



**Departament de Química Analítica i Orgànica**

**HIDROACILACIÓN INTER E INTRAMOLECULAR.  
ESTUDIO DEL SISTEMA CATALÍTICO Y APLICACIONES SINTÉTICAS**

**Xiomara Yáñez Rueda**

**Memoria para optar al grado de Doctor en Química**

**Tarragona, Enero 28 de 2005**



**DOCTORADO EN QUÍMICA DE PROCESOS Y PRODUCTOS INDUSTRIALES**

**TESIS DOCTORAL**

**HIDROACILACIÓN INTER E INTRAMOLECULAR.  
ESTUDIO DEL SISTEMA CATALÍTICO Y APLICACIONES SINTÉTICAS.**

**Como Director de la presente Tesis Doctoral certifico el cumplimiento de los  
requisitos exigidos para su defensa por parte de la doctoranda  
Xiomara Yáñez Rueda.**

**Firmado: Dr. SERGIO CASTILLÓN MIRANDA**

**Tarragona, Enero 28 de 2005**



## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Rovira y Virgili, en España y a su representante legal Sr. Rector Luis Arola Ferrer, por el Convenio de Cooperación con la Universidad de Pamplona.

A la Universidad de Pamplona, en Colombia y a su representante legal Sr. Rector Alvaro González Joves, por la Comisión de Estudios.

Al Dr. Sergio Castellón Miranda, tutor de la Tesis, por su acertada dirección y admirable ejemplo frente a cada reto científico y cada dificultad personal.

Al grupo de Organometálicos y Catálisis Homogénea dirigido por la Dra. Carmen Claver, y a la Dra. Elena Fernández, por introducirme en este fértil campo de investigación; a los profesores y compañeros del grupo por los buenos tiempos.

Al grupo de Azúcares y al grupo de Polímeros del Departamento de Química Analítica y Orgánica, a sus profesores y mis compañeros doctorandos por su cálida acogida en la última etapa de mi estancia.

Al Dr. Carles Bo, del Departamento de Físicoquímica, por su generosa colaboración con los cálculos DFT.

A Ramón Guerrero y Carmen Crespo del Servei de Recursos Científicos de la URV por su especial dedicación y oportuna colaboración.

A mi querida familia y a mis amigos de siempre por su invaluable cariño y apoyo.

A todos aquellos que me tendieron su mano e hicieron su aporte para hacer este sueño realidad.



## **DEDICATORIA**

A mi Dios  
quien me da la vida.  
A mi esposo Alfredo y  
a mis tesoros Karla Juliana y Sara,  
por el Hogar y por su infinita paciencia.





Hay tiempo para todo en la vida:  
Tiempo de nacer, tiempo de morir.  
Tiempo de derribar y tiempo de edificar.  
Tiempo de plantar y tiempo de cosechar.  
Tiempo de perder y tiempo de buscar.  
Tiempo de llorar y tiempo de reír.  
Tiempo de guerra y tiempo de paz.

**ECLESIASTÉS, Capítulo 3.**



## TABLA DE CONTENIDO

	Página
<b>0 RESUMEN</b>	
<b>1 INTRODUCCIÓN</b>	
1.1 Definición de hidroacilación	3
1.2 Origen de la hidroacilación	4
1.3 Activación del enlace Carbono-Hidrógeno (C-H)	6
1.3.1 Generalidades	6
1.3.2 Activación del enlace C-H en aldehídos	7
1.4 Hidroacilación intramolecular	9
1.4.1 Estudios mecanísticos	10
1.4.2 Aplicaciones sintéticas	19
1.5 Hidroacilación catalítica intermolecular	22
1.6 Soluciones a la descarbonilación	24
1.6.1 Ciclotmetalación	24
1.6.2 Uso de presión de etileno	32
1.6.3 Uso de presión de monóxido de carbono	32
1.6.4 Uso de vinilsilanos	33
1.6.5 Otras metodologías	34
<b>2 OBJETIVOS GENERALES</b>	39
<b>3 MONTMORILLONITA K-10 COMO CO-CATALIZADOR EN LA REACCIÓN DE HIDROACILACIÓN INTERMOLECULAR</b>	
3.1 Antecedentes	43
3.2 Generalidades sobre la Montmorillonita K-10 (MK-10)	46
3.3 Ensayos preliminares	48
3.4 Influencia de ácidos orgánicos, MK-10 acidificada y aminopiridina	56
3.5 Influencia de las condiciones de reacción	60
3.6 Influencia de la concentración del alqueno	63
3.7 Extensión de la reacción a otros sustratos	64
3.8 Capacidad de reciclaje de la MK-10	66

## **4 INFLUENCIA DEL ADITIVO CLORURO SOBRE SISTEMAS CATALÍTICOS CATIONICOS EN LA HIDROACILACIÓN INTERMOLECULAR**

<b>4.1</b>	Antecedentes	69
<b>4.2</b>	Discusión de resultados	71
4.2.1	Reacción de hidroacilación intermolecular con complejos catiónicos	71
4.2.1.1	Influencia del ligando fosfina	71
4.2.1.2	El ión cloruro como aditivo	75
4.2.1.3	Influencia del tipo de haluro	78
4.2.2	Reacción de hidroiminoacilación de alquenos	83
4.2.2.1	Influencia de las condiciones de reacción	83
4.2.2.2	Influencia del ligando fosfina	86
4.2.2.3	Influencia del tipo de aditivo	87
4.2.2.4	Algunos aportes al mecanismo de la reacción de hidroiminoacilación	89
4.2.2.4.1	Caracterización del hidruro de iminoacilo de rodio(III)	93
4.2.2.4.2	Determinación del efecto isotópico cinético	95
4.2.2.4.3	Influencia de los sustituyentes sobre el auxiliar de ciclometalación	97
4.2.2.4.4	Cálculos DFT de los intermedios de adición oxidante	99
4.2.2.5	Extensión de la reacción de hidroiminoacilación	103
4.2.2.6	Catálisis heterogenizada en hidroiminoacilación	106

## **5 HIDROACILACIÓN INTERMOLECULAR DE ALQUINOS**

<b>5.1</b>	Antecedentes	111
<b>5.2</b>	Discusión de resultados	114
5.2.1	Hidroacilación intermolecular de alquinos con diferentes ligandos	114
5.2.2	Hidroacilación intermolecular de alquinos en presencia de MK-10	117
5.2.3	Hidroiminoacilación intermolecular de 1-alquinos	120

## **6 APLICACIÓN DE LA HIDROACILACIÓN INTRAMOLECULAR EN LA SÍNTESIS DE CICLOPENTANONAS ENANTIOPURAS A PARTIR DE CARBOHIDRATOS**

<b>6.1</b>	Antecedentes	125
<b>6.2</b>	Discusión de resultados	132
6.2.1	Síntesis y caracterización de <b>36</b> a partir de D-ribosa	132
6.2.2	Síntesis y caracterización de <b>39</b> a partir de 2-desoxi-D-ribosa	138
6.2.3	Reacciones de hidroacilación intramolecular para la obtención de ciclopentanonas	140

<b>7 CONCLUSIONES</b>	147
<b>8 PARTE EXPERIMENTAL</b>	
8.1 Materiales y reactivos	153
8.2 Técnicas Analíticas	153
8.3 Métodos generales	156
8.4 Ensayos generales	160
8.5 Síntesis y caracterización de compuestos	161



## RESUMEN

La reacción de hidroacilación permite sintetizar cetonas a partir de un aldehído y de una olefina a través de la participación de un complejo organometálico con un metal de transición, el cual promueve la activación selectiva del enlace carbono-hidrógeno (C-H) del aldehído, favorece la coordinación del doble enlace y permite la posterior formación de un nuevo enlace carbono-carbono (C-C). La funcionalización del sustrato activado constituye un área de investigación intensiva explorada principalmente con complejos organometálicos de rodio.

La reacción de hidroacilación, ya sea en su versión intramolecular o intermolecular se puede aplicar de forma estequiométrica ó catalítica y también ha sido utilizada en síntesis asimétrica. La hidroacilación catalítica intramolecular de 4-pental y otros sustratos análogos para formar ciclopentanona se ha estudiado ampliamente, mientras que la hidroacilación catalítica intermolecular se ha investigado menos.

Para evitar el proceso de descarbonilación del aldehído que constituye la principal problemática de esta reacción se han desarrollado diversas metodologías, las cuales tienen como objetivo saturar la esfera de coordinación del metal para estabilizar el complejo catalítico y favorecer el rendimiento de la reacción.

La presente tesis doctoral se elabora a partir de la revisión bibliográfica que corresponde al CAPÍTULO I y los objetivos generales planteados en el CAPÍTULO II, los cuales se desarrollan a lo largo de cuatro ejes centrales de investigación, cuyos resultados se discuten en los CAPÍTULOS III, IV, V y VI.

El CAPÍTULO III expone los resultados obtenidos para la reacción de hidroacilación catalítica intermolecular con un auxiliar de ciclometalación y sistemas catalíticos neutros, a partir de la optimización de un método nuevo que promueve la economía atómica en esta reacción, el cual disminuye el número de reactivos e intermedios y permite reciclar uno de los co-catalizadores, la Montmorillonita K-10 (MK-10).

En el CAPÍTULO IV se presenta un estudio sistemático sobre la utilización de sistemas catalíticos catiónicos en la reacción global de hidroacilación catalítica intermolecular y en la reacción particular de hidroiminoacilación catalítica intermolecular. Se demuestra la influencia del ión cloruro en el aumento de los porcentajes de conversión de la reacción y se realizan algunos aportes sobre el estudio del mecanismo.

En el CAPÍTULO V se muestran los resultados obtenidos sobre una nueva propuesta para orientar la regioselectividad y estereoselectividad en la hidroacilación catalítica de alquinos con el aumento del ángulo cónico del ligando fosfina en el sistema catalítico neutro y se explora la influencia de la Montmorillonita K-10 (MK-10) en dicha reacción.

En el CAPÍTULO VI se lleva a cabo por primera vez la aplicación de la reacción de hidroacilación catalítica intramolecular en la síntesis de carbociclos de cinco miembros, en este caso, ciclopentanonas enantiopuras, utilizando como sustratos de partida pentofuranósidos que han sido previamente modificados hasta convertirlos en sustratos análogos del 4-pentenal.

El CAPÍTULO VII resume las principales aportaciones y conclusiones obtenidas, acerca del estudio sistemático realizado sobre la reacción catalítica de hidroacilación, en sus versiones intermolecular e intramolecular.

El CAPÍTULO VIII recopila la Parte Experimental, la cual incluye la síntesis y la caracterización de compuestos, así como, los métodos, las técnicas analíticas y los ensayos generales utilizados para desarrollar y sustentar con la debida rigurosidad científica el presente trabajo de investigación doctoral.







## CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1	Definición de hidroacilación	3
1.2	Origen de la hidroacilación	4
1.3	Activación del enlace Carbono-Hidrógeno (C-H)	6
1.3.1	Generalidades	6
1.3.2	Activación del enlace C-H en aldehídos	7
1.4	Hidroacilación intramolecular	9
1.4.1	Estudios mecanísticos	10
1.4.2	Aplicaciones sintéticas	19
1.5	Hidroacilación catalítica intermolecular	22
1.6	Soluciones a la descarbonilación	24
1.6.1	Ciclometalación	24
1.6.2	Uso de presión de etileno	32
1.6.3	Uso de presión de monóxido de carbono	32
1.6.4	Uso de vinilsilanos	33
1.6.5	Otras metodologías	34

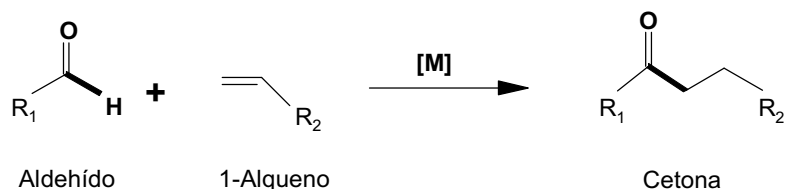


---

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 Definición de hidroacilación

Se conoce como hidroacilación a la reacción que tiene lugar entre un aldehído y un alqueno para producir una cetona actuando un complejo organometálico como catalizador (Esquema 1.1).



Esquema 1.1

La reacción de hidroacilación resulta un proceso catalítico de gran interés sintético, no sólo por su aplicación en la producción de cetonas, sino porque combina con éxito, tanto la activación del enlace carbono-hidrógeno (C-H), como la formación del enlace carbono-carbono (C-C), sin que se produzca pérdida de átomos.

El nombre de hidroacilación<sup>1</sup> se deriva de la analogía que presenta con el nombre de hidroformilación. Aunque se trata de dos reacciones diferentes, la semejanza radica en que en el caso de la reacción de hidroformilación tiene lugar la adición a un alqueno, de hidrógeno y un grupo formilo para generar aldehídos, mientras que en el caso de la reacción de hidroacilación se adicionan al alqueno, hidrógeno y un grupo acilo para generar cetonas.

---

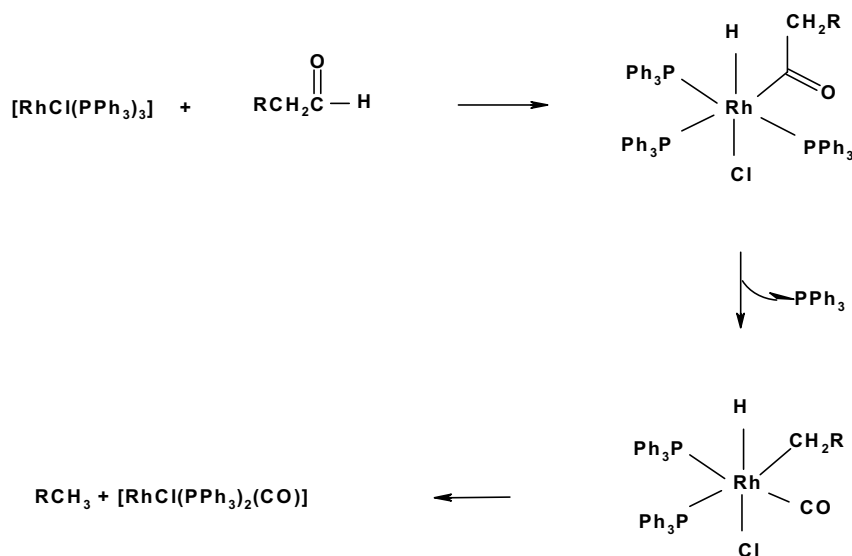
<sup>1</sup> a) Schwarts, J.; Cannon, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 472. b) Pino, P.; Placenti, F.; Bianchi, M. *Organic Synthesis via Metal Carbonyls*, Vol. 2. Wiley, New York: **1977**, pp. 215-228.

## 1.2 Origen de la hidroacilación

La reacción de hidroacilación de alquenos catalizada por un metal de transición tiene su origen en la observación inicial realizada por Tsuji y Ohno<sup>2</sup> sobre la descarbonilación del grupo aldehído, la cual se produce en presencia del complejo organometálico clorotris(trifenilfosfina) de rodio(I) [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], denominado sistema catalítico de Wilkinson en honor a su descubridor.<sup>3</sup>

La versatilidad de la aplicación del sistema catalítico de Wilkinson se relaciona con el hecho de que en solución puede disociar algunos de sus ligandos para producir especies tricoordinadas, las cuales presentan vacantes coordinativas que favorecen la coordinación de los sustratos.<sup>4</sup>

En el proceso de descarbonilación de un aldehído, el catalizador de Wilkinson activa el enlace C-H de este grupo funcional para formar el complejo hidruro de acilrodio. A partir de éste intermedio, se puede originar el complejo rodio carbonilo, que resulta catalíticamente inactivo, el cual evoluciona hacia la formación del alcano mediante una eliminación reductora, completando así la descarbonilación del aldehído (Esquema 1.2).



Esquema 1.2

<sup>2</sup> Tsuji, J.; Ohno, K. *Synthesis* **1967**, 1, 157.

<sup>3</sup> Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, F. H.; Wilkinson, G.J. *Chem. Soc. A.* **1966**, 1711.

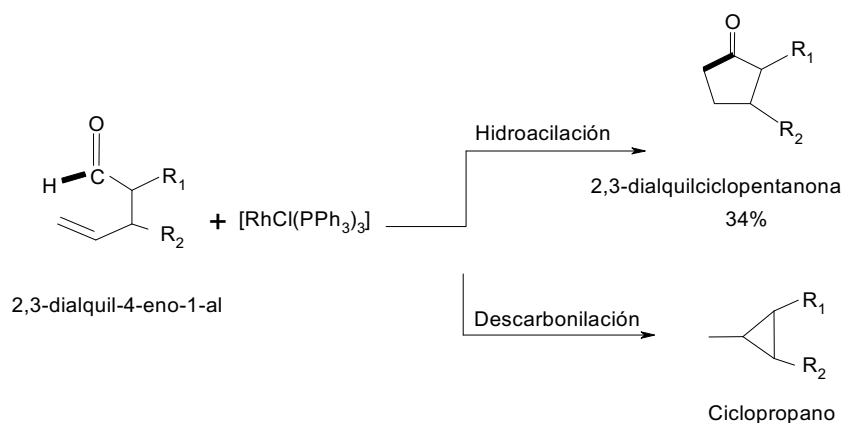
<sup>4</sup> Jardine, F. H. *Prog. Inorg. Chem.* **1981**, 28, 63.

Aunque en sus comienzos el catalizador de Wilkinson resultó eficaz para la descarbonilación de aldehídos, más adelante quedó establecido que este proceso constituye la principal problemática de la reacción de hidroacilación. Por consiguiente, se procedió a estudiar su mecanismo para prevenir que dicho proceso fuera competitivo frente a la reacción de hidroacilación.

