

Estudio de la reacción de hidroformilación de sustratos orgánicos con catalizadores de rodio (I)

Alfonso Polo Ortiz

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**ESTUDIO DE LA REACCION DE
HIDROFORMILACION DE SUSTRATOS
ORGANICOS CON CATALIZADORES DE
RODIO(I)**

R. 751.457

Memoria presentada en el
Departament de Química de la
Facultat de Ciències Químiques de
Tarragona, para aspirar al grado de
Doctor en Química por

ALFONSO POLO ORTIZ

Tarragona, Noviembre 1990





Carmen Claver Cabrero y Sergio Castellón Miranda, Profesores Titulares
del Departamento de Química de la Universidad de Barcelona,

CERTIFICAN

Que el presente trabajo "Estudio de la reacción de hidroformilación de
sustratos orgánicos con catalizadores de rodio(I)", que presenta
D. Alfonso Polo Ortiz para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas,
ha estado realizado bajo nuestra dirección, en los laboratorios de este
Departamento.

Tarragona, 10 de Octubre de 1990

Firmado:

Carmen Claver

Sergio Castellón

El presente trabajo ha sido desarrollado durante el periodo de Marzo de 1987 a Mayo de 1990 en los laboratorios del Departament de Química de la Facultat de Ciències Químiques de Tarragona, como becario del Plan de Formación de Personal Investigador, y en el marco del proyecto de investigación "síntesis de nucleósidos betaínicos" subvencionado por la DGICYT, proyecto nº PB86-0137-C02-01.

Deseo expresar mi agradecimiento:

En primer lugar a los Drs. Carmen Claver y Sergio Castellón, directores de esta Tesis, por sus constantes estímulos y valiosos consejos que han hecho posible este trabajo. A ellos también por la ayuda prestada en la realización de esta Memoria.

A los Drs. Julio Real y Juan Carlos Bayón de la Universitat Autònoma de Barcelona por su colaboración en la síntesis y caracterización de los compuestos organometálicos presentados en esta Memoria, así como por tantas fructíferas discusiones.

Al Dr. Claudio Bianchini del Istituto per lo Studio della Stereochimica ed Energetica dei Composti di Coordinazione por su buena disposición y acogida durante el periodo que estuve allí.

A los Drs. Guillermo Müller de la Universitat de Barcelona y Piero Frediani de la Università degli Studi di Firenze por poner a mi disposición sus equipos de alta presión.

Al Dr. Carlo Mealli del Istituto per lo Studio della Stereochimica ed Energetica dei Composti di Coordinazione por la determinación de la estructura cristalina por difracción de rayos X que figura en la presente Memoria.

A todos los profesores y compañeros, tanto del Departament de Química de la Facultat de Tarragona como del Istituto per lo Studio della Stereochimica ed Energetica dei Composti di Coordinazione, que han contribuído con sus consejos a la realización de este trabajo.

A mis Padres

INDICE

1.	INTRODUCCION	1
2.	INSTALACIONES Y REACTORES	17

DISCUSION DE RESULTADOS 31

3.	COMPUESTOS DINUCLEARES DE RODIO(I) CON PUENTE AMINOTIOLATO Y AMONIOTIOLATO	33
----	--	----

3.1	$[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$	37
-----	--	----

	Preparación	37
--	-------------	----

	Estructura cristalina	39
--	-----------------------	----

	Reactividad frente a monóxido de carbono	42
--	--	----

3.2	$[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2\text{A}_2$ A = Br, PF ₆	47
-----	--	----

	Preparación	47
--	-------------	----

	Reactividad frente a monóxido de carbono	47
--	--	----

4.	ACTIVIDAD CATALITICA DE COMPUESTOS DINUCLEARES DE RODIO (I) CON PUENTE AMINOTIOLATO Y AMONIOTIOLATO	53
----	---	----

4.1	$[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$	57
-----	--	----

	Recuperación de las especies metálicas	66
--	--	----

4.2	$[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2\text{A}_2$ A=Br, PF ₆	69
-----	--	----

5.	ESTUDIO DE LA REACCION DE HIDROFORMILACION DE ETERES INSATURADOS	71
5.1	Hidroformilación de dihidropiranos	79
5.2	Hidroformilación de dihidrofuranos	91
	El problema de la regioselectividad	102
	- Efecto del ligando auxiliar	103
	- Efecto del exceso de ligando auxiliar	105
	- Efecto de la temperatura	106
	- Efecto de la presión total	108
	- Efecto de la relación sustrato/catalizador	108
	- Efecto de la relación CO/H ₂	110
5.3	Hidroformilación de éteres alílicos	113
	Preparación de sustratos	113
	Resultados de hidroformilación	114
5.4	Hidroformilación de glucales	121
	Preparación de sustratos	123
	Resultados de hidroformilación	128
	- 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal	128
	- 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucal	141
	- 3,4,6-tri-O-metil-D-glucal	156
	- 3,4,6-tri-O-(<i>terc</i> -butildimetilsilil)-D-glucal	163
	El problema de la regio y estereoselectividad	175
	PARTE EXPERIMENTAL	187
6.	TECNICAS EXPERIMENTALES	189
6.1	Síntesis	191
6.2	Técnicas instrumentales	193
6.3	Técnicas de trabajo a presión	209
	Operaciones previas	209
	Ensayos a presión constante. Técnica 1	209

Extracción de muestras. Técnica 2	215
Ensayos con reactor cerrado	216
- Técnica 3.1. Reactor con entrada de líquidos por succión	217
- Técnica 3.2. Reactor con entrada de líquidos por inyección	220
- Técnica 3.3 Reactor con agitación por balanceo	222
7. PREPARACION DE PRECURSORES DE CATALIZADOR	225
8. COMPUESTOS DINUCLEARES DE RODIO(I) CON PUENTE AMINOTIOLATO Y AMONIOTIOLATO.	235
8.1 $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$	237
Preparación	237
Reactividad frente a monóxido de carbono	240
8.2 $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2\text{A}_2$ A = Br, PF ₆	245
Preparación	245
Reactividad frente a monóxido de carbono	246
9. ACTIVIDAD CATALITICA DE COMPUESTOS DINUCLEARES DE RODIO (I) CON PUENTE AMINOTIOLATO Y AMONIOTIOLATO	249
9.1 $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$	251
Seguimiento de la reacción	252
Ensayos consecutivos	254
Recuperación de las especies metálicas	255
- Precipitación de las especies metálicas	256
- Recuperación y reutilización de las especies metálicas	256
9.2 $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2\text{A}_2$ A=Br, PF ₆	257

10. ESTUDIO DE LA REACCION DE HIDROFORMILACION DE ETERES INSATURADOS	259
10.1 Preparación de ligandos auxiliares	261
10.2 Hidroformilación de dihidropiranos	263
Ensayos a baja presión	263
Ensayos a alta presión	265
10.3 Hidroformilación de dihidrofuranos	267
2,3-dihidrofurano	267
- Ensayos a baja presión	267
- Ensayos a alta presión	269
2,5-dihidrofurano	270
- Ensayos a baja presión	270
- Ensayos a alta presión	272
Seguimiento de la reacción	274
Ensayos consecutivos	274
Isomerización 2,3-dihidrofurano/2,5-dihidrofurano	278
Preparación de aldehídos	280
10.4 Hidroformilación de 3,4-dihidro-4,4-dimetil-2H-piran-2-ona	283
10.5 Hidroformilación de éteres alílicos	285
Preparación de sustratos	285
Ensayos catalíticos	291
10.6 Hidroformilación de glucales	295
Preparación de sustratos	295
Ensayos catalíticos	307
- 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal	307
- 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucal	310
- 3,4,6-tri-O-metil-D-glucal	312
- 3,4,6-tri-O-(<i>terc</i> -butildimetilsilil)-D-glucal	313
10.7 Recuperación de especies metálicas	315
11. PREPARACION Y ACTIVIDAD CATALITICA DEL RhCl(CO) (P(O ^t BuPh) ₃) ₂	317
Preparación	319
Ensayos catalíticos	322

CONCLUSIONES

325

BIBLIOGRAFIA

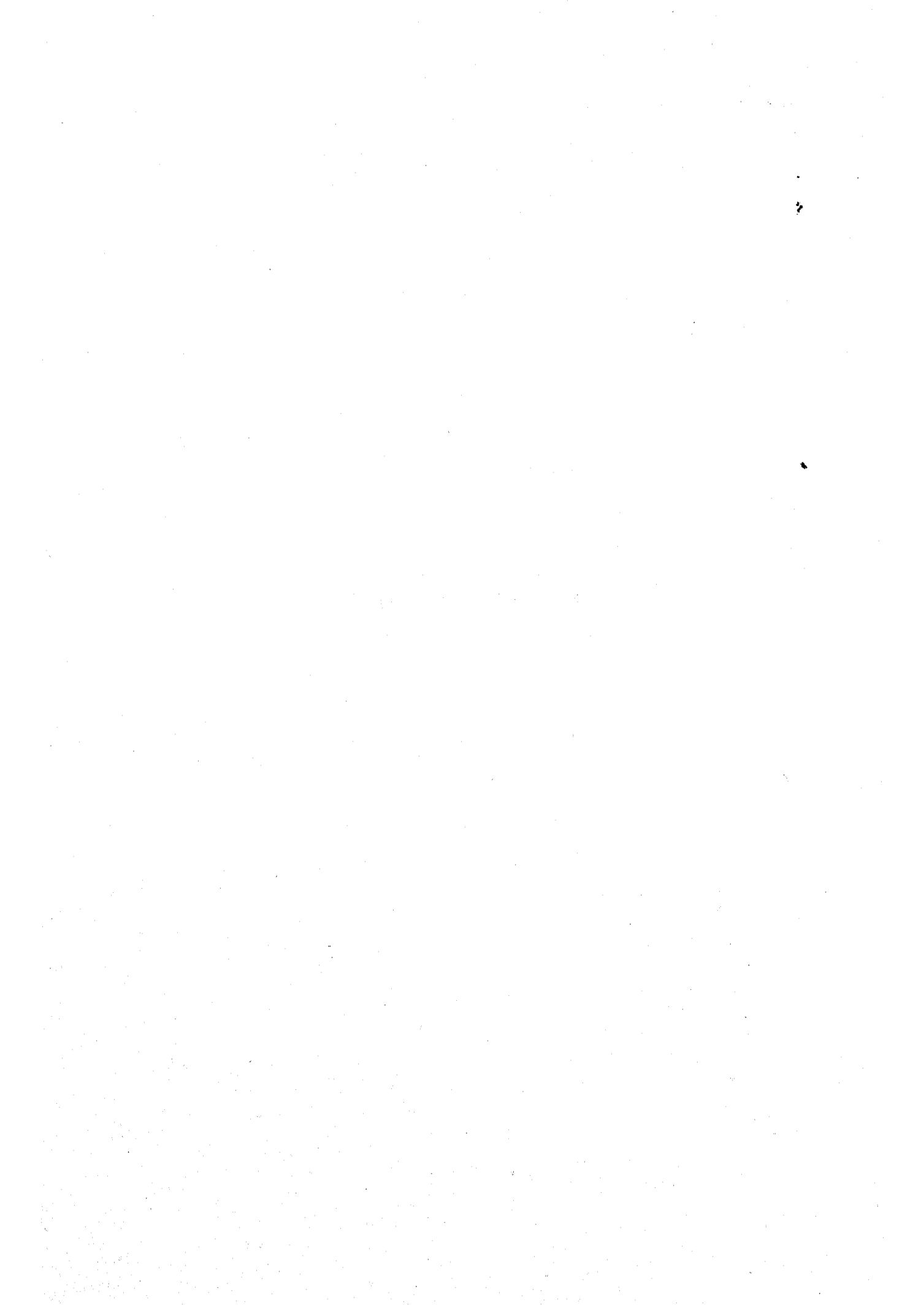
331

RELACION DE ABREVIATURAS

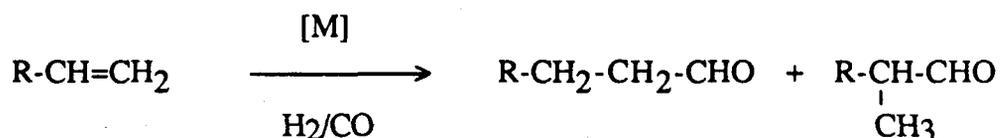
COD	1,5-ciclooctadieno
PPh ₃	trifenilfosfina
P(OPh) ₃	trifenilfosfito
P(OMe) ₃	trimetilfosfito
P(O ^t BuPh) ₃	tri(<i>orto-terc</i> -butilfenil)fosfito
TPP	1,2,5-trifenilfosfol
DMAD	acetileno dicarboxilato de dimetilo
2,3-DHF	2,3-dihidrofurano
2,5-DHF	2,5-dihidrofurano
THF-2-CHO	tetrahidrofurano-2-carbaldehído
THF-3-CHO	tetrahidrofurano-3-carbaldehído
THP-2-CHO	tetrahidropirano-2-carbaldehído
THP-3-CHO	tetrahidropirano-3-carbaldehído
THP-2-OH	tetrahidropirano-2-metanol



1. INTRODUCCION



La hidroformilación de olefinas para dar los correspondientes aldehídos lineal y ramificado es desde el punto de vista industrial el proceso más importante de la catálisis homogénea 1-3.



Desde el descubrimiento de esta reacción por O. Roelen en 1938 en los laboratorios de Rurchemie ⁴ este proceso ha sido ampliamente estudiado y varios metales han sido utilizados como catalizadores.

Los catalizadores más frecuentemente utilizados en procesos industriales son los de cobalto y de rodio, especialmente el $\text{RhH(CO)(PPh}_3\text{)}_3$, que en la actualidad es prácticamente el único catalizador utilizado en la industria para la hidroformilación a baja presión de propeno para dar butanal (BASF, SHELL, UNION CARBIDE). En la práctica se utiliza una sal de rodio que en condiciones de hidroformilación y mediante adición de fosfina conduce al mencionado catalizador ⁵. Las presiones utilizadas son de 15-30 bar y la temperatura en torno a 100 °C.

La producción anual de sustancias obtenidas mediante la reacción de hidroformilación es de 5×10^6 toneladas/año de las cuales aproximadamente el 60% son de butanal.

El butanal en sí mismo sólo se suele utilizar como disolvente, pero es un importante producto intermedio en diferentes procesos. Las reacciones más frecuentes a que se

somete el butanal son: crotonación, hidrogenación para dar butanol y condensación para dar 2-etilhexanal, el cual se utiliza como plastificante. Los procesos actualmente en curso en las plantas industriales conducen a un 75-80 % de aldehído lineal (butanal) y 12-20 % de aldehído ramificado (isobutanal), si bien en un futuro próximo la producción de isobutanal, hasta el momento producto secundario, puede pasar a ser el objetivo principal debido al creciente interés en el neopentilglicol que se obtiene por condensación de isobutanal y formaldehído ⁶.

La síntesis del hidruro carbonil tris-trifenilfosfina rodio(I) $[RhH(CO)(PPh_3)_3]$, fué publicada en 1965 ⁷ y se utilizó industrialmente por primera vez en 1971, gracias a la asociación de tres compañías: Union Carbide Corp., Davy Powergas y Johnson Matthey & Co Ltd., dando lugar a la patente de G. Wilkinson de 1965 ⁸. En este proceso se requieren bajas concentraciones de rodio, la hidrogenación del propeno es del orden del 3-5 % y se obtienen altas relaciones de butanal/isobutanal.

Este proceso industrial es interesante desde el punto de vista económico y sintético, debido al bajo costo de los reactivos, ya que las olefinas son productos importantes de craking del petróleo y la mezcla gaseosa de monóxido de carbono e hidrógeno es el conocido "gas de síntesis". Sin embargo, a parte de este proceso industrial hoy día bien conocido, hay otras razones que justifican el gran interés que esta reacción ha despertado entre los investigadores durante las dos últimas décadas, como son:

- La posibilidad de formar fácilmente un enlace carbono-carbono y obtener intermedios de síntesis con un átomo de carbono más en la cadena carbonada.
- La versatilidad sintética de la función aldehído resultante, que permite mediante reacciones bien conocidas, la preparación de un gran número de derivados.

Así, a partir de 1970 se desarrolla una gran actividad investigadora en torno a la reacción de hidroformilación orientada principalmente en tres direcciones:

- nuevos complejos metálicos activos en hidroformilación
- modificación de sistemas conocidos de cara a conseguir mejores conversiones y selectividades.
- hidroformilación de nuevos sustratos, normalmente olefinas sencillas diferentemente funcionalizadas.

Catalizadores Metálicos

O. Roelen desarrolló sus trabajos utilizando como catalizador el octacarbonilo de cobalto $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. Sin embargo, después se intentaron utilizar nuevos catalizadores basados en otros metales de transición, tales como rodio, platino, rutenio, hierro, manganeso, níquel, paladio, osmio e iridio ^{1,9}.

Anteriormente se ha comentado que los catalizadores de rodio y cobalto han sido los más ampliamente utilizados industrialmente. El cobalto presenta la ventaja de que con un bajo coste da lugar a buenas actividades. No obstante, el rodio ha sido normalmente el metal preferido en razón de las suaves condiciones de reacción requeridas y de la mayor selectividad a que conduce, pese a que el coste del metal es sensiblemente más elevado. Por ello, y en lo relativo a estudios mecanísticos, preparación de nuevos catalizadores y sistemas modificados la atención se ha centrado en torno a los catalizadores de rodio ^{1-3,9,10}. Recientemente, los sistemas Pt/Sn han ganado actualidad debido a los prometedores resultados obtenidos en hidroformilación asimétrica ¹¹.

Diferentes compuestos de platino, principalmente Pt(II) han sido utilizados como base de sistemas catalíticos en reacciones de hidroformilación, si bien en todos los casos es necesaria la presencia de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y presiones superiores a los 70 bar para que sean activos. Así, compuestos como $\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ¹², $[\text{Pt}(\text{ER}_3)(\text{CO})\text{Cl}_2]$ ¹³ E=P,As y R=aril, alquil, $[\text{PtCl}(\text{CO})(\text{PR}_3)_2]\text{ClO}_4$ ¹⁴, $[\text{PtCl}_2(\text{difosfina})]$ ¹⁵, y $\text{PtH}(\text{SnCl}_3)(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ ¹⁶, $\text{PtCl}(\text{SnCl}_3)(\text{difosfina})$ ¹⁷, $\text{PtCl}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{difosfina})$ ¹⁸, $\text{PtCl}_2(\text{COD})/\text{PPh}_3/\text{SnCl}_2$ ¹⁹ han sido utilizados en la hidroformilación de diferentes sustratos olefínicos.

En lo relativo a sistemas basados en compuestos de rodio, las revisiones y obras aparecidas en torno a 1980 ^{1,3,5,9,20} muestran que hasta ese momento los trabajos son numerosos; sin embargo, los tipos de catalizadores de rodio utilizados están basados en un número escaso de compuestos: $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$, $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$, $\text{RhX}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ X=Cl,Br, $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$.^{1,9} Es de destacar que el $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ y $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ requieren presiones de trabajo mayores que los otros catalizadores.

Junto a éstos el resto de precursores utilizados son sistemas modificados mediante ligandos fosforados y basados en compuestos conocidos de rodio: $\text{Rh}_2\text{O}_3/\text{PPh}_3$, $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}/\text{PPh}_3$, $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2/\text{PPh}_3$, $[\text{Rh}(\text{Cl})(\text{COD})]_2/\text{PR}_3$, $[\text{RhCl}(\text{NBD})]_2/\text{PR}_3$, $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3/\text{PR}_3$, $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2/\text{PR}_3$, $[\text{Rh}(\text{OAc})(\text{COD})]_2/\text{PR}_3$, $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2/\text{PR}_3$, siendo PR_3 diferentes fosfinas, difosfinas o en algún caso fosfitos ^{1-3,9,20}. La

importancia de la "modificación" del sistema, entendiendo por ello la influencia del ligando fosforado, se pone de manifiesto en numerosos ejemplos donde la actividad y la selectividad del proceso quedan afectadas al cambiar el ligando fosforado.

Son escasos los compuestos catiónicos de rodio(I) utilizados como precursores de catalizador. Sistemas del tipo $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{AR}_3)_2]\text{ClO}_4$ ²¹ $\text{A}=\text{N}, \text{P}, \text{As}, \text{Sb}$ y $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{PPh}_3)_2]\text{PF}_6$ ²² han sido utilizados como precursores de catalizador en presencia o no de exceso de fosfina sin que sus resultados difieran grandemente de los correspondientes compuestos neutros de rodio(I).

Es de señalar que en el caso de los precursores que contienen cloro, la formación de la especie activa es un proceso lento, es decir, se necesitan largos períodos de inducción y, en muchas ocasiones, la conversión es baja. Ello puede evitarse añadiendo trietilamina al medio de reacción.

Una característica de todos estos sistemas es que independientemente de cuál sea el compuesto inicial utilizado se obtiene siempre las mismas especies que cuando se parte del $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, como demuestran numerosas evidencias espectroscópicas. Se podría decir que el sistema $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ constituye el punto culminante de catálisis en hidroformilación utilizando en fase homogénea un compuesto mononuclear.

Una interesante innovación en el desarrollo de catalizadores de rodio es la utilización de compuestos dinucleares de rodio(I) con puente tiolato del tipo $[\text{Rh}(\mu\text{-SBut})(\text{CO})(\text{P}(\text{OMe})_3)]_2$ como precursores de catalizador en la hidroformilación de olefinas publicada por Ph. Kalck y col.²³ en 1983. Dichos sistemas conducen a mejores conversiones y selectividades que los catalizadores mononucleares. Posteriormente, se han estudiado toda una serie de derivados de fórmula general $[\text{Rh}(\mu\text{-SR})(\text{CO})(\text{PA})_3]_2$ $\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_3, \text{SCH}_2\text{Ph}, \text{SPh}, \text{SC}_6\text{F}_5, \text{SMe}, \text{SCF}_3, \text{A}=\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{Ph}, \text{OPh}, \text{OCH}_3, \text{OC}(\text{CH}_3)_3$, basados en aquella estructura básica inicial.

El ciclo catalítico propuestos para estos sistemas supone el mantenimiento de la estructura dinuclear a lo largo de las diferentes etapas, y la eficacia de estos catalizadores se ha atribuido a una posible cooperación de los dos centros metálicos, tal como quiere reflejar el ciclo propuesto por Kalck y col.²⁴

Otros compuestos dinucleares con ligando puente azolato (triazolato ²⁵, tetrazolato ²⁶ y benzotriazolato ²⁷ del tipo $[\text{Rh}(\mu\text{-azolato})(\text{COD})]_2$ han mostrado

asimismo ser activos catalizadores en las mismas condiciones de P y T que los compuestos dinucleares con puente tiolato, siendo la conversión y la selectividad, en el caso del compuesto con puente triazolato, similar.

Más recientemente, se han utilizado como catalizadores sistemas dinucleares de rodio(I) con puente aminotiolato de naturaleza zwitteriónica ²⁸, siendo los resultados obtenidos escasamente satisfactorios cuando se trabaja a presiones de 5 bar y temperatura de 80 °C.

La ventaja de los compuestos dinucleares, aparte de que supongan una mejora en la actividad y selectividad en el proceso de hidroformilación, estriba en la posibilidad de introducir cambios en el ligando puente.

Los sistemas precursores habían sido previamente modificados en la fosfina, que por otra parte, de acuerdo con el ciclo catalítico propuesto para el catalizador de Wilkinson, se disocia durante el ciclo catalítico ^{1,5}.

Los compuestos dinucleares ofrecen la posibilidad de efectuar cambios en ambos ligandos, puente y fosfina, permitiendo así disponer de dos variables que pueden complementarse de cara a conseguir las mejores conversiones y selectividades.

Sistemas modificados (Efecto del ligando fosforado)

El ligando fosforado juega un papel fundamental en la actividad catalítica del compuesto organometálico utilizado como precursor de catalizador. De una manera general el ligando más utilizado y que ha proporcionado mejores resultados en la hidroformilación de olefinas sencillas con el catalizador de Wilkinson es la trifenilfosfina. No obstante, son numerosos los estudios donde utilizan catalizadores de rodio modificados con diferentes ligandos fosforados.

Existe una gran diversidad de compuestos de partida, condiciones de hidroformilación y ligando utilizado, que hace difícil comparar resultados y sistematizar su estudio ^{1-3,9,20,29}.

Los ligandos fosforados mas frecuentes son:

- trialquilfosfinas 30
- triarilfosfinas 5,9,20,29
- trialquil y triarilfosfitos 24-28,31
- difosfinas 1,9,32,33
- fosfoles 34,35

El ligando fosforado puede influir en la actividad y selectividad del catalizador en función de tres variables diferentes:

- propiedades electrónicas, definidas habitualmente por el parámetro χ ³⁶
- volumen del ligando (ángulo cónico Θ)³⁶
- exceso de ligando fosforado

Se ha observado que un exceso de ligando fosforado por encima de P/Rh=10, cuando se utilizan catalizadores mononucleares de rodio, aumenta la selectividad en aldehído lineal aunque a costa de un fuerte decrecimiento en la conversión.

El aumento de la selectividad en aldehído lineal se ha atribuido a efectos estéricos, puesto que especies con mayor número de fosfinas en torno al metal dificultan la formación del aldehído ramificado. Por otro lado, el decrecimiento de la conversión puede ser debido al hecho de que un exceso de fosfina impide la disociación de una de ellas, proceso necesario en este tipo de catalizadores para iniciar el ciclo catalítico^{1,20}.

A la luz de los resultados descritos en la bibliografía, no es fácil racionalizar la dependencia de la conversión y selectividad de la reacción con los parámetros χ y Θ , aunque es evidente que varían al cambiar el ligando fosforado.

Sin embargo, sí es posible constatar algunas pautas de comportamiento de estos ligandos. Así, se ha demostrado que olefinas muy sustituidas, habitualmente difíciles de hidroformilar en condiciones suaves, reaccionan con facilidad cuando se usan ligandos voluminosos³¹.

Una de las modificaciones de catalizador más importantes es la que hace uso de ligandos auxiliares quirales³⁷, algunos de los cuales ya se han mencionado anteriormente, de cara a conseguir inducción asimétrica en la adición a la olefina.

El tipo de ligandos utilizados es similar a los empleados en hidrogenación asimétrica, es decir, se trata fundamentalmente de difosfinas quirales, tipo DIOP, etc. No obstante los excesos enantioméricos obtenidos en hidroformilación son menores que en hidrogenación, lo que hace que la hidroformilación asimétrica sea todavía hoy en día un problema abierto.

Sustratos

Las olefinas sencillas han sido las más ampliamente estudiadas y, como ya se ha indicado anteriormente, su reactividad varía en función de la estructura. Heil y Marko³⁸ llevaron a cabo un estudio sistemático de la relación entre la velocidad de reacción y la estructura de la olefina; como conclusión se puede establecer que:

- La velocidad de reacción de olefinas no ramificadas con dobles enlaces localizados internamente es sólo $\approx 1/3$ que la correspondiente a isómeros terminales.
- Se observa siempre un decrecimiento en la velocidad de reacción cuando las olefinas son ramificadas, siendo la disminución más fuerte cuando la olefina posee sustituyentes alquilo en uno de los átomos de carbono del doble enlace. La ramificación en un átomo de carbono distante tiene menor efecto, pero todavía destacable.
- Las olefinas cíclicas presentan un comportamiento variable, mientras el ciclohexeno reacciona lentamente, el ciclopenteno y el ciclohepteno reaccionan más rápidamente que las olefinas lineales internas.
- La distribución de los productos de hidroformilación depende de la estructura de la olefina, de la del catalizador y de las condiciones utilizadas.

Muchos compuestos olefínicos que contienen varios grupos funcionales, ésteres, nitrilos, alcoholes, acetales, etc., han sido hidroformilados con éxito. Sin embargo, no existe, por el momento, ningún proceso comercial operativo empleando estos sustratos.

La hidroformilación de acrilonitrilo catalizada por $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ llevada a cabo por Ajimoto Co. representa la única excepción^{39,40}. En dicho proceso se obtenía la sal sódica del ácido glutámico (1000 T/mes) a partir de 3-cianopropanal, obtenido con un

rendimiento del 80 % mediante hidroformilación de acrilonitrilo bajo condiciones estandar. La planta trabajó durante 10 años hasta que el proceso fué abandonado y reemplazado por un método biotecnológico.

Existen en la actualidad algunas limitaciones serias para los procesos de hidroformilación que utilizan olefinas conteniendo grupos funcionales ⁴¹:

1. Quimioselectividades frecuentemente bajas
2. Las regioselectividades que son frecuentemente altas y condicionadas por la polarización de la olefina, no siempre favorecen la formación del isómero con mayor valor comercial.
3. Algunos de los sustratos son inestables bajo las condiciones de reacción. En muchos casos, sin embargo, estos problemas pueden ser superados seleccionando cuidadosamente el sistema catalítico precursor. En este sentido, la introducción de complejos carbonilados de rodio ha supuesto un gran avance en este área.

Interés actual de la reacción de Hidroformilación. Aplicaciones en Síntesis Orgánica

La reacción de hidroformilación no es todavía un proceso habitual en síntesis orgánica, a pesar de los numerosos ejemplos sobre hidroformilación de olefinas funcionalizadas recogidos en las revisiones de Botteghi ⁴¹ y Siegel ⁴².

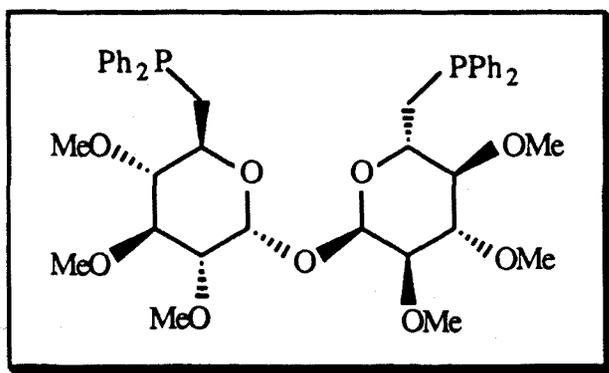
Estos dos trabajos ponen de manifiesto las posibilidades sintéticas que ofrece la reacción de hidroformilación cuando se consideran diferentes sustratos insaturados cuyos productos hidroformilados son de interés como intermedios de síntesis.

La investigación actual sobre la reacción de hidroformilación tiene una proyección clara hacia la síntesis orgánica, lo cual requiere abordar nuevos objetivos; como son:

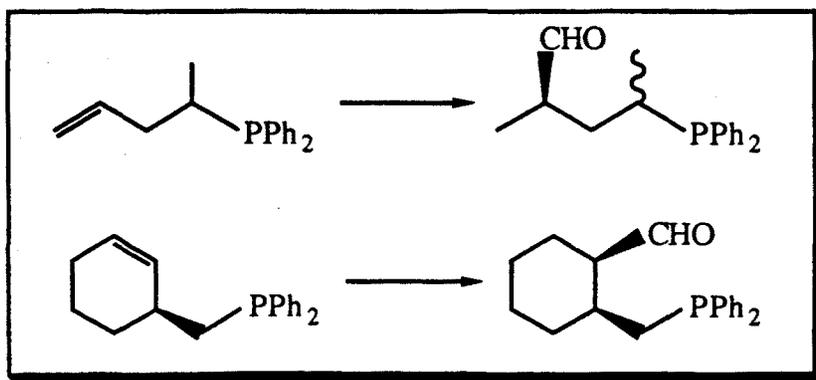
- Búsqueda de nuevos sistemas precursores activos a baja presión y temperatura, con el objeto de mejorar las selectividades del proceso disminuyendo el consumo energético. En este sentido son de destacar los trabajos relativos a complejos dinucleares de rodio(I) con ligando puente tiolato ^{23,24} y azolato ²⁵⁻²⁷.

- Recuperación del catalizador mediante heterogeneización del proceso homogéneo. Las dos vías más usadas para conseguir este objetivo han sido, el anclaje en diferentes tipos de polímeros y la utilización de fosfinas sulfonadas u otros ligandos hidrosolubles 11,24,43.
- Control de la quimio y regioselectividad. Trabajos recientes ponen de manifiesto la importancia de utilizar sistemas modificados con diferentes ligandos fosforados y diferentes excesos y el papel de control que juegan los sustituyentes.

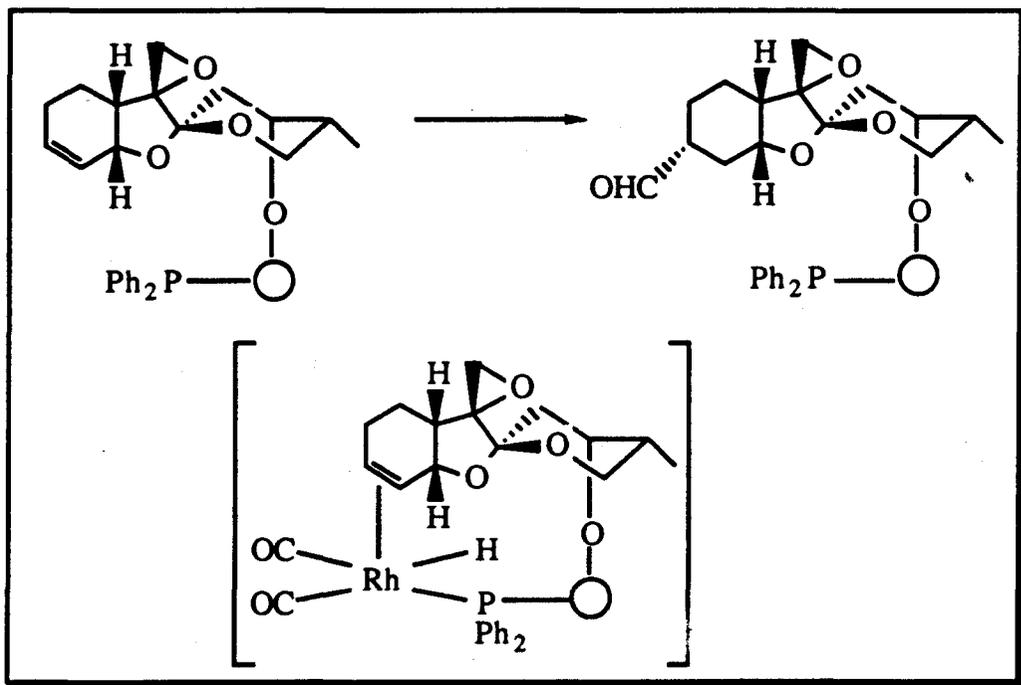
Un ejemplo singular lo constituyen los trabajos de J. Brown ⁴⁴, donde la utilización de una difosfina compleja y quiral, derivada de la trehalosa, no produce inducción asimétrica pero sí excelente regioselectividad en la hidroformilación de estireno.



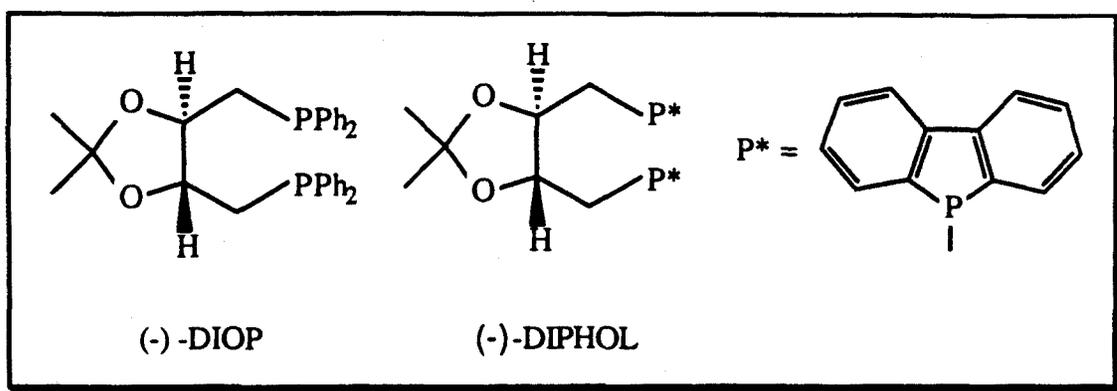
Por otro lado Pelmutter y col.⁴⁵ han demostrado el papel de control de la selectividad de la reacción que ejercen la presencia de fosfinas incorporadas en el sustrato.



- Aplicación a la síntesis de moléculas orgánicas complejas. El ejemplo más destacado se ha dado en la síntesis de la (+)-filantocina (producto con actividad antitumoral) llevada a cabo por D. Burke y col.⁴⁶, donde a la dificultad de hidroformilar una molécula tan compleja se añade el excelente control de la estereoquímica del proceso, conseguido mediante el "control a larga distancia" proporcionado por un ligando fosforado.



- Hidroformilación asimétrica. Pino et al.⁴⁷ han estudiado el mecanismo de reacción en la hidroformilación asimétrica de diferentes fosfinas catalizadas por Pt (-)-DIOP Cl_2 . Pittman y col.^{48,49} han llevado a cabo un estudio de la hidroformilación asimétrica de estireno utilizando complejos metálicos modificados por la DIOP y la DIPHOL, permitiendo esta última difosfina obtener excesos enantioméricos del orden del 79 %.



Por otro lado, Stille y col.¹¹ han utilizado como ligando auxiliar quiral la N-pirrolidina difosfina, en medio homogéneo y soportando el catalizador, demostrando que la inducción asimétrica es la misma en estos dos medios y obteniendo también altos excesos enantioméricos.

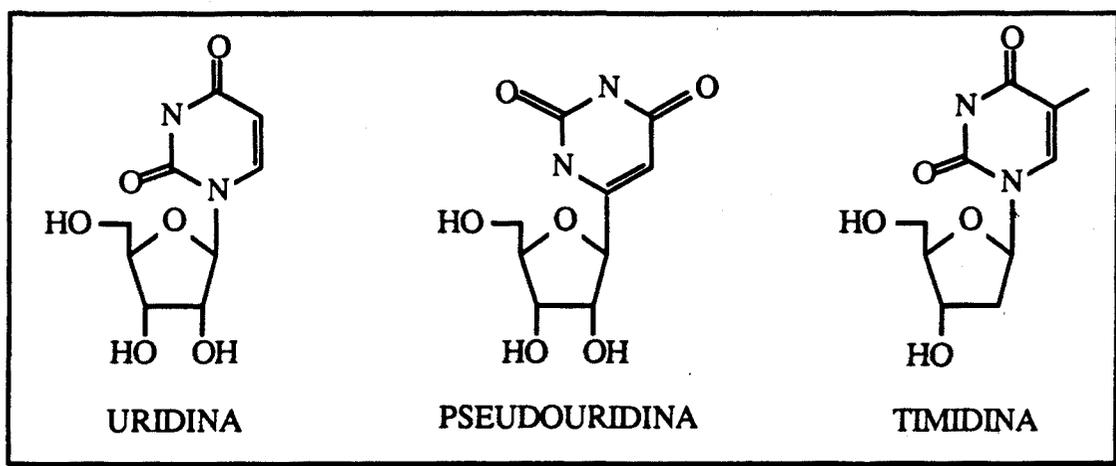
En general los grados de inducción asimétrica conseguidos son aún insatisfactorios y son escasos los trabajos que presentan buenos rendimientos ópticos ¹¹.

En este contexto, el presente trabajo pretende:

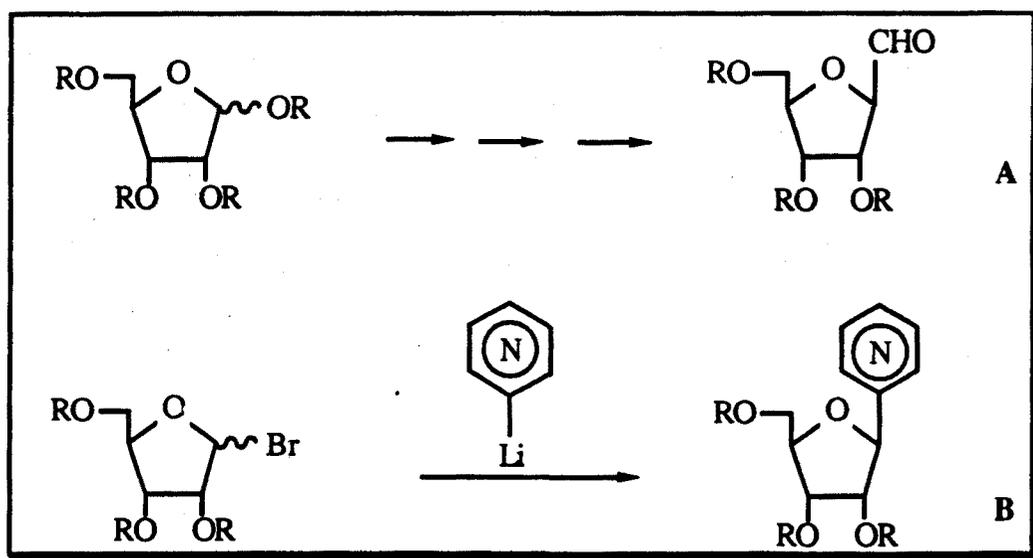
1. Síntesis y caracterización de nuevos complejos de rodio posibles precursores de catalizador, persiguiendo que sean activos en condiciones de reacción suaves y que permitan la recuperación del catalizador.
2. Aplicación de los precursores de catalizador sintetizados en la hidroformilación de olefinas heterocíclicas modelo para la hidroformilación de glicales.
3. Aplicación de los precursores de catalizador desarrollados a la hidroformilación de glicales como vía de acceso a 2'-desoxi-C-nucleósidos.

C-Nucleósidos

En el año 1959 Cohen aisló el primer C-nucleósido ⁵⁰ (nucleósido en el cual el enlace glicosídico tiene lugar con un carbono del anillo heterocíclico), la pseudouridina, análogo de la uridina. Desde entonces se han descubierto varios C-nucleósidos de origen natural, diez de los cuales presentan propiedades antibióticas, y se han sintetizado una gran variedad de ellos ⁵¹⁻⁵⁴.



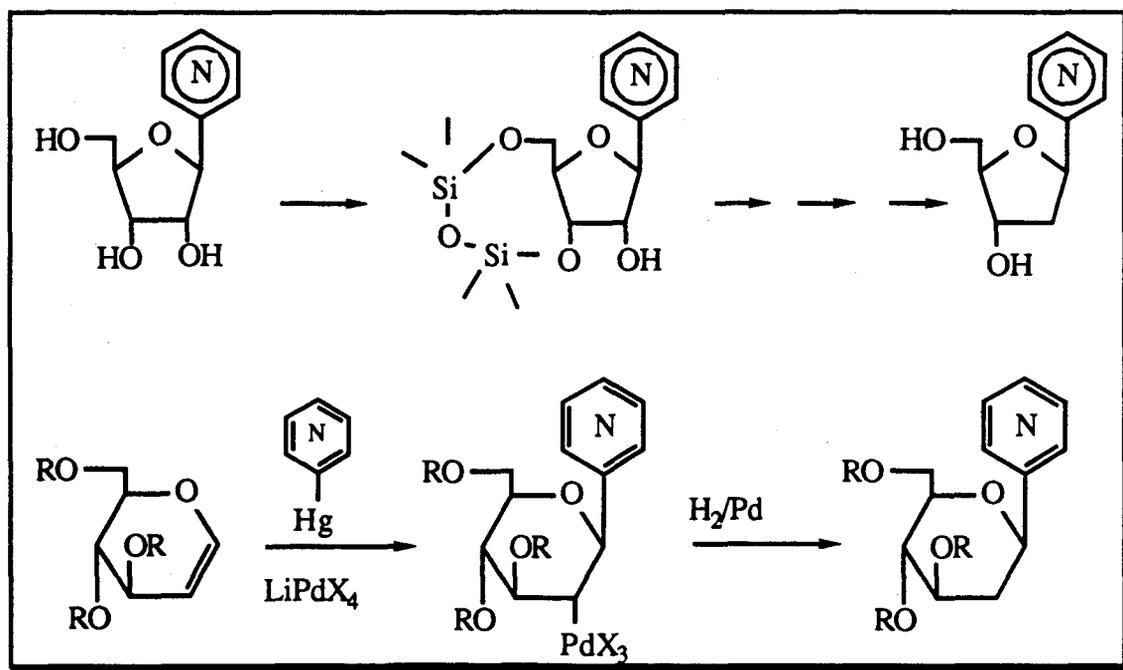
Los métodos de síntesis de C-nucleósidos más habituales ⁵¹ consisten en la funcionalización del C-1 del carbohidrato en forma de carboxaldehído, ciano, etc., para luego integrar el anillo heterocíclico sobre dicha función (A esquema), y en la reacción directa del heterociclo, normalmente a través de un litio o mercurio derivado, con el carbohidrato (B esquema).



Sin embargo, no existen métodos generales de acceso a 2'-desoxi-C-nucleósidos, productos que podríamos considerar análogos de la timidina. Los métodos más frecuentes de síntesis de estos compuestos, implican siempre varias etapas de protección y desprotección selectiva de los hidroxilos del carbohidrato, una vez formado el nucleósido.

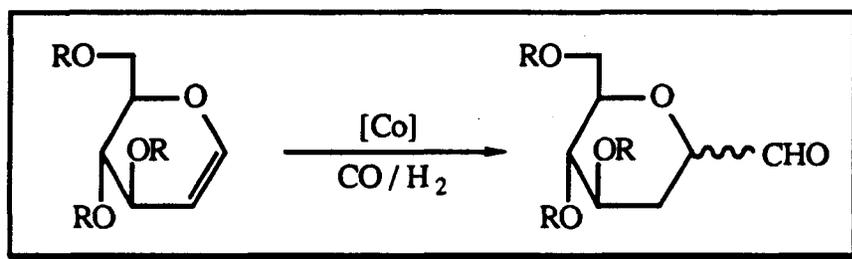
El método de Watanabe ⁵⁴, que utiliza el 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisilazano como grupo protector, es el más sencillo y eficaz de éstos métodos cuando se pretende obtener nucleósidos con anillos de furanosa (esquema).

Recientemente Hacksell y Doyle Daves Jr.⁵⁵ han puesto a punto un procedimiento de obtención de 2'-desoxi-C-nucleósidos que implica la adición catalizada por paladio de heterociclos mercuriados a glicales (esquema). No obstante, este procedimiento conduce a 2'-desoxicompuestos por hidrogenación del compuesto organometálico de paladio, solo en el caso en se pueda aislar este intermedio.



Hace aproximadamente 20 años, Rosenthal y col.⁵⁶ estudiaron la reacción de hidroformilación de glicales catalizada por el octacarbonilo de dicobalto (esquema), encontrando unos rendimientos aceptables aunque con escasa o nula estereoselectividad,

y resultando en todos los casos alcoholes y no aldehídos. Sin embargo, observaron que la regioselectividad era excelente, obteniéndose únicamente el producto resultante de la incorporación del grupo formilo sobre el C-1 del anillo de carbohidrato.

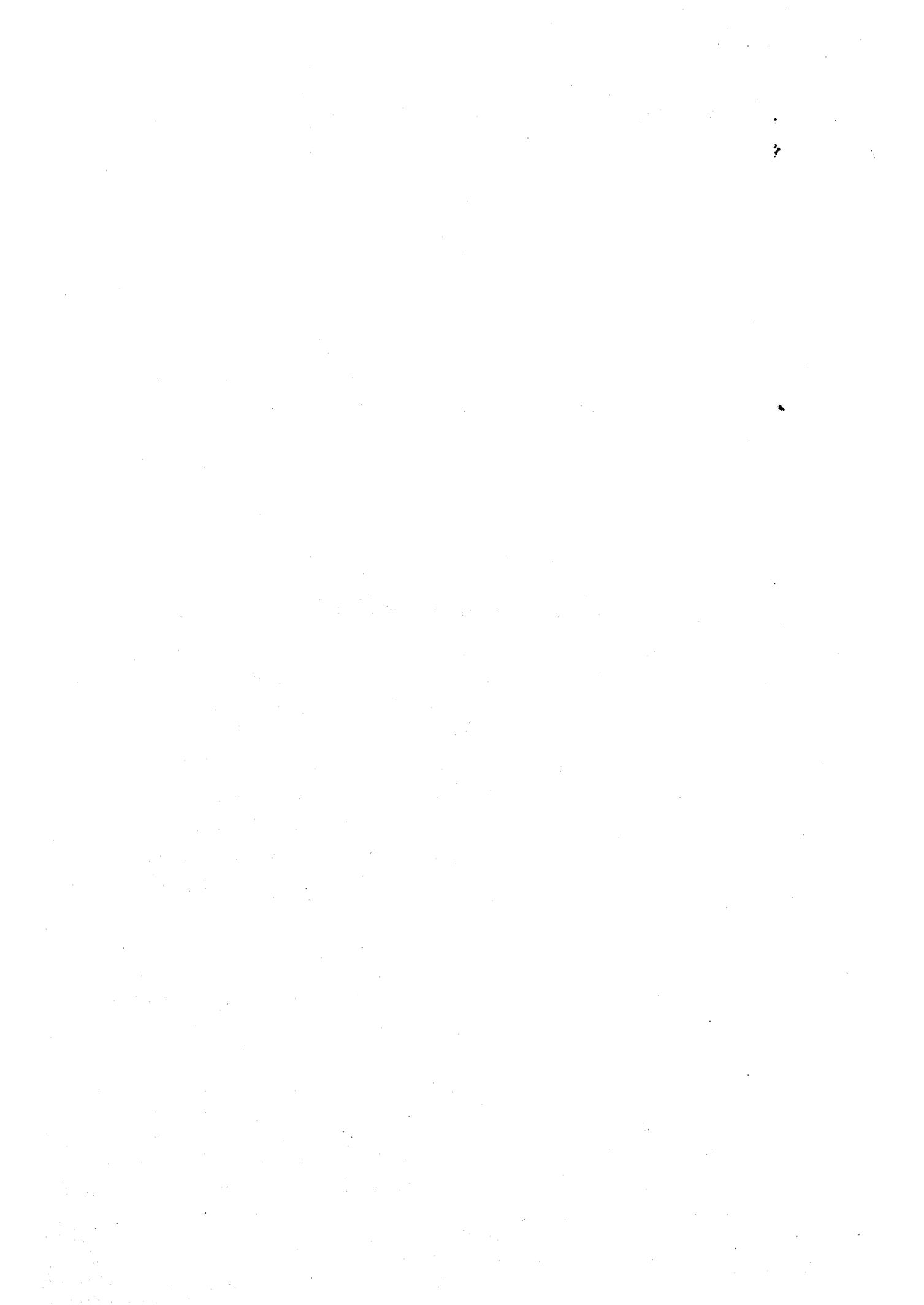


El procedimiento, de ser eficaz, es decir, si se obtuviesen selectivamente 1- β -formil-2-deoxi-azúcares, supondría una vía sencilla de acceso a 2'-desoxi-C-nucleósidos.

En el presente trabajo, se pretende estudiar la viabilidad de la reacción de hidroformilación como vía de acceso a 1- β -formil-2-deoxiazúcares. Para ello se planteó el estudio de la hidroformilación de diferentes glicales utilizando catalizadores de rodio(I), que son activos en la hidroformilación de olefinas a baja presión.

La elección de los catalizadores de rodio frente a los de cobalto se llevó a cabo con el fin de aumentar la selectividad en la producción de aldehídos, ya que estos catalizadores son activos en condiciones mucho más suaves que los catalizadores de cobalto. Por esta misma razón, era de esperar un aumento de la estereoselectividad de la reacción.

2. INSTALACIONES Y REACTORES



La reacción de hidroformilación, como ya se ha descrito anteriormente, consiste en la formación de un aldehído a partir de un doble enlace, mediante reacción con monóxido de carbono e hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico que junto con el sustrato a hidroformilar condiciona la presión y la temperatura de la reacción.

Así, aunque existen ejemplos de hidroformilación a presión atmosférica ^{7,43}, en la mayor parte de los casos, sobre todo en los procesos que se llevan a cabo industrialmente, la presión es del orden de 50 atmósferas ^{1,8}.

La preocupación mundial por reducir el consumo de energía así como el objetivo de realizar procesos más selectivos han acrecentado el interés en desarrollar sistemas catalíticos que permitan trabajar a presiones menores (5-15 atmósferas). El trabajo en condiciones tan suaves y con sistemas catalíticos de nuevo estudio plantea la incorporación, al equipo a utilizar, de aparatos que permitan trabajar a presión constante durante todo el proceso, pero también que indiquen el consumo de gas como método para conocer el transcurso de la reacción.

Por otra parte la utilización de sustratos orgánicos funcionalizados y más impedidos que las olefinas simples puede requerir condiciones de reacción más drásticas. Así, es importante también que el equipo a utilizar sea capaz de soportar altas presiones. En estas condiciones no es crucial mantener el proceso a presión constante ya que la caída de la presión provocada por el consumo de gases durante la reacción no suele ser significativa frente a la presión inicial. Sin embargo, cuando interese convertir un número importante de moles de sustrato o bien no utilizar presiones muy elevadas es necesario también tanto el seguimiento de la reacción como el poder trabajar a presión constante.

El reactor a utilizar en una reacción de hidroformilación debe poseer a su vez unas características definidas. Es de extrema importancia que el reactor sea capaz de mantener

una agitación homogénea durante todo el proceso, ya que un parámetro importante en las reacciones con monóxido de carbono es la poca solubilidad y difusividad de éste en los disolventes orgánicos.

El método de calefacción debe ser eficaz y permitir un estricto control de la temperatura para que esta sea constante a lo largo de toda la reacción. Esta especificación es tanto más importante en cuanto que se requiere trabajar a presión constante, evitando así cualquier fluctuación de la presión debida a procesos térmicos producidos en la reacción.

Es importante también evitar el contacto de la disolución de reacción con las paredes interiores del reactor, lo que podría introducir elementos extraños en el proceso que se desea estudiar, así como poder extraer muestras en cualquier momento del proceso e introducir y extraer los productos en atmósfera inerte.

Finalmente es necesario que los materiales de construcción, tanto del equipo como del reactor, sean resistentes a la presencia de monóxido de carbono a presión, ya que el acero común e incluso otros aceros inoxidable son atacados en estas condiciones, causando problemas de corrosión que podrían debilitar el dispositivo e introducir impurezas en los sistemas a estudiar.

2.1 EQUIPO PARA LA CONDUCCION Y ALMACENAMIENTO DE GASES

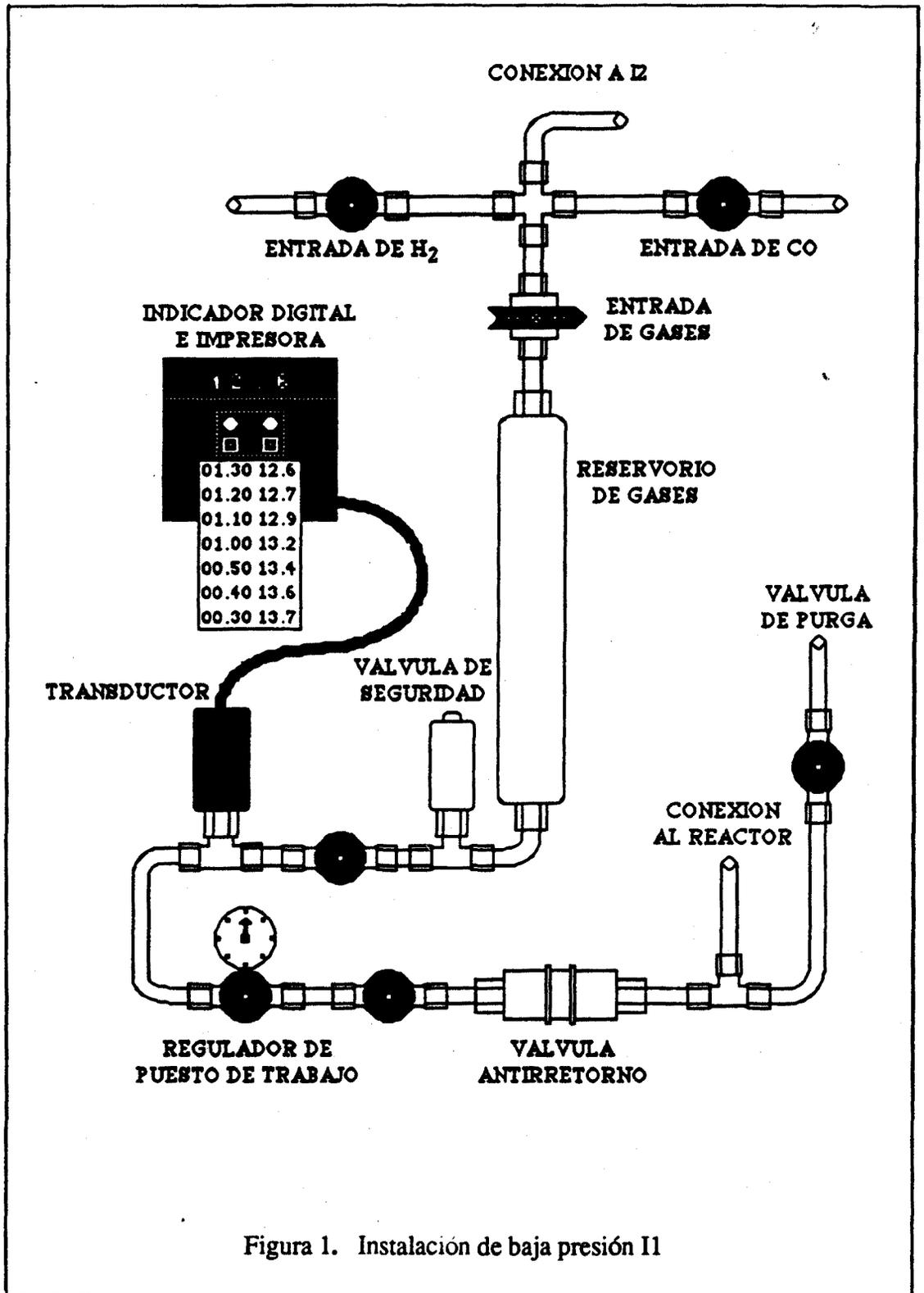
Teniendo en cuenta todas las consideraciones previas, se ha diseñado y construído un equipo para trabajar con gases a presión formado por tres instalaciones. Las diferentes instalaciones así como los diferentes elementos de éstas estan unidos entre sí mediante tubos de acero inoxidable de 0.25 pulgadas de diametro y bifurcaciones en forma de "cruz" o de "T". Las conexiones entre los elementos y los tubos se realizan mediante unidades "Swagelok", no existiendo soldaduras, lo que hace muy fácil su modificación o la sustitución de elementos averiados. Cualquier parte metálica de la instalación en contacto con los gases ha sido construída con acero inoxidable SS-316, resistente al monóxido de carbono a presión.

El equipo está capacitado para la admisión de uno o dos gases mediante dos válvulas de seccionamiento situadas a la salida de los manorreductores de las botellas de gases (figura 1). Estas dos válvulas están unidas a una bifurcación en forma de "cruz" que divide el equipo en dos subunidades; instalación de baja presión, I1 (figura 1), e instalaciones de media y alta presión, I2 e I3 (figuras 2 y 3 respectivamente).

La entrada de los gases a la instalación de baja presión se realiza a través de una válvula de seccionamiento que comunica a un reservorio de gases con una capacidad de 500 cm³ y una presión máxima de trabajo de 140 atmósferas.

A la salida del reservorio está situada una válvula de seguridad regulable, que deja escapar los gases en el caso que la presión interior suba a un valor máximo prefijado. Estas nuevas válvulas de seguridad pueden regularse a diferentes presiones máximas y, en caso de abertura, vuelven a cerrarse cuando la presión prefijada se ha restablecido; esto permite la protección de los elementos más delicados de la instalación. A continuación de la válvula de seguridad se encuentra una válvula de seccionamiento que permite aislar el reservorio del resto de la instalación, proporcionando un ahorro de gases en el caso que se quiera purgar la instalación.

El siguiente elemento es un transductor que mide la presión que existe en la instalación en cada momento, y la refleja en un indicador digital y/o una impresora matricial a los que está conectado; con este sistema se puede controlar continuamente los cambios de presión que ocurren en el reservorio de gases.



Después del transductor se encuentra un regulador de puesto de trabajo que permite controlar la presión en la zona posterior de la instalación; su funcionamiento es idéntico al de un manorreductor, así al fijar una presión constante a la salida de éste, el consumo de gases por la reacción se refleja en una disminución de la presión en la zona anterior al regulador de puesto de trabajo, que será medida por el transductor, conociendo así el consumo de gases a lo largo de la reacción (previa calibración del volumen contenido).

Los elementos de control están separados de la conexión al reactor por una válvula de seccionamiento que permite purgar el reactor y trabajar con él independientemente de la instalación. Toda esta parte de la instalación está protegida del exterior por una válvula antirretorno que solo permite la circulación de gases en dirección a una bifurcación que lleva directamente por una parte a la conexión al reactor, y por la otra, a través de una válvula de seccionamiento, a un sistema de vacío/nitrógeno que permite purgar el reactor antes del ensayo y despresurizar una vez acabado el ensayo.

La instalación de alta presión, I2 (figura 2), es básicamente un sistema que transporta los gases hacia el reactor para que este trabaje aislado de la instalación.

El primer elemento que la compone es una válvula de seguridad que protege la instalación de un exceso de presión. Seguidamente está situada una válvula de seccionamiento que permite detener los gases durante el proceso de purga del reactor. A continuación una válvula antirretorno, que protege la instalación del exterior, conduce a una bifurcación que conecta, mediante sendas válvulas de seccionamiento, por una parte al sistema de vacío/nitrógeno y por la otra a la conexión al reactor.

La conducción que lleva al reactor está a su vez bifurcada conectando con la instalación de media presión, I3.

La instalación de media presión, I3 (figura 3), está aislada de la instalación de alta presión por una válvula de seccionamiento. Esta instalación está diseñada y construida como la instalación de baja presión, I1, pero con algunas diferencias.

El reservorio posee las mismas características que el mencionado anteriormente, pero su capacidad es solamente de 250 cm³.

