo (susceptible de ocurrir en el doble enlace C=N, figura 1) conduce a bajas productividades catalíticas (TON) [9]. Para superar estos inconvenientes, se han dedicado numerosos esfuerzos al desarrollo de procesos heterogéneos que involucren catalizadores tipo Jacobsen. En general, los procesos de heterogeneización se basan en la inmovilización del catalizador homogéneo sobre la estructura de un soporte sólido [10]. Para este fin se han utilizado

tanto sólidos de naturaleza orgánica como inorgánica, siendo estos últimos los más atractivos, debido a su alta resistencia mecánica y química [11]. Sin embargo, la inmovilización de catalizadores homogéneos utilizando un sólido como soporte, conduce generalmente a la pérdida de actividad catalítica del catalizador heterogéneo con respecto al catalizador homogéneo [12]. Adicionalmente, estos métodos requieren la modificación estructural del catalizador o del soporte, lo cual produce un cambio desfavorable en la configuración geométrica que adopta el catalizador inmovilizado con respecto al alcanzado en fase homogénea [10]. Por ejemplo, en el caso del catalizador de Jacobsen su inmovilización es frecuente a través del ligando de salen, lo que implica cambiar uno o varios grupos *ter*-butílicos por grupos más reactivos (ver figura 1). Se ha establecido que los grupos *ter*-butílicos localizados en el anillo aromático del catalizador de Jacobsen, favorecen la inducción asimétrica en la epoxidación enantioselectiva de olefinas *cis*-disustituidas en fase homogénea [13]. Por otro lado, la inmovilización del catalizador de Jacobsen a través del centro metálico reduce su movilidad, impidiendo la configuración geométrica apropiada para la inducción asimétrica [14]. Otra estrategia poco explorada, es la recuperación de catalizadores en fase homogénea. Algunos métodos reportados involucran el uso de líquidos iónicos, fluidos supercríticos y solventes perfluorinados. Las tecnologías de líquidos iónicos y fluidos supercríticos son todavía muy costosas y en el caso de solventes perfluorinados se requiere la modificación estructural del catalizador [10].

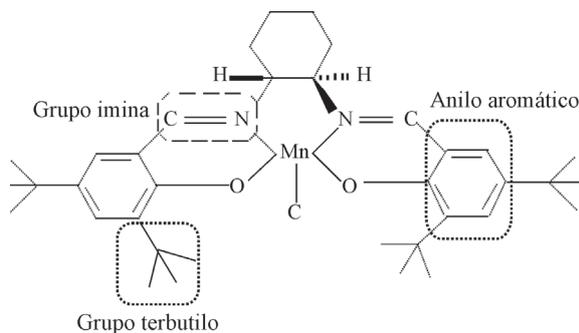


Figura 1 Estructura química del catalizador de Jacobsen

Otro aspecto importante que debe reunir un catalizador heterogéneo es su estabilidad química bajo las condiciones de reacción [11]. La baja estabilidad del catalizador de Jacobsen ha impedido su reutilización en presencia de los agentes oxidantes típicos, tales como: NaOCl, ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) y yodosilbenceno (PhIO) [12]. Recientemente, se reportó que el uso de dimetildioxirano (DMD) preparado *in situ* a partir de acetona y la sal comercial Oxone® ($\text{KHSO}_5 \bullet \text{KHSO}_4 \bullet \text{K}_2\text{SO}_4$) mejoró la estabilidad del catalizador de Jacobsen y propició la recuperación parcial del catalizador de Jacobsen homogéneo en la epoxidación de tres olefinas proquirales [15].

Experimentación

Preparación de *cis*-cinamato de etilo

Cis-cinamato de etilo se preparó a partir de la hidrogenación parcial de fenil propiolato de etilo, utilizando el catalizador de Lindlar, quinolina como aditivo y una mezcla hexano/hexeno (7/2, v/v) como solvente [6]. En un balón de fondo redondo y con desprendimiento lateral se mezclaron 62 mmol de fenil propiolato de etilo (98%, Aldrich), 86 mmol de quinolina (98%, Aldrich), 3,6 g de catalizador Lindlar (5%p/p Pd/CaCO₃, Aldrich), 420 mL de hexano (98%, Merck) y 120 mL de hexeno (97%, Aldrich). La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo 1 atmósfera de presión de hidrógeno. El seguimiento de la reacción se llevó a cabo analizando muestras cada 15 minutos por cromatografía gaseosa (GC). Se utilizó un cromatógrafo de gases 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 diámetro interno, 50 m de longitud y 1,20 μm de espesor. La reacción se suspendió antes que el fenil propiolato de etilo se consumiera totalmente (95% de conversión), después de lo cual el catalizador se separó por filtración y el líquido obtenido se guardó para la posterior recuperación del producto. La recuperación del producto consistió de extracciones sucesivas con el objeto de eliminar la