En 1972 Sakai y col.<sup>5</sup> describieron por primera vez la reacción de hidroacilación intramolecular en su versión estequiométrica. Mientras buscaban un nuevo camino de síntesis para obtener prostaglandinas y mientras investigaban condiciones más suaves para una de las etapas de ciclación descubren la reacción de hidroacilación intramolecular, en la cual el sistema catalítico neutro de Wilkinson convierte el sustrato 2,3-dialquil-4-penten-1-al en el producto 2,3-dialquilociclopentanona, con rendimientos que oscilan entre el 17 y el 34%, los cuales dependen del tipo de sustituyente alquilo (Esquema 1.3).

En las condiciones del experimento de Sakai, en ninguno de los casos descritos se logró detectar el respectivo alcano, producto del correspondiente proceso de descarbonilación, de acuerdo con la reacción de Tsuji.

Por el contrario, los autores describieron que junto con las ciclopentanonas se encuentran algunos compuestos derivados del ciclopropano, los cuales también se consideran productos de descarbonilación<sup>6</sup> (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

<sup>5</sup> Sakai, K.; Ide, J.; Oda, O.; Nakamura, N. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 1287.

<sup>6</sup> Sakai, K.; Oda, O. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4375.

### 1.3 Activación del enlace Carbono-hidrógeno (C-H)

Desde el punto de vista de la síntesis orgánica y de la química inorgánica, la activación de enlaces C-H<sup>7</sup> mediante complejos con metales de transición ha atraído durante los últimos años la atención de los investigadores en catálisis homogénea y química organometálica, por su relevante aplicación en la formación de nuevos enlaces C-C<sup>8</sup>.

#### 1.3.1 Generalidades

Los investigadores se han centrado en aquellos procesos químicos catalizados por metales de transición que se puedan lograr en una sola etapa, combinando factores como economía y eficiencia. Dos de los metales de transición más usados han sido el paladio (Pd) y el rutenio (Ru), seguidos muy de cerca por el rodio (Rh). Así por ejemplo, el rutenio ha demostrado su eficacia en la activación C-H de arenos, el paladio en procesos catalíticos con intermedios ciclometalados y el rodio en reacciones de acoplamiento, tras la activación del enlace C-H.<sup>9</sup>

El desarrollo de sistemas catalíticos con metales de transición para la activación de enlaces C-H representa uno de los mayores desafíos de la química moderna, así como el estudio mecanístico de estas reacciones en las que el metal está directamente involucrado en la rotura del enlace C-H.<sup>10</sup>

De acuerdo con Trost<sup>11</sup>, la habilidad de los complejos de metales de transición para activar las moléculas orgánicas permite que los procesos sintéticos puedan desarrollarse con un alto grado de economía atómica. Otro de los objetivos actuales está en lograr procesos con sistemas catalíticos que puedan ser separados y reutilizados. De esta forma, se han obtenido resultados prometedores tras la inmovilización de estos sistemas, ya sea en soportes orgánicos e inorgánicos, o ya sea trabajando con sistemas bifásicos.

---

<sup>7</sup> Brookhart, M.; Green, M. L. H. *J. Org. Chem.* **1983**, 250, 395.

<sup>8</sup> Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1698.

<sup>9</sup> Murai, S.; Kakuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, 366, 529.

<sup>10</sup> Shilov, A. E. Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879.

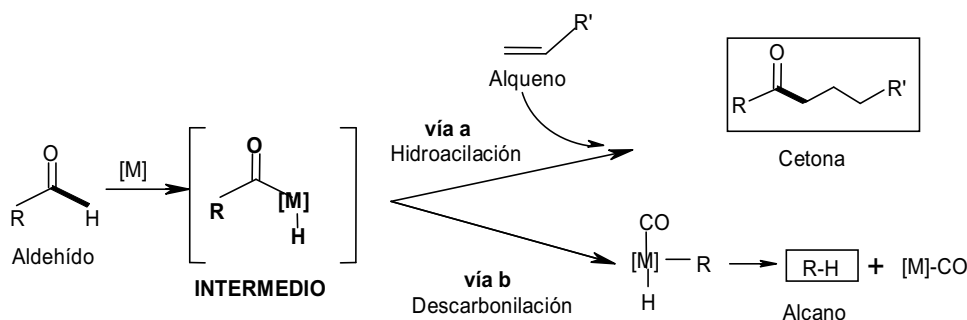


### 1.3.2 Activación del enlace C-H en aldehídos

El átomo de hidrógeno del grupo funcional aldehído se considera químicamente inerte con relación a la activación C-H, pero el desarrollo de complejos organometálicos con metales de transición como rutenio, rodio y níquel, entre otros, han resultado exitosos en este proceso.<sup>12</sup>

Uno de los primeros complejos utilizados ha sido el catalizador de Wilkinson, el cual a temperatura ambiente descarbonila un aldehído como resultado de la activación del enlace C-H.<sup>13</sup> La activación con sistemas catalíticos de rodio(I) en procesos de descarbonilación de aldehídos<sup>14</sup> ha permitido un número importante de aplicaciones sintéticas<sup>15</sup> incluyendo la introducción estereoselectiva de grupos metilo en síntesis de productos naturales.<sup>16</sup>

La activación del enlace C-H del aldehído mediante complejos de rodio<sup>17</sup> e iridio<sup>18</sup> ha sido muy estudiada por su relevancia en síntesis orgánica.<sup>19</sup> A partir de la activación del enlace C-H del aldehído se produce el intermedio hidruro de acilrodio, del cual, de acuerdo con las condiciones de reacción, se pueden generar uno ó dos de los procesos siguientes: En primer lugar, la esperada reacción de hidroacilación que culmina con la producción de una cetona (vía a, del Esquema 1.4), o en segundo lugar, el indeseado proceso de descarbonilación, el cual conlleva por un lado, la formación del complejo rodicarbonilo y por otro, la producción del alcano que se deriva del correspondiente aldehído (vía b, del Esquema 1.4).



Esquema 1.4

<sup>11</sup> Trost, B. M.; Imi, K.; Davies, I. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 119, 5371.

<sup>12</sup> Lim, Y.-G.; Kim, Y.-H; Kang, J. -B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2267.

<sup>13</sup> O'Connor, J. M.; Ma, J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5075.

<sup>14</sup> Walborsky, H. M.; Allen, L. E. *J. Amer. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5465.

<sup>15</sup> Dawson, D. J.; Ireland, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1899.

<sup>16</sup> Ireland, R. E.; Pfister, G. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2145.

<sup>17</sup> Jun, C.-H.; Kang, J.-B.; Kim, J.-Y. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 458, 193.

<sup>18</sup> Rauchfuss, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1047.

La versatilidad de la reacción catalítica de hidroacilación intramolecular o intermolecular se refleja en los siguientes ejemplos.

En la reacción A, del Esquema 1.5, una transposición del tipo Claisen que precede a la reacción de hidroacilación catalítica intramolecular permite la síntesis de una ciclopentanona  $\beta$ -disustituída con un rendimiento del 74%, según las investigaciones del grupo de Eilbracht<sup>20</sup> y Sattelkau<sup>21</sup>.

Kondo y col.<sup>22</sup> describieron que la hidroacilación intermolecular de un sustrato estéricamente impedido como el ciclohexeno utilizando sistemas catalíticos basados en rutenio, genera el producto con un rendimiento de en torno al 50 % (reacción B, del Esquema 1.5)

Un caso especial desde el punto de vista sintético, se presenta en la reacción C del Esquema 1.5, donde se muestra una novedosa hidroacilación intermolecular entre dienos y ácido fórmico. Un complejo catalítico de paladio permite la activación quimioselectiva del enlace C-H del ácido fórmico para producir un 57% del correspondiente ácido.<sup>23</sup>

En la reacción D del Esquema 1.5, se muestra una reacción de hidroacilación intramolecular asimétrica. En ella, a partir de un aldehído  $\gamma,\delta$ -insaturado y un sistema catalítico de rodio con un ligando fosfina bidentado quiral se obtiene una ciclopentanona con un rendimiento del 95% y un exceso enantiomérico del 95%.<sup>24</sup>

De forma general y de acuerdo con los anteriores ejemplos, se ha observado que mientras unos grupos<sup>25</sup> se han dedicado a optimizar la versión intramolecular de la reacción catalítica de hidroacilación, en especial la síntesis asimétrica, otros grupos<sup>26</sup> han desarrollado numerosas aplicaciones de la versión intermolecular.

---

<sup>19</sup> Bergman, R. G.; Luecke, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11538.

<sup>20</sup> Eilbracht, P.; Germeier, A.; Lennartz, D.; Huber, T. *Synthesis* **1995**, 330.

<sup>21</sup> Sattelkau, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1905.

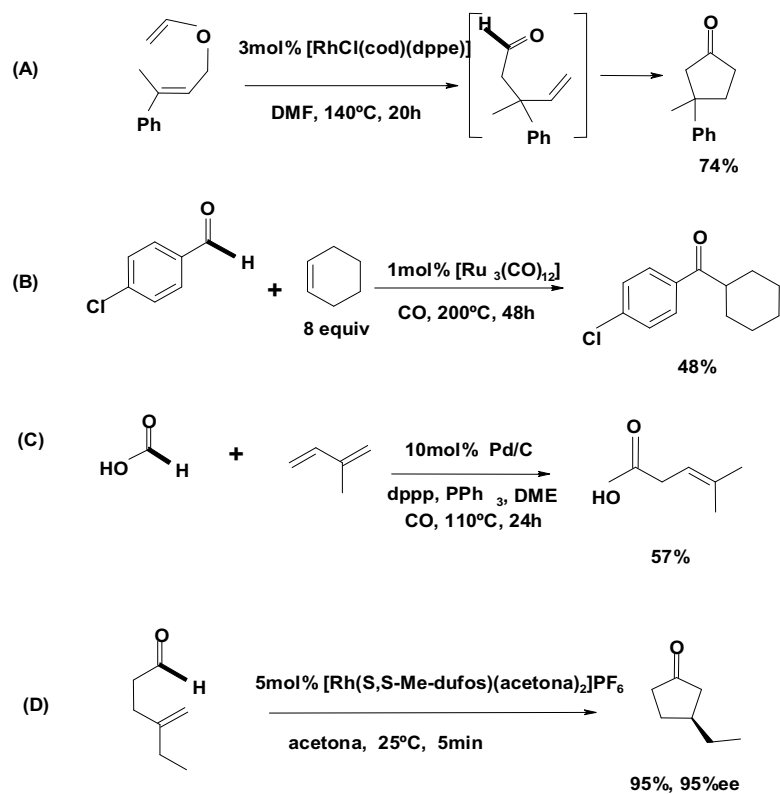
<sup>22</sup> Kondo, T.; Akasome, M.; Tsuji, Y.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1286.

<sup>23</sup> Vasapollo, G.; Somasunderam, A.; ElAli, B.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6203.

<sup>24</sup> Taura, Y.; Tanaka, M.; Wu, X.-M.; Funakoshi, K.; Sakai, K. *Tetrahedron* **1991**, 47, 4879.

<sup>25</sup> a) James, B. R.; Young, C. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1215. b) James, B. R.; Young, C. G. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 321.

<sup>26</sup> a) Isnard, P.; Denise, B.; Sneed, R. P. A.; Cognion, J. M.; Dirual, P. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 240, 285. b) Okano, T.; Kobayashi, T.; Konishi, H.; Kiji, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4967.



Esquema 1.5

#### 1.4. Hidroacilación intramolecular

A partir de las observaciones de Sakai, quien sugirió la posibilidad de que el proceso de hidroacilación catalítica intramolecular se viera favorecido por la inserción de una olefina frente a la descarbonilación, se han realizado diversos estudios utilizando el sustrato 4-pentalal y sustratos análogos, con el fin de optimizar la reacción catalítica (Esquema 1.6).



Esquema 1.6

En los últimos 30 años, numerosos grupos han investigado sobre sistemas catalíticos que permitan aumentar los rendimientos de la reacción y que supriman la rápida formación del complejo carbonilrodio inactivo, producto de la descarbonilación.

Larock y col.<sup>27</sup> han examinado el horizonte sintético de la reacción variando los sustituyentes sobre el esqueleto carbonado del 4-pental y los ligandos monofosfina sobre el sistema catalítico neutro, concluyendo que los sustratos con sustituyentes en los carbonos 2 y 5 producen los rendimientos más bajos y que la relación Rh/Ligando (1:2), cuando se utilizan ligandos más básicos que la trifenilfosfina, como la tri-*p*-tolilfosfina, la tri-*p*-metoxifenilfosfina y la tri-*p*-N,N-dimetilfenilfosfina proporcionan los mayores rendimientos.

Por otro lado, el grupo de Sakai<sup>28</sup> ha centrado sus esfuerzos en mejorar los resultados de la reacción asimétrica utilizando sistemas catalíticos neutros y catiónicos y variando los ligandos quirales y concluyen que los rendimientos están en dependencia del tipo de sustrato utilizado.

#### 1.4.1 Estudios mecanísticos

El grupo de Miller ha realizado estudios mecanísticos, en los cuales marca con deuterio el sustrato para observar su comportamiento frente al sistema catalítico de Wilkinson, a temperatura ambiente, analizando la localización del isótopo sobre el esqueleto carbonado en el producto final.

Los resultados muestran que la ciclación del 4-hexenal-1-*d* ocurre por una coordinación *syn* del enlace rodio-deuterio en el enlace olefínico para generar el intermedio A, el cual retiene la configuración del sustrato, (Esquema 1.7). De aquí se podría establecer que la etapa de inserción debe ser más rápida que la etapa de descarbonilación.<sup>29</sup>

Los autores también consideran que la etapa final irreversible corresponde a la eliminación reductora, a partir del intermedio B, un metalociclo de 6 miembros (Esquema 1.7).

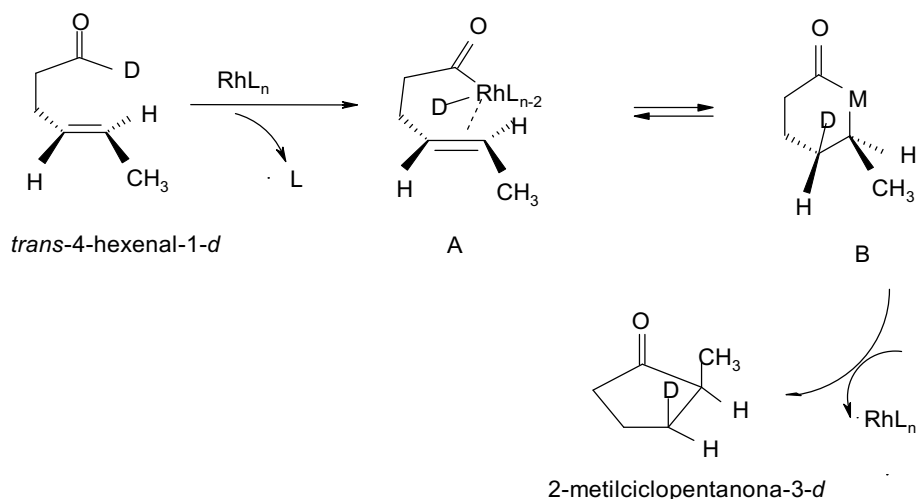
A través de este intermedio de rodiociclohexanona se favorece un rápido acoplamiento carbono-carbono (C-C), el cual permite generar el producto final deseado, la ciclopentanona.

---

<sup>27</sup> Larock, R. C.; Oertle, K.; Potter, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 190.

<sup>28</sup> a) Taura, Y.; Tanaka, M.; Funakoshi, K.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6349. b) Tanaka, M.; Imai, M.; Fujio, M.; Sakamoto, M.; Takahashi, M.; EtoKato, Y.; Wu, X. M.; Funakoshi, K.; Sakai, K.; Suemune, H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5806.

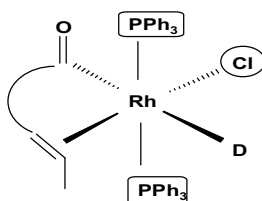
<sup>29</sup> Campbell, R. E.; Miller, R. G. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 186, C-27.



Esquema 1.7

En otro estudio, Miller y col.<sup>30</sup> han propuesto que la formación del nuevo enlace C-C se favorece si este enlace tiene una orientación *cis* al enlace carbono-rodio (C-Rh) en un intermedio correspondiente a un complejo octaédrico (Esquema 1.8).

Los autores también han establecido que los intermedios de rodio tienen los ligandos fosfina ( $\text{PPh}_3$ ) en posiciones *trans* uno de otro y consideran necesaria la coordinación de un átomo de cloro (Cl), de forma análoga a lo observado en los experimentos de Stille<sup>31</sup> sobre la descarboxilación de cloruros de acilo.



Esquema 1.8

Además, el grupo de Miller ha determinado el efecto isotópico cinético para la reacción de hidroacilación intramolecular a partir de una mezcla equimolecular del sustrato deuterado y sin deuterar frente al complejo de Wilkinson, a 24 °C. La comparación de la composición isotópica del producto cuando la conversión es del 21% permite establecer unos valores de ( $k_H/k_D$ ) entre 1.3 y 1.5, comentando que valores inferiores a 2 se relacionan con una etapa de adición oxidante rápida.

<sup>30</sup> Campbell, R. E.; Lochow, C. F.; Vora, K. P.; Miller, R. G.J. *Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5824.

<sup>31</sup> Lau, K. Y.; Becker, Y.; Huang, F.; Baenziger, N.; Stille, J. K.J. *Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 566.

De igual manera, experimentos análogos de Milstein<sup>32</sup> establecen que dicho valor del efecto isotópico cinético indica que la etapa determinante de la velocidad se asocia con la etapa final de eliminación reductora, la cual transcurre a través de un mecanismo que involucra una lenta disociación del ligando fosfina *trans* al hidruro a partir del hidruro de *cis*-acilrodio, intermedio que ha logrado aislar.