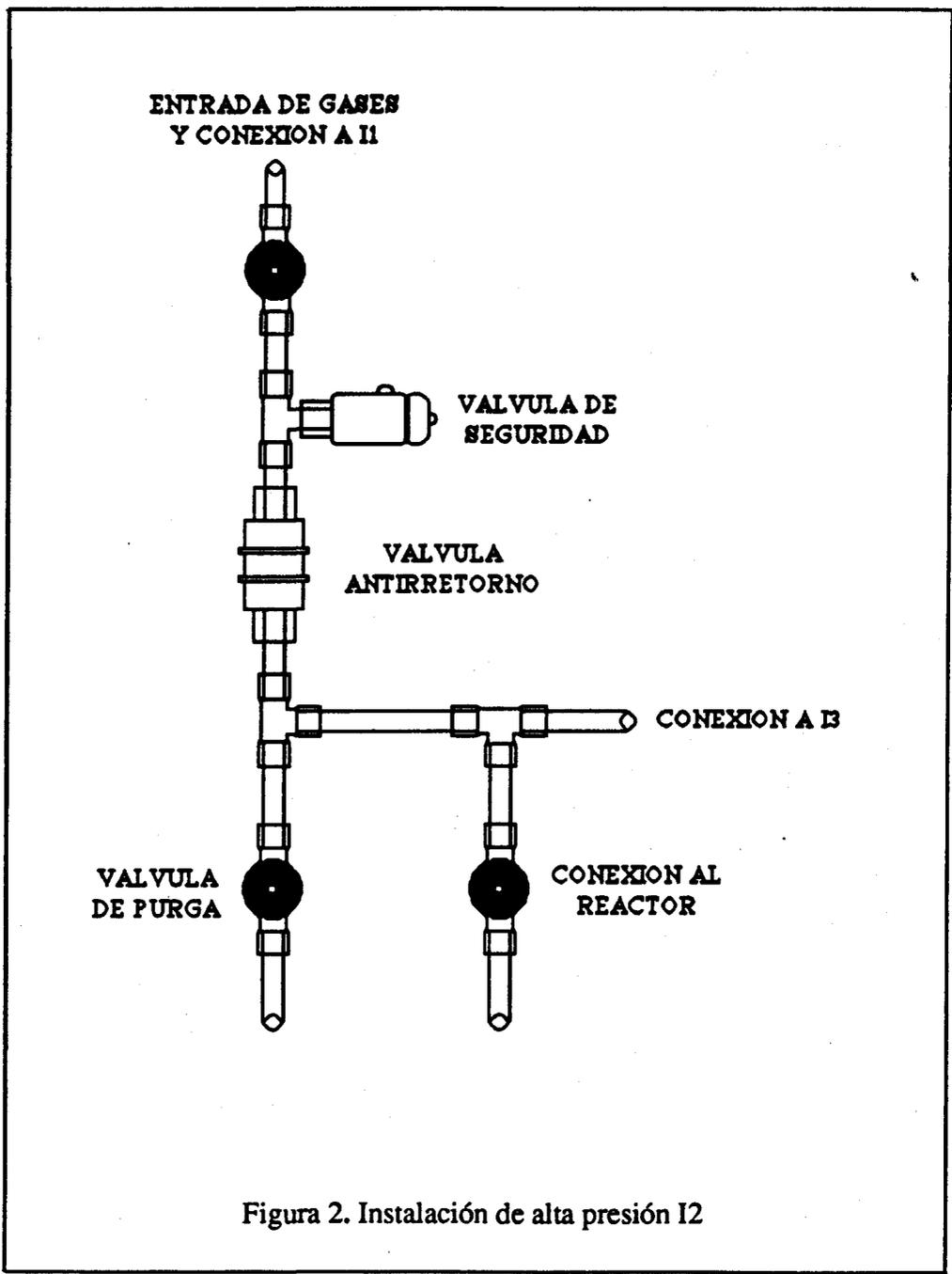
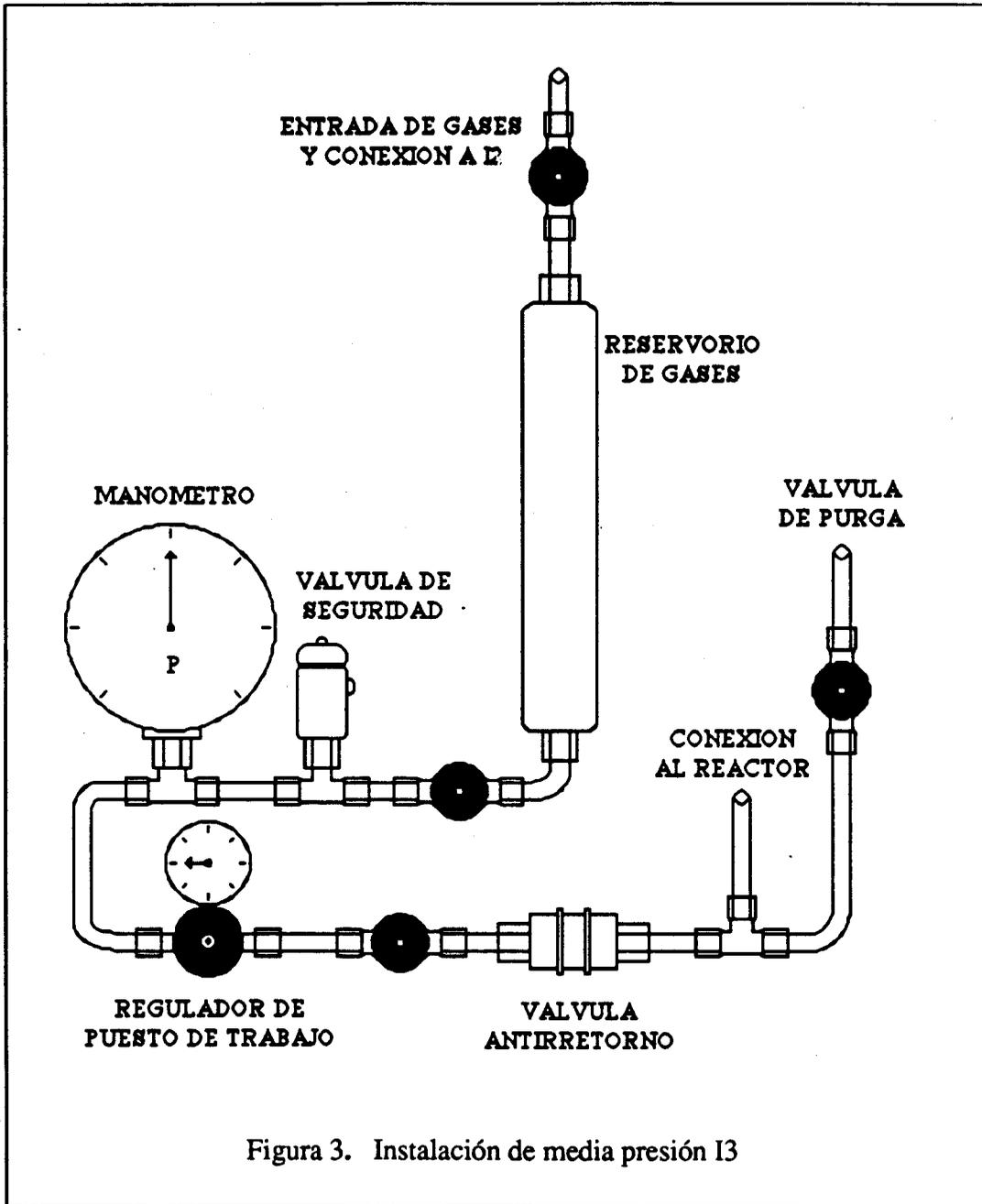


Figura 2. Instalación de alta presión I2



El transductor y todo su sistema de indicación han sido sustituidos por un manómetro, por lo que el seguimiento de la reacción es manual. Finalmente el reservorio se halla separado de la válvula de seguridad por una válvula de seccionamiento, lo que permitiría utilizarlo como ampliación del volumen del reactor que trabaje conectado a la instalación de alta presión, I2.

Las tres instalaciones están diseñadas para usos distintos. Así la instalación de baja presión, I1, se utiliza básicamente para el estudio de nuevos sistemas catalíticos o nuevos sustratos y su rango de presiones va desde la atmosférica hasta las 10 atmósferas. La instalación de media presión, I3, también puede ser utilizada para este fin ya que su rango de presiones va desde la atmosférica hasta las 35 atmósferas, lo que extiende su utilización a reacciones que necesiten una mayor presión y/o consuman más cantidad de gases. Finalmente la instalación de alta presión, I3, se utiliza para reacciones que necesiten condiciones drásticas (hasta 100 atmósferas).

La posibilidad de trabajar con diferentes gases a presión, junto con la capacidad de trabajar con las diferentes instalaciones del equipo paralelamente, hacen de éste una herramienta muy versátil.

2.2 REACTORES

Las especificaciones sobre los reactores que se han mencionado anteriormente nos decidieron a diseñar y construir nuestros propios reactores.

Los reactores utilizados en las reacciones a baja y media presión, realizados a través de una colaboración con la Universitat Autònoma de Barcelona (Profesores J. C. Bayón, J. Real, taller de la Universitat Autònoma de Barcelona) están contruidos enteramente en acero inoxidable SS-316 y soportan una presión máxima de 100 atmósferas. Están compuestos de dos piezas, cabeza y cuerpo (figura 4), la unión de las cuales se realiza mediante seis tornillos y una junta tórica de VITON, una goma sintética fluorada resistente al ataque químico. La cavidad interior del cuerpo del reactor está provista de un vaso de vidrio PYREX intercambiable de 75 cm³ de capacidad, con el fin de evitar el contacto directo de las disoluciones de reactantes con la superficie interior de acero del cuerpo; por la misma razón la parte interior de la cabeza está forrada de TEFLON.

La cabeza del reactor está provista de:

- Manómetro para la medida de la presión interior.
- Válvula de seguridad regulable.
- Entrada/salida de gases provista de una válvula de seccionamiento.
- Entrada/salida de líquidos provista de una válvula de seccionamiento.

La conexión de la entrada de gases a la instalación se realiza mediante un "quick conector" permitiendo presurizar y despresurizar el reactor sin que su interior llegue a estar en contacto con la atmósfera. La entrada de líquidos está conectada en su parte interior a un tubo de TEFLON orientado hacia el fondo de la cavidad del cuerpo del reactor y por su parte exterior a una pieza que acopla perfectamente con una jeringa. Estas conexiones permiten la entrada de los reactantes con el reactor cerrado evitando el contacto con la atmósfera; también permite la extracción de muestras, sin necesidad de despresurizar.

La calefacción se realiza mediante una camisa calefactora situada en la parte exterior del cuerpo del reactor que permite la circulación de fluidos a temperatura controlada.

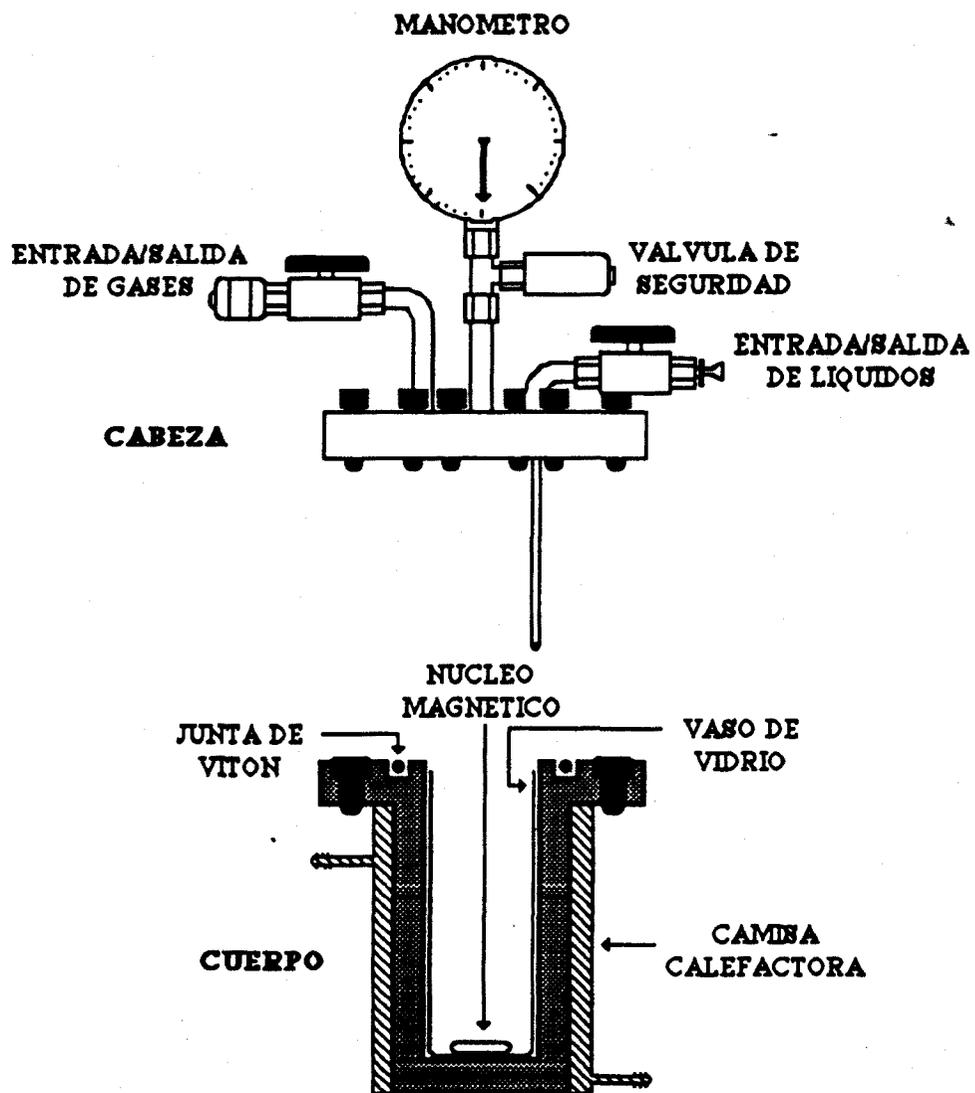


Figura 4. Reactor de baja y media presión

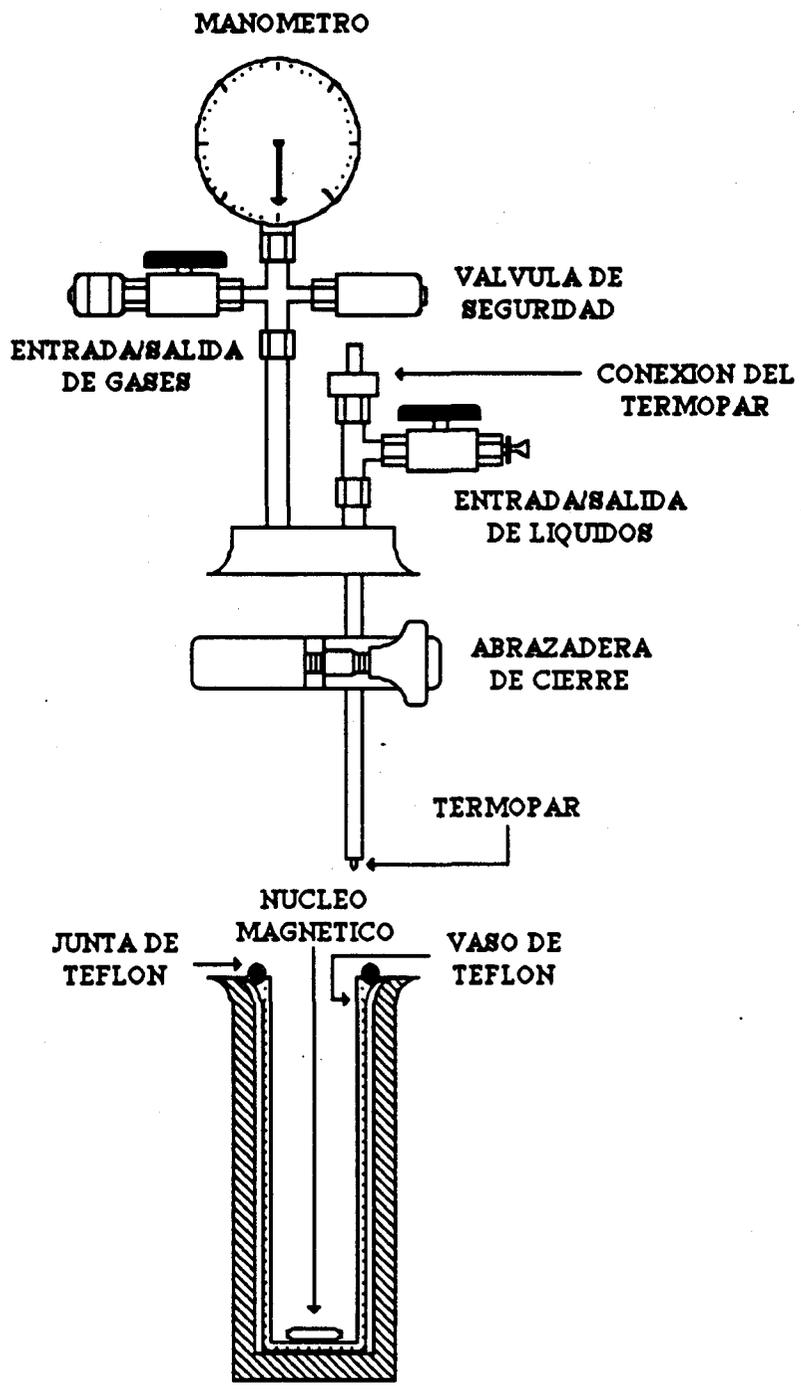


Figura 5. Reactor de alta presión

La agitación se realiza mediante un núcleo magnético controlado por un magnetoagitador situado debajo del reactor.

La necesidad de utilizar altas temperaturas para la reacción de algunos sustratos nos hizo elegir un tercer reactor equipado con manta eléctrica; en nuestro caso un BERGHOF (figura 5). Este reactor comercial poseía aproximadamente las mismas características que los construídos. Así después de pequeñas modificaciones en las entradas/salidas de gases y líquidos quedó listo para su utilización en cualquiera de las tres instalaciones descritas anteriormente.

La posibilidad de intercambiar los reactores y las instalaciones del equipo aumenta la versatilidad de este.

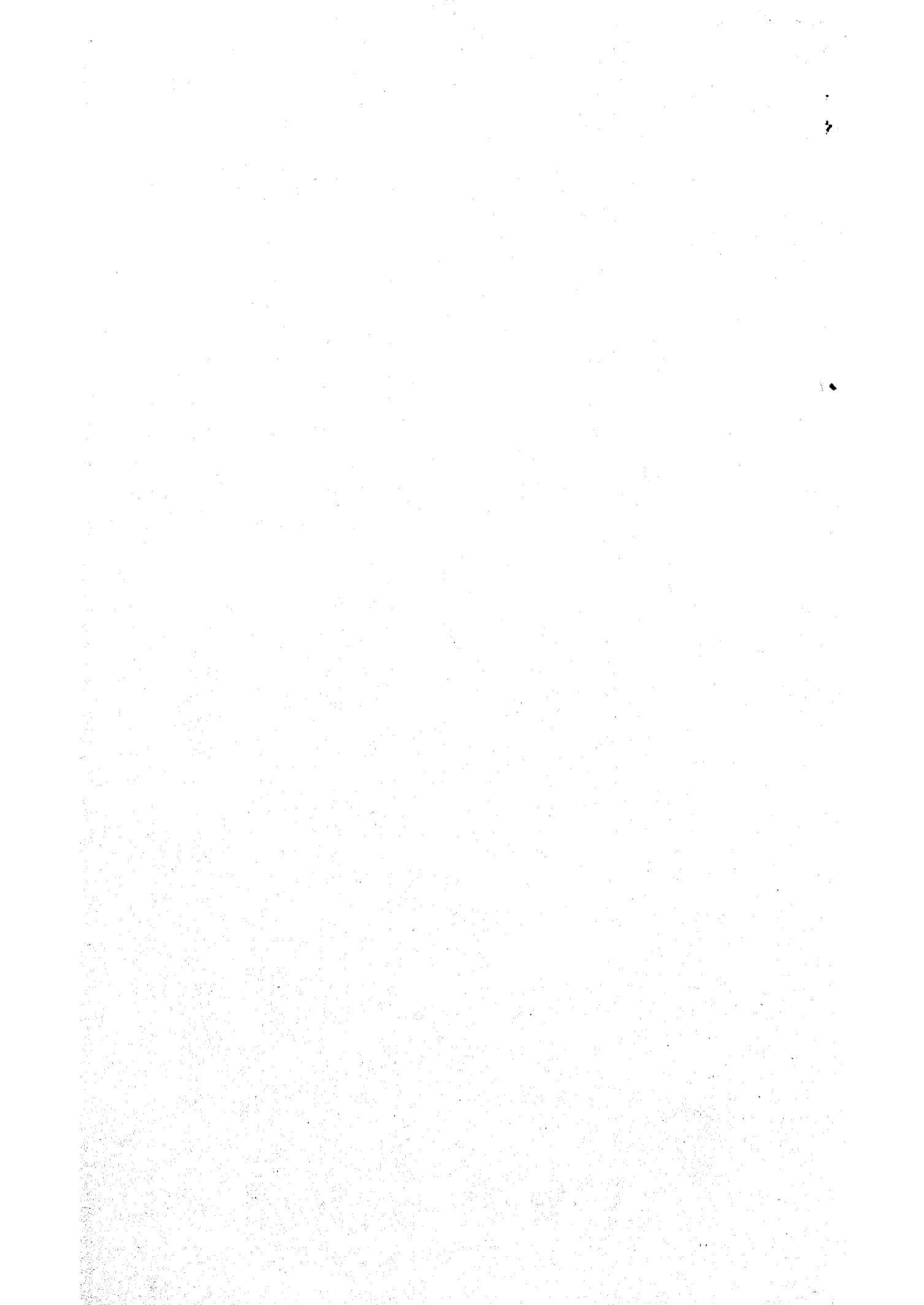
DISCUSION DE RESULTADOS

3. COMPUESTOS DINUCLEARES DE RODIO(I) CON PUENTE AMINOTIOLATO Y AMONIOTIOLATO

- Introducir una nueva variable de cara a modificar la reactividad del catalizador.
- Aprovechar la posible funcionalización del ligando puente para recuperar el catalizador.

En nuestro departamento se habían enfocado en hidroformilación sistemas dinucleares de rodio (I) con puente amina-tiolato de naturaleza bidentada²⁶, con el objetivo de iniciar su recuperación por extracción con agua, sin embargo los resultados obtenidos fueron poco satisfactorios.

Dentro de un proyecto de investigación que se desarrolla en colaboración con el Departamento de Química de la Universidad Autónoma de Barcelona, se han sintetizado y caracterizado una serie de complejos dinucleares con puente amina-tiolato con el objeto de explorar sus propiedades como catalizadores y de explorar los procedimientos basados en el grupo amina de cara a la recuperación del catalizador.



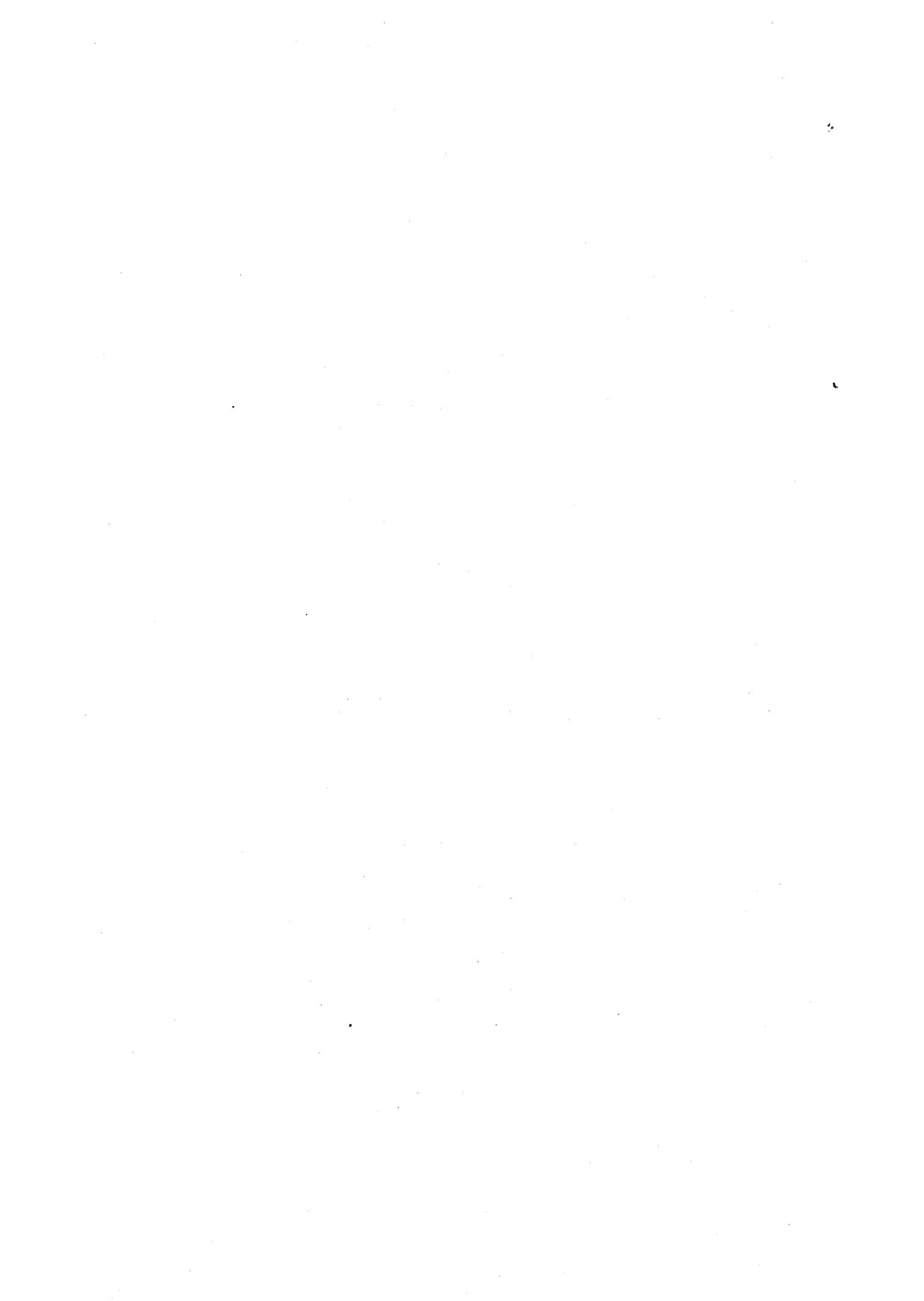
Tal como se ha indicado en la introducción de esta memoria complejos del tipo $[\text{Rh}(\mu\text{-SR})(\text{CO})(\text{PR}_3)]_2$ ^{23,24} y sistemas tales como $[\text{Rh}(\mu\text{-azolato})(\text{COD})]_2 / \text{PR}_3$ ²⁵⁻²⁷ son precursores activos en la hidroformilación de olefinas, incluso en condiciones suaves de presión y temperatura.

Una ventaja de estos compuestos dinucleares con respecto a los mononucleares es la posibilidad de modificar el ligando puente, lo que permite:

- Introducir una nueva variable de cara a modificar la reactividad del catalizador.
- Aprovechar la posible funcionalización del ligando puente para recuperar el catalizador.

En nuestro departamento se habían ensayado en hidroformilación sistemas dinucleares de rodio (I) con puente aminotiolato de naturaleza zwitteriónica²⁸, con el objetivo de intentar su recuperación por extracción con agua; sin embargo los resultados catalíticos fueron poco satisfactorios.

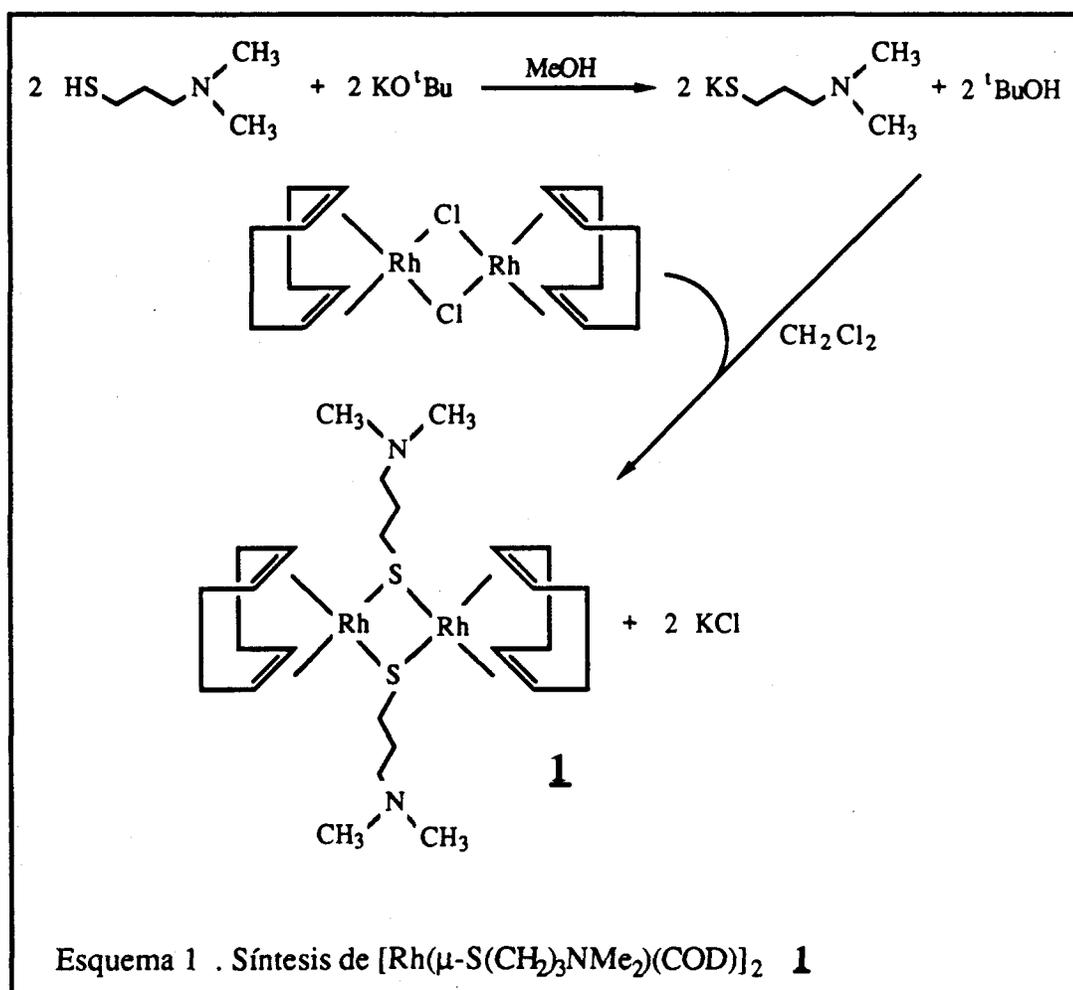
Dentro de un proyecto de investigación que se desarrolla en colaboración con el Departamento de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, se han sintetizado y caracterizado una serie de compuestos dinucleares con puente aminotiolato con el objeto de explorar sus propiedades como catalizadores y de explotar las propiedades básicas del grupo amino de cara a la recuperación del catalizador.



3.1 [Rh(μ -S(CH₂)₃NMe₂)(COD)]₂

PREPARACION

La preparación del compuesto [Rh(μ -S(CH₂)₃NMe₂)(COD)]₂ **1** se ha llevado a cabo por reacción estequiométrica del complejo [Rh(μ -Cl)(COD)]₂ con KS(CH₂)₃NMe₂, preparado "in situ" a partir de *tert*-butóxido potásico y N,N-dimetil-3-mercaptopropilamina (esquema 1).



El compuesto **1** ha sido caracterizado por análisis elemental, espectroscopía de infrarrojo, y RMN de ¹H y ¹³C (capítulo 8).

Los datos de RMN (tablas 1 y 2) ponen de manifiesto la coordinación del ligando puente a través del átomo de azufre. Así, se puede observar un desapantallamiento del metileno vecino al azufre que presenta sus señales tanto de ^1H como de ^{13}C a campos más altos que en el ligando libre; mientras que el resto de las señales apenas varían.

Es de destacar el efecto de la coordinación del ligando sobre las constantes de acoplamiento J^1 carbono-hidrógeno, observándose una disminución de 5 Hz en el metileno vecino al azufre. En el metileno intermedio el efecto es menor (2 Hz), mientras que en el resto del ligando apenas se aprecia (1 Hz).

Tabla 1. Datos de RMN de ^1H (δ en ppm)

COMPUESTO	COD		NMe ₂	S(CH ₂) ₃ NMe ₂		
	=CH	-CH ₂ -		NCH ₂	SCH ₂	-CH ₂ -
HS-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NMe ₂	---	---	2.05	2.22	2.43	1.63
1	4.15	2.38, 1.97	2.13	2.26	2.04	1.64

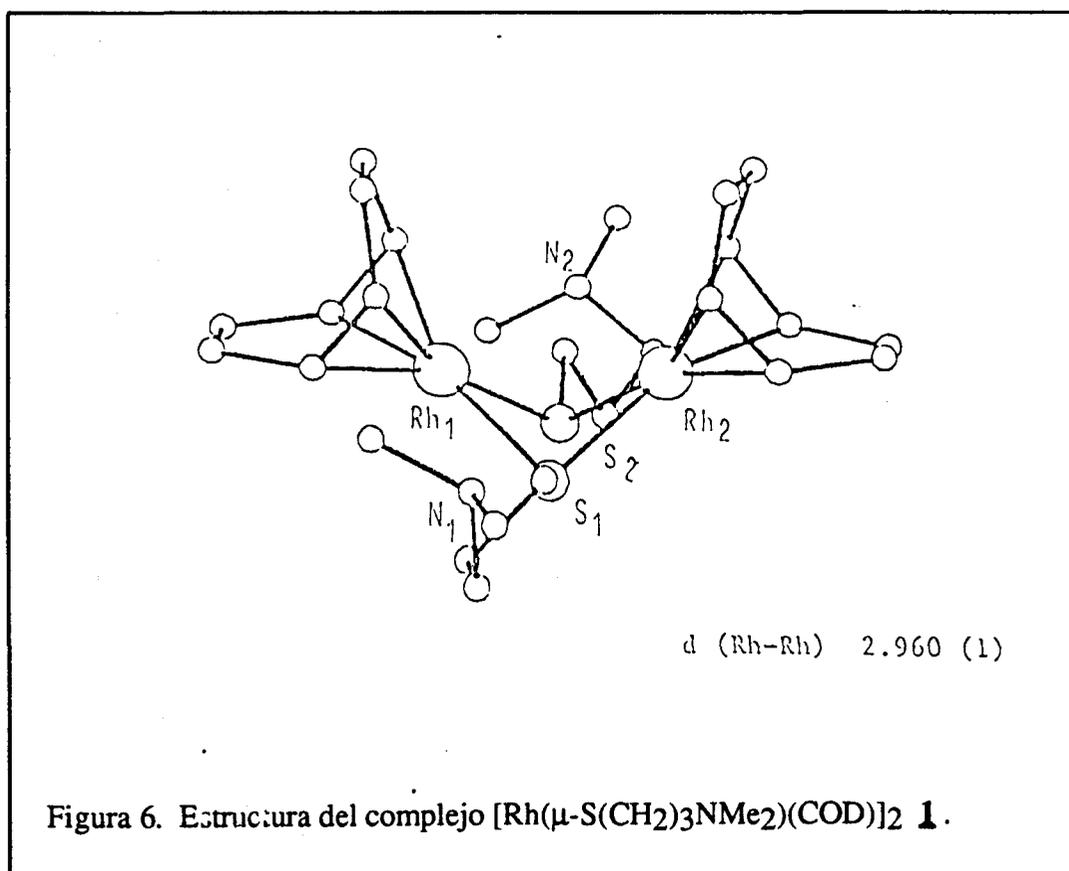
Tabla 2. Datos de RMN de ^{13}C (δ en ppm y J en Hz)

COMPUESTO		COD		NMe ₂	S(CH ₂) ₃ NMe ₂		
		=CH	-CH ₂ -		NCH ₂	SCH ₂	-CH ₂ -
HS-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NMe ₂	δ	---	---	45.33	58.01	31.69	22.44
	$J^1_{\text{C-H}}$	---	---	134	131	123	135
1	δ	79.06	31.47	45.39	58.91	30.48	22.47
	$J^1_{\text{C-H}}$	161	128	135	132	128	137

ESTRUCTURA CRISTALINA DEL COMPLEJO

La determinación estructural se ha llevado a cabo mediante difracción de rayos-X, en colaboración con el Dr. C. Mealli y el Sr. D. Masi del "Istituto per lo Studio della Stereochimica ed Energetica dei Composti di Coordinazione", sobre un monocristal obtenido en nuestro laboratorio por cristalización en diclorometano / acetonitrilo.

La estructura cristalina de este compuesto consiste en unidades dinucleares en las que dos moléculas de ligando aminotiolato actúan como puente entre dos átomos de rodio a través de los átomos de azufre (figura 6). Cada átomo de rodio ocupa el centro de un entorno planocuartado ligeramente distorsionado, formado por los puntos medios de los enlaces olefínicos de las dos moléculas de ciclooctadieno y los átomos de azufre del ligando aminotiolato puente. Las dos unidades planocuartadas comparten una arista definida por los dos átomos de azufre.



Los datos más significativos correspondientes a distancias de enlace y ángulos en el complejo están reflejados en la tabla 3.

Las distancias de enlace rodio-azufre, 2.339(2), 2.349(2), 2.341(1), 2.343(2) Å, son comparables, aunque ligeramente más cortas, a las encontradas para otros compuestos dinucleares con puente tiolato:

- cis[Rh(μ -SPh)(CO)(PMe ₃)] ₂ ⁵⁷	2.387 Å
- [Rh(μ -SC ₆ F ₅)(COD)] ₂ ⁵⁸	2.407 Å
- [Rh(μ -SC ₆ HF ₄)(COD)] ₂ ⁵⁹	2.394 Å
- [Rh(μ -SC ₆ H ₄ F)(CO) ₂] ₂ ⁶⁰	2.360 Å

Así mismo, como en otros compuestos dinucleares de rodio con puente tiolato, la molécula muestra un plegamiento entre las dos unidades planocuatridas entorno al eje que une los dos átomos de azufre con unos ángulos Rh-S-Rh de 78.3(1) y 78.4(1) °.

La distancia intramolecular Rh(1)-Rh(2) es de 2.960(1) Å, similar a las encontradas en los complejos Rh(μ -SC₆F₅)(COD)]₂ ⁵⁸ y [Rh(μ -SC₆HF₄)(COD)]₂ ⁵⁹ de 2.955 y 2.960 Å respectivamente. Esta corta distancia es indicativa de una cierta interacción metal-metal.

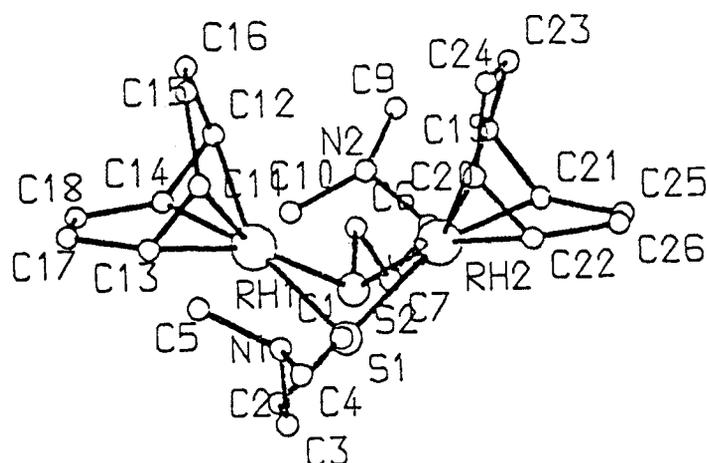
Los valores de los ángulos Rh-S-Rh y las distancias Rh-Rh en diferentes complejos muestran la siguiente secuencia: Rh-SC₆F₅-Rh (75.8 °, 2.955 Å) < Rh-S(CH₂)₃NMe₂-Rh (78.3 °, 2.960 Å) < Rh-Cl-Rh (94.45 °, 3.510 Å).

Los grupos aminotiolato puente presentan una configuración "syn" con respecto al núcleo de cuatro miembros [Rh₂S₂].

Las distancias Rh-C (2.12-2.14 Å) son comparables a las encontradas en otros complejos de rodio que contienen el ligando 1,5-ciclooctadieno en posición trans a átomos de azufre ^{57,58,61,62}.

Los dobles enlaces del ligando 1,5-ciclooctadieno coordinado presentan distancias entre 1.34-1.38 Å, mayores que las encontradas en la molécula de 1,5-ciclooctadieno libre, como era de esperar ⁶³.

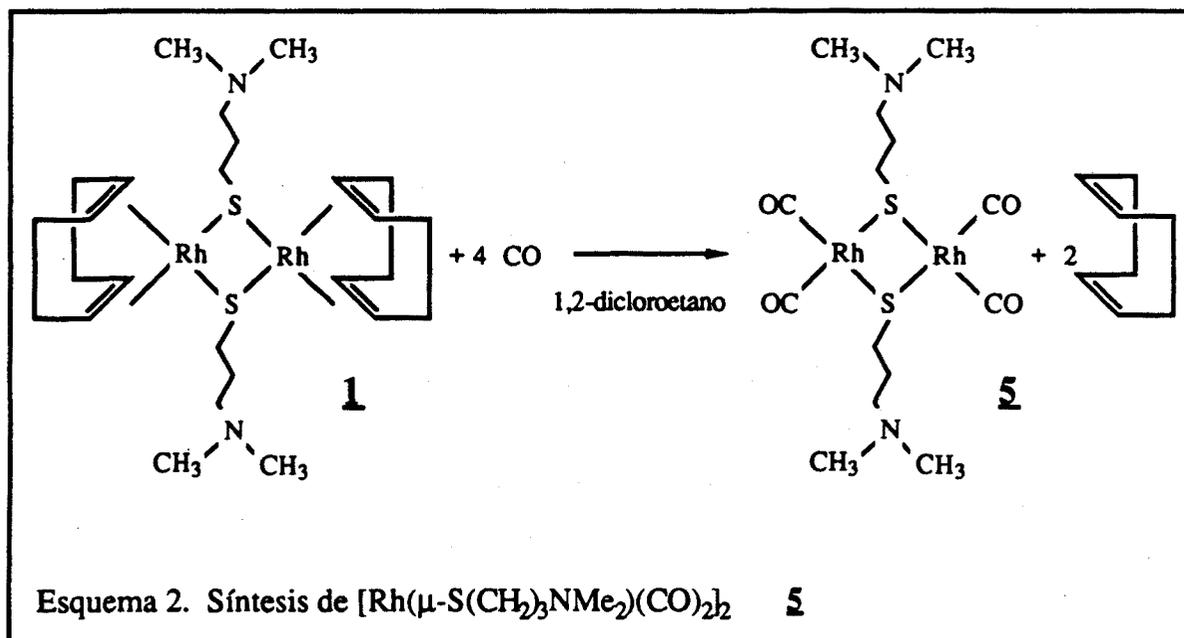
Tabla 3. Datos más significativos de la estructura del complejo **1**.
(distancia en Å y ángulos en °)



Rh1-Rh2	2.960(1)	C13-C17	1.54(1)
Rh1-S1	2.349(2)	C14-C18	1.51(1)
Rh1-S2	2.339(2)	C15-C16	1.45(1)
Rh2-S1	2.341(1)	C17-C18	1.44(2)
Rh2-S2	2.342(2)	C19-C21	1.39(1)
Rh1-C11	2.12(1)	C19-C23	1.50(1)
Rh1-C12	2.13(1)	C20-C22	1.38(1)
Rh1-C13	2.128(8)	C20-C24	1.51(1)
Rh1-C14	2.122(9)	C21-C25	1.50(1)
Rh2-C19	2.145(8)	C22-C26	1.51(1)
Rh2-C20	2.137(9)	C23-C24	1.49(2)
Rh2-C21	2.132(7)	C25-C26	1.46(2)
Rh2-C22	2.127(8)	Rh1-S1-Rh2	78.3(1)
C11-C13	1.34(2)	Rh1-S2-Rh2	78.4(1)
C11-C15	1.51(2)	S1-Rh1-S2	75.7(1)
C12-C14	1.38(2)	S1-Rh2-S2	75.8(1)
C12-C16	1.50(2)		

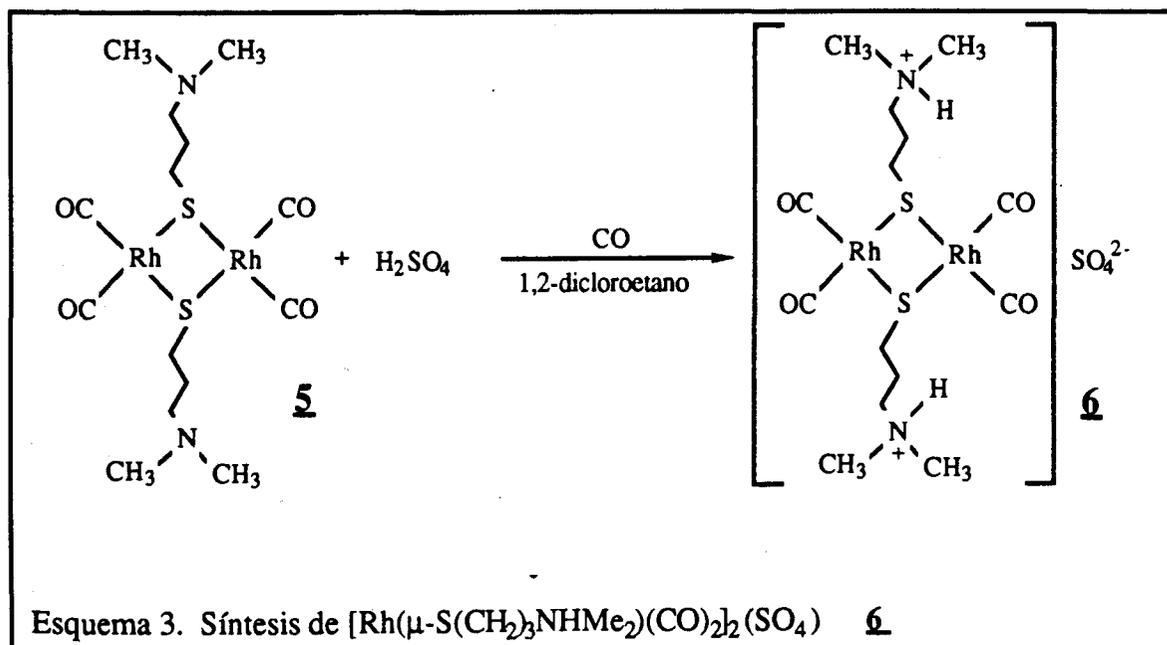
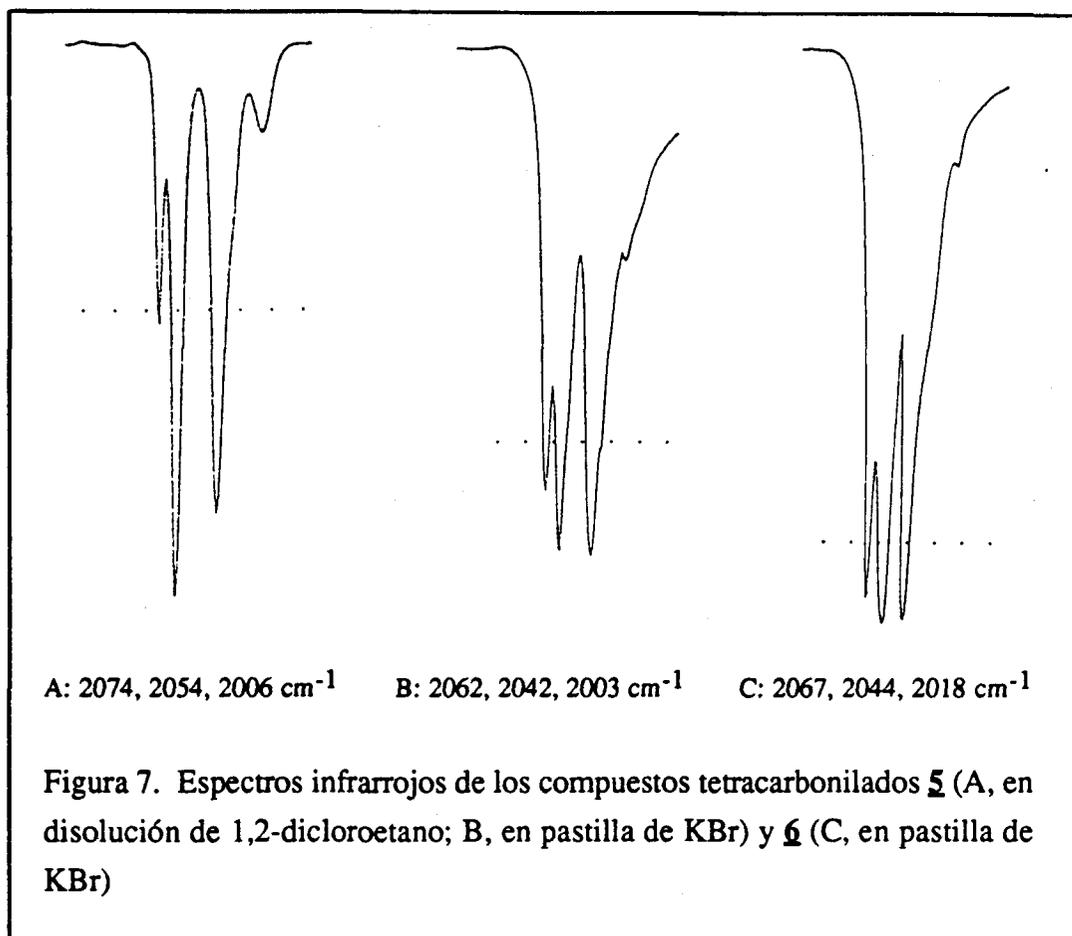
REACTIVIDAD FRENTE A MONOXIDO DE CARBONO

El compuesto $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$ **1**, en disolución de 1,2-dicloroetano, reacciona instantáneamente con monóxido de carbono para producir el complejo tetracarbonilado $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{CO})_2]_2$ **5** (esquema 2). Los espectros infrarrojos de la disolución muestran tres absorciones $\nu(\text{CO})$ a 2074, 2054 y 2006 cm^{-1} (figura 7), características de complejos dinucleares tetracarbonilados ^{57, 64-66}.

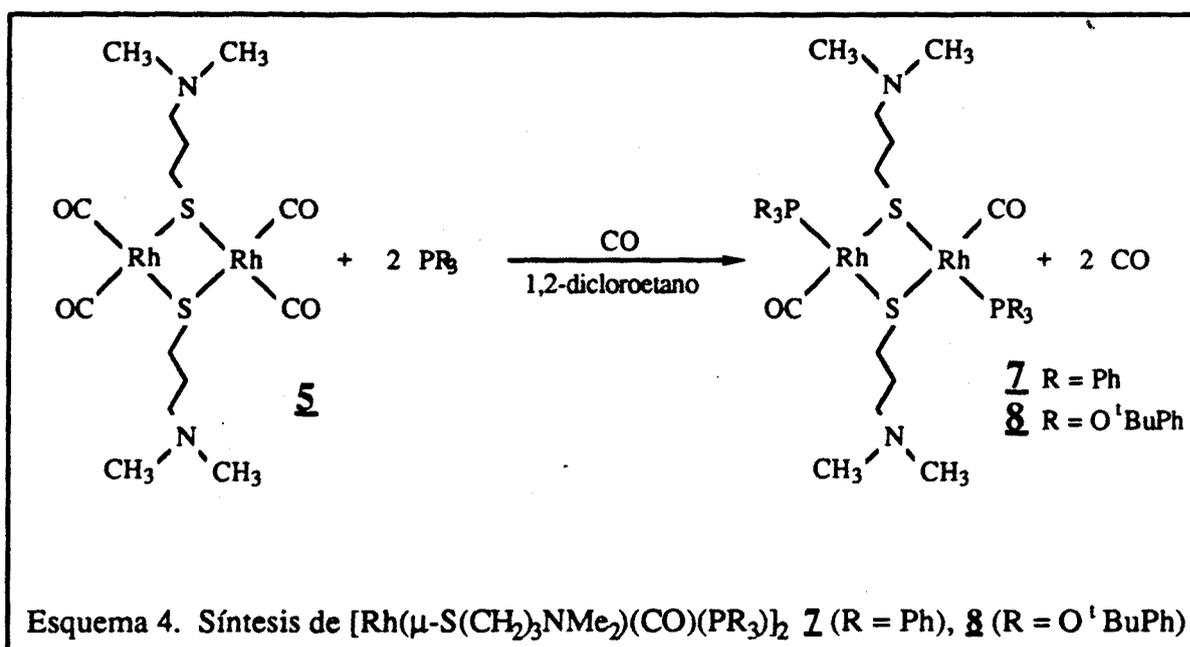


Si la reacción se lleva a cabo en metanol, el compuesto tetracarbonilado **5** puede ser cristalizado, como agujas de color rojo, por enfriamiento a $-24\text{ }^\circ\text{C}$. El aumento de la temperatura provoca la rápida descomposición del producto, dando lugar a un sólido de color violeta-negro que, sin embargo, aún presenta en el espectro infrarrojo en estado sólido las tres absorciones características de los compuestos dinucleares tetracarbonilados ^{57, 64-66} a 2062, 2042 y 2003 cm^{-1} (figura 7).

La adición estequiométrica de ácido sulfúrico a una disolución del compuesto tetracarbonilado **5** en tetrahidrofurano, provoca la completa precipitación de la especie metálica en forma de $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NHMe}_2)(\text{CO})_2]_2(\text{SO}_4)$ **6** (esquema 3), como ha sido comprobado por espectroscopía infrarroja ($\nu(\text{CO}) = 2067, 2044, 2018\text{ cm}^{-1}$, figura 7).

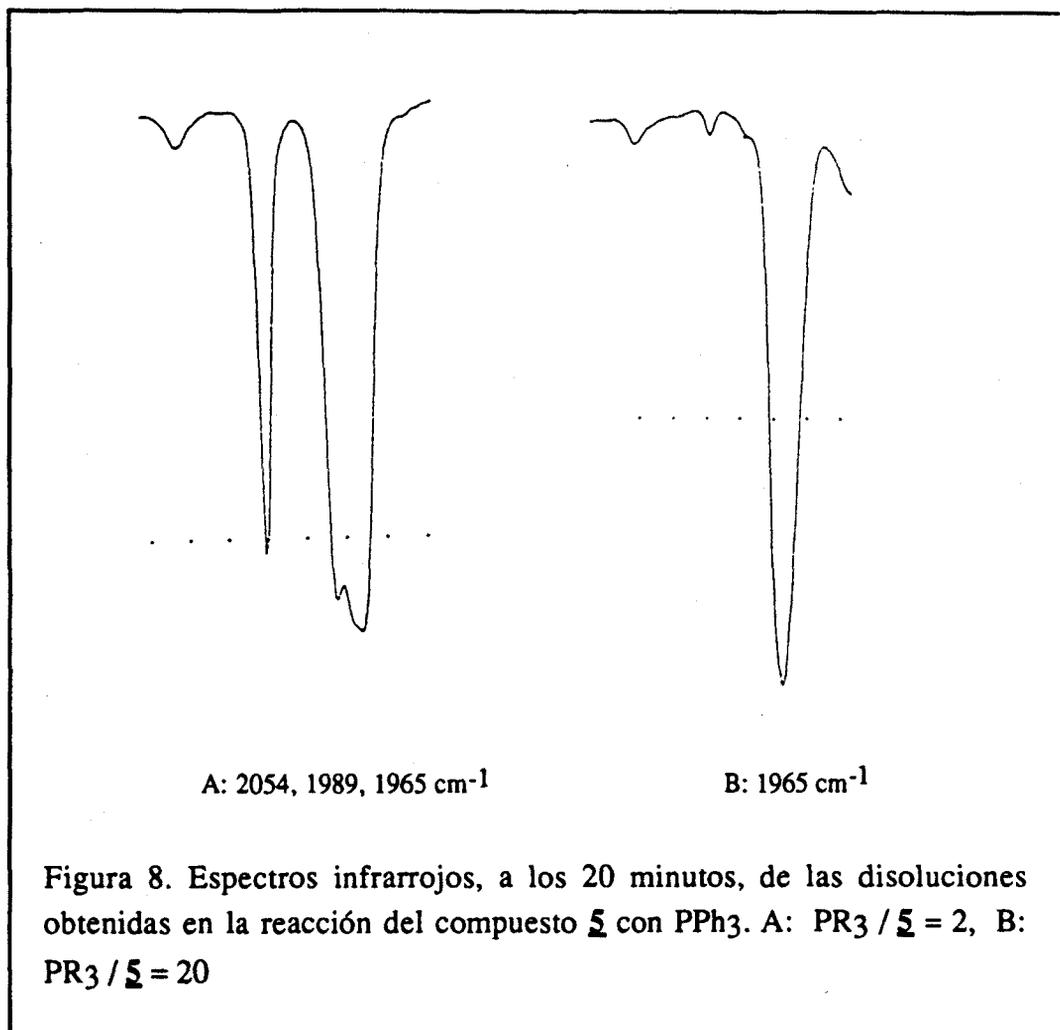


El compuesto tetracarbonilado **5** reacciona lentamente con ligando fosforado (trifenilfosfina o tri(*orto-terc*-butilfenil)fosfito), en presencia de monóxido de carbono para producir el compuesto mixto $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{CO})(\text{PR}_3)]_2$ (**7**, R = Ph; **8**, R = O^tBuPh, esquema 4). Estos compuestos han sido detectados por espectroscopía infrarroja presentando una sola absorción $\nu(\text{CO})$ a 1965 (**7**) ó 1995 (**8**) cm^{-1} que revela una geometría *trans* ^{25-28,67}.



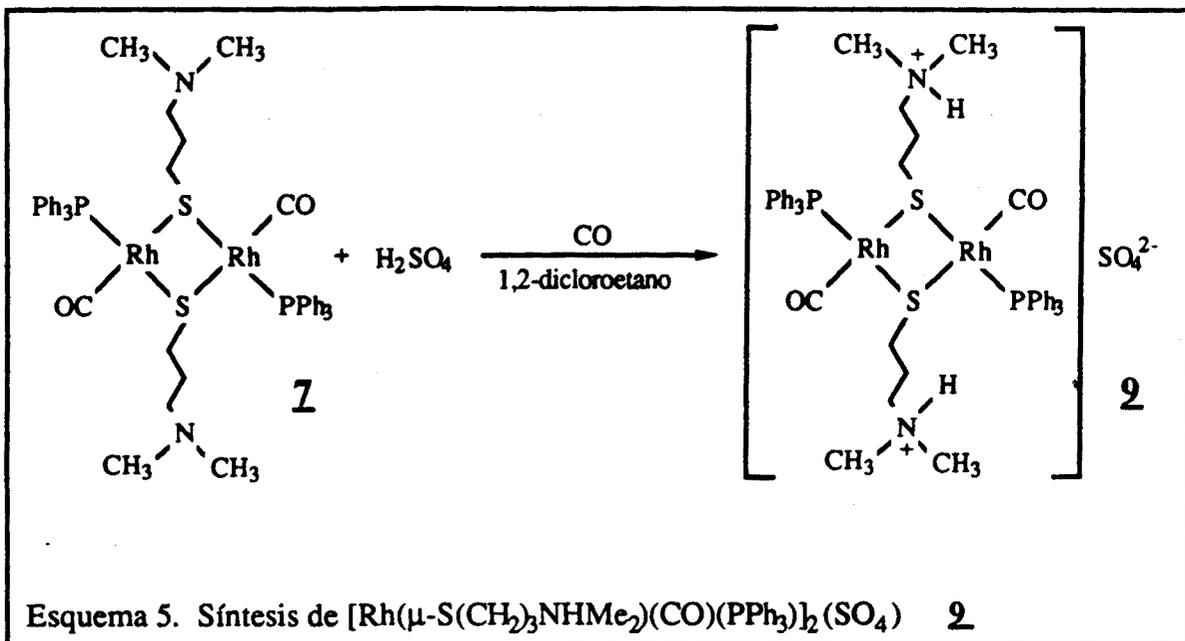
La reacción estequiométrica ($\text{PR}_3 / \mathbf{5} = 2$) necesita más de tres horas a temperatura ambiente para llevarse a cabo totalmente. Sin embargo, puede aumentarse la velocidad de la reacción por adición de un exceso de ligando fosforado o por aumento de la temperatura. Así, la reacción es total en 20 minutos cuando la relación $\text{PR}_3 / \mathbf{5}$ es mayor o igual a 20 (figura 8), o bien en 5 minutos cuando se realiza a 80 °C.

Así pues, de acuerdo con los datos obtenidos, la estructura dinuclear parece mantenerse en presencia de un exceso de ligando fosforado en contra de otras observaciones anteriores que sugerían que la adición de 4 equivalentes de trifenilfosfina provoca la rotura de la especie dinuclear y la formación de especies mononucleares de formulación $\text{Rh}(\text{SR})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, que presentarían una $\nu(\text{CO})$ diferente ²⁴.



En un intento de obtener esta especie mononuclear se hizo reaccionar el complejo $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ con un equivalente de $\text{KS}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$. Sin embargo el espectro infrarrojo de la disolución de reacción presenta una sola absorción $\nu(\text{CO})$ a 1965 cm^{-1} y análisis realizados por cromatografía de gases y en capa fina muestran la presencia de trifenilfosfina libre. Estos datos están de acuerdo con la presencia de especies dinucleares, si bien todos los intentos realizados para aislar estas especies en estado sólido han sido negativos.

La adición estequiométrica de ácido sulfúrico a una disolución del compuesto $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{CO})(\text{PPh}_3)]_2$ **7** en 1,2-dicloroetano provoca la insolubilización del complejo metálico en forma de $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NHMe}_2)(\text{CO})(\text{PR}_3)]_2(\text{SO}_4)$ **2** (esquema 5), tal como demuestran los datos del espectro infrarrojo ($\nu(\text{CO})=1974 \text{ cm}^{-1}$).