espectroscopia en la región ultravioleta (DRS Uv-Vis) y análisis termogravimétrico (TGA). En la tercera etapa el catalizador de Jacobsen (Cloruro de N,N'-bis(3,5-di-ter-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamina-manganeso(III)), se obtuvo por tratamiento del ligando de salen (previamente sintetizado) con acetato de manganeso tetrahidratado (fuente de manganeso) y cloruro de litio (fuente de cloruro). En un procedimiento típico, una mezcla de 1,83 mmol del ligando de salen y 25 mL de etanol absoluto se calentó bajo reflujo durante 20 minutos en un balón de tres bocas provisto con agitación magnética. Luego se adicionaron 3,66 mmol de acetato de manganeso. La mezcla resultante se calentó bajo reflujo por 30 minutos más, luego se adaptó una tubería de plástico al balón y se hizo burbujear aire dentro de la solución a una velocidad baja, mientras que el calentamiento bajo reflujo se mantuvo por

1 hora más. Posteriormente, se retiró la tubería, se adicionaron 5,29 mmol de cloruro de litio y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo por aproximadamente 30 minutos. Posteriormente, la mezcla se transfirió a un balón de fondo redondo de 100 mL y se removió el solvente en un rotoevaporador. El sólido obtenido se disolvió en 25 mL de diclorometano, se lavó dos veces con agua destilada y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio adicionando aproximadamente 30 mL de heptano. El diclorometano (pero no el heptano) se removió por roto-evaporación. La mezcla obtenida se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos, el sólido se recuperó por filtración al vacío, se secó a temperatura ambiente y se caracterizó por FT-IR, DRS UV-VIS y DTG. La figura 3 ilustra la ruta seguida para la obtención del catalizador de Jacobsen.