Por otra parte, Bosnich<sup>33</sup> ha realizado estudios de intercambio de deuterio teniendo presente que no ha sido posible detectar todos los intermedios del mecanismo de hidroacilación catalítica intramolecular. Utilizando como sustrato deuterado 4-pentenal-1-*d* frente a los sistemas catalíticos  $[\text{Rh}(\text{dppe})]_2(\text{ClO}_4)_2$  donde dppe es Bis(difenilfosfino)-etano y  $[\text{Rh}(\text{quirafos})]_2(\text{ClO}_4)_2$  donde quirafos es (2*S*,3*S*)-Bis(difenilfosfino)-butano, detectaron que en el 4-pentenal remanente se encontraba deuterio en todas las posiciones del mismo (ver compuestos D, L, I y P en el Esquema 1.9). Ello permite determinar que durante el proceso catalítico el sustrato participa en procesos de inserción y eliminación, los cuales justifican la existencia de diferentes vías de isomerización (Esquema 1.9).

Estos resultados también permiten concluir que la activación del enlace carbono-hidrógeno (C-H) seguida por la inserción de la olefina en el intermedio hidruro resultan más rápidas que la etapa final de eliminación reductora y acoplamiento carbono-carbono (C-C).

Las relocalizaciones del deuterio sobre el sustrato se producen en etapas intermedias que son reversibles y que ocurren antes de la etapa final irreversible. El extraordinario intercambio de deuterio conocido como "scrambling" indica que el mecanismo catalítico es complejo y que se generan numerosos intermedios antes de la formación del deseado producto final (Esquema 1.9).

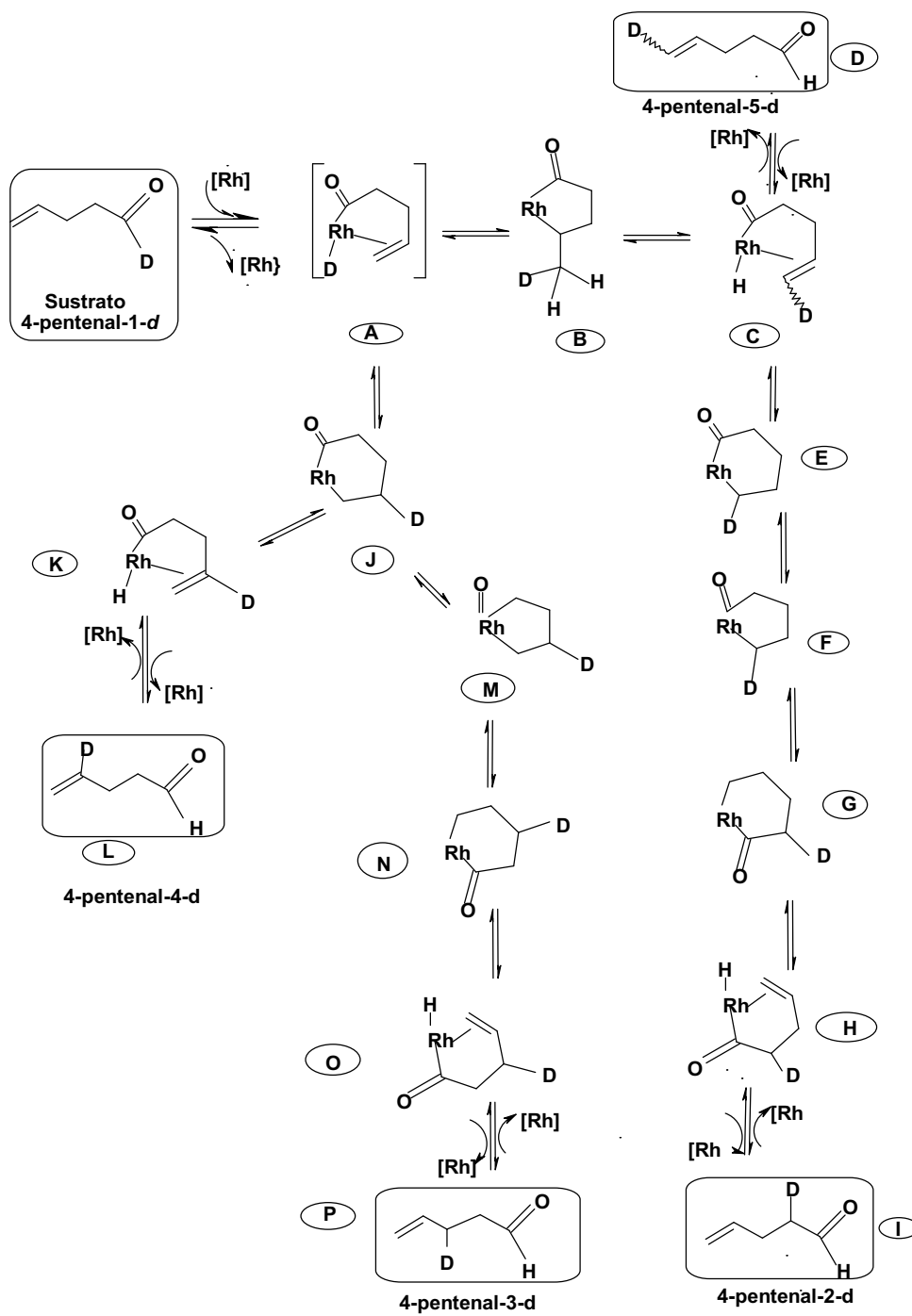
El intermedio A en el Esquema 1.9, corresponde a un complejo deuterado de acilalquilo de rodio donde el metal se encuentra coordinado al enlace olefínico. A partir de este intermedio se inician diferentes vías de isomerización a través de la secuencia de inserción/ $\beta$ -eliminación. Si la inserción del deuterio (*d*-1) se realiza en el carbono-4 resulta favorecida la formación de especies intermedias de rodio-ciclohexanona correspondientes con los intermedios J y N (Esquema 1.9) a través de los cuales se forman los subproductos 4-pentenal-4-*d* (L) y 4-pentenal-3-*d* (P) por eliminación reductora.

Si la inserción del deuterio (*d*-1) se hace sobre el carbono-5 se obtiene el intermedio B, a partir del cual se pueden generar las rodio-ciclohexanonas E y G (Esquema 1.9), las cuales permiten la producción de los isómeros del sustrato de partida, correspondientes a los compuestos 4-pentenal-5-*d* (D) y 4-pentenal-2-*d* (I).

---

<sup>32</sup> Milstein, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1357.

<sup>33</sup> Fairlie, D. P.; Bosnich, B. *Organometallics* **1988**, *7*, 946.



Esquema 1.9

Fairlie y Bosnich<sup>34</sup> han recopilado numerosos datos sobre la hidroacilación intramolecular de una amplia variedad de sustratos análogos al 4-pentenal usando el sistema catalítico catiónico  $[\text{Rh}(\text{difosfina})_2(\text{ClO}_4)_2]$ , los cuales han permitido concluir que a diferencia de las reacciones que usan el sistema catalítico neutro de Wilkinson, cuando la hidroacilación intramolecular se efectúa con sistemas catiónicos no se generan productos derivados del ciclopropano, característicos de la descarbonilación de aldehídos cuando se utilizan sistemas catalíticos neutros.

Por otra parte, los autores han determinado que los rendimientos son muy bajos o pueden llegar a ser nulos cuando en la hidroacilación catalítica intramolecular se utilizan sustratos que presentan sustituyentes en las posiciones 2; en 2, 2; en 2, 3 y en la posición 5, probablemente porque ejercen un impedimento estérico que incide en la formación del producto final deseado, correspondiente a la ciclopentanona.

Más adelante, Bosnich<sup>35</sup> postuló que la hidroacilación catalítica intermolecular no era favorable con el sistema catalítico neutro de Wilkinson porque las velocidades de reacción de las etapas de la descarbonilación son mucho más rápidas en relación con las velocidades de inserción de la olefina.

También logró establecer que los grupos acilo son menos estables cuando están en posición *trans* a los ligandos fosfina, cuando se utilizan complejos catalíticos catiónicos. De esta manera, considera que los complejos de rodio(I) del tipo que se observa en el complejo A, (Esquema 1.10), pueden suprimir la descarbonilación de aldehídos, cuando S equivale a un disolvente poco coordinante, como la acetona o el diclorometano.

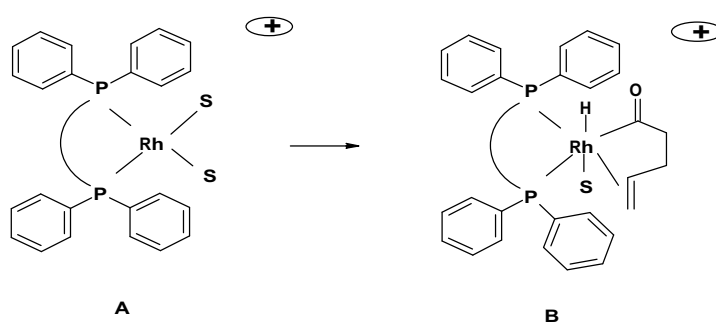
El autor relaciona la eficiencia de los sistemas catalíticos catiónicos con la rápida coordinación y descoordinación de las moléculas del disolvente y con la disponibilidad de vacantes de coordinación en estos sistemas, que permiten acomodar los tres grupos que participan en el proceso catalítico: el hidruro, el acilo y la olefina, de acuerdo con el intermedio B, (Esquema 1.10). Cuando las vacantes de coordinación en el complejo octaédrico están ocupadas por disolventes con elevada capacidad de coordinación, por ejemplo, el acetonitrilo, la formación de los intermedios es dependiente de la velocidad de disociación de estas moléculas.

---

<sup>34</sup> Fairlie, D. P.; Bosnich, B. *Organometallics* **1988**, 7, 946.

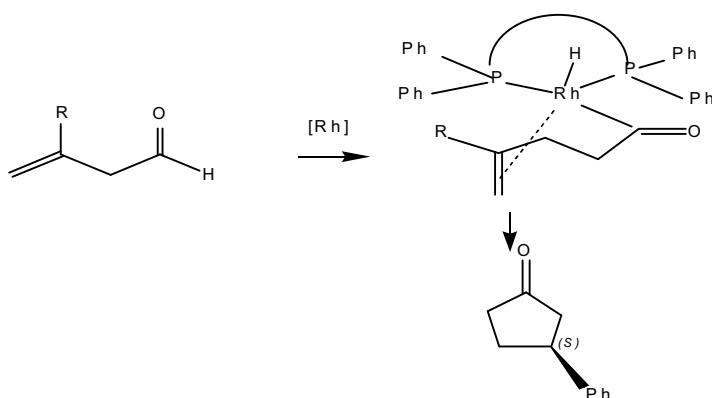
<sup>35</sup> Bosnich, B. *Acc. Chem. Rev.* **1998**, 31, 667.





Esquema 1.10

Además, Bosnich ha propuesto un modelo con el fin de racionalizar la enantioselectividad, de acuerdo con los excelentes resultados obtenidos<sup>36</sup> con excesos enantioméricos (ee) del 99 %, cuando utilizó un sistema catalítico catiónico con la difosfina quiral (*S*)-BINAP, donde BINAP es 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y el sustrato 4-alkil-4-pental para producir la (*S*)-ciclopentanona. El modelo establece que el enantiómero que prevalece procede por la ruta indicada (Esquema 1.11).



Esquema 1.11

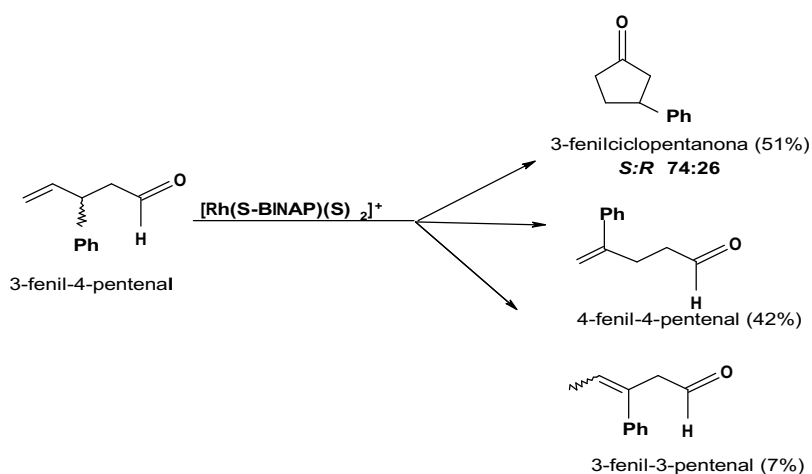
El estudio mecanístico de Bosnich concluye que la distinción por parte del sistema catalítico entre la cara pro-*R* o pro-*S* de la olefina proquiral es la clave de la enantioselectión, y que la naturaleza del disolvente y de los sustituyentes alquilo (*R*) sobre el sustrato ejercen una influencia importante sobre la enantioselectividad.

<sup>36</sup> Barnhart, R. W.; Wang, X.; Noheda, P.; Bergens, S. H.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1821.

De esta manera, se establece que la enantioselectividad está determinada por una mezcla de velocidades, tanto las que tienen que ver con la formación de los diastereoisómeros intermedios como las que determinan la etapa de eliminación reductora.

Barnhart y Bosnich<sup>37</sup> han observado, en un experimento sobre resolución cinética catalítica, que a partir de una mezcla racémica de 3-fenil-4-pental, cuando se utiliza el catalizador quiral  $[\text{Rh}((S)\text{-BINAP})]^{+}$ , en diclorometano, a 25°C, se obtiene no sólo la formación diastereoselectiva del producto esperado (*S*)- $\beta$ -fenilciclopentanona, con un rendimiento del 51 % y una relación de enantiómeros del 74 %, sino también la producción diastereoselectiva del 42 % del compuesto 4-fenil-4-pental y además un 7% del 3-fenil-3-pental, que se forma por isomerización del doble enlace (Esquema 1.12).

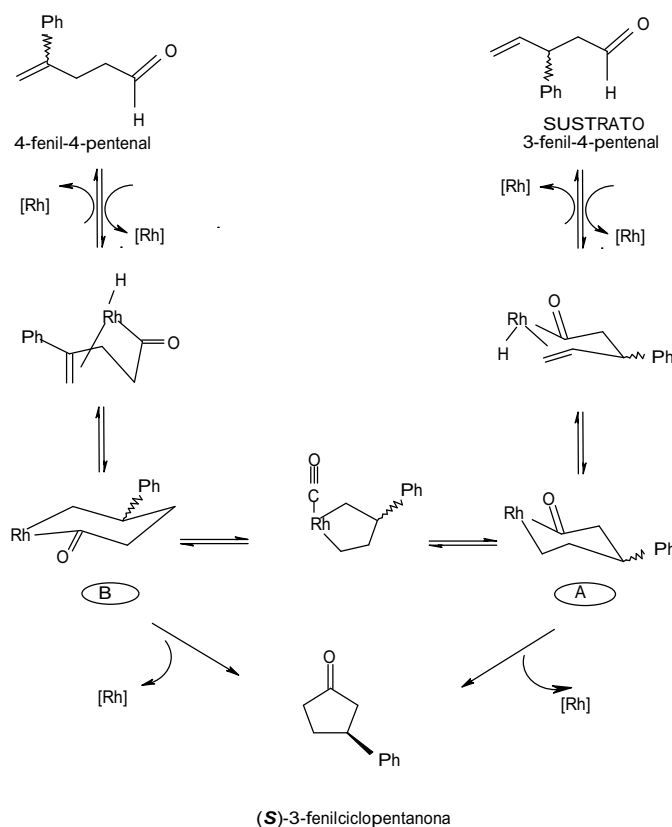
Los isómeros 4-fenil y 3-fenil-4-pental se obtienen por etapas reversibles de coordinación/descoordinación, previas a la formación del producto final, las cuales si estuvieran en equilibrio darían los mismos (*ee*). De esta manera, la síntesis asimétrica no está gobernada por una única etapa enantioselectiva sino por etapas reversibles que involucran varios intermedios.



Esquema 1.12

En este contexto, el producto final se forma por eliminación reductora de uno de los dos metalociclos intermedios de seis miembros (A y/o B), (Esquema 1.13).

<sup>37</sup> Barnhart, R. W.; Bosnich, B. *Organometallics* **1995**, 14, 4343.



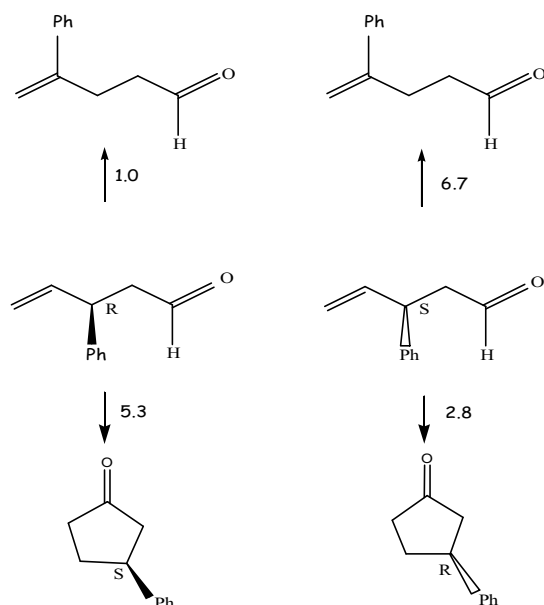
Esquema 1.13

Las constantes de velocidad relativas para la resolución cinética inicial del racemato indican que los dos enantiómeros reaccionan en diferente proporción para producir las dos ciclopentanonas quirales y el producto aquiral 4-fenil-4-pentenal.