3.2 $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2\text{A}_2$ (A = Br, PF₆)

El anclaje del compuesto $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$ **1**, a través del grupo amino, a una resina de tipo Merryfield daría lugar a un nuevo grupo funcional amonio ($-\text{N}^+\text{BnMe}_2$).

Como modelo de esta nueva estructura y con el fin de estudiar la influencia de los contraaniones en la reacción de hidroformilación se han sintetizado los complejos dinucleares $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2\text{A}_2$ (A = Br, PF₆).

PREPARACION

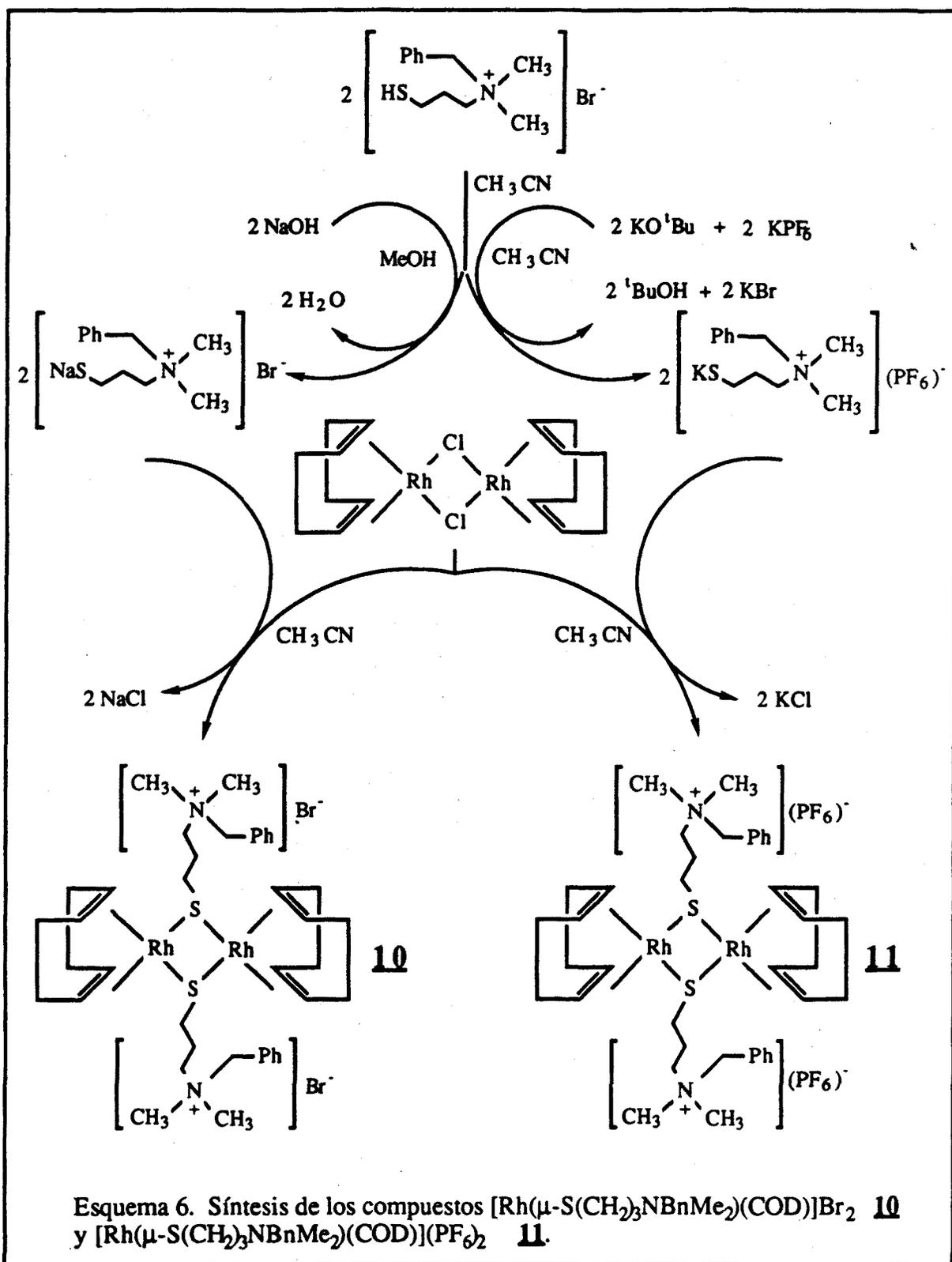
El complejo $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2\text{Br}_2$ **10** ha sido preparado en acetonitrilo por reacción del compuesto $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})]_2$ con el bromuro de 3-mercaptopropilbencildimetilamonio y un equivalente de hidróxido sódico. La misma reacción utilizando *tert*-butóxido potásico y en presencia de un equivalente de hexafluorofosfato de potasio conduce al correspondiente complejo $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2(\text{PF}_6)_2$ **11** (esquema 6). Los compuestos han sido aislados como sólidos de color naranja moderadamente estables al aire.

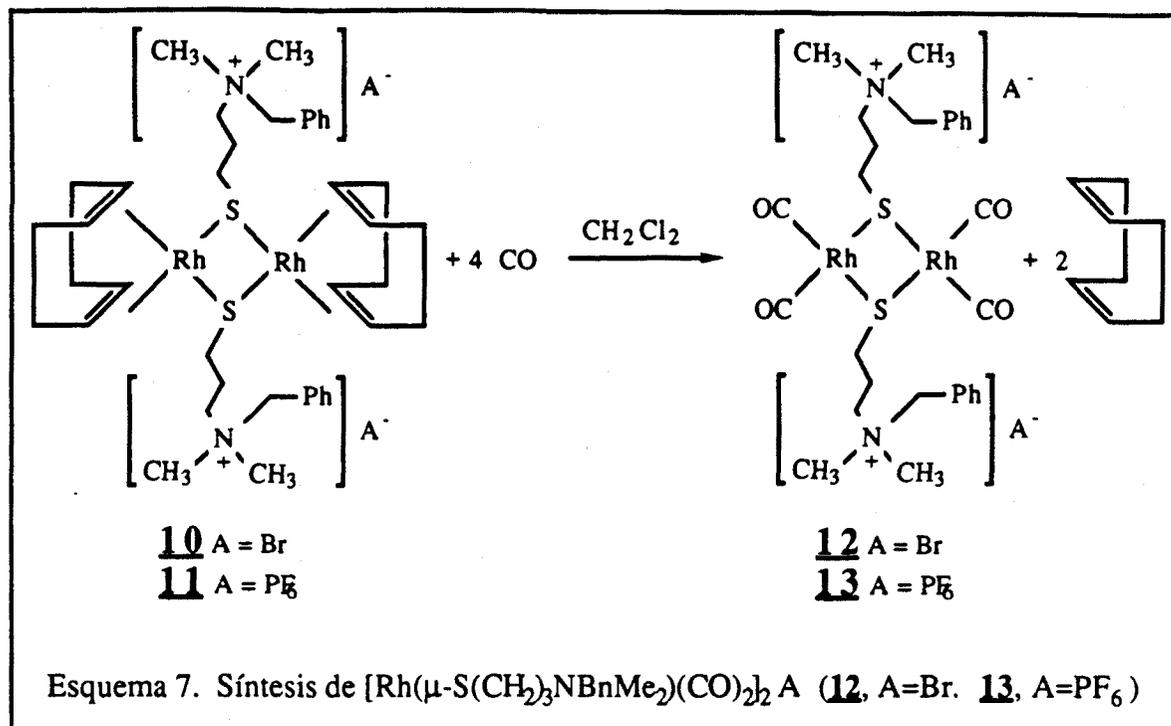
EL análisis elemental (**10**) y los datos de RMN (**11**) (capítulo 8) están de acuerdo con las estructuras propuestas y debido a la naturaleza zwitteriónica del ligando puente, los complejos son catiónicos con la carga localizada en el nitrógeno.

REACTIVIDAD FRENTE A MONOXIDO DE CARBONO

Los compuestos **10** y **11** reaccionan inmediatamente con monóxido de carbono para formar los complejos tetracarbonilados $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{CO})_2]_2\text{A}_2$ (**12**, A = Br; **13**, A = PF₆) por desplazamiento de la diolefina (esquema 7).

Los espectros infrarrojos, en estado sólido, de estos compuestos tetracarbonilados, **12** y **13**, presentan diferentes absorciones $\nu(\text{CO})$ en el intervalo de 2100-2000 cm^{-1} (tabla 4). En cuanto a los espectros en disolución, el bromuro **12** presenta un espectro más complicado que el esperado para un complejo dinuclear tetracarbonilado ($\nu(\text{CO}) =$

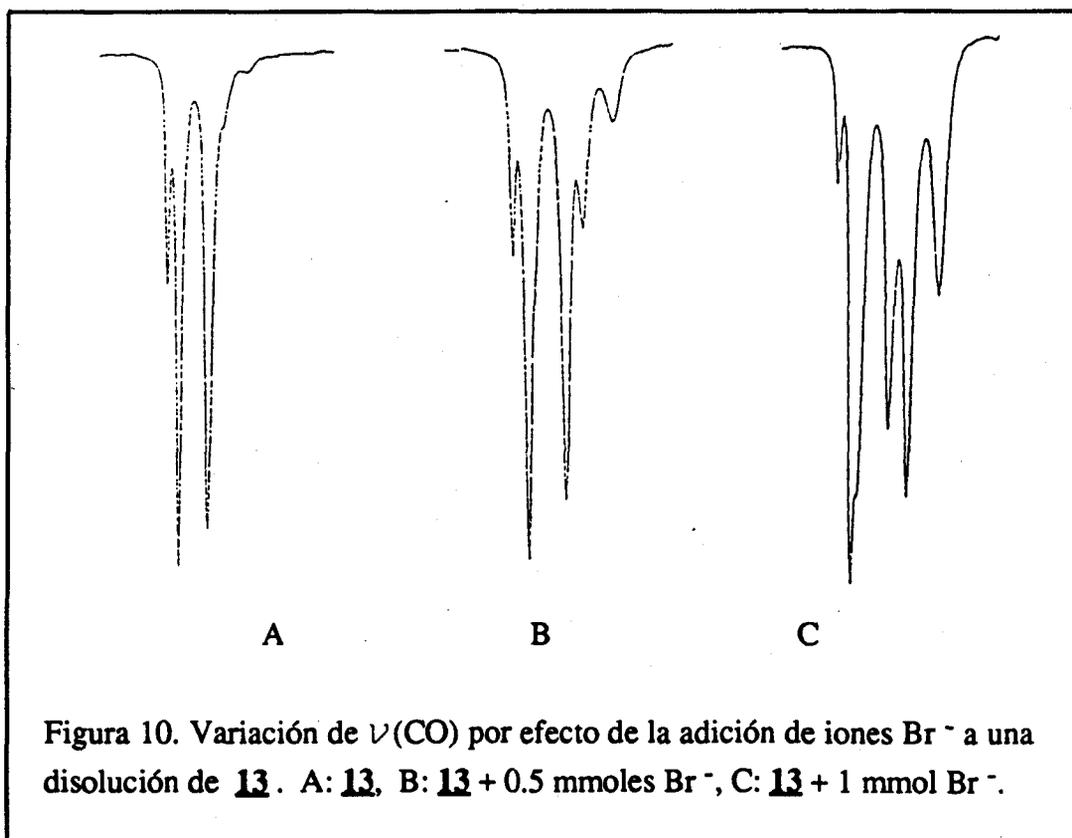
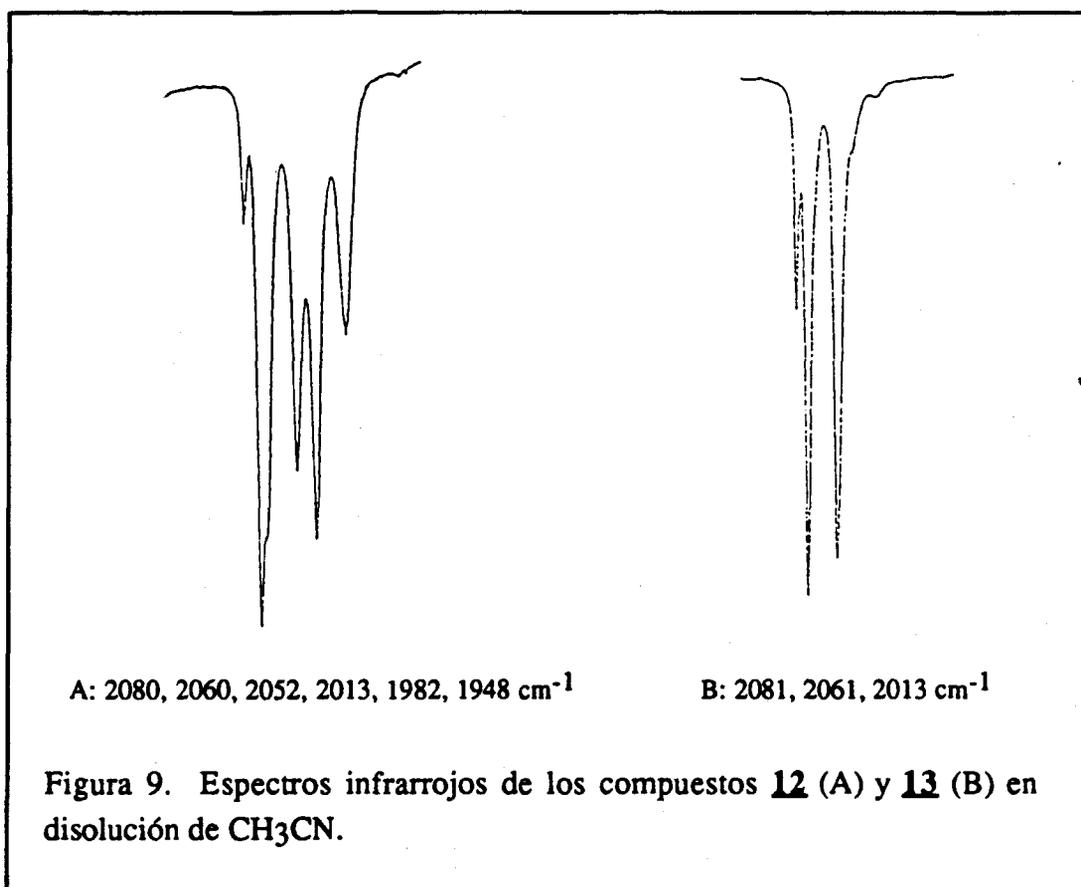




2080, 2060, 2052, 2013, 1982, 1948 cm⁻¹), mientras que el hexafluorofosfato **13** solo presenta las tres absoeciones ν(CO) características de un complejo dinuclear tetracarbonilado ⁶⁴⁻⁶⁶ a 2081, 2061 y 2013 cm⁻¹ (tabla 4, figura 9).

Tabla 4. Datos de infrarrojo (ν(CO) en cm⁻¹)

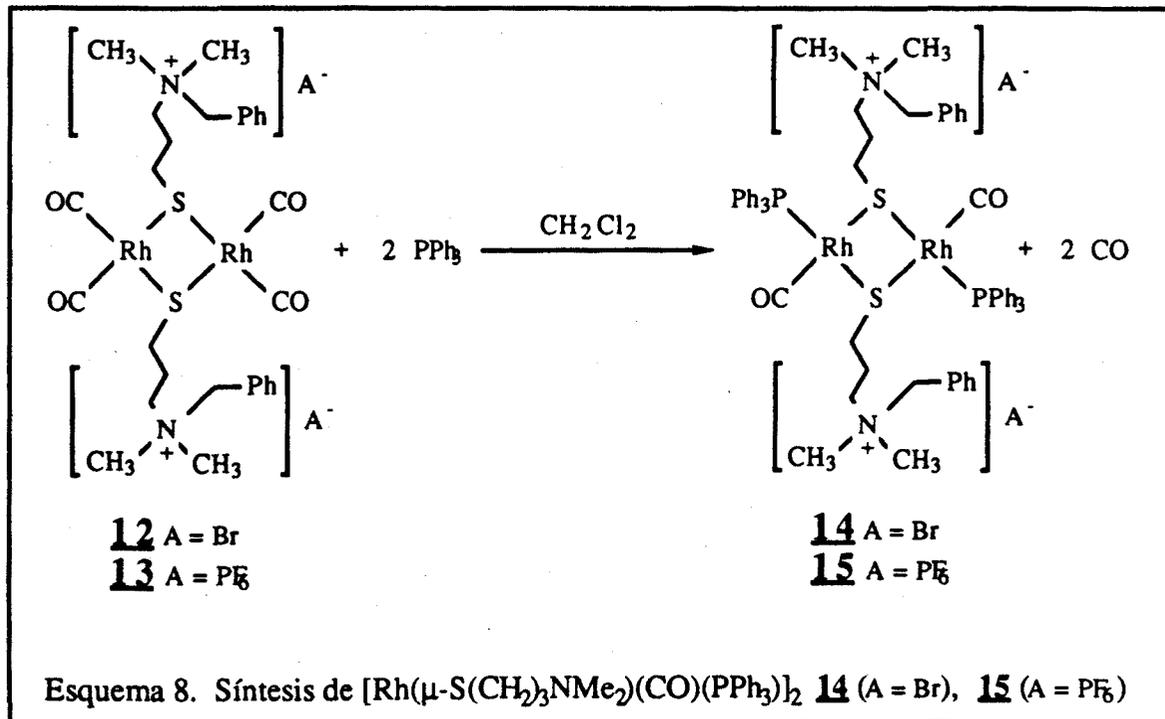
COMPLEJO		CH ₃ CN	CH ₂ Cl ₂	KBr
[Rh(μ-S(CH ₂) ₃ NBnMe ₂)(CO) ₂] ₂ (PF ₆) ₂	13	2081 2061 2013		2071 2057 2015
[Rh(μ-S(CH ₂) ₃ NBnMe ₂)(CO) ₂] ₂ Br ₂	12	2080 2060 2052 2013 1987 1948	2080 2060 2011 1995 1993	2074 2050 2018 1989
[Rh(μ-S(CH ₂) ₃ NBnMe ₂)(CO)(PPh ₃) ₂] ₂ (PF ₆) ₂	15	1966		1964
[Rh(μ-S(CH ₂) ₃ NBnMe ₂)(CO)(PPh ₃) ₂] ₂ Br ₂	14	1966		1966



Con la intención de obtener más información acerca de este efecto, se trató en acetonitrilo el hexafluorofosfato **13** con diferentes cantidades de bromuro de tetrabutilamonio. La evolución de la reacción se estudió por espectroscopía infrarroja observándose la aparición de nuevas absorciones $\nu(\text{CO})$, llegándose al mismo espectro obtenido para el bromuro **12** cuando la relación Br / Rh es igual a 1 (figura 10).

Es de destacar que de las seis absorciones que aparecen, tres coinciden con las correspondientes al complejo hexafluorofosfato **13** mientras que las restantes pueden ser atribuidas a la formación de especies pentacoordinadas con una interacción Rh-Br de la misma naturaleza que los aductos de los complejos tetracarbonilados con fosfinas del tipo $[\text{Rh}(\mu\text{-SPh})(\text{CO})_2\text{PMe}_3]_2$ detectados por Kalck y Poilblanc ⁶⁴. El espectro del complejo bromuro **12** (tabla 4, figura 9) indica que ambas especies, la planocuadrada y la pentacoordinada están presentes en equilibrio en disolución.

Los complejos tetracarbonilados **12** y **13** reaccionan estequiometricamente con trifenilfosfina para producir los correspondientes complejos mixtos carbonil-fosfina, $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{CO})(\text{PPh}_3)]_2\text{A}_2$ (**14**, A = Br; **15**, A = PF₆, esquema 8).



El espectro de infrarrojo de estos compuestos muestra una sola absorción $\nu(\text{CO})$ hacia 1965 cm^{-1} , tanto en disolución como en estado sólido, lo que revela su geometría trans^{28,67} (tabla 4, figura 11). No se observan diferencias en la zona de $\nu(\text{CO})$ entre los complejos bromuro **14** y hexafluorofosfato **15**, probablemente debido a que efectos electrónicos y estéricos de la fosfina coordinada impiden la pentacoordinación del ión bromuro.

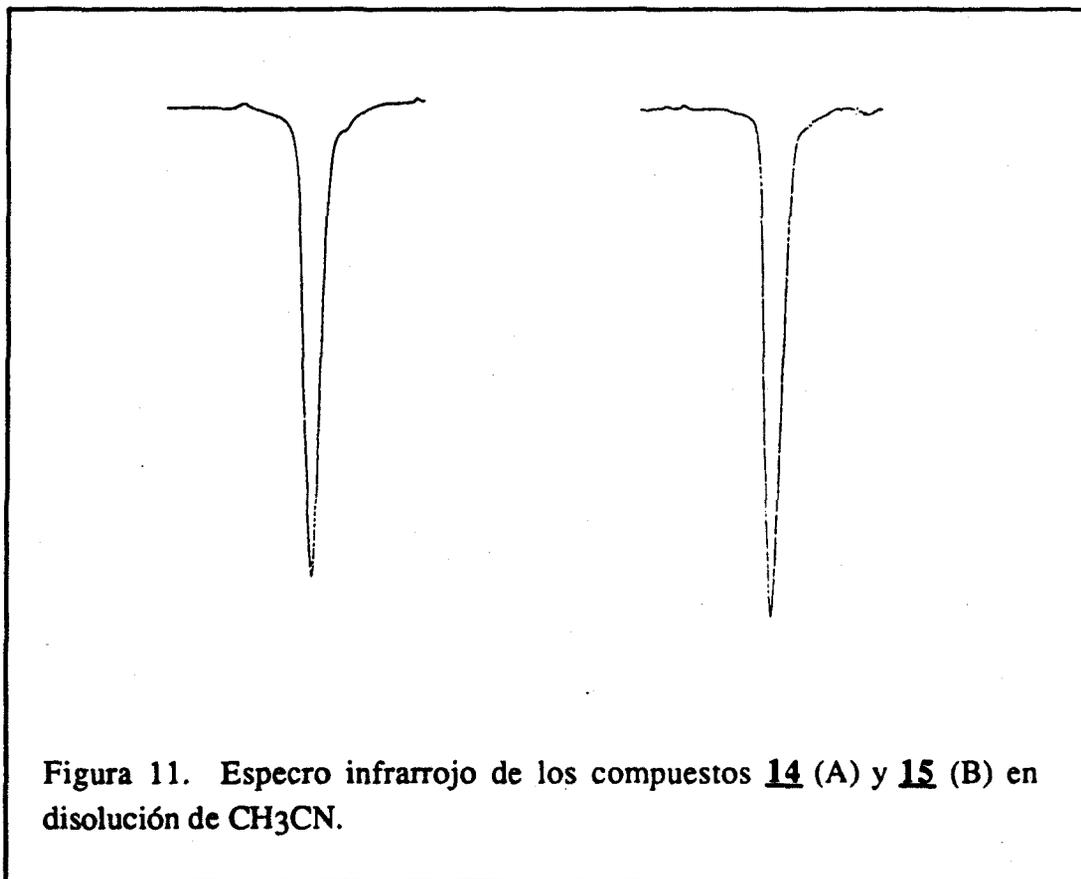


Figura 11. Espectro infrarrojo de los compuestos **14** (A) y **15** (B) en disolución de CH_3CN .

**4. ACTIVIDAD CATALITICA DE
COMPLEJOS DINUCLEARES DE
RODIO(I) CON PUENTE
AMINOTIOLATO Y AMONIOTIOLATO**

En el capítulo anterior se ha descrito la preparación y caracterización de los compuestos $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2 \mathbf{1}$ y $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2\text{A}_2$ ($\mathbf{10}$ A = Br ; $\mathbf{11}$ A = PF₆) y relacionados.

La adición de ácido sulfúrico produce la precipitación de los derivados carbonilados de $\mathbf{1}$ en forma de sulfato, lo que permite la recuperación del compuesto de rodio. Por otro lado los sistemas con el grupo amonio $\mathbf{10}$ y $\mathbf{11}$ son estables lo que hace pensar que el compuesto $\mathbf{1}$ pueda anclarse a diferentes soportes.

Se describe a continuación la aplicación de estos compuestos como precursores de catalizador en reacciones de hidroformilación.

Se ha utilizado una olefina sencilla, 1-hexeno, como sustrato para estudiar la actividad de estos precursores en función de los ligandos auxiliares utilizados y de los diferentes excesos de éstos, con el objeto de compararlos con los catalizadores conocidos y de cara a seleccionar los mejores catalizadores para la hidroformilación de compuestos orgánicos complejos.



4.1 $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$

Los sistemas precursores de catalizador se han formado mediante adición a disoluciones del compuesto dinuclear $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$ **1** en 1,2-dicloroetano de ligando fosforado, fosfina o fosfito, en relación Rh / PR₃ = 1 o superior. Los ensayos se han realizado siempre en condiciones suaves (5 atmósfera y 80 °C), siendo la proporción de gases en la mezcla CO / H₂ = 1 y utilizando como sustrato una olefina terminal, 1-hexeno, con una relación sustrato / catalizador = 400. La elección de 1,2-dicloroetano como disolvente está basada en estudios anteriores²⁴ que han demostrado su buen comportamiento en esta reacción. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 5.

Tabla 5. 1-hexeno convertido (%), [n-heptanal como % del total de aldehído formado]

Relación molar PR ₃ / 1	R = Ph	R = OPh	R = OMe
2	90[59]	92[59]	15[74]
4	93[69]	70[90]	62[84]
10	93[84]	26[84]	20[83]
20	90[79]	-----	-----
40	87[93]	-----	-----

Condiciones de reacción: 1-hexeno (40 mmoles) y precursor de catalizador (0.1 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión total, 5 atmósferas, CO/H₂ = 1, a 80 °C; tiempo de reacción, 300 minutos.

Se han realizado con fines comparativos ensayos con el $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ **2**, que han servido a su vez para comprobar el funcionamiento correcto del equipo de hidroformilación.

Asimismo, se realizaron ensayos con el sistema formado a partir del precursor $[\text{Rh}(\mu\text{-S}^t\text{Bu})(\text{COD})]_2$ **3** con el fin de comparar los compuestos dinucleares estudiados en este trabajo con los desarrollados por Kalck y col.²⁴ que parten de los complejos dinucleares mixtos $[\text{Rh}(\mu\text{-S}^t\text{Bu})(\text{CO})(\text{PR}_3)]_2$.

De los resultados recogidos en la tabla 5 puede concluirse que el compuesto **1** en presencia de ligandos fosfina o fosfito es precursor activo en la hidroformilación de olefinas terminales, alcanzándose habitualmente la máxima conversión a partir de las tres horas de reacción. Cuando la reacción se acerca a su fin, la velocidad de conversión disminuye debido a la desaparición del sustrato. La adición de más sustrato provoca, nuevamente, el inicio de la reacción y la olefina es convertida a una velocidad comparable a la de la reacción inicial.

Análisis realizados por cromatografía de gases, espectroscopía infrarroja y de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C (figura 12) indican que la conversión en aldehído es del 100 %, es decir, no se observa hidrogenación o isomerización, excepto cuando se utiliza un gran exceso de trifenilfosfina, en cuyo caso se observan trazas de alcohol (< 0.5 %).

La utilización de una relación $\text{Rh} / \text{PR}_3 = 1$ produce en las condiciones de hidroformilación precursores análogos a los descritos por Kalck y col.²⁴. Cuando el ligando fosforado utilizado es trifenilfosfina o trifenilfosfito se llega a alcanzar conversiones en torno al 90 % con selectividades en aldehído lineal del orden del 60 %. Sin embargo, cuando el ligando fosforado es trimetilfosfito las conversiones son más bajas (15 %) mientras que las selectividades son algo mayores (74 %).

La actividad catalítica de estos sistemas en función del ligando auxiliar utilizado ($\text{PPh}_3 > \text{P}(\text{OPh})_3 > \text{P}(\text{OMe})_3$) podría ser relacionada directamente con la facilidad de disociación de los diferentes ligandos fosforados. A partir de los datos de ángulo cónico de Tolman³⁶, que mide el tamaño relativo, los impedimentos estéricos impuestos por los ligandos fosforados siguen el orden: $\text{PPh}_3 > \text{P}(\text{OPh})_3 > \text{P}(\text{OMe})_3$.

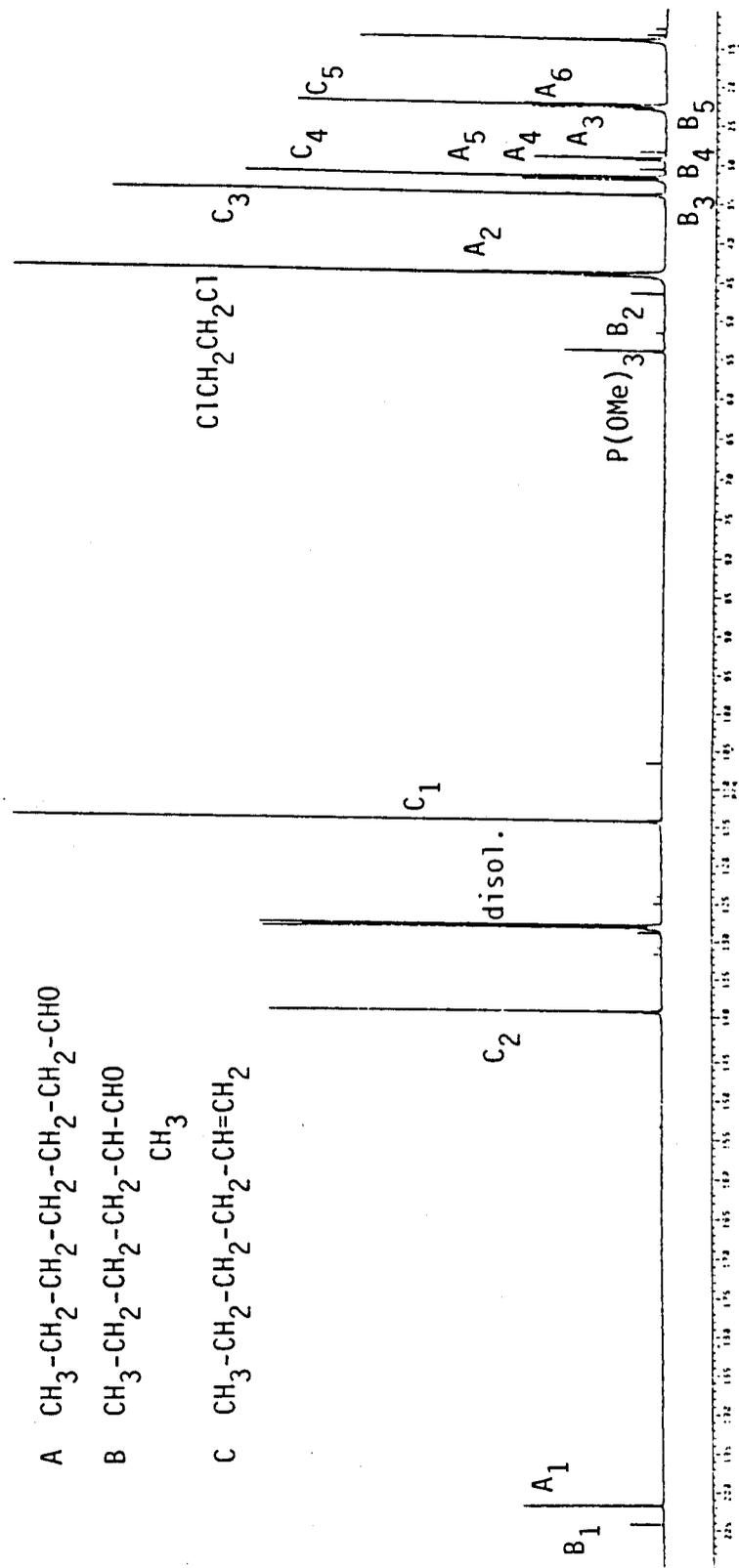
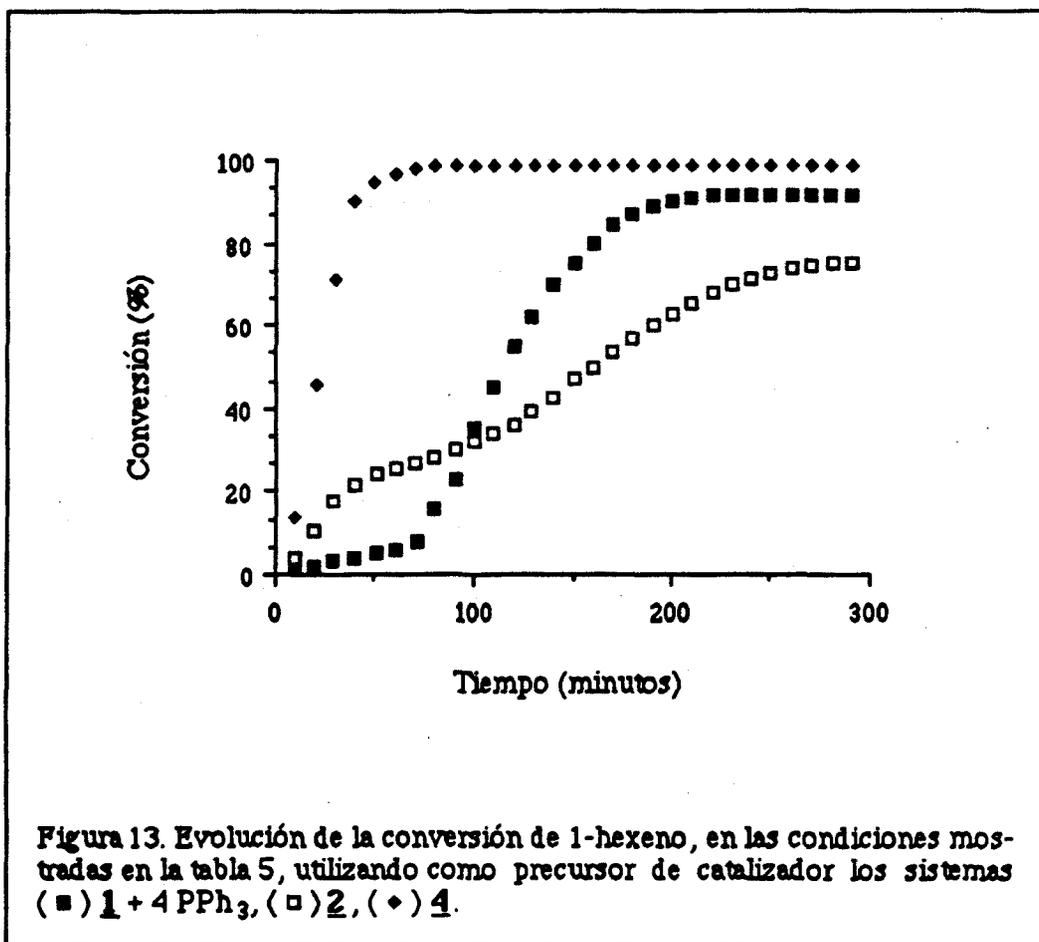


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100.6 MHz) de una disolución de reacción.

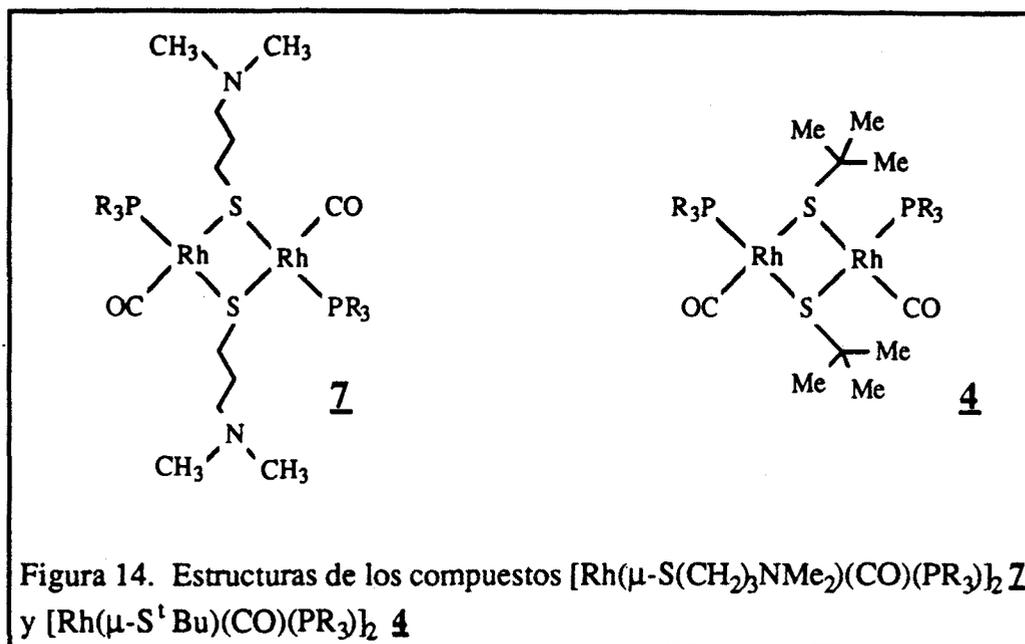
Sin embargo, no se puede establecer una dependencia con respecto a las propiedades σ -dadoras / π -aceptoras de los diferentes ligandos. La basicidad de los ligandos, que describe las propiedades electrónicas, siguen el orden: $\text{PPh}_3 > \text{P(OMe)}_3 > \text{P(OPh)}_3$.

Las mejores selectividades en aldehído lineal alcanzadas con la utilización del trimetilfosfito pueden ser debidas al tamaño de este ligando de acuerdo con el ángulo cónico de Tolman, que permite la formación de especies más saturadas coordinativamente.

Estos sistemas son bastante menos activos, en cuanto a velocidad, que los descritos por Kalck y col.²⁴ ($[\text{Rh}(\mu\text{-S}^t\text{Bu})(\text{CO})(\text{PPh}_3)]_2$, **4**) ya que si bien se alcanza el 90 % de conversión, lo hacen en un tiempo aproximado de 300 minutos, mientras que los compuestos mencionados **4** lo hacen en 100 minutos (figura 13). Son también menos activos que los sistemas con puente pirazolato²⁵, aunque su actividad es similar a algunos sistemas con puente triazol²⁶.



Es de destacar que los compuestos **4**, extraordinariamente activos ²⁴, son cis dicarbonilo, mientras que los compuestos dinucleares con puente azolato ²⁵⁻²⁷ o aminotiolato ²⁸ son trans dicarbonilos (figura 14).



De todas formas estos sistemas precursores son más activos que el catalizador de Wilkinson **2** (66 % en las mismas condiciones) y que los sistemas obtenidos a partir de otros ligandos amoniotiolato, tal como la 4-mercaptopiperidina ²⁸ (figura 13).

Los sistemas $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$ **1** / PR_3 muestran periodos de inducción debidos a la presencia en el medio de la especie $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{CO})_2]_2$ **5**, que es inactiva en la hidroformilación de olefinas en las condiciones utilizadas. De la misma manera el sistema $[\text{Rh}(\mu\text{-S}^t\text{Bu})(\text{COD})]_2$ **3** / 2PPh_3 produce una conversión (88 %) y regioselectividad (65 % en n-heptanal) comparables a las obtenidas por el compuesto **4**, sin embargo la presencia de un gran tiempo de inducción hace que estos resultados se alcancen a los 300 minutos (figura 15).

En este trabajo se ha estudiado el efecto del exceso de ligando auxiliar. Los resultados de conversión y regioselectividad reflejados en la tabla 5 muestran que cuando el ligando auxiliar utilizado es trifenilfosfina, el exceso de ligando ($\text{PPh}_3 / \mathbf{1} = 1\text{-}20$) produce un aumento de la selectividad sin apenas afectar a la conversión, alcanzándose hasta el 93 % de selectividad en n-heptanal.

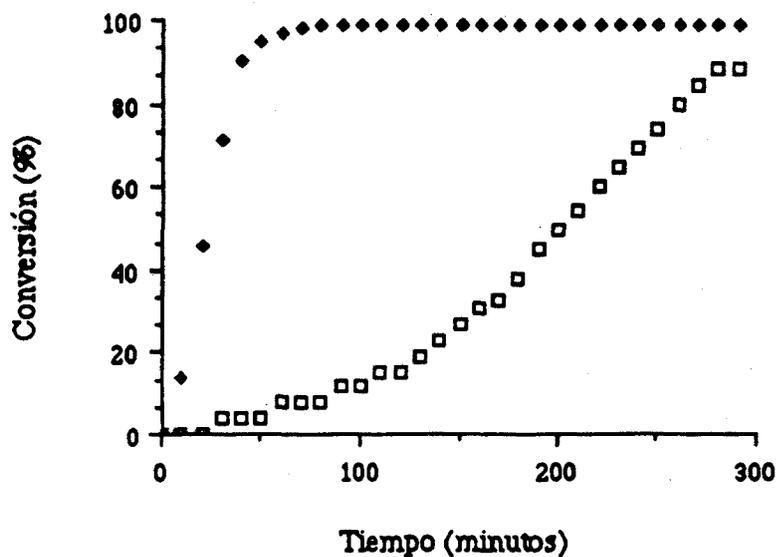


Figura 15. Evolución de la conversión de 1-hexeno, en las condiciones mostradas en la tabla 5, utilizando como precursor de catalizador los sistemas (□) **3** + 2 PPh₃, y (♦) **4**.

El exceso de ligando auxiliar ha sido previamente estudiado para especies mononucleares relacionadas con el catalizador de Wilkinson, RhH(CO)(PPh₃)₃ **2**, observándose que la selectividad en aldehído lineal aumenta con el exceso de ligando auxiliar pero sin embargo la conversión disminuye drásticamente ^{1,5,20}. De hecho para el compuesto **2** en las condiciones indicadas en la tabla 5, un exceso de trifenilfosfina (PPh₃ / Rh = 20) produce un aumento de la selectividad en n-heptanal del 64 al 80 % pero un descenso de la conversión del 66 al 43 %.

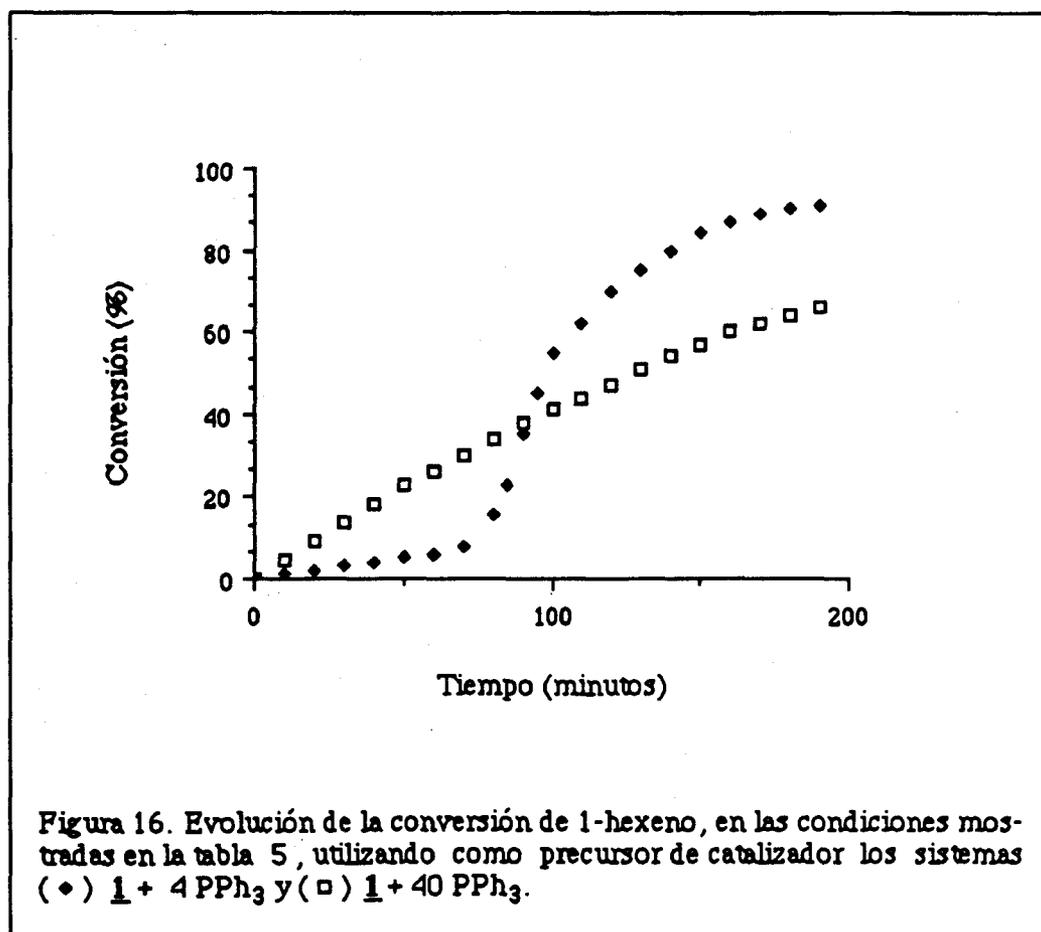
El aumento de la selectividad con el exceso de ligando auxiliar ha sido atribuido, en el caso de las especies mononucleares, a efectos estéricos; mientras que la disminución de la actividad con el exceso de ligando auxiliar podría ser debida a la formación de especies saturadas coordinativamente, ya que como es sabido, estas especies necesitan disociar trifenilfosfina para iniciar el ciclo catalítico ^{1,5,20}.

El diferente comportamiento observado en los sistemas **1** / PPh₃ indica que en este caso la disociación de ligando auxiliar no es necesaria para iniciar el proceso catalítico. De hecho la disociación de trifenilfosfina en el compuesto [Rh(μ-S(CH₂)₃NMe₂)(CO)(PPh₃)₂]**2** produce la especie tetracarbonilada [Rh(μ-S(CH₂)₃NMe₂)(CO)₂]**2**, que es inactiva en las condiciones utilizadas.

Estos resultados apoyan la presencia de especies diferentes a las presentes en el caso de precursores mononucleares.

Cuando los ligandos auxiliares utilizados son fosfitos se observa un comportamiento diferente, obteniéndose peores relaciones conversión / selectividad.

En todos los casos la utilización de un exceso de ligando fosforado disminuye e incluso llega a eliminar los periodos de inducción de la reacción. Sin embargo, las velocidades máximas alcanzadas son menores (figura 16).



Con la finalidad de obtener alguna información a cerca de las especies presentes en disolución, se han realizado análisis por espectroscopía infrarroja de las disoluciones finales de reacción. Se ha observado una sola absorción correspondiente a una vibración de tensión $\nu(\text{CO})$ hacia 1975, 1974, 1995 cm^{-1} para experimentos con PPh_3 , P(OMe)_3 y P(OPh)_3 respectivamente (figura 17).

Para el sistema $\mathbf{1} + 4 \text{PPh}_3$ también se han realizado estos análisis sobre disoluciones catalíticas extraídas a diferentes tiempos de reacción. Se ha observado una señal hacia 1965 cm^{-1} que se mantiene durante casi la totalidad del proceso de conversión de olefina a aldehído, y solo cuando disminuye la velocidad de reacción debido a la disminución de la olefina, esta señal es reemplazada gradualmente por otra hacia 1975 cm^{-1} . Durante este periodo se observa una disminución de la selectividad (tabla 6).

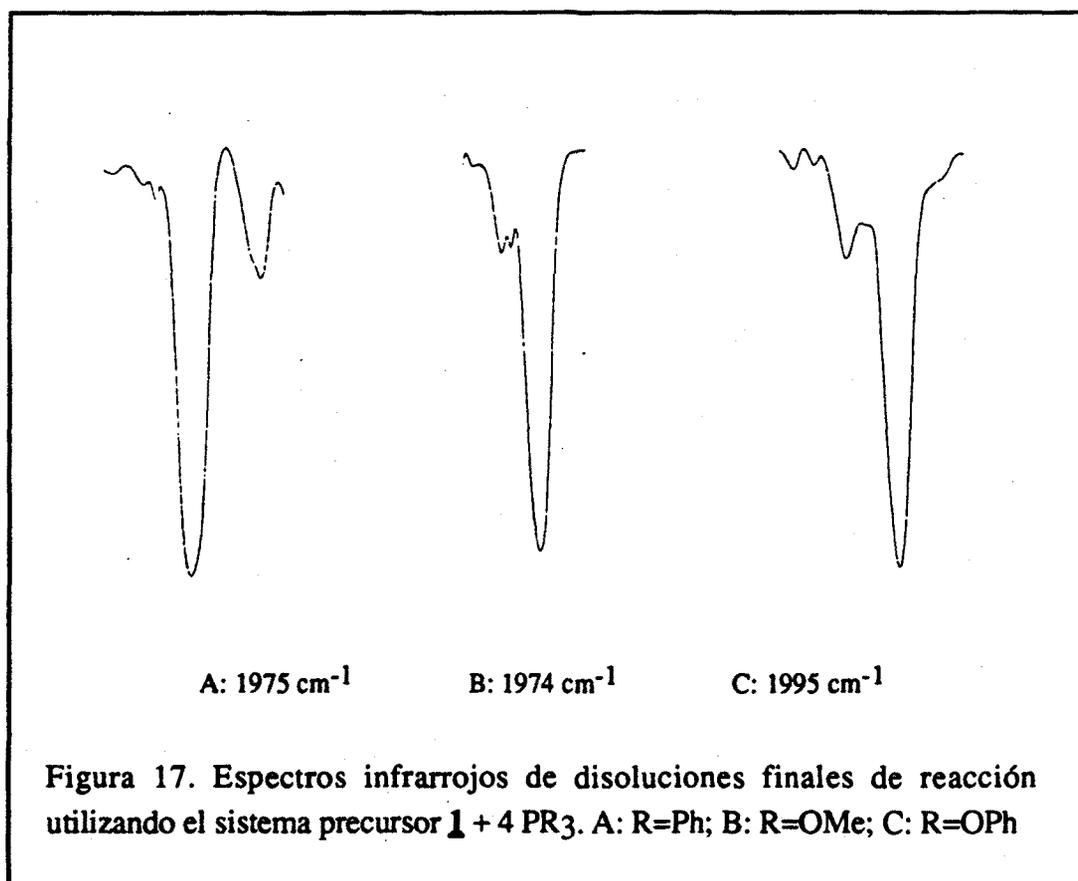
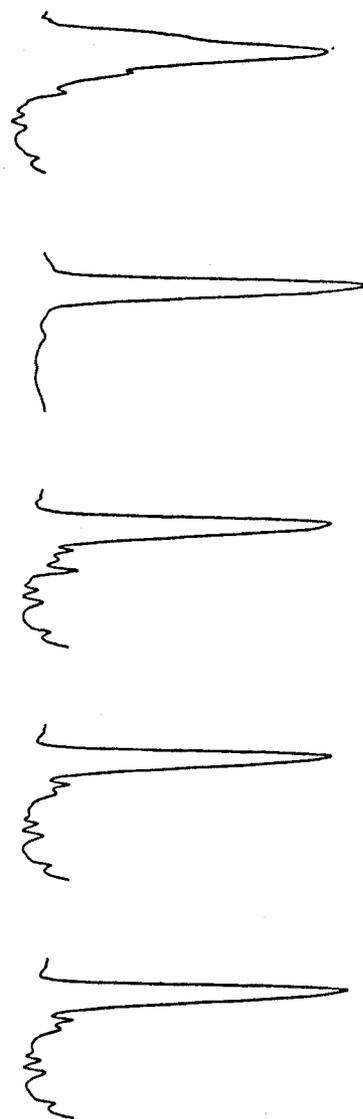


Tabla 6. Resultados de conversión y selectividad en n-heptanal en la reacción de hidroformilación de 1-hexeno con el sistema **1** + 4 PPh₃

TIEMPO DE REACCION (min):	0	30	60	150	300
CONVERSION (%):	--	4	14	67	82
n-HEPTANAL (%):	--	76	76	76	73
$\nu(\text{CO}) \text{ cm}^{-1}$:	1965	1965	1966	1965	1975



RECUPERACION DE LAS ESPECIES METALICAS

Las dos especies observadas por espectroscopía infrarroja en la disoluciones de reacción cuando se utiliza el sistema precursor **1** / PPh₃ pueden ser recuperadas de la disolución por precipitación con ácido sulfúrico acuoso. El tratamiento de los sulfatos correspondientes con hidróxido sódico y posterior extracción con 1,2-dicloroetano produce disoluciones que pueden reutilizarse nuevamente como precursores de catalizador. En la tabla 7 se muestran los resultados obtenidos.

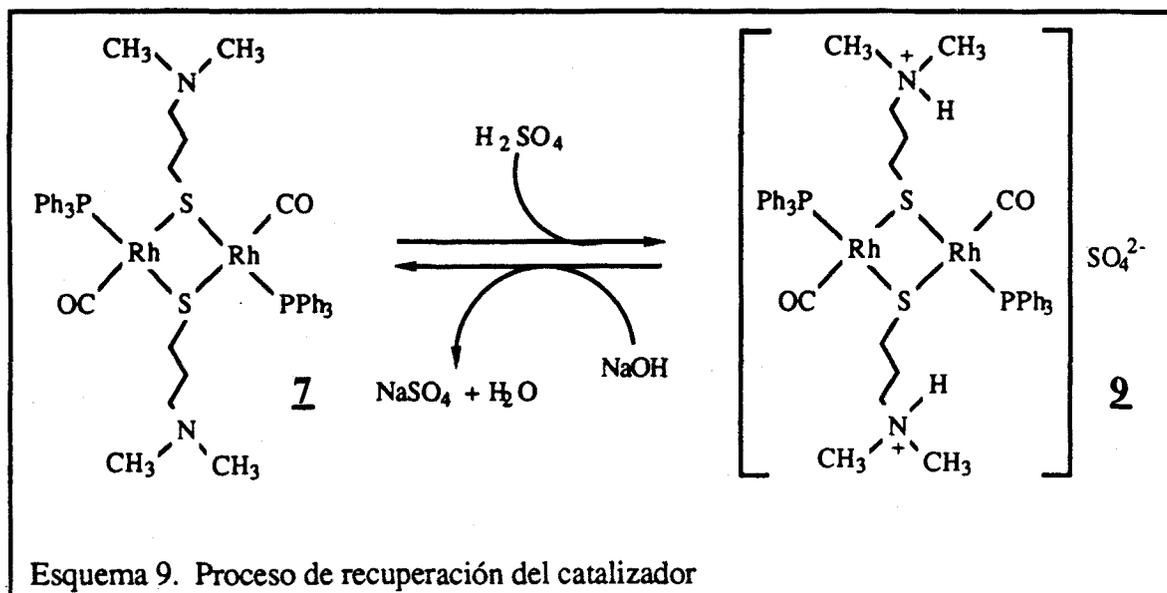
Tabla 7. 1-hexeno convertido (%), [n-heptanal como % del total de aldehído formado] utilizando el sistema precursor **1** + 20 PPh₃

1 ^{er} ENSAYO			2 ^o ENSAYO	
Tiempo de reacción (min)	$\nu(\text{CO})\text{cm}^{-1}$	observado	Tiempo de reacción (min)	observado
150	1965	67[79]	150	60[78]
300	1975	90[78]	300	63[60]

Condiciones de reacción: 1-hexeno (40 mmoles) y precursor de catalizador (0.1 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión total, 5 atmósferas, CO/H₂ = 1, a 80 °C.

La especie que absorbe a 1965 cm⁻¹ se corresponde con el compuesto dinuclear [Rh(μ-S(CH₂)₃ NMe₂)(CO)(PPh₃)]₂ **7** ya que su sulfato presenta el mismo espectro infrarrojo que el compuesto [Rh(μ-S(CH₂)₃NHMe₂)(CO)(PPh₃)]₂(SO₄) **2**. Esta especie una vez recuperada (esquema 9) puede ser reutilizada obteniéndose resultados análogos a los obtenidos por el sistema precursor inicial (tabla 7).

La especie que absorbe a 1975 cm^{-1} , aunque sigue siendo activa, produce peores resultados tanto de actividad como de selectividad que el sistema precursor inicial. Si bien esta especie aún posee el grupo aminotiolato, como lo demuestra el que precipite con ácido sulfúrico.



Esquema 9. Proceso de recuperación del catalizador



4.2 $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2\text{A}_2$ (A = Br, PF₆)

Con el fin de observar la influencia de los contraaniones en la reacción de hidroformilación de olefinas utilizando como precursor de catalizador compuestos del tipo $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2\text{A}_2$ (**10**, A = Br; **11**, A = PF₆) se han realizado ensayos catalíticos sobre 1-hexeno.

Los sistemas precursores de catalizador se han preparado por adición a disoluciones de los compuestos dinucleares **10** y **11** en 1,2-dicloroetano de ligando fosforado fosfina o fosfito en relación PR₃/Rh = 1.

Los ensayos se han realizado siempre en condiciones suaves (5 atmósferas y 80 °C), siendo la proporción de gases en la mezcla CO/H₂ = 1 y utilizando como sustrato una olefina terminal, 1-hexeno, con una relación sustrato / catalizador = 400. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 8.

De estos resultados puede concluirse que el compuesto **11** en presencia de ligandos fosfina o fosfito son precursores activos en la hidroformilación de olefinas terminales alcanzándose la máxima conversión a partir de las cuatro horas de reacción.

Análisis realizados por cromatografía de gases y espectroscopía infrarroja indican que la conversión en aldehído es del 100 %, es decir, no se observa hidrogenación o isomerización.

Cuando el ligando fosforado es trifenilfosfina se alcanza más del 90 % de conversión en aproximadamente 300 minutos, conversión superior a la alcanzada por el catalizador de Wilkinson, RhH(CO)(PPh₃)₃ **2**, en las mismas condiciones. Sin embargo, cuando se utilizan fosfitos, las conversiones son menores y las actividades decrecen en el orden PPh₃ > P(OPh)₃ > P(OMe)₃ y pueden ser relacionadas directamente con la facilidad de disociación de los diferentes ligandos fosforados (apartado 4.1)

Tabla 8. 1-hexeno convertido (%), [n-heptanal como % del total de aldehído formado]

PRECURSOR	TIEMPO DE REACCION (MIN)	OBSERVADO
10 + 2 PPh ₃	300	0[--]
11 + 2 PPh ₃	330	93[72]
11 + 2 P(OPh) ₃	420	40[41]
11 + 2 P(OMe) ₃	570	8[77]
11 + NBu ₄ Br + 2 PPh ₃	300	0[--]

Condiciones de reacción: 1-hexeno (40 mmoles) y precursor de catalizador (0.1mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); Presión total, 5 atmósferas, CO/H₂ = 1, a 80 °C.

Las mejores selectividades en aldehído lineal se obtienen cuando se utiliza trimetilfosfito como ligando auxiliar, tal como se ha observado anteriormente para el compuesto neutro y como se ha descrito para otros complejos catiónicos con puente tiolato²⁸.

No se ha observado actividad catalítica cuando se ha utilizado el compuesto **10** (tabla 8). De hecho la adición de iones bromuro a un sistema precursor **11** + 2 PPh₃ elimina totalmente su actividad catalítica. Este efecto provocado por el contraanión en la actividad catalítica del sistema ha sido previamente observado en la hidrogenación⁶⁹ e hidroformilación²⁸ de olefinas.

La interacción Rh-Br, que se ha propuesto en el capítulo anterior, puede ser la causa de este envenenamiento. La coordinación del bromuro puede bloquear una posición de coordinación del metal necesaria durante el ciclo catalítico.

5. ESTUDIO DE LA REACCION DE HIDROFORMILACION DE ETHERES INSATURADOS

Uno de los objetivos del presente trabajo es la hidroformilación de glicales (figura 18) con el objeto de acceder a 2'-desoxi-C-nucleósidos. Dichos compuestos presentan una complejidad estructural importante por lo que se creyó conveniente estudiar previamente el comportamiento del 3,4-dihidro-2H-pirano **21** y del 2,3-dihidrofurano **26** (figura 19), compuestos que pueden considerarse modelos para la hidroformilación de glicales, y con el objetivo de optimizar las condiciones de reacción.