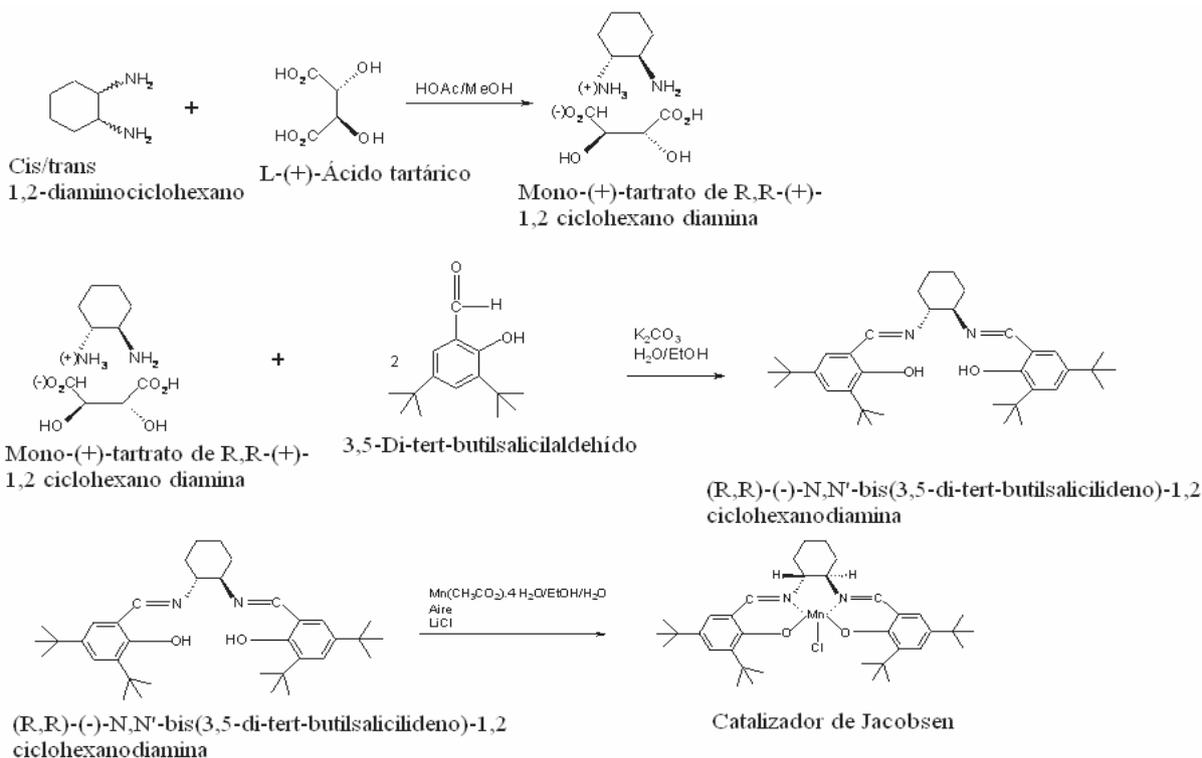


Figura 3 Reacciones involucradas en la preparación del catalizador de Jacobsen

Ensayos catalíticos

Los ensayos catalíticos se realizaron siguiendo un procedimiento similar al reportado previamente [16]. En un balón de fondo redondo con tres bocas, se mezcló *cis*-cinamato de etilo (0,25 mmol, 0,0495 g), el catalizador de Jacobsen (0,05 mmol, 0,0268 g), bicarbonato de sodio (1,2 mmol, 0,1008 g) y 4 mL de acetona (solución A). Por otro lado, la cantidad de Oxone® (KHSO₅ como componente activo) requerida se disolvió en 20 mL de agua desionizada (solución B). La solución B se adicionó lentamente a la solución A (aproximadamente 30 minutos), manteniendo agitación magnética continua y el pH en un rango entre 7,5-8, con una solución acuosa de NaHCO₃ (5 %p/p). Después de la adición total de la solución B, se suspendió la agitación magnética y las fases líquida y sólida se separaron por centrifugación o filtración. A partir de la fase líquida, los productos de reacción se recuperaron por extracción con acetato de etilo (10 mL). De las dos fases líquidas formadas, la fase acuosa se descartó, la fase orgánica se concentró al vacío y se analizó por GC utilizando una columna capilar Chirasil

dex (0,25 mm de diámetro y 50 m de longitud) y un detector FID. La temperatura de la columna se mantuvo a 140 °C por 1 hora y el detector y el inyector se mantuvieron a 300 °C. La fase sólida (compuesta por el catalizador recuperado y sales inorgánicas) se lavó con suficiente cantidad de agua con el fin de eliminar las sales inorgánicas. El sólido obtenido (catalizador) se secó a 40 °C, se pesó y se analizó por espectroscopia infrarroja (FT-IR). Finalmente, se disolvió en acetona antes de reutilizarlo. El grado de recuperación del catalizador se estimó como la diferencia entre el peso del catalizador inicial y el recuperado. La figura 4 ilustra el esquema de la reacción catalítica. La actividad catalítica se expresó en términos de la conversión de *cis*-cinamato de etilo, la selectividad a *cis/trans*-fenil glicidato de etilo y el exceso enantiomérico (ee) para el *cis*-epóxido mayoritario ((2R,3R)-*cis*-3-fenilglicidato de etilo) y ee para el *trans*-epóxido mayoritario ((2R,3S)-*trans*-3-fenilglicidato de etilo). La configuración óptica de los epóxidos mayoritarios tanto para *cis*-epóxido como para *trans*-epóxido se asignó por comparación con aquellos reportados por Katsuki y colegas [17].

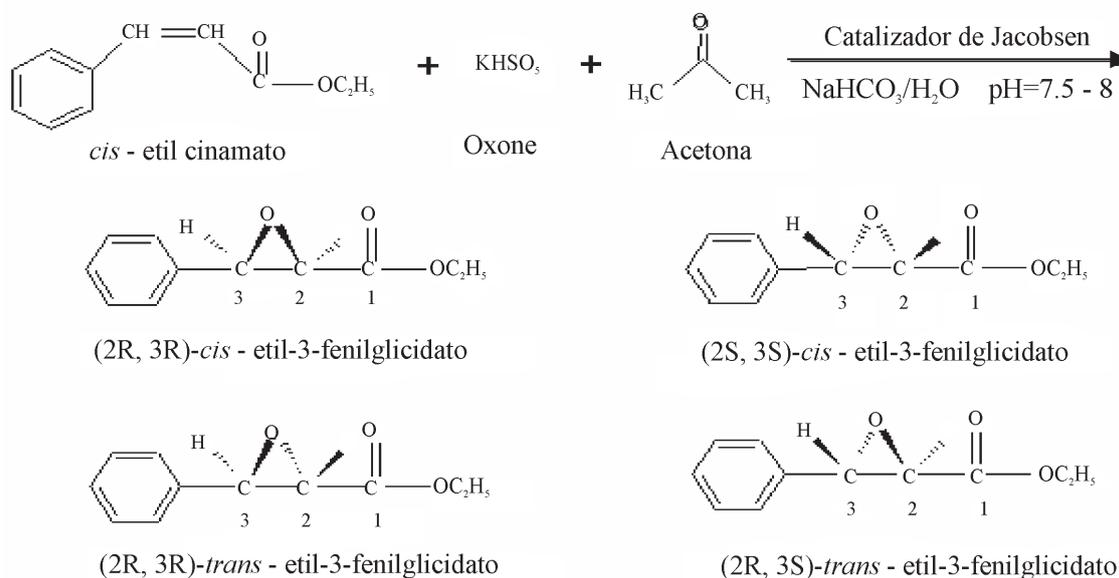


Figura 4 Epoxidación enantioselectiva de *cis*-cinamato de etilo utilizando el catalizador de Jacobsen y DMD preparado *in situ* como agente oxidante