La amplificación cinética en la formación del producto final (S)-β-3-fenilciclopentanona está controlada por la rápida conversión catalítica (aproximadamente 7 veces mayor) del (R)-3-fenil-4-pentenal al producto final (S) y por la rápida conversión del (S)-3-fenil-4-pentenal al 4-fenil-4-pentenal. Las diferencias en los valores indican que los intermediarios catalíticos se forman selectivamente (Esquema 1.14).

Barnhart y Bosnich<sup>38</sup> atendiendo a las evidencias obtenidas en la hidroacilación intramolecular enantioselectiva, indican que los efectos electrónicos pueden controlar la trayectoria de la reacción pero los efectos estéricos determinan la discriminación quiral, que al final puede ser influenciada por otros factores que no se identifican fácilmente y que reflejan la estabilidad termodinámica relativa de los diastereoisómeros.

<sup>38</sup> Barnhart, R. W.; McMorran, D. A.; Bosnich, B. *Chem. Commun.* **1997**, 589.



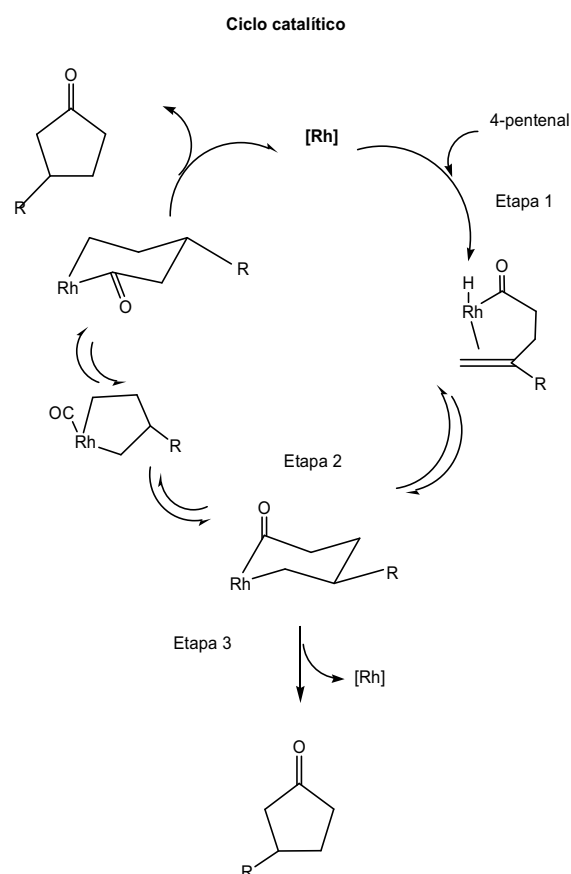
Esquema 1.14

Hoy en día, la estabilidad termodinámica relativa puede ser medida de forma aproximada por medios computacionales y puede correlacionarse con las energías de los estados de transición. Hasta el momento estas correlaciones energéticas todavía no se han realizado para la reacción de hidroacilación.

En lo que hace referencia al mecanismo propuesto por los grupos de Barnhart y Bosnich se ha podido establecer que guarda semejanza con las consideraciones mecanísticas expuestas por Milstein y col.<sup>39</sup>

Los grupos de Bosnich y Miller han coincidido en proponer un ciclo catalítico con tres etapas básicas: Una etapa inicial rápida de adición oxidante, en la cual el catalizador de rodio(I) activa el enlace C-H del aldehído y permite formar el intermedio hidruro de acilrodio(III), etapa 1 (Esquema 1.15). A continuación, se producen una serie de etapas más lentas y reversibles de inserción/ $\beta$ -eliminación de la olefina en el enlace rodio-hidruro, las cuales favorecen la formación de numerosos intermedios, entre ellos, la rodiodiciclohexanona, etapa 2 (Esquema 1.15). Finalmente, la etapa final irreversible de eliminación reductora con el acoplamiento C-C permite producir la ciclopentanona, etapa 3 (Esquema 1.15).

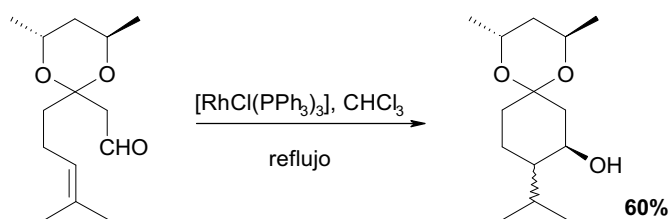
<sup>39</sup> Milstein, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 22110.


**Esquema 1.15**

### 1.4.2 Aspectos sintéticos

En cuanto a la particularidad de la reacción de hidroacilación catalítica intramolecular se ha observado que el tamaño del anillo resulta crítico. Cuando se parte de un sustrato, que a diferencia del 4-pentenal posee dos carbonos más entre el aldehído y la olefina (Esquema 1.16), la presencia de estos carbonos adicionales cambia completamente el curso de la reacción. De esta manera, en lugar de una reacción de hidroacilación tiene lugar otro tipo de reacción<sup>40</sup> que se conoce como “Alder ene-like”, la cual se realiza bajo condiciones muy similares a las descritas para la hidroacilación catalítica intramolecular y favorece la producción de un alcohol secundario, en lugar de la cetona.

<sup>40</sup> a) Sakai, Y.; Ishiguro, K.; Funakoshi, K.; Ueno, K.; Suemune, H. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 961.  
 b) Funakoshi, K.; Togo, N.; Taura, Y.; Sakai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1776.



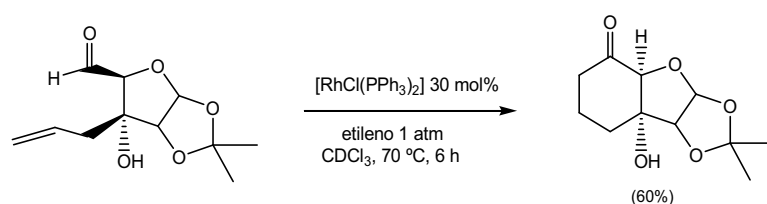
Esquema 1.16

El desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de compuestos cíclicos resulta muy importante en la síntesis orgánica actual debido a que existen numerosos compuestos biológicamente activos con estructuras cíclicas complejas.

La construcción de un anillo diferente al de cinco ó seis miembros resulta difícil por la desfavorable entropía y las interacciones antienlazantes que se presentan en el estado de transición durante la ciclación. La ciclación catalizada por complejos con metales de transición constituye una estrategia promisoría para sintetizar estos compuestos.<sup>41</sup>

Desde la publicación de Sakai en 1972, la hidroacilación catalítica intramolecular estuvo limitada a la síntesis de anillos de cinco miembros, porque no se podía evitar la reacción competitiva de descarbonilación que se produce a medida que el tamaño del anillo aumenta y la velocidad de ciclación disminuye.

Sin embargo, en 1991, Gable y Benz<sup>42</sup> describieron la hidroacilación intramolecular de alilderivados sintetizados a partir de glucosa, para producir carbociclos de seis miembros o ciclohexanonas, utilizando un sistema catalítico de rodio(I), con dos equivalentes de trifenilfosfina por rodio y empleando presión de etileno (Esquema 1.17).

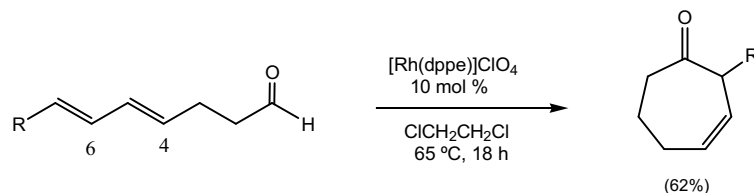


Esquema 1.17

<sup>41</sup> a) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. *J.Chem. Rev.* **1996**, 96, 635. b) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49.

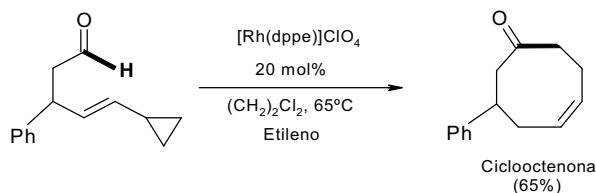
<sup>42</sup> Gable, K. P.; Benz, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3473.

Mori y col.<sup>43</sup> han desarrollado la síntesis de cicloheptenonas a través de la hidroacilación intramolecular de 4,6-dienales con sustituyentes en el carbono C-7, catalizada por complejos catiónicos de rodio(I), (Esquema 1.18).



Esquema 1.18

Shair y col.<sup>44</sup> han descrito la síntesis de ciclooctenonas. Su estrategia consiste en colocar en el sustrato de partida un anillo ciclopropano susceptible de fragmentación, y en utilizar catalizadores catiónicos y presión de etileno (Esquema 1.19). En el ciclo catalítico se resalta que una vez se fragmenta el anillo de ciclopropano adyacente al intermedio de rodio(III), se isomeriza el doble enlace para dar un metalaciclo de nueve miembros, el cual dirige la eliminación reductora hacia la formación del producto final.



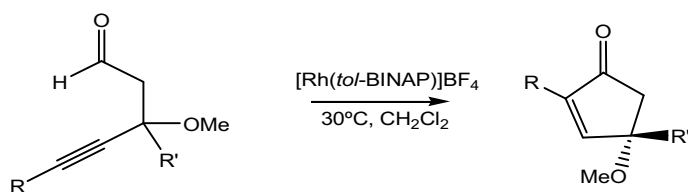
Esquema 1.19

Recientemente, Tanaka y Fu<sup>45</sup> han desarrollado la síntesis enantioselectiva de cicloptenonas con estereocentros terciarios y cuaternarios, a partir de 4-alkinales, utilizando catalizadores catiónicos y ligandos quirales, con excelentes rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 1.20).

<sup>43</sup> Sato, Y.; Oonishi, Y; Mori, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 1218.

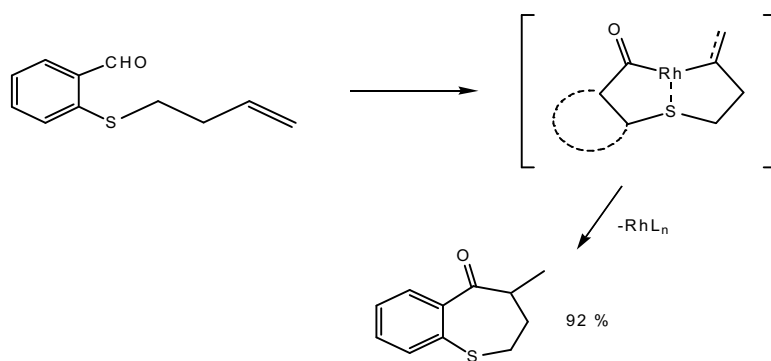
<sup>44</sup> Aloise, A. D.; Layton, M. E.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12610.

<sup>45</sup> a) Tanaka, K.; Fu, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11492. b) Tanaka, K.; Fu, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 10296.



Esquema 1.20

Bendorf y col.<sup>46</sup> han descrito la síntesis de heterociclos con azufre de siete y ocho miembros, utilizando el catalizador de Wilkinson. La propuesta mecanística implica que el rodio se coordina al heteroátomo formando un intermedio metalbicclico que por eliminación reductora produce el heterociclo final (Esquema 1.21).



Esquema 1.21

## 1.5 Hidroacilación catalítica intermolecular

Sobre la reacción de hidroacilación intramolecular se conocen numerosos estudios realizados por diversos grupos, pero cuando se revisa la reacción de hidroacilación intermolecular se encuentra que esta versión ha sido desarrollada en menor medida. No obstante, ha sobresalido el grupo surcoreano dirigido por Chul-Ho Jun, que en la última década se ha dedicado a la aplicación de la hidroacilación catalítica intermolecular utilizando un auxiliar de ciclometalación, el cual logra evitar el proceso de descarbonilación.<sup>47</sup>

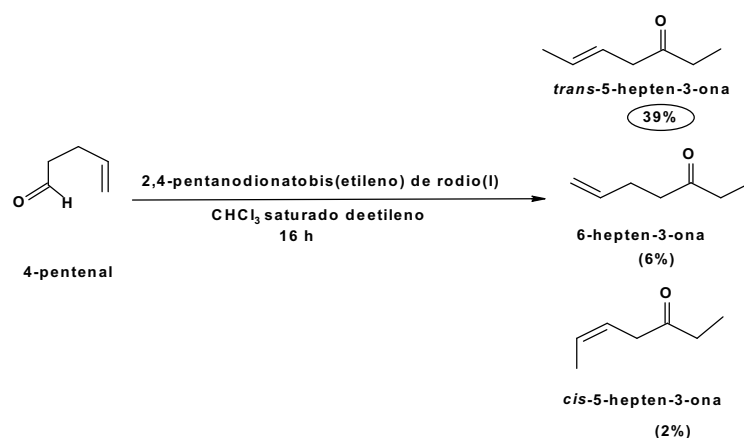
<sup>46</sup> Bendorf, H. D.; Colella, C. M.; Dixon, E. C.; Marchetti, M.; Matukonis, A. N.; Musselman, J. D.; Tiley, T. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7031.

<sup>47</sup> a) Jun, C.-H.; Lee, D.-Y.; Hong, J.-B.; Kwon, B.-I. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 2146. b) Jun, C.-H. *Organometallics* **1996**, 15, 3, 895.



La primera reacción de hidroacilación intermolecular reportada<sup>48</sup> se llevó a cabo entre acetaldehído y 1-hepteno utilizando el complejo de Wilkinson como catalizador. Sin embargo, el rendimiento fue muy bajo y, por otro lado, la publicación no presentó una parte experimental sólida.

Más tarde, el grupo de Lochow y Miller<sup>49</sup> mientras buscaba rendimientos más altos para la obtención de ciclopentanona a través de la reacción de hidroacilación intramolecular, observó que al introducir etileno en las mezclas de reacción se detectaban nuevos productos, cuyo análisis correspondió con productos de la reacción de hidroacilación intermolecular. De esta manera, los autores confirmaron que el tratamiento de 4-pentenal con el catalizador 2, 4-pentanodionato de bis(etileno) de rodio(I) en proporción 10 a 1 de aldehído a rodio, utilizando cloroformo saturado de etileno permitió la obtención de tres heptenonas (Esquema 1.22).



**Esquema 1.22**

El grupo de Miller también ha descrito experimentos con otro sustrato, el 4-hexenal-1-*d*, el cual en presencia de etileno da lugar a la 6-octen-3-ona. Además han realizado estudios mecanísticos acerca de la reacción de hidroacilación intermolecular que confirman las etapas propuestas para el ciclo catalítico en la versión intramolecular.<sup>50</sup>

Debido a los bajos rendimientos obtenidos inicialmente para la reacción de hidroacilación intermolecular, ocasionados principalmente por el competitivo proceso de descarbonilación del aldehído, diferentes grupos inician una búsqueda de metodologías que permitan evitar de forma parcial ó total esta problemática.

<sup>48</sup> Kolomnikov, I. S.; Erman, M. B.; Kukolev, P. P.; Vol'pin, M. E. *Kinet. Katal.* **1972**, 13, 252.

<sup>49</sup> Lochow, C. F.; Miller, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1281.

<sup>50</sup> Vora, K. P.; Lochow, C. F.; Miller, R. G. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 192, 257.

A continuación se describen las principales metodologías que han sido investigadas hasta el momento para evitar la descarbonilación del aldehído durante la reacción de hidroacilación catalítica intermolecular.

## 1.6 Soluciones a la descarbonilación

Una vez se forma el intermedio hidruro de acilrodio(III), éste debe ser estabilizado para evitar la descarbonilación del aldehído.<sup>51</sup> La estabilización se logra saturando la esfera de coordinación del metal, para lo cual se han diseñado diversas metodologías, entre las cuales encontramos: la ciclometalación, en su versión catalítica y estequiométrica,<sup>52</sup> el uso de presión de etileno y de presión de monóxido de carbono, a diferentes temperaturas, y el empleo de vinilsilanos.

### 1.6.1 Ciclometalación

El término ciclometalación fue introducido por Trofimenko<sup>53</sup> para describir aquellas reacciones con complejos de metales de transición, en las cuales un ligando dirige a una metalación de naturaleza intramolecular con la formación posterior de un anillo quelato que contiene un enlace sigma carbono-metal.

Los complejos ciclometalados se consideran desde tres puntos de vista: El metal, el átomo de carbono que se enlaza al metal y la naturaleza del átomo dador, generalmente un heteroátomo, usado para formar el anillo quelato.

Las reacciones de ciclometalación proceden por diferentes mecanismos de acuerdo al balance estérico y electrónico entre complejo metálico y el sustrato, determinado en cada caso por la naturaleza del producto final. En general, la ciclometalación se favorece con grupos coordinados al metal que sean lábiles.

De acuerdo con Ryabov<sup>54</sup> en las décadas de los 80 y los 90, la química de complejos ciclometalados se constituyó indudablemente como una de las áreas más avanzadas de la química organometálica moderna, porque estos compuestos pueden ser usados exitosamente en síntesis orgánica, catálisis, síntesis asimétrica y fotoquímica.

Otro interés relativo a la ciclometalación radica en elucidar los mecanismos básicos de este proceso y en especial la etapa asociada con la ruptura del enlace C-H, la cual para la reacción de hidroacilación tiene lugar por adición oxidante. Una vez que el

---

<sup>51</sup> a) Baird, M. C.; Nyman, C. J.; Wilkinson, G. J. *Chem. Soc. A.* **1968**, 348. b) Walborsky, H. M.; Allen, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 92, 5465. c) Parshall, G. W.; Ittel, S. D. *Homogeneous Catalysis*; Wiley Interscience: New York, **1992**. d) Colquhoun, H. M.; Thomsom, D. J.; Twigg, M. V. *Carbonylation: Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*; Plenum: New York, **1991**.

<sup>52</sup> Bruce, M. I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 73.