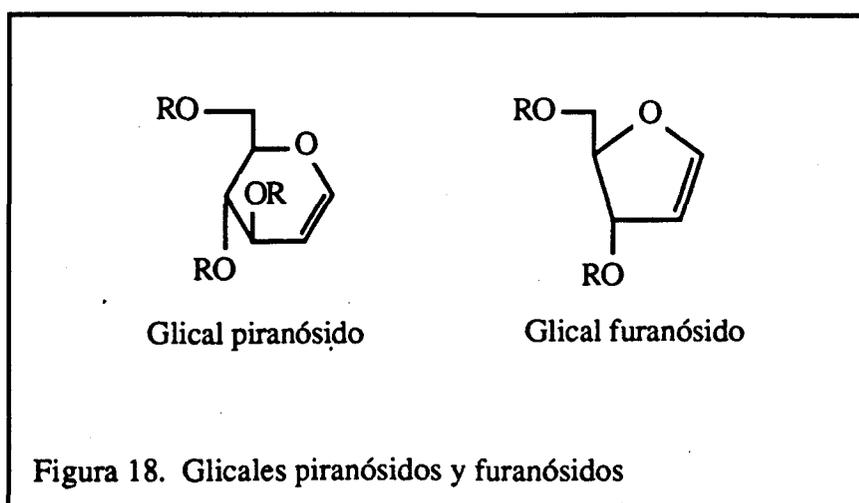
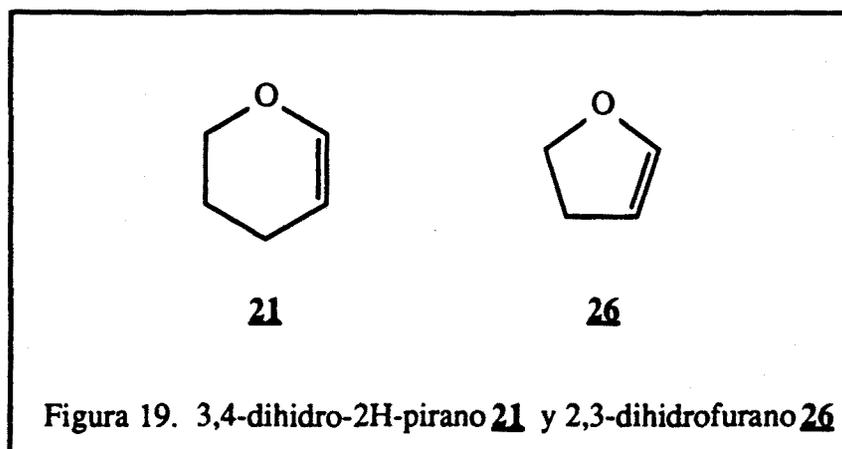
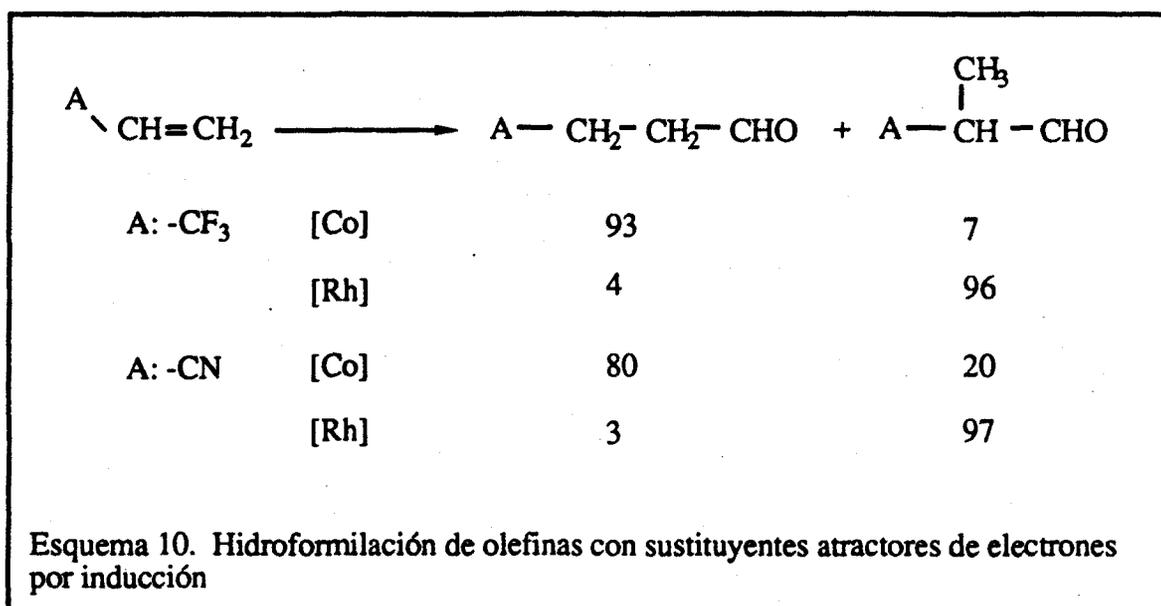


Figura 18. Glicales piranósidos y furanósidos



Un problema inmediato que se plantea al abordar la hidroformilación de estas olefinas, es el de la regioselectividad. En general, una olefina polarizada por efecto de los sustituyentes atradores de electrones por inducción, puede ser hidroformilada regioselectivamente, introduciendo el grupo formilo en la posición α o β con respecto al grupo activador, dependiendo de la especie metálica utilizada (esquema 10) ⁴¹.



Varias hipótesis se han sugerido para explicar este comportamiento.

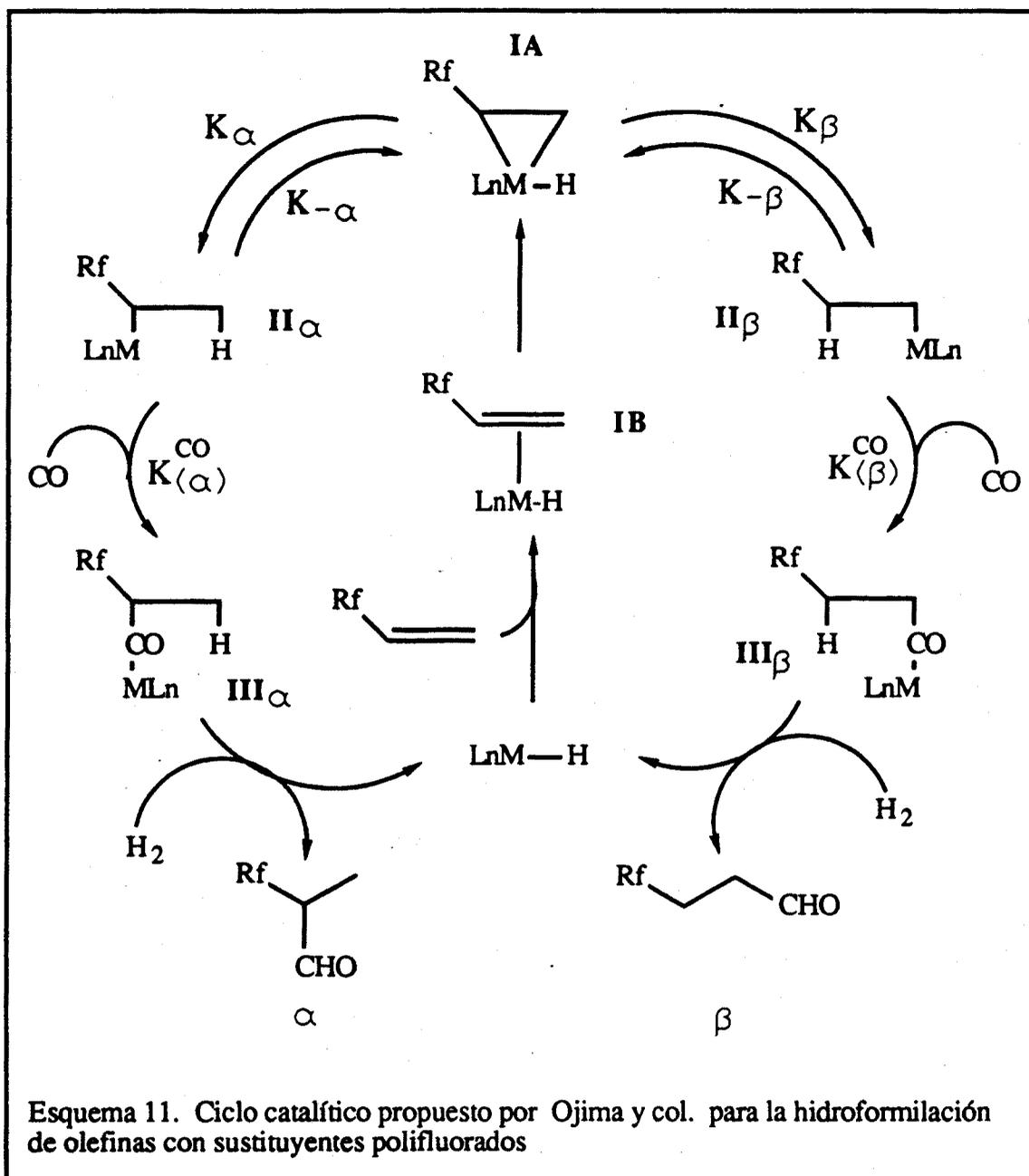
- Botteghi considera que la explicación debe ser formulada en términos de combinación de polaridades del enlace metal-hidrógeno de la especie catalítica y la del doble enlace de la olefina ⁴¹. De hecho los complejos hidrocarbonilados de cobalto muestran un mayor carácter ácido que los correspondientes de rodio ⁷⁰. Sin embargo, existen datos contradictorios, como los obtenidos por Vidal y Walker ⁷¹ que sugieren que la especie $\text{HRh}(\text{CO})_4$ es ligeramente más ácida (tipo Brønsted) que la especie $\text{HCo}(\text{CO})_4$. En todo caso la reactividad de estas especies no viene reflejada únicamente por la acidez de los hidruros, por lo que no debe considerarse el factor predominante.

- Ojima y col. proponen una explicación basada en la diferente polarizabilidad del enlace metal-carbono ⁷². Dado que los sustituyentes de estas olefinas son grupos fuertemente atractores de electrones, una carga negativa en el carbono α estabiliza el intermedio con enlace metal- C_α y una carga positiva lo desestabiliza. La mayor polarizabilidad del enlace Rh-C (con respecto al Co-C) hace que pueda estabilizar más fácilmente las especies isoalquílicas (α al grupo atractor), por lo que es razonable pensar que existe una diferencia entre la utilización de rodio y cobalto en la polarización del enlace metal-carbono que se reflejará en la estabilidad de las especies y por tanto en la regioselectividad de la reacción.

- Ojima y col. también proponen una tercera hipótesis, y posiblemente la más completa, que considera la estabilidad de las especies metal-alquilo, su capacidad de β -eliminación y las velocidades relativas de inserción de monóxido de carbono en estas especies metal-alquilo ⁷². A continuación se desarrolla brevemente el modelo propuesto.

Cuando una olefina con un sustituyente fuertemente electronegativo se une a un metal formando un complejo η^2 , el enlace metal- C_α es más fuerte que el enlace metal- C_β debido a la estabilización de la carga negativa formal situada en el carbono en α . Es decir, la formación de la especie II_α está favorecida independientemente del metal del grupo VIII utilizado (esquema 11). Así la reacción de hidroformilación del fluoruro de vinilo produce específicamente 2-fluoropropanal independientemente del catalizador utilizado.

Bajo una presión de hidrógeno suficiente, la hidrogenólisis de las especies metal-acilo (III_α y III_β) no es el paso determinante de la velocidad de la reacción, y por tanto la relación α/β debe reflejar la relación de intermedios $\text{III}_\alpha/\text{III}_\beta$.



Si se considera que la relación de velocidades de inserción de monóxido de carbono en las diferentes especies metal-alkilo ($K^{\text{CO}(\alpha)}/K^{\text{CO}(\beta)}$) no es muy diferente de 1, la relación α/β vendrá determinada por la relación de especies alquílicas $\text{II}_\alpha/\text{II}_\beta$, es decir:

- Cuando la velocidad de inserción de monóxido de carbono es mayor que la del proceso de β -eliminación ($K^{CO(\alpha)} \gg K_{-\alpha}$ y $K^{CO(\beta)} \gg K_{-\beta}$), la regioselectividad de la reacción vendrá determinada por la formación preferente de la especie Π_{α} a partir del complejo metal- η^2 olefina (IA), y la relación α/β será mayor de 1.

- En el caso contrario, es decir, cuando la velocidad del proceso de β -eliminación es mayor que la de inserción de monóxido de carbono ($K_{-\alpha} \gg K^{CO(\alpha)}$ y $K_{-\beta} \gg K^{CO(\beta)}$), la regioselectividad de la reacción reflejará la relación de especies Π_{α}/Π_{β} existente en un equilibrio previo a la inserción de monóxido de carbono. Dado que la formación de la especie Π_{β} está favorecida estéricamente, la relación α/β será menor de 1.

Este modelo predice bastante bien el comportamiento de olefinas con sustituyentes fuertemente atractores de electrones por inducción y en las cuales los efectos electrónicos predominan sobre los estéricos.

Cuando los sustituyentes de las olefinas pueden presentar efectos diferentes a los meramente inductivos, como los coordinativos en el caso de los ésteres y amidas de alcoholes vinílicos, o los resonantes de los pares de electrones del oxígeno en los alcoholes y éteres vinílicos, los resultados demuestran que la situación no es tan clara.

Más concretamente en el caso de los enol éteres se observa una selectividad en el derivado α , tanto para catalizadores de rodio como de cobalto, si bien nunca se ha realizado un estudio sistemático sobre estos compuestos ⁴¹.

Para éteres vinílicos Lazzaroni y col.⁷³ han demostrado que el grado de regioselectividad de la reacción de hidroformilación con catalizadores de rodio depende del complejo metálico utilizado, aunque no han encontrado una explicación satisfactoria. Así, se ha observado que especies hidrocarboniladas producen principalmente el isómero α , mientras que las especies formadas en presencia de trifenilfosfina producen conversiones cercanas al 50 % en cada aldehído.

Asimismo, se ha demostrado la participación de los electrones del oxígeno del éter en la reacción de hidroformilación de vinil-éteres al obtenerse mayores diastereoselectividades en la hidroformilación del (+)(R)-1-feniletíl-vinil-éter que la del (R)-4-fenil-1-penteno (figura 20) ⁷⁴.



Figura 20. A: (+)(R)-1-feniletíl éter, B: (R)-fenil-1-penteno

Respecto a los enol éteres cíclicos, objeto de nuestro interés, el 3,4-dihidro-2H-pirano ha sido hidroformilado en condiciones drásticas (200 °C, 300 atmósferas) obteniéndose principalmente el alcohol procedente del aldehído en posición α ⁷⁵. Únicamente existe una patente que defiende la hidroformilación de 2,3-dihidrofurano, obteniendo pobres selectividades en el isómero α ⁷⁶. Finalmente los trabajos de Rosenthal⁵⁶ sobre la hidroformilación de glicales piranósidos (enol éteres derivados de azúcares) con catalizadores de cobalto en condiciones drásticas de presión y temperatura, conducen a una alta regioselectividad introduciendo el grupo formilo en la posición α al oxígeno, pero se obtienen alcoholes en vez de aldehídos y la estereoselectividad de la reacción es nula.

La utilización de catalizadores de rodio, más activos que los de cobalto en condiciones suaves de presión y temperatura, puede permitir el control de la regio y estereoquímica de esta reacción dando lugar a mejores resultados.

5.1 HIDROFORMILACION DE DIHIDROPIRANOS

En los ensayos de hidroformilación de 1-hexeno llevados a cabo con precursores de catalizador clásicos en esta reacción y con los sintetizados por nosotros $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$ **1**, $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NBnMe}_2)(\text{COD})]_2(\text{PF}_6)_2$ **11** (capítulo 4), el compuesto **1** ha resultado ser el que presenta mejor relación conversión/selectividad, razón por la cual se ha elegido como precursor de catalizador para la hidroformilación de los sustratos orgánicos que se tratan a continuación.

Cuando el 3,4-dihidro-2H-pirano **21** se hace reaccionar en condiciones de hidroformilación suaves (5 atmósferas, 80 °C) utilizando como precursor de catalizador el sistema **1** / PPh_3 , se recupera inalterado el producto de partida. Los mismos resultados se obtuvieron cuando se utilizó el catalizador de Wilkinson **2**.

Recientemente se han descrito excelentes resultados en hidroformilación utilizando los ligandos 1,2,5-trifenilfosfol (TPP)³⁴ y tri(*orto-terc*-butilfenil)fosfito ($\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3$)³¹ siendo éste último particularmente eficaz en la hidroformilación de olefinas internas. Cuando se utilizan estos ligandos auxiliares, los resultados no mejoran, y solo utilizando el $\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3$ a altas temperaturas (120 °C) se consiguen conversiones del 13 %, si bien el proceso preferente es la hidrogenación de la olefina (capítulo 10).

En condiciones más drásticas se llegan a obtener buenas conversiones en aldehído (esquema 12) únicamente cuando el ligando auxiliar es el $\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3$ (Tabla 9).

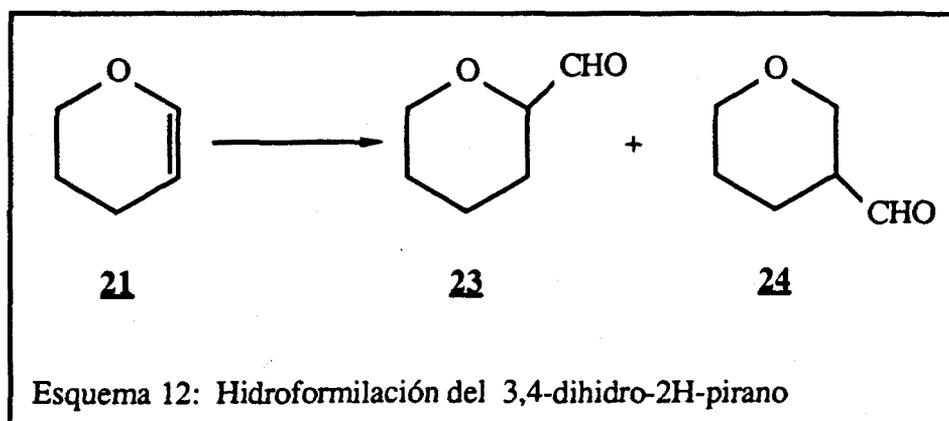


Tabla 9. 3,4-dihidro-2H-pirano **21** convertido en aldehído (%), [tetrahidropirano-2-carbaldehído **23** como % del total de aldehído formado] utilizando como precursor de catalizador **1** + 10 PR₃.

PPh ₃	P(O ^t BuPh) ₃	1,2,5-trifenilfosfol
3[62]	83[67]	12[61]

Condiciones de reacción: 3,4-dihidro-2H-pirano (5 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión inicial, 75 atmósferas, CO/H₂ = 0.5, a 120 °C.; tiempo de reacción, 8 horas.

Las disoluciones finales de reacción han sido analizadas por cromatografía de gases, y la señales obtenidas se han asignado por diferentes métodos.

Las señales del cromatograma correspondientes al producto de partida, tetrahidropirano y tetrahidropirano-2-metanol se han asignado por comparación con muestras comerciales. El tetrahidropirano-2-carbaldehído se sintetizó a partir de tetrahidropirano-2-metanol por oxidación con clorocromato de piridinio/acetato sódico.

Las señales del cromatograma correspondientes al tetrahidropirano-3-carbaldehído, así como, las correspondientes al tetrahidropirano-2-carbaldehído y tetrahidropirano-2-metanol, se han asignado por espectrometría de masas acoplada a la cromatografía de gases.

El espectro de masas del tetrahidropirano-2-carbaldehído (figura 21), realizado por la técnica de impacto electrónico, muestra el pico molecular a $m/e = 114$ y el pico base a $m/e = 85$, que corresponde a pérdida de CHO· a partir del pico molecular (figura 21). La importancia de esta fragmentación y el escaso número de picos del espectro se justifica por la estabilización por parte del oxígeno del carbocatión formado.

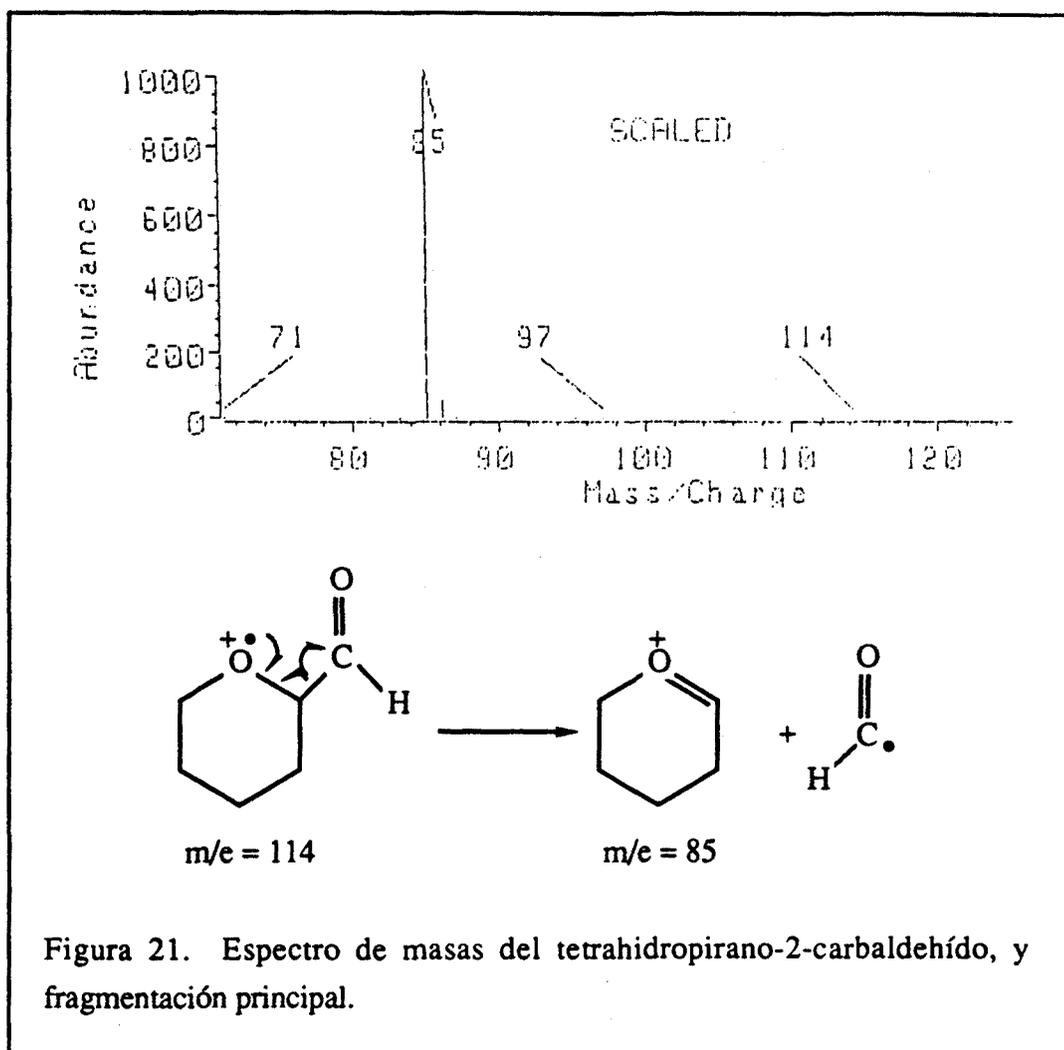


Figura 21. Espectro de masas del tetrahidropirano-2-carbaldehído, y fragmentación principal.

En es espectro de masas correspondiente al tetrahidropirano-3-carbaldehído (figura 22) no aparecen fragmentaciones parecidas, observándose el pico molecular a $m/e = 114$ y el pico M-1, siendo de menor importancia el pico correspondiente a la pérdida de CHO·.

El tetrahidropirano-2-metanol produce, tal como se esperaba, un espectro de masas (figura 23) parecido al del tetrahidropirano-2-carbaldehído. Se observa el pico molecular a $m/e = 116$ y el pico base a $m/e = 85$ correspondiente a una pérdida de CH_2OH .

Los resultados obtenidos (tabla 9) indican que el comportamiento de esta reacción es función del ligando auxiliar utilizado y puede relacionarse claramente con el tamaño del mismo.

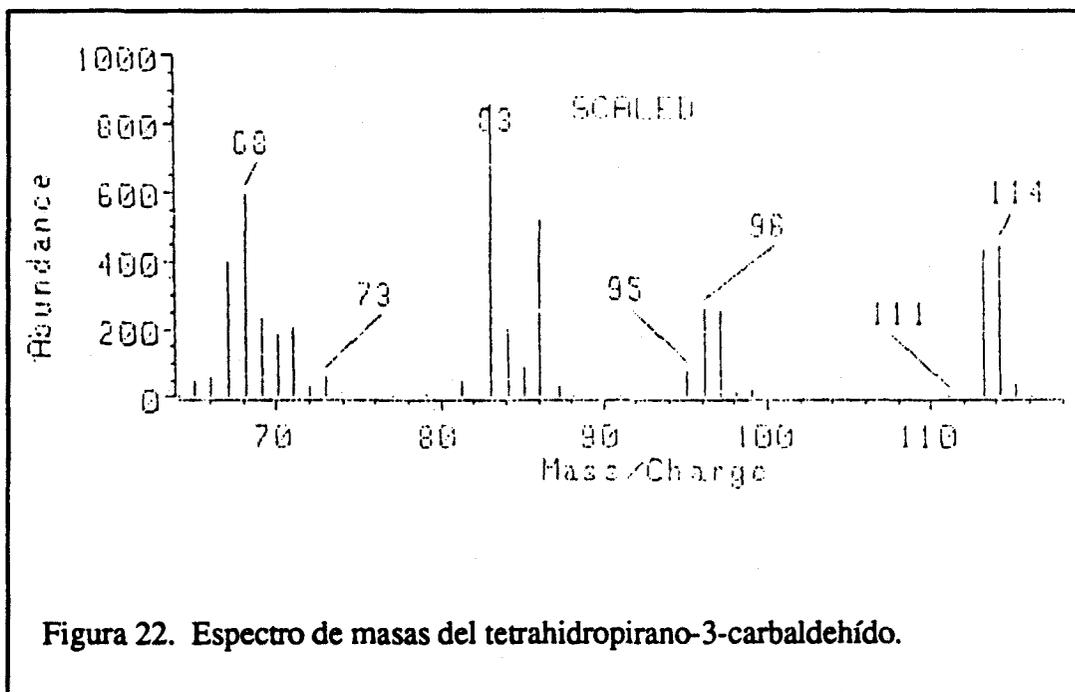


Figura 22. Espectro de masas del tetrahidropirano-3-carbaldehído.

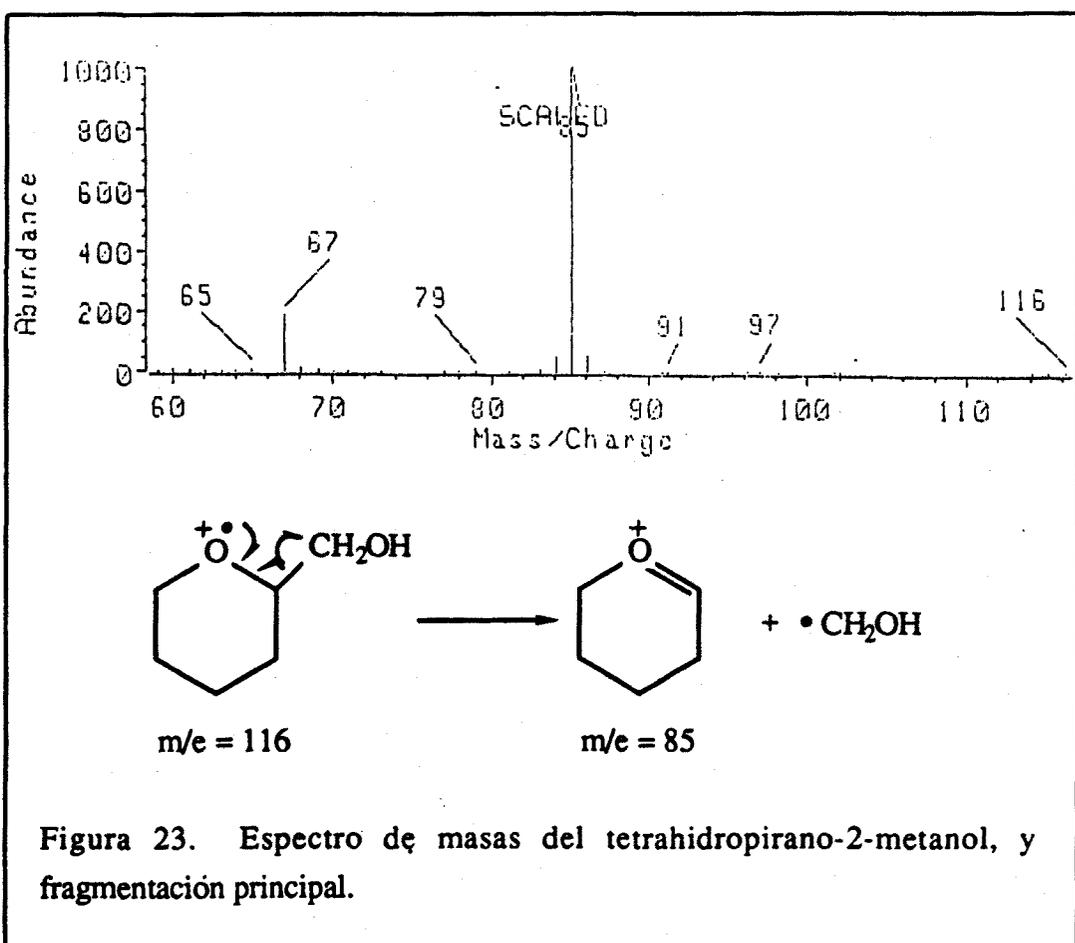


Figura 23. Espectro de masas del tetrahidropirano-2-metanol, y fragmentación principal.

Si se compara el ángulo cónico de los tres ligandos utilizados (tabla 10) se observa que el $P(O^tBuPh)_3$ es mucho mas voluminoso que la PPh_3 ³⁶ y el TPP ³⁴. En concordancia con estos resultados Van Leeuwen y col.³¹ han descrito que la utilización de fosfinas y fosfitos voluminosos produce buenos resultados en la hidroformilación de olefinas impedidas estéricamente.

Tabla 10. Valores de ángulo cónico Θ para los diferentes ligandos utilizados.

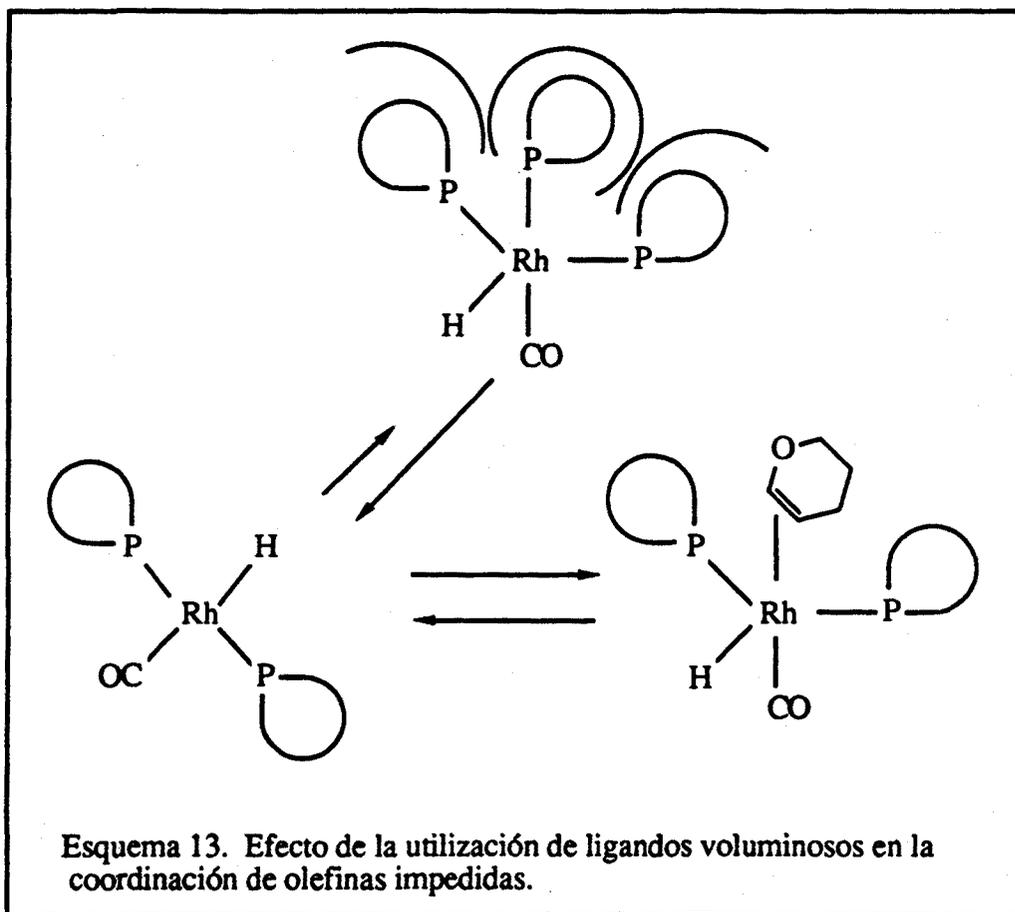
PPh_3	$P(O^tBuPh)_3$	1,2,5-trifenilfosfol
145 °	175 °	145 °

La explicación de este hecho podría estar relacionada con la estabilidad, frente a la adición de un exceso de ligando auxiliar, de la especie metálica. La utilización de ligandos voluminosos puede provocar la formación de una especie coordinativamente insaturada que permita la coordinación de la olefina pero no la de un nuevo ligando auxiliar (esquema 13).

Esta hipótesis queda demostrada en el caso de la utilización del $P(O^tBuPh)_3$ ya que se ha podido recuperar la especie metálica $trans-RhCl(CO)(P(O^tBuPh)_3)_2$ al final de la reacción.

La presencia de este producto durante la reacción se ha observado por espectroscopía infrarroja ($\nu(CO) = 2012\text{ cm}^{-1}$), y como se verá más adelante se produce al desaparecer la especie dímera inicial. Este hecho también diferencia el $P(O^tBuPh)_3$ de la PPh_3 que parece mantener la estructura dímera durante todo el proceso de conversión.

La formación de este cloruro solo puede producirse por intercambio con el disolvente clorado, lo que parece indicar que la especie activa es el $trans-RhH(CO)(P(O^tBuPh)_3)_2$. En un intento de aislar esta especie se realizaron reacciones en disolvente no clorado (tolueno) pero desgraciadamente no se llegó a aislar ninguna especie metálica.



Por otro lado, se ha realizado un estudio de las condiciones de reacción de la hidroformilación de 3,4-dihidro-2H-pirano **21** con el sistema precursor $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$ **1** + $10 \text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3$. Los resultados obtenidos muestran la existencia de un intervalo de presiones y temperaturas, en el cual la reacción produce buenas conversiones.

Así, el aumento de la temperatura de 80 a 120 °C (tabla 11) provoca un aumento considerable de la conversión, mientras que si se aumenta hasta 160 °C la conversión disminuye. Una posible explicación de este último hecho sería la inestabilidad de las especies activas a tan altas temperaturas.

En lo relativo a la variación de la presión, se observa un considerable aumento de la conversión al pasar de 5 a 35 atmósferas (tabla 12), mientras que a presiones mayores (75 atmósferas) apenas se observan diferencias.

Tabla 11. 3,4-dihidro-2H-pirano **21** convertido en aldehído (%), [tetrahidropirano-2-carbaldehído **23** como % del total de aldehído formado] utilizando como precursor de catalizador **1** + 10 P(O^tBuPh)₃.

TEMPERATURA (°C)		
80	120	160
10[75]	76[64]	54[49]

Condiciones de reacción: 3,4-dihidro-2H-pirano (5 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión inicial, 48-41 atmósferas, CO/H₂ = 0.5; tiempo de reacción, 8 horas.

Tabla 12. 3,4-dihidro-2H-pirano **21** convertido en aldehído (%), [tetrahidropirano-2-carbaldehído **23** como % del total de aldehído formado] utilizando como precursor de catalizador **1** + 10 P(O^tBuPh)₃.

PRESION (atmósferas)		
5	35	75
4[50]	72[67]	83[67]

Condiciones de reacción: 3,4-dihidro-2H-pirano (5 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); CO/H₂ = 1; temperatura de reacción, 120 °C; tiempo de reacción, 8 horas.

Otros parámetros como la relación sustrato/catalizador (tabla 13) o la relación de gases en la mezcla CO/H₂ (tabla 14) no parecen afectar apreciablemente.

Tabla 13. 3,4-dihidro-2H-pirano **21** convertido en aldehído (%), [tetrahidropirano-2-carbaldehído **23** como % del total de aldehído formado] utilizando como precursor de catalizador **1** + 10 P(O^tBuPh)₃.

3,4-DIHIDRO-2H-PIRANO (mmoles)

20

5

12[73]

10[75]

Condiciones de reacción: precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión inicial 35 atmósferas, CO/H₂ = 1, a 80 °C; tiempo de reacción, 8 horas.

Tabla 14. 3,4-dihidro-2H-pirano **21** convertido en aldehído (%), [tetrahidropirano-2-carbaldehído **23** como % del total de aldehído formado] utilizando como precursor de catalizador **1** + 10 P(O^tBuPh)₃.

RELACION CO/H₂

1

0.5

72[67]

76[64]

Condiciones de reacción: 3,4-dihidro-2H-pirano (5 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión inicial 38 atmósferas a 120 °C; tiempo de reacción, 8 horas.

Respecto a la regioselectividad de la reacción, ésta introduce preferentemente el grupo formilo en el carbono vecino al oxígeno dando lugar al tetrahidropirano-2-carbaldehído **23** (isómero α).

De acuerdo con los datos recogidos en la bibliografía, la reacción de hidroformilación de enol éteres cíclicos debería producirse bajo control electrónico y por lo tanto la regioselectividad observada debería corresponderse con la fuerte polarización del doble enlace ⁴¹, lo que en nuestro caso llevaría a selectividades diferentes a las observadas.

Por otro lado, cuando se lleva a cabo la reacción de hidroformilación de 5,6-dihidro-2H-pirano **22**, los resultados son idénticos a los encontrados cuando se parte de 3,4-dihidro-2H-pirano **21** (tabla 15), no observándose la presencia de tetrahidropirano-4-carbaldehído **25**. Estos resultados indican que se produce un rápido proceso de isomerización de 5,6-dihidro-2H-pirano a 3,4-dihidro-2H-pirano (esquema 14), lo que quiere decir según el modelo de Ojima, que el proceso de β -eliminación de la especie II_β (esquema 15) es mucho más rápido que la inserción de monóxido de carbono en la misma especie ($K_{-\beta} \gg K^{\text{CO}}(\beta)$).

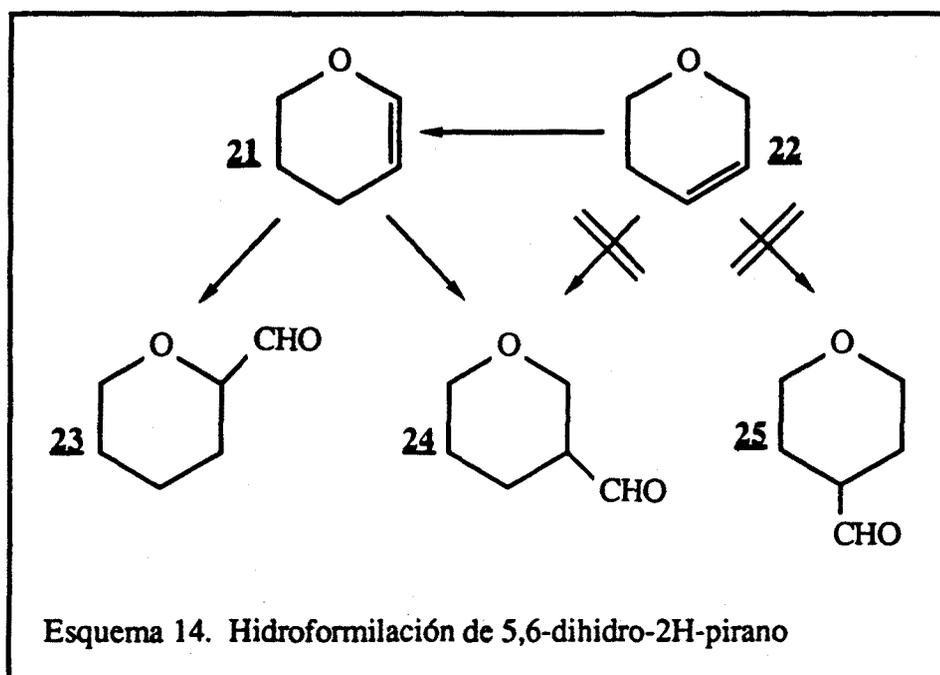
Tabla 14. Olefina convertida en aldehído (%), [tetrahidro-pirano-2-carbaldehído **23** como % del total de aldehído formado] utilizando como precursor de catalizador **1** + 10 PR_3 .

Olefina	$\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3$	PPh_3
3,4-dihidro-2H-pirano 21	3[62]	83[67]
5,6-dihidro-2H-pirano 22	3[61]	81[68]

Condiciones de reacción: olefina (5 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm^3); presión inicial, 75 atmósferas, $\text{CO}/\text{H}_2 = 0.5$, a $120 \text{ }^\circ\text{C}$.; tiempo de reacción, 8 horas.

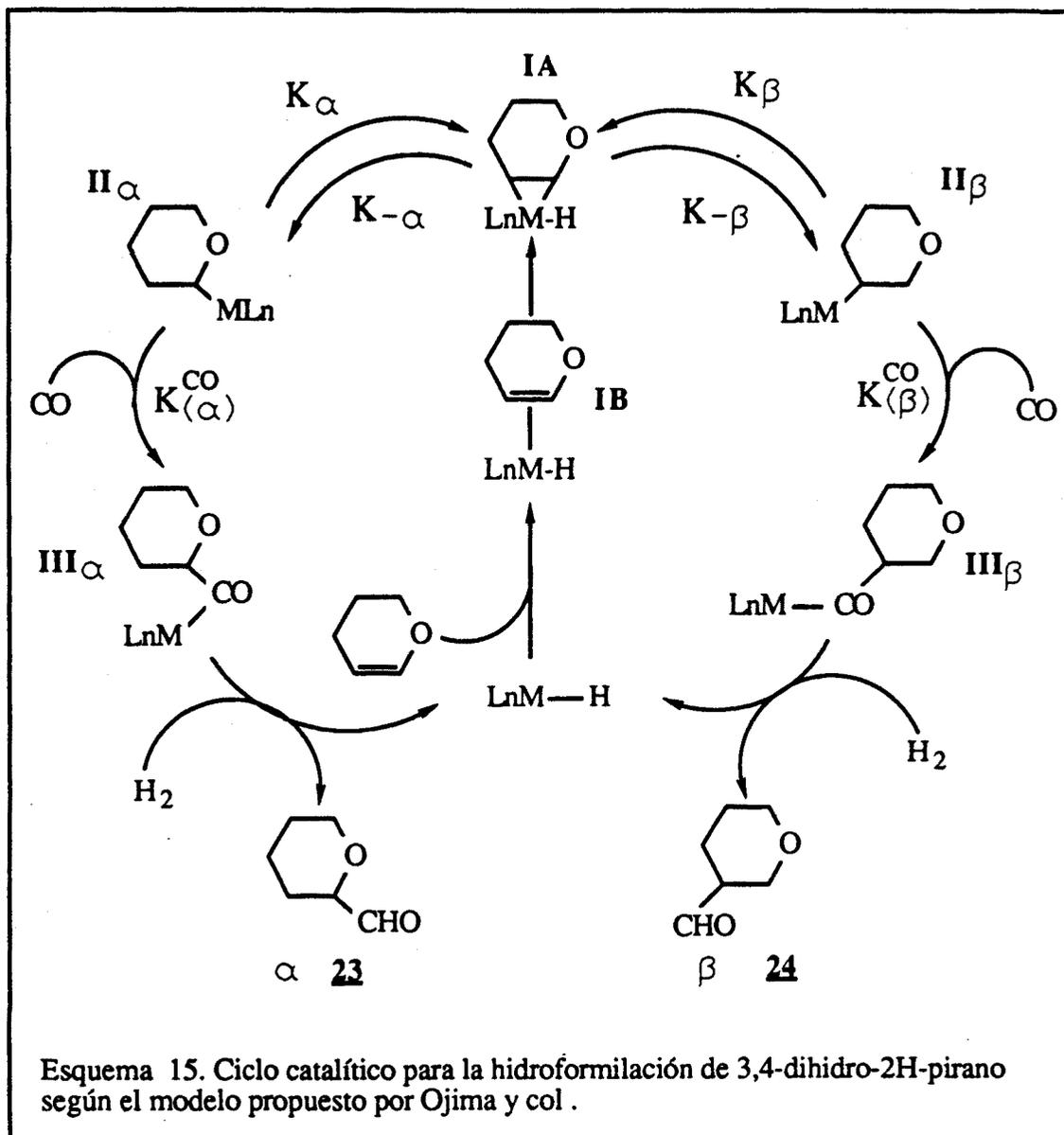
Dada la polarización del doble enlace del 3,4-dihidro-2H-pirano el complejo metal- η^2 olefina (**IA**) evolucionará preferentemente hacia la formación de la especie II_β . Sin embargo, su gran tendencia a β -eliminarse, debida a la participación de los electrones del

oxígeno, provocará la aparición de un equilibrio $\text{II}_\alpha/\text{II}_\beta$ previo a la inserción de monóxido de carbono. La composición de este equilibrio quedará reflejada en la relación α/β obtenida en la reacción.

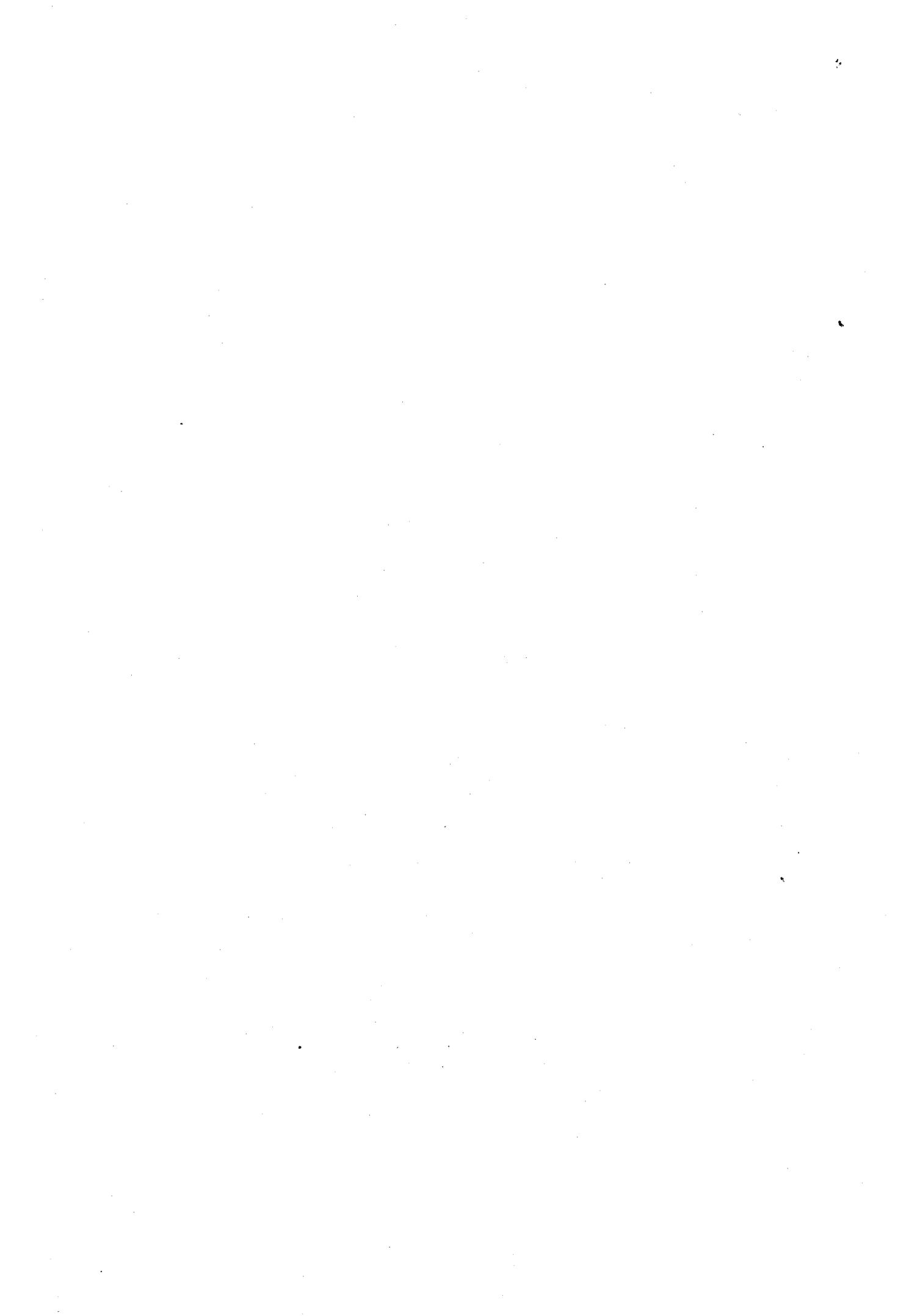


Según el modelo utilizado el aumento de la temperatura debe provocar un incremento de la relación α/β debido al aumento de la velocidad de β -eliminación de la especie II_β . Los resultados obtenidos (tabla 11) demuestran que no se ha tenido en cuenta el efecto de la variación de la temperatura sobre la velocidad de inserción de monóxido de carbono.

Así, como se observará más adelante, la velocidad de β -eliminación de la especie II_β es muy rápida a 80 °C, por lo cual un aumento de la temperatura no influirá mucho en su velocidad, mientras que sí influye en la velocidad de inserción de monóxido de carbono, como refleja el importante incremento de la actividad. Siempre que un cambio en las condiciones de reacción provoque que la velocidad de inserción de monóxido de carbono aumente por encima de lo que lo hace la velocidad de β -eliminación de la especie II_β , la selectividad en el isomero α disminuirá.



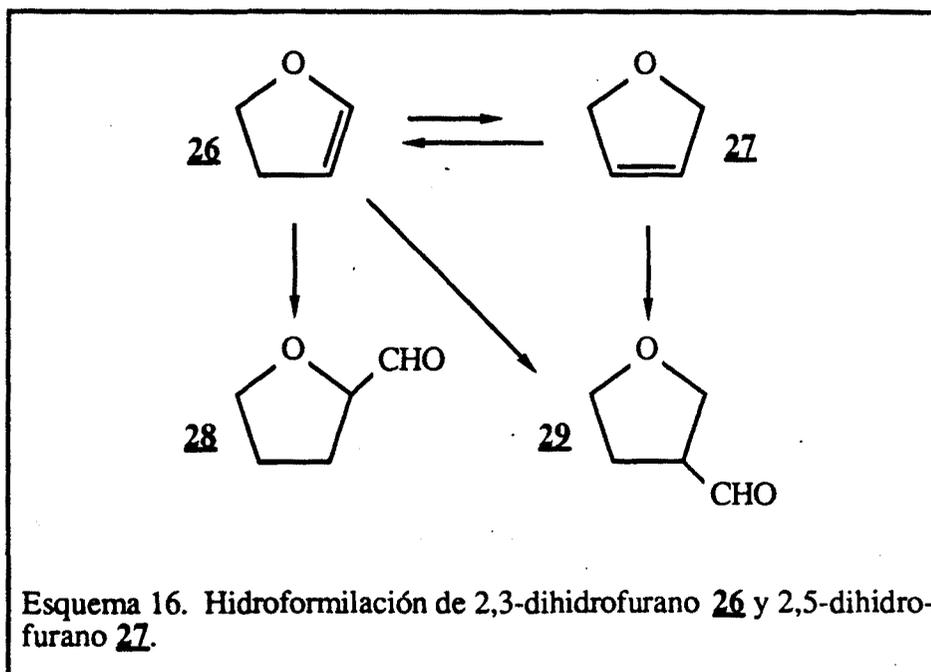
Esquema 15. Ciclo catalítico para la hidroformilación de 3,4-dihidro-2H-pirano según el modelo propuesto por Ojima y col .



5.2 HIDROFORMILACION DE DIHIDROFURANOS

A la vista de los resultados obtenidos en el apartado anterior, el estudio de la reacción de hidroformilación de 2,3-dihidrofurano **26** y 2,5-dihidrofurano **27** se llevó a cabo utilizando como precursor de catalizador el sistema $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$ **1** / PR_3 , donde PR_3 son los ligandos habituales, PPh_3 , $\text{P}(\text{OPh})_3$, $\text{P}(\text{OMe})_3$, o bien 1,2,5-trifenilfosfol (TPP) y tri(*orto-terc*-butilfenil)fosfito ($\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3$).

En condiciones suaves (5 atmósferas, 80 °C) tanto el 2,3-dihidrofurano **26** como el 2,5-dihidrofurano **27** son hidroformilados con buenos rendimientos sea cual sea el ligando auxiliar utilizado (tablas 16 y 17, esquema 16).



Las disoluciones finales de reacción fueron analizadas por cromatografía de gases y las señales obtenidas fueron asignadas por comparación con muestras comerciales (2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano) o sintetizadas (tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28**, tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29**) por oxidación de los alcoholes correspondientes con clorocromato de piridinio/acetato sódico.

Tabla 16. 2,3-dihidrofurano **26** convertido (%), [tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28** como % del total de aldehído formado] utilizando **1** + n PR₃.

n	PPh ₃	P(OPh) ₃	P(OMe) ₃	P(O ^t BuPh) ₃	TPP
2	59[58]	99[49]	76[57]	54[80]	64[72]
4	88[56]	100[52]	67[46]	98[75]	59[71]
10	58[49]	62[61]	13[29]	99[76]	56[70]
20	-----	-----	-----	100[77]	-----

Condiciones de reacción: 2,3-dihidrofurano (20 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión total, 5 atmósferas, CO/H₂ = 1, a 80 °C; tiempo de reacción, 20 horas.

Tabla 17. 2,5-dihidrofurano **27** convertido (%), [tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29** como % del total de aldehído formado] utilizando **1** + n PR₃.

n	PPh ₃	P(OPh) ₃	P(OMe) ₃	P(O ^t BuPh) ₃	TPP
2	66[48]	70[45]	58[83]	98[31]	62[34]
4	38[85]	88[55]	59[90]	98[38]	42[33]
10	51[79]	64[68]	43[99]	97[25]	48[34]
20	30[94]	-----	-----	-----	-----

Condiciones de reacción: 2,5-dihidrofurano (20 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión total, 5 atmósferas, CO/H₂ = 1, a 80 °C; tiempo de reacción, 20 horas.

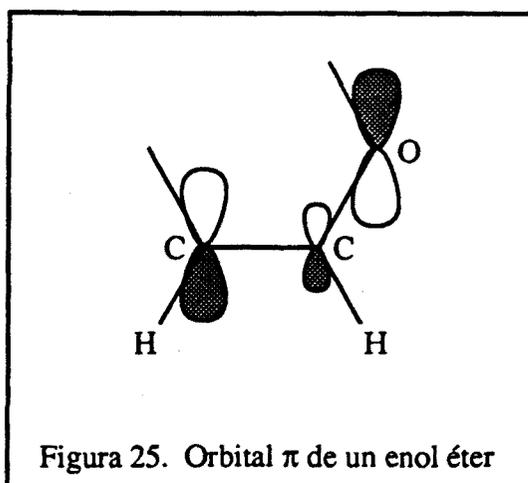
Los análisis por RMN de ^{13}C de las disoluciones finales de reacción muestran que el tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28** y el tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29** son los únicos productos de reacción (figura 24, página siguiente).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos cabe preguntarse en primer lugar acerca de la diferente reactividad de los dihidropiranos y los dihidrofuranos frente a la reacción de hidroformilación.

En principio el 2,3-dihidrofurano **26** y el 3,4-dihidro-2H-pirano **21** son moléculas similares. Sin embargo, esta diferencia de reactividad en función del tamaño del ciclo de un enol éter ya se ha encontrado en las reacciones de arilación de glicales con compuestos organometálicos de paladio ⁷⁷, en las cuales se supone una interacción metal-olefina del mismo tipo que la producida en la reacción de hidroformilación, y donde los glicales furanósidos reaccionan en unos pocos minutos mientras que los piranósidos necesitan varias horas ⁷⁸.

Esta diferencia se explica generalmente en función de los grados de libertad conformacional de las moléculas. Dado que la primera interacción entre la olefina y el metal se produce a través del orbital π (HOMO) de la olefina, dicha interacción se verá favorecida por una mayor densidad de carga en el sistema π ⁷⁸.

En la figura 25 se representa el orbital π de un enol éter en el cual se puede apreciar la influencia que tiene el oxígeno en la distribución de densidad electrónica del orbital.



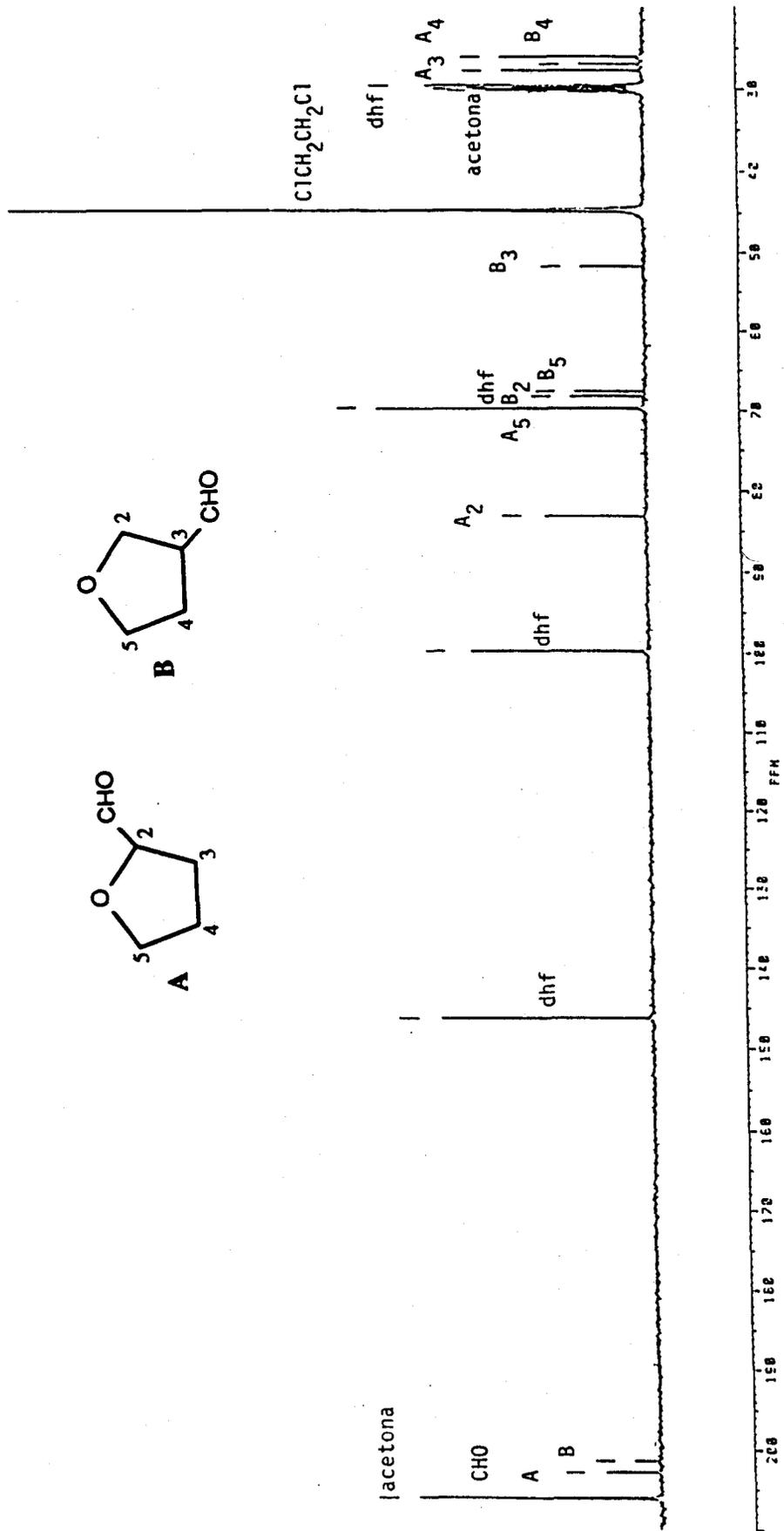


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (100.6 MHz) de una disolución de reacción de 2,3-dihidrofurano **26**.

Esta influencia será mayor cuanto mayor sea el solapamiento entre los orbitales π de la olefina y los que soportan los pares de electrones libres del oxígeno. A mayor movilidad conformacional, menor solapamiento y menor densidad electrónica π en la olefina.

Desde este punto de vista no es extraño que el 2,3-dihidrofurano **26**, una molécula casi plana, posea mayor densidad electrónica en el sistema π que el 3,4-dihidro-2H-pirano **21**, y por tanto reaccione con mayor facilidad (figura 26).

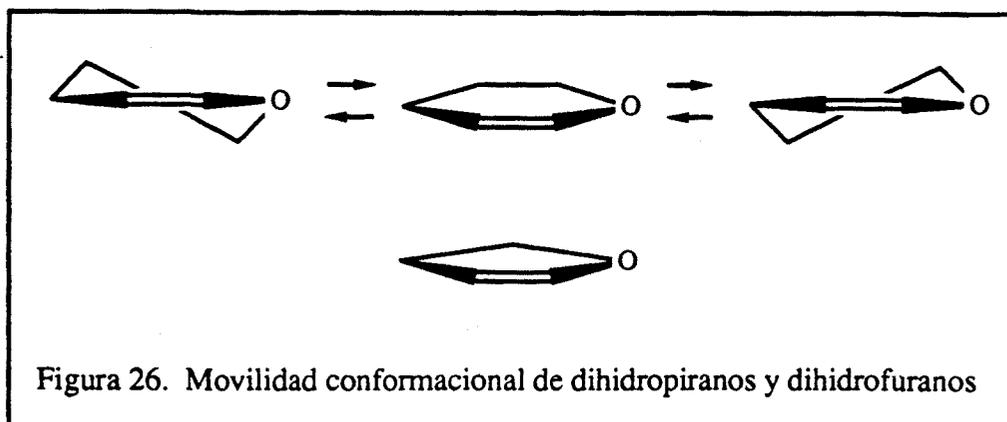


Figura 26. Movilidad conformacional de dihidropiranos y dihidrofuranos

Para contrastar esta hipótesis, se llevó a cabo la reacción de hidroformilación de la 3,4-dihidro-4,4-dimetil-2H-piran-2-ona **30** (figura 27) que es un ciclo de seis miembros como el 3,4-dihidro-2H-pirano **21** pero que al poseer tres carbonos sp^2 es previsiblemente más plana y, por otro lado, la existencia de conjugación del oxígeno del ciclo con el carbonilo y la presencia de dos metilos en el carbono vecino a la olefina hace pensar en una menor reactividad que la del 3,4-dihidro-2H-pirano **21**.

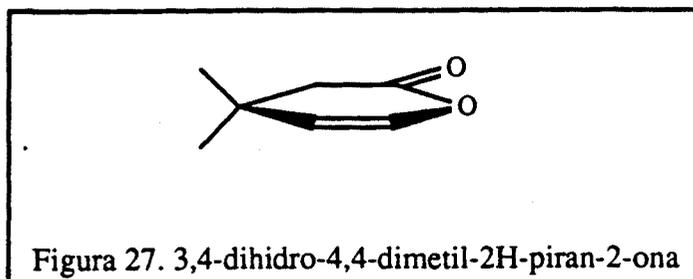


Figura 27. 3,4-dihidro-4,4-dimetil-2H-piran-2-ona

La hidroformilación en condiciones suaves (5 atmósferas y 80 °C) de dicho compuesto, utilizando como precursor de catalizador el sistema **1** + 10 P(O^tBuPh)₃, condujo a una conversión del 55 % como mezcla de aldehídos, lo que indica que la mayor planaridad de la molécula es la causa de la mayor reactividad frente a la reacción de hidroformilación.