Resultados y discusión

Caracterización del catalizador de Jacobsen

FT-IR

Los espectros FT-IR se presentan en la figura 5. La señal característica del ligando de salen aparece a 1645 cm^{-1} [18]. Esta señal se atribuye a la vibración de los enlaces que forma el grupo imina (C=N). Después de la complejación del metal, esta señal se desplaza hacia la derecha a 1621 cm^{-1} , indicando que el átomo de nitrógeno del grupo imina está coordinando al átomo de manganeso. Adicionalmente, la presencia de una nueva banda a 480 cm^{-1} en el complejo de salen de Mn(III) confirma la coordinación del átomo de nitrógeno en esta región asignable a la vibración $\nu(\text{Mn-N})$. La vibración de estiramiento asignada al grupo CO en el espectro FT-IR del ligando de salen (1284 cm^{-1}) se desplaza a un número de onda menor (1257 cm^{-1}) en el espectro FT-IR del complejo de salen de Mn(III), lo cual se asocia con la coordinación del átomo de oxígeno a manganeso. Este resultado sugiere que los grupos OH del ligando de salen participan en la formación del complejo de salen de Mn(III). Otra banda importante relacionada con la formación del complejo de salen de Mn(III), es la aparición de una señal ubicada a 1540 cm^{-1} . El catalizador de Jacobsen preparado en nuestro laboratorio, muestra esta señal, la cual está ausente en el ligando de salen. De esta manera, se confirma la obtención del catalizador de Jacobsen.

Espectroscopía ultravioleta en la región visible (UV-vis)

La figura 6 muestra los espectros UV-vis del ligando de salen y del catalizador de Jacobsen, respectivamente. El espectro del ligando de salen muestra las bandas de absorción típicas a aproximadamente 305 nm y 338 nm , las cuales son atribuibles a las bandas de transferencia de carga $\pi\text{-}\pi^*$ y $n\text{-}\pi^*$, respectivamente (figura 6a) [19]. La primera banda se relaciona con los anillos de benceno y la segunda con los grupos imina. Después de la complejación del ligando de salen con mangane-

so, estas bandas cambian a 348 nm y 389 nm (figura 6b). Adicionalmente, cerca a 520 nm se obtiene una banda muy débil asociada con la transición d-d de los iones de manganeso [19].

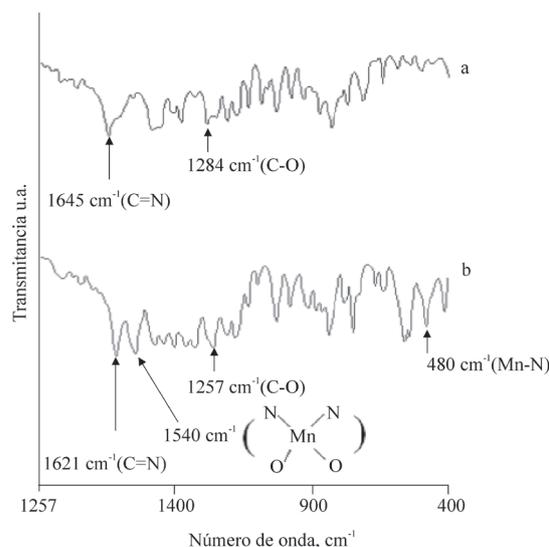


Figura 5 Espectros FT-IR: (a) ligando de salen; (b) catalizador de Jacobsen

Análisis termogravimétrico (TGA)

En la figura 7 se muestran los perfiles TGA para el ligando de salen y el catalizador de Jacobsen, respectivamente. El ligando de salen se descompone a 305°C aproximadamente, mientras que en el catalizador de Jacobsen esta temperatura es de 320°C . Adicionalmente, el catalizador de Jacobsen presenta un residuo inquemable, el cual se debe a la formación de óxidos de manganeso. Estos resultados concuerdan con los reportados por Frunza y colaboradores [20]. Adicionalmente, el catalizador de Jacobsen presenta otras temperaturas de menor descomposición a 401°C y 470°C asociadas con los grupos orgánicos más estables (grupos *tert*-butilo) [20].