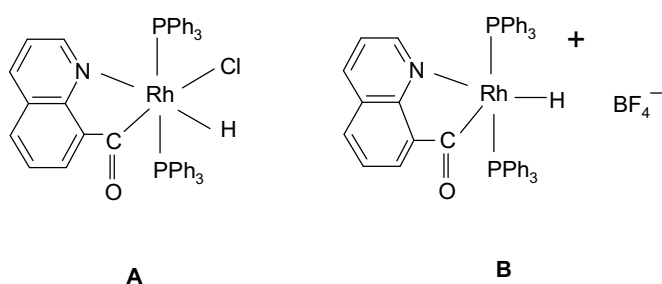
<sup>53</sup> Trofimenko, S. *Inorg. Chem.* **1973**, 12, 1215.

<sup>54</sup> a) Ryabov, A. D. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 403. b) Ryabov, A. D. *Synthesis* **1985**, 233.

enlace C-H recibe dos electrones del metal, éste incrementa su estado de oxidación en dos unidades. Si el hidruro permanece en la esfera de coordinación después de la ruptura del enlace C-H, se puede hablar de adición oxidante como etapa previa a la ciclometalación y de que el metal se ha comportado como un centro nucleofílico.

Suggs<sup>55</sup> es el primer autor que propone la estrategia de ciclometalación para la reacción de hidroacilación intermolecular, la cual consiste en emplear un aldehído con un grupo fuertemente coordinante y cercano al sitio donde ocurre la reacción, el cual actúa como un ligando y produce un complejo coordinativamente saturado de 18 electrones.

Como modelos preliminares de ciclometalación se utilizaron el 2-difenilfosfinobenzaldehído y el 8-quinolinacarboxaldehído. Este último, cuando se añade al sistema catalítico de Wilkinson en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> genera un producto, cuya recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-éter conduce al hidruro de acilrodio(III) con un rendimiento del 95%, estructura A (Esquema 1.23).



**Esquema 1.23**

El quelato que se forma, por un lado estabiliza el complejo intermedio de hidruro de acilrodio, evitando la descarbonilación, pero por otro lado, presenta el inconveniente de la particularidad del aldehído de partida. En el espectro infrarrojo (IR) se observa una frecuencia a 230 cm<sup>-1</sup>, la cual según Dart<sup>56</sup> implica que el átomo de cloro está en posición *trans* al grupo acilo. En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón, el hidruro aparece a  $\delta = -11.93$  como un doble triplete, con constantes de acoplamiento  $J_{H-Rh} = 15$  Hz y  $J_{H-P} = 6$  Hz.

Cuando el compuesto A se trata con AgBF<sub>4</sub> en tolueno-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C se obtiene el compuesto B, en el Esquema 1.23, el cual es coordinativamente insaturado, con una vacante que puede ocupar el disolvente.<sup>57</sup>

<sup>55</sup> Suggs, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 640.

<sup>56</sup> Dart, J. W.; Lloyd, M. K.; Mason, R.; McGearty, J. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 2039.

<sup>57</sup> Wojcicki, A. *Adv. Organomet. Chem.* **1973**, 11, 87.

En RMN de  $^1\text{H}$ , el hidruro aparece a  $-10$  ppm como un doble triplete con  $J_{\text{H-Rh}} = 20$  Hz y  $J_{\text{H-P}} = 6$  Hz. Suggs describe que la reacción del compuesto B con un exceso de 1-octeno y 8-quinolinacarboxaldehído, en THF, a  $50^\circ\text{C}$ , 30 minutos, produce por hidroacilación intermolecular el compuesto 8-quinolinil-n-octilcetona con un rendimiento del 55%. En estas mismas condiciones, la reacción del compuesto A (Esquema 1.23), el cual se considera coordinativamente saturado, no ofrece el producto de hidroacilación.

Más adelante Suggs<sup>58</sup> propone que cualquier aldehído puede ser activado hacia la hidroacilación a través de la formación de aldiminas. Primero, investiga con poco éxito, las iminas que se producen entre aldehídos y la 2-aminopiridina. Es conveniente anotar, que de acuerdo con McCarthy<sup>59</sup> en la síntesis de aldiminas se detecta mayoritariamente uno de los isómeros, el cual corresponde al isómero *anti*.

A continuación, investiga una piridina con mayor impedimento estérico, la 3-metil-2-aminopiridina ó 3-metil-2-picolina. De esta manera, logra sintetizar a partir de benzaldehído, tres aldiminas, en las cuales existe una relación 1,5- entre el enlace C-H y un átomo potencialmente coordinante, en este caso el nitrógeno piridínico, según se observa en los compuestos a, b y c (Esquema 1.24).

Cuando las aldiminas a, b y c, reaccionan en THF a  $55^\circ\text{C}$  frente al catalizador de Wilkinson, se aíslan con un rendimiento del 90%, los complejos intermedios de hidruro de iminoacil de rodio(III), identificados como a', b' y c' (Esquema 1.24).

La señal correspondiente al hidruro aparece en RMN de  $^1\text{H}$  en  $-11.15$  ppm, como doblete de tripletes, con constantes de acoplamiento  $J_{\text{H-Rh}} = 13$  Hz y  $J_{\text{H-P}} = 12$  Hz, mientras que no aparece el singlete característico para el hidrógeno de las iminas, el cual debería aparecer a  $9$  ppm.

A partir de la propuesta de Suggs, el grupo de Jun<sup>60</sup> se dedica a explorar diversas aplicaciones de la reacción de hidroacilación intermolecular utilizando la aldimina Bencilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina, sintetizada a partir de benzaldehído y 2-amino-3-picolina.<sup>61</sup>

Inicialmente, amplían el horizonte sintético de la reacción.<sup>62</sup> Más adelante, los autores concluyen que la aldimina es el intermedio clave en la reacción de hidroacilación intermolecular y como no tiene el grupo carbonilo, la descarbonilación es un proceso imposible.<sup>63</sup>

---

<sup>58</sup> Suggs, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 489.

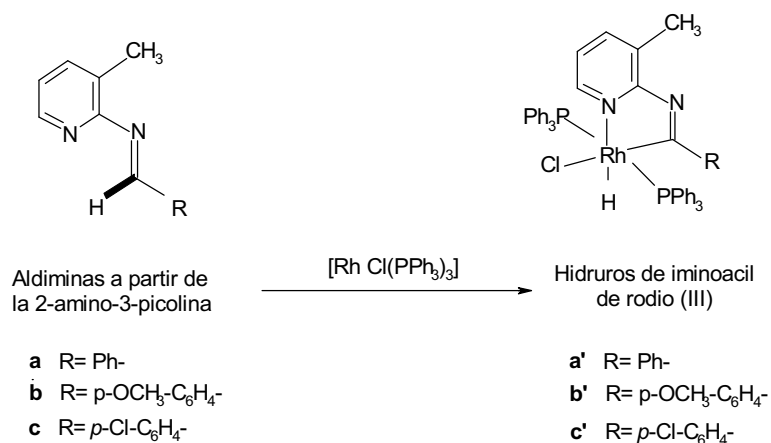
<sup>59</sup> McCarthy, C. G. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*. S. Patai ed., Wiley: London, New York, **1970**.

<sup>60</sup> Jun, C.-H.; Moon, Ch. W.; Lee, H.; Lee, D.-Y. *J. Molecular Catalysis A: Chem.* **2002**, 189, 145.

<sup>61</sup> Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1519.

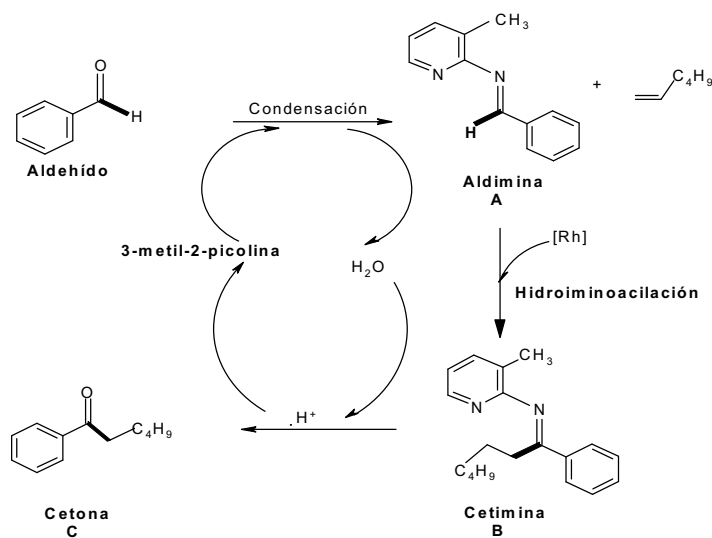
<sup>62</sup> Jun, C.-H.; Lee, H.; Hong, J. B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1200.

<sup>63</sup> Jun, C.-H.; Moon, Ch. W.; Lee, D.-Y. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2423.



Esquema 1.24

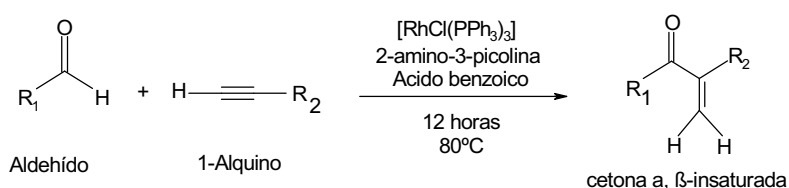
Luego investigan la reacción de hidroiminoacilación,<sup>64</sup> etapa central dentro del proceso global de hidroacilación intermolecular. De forma general, a partir de la aldimina A (Esquema 1.25), la hidroiminoacilación de una olefina mediada por un complejo de rodio(I) produce la cetimina B, la cual por hidrólisis ácida genera la cetona C.



Esquema 1.25

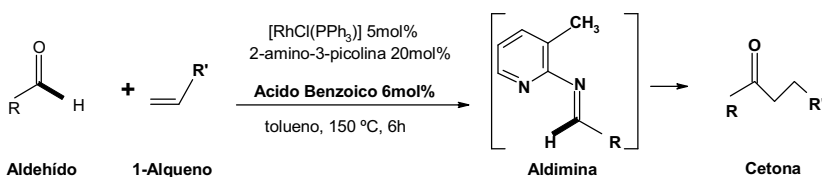
<sup>64</sup> a) Jun, C.-H.; Kang, J.-B.; Kim, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6431. b) Jun, C.-H.; Kang, J.-B.; Kim, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 474, 183.

En este contexto, el grupo de Jun profundiza en la hidroacilación intermolecular de 1-alquenos,<sup>65</sup> y de forma paralela, observa procesos de orto-alkilación, competitivos con el proceso de hidroacilación, en el caso de usar aldehídos aromáticos.<sup>66</sup> Además, utilizan en lugar de aldehídos, otros sustratos de partida como cetonas,<sup>67</sup> alcoholes primarios y también, alilaminas.<sup>68</sup> Por otra parte, han descrito la hidroacilación de alquinos terminales,<sup>69</sup> para la síntesis selectiva de  $\alpha,\beta$ -enonas, de acuerdo con el Esquema 1.26.



Esquema 1.26

Jun y colaboradores observan inicialmente, que la reactividad en la hidroacilación intermolecular de alquenos mejora notablemente cuando se agrega ácido benzoico (Esquema 1.27). Sin ácido benzoico obtienen un 72% del producto al cabo de 24 horas, mientras que con ácido benzoico el rendimiento aumenta al 75%, en sólo 6 horas. El ácido benzoico cataliza la reacción para generar la aldimina y este paso se considera la etapa determinante de la velocidad del proceso global.



Esquema 1.27

<sup>65</sup> a) Jun, C.-H. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 390, 361. b) Jun, C.-H.; Kang, J.-B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, 14, 153. c) Jun, C.-H.; Kang, J.-B.; Kim, J.-Y. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 458, 193.

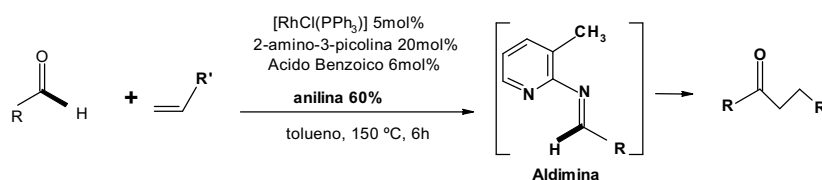
<sup>66</sup> Jun, C.-H.; Lee, D.-Y.; Hong, J.-B.; Kim, Y.-H.; Chung, K.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 3440.

<sup>67</sup> Jun, C.-H.; Lee, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 880.

<sup>68</sup> a) Jun, C.-H.; Huh, Ch.-W.; Na, S.-J. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 150. b) Jun, C.-H.; Lee, D.-Y.; Hong, J.-B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8897. c) Jun, C.-H.; Lee, H.; Park, J.-B.; Lee, D.-Y. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2161. d) Jun, C.-H.; Hong, J.-B. *Org. Lett.* **2001**, 3, 785.

<sup>69</sup> Jun, C.-H.; Lee, H.; Moon, C. W., Hong, H.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8600.

Más adelante, el grupo de Jun<sup>70</sup> diseña un nuevo método que implica la síntesis de una nueva aldimina, con el objetivo de promover a continuación una transiminación hacia la aldimina quelatante. Para ello, agregan como aditivo, la anilina. La anilina permite aumentar el rendimiento de la reacción al 100%, en sólo una hora (Esquema 1.28).



**Esquema 1.28**

El éxito de la reacción anterior radica en que la condensación del benzaldehído con anilina para formar la aldimina, en medio ácido y su consecutiva transiminación<sup>71</sup> con el auxiliar de ciclometalación, la 2-metil-3-picolina, resulta un proceso más favorecido que la condensación directa del benzaldehído con la aminopiridina.

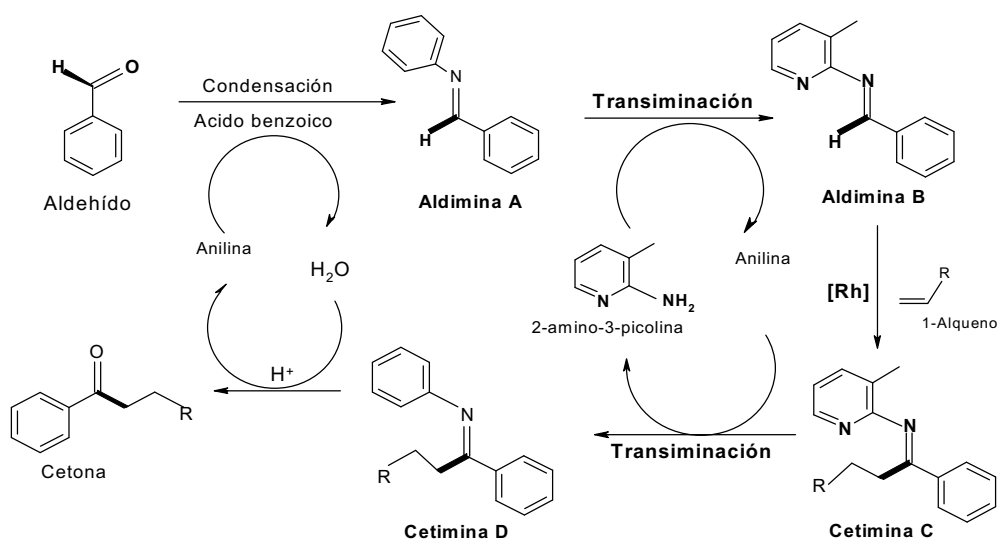
En este contexto, el mecanismo de hidroacilación se inicia cuando el benzaldehído condensa con la anilina, la cual resulta más reactiva, para dar la aldimina A, que por transiminación con la 2-amino-3-picolina, genera la aldimina B, que participa en la hidroiminoacilación de la olefina.

En otras palabras, la hidroiminoacilación se basa en la transformación de carboxialdaminas quelatantes, usualmente piridilcarboxialdaminas, en carboxicetiminas.

Durante la reacción de hidroacilación por transiminación, la aldimina A, también produce su correspondiente cetimina, compuesto D, por transiminación de la cetimina C (Esquema 1.29).

<sup>70</sup> a) Jun, C.-H.; Lee, D.-Y.; Lee, H.; Hong, J.-B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3070. b) Jun, C.-H.; Lee, D.-Y.; Lee, H.; Hong, J.-B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3945.

<sup>71</sup> a) Zandbergen, P.; Van den Nieuwendijk, a. M. C. H.; Brussee, J.; Van den Gen, A.; Kruse, C. G. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3977. b) Hulsbos, E.; Marcus, J.; Brussee, J.; Van den Gen, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1061. c) De Vries, E. F. J.; Steenwinkel, P.; Brussee, J.; Kruse, C. G.; Van den Gen, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4315.



Esquema 1.29

Un tipo similar de formación de semicarbazonas, catalizada por anilina en medio ácido, ha sido descrito por Cordes y Jencks<sup>72</sup>. Este proceso conocido como catálisis nucleofílica<sup>73</sup> consiste en la formación inicial del compuesto imina y su consecutiva transiminación con semicarbazida para formar semicarbazona.