Por otra parte, el tamaño de la molécula también parece afectar a su reactividad frente a la reacción de hidroformilación. Así mientras que el 3,4-dihidro-2H-pirano **21**, solo puede ser hidroformilado con buenas conversiones cuando se utilizan ligandos voluminosos (tabla 9), el 2,3-dihidrofurano **26** es hidroformilado (tablas 16 y 17) incluso utilizando ligandos con ángulo cónico pequeño (tabla 18) ³⁶.

Tabla 18. Angulo cónico Θ (°) de los ligandos auxiliares utilizados.

P(OMe) ₃	P(OPh) ₃	PPh ₃	TPP	P(O ^t BuPh) ₃
107	128	145	145	175

El comportamiento de la actividad del sistema catalítico, en función del ligando auxiliar utilizado se puede explicar en razón de las demandas estéricas del mismo.

En las tablas 16 y 17 se observa que cuando los ligandos auxiliares son poco voluminosos (tabla 18), a excepción del 1,2,5-trifenilfosfol ³⁴, un exceso de ligando auxiliar provoca la caída de la conversión, debido posiblemente a la competencia en la coordinación entre el ligando y la olefina. Así la utilización de los precursores [(triphos)RhH(C₂H₄)] **17**, [(triphos)Rh(μ-H)(H)]₂(BPh₄)₂ **18** y [(triphos)Rh(η²-DMAD)]BPh₄ **18** ^{79,80}, saturados coordinativamente, condujo a bajas conversiones y selectividades. Por el contrario, cuando se utiliza el P(O^tBuPh)₃, más voluminoso, no se aprecia variación ni en la conversión ni en la selectividad de la reacción al aumentar el exceso de ligando (para P(O^tBuPh)₃/Rh ≥ 2).

Asimismo, al igual que en el caso de los dihidropiranos, cuando el ligando auxiliar es el P(O^tBuPh)₃ se puede recuperar de las disoluciones finales de reacción el trans-

$\text{RhCl}(\text{CO})(\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3)_2$. La obtención de este producto junto con el comportamiento observado, sugiere la presencia de una especie activa $\text{trans-RhH}(\text{CO})(\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3)_2$.

Para intentar explicar estos hechos y con el fin de observar la evolución de las especies metálicas a lo largo de la reacción se analizaron, por espectroscopía infrarroja y cromatografía de gases, muestras extraídas a diferentes tiempos de reacción.

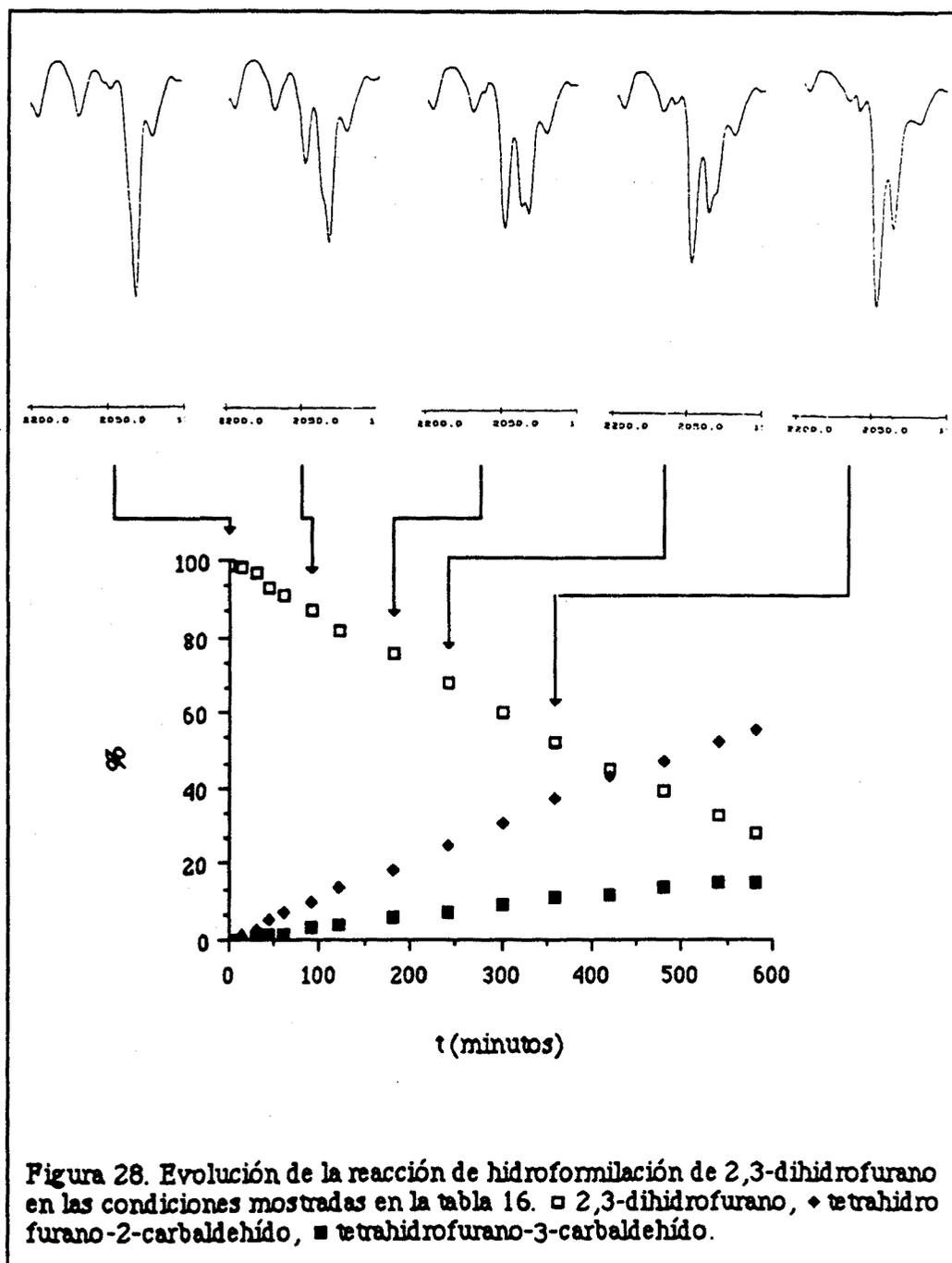
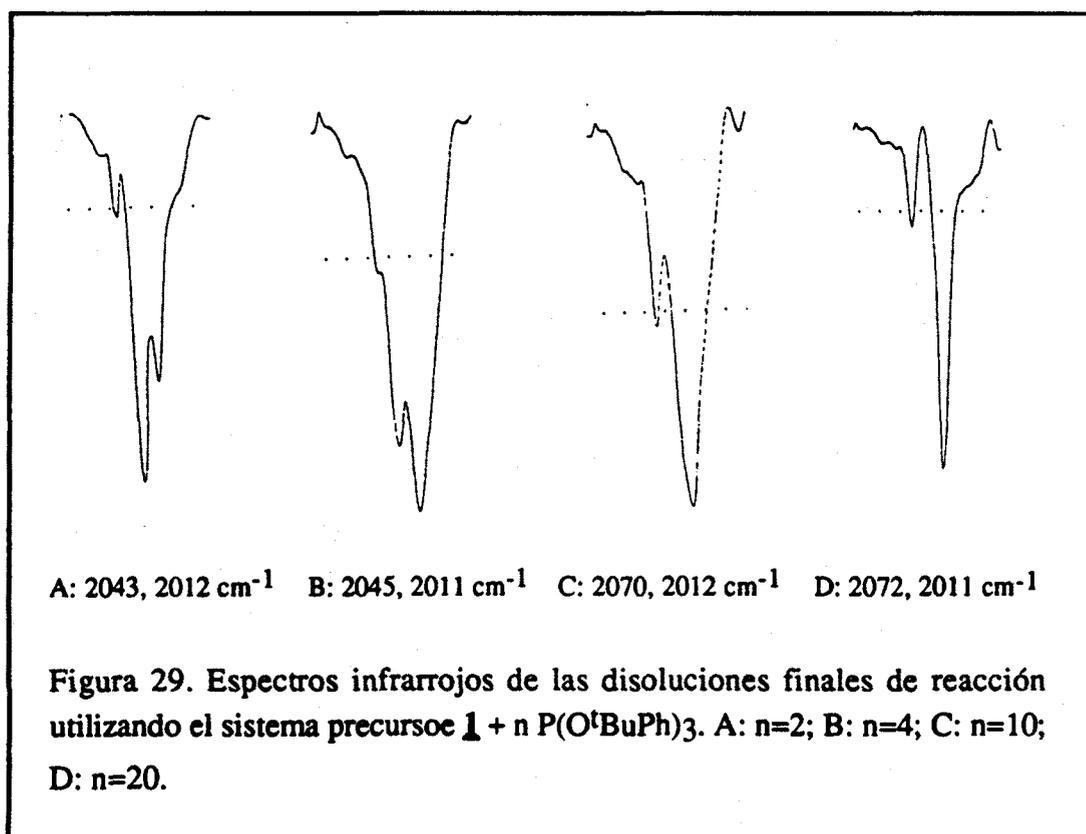


Figura 28. Evolución de la reacción de hidroformilación de 2,3-dihidrofurano en las condiciones mostradas en la tabla 16. □ 2,3-dihidrofurano, ♦ tetrahidrofurano-2-carbaldehído, ■ tetrahidrofurano-3-carbaldehído.

Los resultados obtenidos (figura 28) muestran que la especie dímera $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{CO})(\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3)_2]_2$ **8**, formada inicialmente ($\nu(\text{CO}) = 1996 \text{ cm}^{-1}$), desaparece dando paso a dos especies, el $\text{trans-RhCl}(\text{CO})(\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3)_2$ ($\nu(\text{CO}) = 2012 \text{ cm}^{-1}$) y otra no identificada ($\nu(\text{CO}) = 2043 \text{ cm}^{-1}$), que permanecen a lo largo de la mayor parte del periodo de conversión.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, el espectro infrarrojo de las disoluciones obtenidas muestra, en todos los casos que se ha utilizado el $\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3$, la absorción correspondiente al $\text{trans-RhCl}(\text{CO})(\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3)_2$ ($\nu(\text{CO}) = 2012 \text{ cm}^{-1}$) acompañada de otras absorciones hacia $2075\text{-}2070$ y $2045\text{-}2040 \text{ cm}^{-1}$ cuyas intensidades dependen del exceso de ligando utilizado (figura 29).



Las especies metálicas que se obtienen al final de la reacción pueden ser reutilizadas produciendo resultados idénticos a los obtenidos con el sistema inicial **1** / $\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3$ (tabla 19).

Tabla 19. 2,3-dihidrofurano **26** convertido (%), [tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28** como % del total de aldehído formado] en ensayos consecutivos utilizando el sistema precursor **1** + 4 P(O^tBuPh)₃.

Ensayo 1	Ensayo 2
99[72]	96[73]

Condiciones de reacción: 2,3-dihidrofurano (20 mmoles) y precursor de catalizador (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión total, 5 atmósferas, CO/H₂ = 1, a 80 °C; tiempo de reacción, 20 horas.

Para contrastar estos resultados, se sintetizó la especie trans-RhCl(CO)(P(O^tBuPh)₃)₂ por reacción estequiométrica de [Rh(μ-Cl)(COD)]₂ con P(O^tBuPh)₃ en presencia de monóxido de carbono.

Esta especie, cuyas constantes físicas y espectroscópicas coinciden con las del producto recuperado de las disoluciones de reacción, es activa en la hidroformilación de dihidrofuranos produciendo resultados análogos a los obtenidos por el sistema **1**/P(O^tBuPh)₃ (tabla 20). Sin embargo, esta especie solo es activa en la hidroformilación de 1-hexeno cuando las condiciones de reacción favorecen la eliminación del ión cloruro coordinado (aumento de la presión, adición de trietilamina). Esta diferencia de comportamiento frente al sustrato no es de extrañar si se tiene en cuenta que el sistema **1**/P(O^tBuPh)₃ es poco activo (26 %, capítulo 11) en la hidroformilación de 1-hexeno, y está de acuerdo con la mayor densidad electrónica en el doble enlace del 2,3-dihidrofurano que en el de una olefina sencilla.

Por otra parte la utilización del compuesto precursor de catalizador [Rh(μ-OMe)(COD)]₂ **16**, que como es bien sabido da lugar a especies mononucleares en presencia de ligando fosforado^{31,81}, también produce resultados similares a los que se obtienen cuando se utiliza el compuesto precursor **1** (tabla 20).

Tabla 20. 2,3-dihidrofurano **26** convertido (%), [tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28** como % del total de aldehído formado]

Sistema precursor	Observado
1 + 4 P(O ^t BuPh) ₃	98[75]
trans-(RhCl(CO)(P(O ^t BuPh) ₃) ₂)	92[74]
16 + P(O ^t BuPh) ₃	99[76]

Condiciones de reacción: 2,3-dihidrofurano (20 mmoles) y precursor de catalizador (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión total, 5 atmósferas, CO/H₂ = 1, a 80 °C; tiempo de reacción, 20 horas.

Todos estos resultados sugieren que la especie activa es mononuclear y deriva del trans-RhCl(CO)(P(O^tBuPh)₃)₂ en presencia de monóxido de carbono e hidrógeno. Por otra parte el comportamiento observado indica que la especie activa es estable a la adición-disociación de ligando auxiliar. Probablemente se trate del trans-RhH(CO)(P(O^tBuPh)₃)₂ pero los diversos intentos realizados para aislar esta especie han sido infructuosos.

La utilización del 1,2,5-trifenilfosfol (TPP)³⁴ como ligando auxiliar produce un comportamiento comparable al obtenido para el P(O^tBuPh)₃ (tablas 16 y 17). Si bien las actividades y selectividades son menores que en el caso anterior, éstas no varían con el exceso de ligando auxiliar. Este efecto ha sido observado anteriormente en la hidroformilación de estireno³⁴, y ha sido atribuido a la formación de especies RhH(CO)(TPP)₂ en equilibrio con otras del tipo RhH(CO)₂(TPP)₂ en presencia de monóxido de carbono, pero que no intervienen en el proceso de adición-disociación de ligando auxiliar, es decir, se comportan como las especies formadas a partir de el P(O^tBuPh)₃.

Respecto a las selectividades obtenidas en la hidroformilación de 2,3-dihidrofurano **26**, en la tabla 16 se puede observar que la utilización de PPh₃ y P(OPh)₃ produce pobres selectividades. Con el P(OMe)₃ se pueden llegar a alcanzar ligeras selectividades en tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29** (isómero β), mientras que la utilización de

$P(O^tBuPh)_3$ y TPP conducen principalmente al tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28** (isómero α).

La hidroformilación del 2,5-dihidrofurano **27** conduce a buenas selectividades en tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29** (isómero β) cuando se utiliza PPh_3 y $P(OMe)_3$ como ligandos auxiliares (tabla 17). Cuando se utiliza $P(OPh)_3$ la reacción conduce a ligeras selectividades en el mismo isómero, mientras que utilizando $P(O^tBuPh)_3$ y TPP, la reacción produce principalmente tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28** (isómero α).

Cabe destacar que la utilización de $P(O^tBuPh)_3$ y TPP produce resultados similares ya se parta de 2,3-dihidrofurano **26** o de 2,5-dihidrofurano **27**.

Con fines comparativos se realizaron ensayos con el catalizador de Wilkinson ($RhH(CO)(PPh_3)_3$ **2**) en las mismas condiciones, obteniéndose pobres selectividades en los dos casos.

En todos los casos, la obtención de tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28** a partir de 2,5-dihidrofurano **27** indica la presencia de un proceso de isomerización de 2,3-dihidrofurano a 2,5-dihidrofurano más o menos activo dependiendo del ligando auxiliar utilizado.

Con el objeto de estudiar este proceso, se hizo reaccionar tanto el 2,3-dihidrofurano como el 2,5-dihidrofurano con hidrógeno (2.5 atmósferas) en presencia de los compuestos $[Rh(\mu-S(CH_2)_3NMe_2)(CO)(PPh_3)]_2$ **7** y $RhH(CO)(PPh_3)_3$ **2**, observándose que se produce una ligera isomerización de 2,3-dihidrofurano a 2,5-dihidrofurano y no al contrario.

Por otra parte, la extracción de muestras durante la reacción de hidroformilación de 2,5-dihidrofurano **27** utilizando el sistema precursor de catalizador **1** + 4 $P(O^tBuPh)_3$, confirma la presencia de un rápido proceso de isomerización de 2,5-dihidrofurano a 2,3-dihidrofurano, el cuál, posteriormente es hidroformilado (figura 30).

Los datos obtenidos en el estudio de la reacción de hidroformilación de dihidrofuranos indican que la regioselectividad de la reacción no puede ser explicada solamente en términos de polarización del doble enlace de la olefina e inducen a la utilización y confirmación del modelo propuesto por Ojima⁷² con la finalidad de poder controlar la regioselectividad de la reacción.

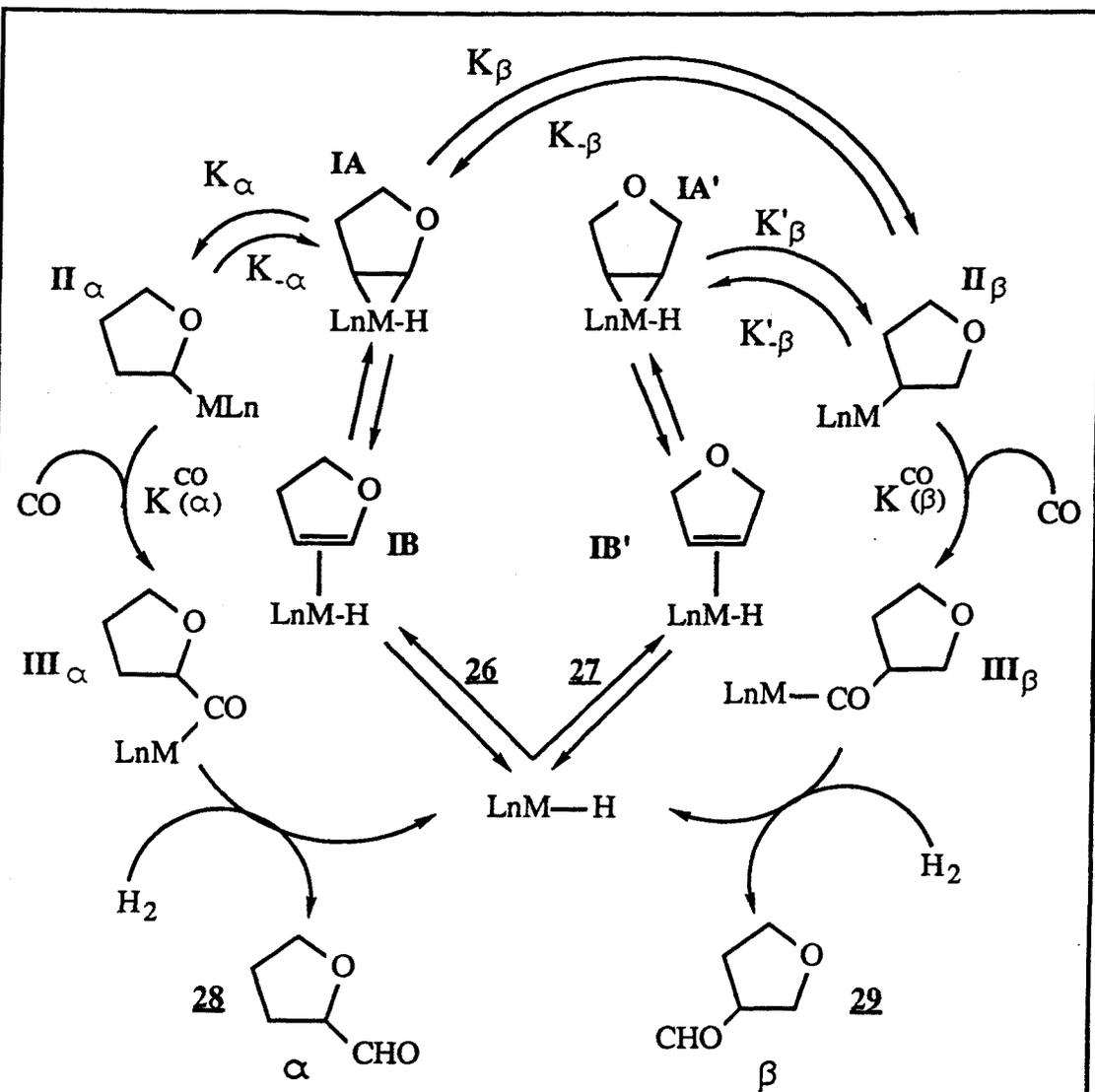


Figura 31. Ciclo catalítico para la hidroformilación de 2,3-dihidrofurano y 2,5-dihidrofurano, según el modelo propuesto por Ojima y col.

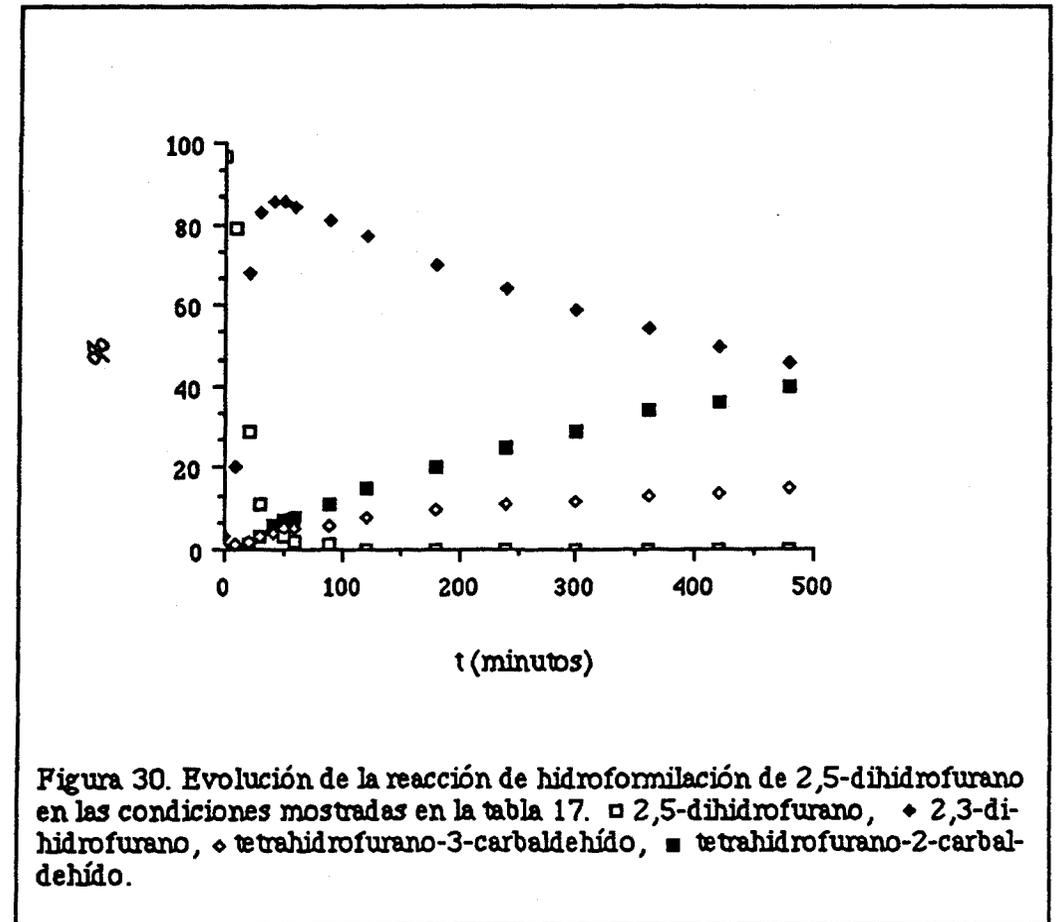


Figura 30. Evolución de la reacción de hidroformilación de 2,5-dihidrofurano en las condiciones mostradas en la tabla 17. □ 2,5-dihidrofurano, △ 2,3-dihidrofurano, ◇ tetrahidrofurano-3-carbaldehído, ■ tetrahidrofurano-2-carbaldehído.

EL PROBLEMA DE LA REGIOSELECTIVIDAD.

Según el modelo propuesto por Ojima, dada la polarización del doble enlace del 2,3-dihidrofurano **26**, el complejo metal- η^2 olefina formado inicialmente (IA) evolucionará para producir principalmente la especie alquílica II_β , que es la única formada inicialmente, a través del complejo IA', si se parte de 2,5-dihidrofurano **27** (figura 31).

La isomerización de 2,5-dihidrofurano **27** a 2,3-dihidrofurano **26** producida en las condiciones de reacción sugiere la existencia de un proceso de β -eliminación de la especie alquílica II_β dirigido y favorecido por la participación de los electrones π del oxígeno hacia la formación de la especie IA ($K_{-\beta} \gg K'_{-\beta}$). Esta participación del oxígeno hace también suponer que la velocidad de β -eliminación de la especie alquílica II_β es mayor que la de la especie II_α ($K_{-\beta} \gg K_{-\alpha}$). Es decir, se pueden considerar las reacciones de hidroformilación de 2,3-dihidrofurano **26** y 2,5-dihidrofurano **27** como un único

proceso donde la formación inicial de la especie Π_{β} es selectiva en el primer caso y específica en el segundo.

Teniendo en cuenta estas consideraciones y con el fin de confirmar el modelo de Ojima se estudiaron los siguientes efectos:

- Efecto del ligando auxiliar.
- Efecto del exceso de ligando auxiliar.
- Efecto de la temperatura.
- Efecto de la presión total.
- Efecto de la relación sustrato/catalizador.
- Efecto de la relación CO/H₂.

EFFECTO DEL LIGANDO AUXILIAR

La utilización de diferentes ligandos auxiliares produce grandes variaciones en la regioselectividad de la reacción. Las predicciones del modelo utilizado son las siguientes:

- Cuando la velocidad de β -eliminación de las especies alquílicas (Π_{α} y Π_{β}) es mucho mayor que la de inserción de monóxido de carbono ($K_{-\alpha} \gg K^{CO}(\alpha)$ y $K_{-\beta} \gg K^{CO}(\beta)$), se establecerá un equilibrio entre las especies Π_{α} y Π_{β} , previo a la inserción de monóxido de carbono, desplazado hacia la formación de la especie Π_{α} (ya que $K_{-\beta} \gg K_{-\alpha}$ y $K'_{-\beta}$) que quedará reflejado en la relación de aldehídos $\alpha/\beta > 1$ si, como es de suponer, la velocidad de inserción de monóxido de carbono en las diferentes especies no es muy diferente ($K^{CO}(\alpha) \approx K^{CO}(\beta)$) y la presión de hidrógeno es suficiente para que la hidrogenólisis de las especies acílicas (III_{α} y III_{β}) no sea el paso determinante de la velocidad de reacción; como sucede en nuestro caso cuando se utilizan $\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3$ y TPP como ligandos auxiliares.

- Cuando la velocidad de β -eliminación de las especies alquílicas (Π_{α} y Π_{β}) sea inferior a la de inserción de monóxido de carbono ($K_{-\alpha} \ll K^{CO}(\alpha)$ y $K_{-\beta} \ll K^{CO}(\beta)$), la relación de aldehídos ($\alpha/\beta < 1$) reflejará la formación preferente de la especie Π_{β} ; como en nuestro caso sucede con la utilización del $\text{P}(\text{OMe})_3$.

- Cuando la diferencia de velocidades entre la β -eliminación de las especies alquílicas (Π_{α} y Π_{β}) y la inserción de monóxido de carbono no sea muy grande ($K_{-\alpha} <$

$K^{CO(\alpha)}$ y $K_{-\beta} < K^{CO(\beta)}$), la relación de aldehídos α/β será siempre inferior a 1 cuando la formación de la especie II_{β} es específica (a partir de IA'), y dependerá de la composición inicial de las especies alquílicas (II_{α} y II_{β}) cuando solo es selectiva (apartir de IA); como en nuestro caso sucede para PPh_3 y $P(OPh)_3$.

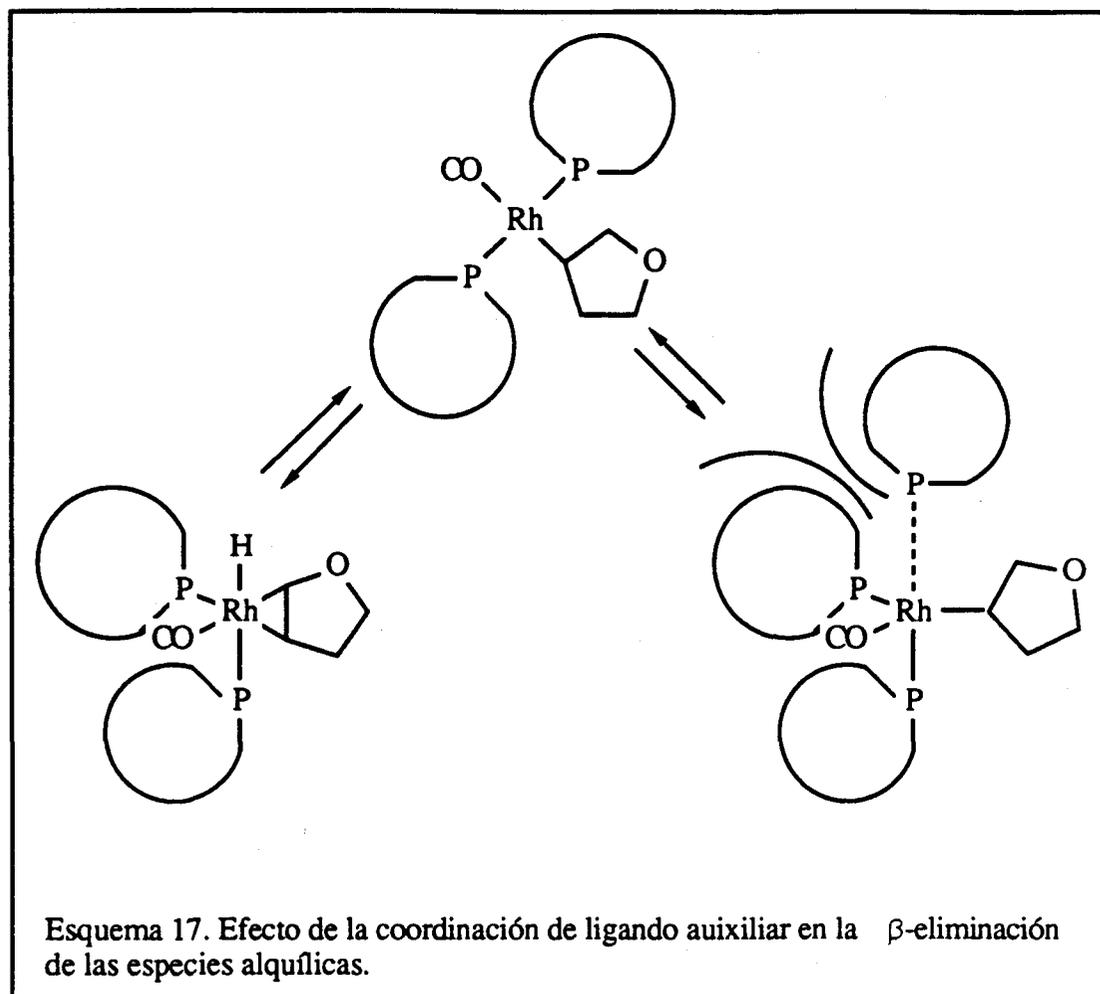
La aplicación del modelo de Ojima a los datos obtenidos sugiere que la regioselectividad de la reacción viene inducida más por los requerimientos estéricos de los ligandos utilizados ($\Theta(PR_3)$: $P(O^tBuPh)_3 \gg PPh_3 > P(OPh)_3 \gg P(OMe)_3$) que por sus propiedades electrónicas ($\chi(PR_3)$: $PPh_3 > P(OMe)_3 > P(OPh)_3 \approx P(O^tBuPh)_3$)³⁶, excepto en el caso del 1,2,5-trifenilfosfol que se comporta como el $P(O^tBuPh)_3$.

De hecho, los trabajos de Graziani y col.⁸² sobre hidrogenación quimioselectiva de aldehídos α,β -insaturados con sistemas $[Ir(OMe)(COD)]_2/PR_3$ demuestran el origen estérico de la selectividad observada. Las especies IrH_3P_3 formadas en presencia de ligandos fosforados poco voluminosos ($\Theta = 130-150^\circ$) son altamente selectivas en la hidrogenación del grupo carbonilo, mientras que especies IrH_5P_2 formadas en presencia de ligandos fosforados voluminosos ($\Theta > 155^\circ$) catalizan la reducción del doble enlace.

En nuestro caso se sabe de la existencia de especies insaturadas coordinativamente, estables a la adición-disociación de ligando auxiliar, del tipo $RhH(CO)(PR_3)_2$, cuando se utilizan como ligando auxiliar $P(O^tBuPh)_3$ o TPP. Es razonable pensar que las especies metal- η^2 olefina (IA) al estar más saturadas coordinativamente que las especies alquílicas (II) sean más estables, y por tanto la β -eliminación esté favorecida (esquema 17).

Por otra parte cuando el ligando auxiliar es poco voluminoso las especies alquílicas II pueden estabilizarse coordinando un mayor número de moléculas de ligando auxiliar, y por tanto evitar la β -eliminación (esquema 17).

Cuando el ligando auxiliar es de tamaño intermedio, los dos procesos (β -eliminación y coordinación de ligando auxiliar) entrarán en competencia (esquema 17).



EFFECTO DEL EXCESO DE LIGANDO AUXILIAR

La hipótesis realizada sobre el origen principalmente estérico de la regioselectividad de la reacción de hidroformilación de dihidrofuranos, puede ser confirmada observando el efecto del exceso de ligando auxiliar.

Cuando el ligando auxiliar es tan voluminoso ($P(O^iBuPh)_3$) que no permite la coordinación de más de un número determinado de moléculas de éste (esquema 17), la adición de un exceso de ligando no afectará a la composición de las especies metálicas. Dado que la velocidad de β -eliminación de las especies alquílicas (II_α y II_β) es mucho mayor que la de inserción de monóxido de carbono ($K_{-\alpha} \gg K^{CO}(\alpha)$ y $K_{-\beta} \gg K^{CO}(\beta)$), se establecerá un equilibrio entre las especies II_α y II_β , previo a la inserción de monóxido de carbono que estará desplazado hacia la formación de la especie II_α (ya que $K_{-\beta} \gg K_{-\alpha}$ y $K'_{-\beta}$) y quedará reflejado en una relación de aldehídos α/β superior

a 1. Esta relación no será afectada por el exceso de ligando auxiliar, ni dependerá de la olefina de partida (tablas 16 y 17).

Cuando el ligando auxiliar es suficientemente poco voluminoso como para poder adicionarse a las especies insaturadas coordinativamente presentes en el ciclo catalítico ($\text{P}(\text{OMe})_3$), un aumento del exceso de ligando auxiliar estabilizará las especies alquilicas (II_α y II_β) frente a la β -eliminación (esquema 17). Dado que la especie II_β es la que se forma preferentemente, la relación α/β disminuirá al aumentar el exceso de ligando auxiliar independientemente de la olefina de partida (tablas 16 y 17).

Finalmente, cuando el ligando auxiliar es de tamaño intermedio (PPh_3 y $\text{P}(\text{OPh})_3$), el aumento del exceso de ligando, por las mismas razones expuestas en el párrafo anterior, debe provocar una disminución de la relación α/β cuando la formación de la especie II_β es específica (a partir de 2,5-dihidrofurano, tabla 17); sin embargo, cuando solo es selectiva (a partir de 2,3-dihidrofurano, tabla 16) se debe tener en cuenta también el efecto del exceso de ligando sobre la selectividad en la formación inicial de la especie II_β a partir del complejo IA.

EFFECTO DE LA TEMPERATURA

Según el modelo propuesto, un aumento de la temperatura debe comportar un aumento de la selectividad en el isómero α (tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28**) al acelerar el proceso de β -eliminación de la especie II_β , siempre que no provoque un gran aumento en la velocidad de inserción de monóxido de carbono. Los resultados obtenidos en el estudio de la reacción de 2,3-dihidrofurano **26** con el sistema precursor $\mathbf{1}/\text{P}(\text{OtBuPh})_3$ (tabla 21) están de acuerdo con esta previsión, incluso a diferentes presiones (tabla 23).

Es destacable el hecho de que para cualquiera de las temperaturas ensayadas, los resultados de conversión y selectividad no varíen con el exceso de ligando auxiliar (tabla 21). Este comportamiento nos puede dar una idea de la estabilidad de las especies propuestas ($\text{trans-RhH}(\text{CO})(\text{P}(\text{OtBuPh})_3)_2$) frente a la adición-disociación de ligando auxiliar.

La importancia de la temperatura de reacción en el proceso de β -eliminación de la especie II_β queda demostrada en la hidroformilación del 2,5-dihidrofurano **27** con el

sistema precursor **1** + 4 P(O^tBuPh)₃. Así, la reacción es selectiva en la producción del isómero α (tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28**) cuando se lleva a cabo a 80 °C, mientras que produce preferentemente el isómero β (tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29**) si se realiza a 30 °C (tabla 22).

Tabla 21. 2,3-dihidrofurano **26** convertido (%), [tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28** como % del total de aldehído formado] utilizando el sistema **1** + n P(O^tBuPh)₃.

n	TEMPERATURA (°C)		
	40	60	80
4	99[60]	99[70]	98[75]
10	99[63]	99[71]	99[76]
20	99[74]	99[71]	100[77]

Condiciones de reacción: 2,3-dihidrofurano (20 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión total, 5 atmósferas, CO/H₂ = 1; tiempo de reacción, 20 horas.

Tabla 22. 2,5-dihidrofurano **27** convertido (%), [tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29** como % del total de aldehído formado] utilizando el sistema **1** + 4 P(O^tBuPh)₃.

TEMPERATURA (°C)	
30	80
97[80]	98[28]

Condiciones de reacción: 2,5-dihidrofurano (20 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión total, 5 atmósferas, CO/H₂ = 1; tiempo de reacción, 20 horas.

EFFECTO DE LA PRESION TOTAL

El incremento de la presión total induce un aumento de la velocidad de reacción, es decir, de la velocidad de inserción de monóxido de carbono. Es por tanto razonable pensar que el aumento de la presión provoque una disminución de la selectividad en el isómero α (tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28**) debido a la disminución de la relación $K_{-\beta}/K^{\text{CO}}(\beta)$. Este efecto se observa en la hidroformilación de 2,3-dihidrofurano **26** con el sistema precursor **1** + 4 P(O^tBuPh)₃ incluso a diferentes temperaturas (tabla 23).

Por la misma razón el aumento de la presión en la reacción de hidroformilación de 2,5-dihidrofurano **27** con el sistema precursor **1** + 10 PPh₃ produce un incremento apreciable de la selectividad en el isómero β (tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29**, tabla 24).

Tabla 23. 2,3-dihidrofurano **26** convertido (%), [tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28** como % del total de aldehído formado] utilizando el sistema **1** + 4 P(O^tBuPh)₃.

P(bar)	TEMPERATURA (°C)		
	40	80	120
5 ⁱ	99[60]	98[75]	-----
30	45[55]	99[57]	100[62]

Condiciones de reacción: 2,3-dihidrofurano (20 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); CO/H₂ = 1; tiempo de reacción, 8 horas (ⁱ 20 horas).

EFFECTO DE LA RELACION SUSTRATO/CATALIZADOR

La disminución de la relación sustrato/catalizador en la reacción de hidroformilación de 2,5-dihidrofurano **27** con el sistema precursor **1** + 10 PPh₃ provoca un efecto similar

al producido por el aumento de la temperatura (tabla 24), pero en este caso el modelo utilizado no puede explicar este hecho.

Tabla 24. 2,5-dihidrofurano **27** convertido (%), [tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29** como % del total de aldehído formado] utilizando el sistema **1** + 10 PPh₃.

P(bar)	2,5-DIHIIDROFURANO (mmoles)	
	20	5
5 ⁱ	51[79]	67[89]
30	94[90]	99[99]

Condiciones de reacción: precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); CO/H₂ = 1; temperatura, 80 °C; tiempo de reacción, 8 horas (ⁱ 20 horas).

Cuando se ha propuesto el modelo, se ha considerado la reacción de hidroformilación de 2,3-dihidrofurano **26** y 2,5-dihidrofurano **27** como un solo proceso, donde la formación inicial de la especie II_β es selectiva en el primer caso y específica en el segundo. Sin embargo, en la reacción de hidroformilación de 2,5-dihidrofurano, la β-eliminación de la especie II_β se refleja realmente en la producción de 2,3-dihidrofurano a partir de 2,5-dihidrofurano, es decir, se hidroformila una mezcla de las dos olefinas.

Esta mezcla de las dos olefinas que constituye el sustrato de la reacción, se va enriqueciendo con el tiempo en 2,3-dihidrofurano **26** (figura 30) hasta que toda la olefina restante es 2,3-dihidrofurano.

La disminución de la relación sustrato/catalizador aumenta la velocidad de hidroformilación lo que se refleja en un enriquecimiento en 2,5-dihidrofurano **27** de la

mezcla de olefinas reaccionante, y por lo tanto en un aumento de la selectividad en el isómero β (tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29**).

Dado que tanto la disminución de la relación sustrato/catalizador como el aumento de la presión total producen un aumento de la selectividad en el isómero β , conjugando los dos parámetros de reacción se ha podido obtener cuantitativamente el tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29** a partir de 2,5-dihidrofurano (tabla 24).

EFFECTO DE LA RELACION CO/H₂

El incremento de la presión parcial de monóxido de carbono debe producir un aumento de la velocidad de inserción de monóxido de carbono, es decir, un incremento de la selectividad en el isómero β , ya que disminuye la relación $K_{-\beta}/K^{CO}(\beta)$. Por otra parte, el incremento de la presión parcial de hidrógeno debe conducir, según el modelo utilizado, también a un aumento de la selectividad en el isómero β , ya que desfavorecerá la β -eliminación de las especies alquílicas. De hecho la combinación de estos parámetros no es más que el aumento de presión total.

Tabla 25. 2,3-dihidrofurano **26** convertido (%), [tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28** como % del total de aldehído formado] utilizando el sistema **1** + 4 P(O^tBuPh)₃.

	CO/H ₂		
	0.5	1	2
	100[72]	98[75]	42[79]

Condiciones de reacción: 2,3-dihidrofurano (20 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión total, 5 atmósferas a 80 °C; tiempo de reacción, 20 horas.

Los resultados obtenidos en el estudio del efecto de la relación CO/H₂, en la selectividad de la reacción de hidroformilación de 2,3-dihidrofurano **26** con el sistema precursor **1** + 4 P(O^tBuPh)₃ (tabla 25), muestran que al aumentar la relación CO/H₂ se produce un aumento de la selectividad del isómero α (tetrahidrofurano-3-carbaldehído).

Estos datos indicarían, según el modelo utilizado, que la regioselectividad de la reacción es más sensible a pequeñas variaciones en la velocidad del proceso de β-eliminación de las especies alquílicas que a las producidas en la velocidad del proceso de inserción de monóxido de carbono, de acuerdo también con los resultados obtenidos en el estudio del efecto de la temperatura.

De todo ello puede concluirse que:

- La regioselectividad de la reacción de hidroformilación de 2,3-dihidrofurano y 2,5-dihidrofurano viene determinada por la presencia del oxígeno, que se manifiesta tanto en la polarización de la olefina como en el proceso de β-eliminación de la especie metal-alquilo II_β.

- Actuando sobre el proceso de β-eliminación se puede modificar la regioselectividad de la reacción.

- El modelo propuesto por Ojima y col.⁷² explica el comportamiento del sistema catalítico **1**/PR₃ en la hidroformilación de 2,3-dihidrofurano y 2,5-dihidrofurano.



5.3 HIDROFORMILACION DE ETERES ALILICOS

La hidroformilación de éteres alílicos ha sido ampliamente estudiada en la bibliografía ⁴¹ comportándose, normalmente, de forma similar a las olefinas terminales, en cuanto a rendimiento y selectividad n/iso.

En el apartado anterior se ha demostrado que utilizando como catalizador el sistema $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$ **1** + n PR₃, el 2,5-dihidrofurano **27** (un éter alílico) puede hidroformilarse selectivamente para obtener tetrahidrofurano-2-carbaldehído **28** o tetrahidrofurano-3-carbaldehído **29**. Ello es debido a la posibilidad de controlar la isomerización de 2,5-dihidrofurano a 2,3-dihidrofurano mediante una elección cuidadosa de las condiciones de reacción y la utilización del ligando auxiliar apropiado.

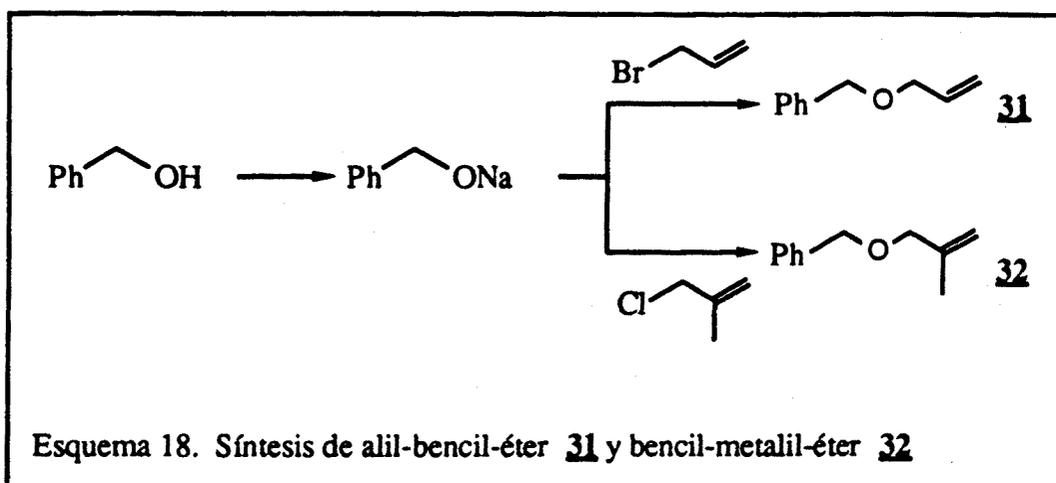
Con el fin de estudiar la relación existente entre la estructura del éter alílico y el proceso de isomerización, se llevó a cabo la hidroformilación de alil-bencil-éter **31** y bencil-(2-metilpropenil)-éter (bencil-metalil-éter) **32**, eligiéndose bencil-éteres por ser el grupo bencilo (Bn) un grupo habitual en la protección de alcoholes.

PREPARACION DE SUSTRATOS

Dichos compuestos se sintetizaron de forma convencional por reacción de la sal sódica del alcohol bencilico con bromuro de alilo y cloruro de metalilo respectivamente (esquema 18).

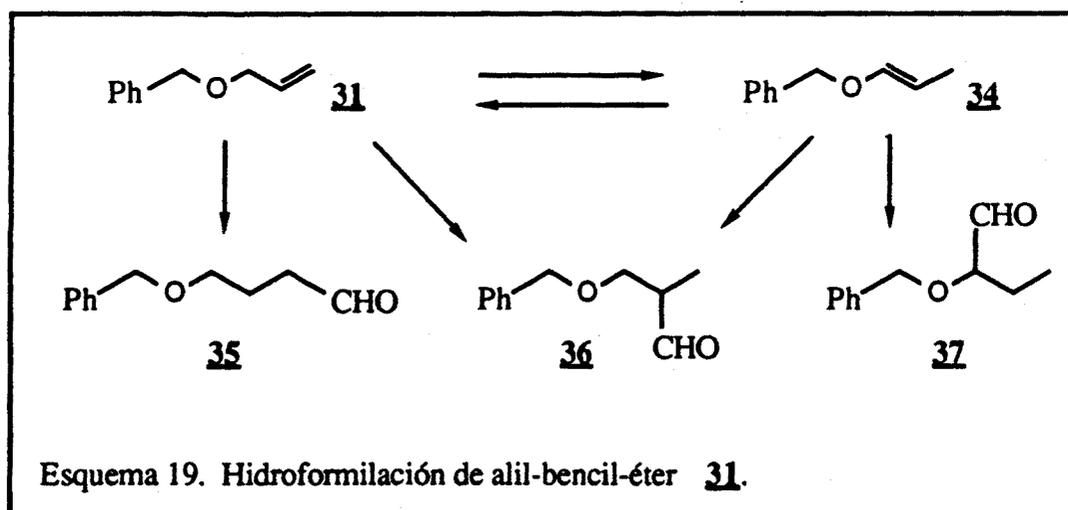
La reacción de formación de alil-bencil-éter transcurre a temperatura ambiente mientras que la de formación de bencil-metalil-éter requiere reflujo en tetrahidrofurano, debido a la mayor reactividad de los bromuros de alilo respecto a los cloruros análogos.

Los productos se purificaron por destilación a presión atmosférica obteniéndose en los dos casos rendimientos en torno al 85 % y su estructura fue determinada por RMN de ¹H y ¹³C (capítulo 10.3).



RESULTADOS DE HIDROFORMILACION.

El sistema precursor **1** + 10 PR₃ (PR₃ = PPh₃, P(O^tBuPh)₃) es activo en la hidroformilación de alil-bencil-éter **31** y bencil-metalil-éter **32** (esquemas 19 y 20) y los resultados se recogen en las tablas 26 y 27.



El análisis de las disoluciones finales de reacción se ha llevado a cabo por RMN de ¹H. En el espectro de la mezcla de reacción del alil-bencil-éter **31** se pueden observar tres protones de aldehído (figura 32) los cuales son fácilmente asignables.

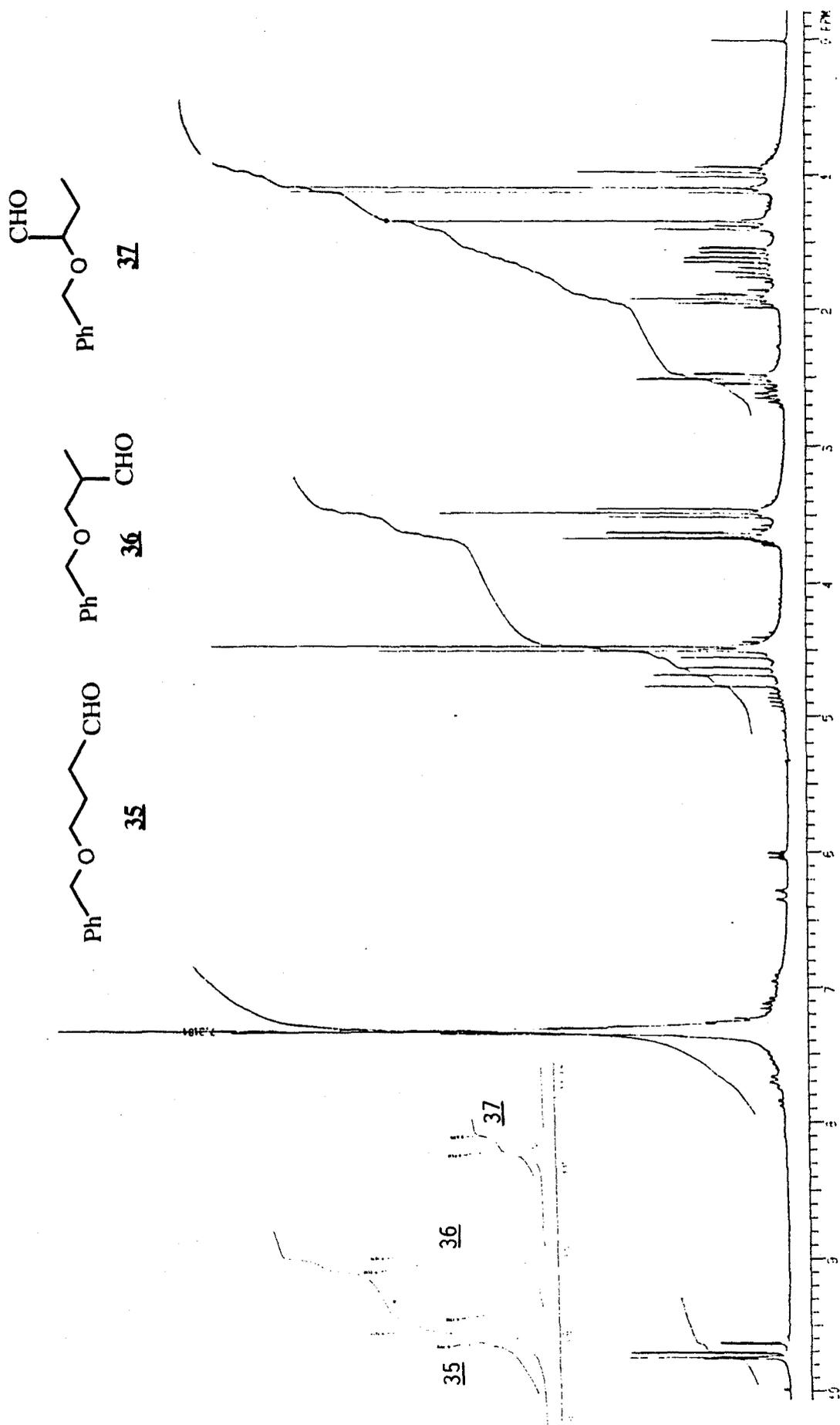


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) de una disolución de reacción de alil-bencil-éter **31**.

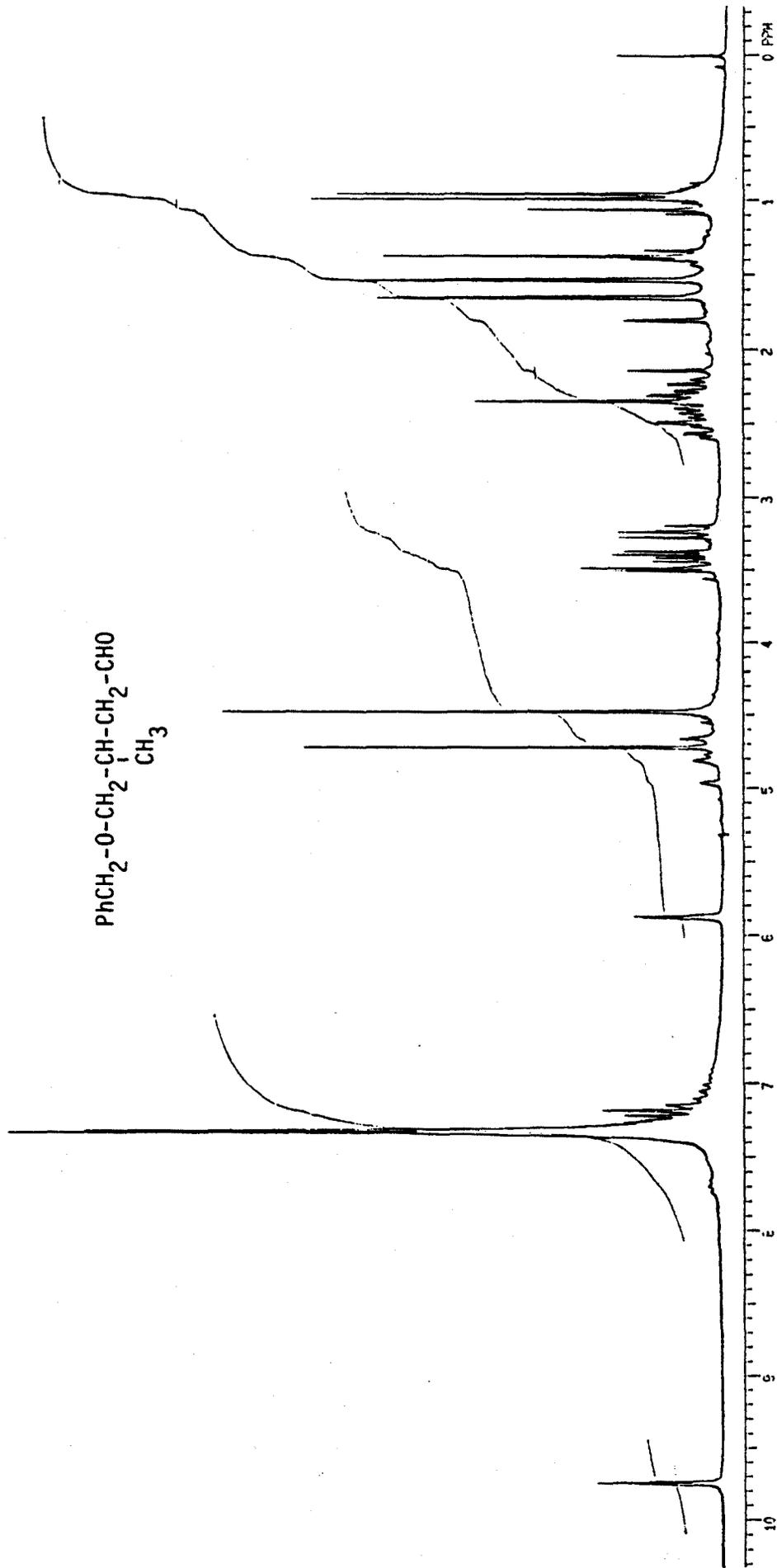
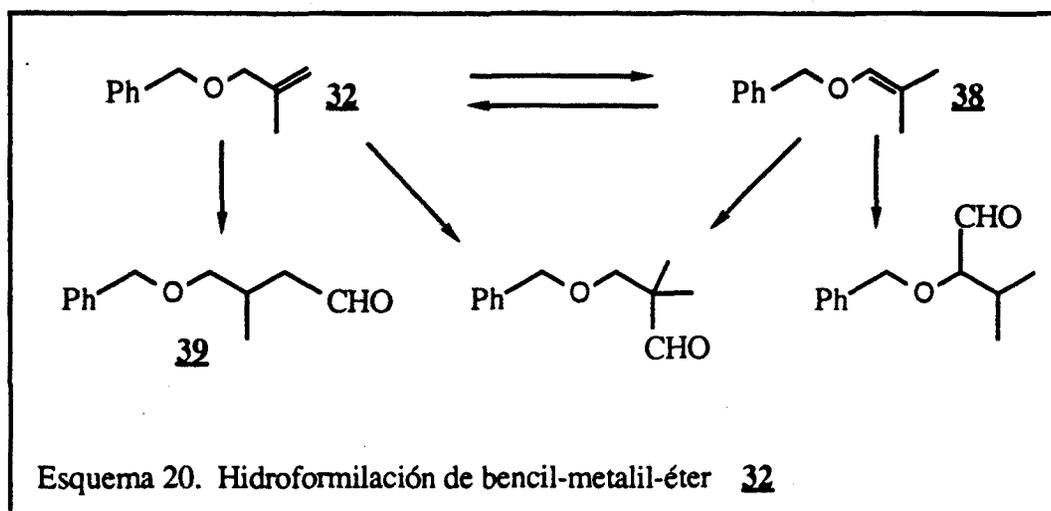


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) de una disolución de reacción de bencil-metalil-éter **32**.

Así, la señal a $\delta = 9.75$ ppm (triplete) corresponde al 4-benciloxi-butiraldehído **35**; la asignación de las señales a 9.70 ppm, al 3-benciloxi-2-metilpropionaldehído **36**, y a 9.64 ppm, al 2-benciloxi-butiraldehído **37**, se ha llevado a cabo analizando la relación de intensidades de los correspondientes metilos (doblete para el **36** y triplete para el **37**) y por experimentos de doble resonancia.

Los experimentos de doble resonancia han permitido, asimismo, asignar los protones correspondientes a los diferentes productos.



En el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción del bencil-metalil-éter **32** (figura 33) se ha podido reconocer el 4-benciloxi-3-metil-butiraldehído **39** (protón de aldehído a 9.75 ppm, triplete), que es claramente mayoritario

Las conversiones y selectividades que se recogen en las tablas 26 y 27 han sido determinadas por cromatografía de gases, dada la buena concordancia existente entre la relación de integrales de los protones aldehídicos y la relación de áreas de las señales en cromatografía de gases.

Los resultados de la tabla 26 muestran la presencia de 2-benciloxi-butiraldehído **37** en las disoluciones finales de reacción. Este compuesto se obtiene en la reacción de hidroformilación del bencil-(1-propenil)-éter **34**, producto proveniente de la isomerización del alil-bencil-éter **31** (esquema 19).

En los cromatogramas obtenidos se observa la presencia de un producto que aparece inicialmente pero que después se consume en la reacción. Este producto no se ha podido identificar experimentalmente, pero su comportamiento durante la reacción, y la obtención de 2-benciloxi-butiraldehído **37**, parecen indicar que se trata del producto de isomerización.

Tabla 26. Conversión de alil-bencil-éter **31** en aldehído (%) y **productos** como % del total de aldehído formado, utilizando **1** + 10 PR₃ como precursor de catalizador.

PR ₃	Presión	Temperatura	Conversión	35	36	37
P(O ^t BuPh) ₃	i 5	80	80	44	36	20
	5	80	99	43	37	20
	5	30	0	--	--	--
	5	120	87	50	32	18
PPh ₃	5	80	89	59	41	1
	i,ii,iii 35	80	99	48	52	--

Condiciones de reacción: alil-bencil-éter, 10 (ii 2.5) mmoles y precursor de catalizador **1**, 0.025 mmoles, en tolueno (i 1,2-dicloroetano), 15 cm³; presión en atmósferas, CO/H₂=1; temperatura en °C; tiempo de reacción, 20 (iii 8) horas.

En todo caso se puede concluir que aunque la isomerización tiene lugar, la formación del aldehído lineal está favorecida por efectos estéricos, comportamiento general en olefinas con diferente sustitución en los carbonos del doble enlace. Así, en la hidroformilación del bencil-metalil-éter **32** se obtiene con una excelente regioselectividad el 4-benciloxi-3-metil-butiraldehído **39** (tabla 27).

El comportamiento del sistema en función del ligando auxiliar utilizado es análogo al observado en la hidroformilación de 2,5-dihidrofurano **27**. Ligandos voluminosos

(P(O^tBuPh)₃), favorecen el proceso de β-eliminación, y por tanto la isomerización del doble enlace, mientras que ligandos menos voluminosos (PPh₃) lo evitan.