La similitud que presentaron los espectros y el perfil termogravimétrico de este material con aquellos realizados a una muestra comercial del catalizador de Jacobsen confirman la pureza y la identidad química del catalizador sintetizado.

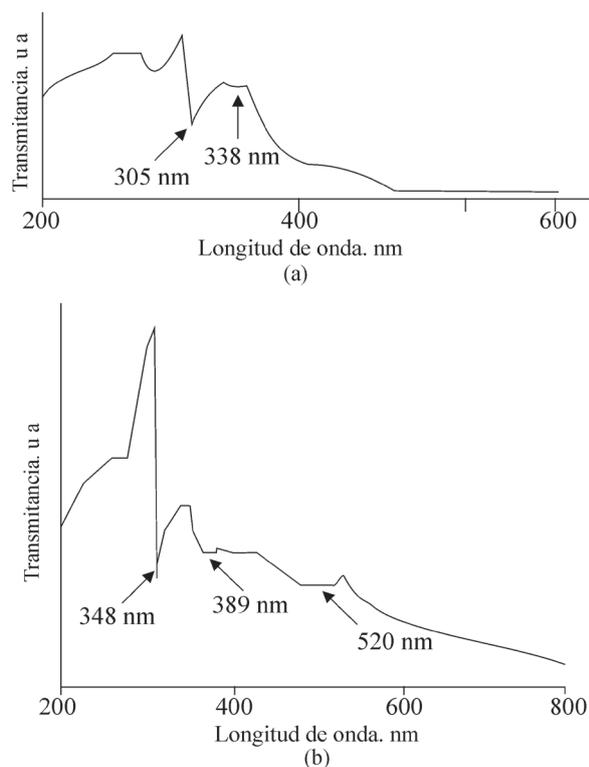


Figura 6 Espectros DRS UV-vis: (a) ligando de salen; (b) catalizador de Jacobsen

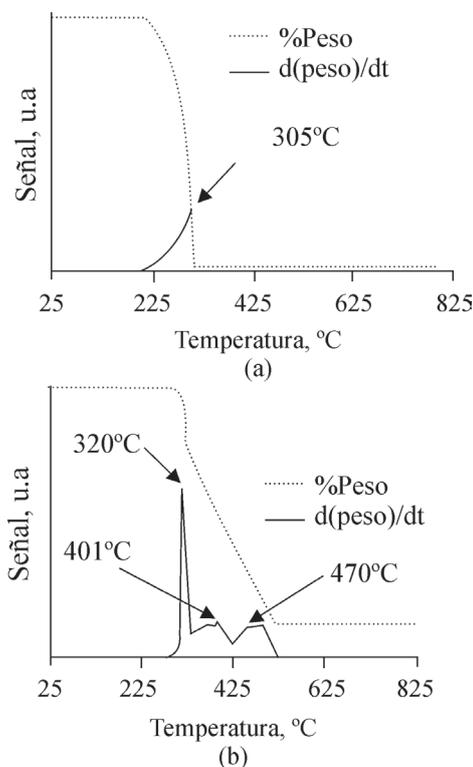


Figura 7 Perfiles TGA de: (a) ligando de salen; (b) catalizador de Jacobsen.

Tabla 1 Resultados de actividad catalítica

Oxone®/ cis-cinamato de etilo (mmol/mmol)	C^b (%)	S^c (%)	Relación cis/trans epóxidos^d	ee^{cis} (%)^e	ee^{trans} (%)^f
0,5	16	80	3,9	75	63
1,0	20	85	4,5	87	72
1,5	22	83	4,3	83	72
2,0	21	75	4,0	80	65

^aCondiciones de reacción: *cis*-cinamato de etilo = 0,25 mmol; Oxone® (KHSO₅) = 0,5-2,0 mmol (1-4 mmol); catalizador = 0,05 mol; NaHCO₃ = 1,2 mmol; acetona = 4 mL; agua = 4 mL; pH entre 7,5-8,0 por medio de una solución acuosa de NaHCO₃ (5 %p/p); temperatura ambiente.
^bconversión de *cis*-cinamato de etilo. ^cselectividad a *cis/trans*-fenil glicidato de etilo. ^drelación molar. ^eexceso enantiomérico a (2R,3R)-*cis*-fenilglicidato de etilo. ^fexceso enantiomérico a (2R,3S)-*trans*-fenilglicidato de etilo.