La propuesta mecanística de Jun y col.<sup>74</sup> para la hidroacilación intermolecular con un auxiliar de ciclometalación corresponde a un proceso global de tres fases<sup>75</sup>:

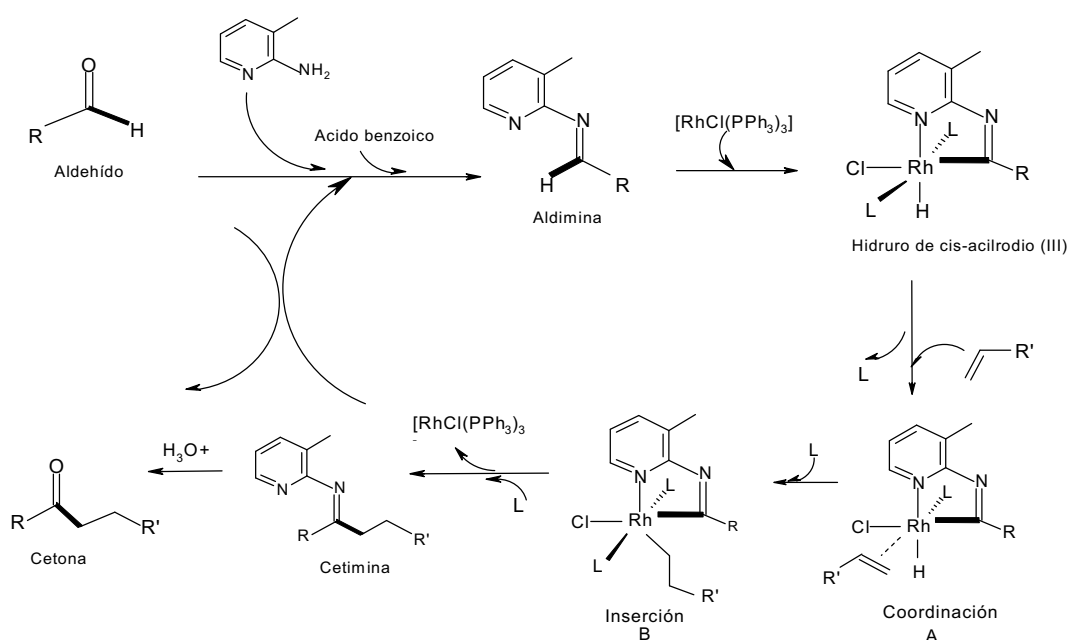
La primera fase corresponde a la formación de la aldimina, la segunda, con la reacción catalítica para generar la cetimina y la tercera, la hidrólisis de la cetimina, que genera la cetona y permite recuperar la 2-amino-3-picolina. La primera y la última fase suelen requerir catálisis ácida (Esquema 1.30).

<sup>72</sup> Cordes, E. H.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 826.

<sup>73</sup> Lowry, T. H.; Richardson, K. S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 2ed. Harper Row: New York, **1981**. b) Hine, J.; Dempsey, R. C.; Evangelista, R. A.; Jarvi, E. T.; Wilson, J. M.J. *Org. Chem.* **1977**, *42*, 1593.

<sup>74</sup> Jun, C.-H.; Hong, J.-B. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 887.





Esquema 1.30

Con relación a la reacción catalítica, Esquema 1.30, la aldimina reacciona con el catalizador de Wilkinson mediante una etapa de adición oxidante para generar el intermedio hidruro iminoacilo de rodio(III). La estabilidad de este intermedio, con el grupo iminoacilo participando en el proceso de ciclometalación, resulta la solución más exitosa frente a la descarbonilación. A continuación, el alqueno se coordina *cis* al hidruro, formando el intermedio A, que sufre una inserción migratoria en el enlace rodio-hidruro, generando el intermedio B, a partir del cual por eliminación reductora, produce la cetimina y regenera el sistema catalítico. La hidrólisis ácida de la cetimina, en la cual también interviene el ácido benzoico genera el producto final, la cetona.

Recientemente, Jun y col.<sup>75</sup> también han propuesto que la reacción se realice sin disolventes, como una alternativa ecológica. Su aporte consiste en llevar a cabo la reacción mediante irradiación de microondas, lo cual aumenta el rendimiento respecto a la reacción llevada a cabo en tolueno, a 130°C.

Por otra parte, han desarrollado un protocolo en una sola etapa, con el cual producen cetonas a partir de aldehydos y alquinos internos, en presencia del catalizador de Wilkinson, 2-amino-3-picolina, ciclohexilamina y un ácido de Lewis, el  $AlCl_3$ .<sup>77</sup>

<sup>75</sup> Jun, C.-H.; Hong, J.-B.; Lee, D. Y. *Synlett* **1999**, 1.

<sup>76</sup> Jun, C.-H.; Chung, J. H.; Lee, D.-Y.; Loupy, A.; Chatti, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 29, 4803.

### 1.6.2 Uso de presión de etileno

El uso de presión de etileno en la reacción de hidroacilación ha pretendido reducir el porcentaje de descarbonilación, pero los ejemplos descritos no han tenido el éxito de la ciclometalación.

Inicialmente, Suggs<sup>58</sup> combinó la ciclometalación y el uso de presión de etileno, 150 psi, para hidroacilar la aldimina formada a partir de benzaldehído y 2-amino-3-picolina utilizando el catalizador de Wilkinson. Tras la hidrólisis de la cetimina resultante obtuvo la propiofenona con un 80% de rendimiento. Bajo las mismas condiciones, partiendo de ciclohexanocarboxaldehído obtuvo etilciclohexilcetona en un 40% y cuando utilizó 1-octeno obtuvo la correspondiente cetona, n-octilfenilcetona en un 10%.

Suggs y colaboradores<sup>78</sup> además realizaron la adición estequiométrica de 8-quinolinacarboxaldehído a etileno promovida por el sistema  $[(\eta^2\text{-C}_2\text{H}_4)_2\text{RhCl}]_2$  en la presencia de fosfinas y fosfitos, y aislaron algunos intermedios. Aunque presentaron un buen estudio mecanístico, no ofrecieron resultados para la reacción catalítica.

Por otro lado, Marder, Roe y Milstein<sup>79</sup> presentaron un modelo para la hidroacilación catalítica intermolecular a partir de aldehídos aromáticos y etileno con el objetivo de producir propiofenonas. Los autores lograron que la descarbonilación no fuera un proceso significativo mediante la utilización de una carga de 1000 psi de etileno, a 100 °C y el complejo indenilo  $[(\eta^5\text{-C}_9\text{H}_7)_2\text{Rh}(\eta^2\text{-C}_2\text{H}_4)_2]$ .

Parece claro que el uso de elevadas presiones de etileno es eficaz cuando este es el reactivo, y parece indicar que durante el ciclo catalítico se coordinan al metal moléculas de etileno diferentes de las que sufren la inserción migratoria.

### 1.6.3 Uso de presión de monóxido de carbono

Este método resulta poco eficaz debido a que las condiciones empleadas, tanto de temperatura como de presión de monóxido de carbono (CO), se consideran muy drásticas para una posterior aplicación a gran escala. Kondo y colaboradores<sup>80</sup> describieron la hidroacilación intermolecular de olefinas y aldehídos aromáticos con complejos de rutenio.

En el transcurso de sus estudios consideraron que la presión de monóxido de carbono era esencial para la actividad catalítica, porque estabiliza la especie activa y suprime la descarbonilación del aldehído.<sup>81</sup>

---

<sup>77</sup> Lee, D.-Y.; Hong, B.-S.; Cho, E.-G.; Lee, H.; Jun, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6372.

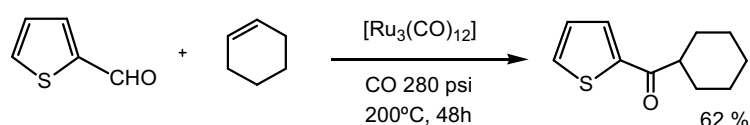
<sup>78</sup> Suggs, J. W.; Wovkulich, M. J.; Cox, S. D. *Organometallics* **1985**, 4, 1101.

<sup>79</sup> Marder, T. B.; Roe, D. C.; Milstein, D. *Organometallics* **1988**, 7, 1451.

<sup>80</sup> a) Kondo, T.; Tsuji, Y.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6229.

<sup>81</sup> a) Kondo, T.; Yoshii, S.; Tsuji, Y.; Watanabe, Y. *J. Mol. Catal.* **1989**, 50, 31. b) Tsuji, Y.; Yoshii, S.; Oshumi, T.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 331, 379.

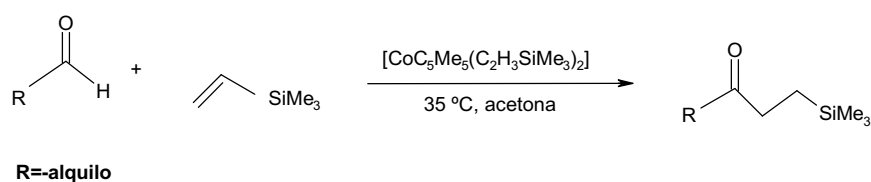
Los autores también llevaron a cabo la reacción con aldehídos heteroaromáticos como el tioenocarbaldehído, el furanocarbaldehído y el pirrolcarbaldehído y el ciclohexeno utilizando 5 mol % de trirutenio dodecarbonylo  $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ . Cuando utilizaron temperaturas de 180 y 200 °C, durante 24 a 48 horas, bajo una presión inicial de monóxido de carbono de 280 psi, detectaron las correspondientes cetonas con rendimientos entre el 12 y el 62 %. Los autores realizaron estudios mecanísticos y confirmaron que los sistemas de rutenio muestran actividades altas en la formación de intermedios y productos.<sup>82</sup> Un ejemplo de esta reacción se presenta en el Esquema 1.31.



Esquema 1.31

#### 1.6.4 Uso de vinilsilanos

La adición de vinilsilanos a aldehídos se considera una metodología alternativa y específica, respecto a las metodologías previamente descritas para evitar el proceso de descarboxilación. Lengens, White y Brookhart<sup>83</sup> han descrito estudios mecanísticos para la hidroacilación intermolecular entre aldehídos alquílicos y vinilsilanos catalizados por complejos de cobalto Co(I) (Esquema 1.32).



Esquema 1.32

Los detalles mecanísticos para esta reacción de hidroacilación intermolecular han sido investigadas usando métodos cinéticos, espectroscópicos y cristalográficos.

<sup>82</sup> Kondo, T.; Tantayanon, S.; Tsuji, Y.; Watanabe, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4137.

<sup>83</sup> Lengens, C. P.; White, P. S.; Brookhart, M.J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6965.

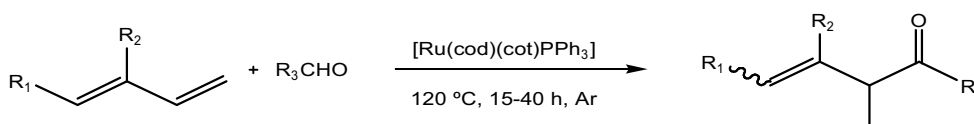
Brookhart y col.<sup>84</sup> también han descrito la hidroacilación intermolecular de vinilsilanos a aldehídos aromáticos usando como catalizador el complejo bisolefina de cobalto(I).

El sistema catalítico con cobalto disminuye la descarbonilación por la combinación de factores como la labilidad de sus ligandos voluminosos, la accesibilidad al enlace C-H del aldehído y la gran afinidad por la olefina.

La bibliografía muestra que la activación C-H en aldehídos está bien documentada con rodio<sup>85</sup> e iridio, pero no con cobalto debido a que los primeros sistemas catalíticos que se usaron tenían muy poca actividad. Sin embargo la adición oxidante del enlace C-H al complejo del tipo  $[\text{CoC}_5\text{Me}_5(\text{L})]$  ha resultado ser un proceso relativamente rápido, mientras que la etapa de eliminación reductora, la cual se considera la etapa limitante, presenta una barrera energética baja.

### 1.6.5 Otras metodologías

Kondo y col.<sup>86</sup> también han desarrollado nuevos métodos para la activación del enlace C-H de aldehídos con complejos de rutenio (Ru). Recientemente han descrito la primera reacción de hidroacilación intermolecular de 1,3-dienos, entre ellos el isopreno, con aldehídos aromáticos y heteroaromáticos, catalizada por sistemas catalíticos de rutenio, para producir cetonas  $\beta,\gamma$ -insaturadas, y han obtenido rendimientos entre el 40 y 60% (Esquema 1.33).<sup>87</sup>



Esquema 1.33

Con sistemas catalíticos de rutenio no se consideran necesarios ni la presión de monóxido de carbono, ni de hidrógeno, ni de etileno, para suprimir el proceso competitivo de descarbonilación y, en cambio, se ha observado que la proporción del ligando fosfina resulta esencial durante la reacción de hidroacilación intermolecular. En cuanto al

<sup>84</sup> Lenges, C. P.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3165.

<sup>85</sup> Bergman, R. G.; Luecke, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11538.

<sup>86</sup> a) Kondo, T.; Kajiya, S.; Tantayanon, S.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 489, 83. b) Kondo, T.; Kotachi, S.; Tsuji, Y.; Watanabe, Y.; Mitsudo, T. *Organometallics* **1997**, 17, 2134.

mecanismo se observa que la inserción de la olefina en el enlace del intermedio de hidruro de acilrutenio(II) se realiza por el doble enlace menos sustituido del 1,3-dieno y que la velocidad de inserción es mayor que la de la descarbonilación. De esta manera, se puede concluir que aunque los rendimientos no superan el 60%, el método propuesto abre nuevas oportunidades en este campo.

---

<sup>87</sup> Kondo, T.; Hiraishi, N.; Morisaki, Y.; Watanabe, Y.; Mitsudo, T. *Organometallics* **1998**, 17, 2134.



## **CAPÍTULO 2. OBJETIVOS GENERALES**





---

## 2 OBJETIVOS GENERALES

Como se ha visto en la Introducción, la reacción de hidroacilación intramolecular es una reacción muy estudiada y sintéticamente útil. Sin embargo, la reacción de hidroacilación intermolecular plantea ciertos problemas, como el de la competencia de la reacción de descarbonilación, al cual se han dado diferentes soluciones, siendo la más extendida la conversión del aldehído en una aldimina capaz de formar un quelato.

No obstante, esta solución también plantea algunos problemas, ya que el partir de aldehídos supone realizar varias reacciones competitivas, con la consiguiente complejidad de la mezcla de reacción y de la posterior purificación. En este contexto, el presente trabajo se plantea abordar los siguientes objetivos:

-Desarrollar nuevos sistemas catalíticos altamente activos para la reacción de hidroacilación intermolecular.

-Analizar la influencia de los efectos electrónicos y estéricos de los sustratos en la reacción de hidroacilación.

-Buscar nuevas metodologías que promuevan la economía atómica en la reacción de hidroacilación catalítica intermolecular.

-Aportar nuevas consideraciones mecanísticas que permitan discutir y profundizar sobre las propuestas existentes acerca del ciclo catalítico en la reacción de hidroacilación intermolecular.

-Explorar la posibilidad de controlar la regioselectividad de la hidroacilación de alquinos para obtener cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas, en función de las características de los ligandos fosforados.

-Utilizar la reacción de hidroacilación catalítica intramolecular sobre derivados enantiopuros del 4-pentenal, obtenidos a partir de carbohidratos, con el fin de obtener ciclopentanonas enantiopuras.



**CAPÍTULO 3. MONTMORILLONITA K-10 (MK-10)  
COMO CO-CATALIZADOR  
EN LA REACCIÓN DE HIDROACILACIÓN  
INTERMOLECULAR**

	3.1 Antecedentes	43
3.2	Generalidades sobre la Montmorillonita K-10 (MK-10)	46
	3.3 Ensayos preliminares	48
3.4	Influencia de ácidos orgánicos, MK-10 acidificada y aminopiridinas	56
	3.5 Influencia de las condiciones de reacción	60
	3.6 Influencia de la concentración del alqueno	63
	3.7 Extensión de la reacción a otros sustratos	64
	3.8 Capacidad de reciclaje de la MK-10	66



---

### 3 MONTMORILLONITA K-10 COMO CO-CATALIZADOR EN LA REACCIÓN DE HIDROACILACIÓN INTERMOLECULAR<sup>88</sup>

#### 3.1 Antecedentes

En la actualidad, a todos los procesos químicos se les exige que sean fáciles de escalar, que tengan el menor costo posible y que sean respetuosos con el medio ambiente. En consonancia con ello, a los procesos químicos que utilizan sistemas catalíticos basados en metales de transición se les exige que sean altamente selectivos y que puedan ser separados al final de la reacción y reutilizados. Para esto último, una de las estrategias más comunes es la inmovilización de dichos complejos sobre soportes adecuados.<sup>89</sup>

Como parte de estudios precedentes del grupo de investigación,<sup>90</sup> se ha descrito el uso de arcillas como catalizadores<sup>91</sup> para reducir materiales de riesgo involucrados en diversos procesos químicos. Así por ejemplo, la Montmorillonita K-10 (MK-10) se ha utilizado como un catalizador ácido para la deshidroxilación de carbamatos con el fin de obtener isocianatos, por una vía libre de fosgeno<sup>92</sup> (Esquema 3.1).

Además, en nuestro grupo de trabajo también se ha llevado a cabo el anclaje o inmovilización de complejos catalíticos con metales de transición sobre arcillas del tipo MK-10, atendiendo a la facilidad con la cual estos minerales intercambian aniones y/o cationes. De esta manera, especialmente los complejos catalíticos catiónicos, han sido anclados sobre la superficie de la MK-10, a través de interacciones electrostáticas, en las que la arcilla realiza el papel de contraión de la parte catiónica del complejo catalítico.

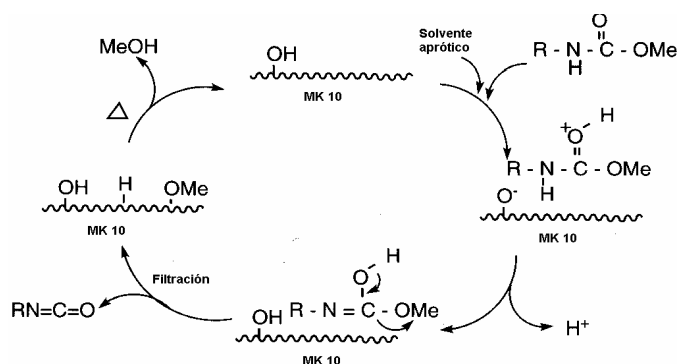
---

<sup>88</sup> Yáñez, X.; Claver, C.; Castillon, S.; Fernández, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1631.