El comportamiento de estos sistemas frente a la temperatura es el contrario al esperado (tabla 26), ya que un aumento de la temperatura debería favorecer la isomerización del doble enlace al aumentar la velocidad de β-eliminación.

Tabla 27. Conversión de bencil-metalil-éter **32** en aldehído (%) y 4-benciloxi-3-metil-butiraldehído **39** como % del total de aldehído formado, utilizando **1** + 10 PR₃ como precursor de catalizador.

PR ₃	Temperatura	Conversión	39
P(O ^t BuPh) ₃	80	56	93
	120	21	90
PPh ₃	80	37	100

Condiciones de reacción: bencil-metalil-éter, 10 (ii 2.5 mmoles) y precursor de catalizador **1**, 0.025 mmoles, en tolueno (15 cm³); presión total, 5 atmósferas, CO/H₂=1; temperatura en °C; tiempo de reacción, 20 horas.

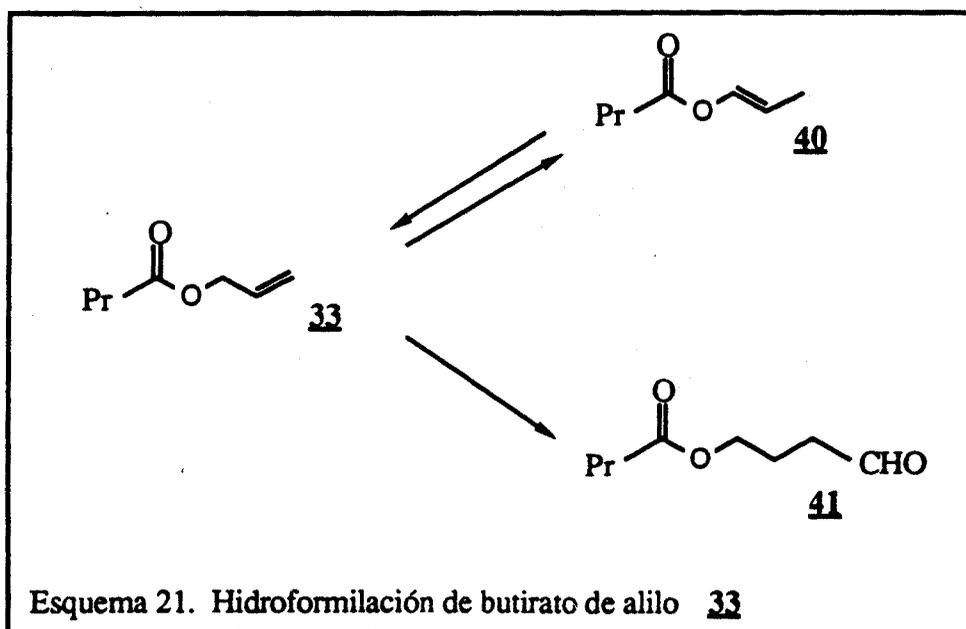
Como se ha comentado anteriormente, la polarización del doble enlace de un enol éter está relacionada con la movilidad conformacional de la molécula ⁷⁸. A menor movilidad conformacional, mayor solapamiento de orbitales, y por lo tanto mayor participación de los electrones del oxígeno en el sistema π del enol éter. Ello supone que la polarización del doble enlace de un enol éter acíclico será menor que la de un enol éter cíclico.

Este hecho queda confirmado en la reacción de hidroformilación de butirato de alilo **33** (esquema 20) utilizando el sistema **1** + 10 P(O^tBuPh)₃ como catalizador, ya que solo se obtiene el aldehído lineal **41** con un rendimiento del 82 %, lo que supone que la olefina no se isomeriza, o bien que si lo hace, la olefina producida **40** no está estabilizada

especialmente por la conjugación con el oxígeno vecino, como es de esperar por el hecho de la conjugación de éste con el grupo carbonilo.

No obstante, también en este caso puede observarse, por cromatografía de gases, la aparición durante la reacción de un producto que posteriormente se consume y que probablemente es el butirato de 1-propenilo **40**.

Si este producto estuviese presente en la mezcla de reacción, ello demostraría la segunda de las hipótesis anteriormente comentadas, es decir, que la olefina **40** al no estar especialmente estabilizada por conjugación con el oxígeno, se encuentra en equilibrio con su isómera **33**, la cual reacciona mucho más rápidamente por poseer menores impedimentos estéricos.



Finalmente es de destacar el hecho, de que al igual que en el caso de la hidroformilación de 2,5-dihidrofurano **27**, controlando las condiciones de reacción, se puede evitar el proceso de isomerización de la olefina.

5.4 HIDROFORMILACION DE GLUCALES

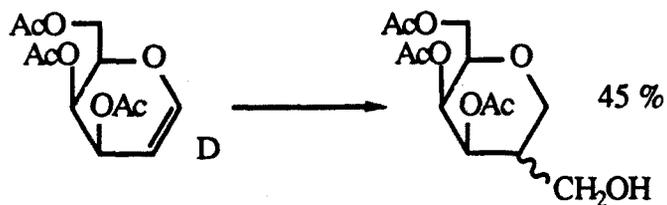
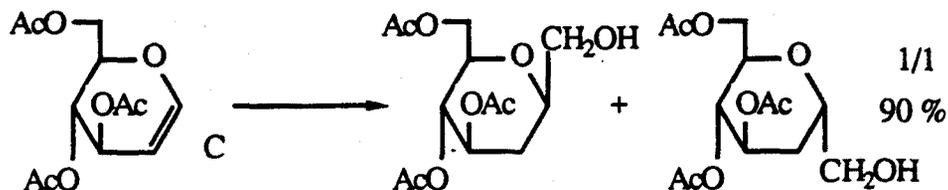
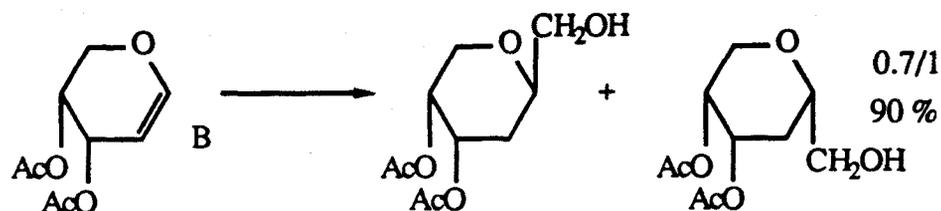
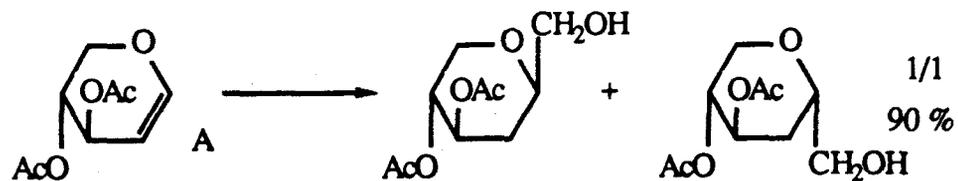
Rosenthal y col.⁵⁶ llevaron a cabo un estudio de la reacción de hidroformilación de diferentes glicales utilizando catalizadores de cobalto. Los resultados obtenidos (esquema 22) muestran una excelente regioselectividad en la introducción del grupo formilo en el carbono 1 del azúcar cuando la reacción se realiza sobre 3,4-di-O-acetil-D-xilal, 3,4-di-O-acetil-D-arabinal y 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal, mientras que sobre 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal, la reacción parece ser selectiva en la introducción del grupo formilo en el carbono 2 del azúcar, sin que esta diferencia de comportamiento haya sido explicada hasta el momento.

Dadas las condiciones de reacción utilizadas, 300 atmósferas de presión y 200 °C de temperatura, necesarias para el catalizador utilizado, no es de extrañar que la reacción no sea apenas estereoselectiva y se obtengan alcoholes preferentemente a aldehídos. En un intento de evitar la producción de alcoholes, se realizaron ensayos sobre el 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal controlando el consumo de gas de síntesis, llegando a obtenerse los aldehídos en un 70 %.

Se comentaba en la introducción de esta memoria, que los compuestos 1- β -formil-2-desoxi-azúcares suponen una vía de acceso sencilla a 2'-desoxi-C-nucleósidos, por integración de un anillo de uracilo, timina, etc a partir del grupo formilo. La utilidad de la reacción de hidroformilación de glicales, como método de síntesis de estos compuestos, requeriría de un mejor control de la quimioselectividad (obtención de aldehídos) y de la estereoselectividad (grupo formilo en posición ecuatorial).

La puesta a punto de catalizadores de rodio, más activos que los de cobalto, y en condiciones más suaves, permite replantear el problema de la hidroformilación de glicales, teniendo en cuenta que, en una primera aproximación, la suavización de las condiciones de trabajo debe producir un aumento de la estereo y quimioselectividad de la reacción.

En una molécula tan funcionalizada como el D-glucal, los grupos protectores de los diferentes hidroxilos deben jugar un papel importante en la coordinación de la olefina al metal y por tanto, en el control de la regio y estereoquímica del proceso.



Esquema 22. Hidroformilación de glicales con catalizadores de cobalto. A: 3,4-di-O-acetil-D-xilal, B: 3,4-di-O-acetil-D-arabinal, C: 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal, D: 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal.

Los grupos protectores de los diferentes hidroxilos de la molécula pueden influir, principalmente, de dos maneras: a. coordinándose al metal mediante un heteroátomo o grupo funcional de los mismos y/o b. dificultando la coordinación en función del volumen de los mismos. En ambos casos dirigirán la coordinación de la olefina.

Para estudiar la influencia de estos efectos, se han sintetizado cuatro derivados del D-glucal **43**: 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **42**, 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucal **44**, 3,4,6-tri-O-metil-D-glucal **45** y 3,4,6-tri-O-(*terc*-butildimetilsilil)-D-glucal **46**.

PREPARACION DE SUSTRATOS

La síntesis de estos compuestos se abordó a partir de D-glucosa siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía ^{83,84} (esquema 23).

La reacción de D-glucosa con anhídrido acético en presencia de acetato sódico anhidro condujo a la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranosa, la cuál se hizo reaccionar con ácido bromhídrico en ácido acético al 33 % obteniéndose el bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosa ⁸³.

El tratamiento de este compuesto con cinc metálico en ácido acético dió como resultado la obtención del 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **42** ⁸⁴.

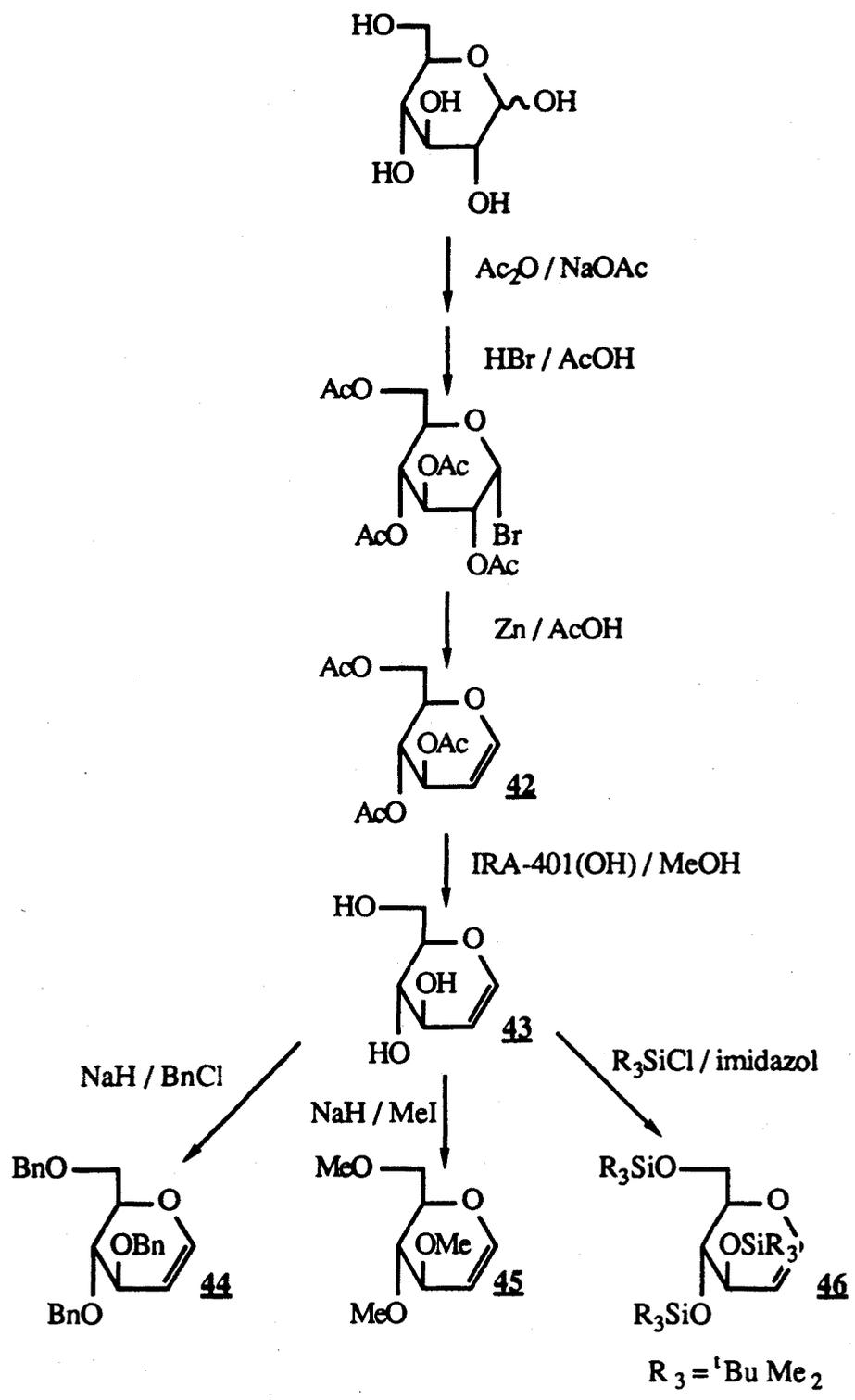
La hidrólisis del 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **42**, para dar el D-glucal **43**, se llevó a cabo tratándolo con una resina de intercambio aniónico, IRA-401 ⁸⁵, previamente activada con NaOH 1N, en metanol.

Los derivados bencilado **44** y metilado **45** se obtuvieron por reacción de D-glucal **43**, en forma de polialcoholato por tratamiento con hidruro sódico en dimetilsulfóxido, con bromuro de bencilo e ioduro de metilo respectivamente ⁸⁶.

El 3,4,6-tri-O-(*terc*-butildimetilsilil)-D-glucal **46** se obtuvo por reacción de D-glucal **43** con cloruro de *terc*-butildimetilsililo, en presencia de imidazol, en dimetilformamida ⁸⁷.

Los sustratos sintetizados se purificaron por cromatografía "flash" ⁸⁸ y la determinación estructural se realizó por RMN de ¹H (tabla 28) y ¹³C (tabla 29).

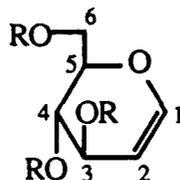
La presencia del doble enlace del enol éter se pone de manifiesto por el elevado valor del desplazamiento químico del protón H₁ (δ = 6.50-6.40 ppm) y por la presencia de una constante de acoplamiento alílica J₁₋₃.



Esquema 23. Síntesis de los glucales utilizados como sustratos en la reacción de hidroformilación

Por otra parte, los valores de desplazamiento químico de los carbonos C₁ y C₂ son típicos de carbonos sp² muy polarizados.

Tabla 28. Datos de RMN de ¹H (CDCl₃) de los glucales sintetizados.



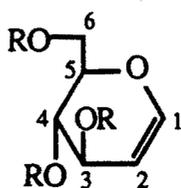
R	δ (ppm)							
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	Me
Ac	6.50	4.80	5.30	5.20	4.20	4.30	4.10	2.10
Me	6.40	4.83	3.88	3.95		3.50-3.30		3.50
CH ₂ Ph ^a	6.42	4.87	4.25	4.05		3.70-3.90		-----
H ^b	6.43	4.83	4.23			3.70-3.90		-----
(^t BuMe ₂)Si	6.40	4.70			4.10-3.60			0.9, 0.1

R	J (Hz)					
	1-2	1-3	2-3	2-4	3-4	4-5
Ac	6.29	1.50	3.00	----	5.20	8.00
Me	6.20	1.40	2.80	----	5.40	8.00
CH ₂ Ph	6.20	1.40	2.60	----	4.70	8.00
H	6.30	1.60	2.40	----	----	----
(^t BuMe ₂)Si	6.30	0.6	4.40	1.3	----	----

^a Un sistema AB a 4.83 y 4.63 ppm y cuatro protones de CH₂ entre 4.40 y 4.61 ppm. ^b en D₂O.

Los valores de desplazamiento químico tanto de ^1H como de ^{13}C del 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **42** coinciden con los descritos en la bibliografía ⁸⁴. La asignación de las señales de los espectros de ^1H y ^{13}C de el resto de los sustratos (**44**, **45**, **46**) se ha realizado por comparación con los espectros del compuesto **42** considerando el distinto efecto de los sustituyentes. No obstante la asignación de algunos carbonos (tabla 29) sigue siendo incierta.

Tabla 29. Datos de RMN de ^{13}C (CDCl_3) de los glucales sintetizados.



R	δ (ppm)					
	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Ac ^a	145.63	99.00	67.17	67.44	73.95	61.37
Me ^b	144.58	99.56	76.28	76.73	75.87	70.80
CH ₂ Ph ^c	144.67	99.91	74.36	75.70	76.72	68.49
(^t BuMe ₂)Si ^d	143.14	101.45	80.06	70.14	66.70	61.75

^a Me (21.03, 20.81, 20.74), CO (170.57, 170.40, 169.56). ^b Me (59.29, 59.21, 55.76), C₃ y C₄ podrían ser intercambiables. ^c CH₂ (73.72, 73.47, 70.42) Ph (cuaternarios: 137.95, 138.14, 138.30, terciarios: 127.60-128.35). ^d Me (25.83, 25.80, [-4.46]-[-5.45]), cuaternarios (17.91-17.89).

Es destacable el efecto que produce sobre las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H-H}}$, la introducción de un grupo muy voluminoso como el (^tBuMe₂)Si. Así, se observa un aumento de la constante vecinal J_{2-3} y una disminución de la constante alílica J_{1-3} . Este efecto está de acuerdo, según las ecuaciones de Karplus ⁸⁹, con un aplanamiento del ciclo (figura 34).

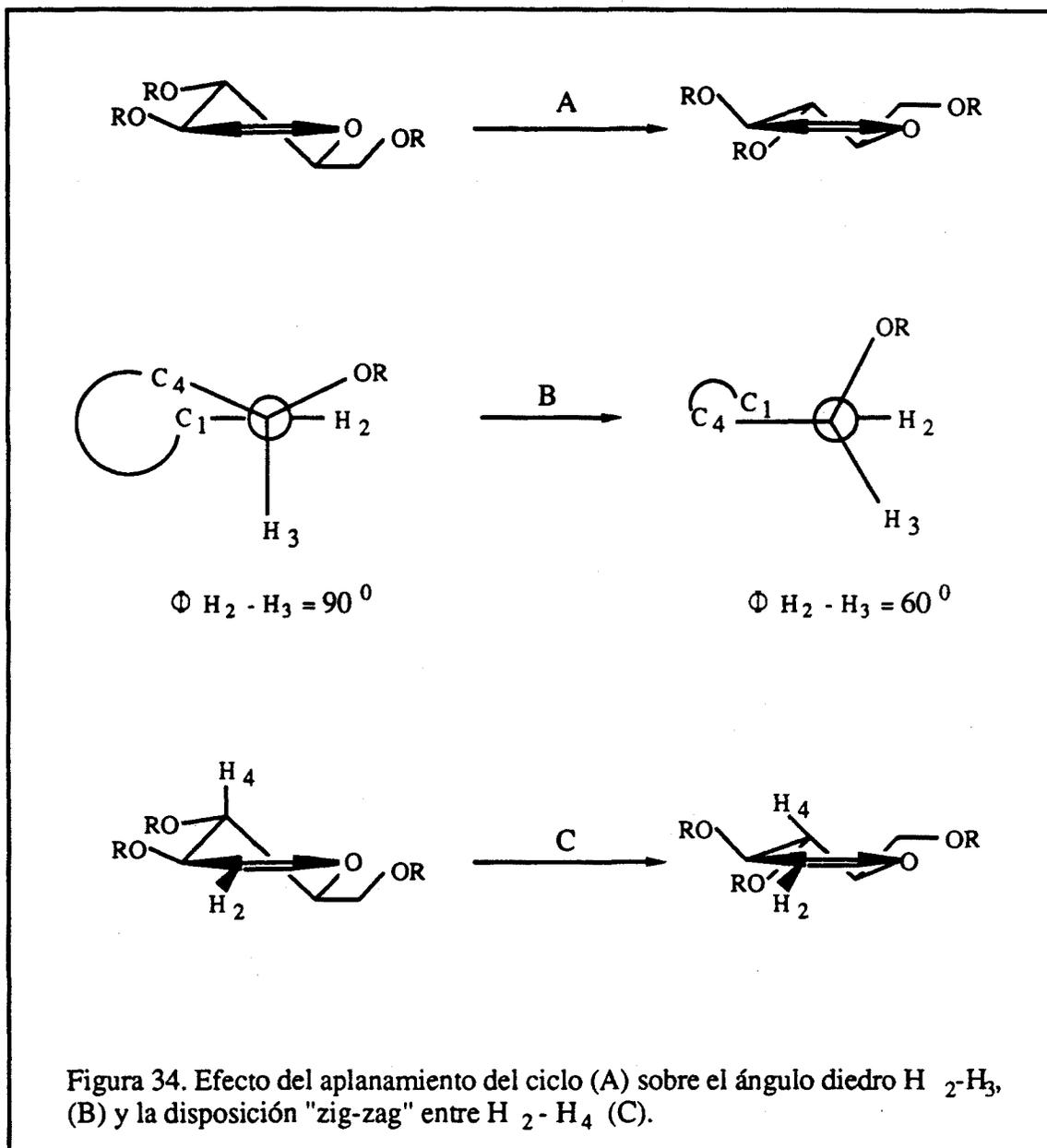


Figura 34. Efecto del aplanamiento del ciclo (A) sobre el ángulo diedro H_2-H_3 , (B) y la disposición "zig-zag" entre H_2-H_4 (C).

Por otra parte la existencia de un acoplamiento a larga distancia (J_{2-4}) confirma el aplanamiento del ciclo, lo cual da lugar a una disposición "zig-zag" o en "M"⁸⁹ (figura 34) para los enlaces $H_4-C_4-C_3-C_2-H_2$.

RESULTADOS DE HIDROFORMILACION

3,4,6-TRI-O-ACETIL-D-GLUCAL

En primer lugar se estudió la reacción de hidroformilación de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **42** utilizando los siguientes sistemas precursores de catalizador:

- $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$ **1** + n PR_3 ($\text{PR}_3 = \text{PPh}_3, \text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3$)
- $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ **2** + n PPh_3
- $[\text{Rh}(\mu\text{-S}^t\text{Bu})(\text{CO})(\text{PPh}_3)]_2$ **4** + n PPh_3
- $\text{cis}[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2].5 \text{ SnCl}_2.2 \text{ H}_2\text{O}$ **20**

La utilización de los sistemas precursores de catalizador con ligando auxiliar PPh_3 (bien en exceso, bien contenido en el mismo precursor) en diferentes condiciones (9, 115 atmósferas y 90, 100 °C) conduce siempre a conversiones inferiores al 10 % (capítulo 10) como mezcla de dos productos, el mayoritario de los cuales se recuperó por cromatografía "flash" con un rendimiento del 7 % en el mejor de los casos.

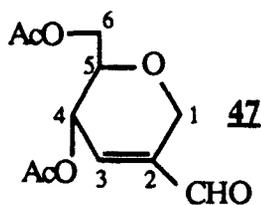
El producto obtenido se analizó por RMN de ^1H y ^{13}C resultando ser el 4,6-di-O-acetil-1,2,3-tridesoxi-2-C-formil-D-eritro -hexo-2-enopiranososa **47** (tablas 30 y 31).

La presencia del doble enlace queda confirmada por RMN de ^{13}C ($\delta=141.61$ y 142.49 ppm). La existencia de un solo protón de doble enlace a desplazamientos químicos elevados (6.72 ppm) junto con el bajo desplazamiento químico observado para el carbonilo aldehídico (190.63 ppm), indican la conjugación del doble enlace con el carbonilo. Todo ello unido a la presencia de únicamente dos grupos acetilo, apuntan a que se ha producido la hidroformilación junto con la eliminación de ácido acético.

En el esquema 24 se puede observar que la adición del grupo formilo al carbono 1 del azúcar (via A) no puede producir un aldehído α,β -insaturado por eliminación de ácido acético.

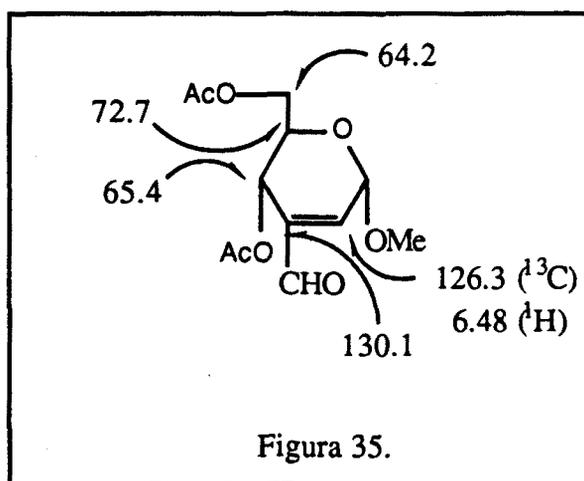
Teniendo en cuenta que a las altas temperaturas de reacción puede producirse una transposición sigmatrópica catalizada por el metal ⁷, hay tres posibles vías de adición del grupo formilo (B, C y D) de manera que por eliminación de ácido acético produzcan un aldehído α,β -insaturado.

Tabla 30. Datos de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **47**.



δ (ppm) ^a								
H ₁	H _{1'}	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	CHO
4.58	4.35	----	6.72	5.50	3.70	4.15-4.25		9.50
J (Hz)								
	1-1'	1-2	1'-3	3-4	4-5	5-6	6-6'	
	19	3	3	1.6	8.7	8	4	

^a Me: 2.05-2.20

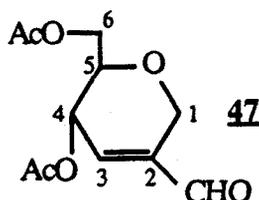


La ausencia de protones por debajo de 3 ppm y de carbonos por debajo de 50 ppm excluyen los productos obtenidos por las vías C y D.

El producto **47** explica los datos espectroscópicos obtenidos. Así, en el espectro de RMN de ^1H es de destacar la presencia del protón olefínico a 6.72 ppm, que es un multiplete con constantes de acoplamiento de 3.3, 3.3 y 1.6 ppm que corresponden a J_{1-3} , $J_{1'-3}$ y J_{3-4} . Curiosamente los acoplamientos alílicos J_{1-3} y $J_{1'-3}$ son iguales y mayores que el acoplamiento vecinal J_{3-4} , esto es debido a la conformación que adopta la molécula, situando el enlace $\text{C}_3\text{-H}_3$ en una zona intermedia del ángulo $\text{H}_1\text{-C}_1\text{-H}_{1'}$ y con un ángulo diedro con el enlace $\text{C}_4\text{-H}_4$ cercano a los 80° .

Estos efectos han sido ya observados por Fraser-Reid y col.⁹¹ en el producto que se muestra en la figura 35 y donde los protones H_5 , H_6 , H_6' deben ser muy próximos a los del producto obtenido. La señal correspondiente a H_4 se ha asignado irradiando la del H_5 y las señales correspondientes a H_1 y $\text{H}_{1'}$, irradiando la del protón de doble enlace.

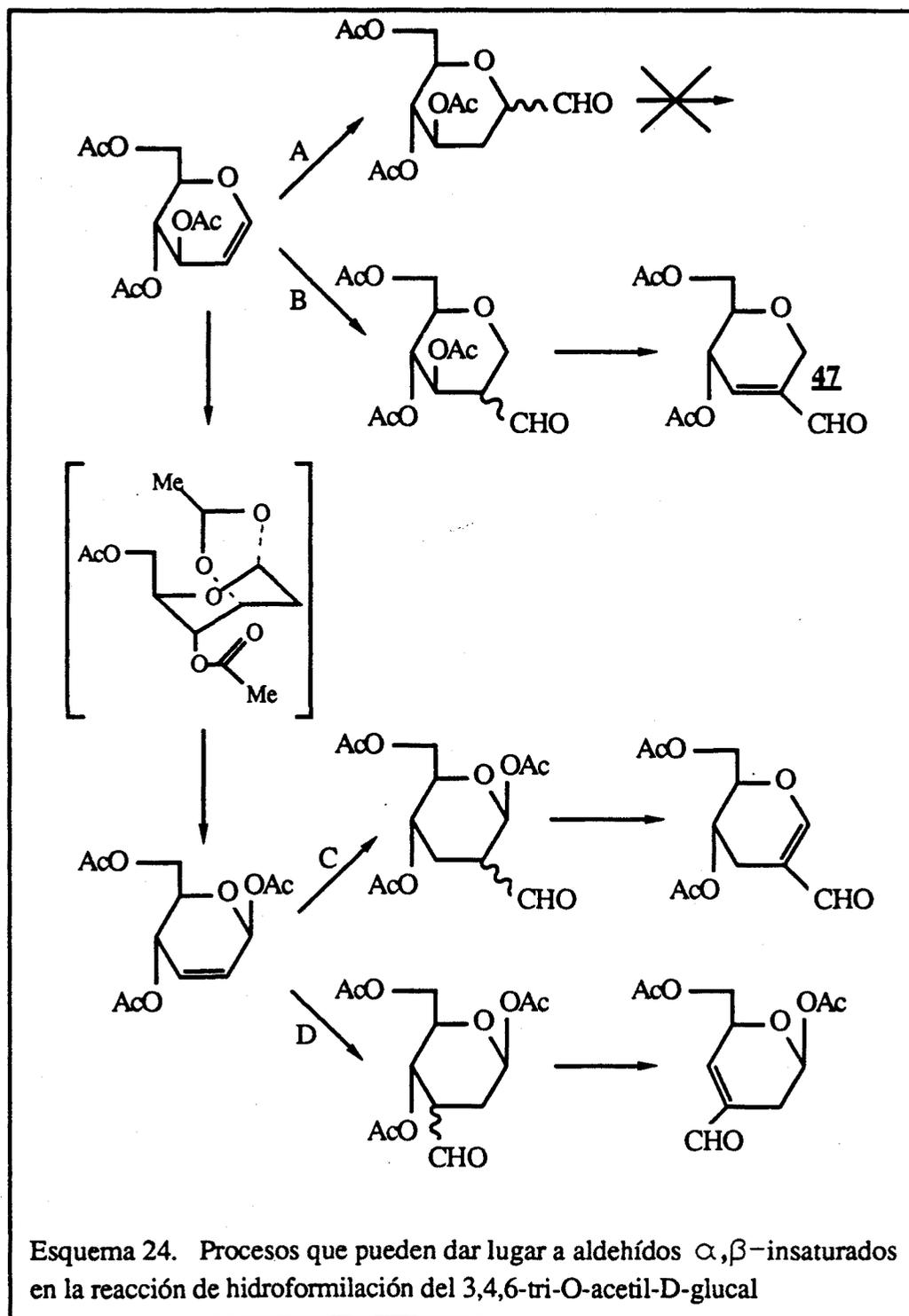
Tabla 31. Datos de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **47**.



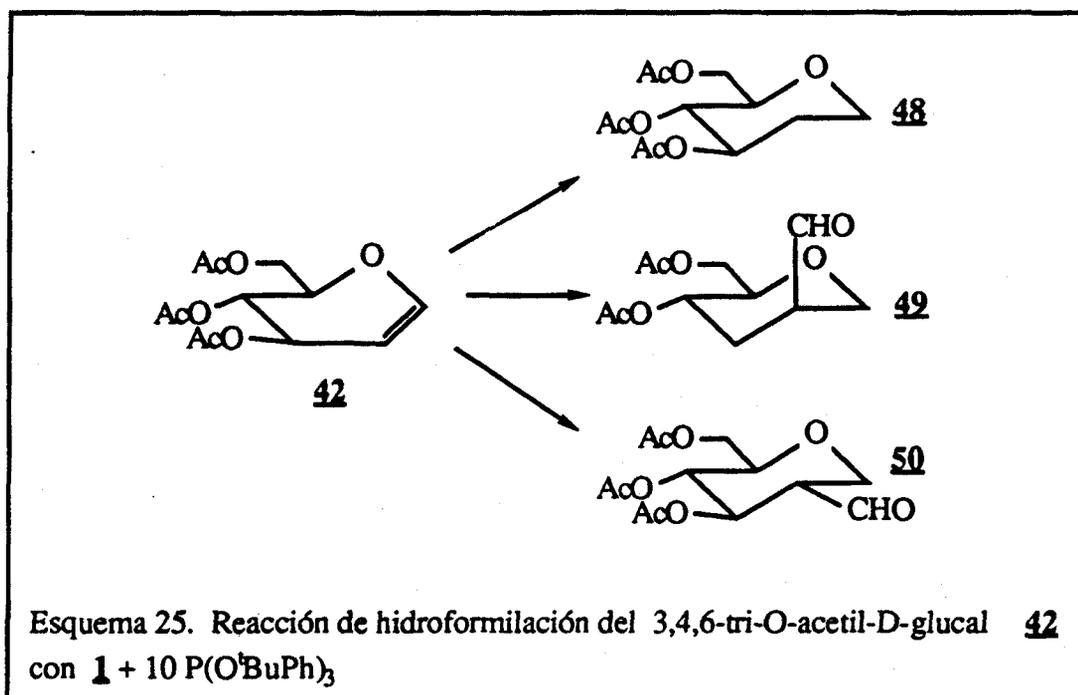
δ (ppm) ^a						
C1	C2	C3	C4	C5	C6	CHO
62.84	141.61	142.49	65.16	73.90	63.42	190.63

^a Me (20.69, 20.61), COO (170.56, 169.89). C1 y C6 podrían ser intercambiables

El espectro de RMN de ^{13}C ha sido asignado comparando los datos obtenidos con los del producto de partida **42**, con los del producto mostrado en la figura 35, y teniendo en cuenta la información aportada por el DEPT, que indica que las señales a 62.84 y 63.42 ppm corresponden a grupos CH_2 .



Cuando la reacción de hidroformilación de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **42** se llevó a cabo utilizando como precursor de catalizador el sistema **1** + 10 P(O^tBuPh)₃ se obtienen mejores conversiones (70-80 %). De los cinco productos detectados por cromatografía de gases, cuatro son aldehídos (¹H-RMN), y solo se han podido identificar los tres mayoritarios que suponen el 70-80 % del total de los productos producidos (esquema 25).



La identificación de estos tres productos se llevó a cabo de la siguiente forma.

La cromatografía "flash" únicamente permitió recuperar un producto, que resultó ser el 3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-desoxi-D-hexo-arabinitol **48** (tablas 32 y 33).

En el espectro de RMN de ¹H (figura 36) se observa la ausencia de protones de aldehído y la presencia en la molécula de dieciocho protones, dos de los cuales están situados a campos altos ($\delta=2.07$ y 1.82 ppm). Por otra parte el DEPT del espectro de ¹³C muestra la presencia de tres carbonos sp³ secundarios ($\delta=65.74$, 63.01 , 31.20 ppm, figura 37). Estos datos avalan la estructura propuesta **48**.

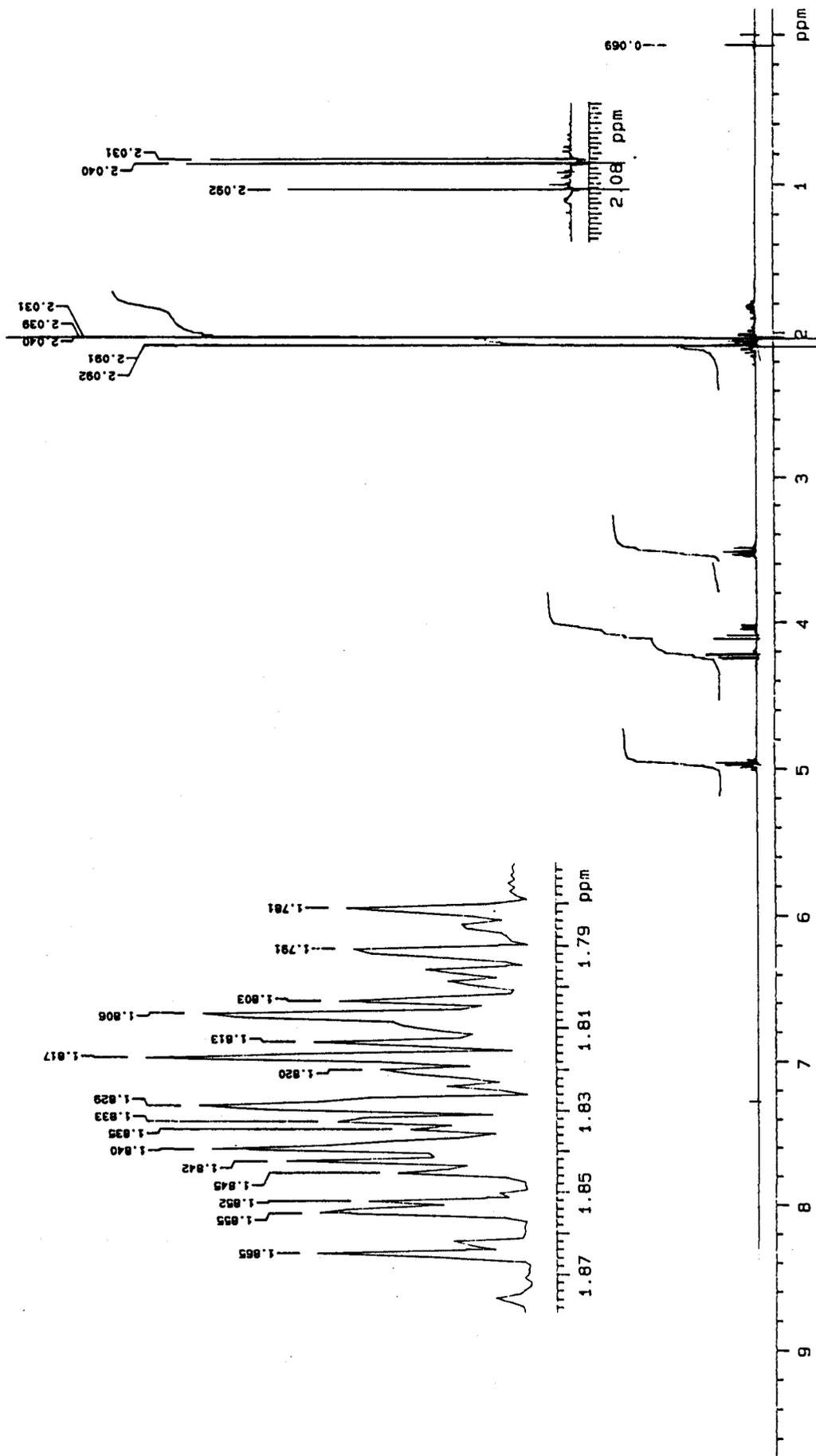


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) del compuesto **48**.

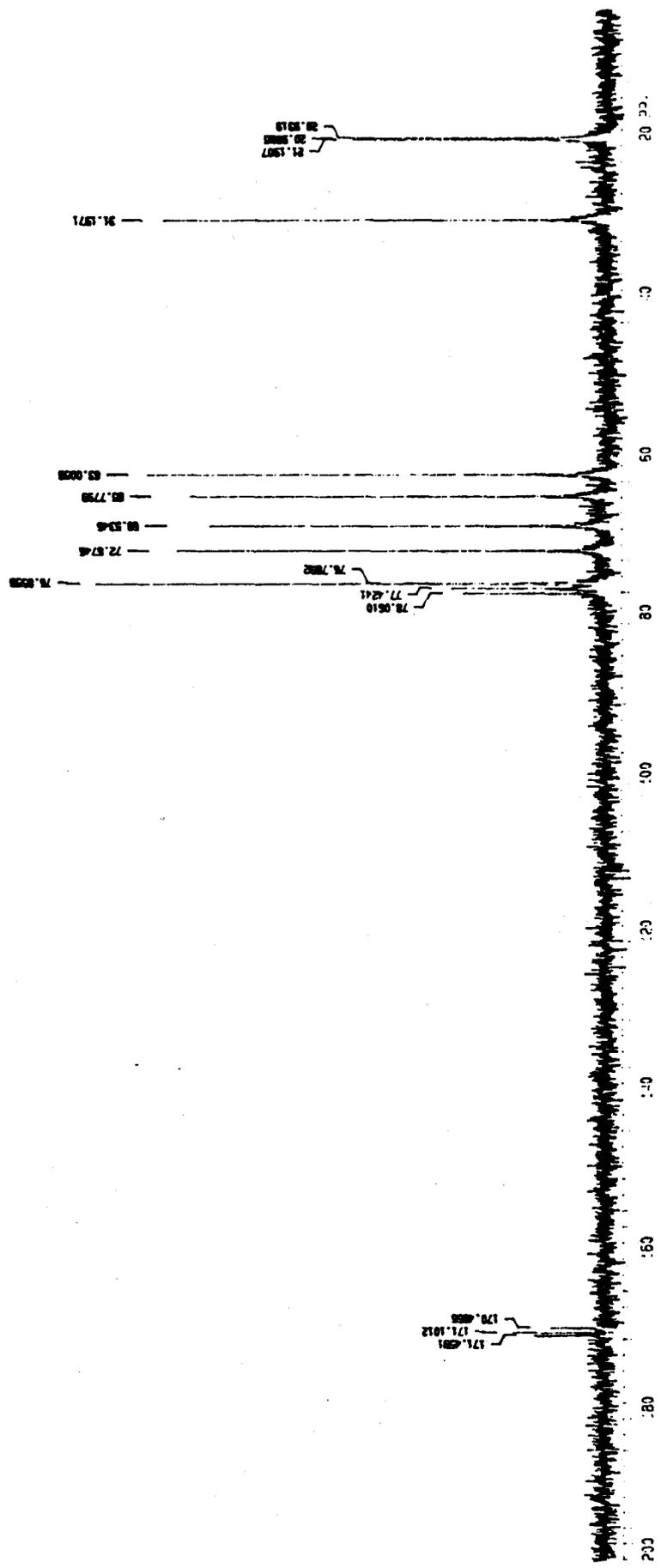
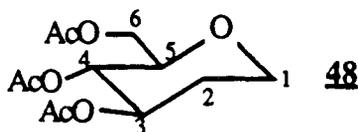


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (50.3 MHz) del compuesto **48**.

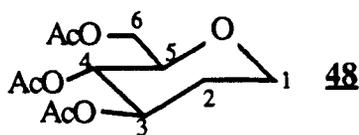
Tabla 32. Datos de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **48**.



δ (ppm) ^a								
H1a	H1e	H2a	H2e	H3	H4	H5	H6	H6'
3.44-3.48		1.82	2.07	5.00-4.94		4.04	4.23	4.10
J (Hz)								
1a-2a	1e-2a	2a-2e	2a-3	4-5	5-6	5-6'	6-6'	
12.5	5	12.5	12.5	11.5	5	2	12.5	

^a Me: 2.09, 2.04, 2.03

Tabla 33. Datos de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **48**.

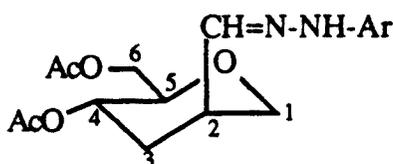


δ (ppm) ^a					
C1	C2	C3	C4	C5	C6
63.61	31.20	72.67	76.86	69.53	65.74

^a Me (21.19, 20.99, 20.93), COO (171.46, 171.10, 170.49). C3 y C4 podrían ser intercambiables

Después de la separación de este producto y del producto de partida, la mezcla de los restantes productos se hizo reaccionar con 2,4-dinitrofenilhidrazina para formar las hidrazonas de los aldehídos presentes. De la mezcla de hidrazonas pudo recuperarse un producto puro que resultó ser la 2,4-dinitrofenilhidrazona del 4,6-di-O-acetil-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-2-C-formil-D-hexo-arabinitol **49** (tabla 34).

Tabla 34. Datos de RMN de ^1H (CDCl_3) de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del compuesto **49**.



δ (ppm) ^a									
H1a	H1e	H2	H3a	H3e	H4	H5	H6	H6'	CH=
3.79	4.1	2.91	1.16	2.72	5.12	3.59	=4.1		7.57
J (Hz)									
1a-1a	1a-2	2-CH=	2-3a	3a-3e	3a-4	3e-4	4-5	5-6, 6'	
12	3.3	3.3	5.4	11	10.3	4.4	10	5.3	

^a Me (2.07, 2.00), NH (11.12), Ar (9.10, 8.36, 8.20)

En el espectro de RMN de ^1H del producto **49** (figura 38) se observa la presencia de solo dos grupos acetilo, los protones aromáticos de la hidrazona y dos pares de protones geminales correspondientes a un grupo CH_2 unido a oxígeno ($\delta=3.79, 4.1$ ppm) y a otro grupo CH_2 no unido a oxígeno ($\delta=1.16, 2.72$ ppm). Estos datos indican que se se ha producido la hidroformilación del doble enlace y la sustitución de un grupo CH_3COO - por hidrógeno.

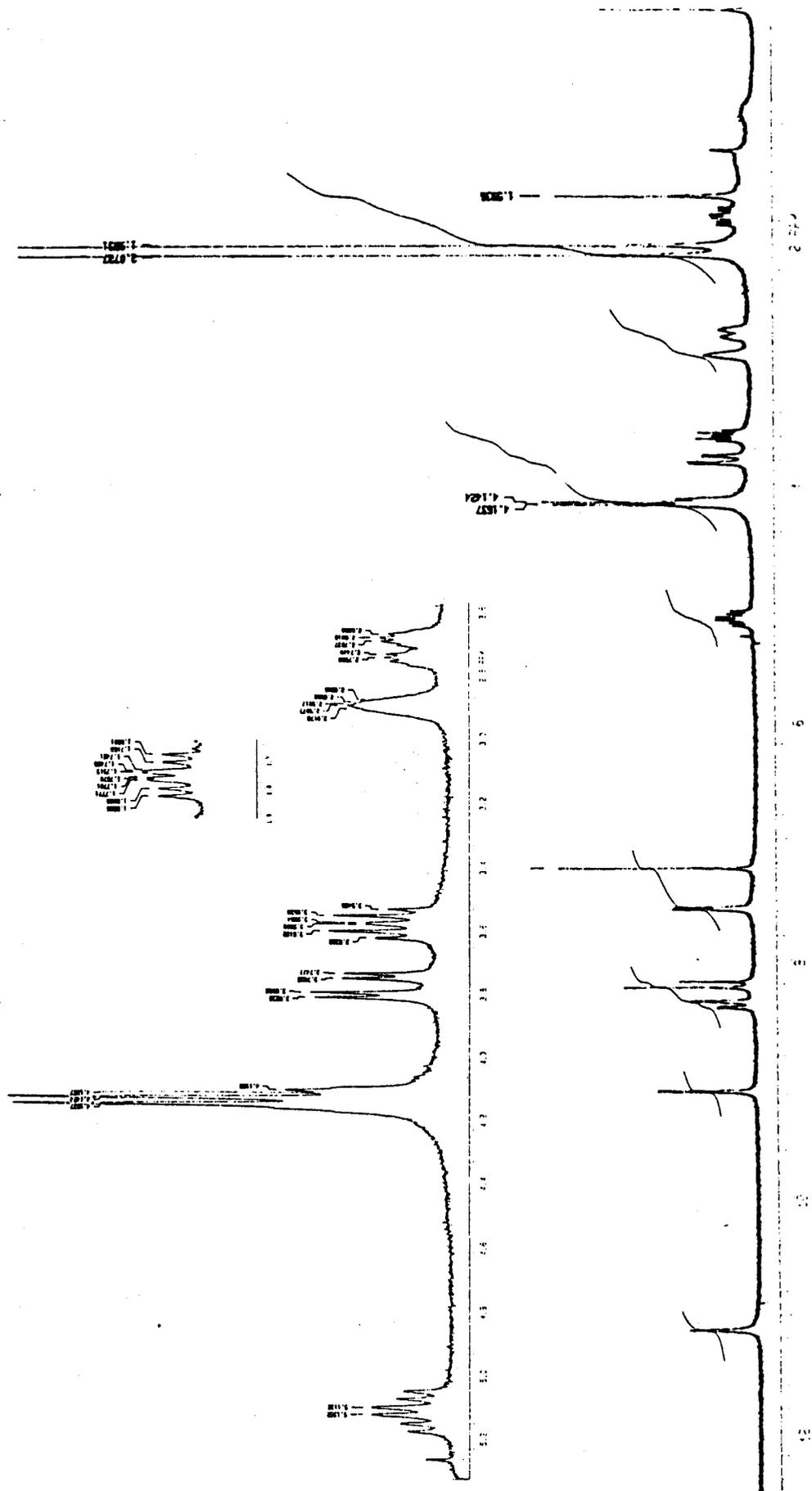
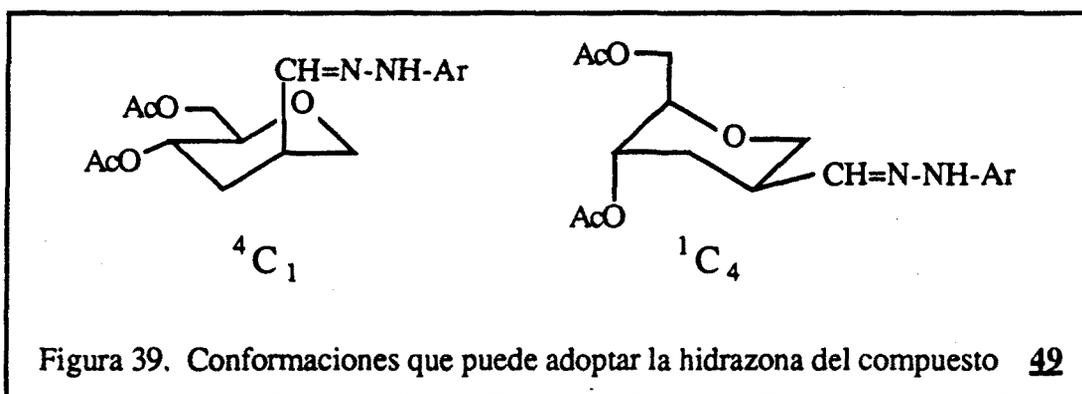


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del compuesto **49**.

Las técnicas de doble resonancia muestran que el protón situado en el carbono que soporta el grupo hidrazona posee cinco acoplamientos pequeños ($< 6\text{Hz}$) indicando que se trata de un protón ecuatorial situado entre dos carbonos sp^3 secundarios. La estructura **49** queda avalada por el desplazamiento químico de este protón ($\delta=2.91\text{ ppm}$) que demuestra que se halla en un carbono no unido a oxígeno.

La asignación de las señales del espectro se ha realizado teniendo en cuenta la información obtenida por la técnica de doble resonancia.

La posibilidad de que la molécula se encuentre en la conformación ${}^1\text{C}_4$ (figura 39) queda descartada por el elevado valor de las constantes de acoplamiento que presentan los protones H_4 y H_5 , que prueban una disposición trans diaxial para los mismos y por el pequeño valor de las constantes de acoplamiento del H_2 .



Aunque no pudieron obtenerse otros productos puros, se consiguió una segunda fracción compuesta por una mezcla de tres hidrazonas donde una de ellas es mayoritaria.

En el espectro de RMN de ${}^1\text{H}$ (figura 40) se observan tres señales de acetilo, lo que hace suponer que el producto de hidroformilación no ha sufrido procesos de eliminación ni sustitución. La técnica de doble resonancia permitió reconocer la señal correspondiente al protón situado en el carbono que soporta el grupo hidrazona (A) a $\delta=2.97\text{ ppm}$, lo que indica que éste no se halla unido a oxígeno. Este protón está acoplado con otro (B) que aparece a $\delta=3.48\text{ ppm}$ con una constante de 11.3 Hz (axial-axial). Este último protón es un triplete, lo que indica que se halla acoplado con otro en forma axial-axial o geminal. Todos estos datos están de acuerdo con la estructura de la 2,4-dinitrofenilhidrazona

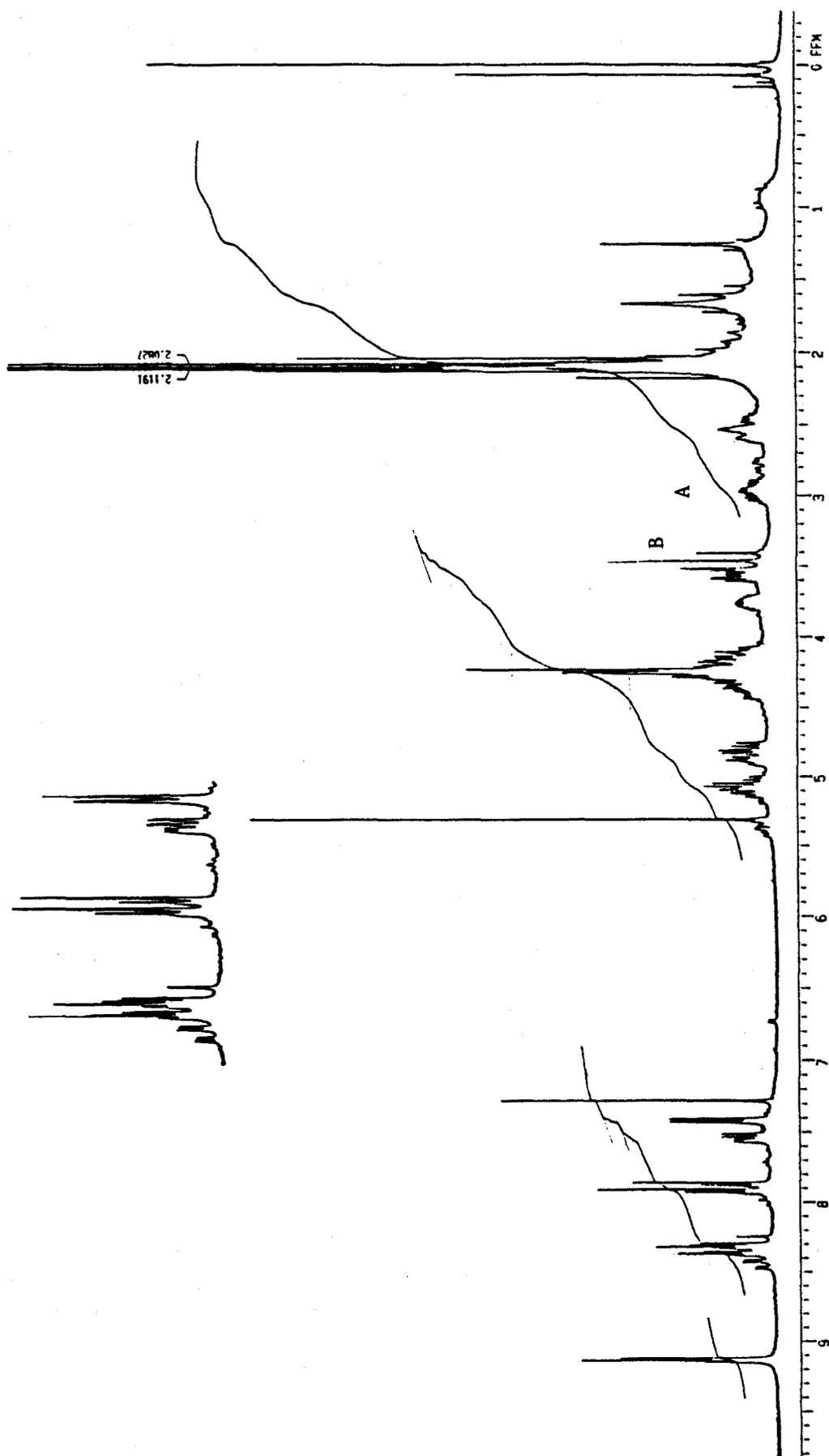


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) de la mezcla de hidrazonas obtenida en la separación de las 2,4-dinitrofenilhidrazonas de los aldehídos contenidos en una disolución de reacción de **42** utilizando **1** + 10 P(O^tBuPh)₃.

del 3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-desoxi-2-C-formil-D-hexo-glucitol **50** (esquema 25).

Para conocer la selectividad de la reacción se asignaron las señales obtenidas en la cromatografía de gases. La señal correspondiente al producto **48** se asignó por comparación con una muestra de producto recuperado. Las señales producidas por los compuestos **49** y **50** se asignaron por comparación de sus áreas en diferentes ensayos con las integrales de las señales del espectro de RMN de ^1H de las mezclas de reacción.

Los resultados obtenidos para los diferentes ensayos se muestran en la tabla 35.

Tabla 35. Resultados obtenidos en la reacción de hidroformilación de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **42** con el sistema precursor **1** + 10 P(O^tBuPh)₃.

<u>Conversión (%)</u>	<u>48</u>	<u>49</u>	<u>50</u>	<u>Otros</u>
82 a	10.3	25.8	22.6	23.3
73 d	19.4	18.0	25.1	10.5
71	12.4	16.5	26.9	15.2
71 b	12.2	20.5	17.0	21.3
36 c	5.8	9.6	5.7	14.9

Condiciones de reacción: **42** (5 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³, a tolueno, b NEt₃ 0.67 M en 1,2-dicloroetano); presión inicial, 75 (c 37) atmósferas, CO/H₂=1 (d 0.5) a 120 °C; tiempo de reacción, 24 horas.

Estos resultados indican la presencia de un importante proceso de hidrogenación del doble enlace en las condiciones de reacción. La hidrogenación aumenta al disminuir la relación CO/H₂, pero en todos los casos ensayados es inferior a la hidroformilación.

Cabe remarcar que el proceso de sustitución de un acetato por un hidrógeno está favorecido por la utilización de tolueno como disolvente o la adición de trietilamina al medio de reacción, y por la disminución de la relación CO/H₂.

La disminución de la presión provoca una caída importante de la conversión y un aumento de los subproductos no identificados, pero en todos los casos la reacción es selectiva en la introducción del grupo formilo en el carbono 2 del azúcar como se puede observar en la tabla 36.

Tabla 36. compuestos **49** + **50** como % del total de aldehídos obtenidos

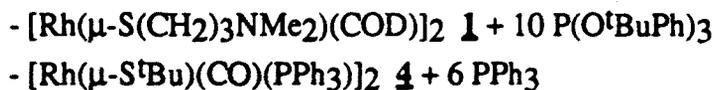
<u>Conversión (%)</u>	<u>49 + 50</u>
82 a	68
73 d	80
71	74
71 b	64
36 c	51

Condiciones de reacción: **42** (5 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³, ^a tolueno, ^b NEt₃ 0.67 M en 1,2-dicloroetano); presión inicial, 75 (^c 37) atmósferas, CO/H₂=1 (^d 0.5) a 120 °C; tiempo de reacción, 24 horas.

Estos resultados indican que la reacción es regioselectiva, en un porcentaje igual o superior al mostrado en la tabla 36, en la introducción del grupo formilo en el carbono 2 del azúcar, ya que la mezcla de aldehídos no identificados puede contener los estereoisómeros de los productos identificados.

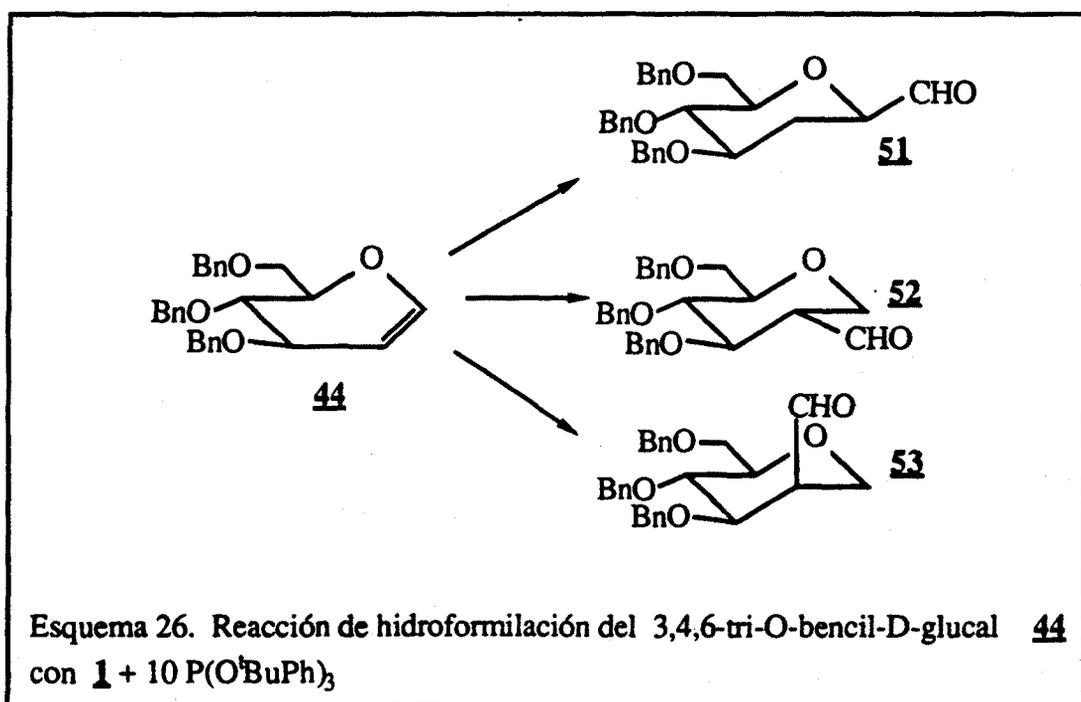
3,4,6-TRI-O-BENCIL-D-GLUCAL

La reacción de hidroformilación de 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucal **44** se estudió utilizando los siguientes sistemas precursores de catalizador:



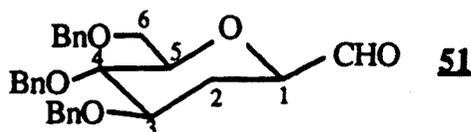
La utilización del sistemas precursor de catalizador **4** + 6 PPh₃ en diferentes condiciones (9, 115 atmósferas y 90, 100 °C) conduce siempre a pequeñas conversiones como mezcla de cuatro productos, que no pudieron ser separados por cromatografía "flash" (capítulo 10). El espectro de RMN de ¹H presenta una señal de aldehído hacia 9.4 ppm.