El aumento del tiempo y de la temperatura de reacción no tuvo un efecto positivo sobre la actividad catalítica. Se observó que al aumentar el tiempo de reacción (después de la adición total de la solución acuosa de Oxone®), el catalizador

sufrió un cambio de color desde su color típico (marrón intenso) hasta un color amarillo. Este cambio de color nos sugirió que el catalizador se degradaba por acción de las condiciones del medio de reacción. Esto se confirmó a partir del es-

pectro FT-IR aplicado al catalizador recuperado, en donde no se observaron las bandas típicas del catalizador fresco. Por otro lado, se conoce que la inducción asimétrica de catalizadores basados en complejos de salen de metal disminuye al aumentar la temperatura de reacción [9, 10]. Con el fin de explicar la recuperación del catalizador durante la reacción, se decidió evaluar la solubilidad del catalizador en varios solventes de manera similar a como se realizan las pruebas catalíticas. En este caso a una solución del catalizador disuelto en el solvente (0,02g/5mL) se adicionó lentamente una solución acuosa de NaHCO_3 (5 %p/p). Los solventes utilizados fueron: acetona, acetonitrilo, tolueno y diclorometano. La selección de estos solventes se basó en su uso frecuente en reacciones de epoxidación [12]. Cuando se utilizó acetona como solvente, se observó la precipitación de un sólido de color blanco, el cual corresponde a NaHCO_3 y la formación de un sólido suspendido de color café, el cual corresponde al catalizador de Jacobsen mezclado con bicarbonato de sodio (figura 9A). Las fases sólida y líquida se separaron fácilmente por filtración (figura 10). Como se puede ver en la figura 10B la solución líquida fue prácticamente incolora, lo cual sugiere la recuperación total del catalizador. El catalizador se recuperó de la fase sólida (figura 10A) al disolver las sales inorgánicas en agua. En los demás casos el catalizador permaneció soluble en el solvente (figura 9B, 9C y 9D), lo cual se evidencia por la coloración marrón de la fase orgánica.

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos durante los experimentos de reutilización. El grado de recuperación del catalizador se estimó a partir del peso inicial y el recuperado. Como se puede ver en la tabla 2, se lograron recuperaciones casi completas durante la reutilización. Se ha establecido que el NaHCO_3 proporciona un medio ligeramente básico para la formación de DMD [21]. En este trabajo se encontró que la adición de NaHCO_3 (5% p/p acuoso) después de finalizada la reacción, promueve aún más la precipitación del catalizador. La tabla 2 muestra también una leve pérdida de la actividad catalítica durante los experimentos de reuso.

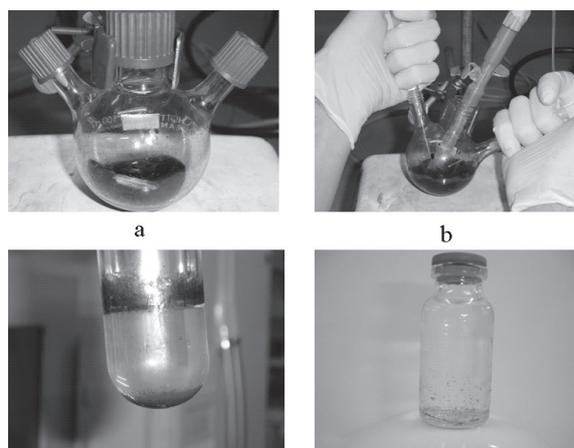


Figura 8 Recuperación del catalizador: (a) mezcla inicial; (b) durante la reacción; (c) después de reacción; (d) enfriamiento de la fase líquida a 0°C.

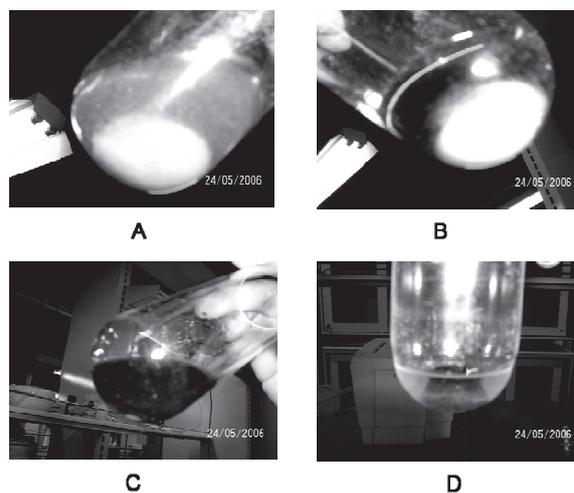


Figura 9 Prueba de separación del catalizador de Jacobsen utilizando varios solventes: A. acetona; B. acetonitrilo; C. tolueno; D. diclorometano



Figura 10 Fases separadas obtenidas al adicionar una solución acuosa de NaHCO_3 a una solución del catalizador en acetona: A. fase sólida; B. fase líquida