<sup>89</sup> a) Parshall, G. W.; Ittel, S.D. *Homogeneous Catalysis*; Wiley Interscience: New York, **1992** b) Colquhoun, H. M.; Thomsom, D. J.; Twigg, M. V. *Carbonylation: Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*; Plenum: New York, **1991**.

<sup>90</sup> a) Uriz, P.; Serra, M.; Salagre, P.; Castillon, S., Claver, C.; Fernández, E. P200001396, **2000**. b) Uriz, P.; Serra, M.; Salagre, P.; Castillon, S., Claver, C.; Fernández, E. EP1160239A2 **2001**.

<sup>91</sup> a) Balogh, M.; Laszlo, P. *Organic Chemistry using Clays*; Springer Verlag: New Cork, **1993**. b) Thomas, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 913. c) Barhomeuf, D. *Catal. Rev.* **1996**, 38, 521. d) Holderich, W. F. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1996**.

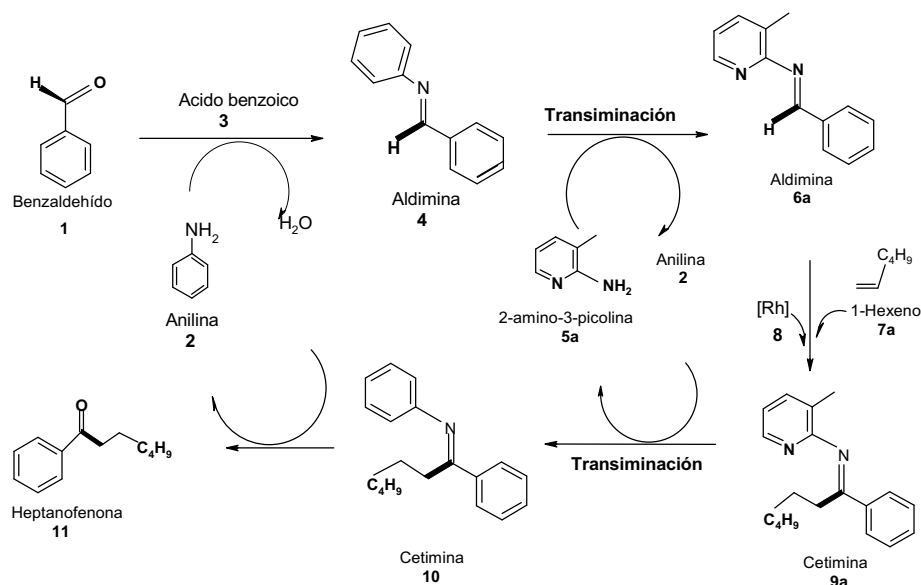


Esquema 3.1

En la introducción se ha comentado que el método diseñado por Jun para la reacción de hidroacilación intermolecular de alquenos catalizada por complejos organometálicos de Rh(I), el cual utiliza la 2-amino-3-picolina como auxiliar de ciclometalación y como co-catalizadores el ácido benzoico y la anilina, ha sido el de mayor éxito. Este método, a nuestro juicio, supone el uso de un exceso de aditivos ó co-catalizadores que dan lugar a un gran número de intermedios, lo que aumenta la complejidad de la reacción en lo relacionado con las condiciones de reacción, el ciclo catalítico y la purificación del producto final. Esto hace que una reacción sintéticamente útil sea poco atractiva y por lo tanto poco utilizada por los químicos sintéticos. En este contexto, nuestro interés se centra en buscar alternativas que simplifiquen las condiciones de reacción y hagan por lo tanto la reacción más sencilla.

El proceso global descrito por Jun supone de hecho la realización de 5 reacciones consecutivas. Así, a partir del benzaldehído **1** la reacción con anilina en medio ácido da lugar a la aldimina **4**, la cual en presencia de 2-amino-3-picolina y en las condiciones ácidas antes mencionadas experimenta una reacción de transiminación para generar una nueva aldimina **6a**. Esta aldimina es realmente el material de partida para la reacción de hidroacilación (en realidad hidroiminoacilación) de 1-hexeno catalizada por un catalizador de Rh (I) para dar lugar a la cetimina **9a**. Esta cetimina puede transiminarse con la anilina presente en el medio para dar la cetimina **10**, y ambas en presencia de agua pueden hidrolizarse para dar la cetona **11** y regenerar la anilina y la 2-amino-3-picolina (Esquema 3.2).

<sup>92</sup> Uriz, P.; Serra, M.; Salagre, P.; Castillon, S., Claver, C.; Fernández, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1673.



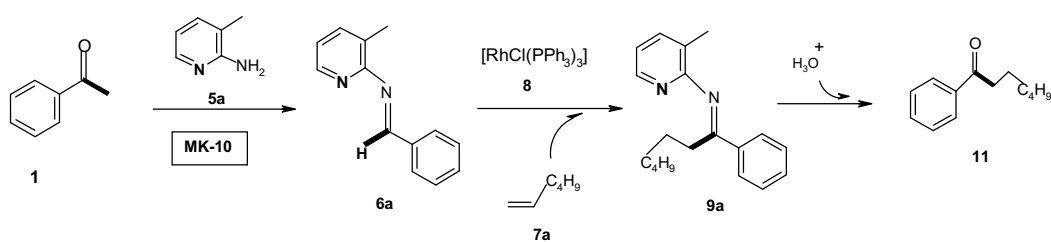
Esquema 3.2

La evolución de la de reacción hidroacilación intermolecular catalizada por el metal de transición está condicionada por la formación de aldimina **6a** la cual es muy lenta, y esa es la razón por la que es necesario añadir otra amina y medio ácido para catalizar su formación.

Nuestro objetivo es desarrollar una nueva metodología utilizando la Montmorillonita K-10 (MK-10) como agente ácido, que permita evitar la utilización de ácidos orgánicos, y eventualmente de la anilina, si la catálisis para la formación de la imina fuese suficientemente eficaz.

La MK-10 es una arcilla con propiedades ácidas modulables, sobre la cual se pueden inmovilizar sistemas catalíticos adecuados, con lo que potencialmente puede cumplir un doble papel en el proceso global de la hidroacilación. Como ácido puede catalizar, por un lado, la reacción de formación de la aldimina y por otro, la reacción de hidrólisis de la cetimina, y como soporte podría permitir la recuperación del catalizador. De esta manera, la MK-10 podría participar así de facto en las tres fases del método general de hidroacilación intermolecular con el auxiliar de ciclometalación.

En una primera fase se pretende abordar el uso de la MK-10 como catalizador ácido. El proceso de hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación, que resultaría de la utilización de la MK-10, presentaría una vía más sencilla para la obtención de la heptanofenona, tal como se muestra en el Esquema 3.3.



Esquema 3.3

La utilización de la MK-10 como co-catalizador ácido en la reacción de hidroacilación intermolecular, catalizará la síntesis de la aldimina **6a** y la hidrólisis de la cetimina **9a**, a la vez que puede evitar la adición de la anilina **2**, del ácido benzoico **3** y suprime la formación de algunos intermedios, como la aldimina **4** y la cetimina **10**.

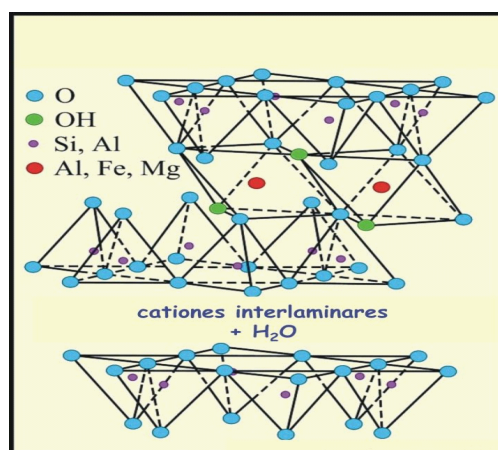
En este contexto, en el Capítulo 3, se explora el papel de la MK-10 utilizando el complejo de Wilkinson, que por su carácter neutro no puede quedar en principio, inmovilizado en la arcilla. A continuación, en el Capítulo 4, se explora la actividad de los sistemas catalíticos catiónicos, previamente al estudio de su posible inmovilización sobre MK-10.

### 3.2 Generalidades sobre la Montmorillonita K-10 (MK-10)

La MK-10 es una arcilla que se clasifica como filosilicato de morfología trilaminar, del tipo esmectita. Los filosilicatos presentan una estructura basada en el apilamiento de planos de iones oxígeno e hidroxilos, en el cual los grupos tetraédricos  $(\text{SiO})_4^{4-}$  se unen compartiendo tres de sus cuatro oxígenos con otros vecinos, formando capas de extensión infinita. En ellas los tetraedros se distribuyen formando hexágonos. El silicio tetraédrico puede estar, en parte, sustituido por  $\text{Al}^{3+}$ . Las tres capas, una octaédrica y dos tetraédricas, constituyen la lámina.

En algunos filosilicatos las láminas no son eléctricamente neutras debido a las sustituciones de unos cationes por otros de distinta carga. El balance de carga se mantiene por la presencia en el espacio interlaminar de cationes hidratados. Los cationes interlaminares más frecuentes son alcalinos o alcalinotérreos como el magnesio ( $\text{Mg}^{+2}$ ). La unidad formada por una lámina más la interlámina constituye la unidad estructural, que para la Montmorillonita se presenta en el Esquema 3.4.





**Esquema 3.4**

Las fuerzas que unen las diferentes unidades estructurales son más débiles que las existentes entre los iones de una misma lámina, por ese motivo los filosilicatos tienen una clara dirección de exfoliación, paralela a las láminas.

Las aplicaciones industriales de este grupo de minerales radican en sus propiedades físico-químicas. Dichas propiedades derivan, principalmente de su extremadamente pequeño tamaño de partícula (inferior a  $2 \mu\text{m}$ ), su morfología laminar (filosilicatos) y las sustituciones isomórficas, que dan lugar a la aparición de carga en las láminas y a la presencia de cationes débilmente ligados en el espacio interlaminar. Como consecuencia de estos factores presentan por una parte, un valor elevado del área superficial y a la vez, una gran cantidad de superficie activa con enlaces no saturados. Por ello pueden interactuar con muy diversas sustancias, en especial compuestos polares.

La superficie específica o área superficial de una arcilla se define como el área de la superficie externa más el área de la superficie interna de las partículas constituyentes por unidad de masa, expresada en  $\text{m}^2/\text{g}$ . Las arcillas poseen una elevada superficie específica, muy importante para ciertos usos industriales en los que la interacción sólido-fluido depende directamente de esta propiedad. La superficie específica de la Montmorillonita está en el rango de  $80\text{-}300 \text{ m}^2/\text{g}$ .

Por otra parte, la existencia de carga en las láminas se compensa con la entrada en el espacio interlaminar de cationes débilmente ligados y con estado variable de hidratación, que pueden ser intercambiados fácilmente mediante la puesta en contacto de la arcilla con una solución saturada en otros cationes. A esta propiedad se la conoce como capacidad de intercambio catiónico y es también la base de multitud de aplicaciones industriales.

La capacidad de intercambio catiónico se define como la suma de todos los cationes de cambio que un mineral puede adsorber a un determinado pH. Es equivalente a la medida del total de cargas negativas del mineral. Estas cargas negativas pueden ser generadas por sustituciones isomórficas dentro de la estructura, por enlaces insaturados en los bordes y superficies externas y por disociación de los grupos hidroxilos accesibles.

El primer tipo es conocido como carga permanente y supone un 80 % de la carga neta de la partícula; además es independiente de las condiciones de pH y actividad iónica del medio. Los dos últimos tipos de origen varían en función del pH y de la actividad iónica y corresponden a bordes cristalinos, químicamente activos que representan el 20% de la carga total de la lámina.

La capacidad de intercambio catiónico para la Montmorillonita está entre 80 y 200 meq/100 g. Si los cationes de cambio son sustituidos por cationes orgánicos, a esta arcilla se la denomina arcilla organofílica. Las arcillas naturales son organofóbicas, sin embargo, cuando son modificadas orgánicamente presentan afinidad por las moléculas orgánicas y por ello tienen importantes aplicaciones como adsorbentes.

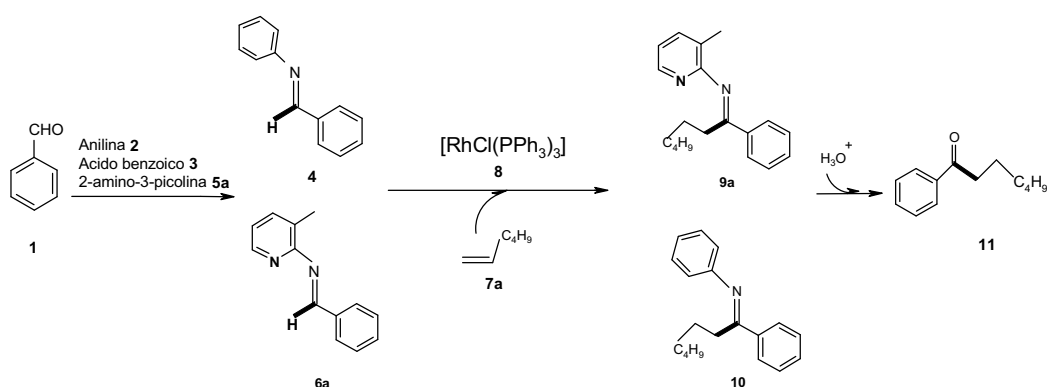
El uso de aluminosilicatos en diferentes campos de la catálisis es tan antiguo como el propio concepto de catálisis. Son muchas las aplicaciones de las arcillas como catalizadores o soporte de catalizadores en diferentes procesos químicos como en reacciones de desulfuración de gasolina, isomerización de terpenos, polimerización de olefinas, cracking de petróleo, entre muchas otras. Las propiedades catalíticas son resultado directo de su elevada superficie específica y tipo de centros activos.

En 1970, en Houston, se inauguró la primera planta de fabricación de montmorillonita sintética, un interestratificado al azar illita/montmorillonita, con un área superficial de 110-160 m<sup>2</sup>/g y una capacidad de cambio entre 150 y 160 meq/g, que se vende para catálisis en cracking, hidrogenación/deshidrogenación y como componente en catalizadores hidrotratantes.

### 3.3 Ensayos preliminares

Inicialmente se intentó reproducir el protocolo de Jun<sup>70a</sup> para la reacción de hidroacilación intermolecular de benzaldehído **1** y 1-hexeno **7a**, en presencia de la anilina **2** y el ácido benzoico **3**. Además se utilizó como auxiliar de ciclometalación, la 2-amino-3-picolina **5a** y el catalizador de Wilkinson **8**.

El ensayo se llevó a cabo en un matraz sellado de 15 ml, adecuado para las condiciones de presión y temperatura descritas por el autor. De acuerdo con las condiciones de reacción expuestas en la Tabla 3.1, se obtuvo un 87 % de conversión del benzaldehído en los intermedios correspondientes a las aldiminas **4** y **6a**, y las cetiminas **9a**, **10** y el producto final, la cetona **11**.

**Tabla 3.1. Influencia del tiempo y la temperatura sobre la hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación de benzaldehído y 1-Hexeno<sup>(a)</sup>**


Entrada	T (°C)	t (h)	Conversión (%)	4, 6a (%)	9a+10+11 (%)
1	130	2	87	70	30
2	130	6	99	65	35
3	100	2	73	82	18
4	150	2	99	60	40

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **1** (5 mmoles), **7a** (25 mmol), **5a** (20 mol% con relación al sustrato, 2 mmoles), **2** (60 mol% con relación al sustrato, 3 mmoles), **3** (6 mol% con relación al sustrato, 0.3 mmoles), **8** (2 mol% con relación al sustrato, 0.1 mmol), como disolvente tolueno (1 ml). Volumen total de reactivos aproximadamente 5 ml y volumen total del tubo de reacción 15 ml.

<sup>b)</sup> Porcentajes determinados por CG.

Sorprendentemente, a diferencia del 100% de selectividad en el producto final, la heptanofenona **11**, reportado por el grupo de Jun, los productos resultado de la catálisis, las cetiminas **9a**, **10** y la cetona **11**, sólo eran el 30% del total, correspondiendo el 70% restante las aldiminas **4** y **6a** ( entrada 1, Tabla 3.1).

Cuando se aumentó el tiempo de reacción a 6 horas la conversión de sustratos en productos aumentó al 99%, pero sólo se incrementó la selectividad en los productos **9a**, **10** y **11** al 35% (entrada 2, Tabla 3.1).

Cuando se redujo la temperatura a 100 °C, la conversión bajó al 73% y la producción de **9a**, **10** y **11** disminuyó al 18% (entrada 3, Tabla 3.1); mientras que cuando se aumentó la temperatura a 150 °C (entrada 4, Tabla 3.1), sólo se obtuvo un 40% de formación de productos **9a**, **10** y **11**.

En todos los casos anteriores, no se observó una actividad catalítica notable, lo cual se pudo confirmar porque los porcentajes de los intermedios correspondientes a las aldiminas de anilina **4** y el producto de transiminación, la aldimina de 2-amino-3-picolina **6a**, se mantuvieron muy altos, en los rangos entre el 60 y el 82% (entradas 1, 2, 3, y 4, Tabla 3.1).