La utilización del sistema precursor **1** + 10 P(O^tBuPh)₃ produce mejores resultados alcanzándose conversiones del orden del 85 %. El espectro de RMN de ¹H de la mezcla de reacción muestra la presencia de un aldehído mayoritario y cuatro más minoritarios (figura 41), de los cuales se han podido identificar tres (esquema 26) que representan el 89 % del total de aldehídos producidos.



Por cromatografía de capa fina preparativa se pudo recuperar la 2,6-anhidro-4,5,7-tri-O-bencil-3-desoxi-aldehído-D-gluco-heptosa **51** (tablas 37 y 38).

Tabla 37. Datos de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **51**.



δ (ppm) ^a								
H1	H2a	H2e	H3	H4	H5	H6	H6'	CHO
3.83	1.54	2.42	≈ 4.7	≈ 4.7		4 - 3.6		9.70
J (Hz)								
	1-2a	1-2e	2a-2e	2a-3	2e-3			
	12.5	2.5	12.5	11	5			

^a CH_2 (≈ 4.7), Ph (7.6-7.1)

El espectro de RMN de ^1H de este compuesto (figura 42) muestra la presencia de una señal de aldehído a $\delta=9.70$ ppm y de tres grupos bencilo. A campos altos ($\delta=2.42$, 1.54 ppm) aparecen dos señales acopladas entre sí con una constante de acoplamiento de 12.5 Hz (geminal). La señal a $\delta=1.54$ ppm corresponde a un protón de un carbono sp^3 secundario en posición axial, ya que muestra tres constantes de acoplamiento del mismo orden.

El carbono que soporta estos protones aparece a $\delta=31.36$ ppm en el espectro de ^{13}C (figura 43), indicando que no se halla unido a oxígeno. La única estructura que permite explicar estos datos es la **51**.

La posición del protón H1 se ha determinado por doble resonancia, apareciendo hacia $\delta=3.83$ ppm parcialmente tapado por los protones de los carbonos secundarios de

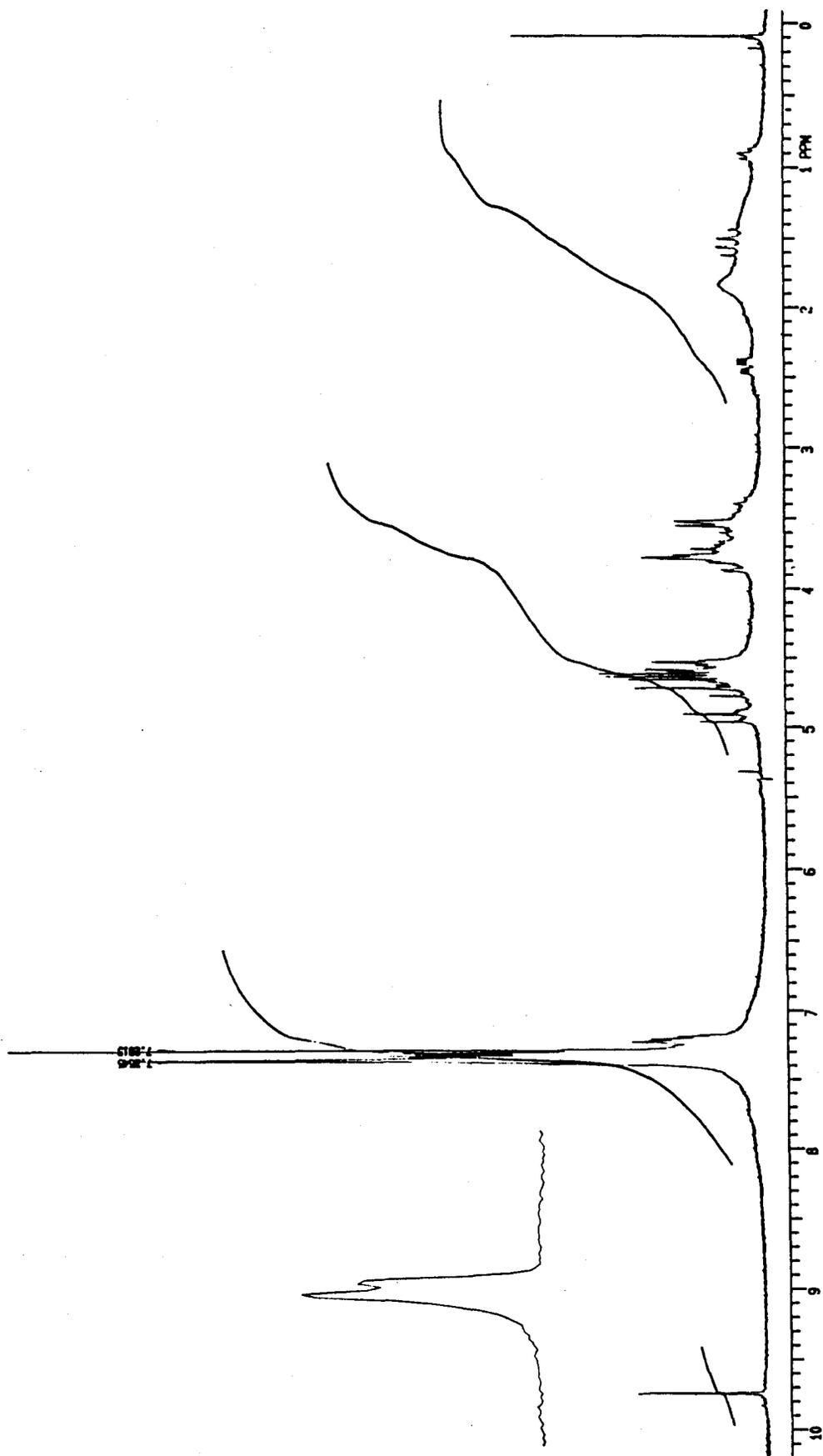


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) del compuesto **51**.

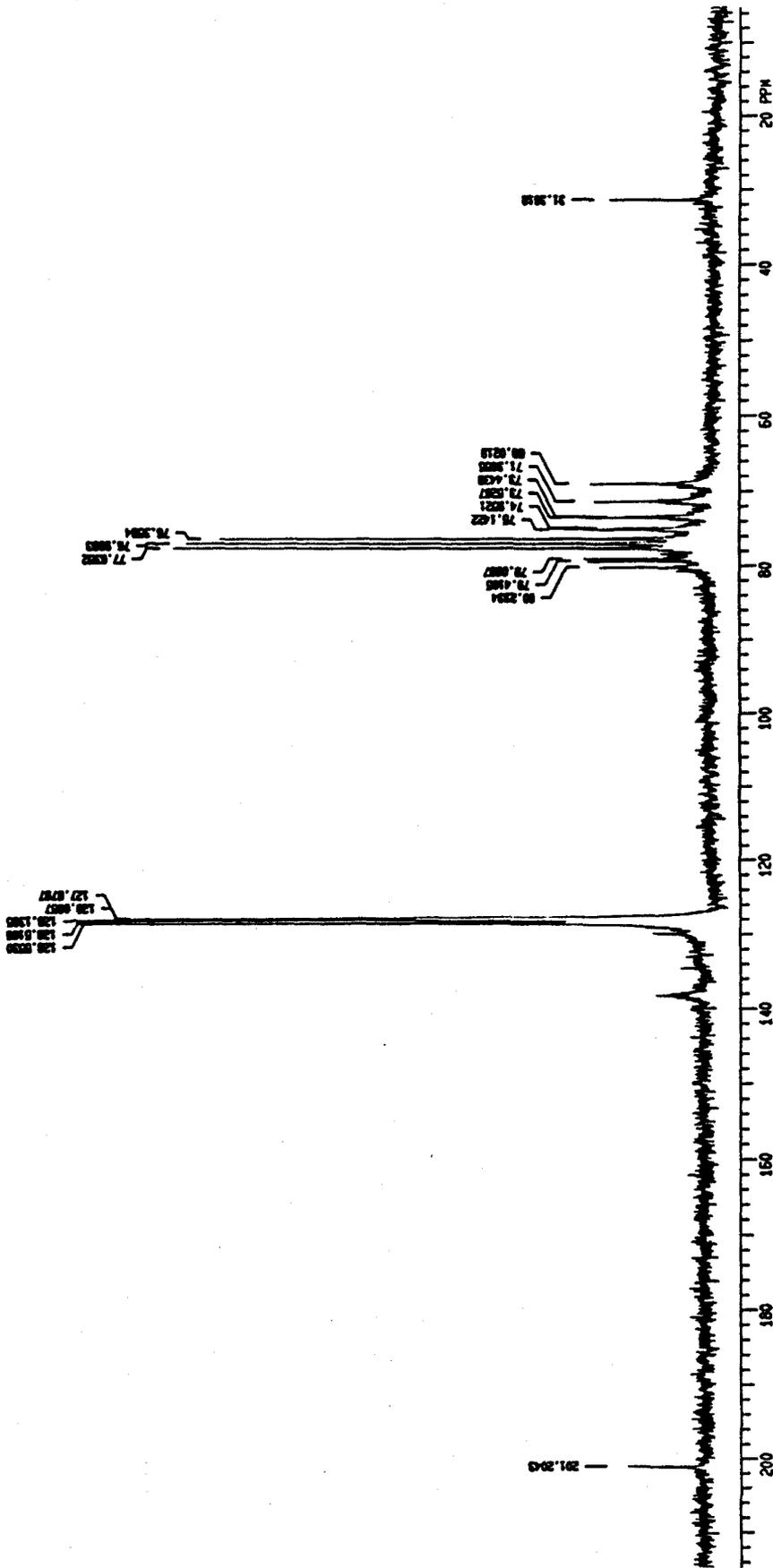
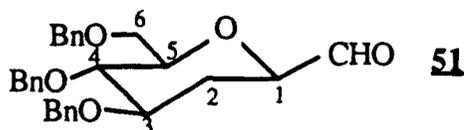


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (50.3 MHz) del compuesto **5J**.

los grupos bencilo, y con unas constantes de acoplamiento de 12.5 y 2.5 Hz con H_{2a} y H_{2e} respectivamente. El acoplamiento de este protón con el aldehído es muy pequeño y no llega a resolverse.

Tabla 38. Datos de RMN de ¹³C (CDCl₃) del compuesto **51**.



δ (ppm) ^a						
C1	C2	C3	C4	C5	C6	CHO
80.23	31.26	75.14	79.42	79.07	69.02	201.20

^a CH₂ (73.52, 73.44, 71.39), Ph (139.00-137.00, 128.00-127.00). C₁, C₄ y C₅ podrían ser intercambiables

En este caso también se prepararon las 2,4-dinitrofenilhidrazonas de los aldehídos contenidos en la mezcla de reacción. La separación de la mezcla de hidrazonas por cromatografía de capa fina preparativa, permitió la recuperación de dos productos puros.

El primero es la 2,4-dinitrofenilhidrazona del compuesto anteriormente descrito **51** (tabla 39).

Como se puede observar comparando los datos de las tablas 37 y 39, y los espectros de RMN de ¹H (figuras 42 y 44) de estos dos productos, solo la señal del protón H₁ presenta un desplazamiento apreciable, mientras que el resto apenas quedan afectadas. Este hecho confirma la presencia del grupo formilo en el carbono 1 del azúcar, y permite además reconocer fácilmente los aldehídos en la mezcla de reacción aún cuando no hayan podido ser aislados, pero sí sus hidrazonas.

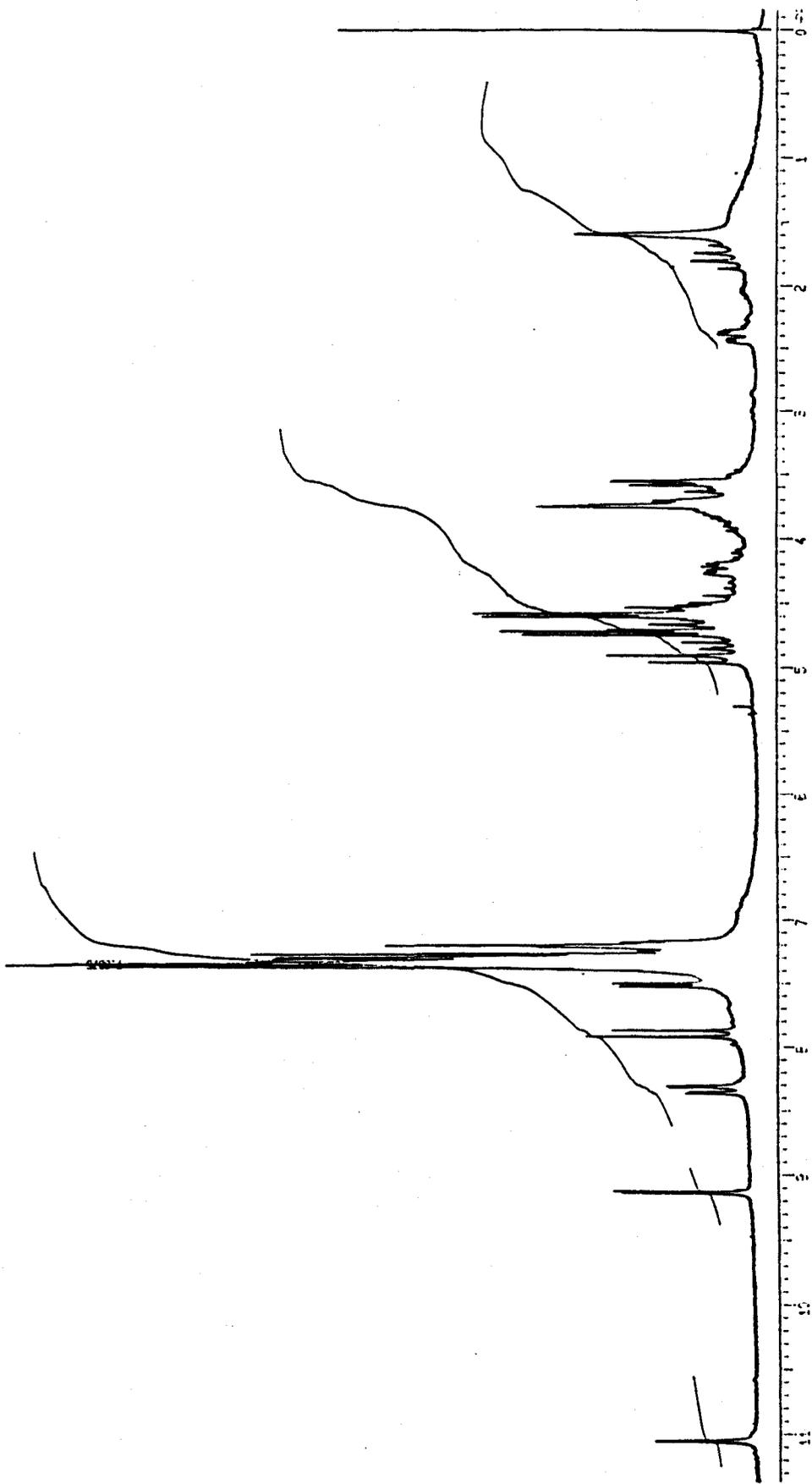
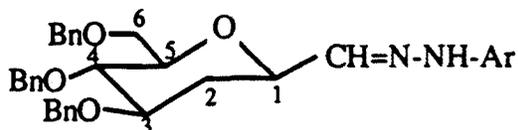


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del compuesto **51**.

Tabla 39. Datos de RMN de ^1H (CDCl_3) de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del compuesto **51**.



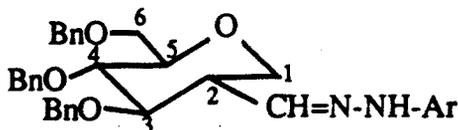
δ (ppm) ^a								
H ₁	H _{2a}	H _{2e}	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _{6'}	CH=
4.24	1.75	2.40	≈4.70	≈4.70		4.00-3.60		7.50
J (Hz)								
	1-2a	1-2e	1-CH=	2a-2e	2a-3	2e-3		
	10.4	1.4	4.3	10.4	10.4	4.6		

^a CH₂ (≈4.7), Ph (7.4-7.1), NH (11.05), Ar (9.15, 8.35, 7.90)

El segundo compuesto que se obtiene puro en la separación de la mezcla de hidrazonas es la 2,4-dinitrofenilhidrazona del 1,5-anhidro-3,4,6-tri-O-bencil-2-desoxi-2-C-formil-D-hexo-glucitol **52** (tablas 40 y 41).

En el espectro de RMN de ^1H de este compuesto (figura 45), las técnicas de doble resonancia permiten reconocer la señal correspondiente al protón situado en el carbono que soporta el grupo hidrazona. Este se encuentra a $\delta=2.85$ ppm y es la señal que sale a campos más altos de todo el espectro, indicando que el carbono que lo soporta no está unido a oxígeno, y muestra dos acoplamiento de 10.5 Hz y dos menores (5.3 Hz) que sugieren una posición axial. En el espectro de ^1H también se observa la presencia de los tres grupos bencilo, por lo que únicamente la estructura de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del compuesto **52** puede cumplir estos requisitos.

Tabla 40. Datos de RMN de ^1H (CDCl_3) de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del compuesto **52**.



δ (ppm) ^a								
H1a	H1e	H2	H3	H4	H5	H6	H6'	CH=
3.44	4.08	2.85	3.66	≈ 3.45	≈ 3.45	≈ 3.72		6.85
J (Hz)								
	1a-1e	1a-2	1e-2	2-3	2-CH=	3-4		
	11.0	10.5	5.3	10.5	5.3	10.5		

^a CH_2 (≈ 4.7), Ph (7.5-7.1), NH (10.60), Ar (9.10, 8.25, 7.75)

En el espectro de RMN de ^{13}C (figura 46), la señal del carbono C_2 es la que aparece a campos más altos ($\delta = 45.95$ ppm). El DEPT muestra que las señales a $\delta = 68.68$ y 67.72 ppm corresponden a carbonos secundarios. El hecho que estas dos señales salgan a campos más altos que las otras tres correspondientes a carbonos secundarios ($\delta = 75.16, 74.78, 73.58$ ppm) indica que se corresponden con C_1 y C_6 , aunque no se pueda distinguir definitivamente entre ellos, mientras que el resto corresponden a los carbonos secundarios de los grupos bencilos.

Finalmente, en la separación de las mezclas de reacción se obtuvo una fracción que contiene tres aldehídos, dos de ellos mayoritarios.

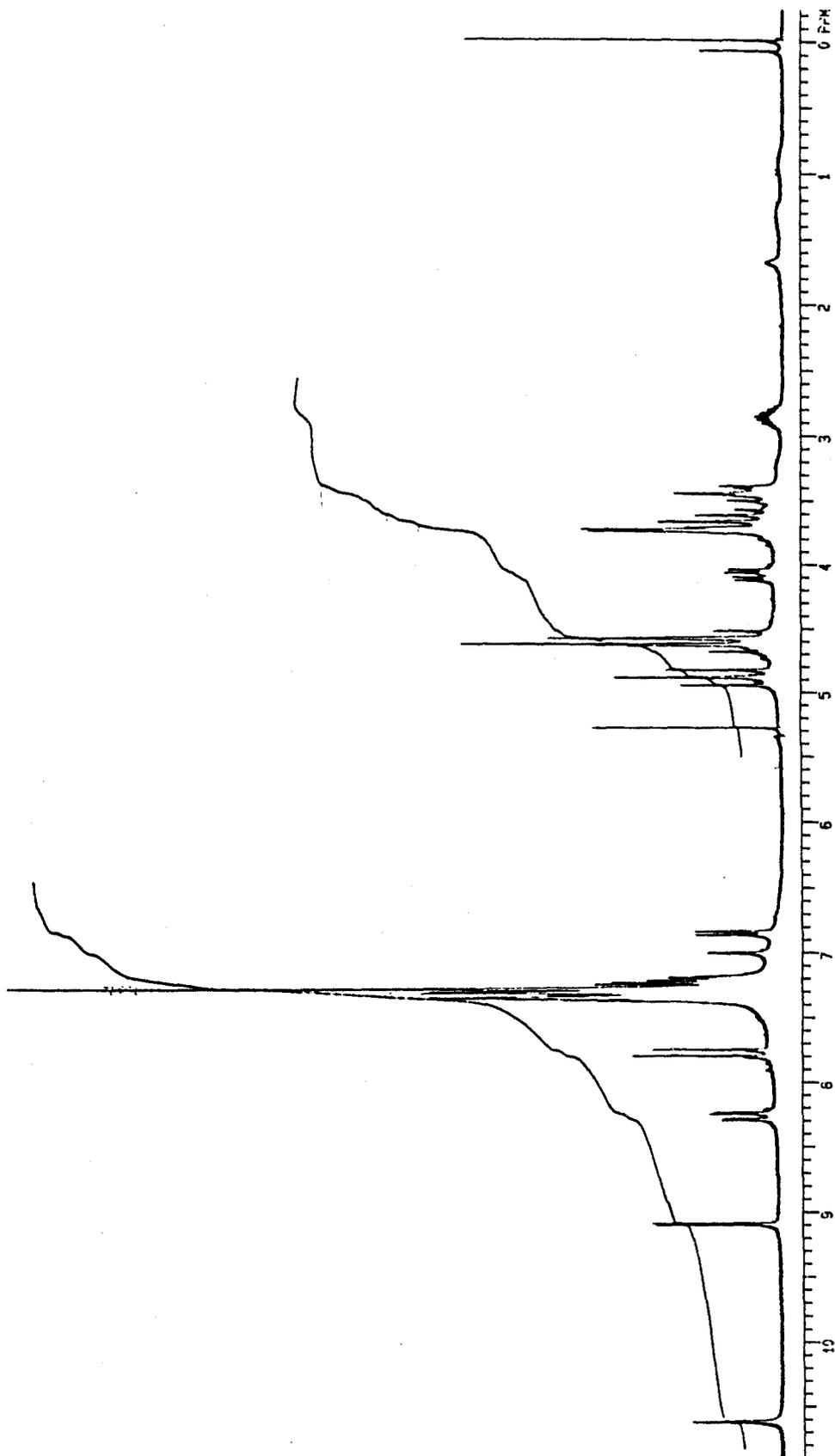


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del compuesto **52**.

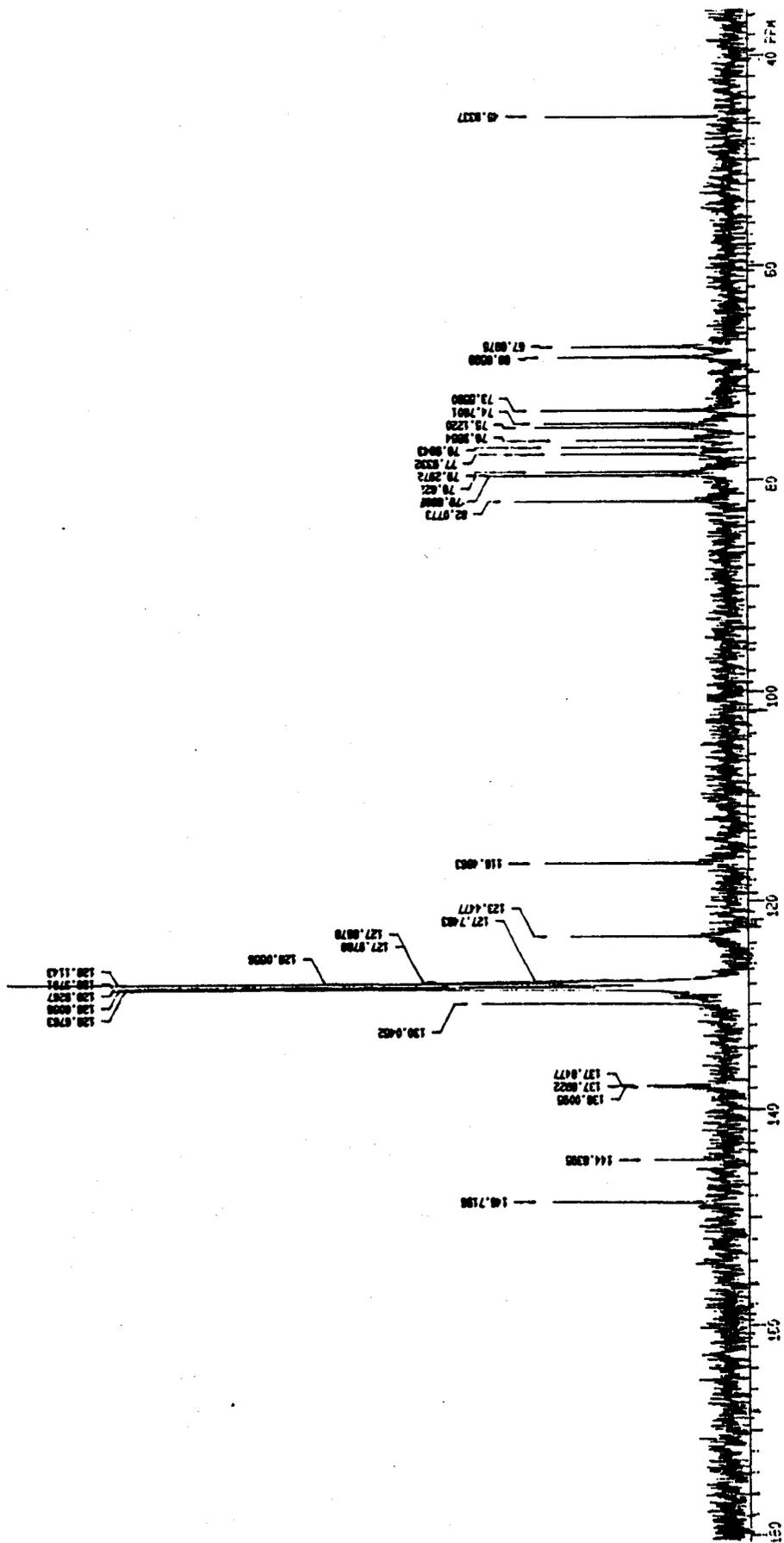
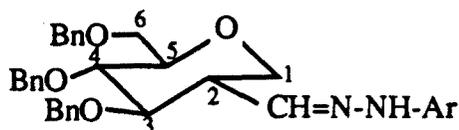


Figura 46. Espectro de ^{13}C (50.3 MHz) de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del compuesto **52**.

Tabla 41. Datos de RMN de ^{13}C (CDCl_3) de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del compuesto **52**.



δ (ppm) ^a						
C1	C2	C3	C4	C5	C6	CH=
67.72	45.95	82.10	79.65	79.33	68.68	148.73

^a CH_2 (75.14, 74.78, 73.58), Ph (139.00-137.00, 129.00-128.00). C4, C5 y C1, C6 podrían ser intercambiables

El espectro de RMN de ^1H de esta mezcla (figura 47) muestra que los dos protones situados en los carbonos que soportan el grupo formilo de los dos compuestos mayoritarios (A y B) se encuentran a $\delta=2.97$ y 2.84 ppm respectivamente (A_2 y B_2), y son como en el caso de la hidrazona anterior, las señales que aparecen a campos más altos de todo el espectro, indicando que los carbonos que los soportan no se encuentran unidos a oxígeno.

La señal A_2 (2.97 ppm) presenta unos acoplamientos de 10.8 (axial-axial), 10.8 (axial-axial), 4.6 (axial-ecuatorial) y 1.6 Hz ($\text{A}_2\text{-CHO}$) que sugieren una configuración axial para este protón. Por otra parte, este protón está relacionado con una señal a $\delta=4.10$ ppm (A_{1e}) con la constante de acoplamiento de 4.6 Hz y este último protón solo posee otra constante de acoplamiento con un valor de 12 Hz (geminal). Todos estos datos indican que la única estructura que tiene estas características es la del 1,5-anhidro-3,4,6-tri-O-bencil-2-desoxi-2-C-formil-D-hexo-glucitol **52** cuya hidrazona se ha recuperado anteriormente.

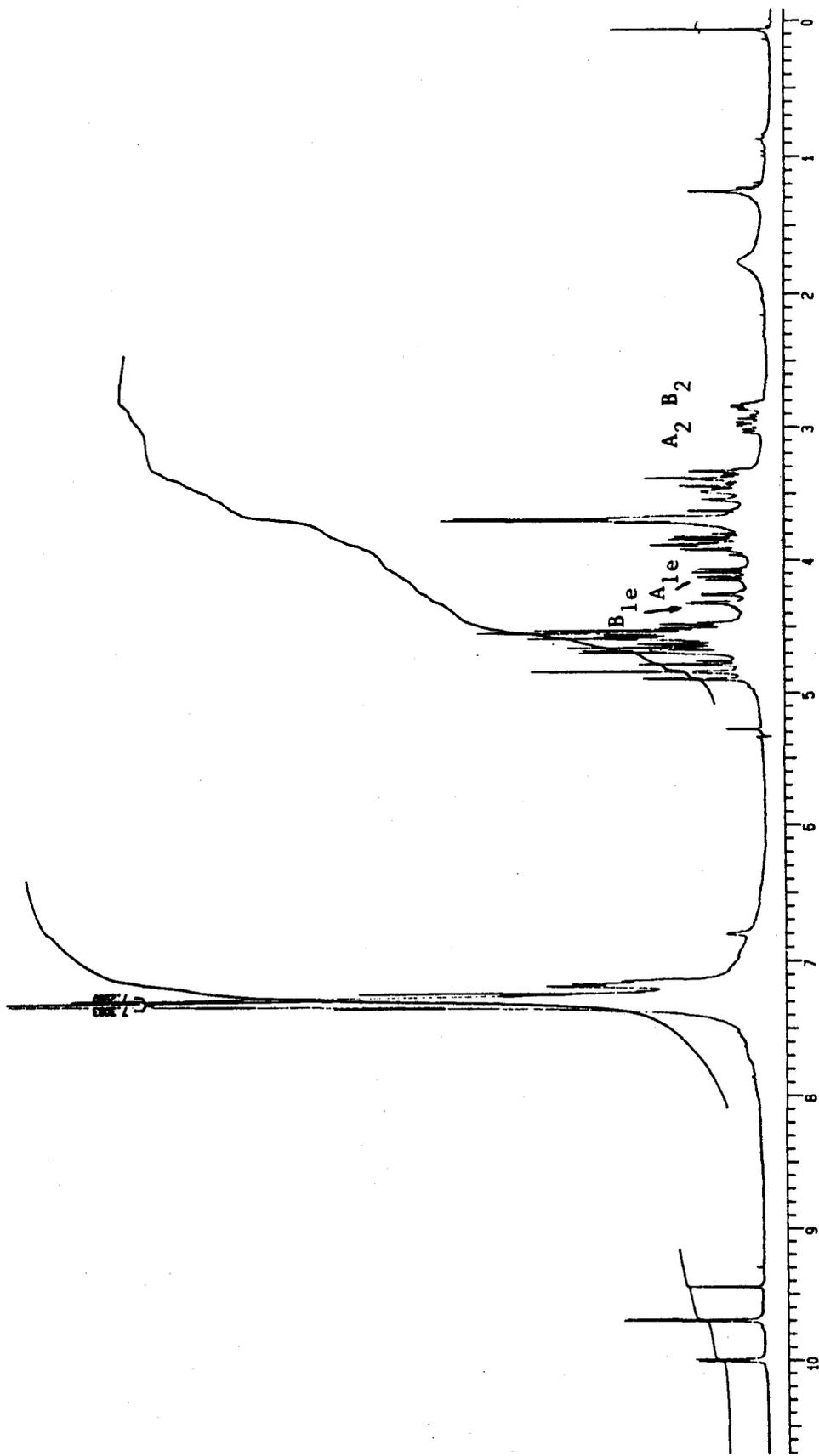


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) de la mezcla de aldehídos obtenida en la separación de una mezcla de reacción de **44** utilizando **1** + 10 P(O^tBuPh)₃.

Por otra parte, la señal B₂ (2.84 ppm) presenta unos acoplamientos de 4.9 (axial-ecuatorial), 4.9 (axial-ecuatorial), 2.6 (B₂-CHO) y 1.5 Hz (ecuatorial-ecuatorial) y por tanto se trata de un protón ecuatorial. Este protón está relacionado con una señal a $\delta=4.28$ ppm (B_{1e}) con la constante de acoplamiento de 1.5 Hz y este último protón solo posee otra constante de acoplamiento con un valor de 12 Hz (geminal). Todos estos datos indican que la única estructura que tiene estas características es la del 1,5-anhidro-3,4,6-tri-O-bencil-2-desoxi-2-C-formil-D-hexo-manitol **53**.

La relación entre las señales de los diferentes productos, reconocidos en la mezcla de reacción conduce a los resultados que se muestran en la tabla 42.

Tabla 42. Resultados obtenidos en la reacción de hidroformilación de 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucal **44** con el sistema precursor **1** + 10 P(O^tBuPh)₃.

<u>Conversión (%)</u>	51	52	53	<u>Otro</u>
85	11	57	6	11
73 ^a	11	56	7	11

Condiciones de reacción: **44** (5 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³); presión inicial, 75 atmósferas, CO/H₂=1 (a 0.5) a 120 °C; tiempo de reacción, 24 horas.

Los resultados de conversión de la tabla 42, se dan como olefina convertida en aldehído, aunque se pueden considerar como olefina convertida, ya que en la zona de campos altos del espectro de RMN de ¹H (500 MHz) no se observan protones que puedan corresponder a productos de hidrogenación (la inexistencia de hidrogenación de olefina queda confirmada al obtenerse los mismos resultados al aumentar la presión parcial de hidrógeno). Sin embargo, sí se observan dos señales a $\delta=2.07$ y 1.50 ppm con constantes de acoplamiento de 12.0, 5 Hz y 12.0, 12.0, 2 Hz respectivamente (figura 41) que podrían corresponder a los protones H_{2e} y H_{2a} de la 2,6-anhidro-4,5,7-tri-O-bencil-3-desoxi-aldehído-D-mano-heptosa **54** (figura 48).

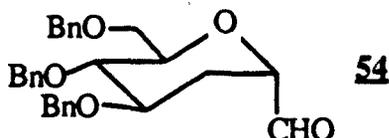


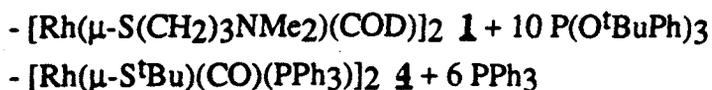
Figura 48. 2,6-anhidro-4,5,7-tri-O-bencil-3-desoxi-aldehído-D-mano-heptosa **54**

Estas dos señales tienen intensidades similares a las correspondientes al compuesto **51**. Por otra parte, también en el espectro de RMN de ^1H de las mezclas de reacción se observan cuatro señales de aldehído (figura 41), las tres correspondientes a los compuestos identificados y otra de una intensidad similar a la correspondiente al compuesto **51**. Estos datos sugieren que el aldehído no identificado probablemente sea el compuesto **54**.

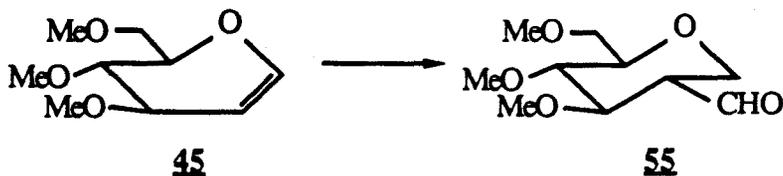
Teniendo en cuenta todos estos hechos, los datos de la tabla 42 indican que la reacción es regioselectiva en la introducción del grupo formilo en el carbono 2 del azúcar, con una selectividad del 74 %. Por otra parte, cuando se introduce el grupo formilo en el carbono 2, la reacción es estereoselectiva en el producto con el grupo formilo ecuatorial en un 90 %. Sin embargo, cuando se introduce el grupo formilo en el carbono 1 de azúcar, la reacción no parece producir ninguna estereoselectividad. En todo caso la reacción produce el compuesto **52** con una selectividad del 66 %.

3,4,6-TRI-O-METIL-D-GLUCAL

La reacción de hidroformilación de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **45** se estudió utilizando los siguientes sistemas precursores de catalizador:



La utilización del sistema precursor de catalizador **4** + 6 PPh₃, a 115 atmósferas y 100 °C, conduce a un solo producto con una conversión del 6 % que resultó ser el 1,5-anhidro-2-desoxi-2-C-formil-3,4,6-tri-O-metil-D-hexo-glucitol **55** (esquema 27).



Esquema 27. Reacción de hidroformilación del 3,4,6-tri-O-metil-D-glucal **45** con los sistemas precursores **1** + 10 P(O^tBuPh)₃ y **4** + 10 PPh₃

El espectro de RMN de ¹H a 360 MHz es de segundo orden (figura 49), apareciendo solo dos señales que se puedan considerar de primer orden. Para resolver en parte este problema se recurrió a un experimento de correlación espectroscópica (figura 50).

En el COSY puede observarse que el protón de aldehído está acoplado con el protón a $\delta=2.80$ ppm, el cuál aparece como un doble triplete con dos constantes de acoplamiento de 10 Hz (axial-axial) y otra de 7 Hz (tabla 43). A su vez, este protón está acoplado con el que aparece a $\delta=4.00$ ppm a través de la constante de 7 Hz suponiendo una relación axial ecuatorial entre ellos. El protón a $\delta=4.00$ ppm, por otro lado, presenta un acoplamiento de 14 Hz que únicamente puede corresponder a un acoplamiento geminal.

Estos datos indican que el carbono que soporta el grupo formilo no está unido a oxígeno y que el protón que posee se encuentra en posición axial, mientras que el carbono que soporta el protón situado a $\delta=4.00$ ppm es secundario y unido a oxígeno.

La existencia de tres grupos metilo, mostrada en el espectro de RMN de ¹³C (figura 51), junto con los datos anteriores indican que la única estructura posible es la del compuesto **55**.

La asignación del espectro de RMN de ¹H (tabla 43) se ha realizado a partir de los datos obtenidos en el experimento COSY mientras que la asignación del espectro de RMN de ¹³C (tabla 44) se ha realizado a partir de los datos obtenidos del DEPT y por comparación con la estructura **52**, teniendo en cuenta el efecto de los sustituyentes.

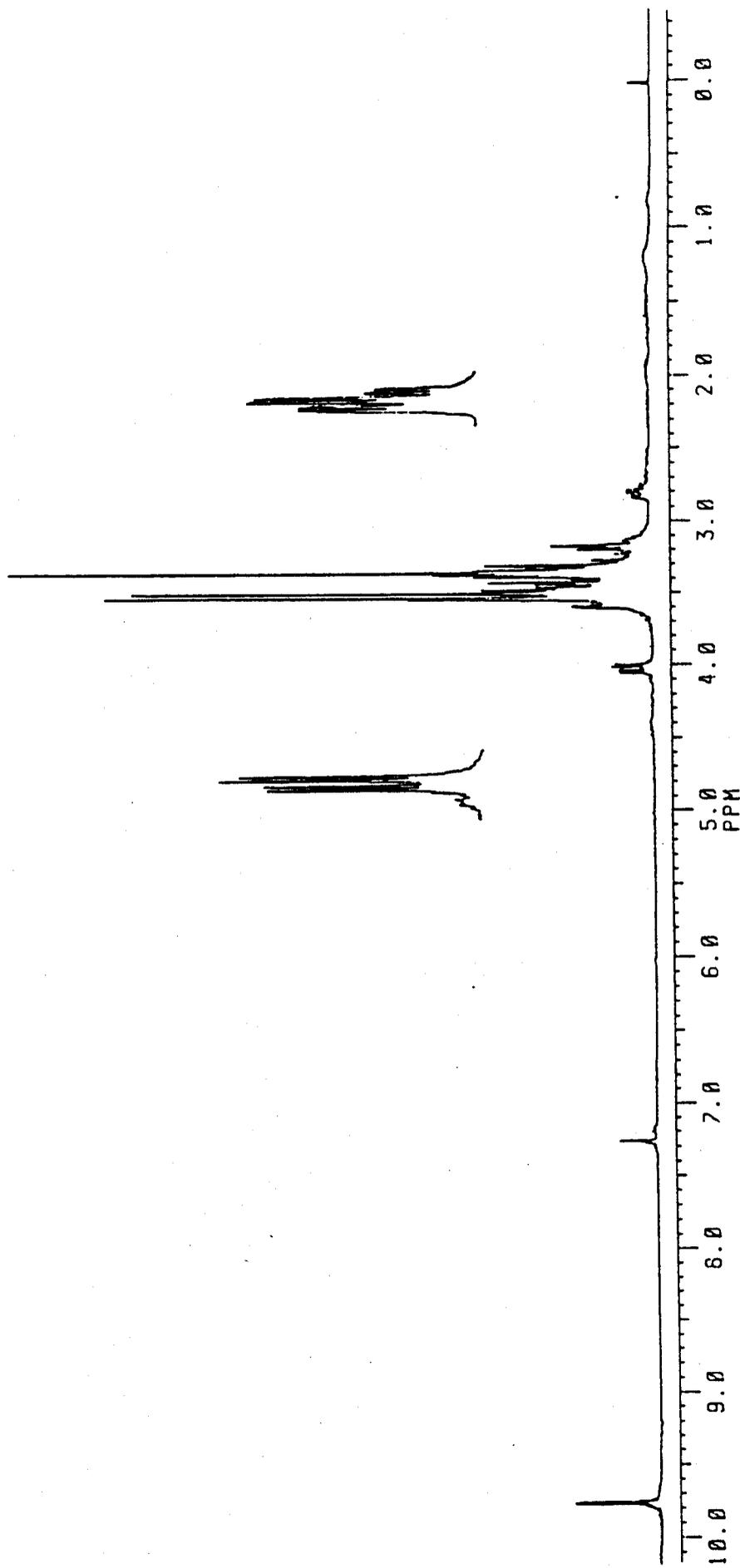


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H (360 MHz) del compuesto **55**.

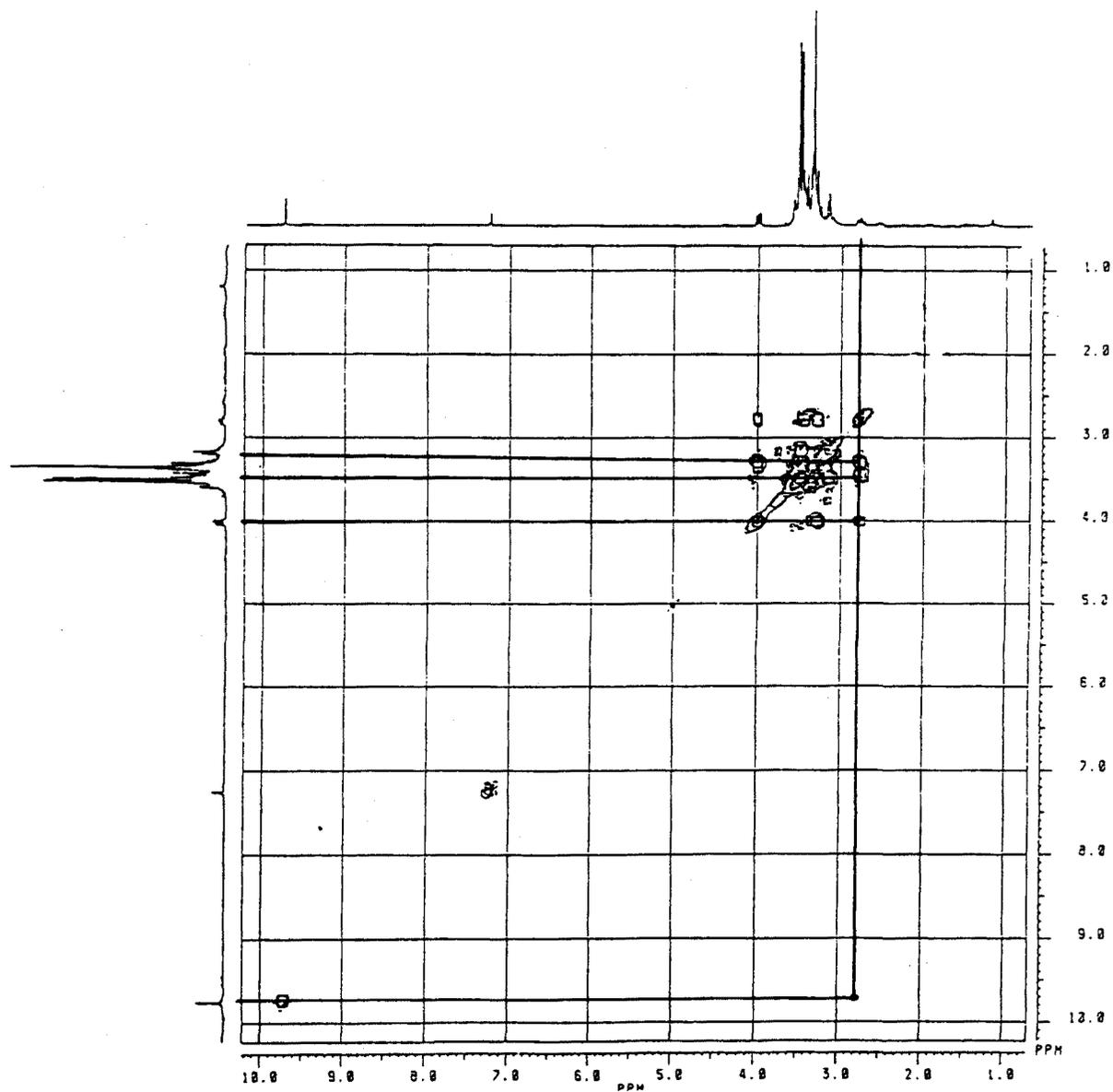


Figura 50. COSY del compuesto 55.

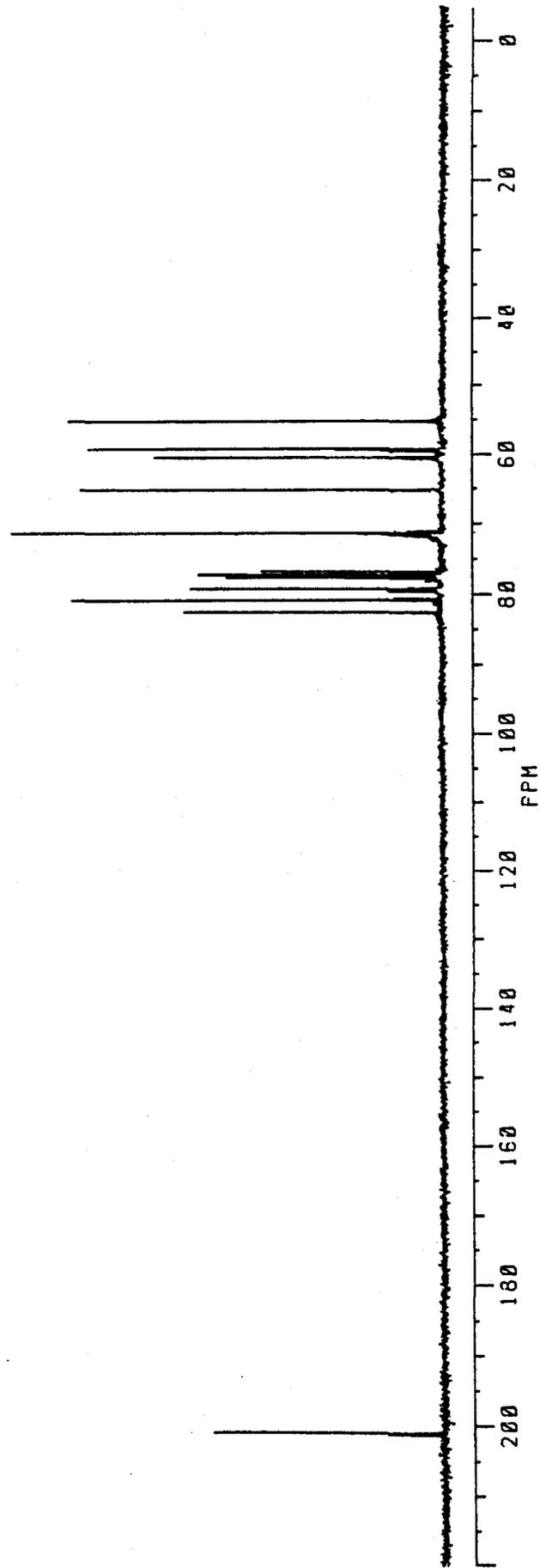
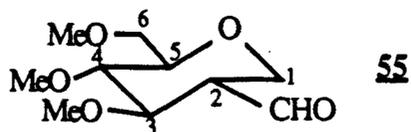


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (90.5 MHz) del compuesto **55**.

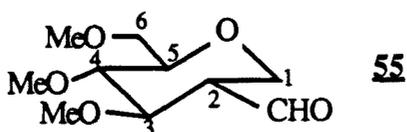
Tabla 43. Datos de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **55**.



δ (ppm) ^a								
H1a	H2	H1e	H3	H4	H5	H6	H6'	CHO
4.00	2.80			3.10-3.60				9.75
J (Hz)								
		1a-1e	1a-2	1e-2	2-3			
		14.0	10.0	7.0	10.0			

^a Me (3.55, 3.50, 3.45)

Tabla 44. Datos de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **55**.



δ (ppm) ^a						
C1	C2	C3	C4	C5	C6	CHO
65.0	78.5	83.0	81.0	77.5	72.0	202.0

^a Me (61.0, 58.5, 55.8). C3 y C4 podrían ser intercambiables

La utilización del sistema precursor **1** + 10 P(O^tBuPh)₃ (75 atmósferas y 120 °C) produce mejores resultados alcanzándose conversiones del orden del 95 %. Sin embargo, por cromatografía de gases se observa la presencia de cuatro productos de reacción, uno de ellos mayoritario, mientras que en el espectro de RMN de ¹H de la mezcla solo se observan dos señales de protones de aldehído.

El producto mayoritario es el aldehído **55**, identificado anteriormente, y la asignación de la señal que produce en cromatografía de gases se ha realizado por comparación con una muestra de producto recuperado por cromatografía "flash". La relación de intensidades de las dos señales de aldehído en el espectro de RMN de ¹H de la mezcla de reacción comparada con la relación de las señales obtenidas en cromatografía de gases conducen a los siguientes resultados: Conversión: 94 %, aldehídos: 52 %, **55**: 46 %, otros: 42 %.

Estos resultados indican que la reacción de hidroformilación de 3,4,6-tri-O-metil-D-glucal **45** es poco quimioselectiva (55 %) en la obtención de aldehídos. Los otros dos productos que se forman poseen protones muy acoplados a campos altos (figura 52) que parecen indicar estructuras producidas por hidrogenación del producto de partida. Desafortunadamente estos productos no se han podido identificar.

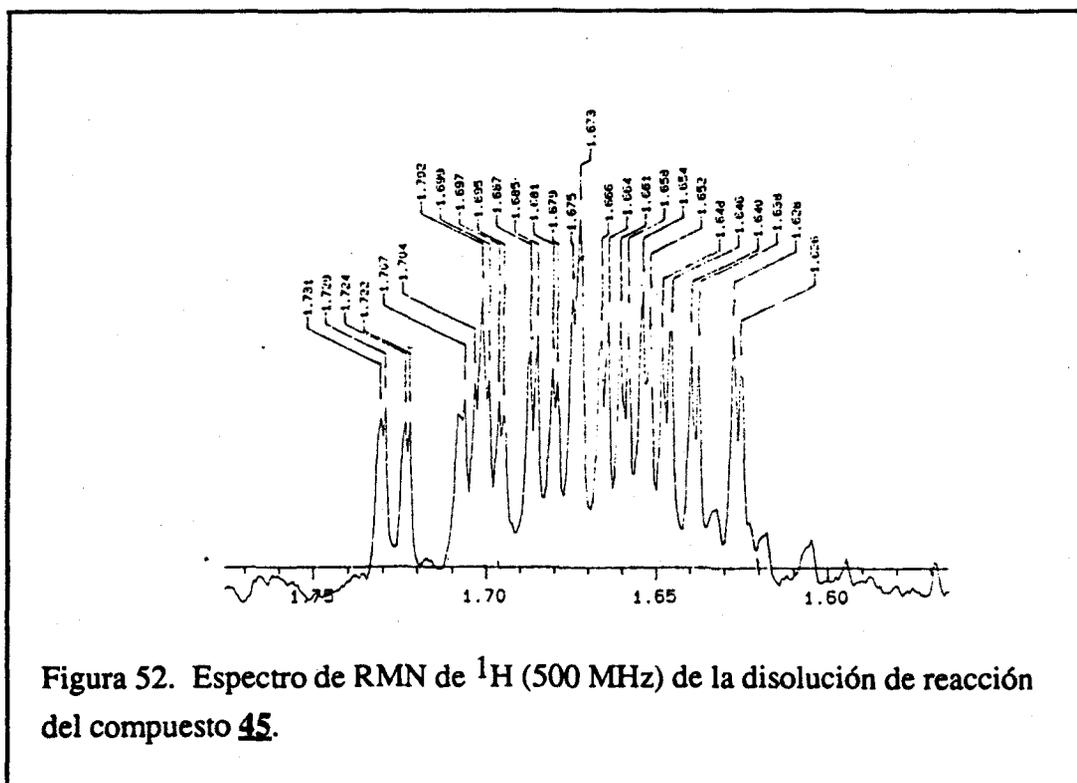


Figura 52. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) de la disolución de reacción del compuesto **45**.

En cuanto a la introducción del grupo formilo en la molécula de carbohidrato se puede concluir que la reacción es altamente regioselectiva, resultando la introducción del grupo formilo en el carbono 2 del azúcar. La regioselectividad observada es igual o superior al 88 %, dado que el aldehído no identificado podría ser el estereoisómero del identificado. Por la misma razón la introducción del grupo formilo en el carbono 2 del azúcar, se realiza preferentemente en ecuatorial (trans al sustituyente del carbono 3) con una selectividad igual o superior al 88 %.

A la vista de los resultados obtenidos se puede concluir que el 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal **42** da con facilidad reacciones de sustitución y eliminación, y los productos hidroformilados lo son en el carbono 2 del azúcar. El 3,4,6-tri-O-metil-D-glucal **45** da casi exclusivamente el derivado con el grupo formilo en el carbono 2, mientras que el 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucal **44**, con grupos protectores más voluminosos, conduce a un mayor porcentaje de isómeros con el grupo formilo en el carbono 1 del azúcar.

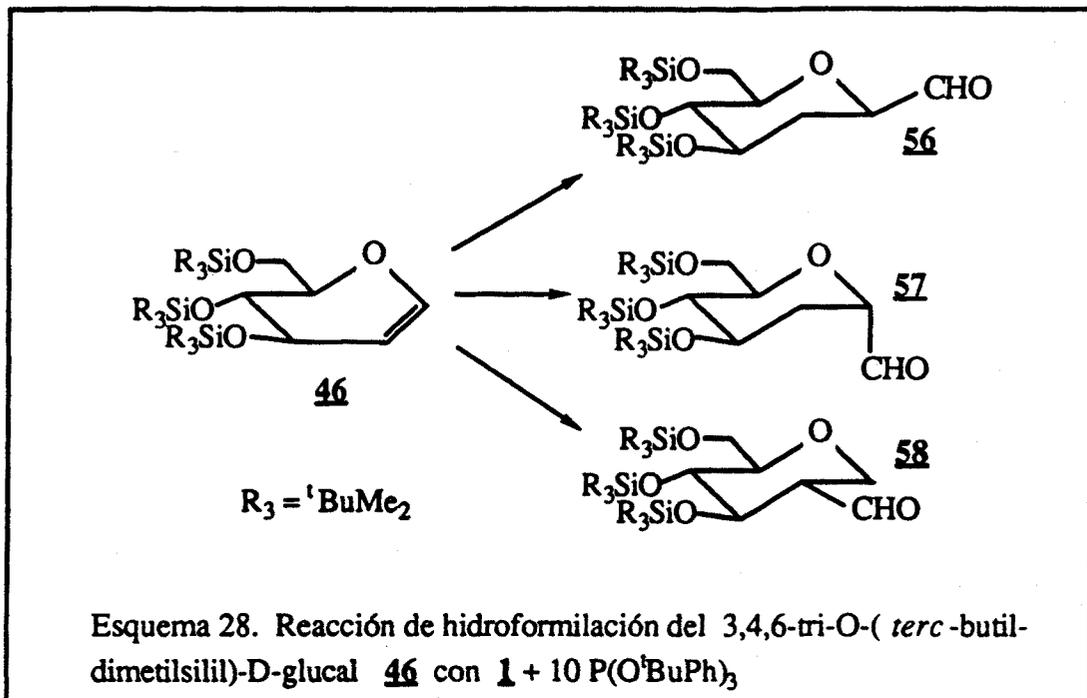
Ello nos llevó a pensar que grupos protectores más voluminosos podrían conducir preferentemente a carbohidratos con el grupo formilo en el carbono 1. Con este objetivo se ensayó la reacción de hidroformilación del 3,4,6-tri-O-(*tert*-butildimetilsilil)-D-glucal **46**.

3,4,6-TRI-O-(*tert*-BUTILDIMETILSILIL)-D-GLUCAL

El ensayo de hidroformilación de este compuesto (**56**) se llevó a cabo con el sistema precursor de catalizador **1** + 10 P(O^tBuPh)₃ en las condiciones habituales para otros sustratos (en 1,2-dicloroetano con una relación sustrato/catalizador=100, durante 24 horas bajo 75 atmósferas, CO/H₂ = 1 a 120 °C).

Por RMN de ¹H se observa que se ha obtenido una conversión en aldehído, como mezcla de tres productos, del 35 % (esquema 28) que se han identificado como se indica a continuación.

La mezcla de reacción se separó por cromatografía "flash" recuperándose un producto que resultó ser la 2,6-anhidro-3-desoxi-aldehído-4,5,7-tri-O-(*tert*-butildimetilsilil)-D-gluco-heptosa **56**.



En el espectro de RMN de 1H (figura 53) se observan dos señales a $\delta=2.16$ y 1.48 ppm que presentan acoplamientos de 13.0 (geminal), 4.5 (axial-ecuatorial), 2.8 (axial-ecuatorial) y 13 (geminal), 11 (axial-axial), 11 Hz (axial-axial) respectivamente (tabla 45). Estas dos señales están acopladas mutuamente con la constante de acoplamiento geminal, lo que indica que son dos protones de un carbono sp^3 secundario no unido a oxígeno. La existencia de este carbono queda demostrada en RMN de ^{13}C (figura 54, tabla 46) por la aparición de una señal a $\delta=43.84$ ppm.

Las constantes de acoplamiento del protón axial del sistema CH_2 (1.48 ppm) indican que los protones de los carbonos vecinos también están en posición axial y dado que la integral del espectro de RMN de 1H muestra la presencia de los tres grupos protectores, solamente la estructura **56** es posible.

En la separación de la mezcla de reacción se obtiene una fracción que contiene una mezcla de los otros dos aldehídos.

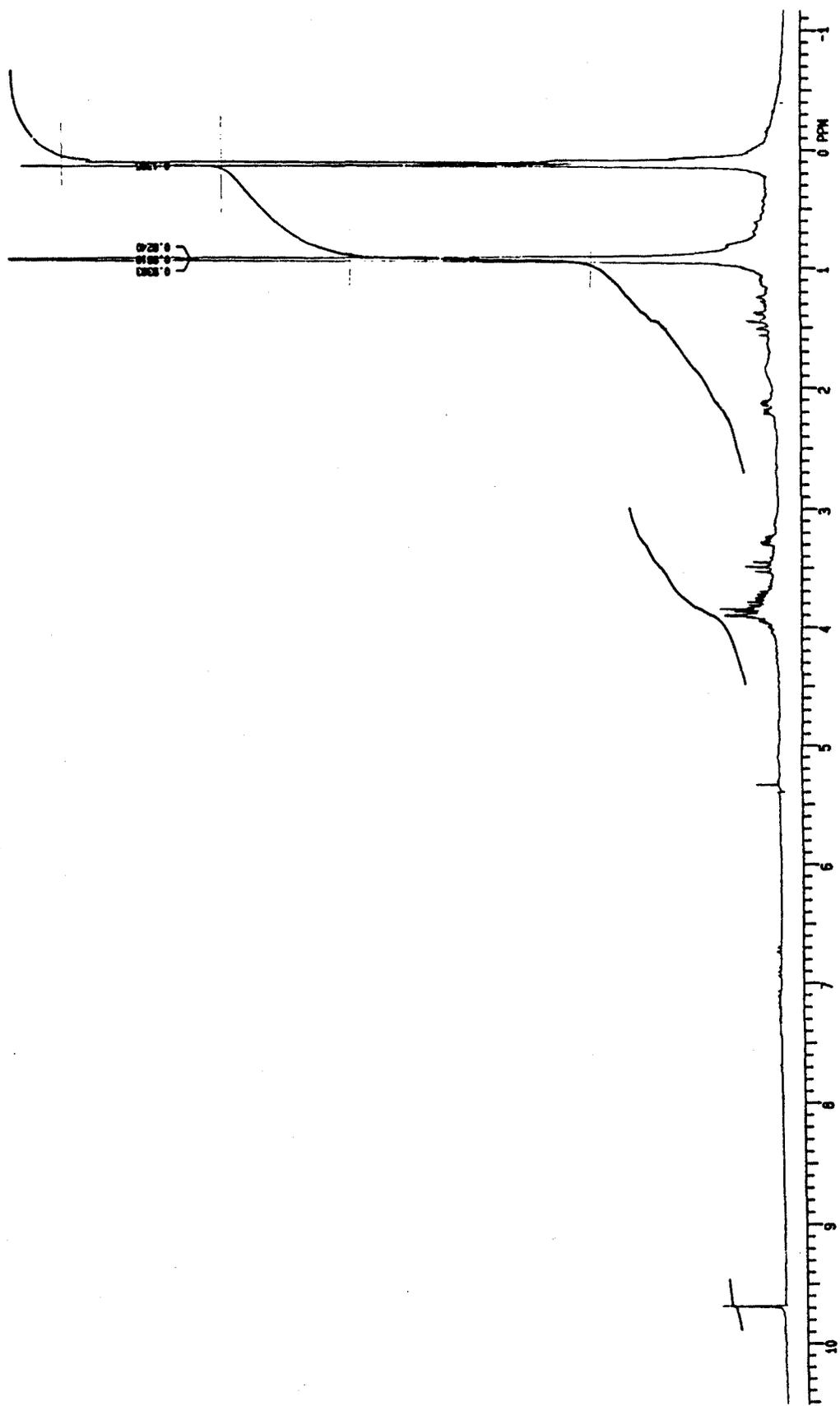


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) del compuesto **56**.