Para conocer las causas de la pérdida de actividad catalítica, se decidió realizar un seguimiento a la estructura química del catalizador reutilizado por análisis FT-IR. La figura 11 muestra los espectros del catalizador fresco y reutilizado tres veces. Como se puede observar, los espectros del catalizador reutilizado y el catalizador fresco son casi similares. Además, las principales señales atribuidas a la complejación del manganeso por el ligando de salen (señales a 1621 cm⁻¹ y 1540 cm⁻¹) se conservan a través del reuso. También se retiene la señal atribuida a al enlace C-O y muy

levemente se distingue la señal atribuida al enlace Mn-N [22]. Aunque análisis de Mn por absorción atómica no evidenció la presencia de este metal en la fase líquida que contiene los productos de reacción, la tabla 2 nos muestra que un porcentaje muy bajo de catalizador no se pudo recuperar. Estos resultados sugieren que la pérdida de actividad catalítica en los experimentos de reuso se debe posiblemente a la pérdida física de catalizador durante su recuperación y a la desmetalización de Mn desde el complejo de salen, más que a la degradación oxidativa del catalizador.

Tabla 2 Resultados del grado de recuperación del catalizador y actividad catalítica del catalizador reutilizado^a

Número de uso (Porcentaje de recuperación, %) ^b	C (%)	S (%)	Relación <i>cis/trans</i> -epóxidos	ee _{cis} (%)	ee _{trans} (%)
1 (99)	20	85	4,5	87	72
2 (98)	12	80	4,0	76	52
3 (97)	7	80	4,2	73	50
4 (97)	5	82	4,0	70	50

^aUtilizando las mismas condiciones de reacción que en la tabla 1 con Oxone®(KHSO₅)= 1 mol. ^bporcentaje de recuperación = ((peso de catalizador inicial-peso de catalizador recuperado)/(peso de catalizador inicial))× 100 %

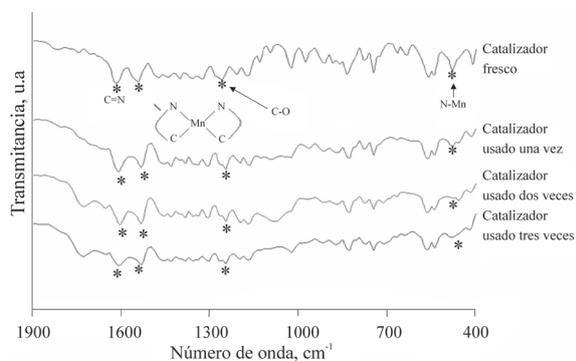


Figura 11 Espectros FT-IR del catalizador fresco y reutilizado: a. catalizador fresco, b. catalizador utilizado una vez, c. catalizador utilizado dos veces, d. catalizador utilizado tres veces

Conclusiones

La epoxidación enantioselectiva de *cis*-cinamato de etilo utilizando el catalizador de Jacobsen

se efectuó en fase homogénea, utilizando DMD preparado *in situ* como la fuente de oxígeno. Bajo estas condiciones de reacción la mayor parte del catalizador homogéneo se puede recuperar. El resto de catalizador se logró recuperar enfriando la fase líquida a 0 °C. La reutilización del catalizador condujo a una disminución de la actividad catalítica inicial, lo que se asocia principalmente con la desmetalización progresiva de Mn en lugar de la degradación oxidativa del ligando de salen. La pérdida física de catalizador también pudo contribuir en la reducción de la actividad catalítica.

Agradecimientos

Los autores expresamos nuestros más sinceros agradecimientos al comité técnico para el desarrollo de la investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia por la financiación de este trabajo a través del proyecto de menor cuantía MC05-4.

Referencias

- H. Caner, E. Groner, L. Levy. "Trends in the development of chiral drugs". *Drug. Discov. Today*. Vol. 9. 2004. pp. 105-110.
- H. U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder. "Applied homogeneous catalysis by organometallic complexes". *Current Science*. Vol. 78. 2000. pp. 1336-1344.
- C. Bonini, G. Righi. "A critical outlook and comparison of enantioselective oxidation methodologies of olefins". *Tetrahedron*. Vol. 58. 2002. pp. 4981-5021.
- R. Kureshy, I. Ahmad, N. Khan, S. Abdi, K. Pathak, R. Jasra. "Chiral Mn(III) salen complexes covalently bonded on modified MCM-41 and SBA-15 as efficient catalysts for enantioselective epoxidation of nonfunctionalized alkenes". *Journal of Catalysis*. Vol. 238. 2006. pp. 134-141.
- J. F. Larrow, E. N. Jacobsen. "Asymmetric Processes Catalyzed by Chiral (Salen)Metal Complexes". *Topics Organomet. Chem*. Vol. 6. 2004. pp. 123-152.
- L. Deng, Y. Furukawa, E. N. Jacobsen, L. E. Martinez. "Enantioselective catalytic epoxidation of cinnamate esters". *Tetrahedron*. Vol. 50. 1994. pp. 4323-4334.
- R. Croteau, T. Horiguchi, C. D. Rithner, R. M. Williams. "Studies on taxol biosynthesis. Preparation of 5acetoxytaxa-4(20),11-dien-2a,10b-diol derivatives by deoxygenation of a taxadiene tetra-acetate obtained from Japanese yew". *Tetrahedron*. Vol. 59. 2003. pp. 267-273.
- J. Hutchings, P. Mc. Morn. "Heterogeneous enantioselective catalysts: strategies for the immobilization of homogeneous catalysts". *Chem. Soc. Rev*. Vol. 33. 2004. pp. 108-122.
- H. Q. Ge, Z. M. Liu, K. X. Su, Q. H. Xia., C. P. Ye. "Advances in homogeneous and heterogeneous catalytic asymmetric epoxidation". *Chem. Rev*. Vol. 105. 2005. pp. 1603-1662.
- C. Baleizão, H. García. "Chiral Salen Complexes: an overview to recoverable and reusable homogeneous and heterogeneous catalysts". *Chem. Rev*. Vol. 106. 2006. pp. 3987-4043.
- R. Raja, J. M. Thomas. "Catalytic significance of organometallic compounds immobilized on mesoporous silica: economically and environmentally important examples". *J. Organomet. Chem*. Vol. 689. 2004. pp. 4110-4124.
- A. S. C. Chan, Q.H. Fan, Y.M. Li. "Recoverable catalysts for asymmetric organic synthesis". *Chem. Rev*. Vol. 102. 2002. pp. 3385-3466.
- X. R. Bu, A. Gaquere, F. L. Hsu, S. Liang. "The readily available tert-pentyl group as a most effective simple directing group for asymmetric synthesis: a case study on Salen-Mn(III)-catalyzed epoxidation". *Tetrahedron: Asymm*. Vol. 13. 2002. pp. 2089-2093.
- C. Baleizão, A. Corma, H. García, B. Gigante, M. J. Sabater. "On the activity of chiral chromium salen complexes covalently bound to solid silicates for the enantioselective epoxide ring opening". *Appl. Catal A: Gen*. Vol. 228. 2002. pp. 279-288.
- J. A. Cubillos, W. F. Hoelderich. "Jacobsen's catalyst anchored on Al-MCM-41 and NH₂ group modified Si-MCM-41 as heterogeneous enantioselective epoxidation catalysts using in situ generated dimethyldioxirane as oxidant". *Rev. Fac. Ing. Univ. Antioquia*. Vol. 41. 2007. pp. 31-47.
- J. A. Cubillos. *Heterogeneous asymmetric epoxidation of cis-ethyl cinnamate over Jacobsen's catalyst immobilized in inorganic porous materials*. PhD thesis. RWTH-Aachen university. Aachen-Germany. 2005. pp. 115-116.
- R. Irie, T. Katsuki, Y. Shinoda, T. Takeda. "Ru-Salen Catalyzed Asymmetric Epoxidation: Photoactivation of Catalytic Activity". *Synlett*. Vol. 7. 1999. pp. 1157-1159.
- A. H. Amin, B. Bahramian, V. Mirkhani, M. Moghadam. "Water-soluble manganese(III) salen complex as a mild and selective catalyst for oxidation of alcohols". *Appl. Catal A*. Vol. 315. 2006. pp. 52-57.
- P. Ratnasamy, L. Saskia, D. Srinivas. "Chemo-, regio- and stereo-selective aerial oxidation of limonene to the endo-1,2-epoxide over Mn(Salen)-sulfonated SBA-15". *Appl. Catal A*. Vol. 309. 2006. pp. 144-154.
- R. Fricke, L. Frunza, E. Höft, H. Kosslick, H. Landmesser. "Host/guest interactions in nanoporous materials I. The embedding of chiral salen manganese(III) complex into mesoporous silicates". *J. Mol. Catal A*. Vol. 123. 1997. pp. 179-187.
- S. J. Ruzskay, K. S. Webb. "Oxidation of aldehydes with Oxone® in aqueous acetone". *Tetrahedron*. Vol. 54. 1998. pp. 401-410.
- B. Bahramian, V. Mirkhani, M. Moghadam, A. H. Amin. "Water-soluble manganese(III) salen complex as a mild and selective catalyst for oxidation of alcohols". *Appl. Catal. A*. Vol. 315. 2006. pp. 52-57.