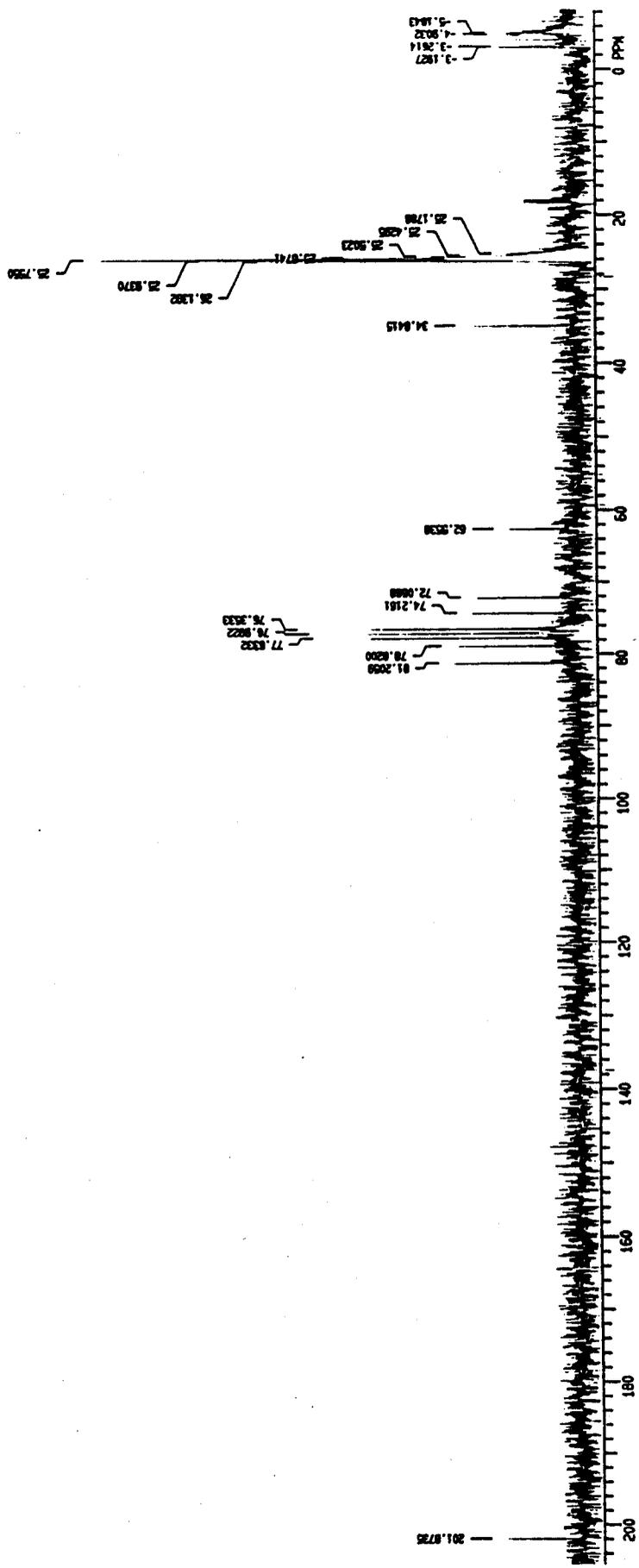
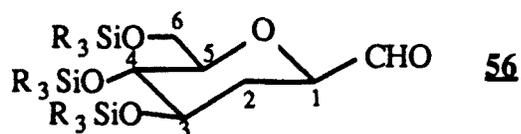


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (50.3 MHz) del compuesto **56**.

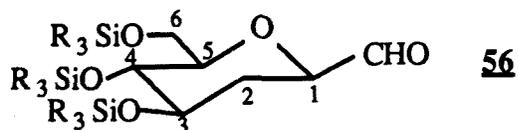
Tabla 45. Datos de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **56**.



δ (ppm) ^a								
H1	H2a	H2e	H3	H4	H5	H6	H6'	CHO
≈ 3.80	1.48	2.16	≈ 3.80	3.47	3.26	≈ 3.80		9.60
J (Hz)								
1-2a	1-2e	2a-2e	2a-3	2e-3	3-4	4-5	5-6	5-6'
11.0	2.8	13.0	11.0	4.5	8.0	9.0	4.5	2.6

^a Me (1.00-0.80, 0.00-0.20)

Tabla 46. Datos de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **56**.



δ (ppm) ^a						
C1	C2	C3	C4	C5	C6	CHO
81.21	34.84	74.22	78.82	72.02	62.55	201.87

^a Me (25.00-18.00, [-1.5]-[-3.5]). C1 y C4 podrían ser intercambiables

En el espectro de RMN de ^{13}C de esta mezcla (figura 56) se observa un carbono sp^3 secundario (DEPT) a campos muy altos ($\delta=29.14$ ppm) que indica que no está unido a oxígeno. Se puede observar también un carbono sp^3 terciario no unido a oxígeno a $\delta=51.50$ ppm y tres carbonos secundarios más. La presencia de cuatro carbonos secundarios indica que no se han producido procesos de sustitución o eliminación.

En el espectro de RMN de ^1H (figura 55) se observan los dos protones de aldehído a $\delta=9.83$ y 9.69 ppm. La primera de estas señales está desdoblada y acoplada con una señal a $\delta=2.05$ ppm. Esta señal aparece junto a otra formando un multiplete no resuelto. A campos aún más altos ($\delta=1.57$ ppm) hay una señal que corresponde a un protón con una constante de acoplamiento de 14 Hz (geminal) con uno de los dos que aparecen a $\delta=2.05$ ppm.

Se trata pues de una mezcla de dos aldehídos, uno con el grupo formilo en el carbono 1 y el otro con el grupo formilo en el carbono 2.

Dado que anteriormente se aisló el compuesto **56**, uno de los aldehídos de la mezcla debe ser la 2,6-anhidro-3-desoxi-aldehído-4,5,7-tri-O-(*terc*-butildimetilsilil)-D-mano-heptosa **57**.

Es remarcable el hecho que el protón del carbono 2 que aparece a campos más altos (1.57 ppm), que debería ser el protón axial (H_{2a}), posea una constante de acoplamiento con H_1 menor que la que posee H_{2e} ($J_{1-2a}=3.6$ Hz, $J_{1-2e}=10.5$ Hz). También es de destacar el pequeño acoplamiento de H_{2a} con H_3 ($J_{2a-3}=4.3$ Hz).

Aunque la razón de este hecho no esté clara, se pueden suponer dos explicaciones.

La primera sería considerar que el efecto anisotrópico del carbonilo ⁸⁹ en posición axial pudiera proteger al protón ecuatorial del campo exterior provocando que apareciera a campos más altos que el protón axial (figura 57). Sin embargo, la libre rotación alrededor del enlace $\text{C}_1\text{-CHO}$ limita esta posibilidad.

La segunda explicación se debe buscar en la conformación que adopta la molécula. Como se ha visto para los glucos, la introducción de los grupos *terc*-butildimetilsilil en la molécula provoca una conformación diferente a la de los glucos con grupos protectores menores. Así, la aplicación de la ley de Karplus ⁷ a las constantes de acoplamiento obtenidas da como resultado una configuración de pseudobote (figura 58).

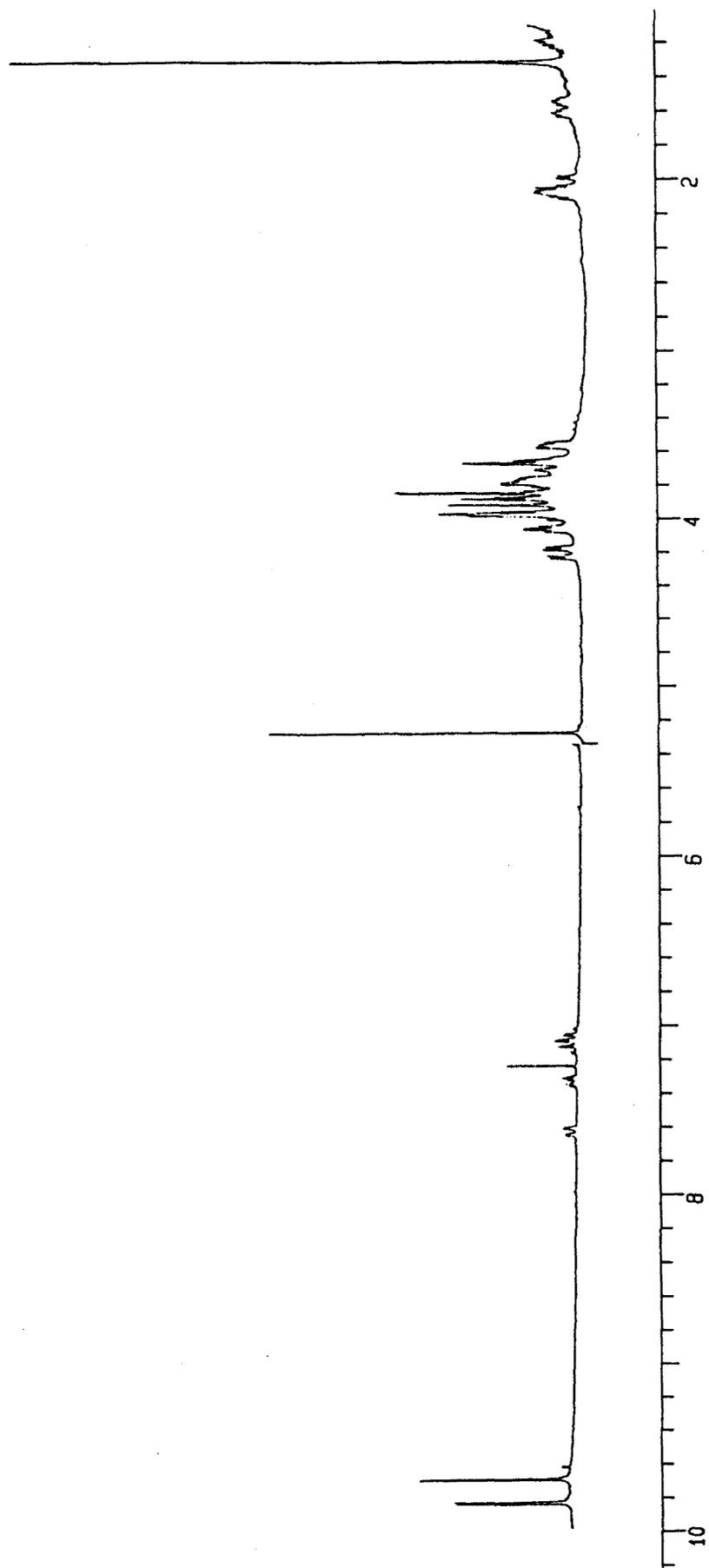


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) de la mezcla de aldehídos obtenida en la separación de la mezcla de reacción de **46** utilizando **1** + 10 P(O^tBuPh)₃.

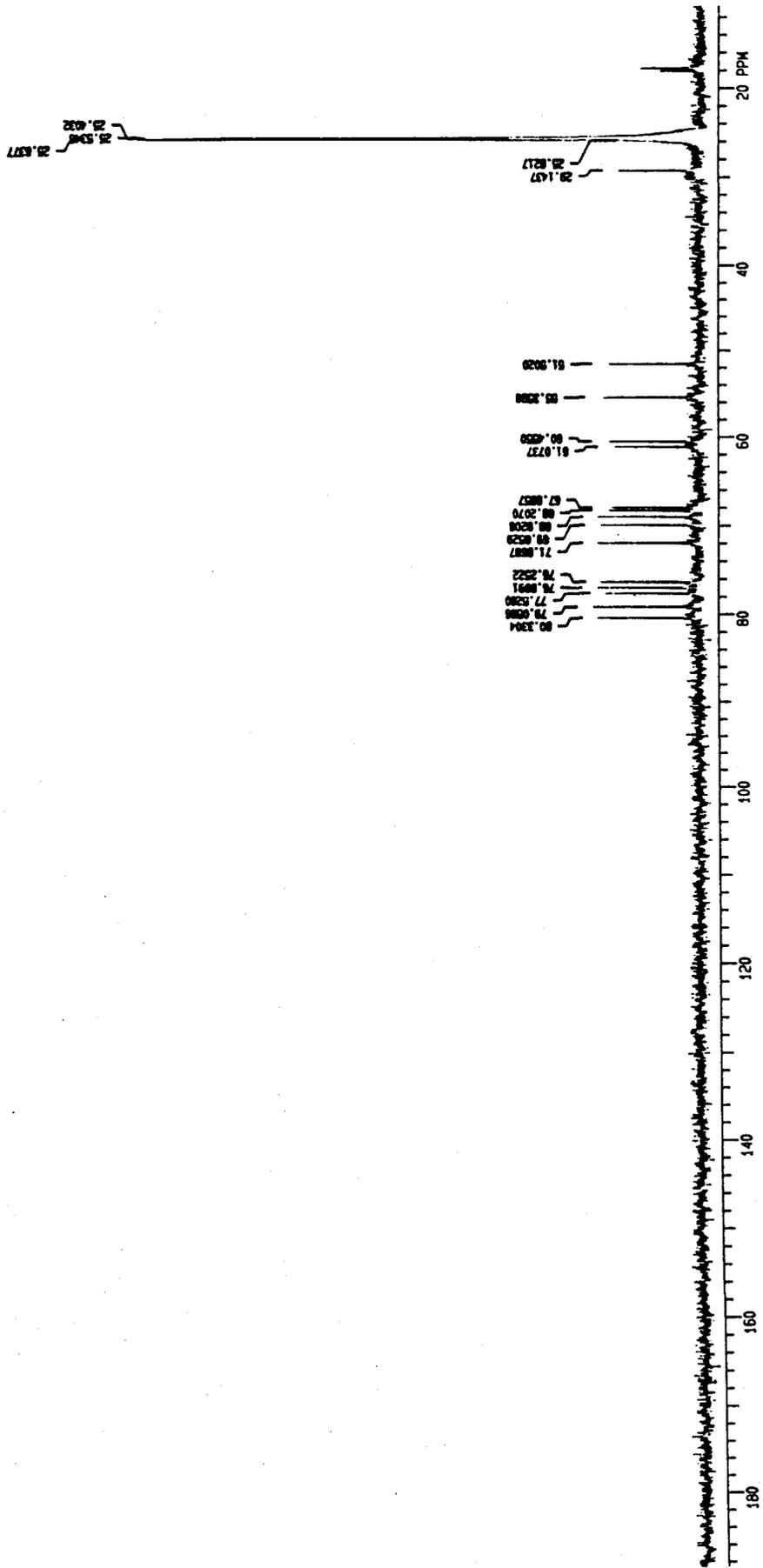
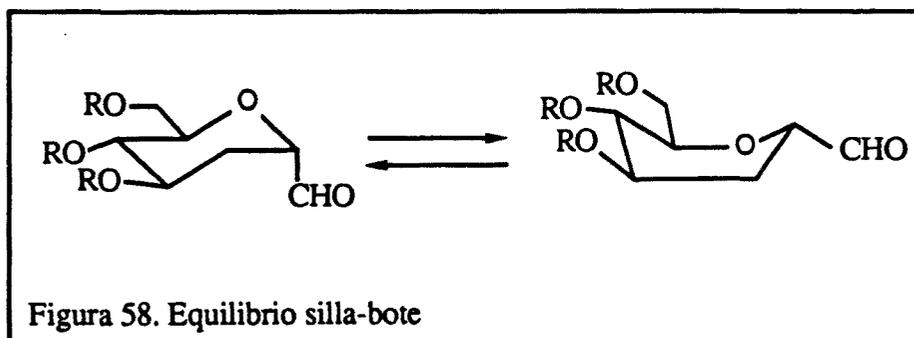
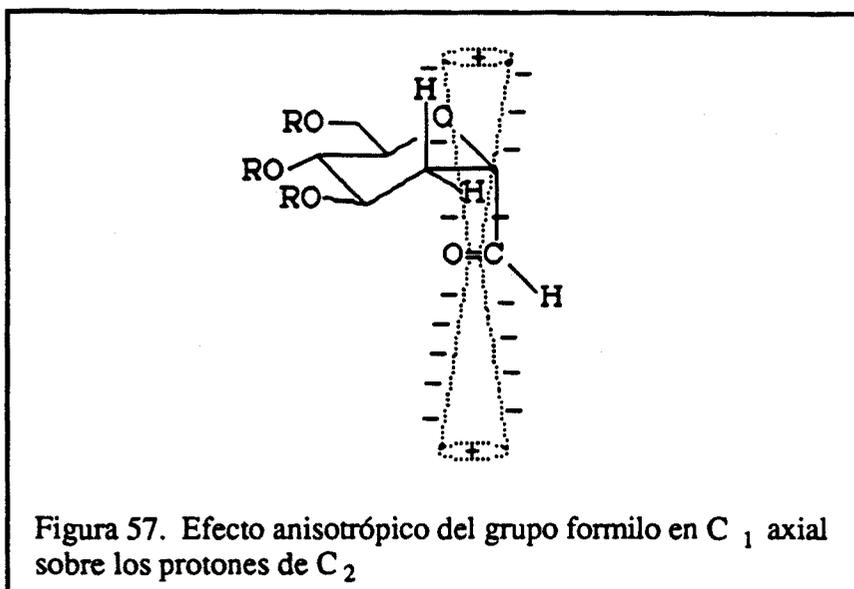
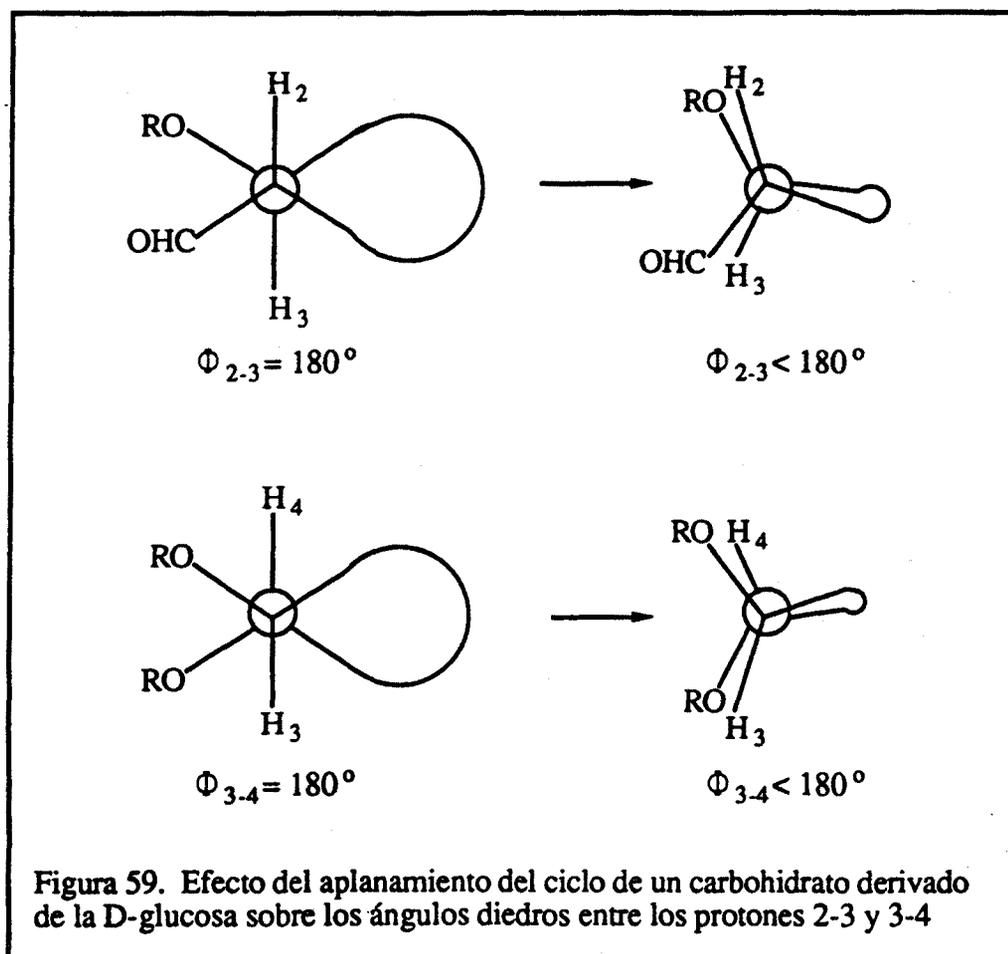


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (50.3 MHz) de la mezcla de aldehídos obtenida en la separación de la mezcla de reacción de **46** utilizando **1** + 10 P(O^tBuPh)₃.



Pasando al segundo componente de la mezcla de aldehídos, el protón situado en el carbono que soporta el grupo formilo está acoplado con un protón a $\delta=4.06$ ppm con una constante de 3.1 Hz. Este protón presenta tres acoplamientos de 3.1, 3.1, y 1.1 Hz, es decir no posee ningún acoplamiento geminal y por lo tanto es H₃ (la constante de acoplamiento de 1.1 Hz debe corresponderse pues con un acoplamiento a larga distancia). Dado que este protón es axial, debe poseer un acoplamiento axial-axial con H₄, cuyo valor es idéntico al observado con H₂, es decir, se trata del 1,5-anhidro-2-desoxi-2-C-formil-3,4,6-tri-O-(*terc*-butildimetilsilil)-D-hexo-glucitol **58**.

Tampoco está claro en este caso la causa de estas pequeñas constantes de acoplamiento. La tendencia a situar los sustituyentes de los carbonos 3 y 4 lo más separados posible provoca un aplanamiento de la molécula, como se observa en el glucal de partida. Este proceso hace que los ángulos diedros Θ_{2-3} y Θ_{3-4} , en principio de 180° (figura 59), se cierran dando lugar, según la ley de Karplus ⁸⁹ a constantes de acoplamiento menores a las esperadas. La aparición de un acoplamiento a larga distancia (posiblemente J_{3-5}) avala el efecto del aplanamiento del ciclo.



Los resultados de conversión en los diferentes aldehídos obtenidos en la reacción de hidroformilación se muestran en la tabla 47. Los resultados de conversión se dan como olefina convertida en aldehído ya que se han detectado otro producto, posiblemente el de hidrogenación, que poseen protones muy acoplados a campos altos.

Tabla 47. Resultados obtenidos en la reacción de hidroformilación de 3,4,6-tri-O-(*tert*-butildimetilsilil)-D-glucal **46** con el sistema precursor **1** + 10 P(O^tBuPh)₃.

<u>Conversión (%)</u>	<u>56</u>	<u>57</u>	<u>58</u>
35	8	14	13

Condiciones de reacción: **46** (5 mmoles) y precursor de catalizador **1** (0.05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 cm³) ; presión inicial, 75 atmósferas, CO/H₂=1 a 120 °C; tiempo de reacción, 24 horas.

De los resultados obtenidos se desprende que la reacción de hidroformilación de 3,4,6-tri-O-(*tert*-butildimetilsilil)-D-glucal **46** introduce preferentemente el grupo formilo en el carbono 1 del azúcar, con una selectividad del 63 %. La introducción del aldehído en el carbono 1 se hace principalmente en posición axial (trans al sustituyente del carbono 3) con una estereoselectividad del 64 %, mientras que la introducción del grupo formilo en el carbono 2 tiene lugar exclusivamente en posición ecuatorial (trans al sustituyente del carbono 3).

En un intento de sistematizar los resultados obtenidos en la hidroformilación de los glucales antes mencionados, se pueden considerar los siguientes puntos:

a. La reacción de hidroformilación de glucales solo se produce con buenas conversiones, utilizando catalizadores de rodio modificados, cuando se utilizan ligandos auxiliares voluminosos.

b. La reacción de hidroformilación de glucales es selectiva en la obtención de aldehídos.

c. La utilización de grupos protectores de los hidroxilos del azúcar que interaccionan con el metal (OAc) da lugar a reacciones secundarias de los aldehídos formados (eliminación y sustitución de los sustituyentes del ciclo).

d. La regio y estereoselectividad de la reacción de hidroformilación de glucales viene determinada por una combinación de efectos electrónicos y estéricos.

Respecto al punto (a), al igual que los resultados obtenidos en la hidroformilación de dihidropiranos, es necesaria la utilización de ligandos voluminosos para que la reacción tenga lugar con buenas conversiones. Como ya se comentó anteriormente, la producción de especies metálicas, coordinativamente insaturadas, que no intervienen en el proceso de adición-disociación de ligando auxiliar y permiten la coordinación de la olefina es la causa de este efecto.

La reacción de hidroformilación de glucales es quimioselectiva en la producción de aldehídos, no observándose alcoholes (b). Sin embargo, como se demuestra en el caso del 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal, existe un proceso de hidrogenación del doble enlace, que compite con el de hidroformilación. Los estudios realizados demuestran que la hidrogenación está favorecida por el aumento de la presión parcial de hidrógeno, pero nunca llega a ser el proceso mayoritario.

La utilización de grupos protectores de los hidroxilos del azúcar que interaccionan con el metal, como en el caso del 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal, dan lugar a productos derivados de los aldehídos inicialmente esperados (c). Así la formación de los productos **47** y **48** se produce por eliminación y sustitución respectivamente de un acetato.

La producción del compuesto **47** no tiene porque ser necesariamente causada por una interacción del sustituyente con el metal, ya que al formarse un aldehído α,β -insaturado y dada la temperatura de reacción, puede tratarse de un proceso térmico. Sin embargo, el proceso de sustitución de un acetato por un hidruro para dar el compuesto **48** necesita de la participación del metal ya que es el único generador de hidruros que está presente en el medio de reacción.

El estudio de las condiciones de reacción indica que este proceso está favorecido por la utilización de tolueno como disolvente, por la adición de trietilamina al medio de reacción cuando ésta se realiza en 1,2-dicloroetano, y por la disminución de la relación

CO/H₂. Si se considera que este proceso aparece cuando se utiliza el sistema precursor **1** + 10 P(O^tBuPh)₃, y que éste da lugar al trans-RhCl(CO)(P(O^tBuPh)₃)₂ por intercambio con el disolvente clorado, se puede llegar a la conclusión que la eliminación del disolvente clorado, la introducción de un captador de cloruros en el medio de reacción y el aumento de la presión parcial de hidrógeno favoreceran la formación del trans-RhH(CO)(P(O^tBuPh)₃)₂ que es el generador de hidruros necesarios para la sustitución del acetato.

En lo que respecta al punto (d), recordemos que, según el modelo de Ojima ⁷², la regioselectividad de la reacción vendrá determinada por la formación preferente de una de las especies alquílicas y por las velocidades relativas de β-eliminación e inserción de monóxido de carbono de estas especies.

Cuando se utilizan olefinas quirales, el número de especies alquílicas que se pueden formar se duplica, debido a que las dos caras de la olefina no son iguales. En todo caso el modelo a utilizar debe tener en consideración las nuevas variables introducidas en el sistema.

EL PROBLEMA DE LA REGIO Y ESTEREOSELECTIVIDAD

Cuando una olefina quiral se coordina al metal, se pueden formar dos aductos diferentes, en nuestro caso IB(cis) y IB(trans) (figura 60). Las notaciones cis y trans se refieren a la estereoquímica relativa del metal coordinado a la olefina y del sustituyente del carbono 3.

Doyle Daves y col.⁷⁷ demostraron que la arilación de glicales furanósidos, utilizando compuestos organometálicos de paladio, es una reacción regioselectiva en el carbono 1, debido a que la polarización del doble enlace dirige al paladio al carbono 2. La reacción es también estereoespecífica en muchos casos, obteniéndose el producto resultante de la coordinación del metal por la cara menos impedida de la olefina (esquema 29).

Así por ejemplo, cuando uno solo de los hidroxilos del azúcar está protegido, el producto obtenido es el resultante del ataque del compuesto organometálico por la cara opuesta al hidroxilo protegido. Si los dos hidroxilos están protegidos, se obtiene el

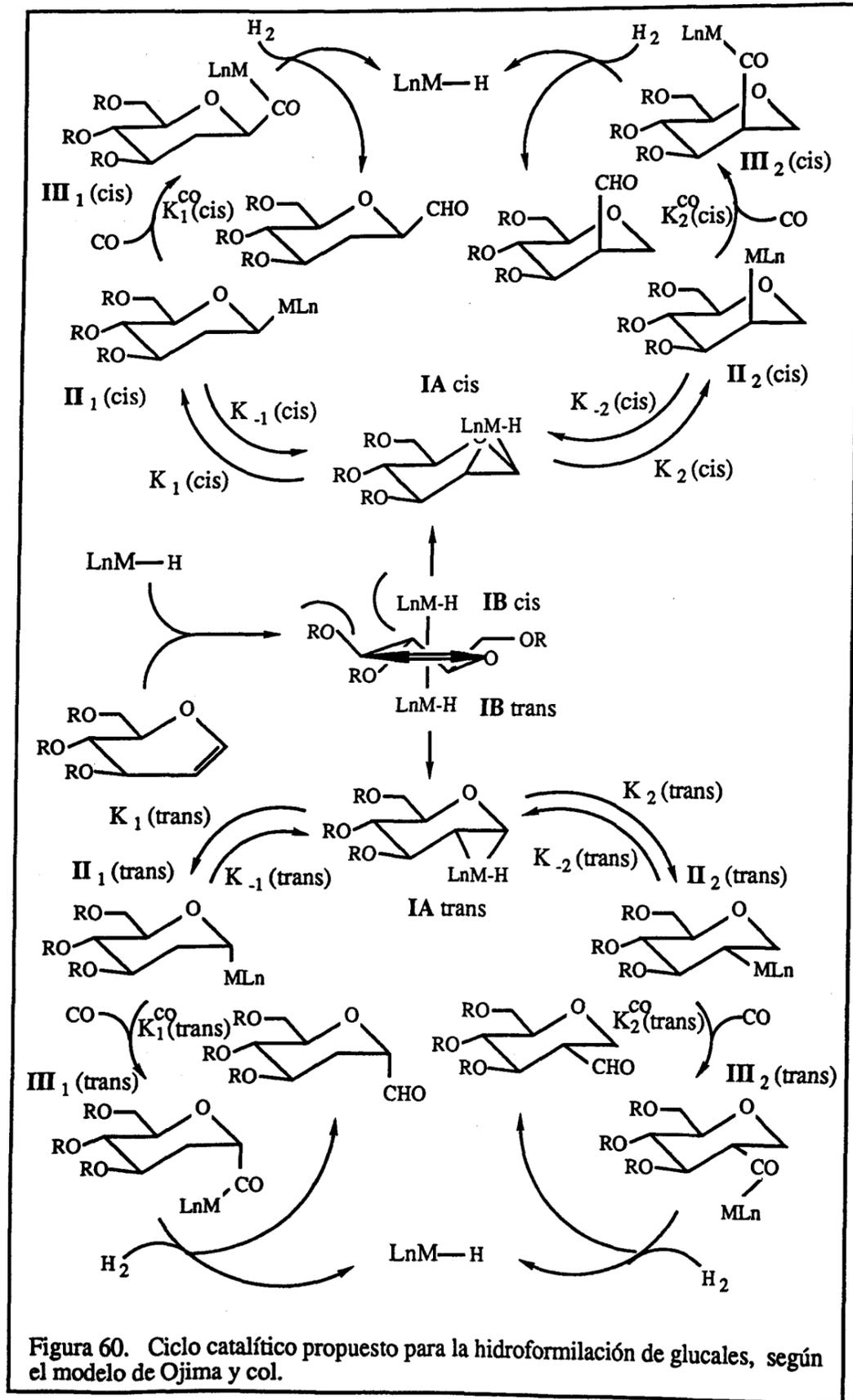
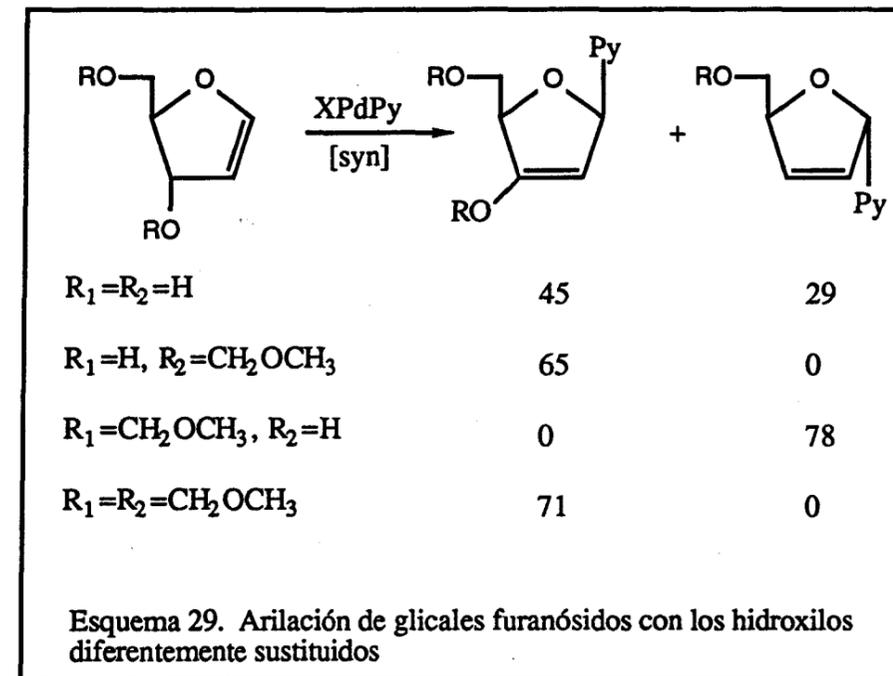


Figura 60. Ciclo catalítico propuesto para la hidroformilación de gluciales, según el modelo de Ojima y col.

producto resultante del ataque por la cara opuesta al sustituyente situado en el carbono 3 del azúcar, indicando que su efecto es predominante debido a su cercanía al doble enlace.

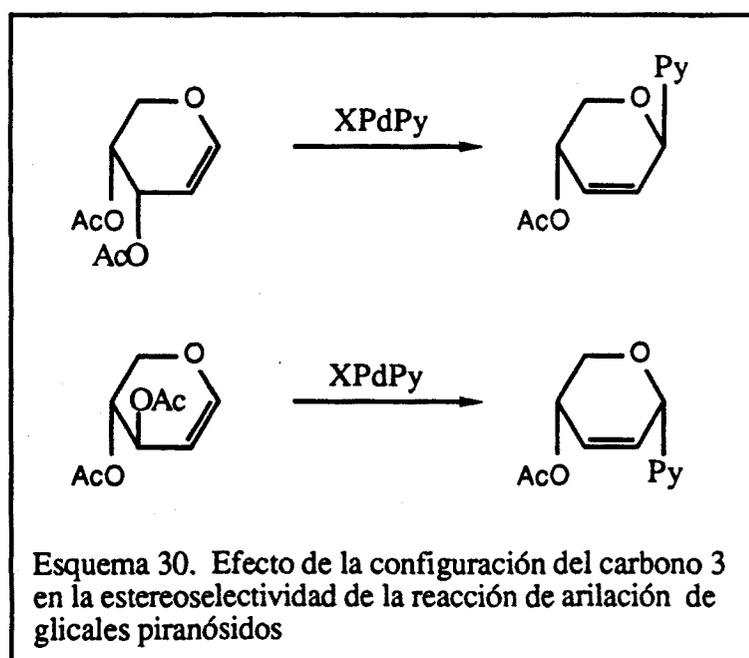
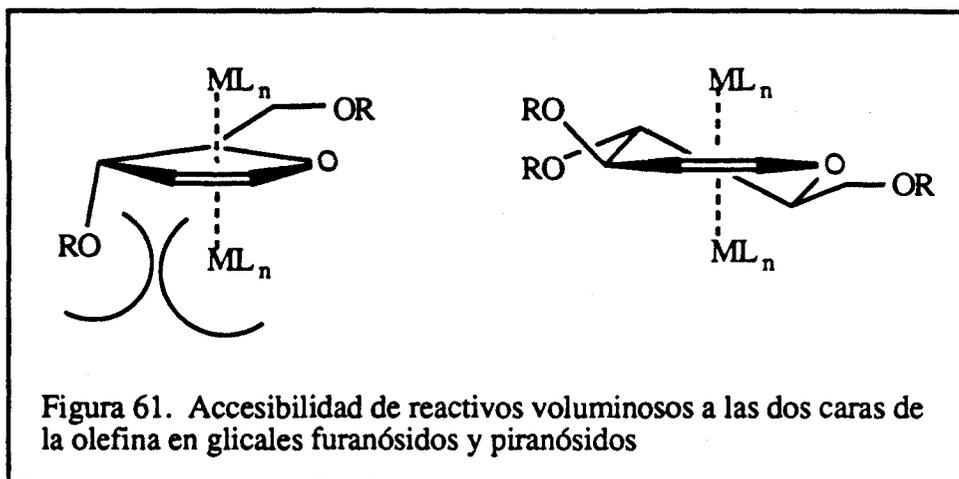
Solamente cuando los hidroxilos se hallan sin proteger, y debido a su pequeño impedimento estérico, se obtienen mezclas de productos, pero selectivamente el resultante del ataque por la cara opuesta al sustituyente más cercano.



La misma estereoquímica se obtiene para los glicales piranósidos; sin embargo no está claro aún por qué la reacción es estereoespecífica. En los glicales furanósidos existen diferencias apreciables de impedimento estérico entre las dos caras del glicial, debidas a los diferentes sustituyentes del ciclo^{55,92}. Sin embargo, la conformación en pseudobote de los glicales piranósidos en disolución es tal que el doble enlace parece ser accesible, en principio, a reactivos voluminosos por las dos caras de la molécula⁹³ (figura 61).

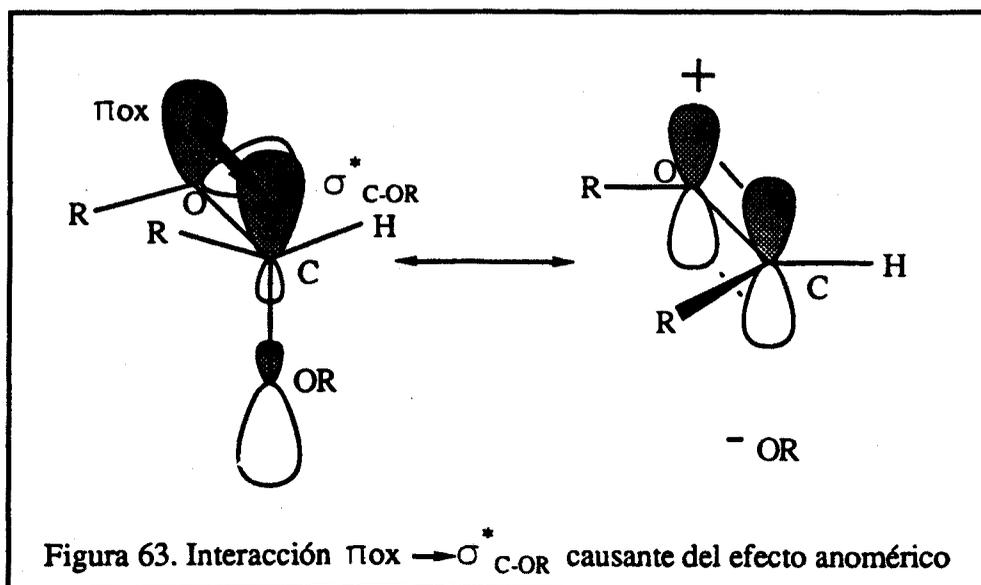
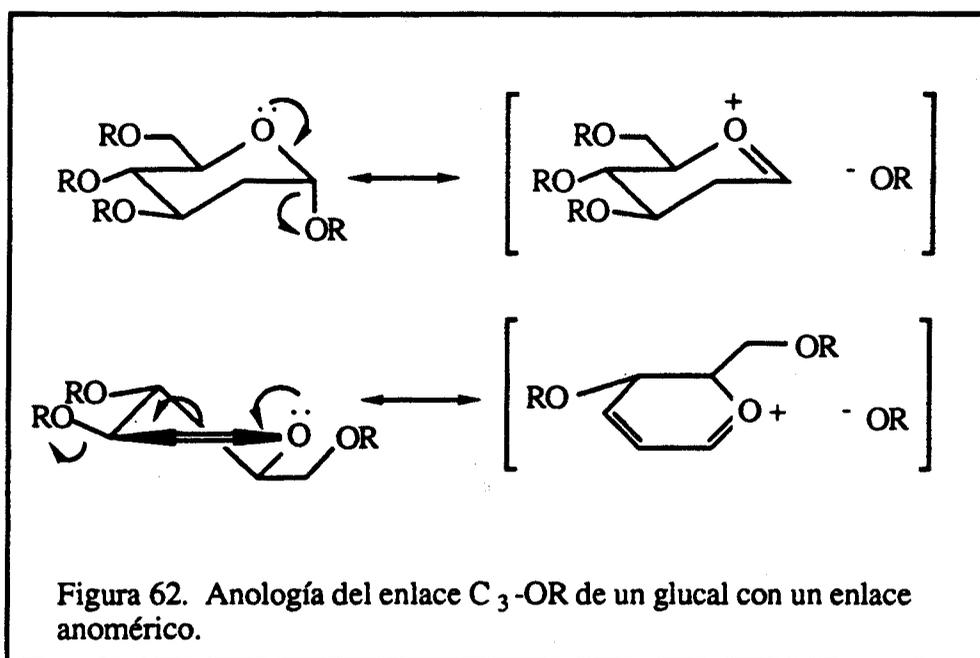
No obstante, la discriminación producida por la posición del enlace C3-OR en la coordinación de la olefina es la causante de la estereoquímica de la reacción como se

puede observar comparando los resultados obtenidos para el 3,4-di-O-acetil-D-arabinal y el 3,4-di-O-acetil-D-xilal ⁹⁴ (esquema 30).

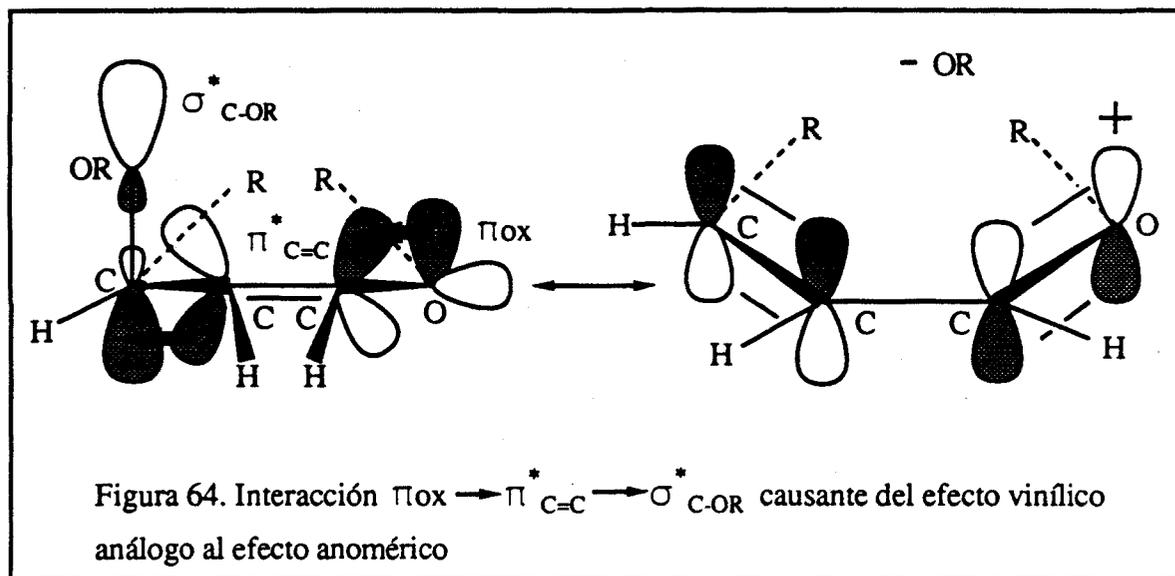


Parece pues que el enlace C3-OR no es perfectamente ecuatorial y este hecho se puede explicar por efectos estereoelectrónicos ⁹⁵ y más precisamente por un efecto vinílico análogo al efecto anomérico ⁹⁶.

En un glicol piranósido el enlace entre el carbono 3 y su sustituyente puede ser considerado análogo a un enlace anomérico, por su posición vinílica (figura 62). La estabilización producida por el efecto anomérico se basa en la resonancia doble enlace/no enlace ⁹⁵ mediante una interacción $\pi_{\text{Ox}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C3-OR}}$ (figura 63) que implica que el orbital π del oxígeno y el σ^* del enlace anomérico se encuentren en el mismo plano, obligando al enlace anomérico a adoptar una configuración α .

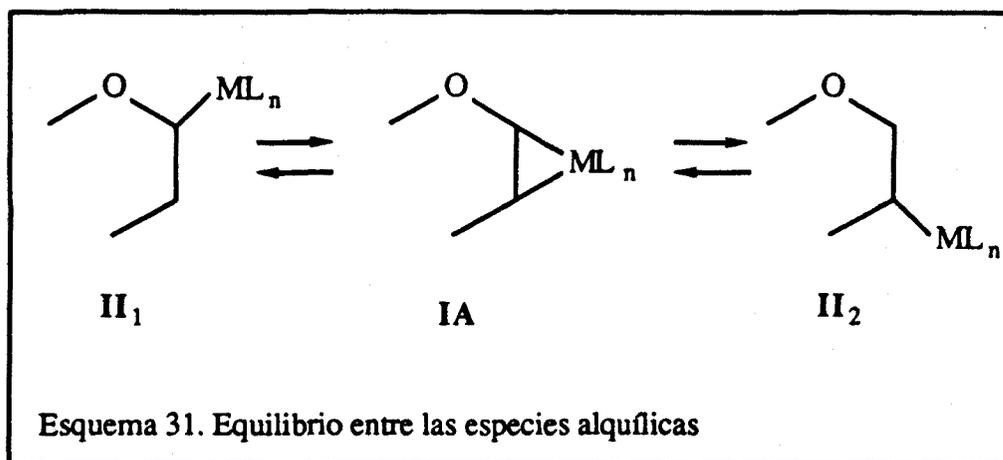


En los glicales piranósidos, por analogía, existe una estabilización mediante una interacción $\pi_{\text{OX}} \rightarrow \pi_{\text{C=C}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C3-OR}}$ (figura 64) que implica que el enlace C3-OR se encuentre en una posición pseudoaxial provocando mayor efecto estérico del inicialmente supuesto para un sustituyente en posición ecuatorial ⁹⁶.

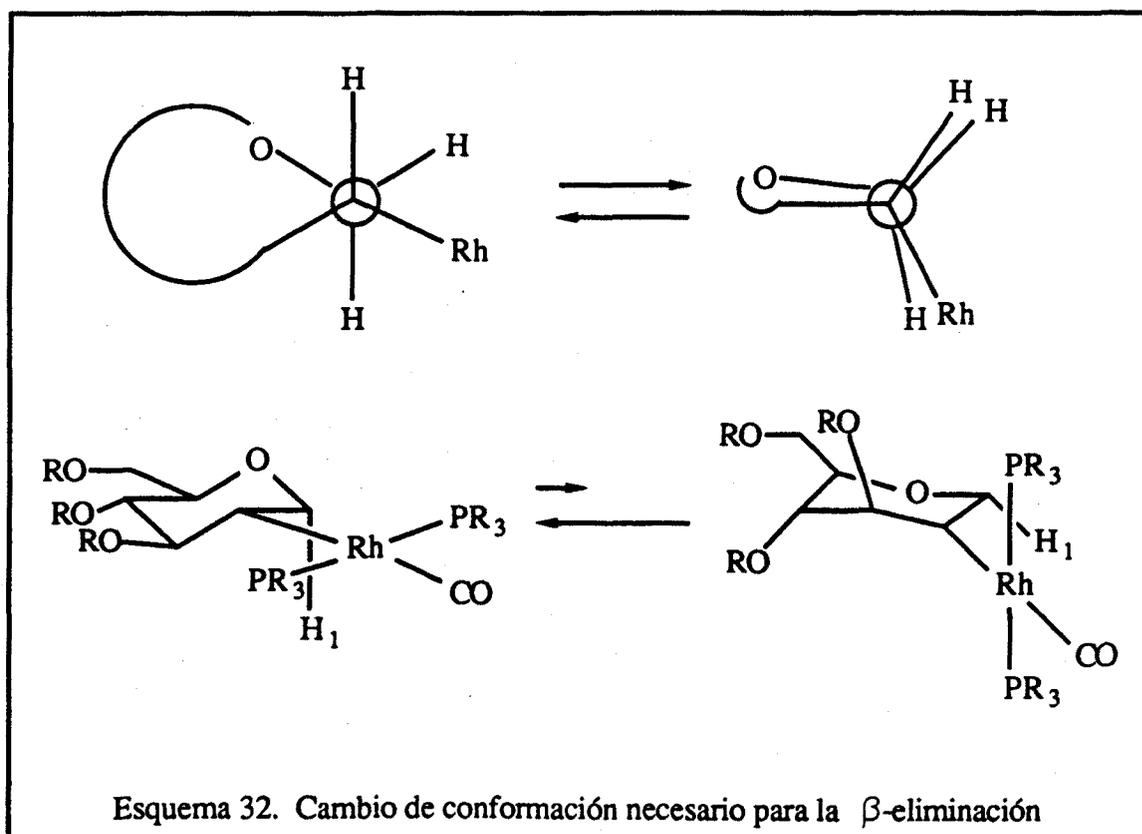


La reacción de hidroformilación de glucales utilizando el sistema precursor $[\text{Rh}(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2)(\text{COD})]_2$ **1** + 10 $\text{P}(\text{O}^t\text{BuPh})_3$ es regioselectiva introduciendo el grupo formilo en el carbono 2 del azúcar. Este resultado está de acuerdo con la fuerte polarización del doble enlace de la molécula pero, sin embargo, produce resultados inversos a los obtenidos en la hidroformilación de moléculas análogas menos sustituidas como el 3,4-dihidro-2H-pirano **21** y el 2,3-dihidrofurano **26**.

La regioselectividad observada en estas moléculas menos sustituidas, contraria a la inducida por la polarización del doble enlace, se debe a la existencia de un rápido proceso de β -eliminación de la especie Π_2 (esquema 31) que favorece la presencia de la especie Π_1 en el equilibrio previo a la inserción de monóxido de carbono.



Los resultados obtenidos con los glucales indican que este proceso de β -eliminación está defavorecido y la inserción de monóxido de carbono se realiza en la especie alquílica que se forma preferentemente (II_2).



La causa de este resultado se encuentra en el propio mecanismo de la β -eliminación. Este proceso necesita de una situación "sin periplanar" del metal y del hidrógeno a eliminar⁹⁴ (esquema 32), lo que implica un cambio conformacional de la molécula. En las moléculas no sustituidas el equilibrio conformacional se produce sin ningún problema; sin embargo, en los glucosales la conformación de la molécula viene fijada por los sustituyentes del ciclo.

No es de extrañar pues que el proceso de β -eliminación de las especies alquílicas apenas se produzca y que la regioselectividad observada se deba únicamente a la formación de la especie alquílica más estable.

Respecto a la regioselectividad, en la introducción del grupo formilo en el carbono 2 del azúcar, en función del grupo protector de los hidroxilos, los resultados muestran la siguiente tendencia: OMe > OBn > OSi(^tBuMe₂) (88, 74, 37 % respectivamente). Esta tendencia está tanto de acuerdo con la demanda estérica de los grupos protectores como con la diferente polarización del doble enlace de la molécula.

A medida que aumenta la demanda estérica del grupo protector (OMe < OBn < OSi(^tBuMe₂)) se observa una disminución de la selectividad en el compuesto con el grupo formilo en el carbono 2. Este efecto se corresponde con el hecho de que el carbono 2 está estéricamente más impedido que el carbono 1, debido a la presencia del sustituyente en el carbono 3.

Se debe también tener en cuenta que al aumentar el volumen de los grupos protectores, aumenta la tensión conformacional de la molécula. Esto supone que cada vez le sea más difícil al sustituyente del carbono 3, alcanzar la posición pseudoaxial necesaria para una óptima participación de los electrones del oxígeno del ciclo en el sistema π de la olefina, y por tanto disminuye la polarización del doble enlace.

Así, dado que la polarización del doble enlace se puede relacionar con la diferencia de desplazamientos químicos de los carbonos sp^2 de la olefina (tabla 29), la polarización del doble enlace de la molécula en función del grupo protector utilizado se puede ordenar de la siguiente manera: OMe > OBn > OSi(^tBuMe₂) ($\delta_1 - \delta_2 = 45.05, 44.76, 41.69$ ppm respectivamente). Es lógico suponer pues, que a mayor polarización del doble enlace se producirá mayor selectividad en la introducción del grupo formilo en el carbono 2 del azúcar, tal y como se observa experimentalmente.

Es decir, el aumento de los requerimientos estéricos del sustituyente del carbono 3 produce dos efectos (impedimento estérico y pérdida de polarización del doble enlace) que actúan en un mismo sentido.

En lo que respecta a la estereoselectividad del proceso, cabe destacar el hecho que se obtienen buenas estereoselectividades cuando el grupo formilo se introduce en el carbono 2 del azúcar y bajas estereoselectividades cuando lo hace en el carbono 1.

Así, para los derivados metilado, bencilado y sililado, se obtienen estereoselectividades del 88, 90 y 100 % respectivamente en el producto que sitúa el grupo formilo en el carbono 2 y en la cara opuesta al sustituyente en el carbono 3; mientras que cuando el grupo formilo se sitúa en el carbono 1, para los derivados bencilado y sililado, lo hace por la cara contraria al sustituyente del carbono 3 con unas selectividades del 50 y 64 %.

Como se ha visto anteriormente, la estereoquímica del carbono 3 es la responsable de la discriminación entre las dos caras de la molécula, lo que significa que el complejo metal- η^2 olefina (figura 60) se forma preferentemente por la cara opuesta al sustituyente del carbono 3, es decir el IA(trans). Dada la polarización de la olefina (OMe > OBn > OSi(^tBuMe₂)) este complejo evolucionará selectivamente hacia la formación del alquilo II₂(trans) (OMe, 88 %; OBn, 84 %) excepto cuando el sustituyente del carbono 3 sea suficientemente voluminoso como para desestabilizar estéricamente la formación de este alquilo, y se forme preferentemente el alquilo II₁(trans) (OSi(^tBuMe₂), 52 %).

Por otra parte la menor fracción de especie IA(cis) formada, evolucionará selectivamente en todos los casos, hacia la formación del alquilo II₁(cis), en mayor grado cuanto mayor sea la demanda estérica del sustituyente del carbono 3 (OBn, 61 %; OSi(^tBuMe₂), 100 %).

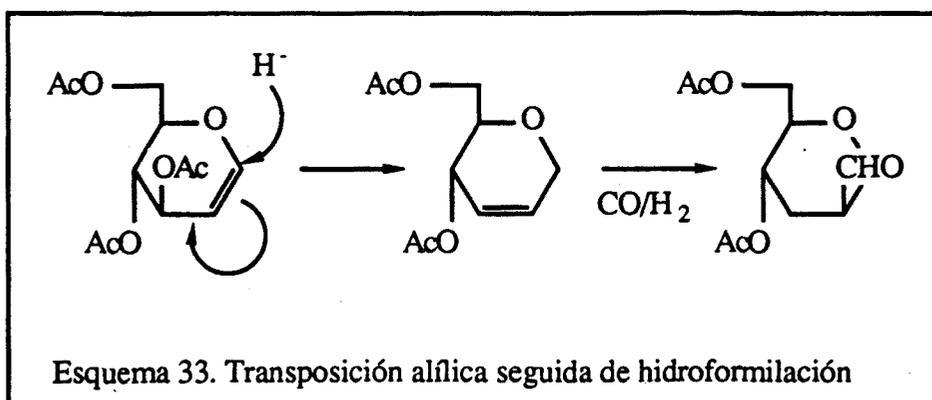
La suma de todos estos efectos implica que al aumentar la demanda estérica del sustituyente del carbono 3 del azúcar, disminuye la preferencia en la introducción del grupo formilo en el carbono 2, mientras que aumenta la preferencia por la introducción del grupo formilo por la parte contraria al sustituyente del carbono 3, primordialmente en el carbono 2, pero también en el carbono 1.

Consideración especial merece la hidroformilación del 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal. Esta reacción es regioselectiva en la introducción del grupo formilo en el carbono 2 del

azúcar con una selectividad de al menos el 70-80 %. Sin embargo, la estereoselectividad observada en los productos identificados no tiene una explicación sencilla.

Así, cuando no existe un proceso de sustitución del grupo acetato localizado en el carbono 3, se obtiene selectivamente el producto con el grupo formilo en la cara opuesta ha dicho sustituyente. Por otra parte, cuando se produce el proceso de sustitución, el grupo formilo se introduce selectivamente por la misma cara donde se encontraba el sustituyente eliminado.

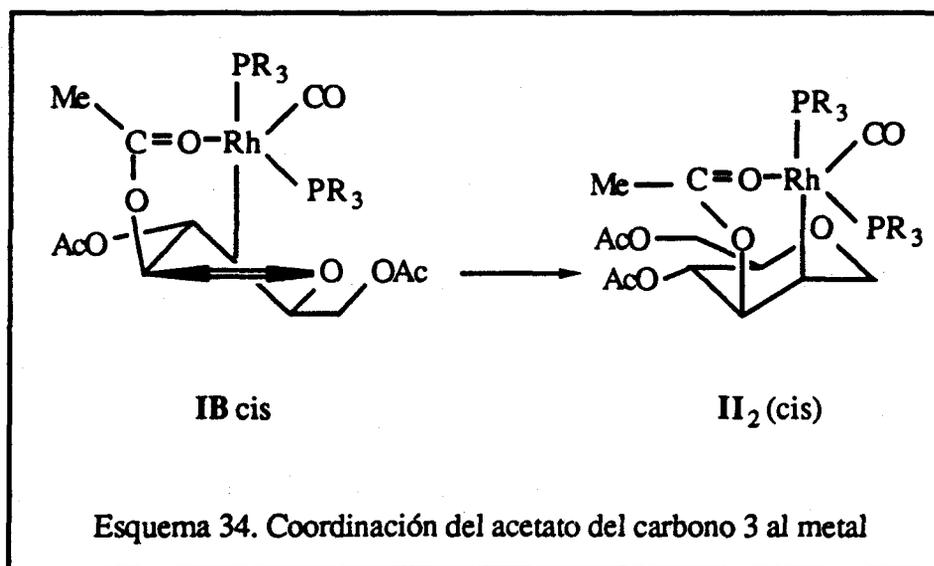
Este hecho parece indicar que la reacción de sustitución se produce previamente a la hidroformilación. Se puede considerar una transposición alílica causada por el ataque de un hidruro sobre el doble enlace (esquema 33). Sin embargo, este modelo no es capaz de explicar la estereoselectividad obsevada. La olefina producida en la transposición posee todos los sustituyentes del ciclo en posición ecuatorial, por lo que la discriminación estérica entre las dos caras no será muy grande. Por otra parte el doble enlace producido es alílico y por tanto mucho menos polarizado que el del producto de partida. No sería pues de esperar la regioselectividad observada en la introducción del grupo formilo en el carbono 2 del azúcar.



Estas consideraciones junto con la existencia de una sola olefina (el producto de partida) en las disoluciones finales de reacción, hacen que este proceso, isomerización-hidroformilación, no sea en todo caso el mayor responsable del comportamiento observado.

Más probable parece considerar las interacciones entre el metal y los grupos acetatos de la molécula. Así, cuando se produce la coordinación de la olefina al metal, el acetato en el carbono 3 puede interaccionar electrónicamente con el metal estabilizando el intermedio IB(cis) (esquema 34 y figura 60) que evolucionará preferentemente hacia la especie II₂(cis) a través del intermedio IA(cis).

La reacción continuará con la inserción de monóxido de carbono e hidrogenolisis de las especies acflicas. Es en este último paso donde probablemente se produzca la sustitución del acetato por un hidruro dando lugar al compuesto con el grupo formilo por la misma cara donde se encontraba el sustituyente eliminado.



Teniendo en cuenta los resultados obtenidos cabría preguntarse la causa de la diferente regioselectividad encontrada para los catalizadores de rodio y cobalto ⁵⁶.

En principio las altas temperaturas utilizadas para los catalizadores de cobalto (200 °C) pueden suponer una mayor facilidad de β-eliminación de las especies II₂(cis) y II₂(trans), sin embargo, deberían observarse mezclas de productos.

La razón debe encontrarse, más probablemente, en la evolución de los complejos IA(cis) y IA(trans) para producir las especies alquilicas sobre las cuales se producirá la inserción de monóxido de carbono.

Dada la mayor polarizabilidad del enlace Rh-C que la del enlace Co-C, los catalizadores de rodio discriminarán más en la formación de las especies Π_2 (cis o trans) y las Π_1 (cis o trans), es decir, son más selectivos en la formación de las especies Π_2 (cis o trans). Por otra parte dado el mayor tamaño de los orbitales del rodio, el enlace Rh-C es mayor que el del enlace Co-C, es decir, los catalizadores de cobalto serán más sensibles a los impedimentos estéricos que los de rodio y por tanto tendrán mayor preferencia por la especie Π_1 (cis o trans)⁷².

Estos dos efectos pueden explicar el porque los catalizadores de rodio producen mejores selectividades en la introducción del grupo formilo en el carbono 2 del azúcar, conduciendo a carbohidratos ramificados (2-C-sustituídos).