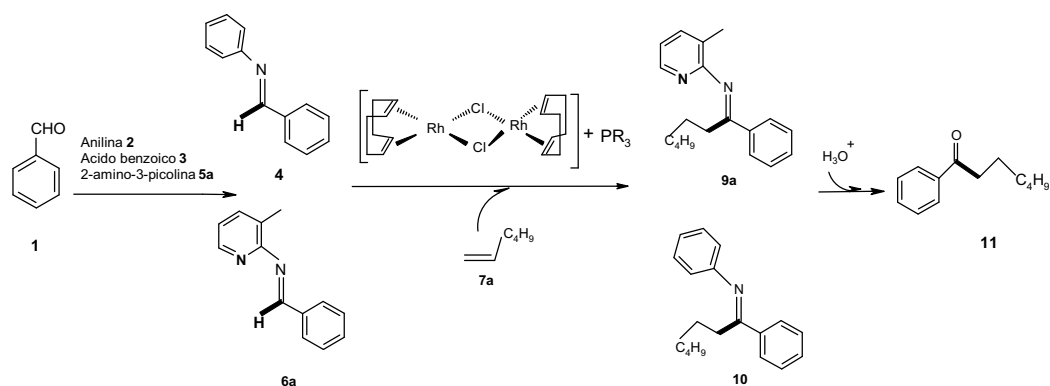
Teniendo en cuenta que los anteriores resultados fueron bajos para la producción del compuesto esperado, la heptanofenona **11**, se diseñó una segunda serie de experimentos, en los cuales se variaba el ligando monofosfina a partir del sistema catalítico neutro dinuclear  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$ , con el fin de observar la influencia de los complejos catalíticos formados "in situ" sobre la reacción global de hidroacilación.

Aunque en todos los casos presentados en la Tabla 3.2, los porcentajes de conversión de sustratos en productos se mantuvieron sobre el 98%, la selectividad en los productos de catálisis, **9a**, **10** y **11** presentó algunas variaciones.

Cuando se utilizó un ligando básico como la trietilfosfina no se observó actividad catalítica notable hacia la formación de cetiminas y cetona, y la reacción se quedó en la etapa de formación de las aldiminas **4** y **6a** con una conversión del 87 % (entrada 1, Tabla 3.2).

Con el ligando *p*-flúorotrietilfosfina se pretendió analizar el efecto electrónico por la presencia del átomo de flúor, de carácter fuertemente electroattractor, y se obtuvo un 47% de los productos **9a**, **10** y **11** (entrada 2, Tabla 3.2).

Con el ligando trietilfosfina se estudió además la variación de la proporción rodio/ligando (Rh/L): (1:2), (1:3) y (1:4) (entradas 3, 4 y 5, Tabla 3.2); sin embargo, la producción de **9a**, **10** y **11** se mantuvo en un rango de entre un 30 y un 40 %.

**Tabla 3.2. Influencia del ligando monofosfina sobre la hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación de benzaldehído y 1-hexeno<sup>(a, b)</sup>**


Entrada	Ligando PR <sub>3</sub>	Θ°	Rh/L	Conversión (%)	4+6a (%)	9a+10+11 (%)
1	PEt <sub>3</sub>	132	1/3	98	87	13
2	P( <i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	145	1/3	99	53	47
3	PPh <sub>3</sub>	145	1/2	99	70	30
4	PPh <sub>3</sub>	145	1/3	99	68	32
5	PPh <sub>3</sub>	145	1/4	99	60	40
6	PCy <sub>3</sub>	170	1/3	98	80	20
7	P( <i>o</i> - <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	175	173	99	98	2
8	P( <i>o</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	194	1/3	99	100	0

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **1** (5 mmoles), **7a** (25 mmol), **5a** (20 mol%, 2 mmoles), **2** (60 mol%, 3 mmoles), **3** (6 mol%, 0.3 mmoles), [Rh(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub> (0.05 mmoles), ligando monofosfina (0.15 mmoles), como disolvente tolueno (1 ml), 2 horas, 130°C.

<sup>b)</sup> Porcentajes determinados por CG.

Por otro lado, cuando se ensayaron ligandos con diferentes propiedades como la triciclohexilfosfina, el tri-*o*-terbutilfenilfosfito y la tri-*o*-tolilfosfina, de ángulos cónicos mayores a la trifenilfosfina y propiedades electrónicas diferentes, no se observó que aumentara la producción de heptanofenona **11**. Por el contrario sólo se detectó la formación de las aldiminas **4** y **6a**, en un rango entre el 80 y el 100% (entradas 6, 7 y 8, Tabla 3.2).

Lo anterior indica que la actividad catalítica es mínima o nula, y que las únicas etapas del proceso global que han tenido lugar son: la correspondiente a la reacción de condensación entre el benzaldehído y la anilina para formar la aldimina **4**, y en segundo lugar la transiminación para formar la aldimina **6a**.

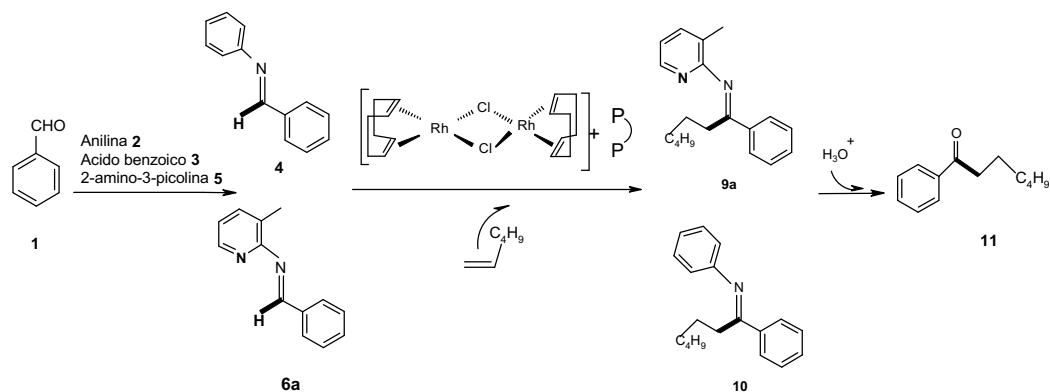
Dados los resultados anteriores, a continuación se realizaron ensayos exploratorios, usando ligandos difosfina con diferente "bite angle", sin embargo tampoco se consiguieron mejores resultados con relación a la producción de las cetiminas y la cetona, de acuerdo con la Tabla 3.3.

Con los ligandos difenilfosfinometano, difenilfosfinoetano y difenilfosfinopropano sólo se produjeron las aldiminas **4** y **6a**, con valores que superan el 96 %, de acuerdo con las entradas 1, 2 y 3, Tabla 3.3. Los bajos porcentajes que se obtuvieron para las cetiminas **9a** y **10** y la cetona **11** confirmaron que la actividad catalítica fue mínima.

Con el ligando difenilfosfinobutano, se procedió a variar la relación rodio a ligando (Rh/L), de una forma progresiva 1:1, 1:2 y 1:4, sin que se lograra aumentar notablemente el porcentaje de productos finales (entradas 4, 5 y 6, Tabla 3.3). De nuevo, únicamente se detectó la formación de los intermedios aldiminas **4** y **6a**, con valores entre el 87 y el 97% respectivamente.

Cuando se utilizó el ligando difenilfosfinoferroceno, tampoco se observó ninguna actividad catalítica en hidroacilación, dado que al igual que en los casos anteriores, sólo se formaron los intermedios correspondientes a las aldiminas **4** y **6a**, en un porcentaje del 98% (entrada 7, Tabla 3.3).

En este contexto, dado que en ninguno de los anteriores ensayos presentados en las Tablas 3.1, 3.2 y 3.3, se observó una actividad catalítica notable y que los resultados para la producción de la cetona fueron muy bajos, se procedió a realizar un replanteamiento de las condiciones de reacción empleadas hasta el momento.

**Tabla 3.3. Influencia del ligando difosfina en la hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación de benzaldehído y 1-hexeno<sup>(a, b)</sup>**


Entrada	Ligando	Rh/L	Conversión (%)	4+6a (%)	9a+10+11 (%)
1	dppm	1/2	85	97	3
2	dppe	1/2	98	95	5
3	dppp	1/2	98	96	4
4	dppb	1/1	99	97	3
5	dppb	1/2	99	92	8
6	dppb	1/4	98	87	13
7	dppf	1/2	98	98	2

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **1** (5 mmoles), **7a** (25 mmol), **5a** (20 mol%, 2 mmoles), **2** (60 mol%, 3 mmoles), **3** (6 mol%, 0.3 mmoles), [Rh(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub> (0.05 mmoles) y L-L (0.1 mmol), como disolvente tolueno (1 ml). Volumen total de reactivos aproximadamente 4 ml y volumen total del tubo de reacción 15 ml., temperatura 130 °C, tiempo 2 h.

<sup>b)</sup> Porcentajes determinados por CG.

La discrepancia de los datos obtenidos con los obtenidos por el grupo de Jun<sup>70a</sup> nos llevó a replantear el problema.

Una meticulosa comparación de las condiciones en que se realizaban nuestros experimentos con las descritas por Jun nos llevó a pensar que la única diferencia podía estribar en el tamaño del matraz donde se llevaba a cabo la reacción.

Nuestra hipótesis era que dado que la reacción se realiza a 130°C y uno de los reactivos es 1-hexeno, con un punto de ebullición bajo, éste reactivo se podría encontrar principalmente en la fase gas dificultando la reacción, circunstancia que se vería favorecida contra mayor fuese el volumen del matraz en relación con el volumen de reactivos y disolvente.

Para verificar esta hipótesis realizamos una reacción en condiciones estándar donde la mezcla de reacción ocupaba una tercera parte del volumen total del matraz donde se hacía el ensayo, por ejemplo, 5 ml de la mezcla de reactivos con relación a los 15 ml del volumen total del matraz. En estas condiciones sólo se obtuvo un 20 % de cetona **11** y un 8% de las cetiminas **9a** y **10** (entrada 1, Tabla 3.4).

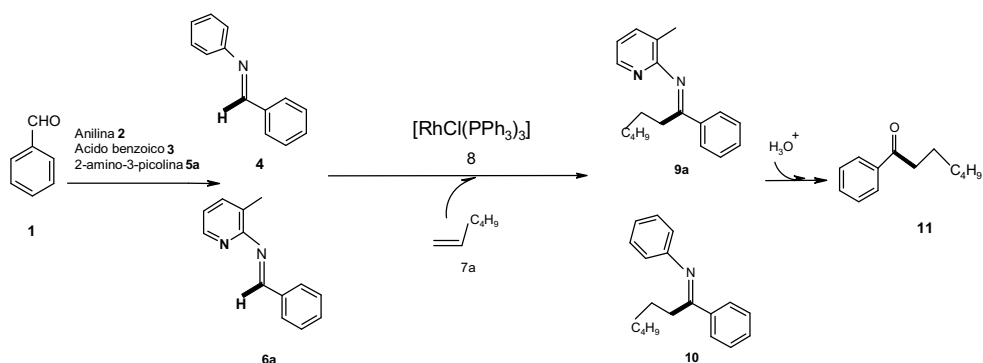
Cuando se disminuyó el volumen del matraz de 15 a 7 ml, teniendo la precaución de que la mezcla de reactivos ocupara la mitad del matraz, se obtuvo un 37% de la cetimina **10** y un 63% de la cetona **11**, no detectándose aldiminas intermedias (entrada 2, Tabla 3.4). Este resultado confirma nuestra hipótesis ya que la reacción catalítica se ha producido en prácticamente el 100%.

Hay que tener en cuenta que los resultados de Jun están dados después de pasar la mezcla de reacción por una columna de silicagel, lo que sin duda debe contribuir a completar la hidrólisis de la cetimina.

Es conveniente señalar que cuando se aumenta el nivel de reactivos, a una cantidad que sea equivalente a más de la mitad con relación al volumen total del tubo, la nueva presión interna generada dentro del tubo de reacción tampoco favorece el aumento de los porcentajes de selectividad en cetiminas y en cetona, los cuales bajan al 35% y 41% respectivamente (entrada 3, Tabla 3.4).



**Tabla 3.4. Influencia del volumen del ensayo en la reacción de hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación entre benzaldehído y 1-hexeno<sup>(a, b)</sup>**



Entrada	Relación Vol.Reactivos/ Vol. Tubo (ml/ml)	Conv. (%)	4 (%)	6a (%)	9a (%)	10 (%)	11 (%)
1	2.5/15	90	60	12	3	5	20
2	3.5/7	95	-	-	-	37	63
3	5/7	93	14	10	-	35	41

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **1** (5 mmoles), **7a** (25 mmol), **5a** (20 mol%, 2 mmoles), **2** (60 mol%, 3 mmoles), **3** (6 mol%, 0.3 mmoles), **8** (0.1 mmol, 2 mol%), como disolvente tolueno (0.5 ml). Temperatura 130 °C, tiempo 2 h.

<sup>b)</sup> Porcentajes determinados por CG.

### 3.4 Influencia de ácidos orgánicos, MK-10 acidificada y aminopiridinas

Jun y colaboradores<sup>70a</sup> reportaron que la reacción de hidroacilación intermolecular entre benzaldehído y 1-hexeno utilizando el catalizador de Wilkinson, en presencia de 2-amino-3-picolina y sin los aditivos anilina y ácido benzoico, rindió sólo un 9% de heptanofenona **11** (entrada 1, Tabla 3.5). Pero cuando agregaron un 6 mol% de ácido benzoico en una hora de reacción el rendimiento se incrementó hasta el 28%.

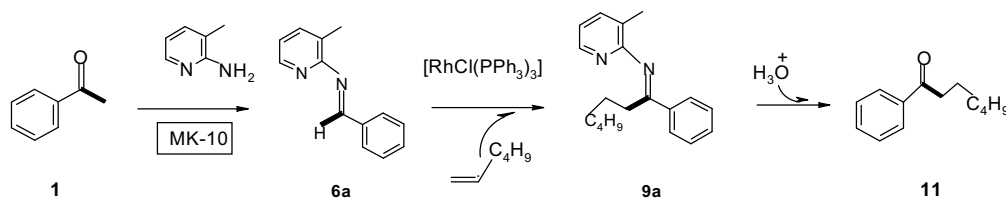
Antes de abordar el uso de Montmorillonita como sustitutivo del ácido decidimos analizar el papel del ácido en la reacción. Así, inicialmente realizamos un ensayo comparativo con la reacción anterior, sin utilizar anilina a los efectos de ir suprimiendo reactivos no imprescindibles y aumentando el tiempo de reacción a 2 horas. En estas condiciones se obtuvo una conversión del 86% y una selectividad en heptanofenona **11** del 56% (entrada 2, Tabla 3.5).

Cuando se aumentó la concentración del ácido benzoico del 6 al 12%, la conversión disminuyó del 86% al 74% (entrada 3, Tabla 3.5). Si bien se favoreció una mayor hidrólisis de la cetimina **9a**, porque su porcentaje disminuyó al 10%, el porcentaje de aldimina **6a** sin reaccionar era mayor, lo que parece indicar que el exceso de ácido afecta la reacción ya sea porque protona la aminopiridina o porque protona la fosfina.

Con el fin de constatar esta observación se utilizó ácido *p*-toluensulfónico (PTS), un ácido mucho más fuerte que el benzoico pero soluble en disolventes orgánicos. Efectivamente los resultados fueron inferiores, obteniéndose un 38% de conversión, con un 27% de cetimina **9a** y un 34% de cetona **11**, (entrada 4, Tabla 3.5).

De estos ensayos se puede deducir que el uso de ácidos orgánicos como co-catalizadores en la reacción de hidroacilación intramolecular a partir de aldehídos incrementa el porcentaje de cetona **11**, cosa lógica porque cataliza la formación de la imina de la picolina que es el producto de partida real, aunque esto parece depender de la fortaleza y la cantidad del ácido.

Se observa que si la fortaleza del ácido es elevada, la conversión y la selectividad en heptanofenona disminuyen, probablemente debido a que el ácido reacciona con la 2-amino-3-picolina presente en el medio de reacción dando lugar a la sal de piridinio, lo cual reduce inevitablemente la cantidad de amina quelatante presente en el medio, afectando así a la velocidad de la reacción, o formado la sal de fosfonio con la fosfina lo que reduce el catalizador disponible, afectando asimismo a la velocidad de reacción.

**Tabla 3.5. Influencia de ácidos orgánicos y MK-10 en la hidroacilación de benzaldehído con 1-hexeno y el complejo catalítico neutro [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]** <sup>(a)</sup>


Entrada	Co-catalizador ácido	Conv. (%) <sup>b</sup>	6a (%) <sup>b</sup>	9a (%) <sup>b</sup>	11 (%) <sup>b</sup>
1	No	-	-	-	9 <sup>c</sup>
2	Acido benzoico (6%)	86	2	42	56
3	Acido benzoico (12%)	74	16	10	74
4	PTS <sup>d</sup> (6%)	38	39	27	34
5	MK-10	80	2	56	42
6	MK-10 H <sup>+</sup> ac-50	64	0	59	41
7	MK-10 H <sup>+</sup> ac-100	56	3	70	27
8	MK-10 H <sup>+</sup> ac-500	52	-	62	38

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **1** (2.5 mmol), **7a** (12.5 mmol), **5a** (0.75 mmol), catalizador de Wilkinson [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (0.05 mmol, 2 mol%), MK 10 (83 mg), tolueno (0.5 ml), temperatura 130 °C, tiempo 2 h.

<sup>b)</sup> Porcentajes determinados por CG.

<sup>c)</sup> Referencia <sup>(70a)</sup>

<sup>d)</sup> PTS = ácido p-toluensulfónico.

Se ensayó a continuación la Montmorillonita K-10 (MK-10) en sustitución del ácido benzoico y en las mismas condiciones de reacción. De forma sorprendente, los resultados obtenidos, entrada 5 de la Tabla 3.5, fueron comparables con los de la cantidad más favorable de ácido benzoico, el 6% (entrada 2, Tabla 3.5).

La Montmorillonita K-10, de la casa comercial Fluka, se caracteriza por tener una gran área superficial (BET área = 221 m<sup>2</sup>/g) y numerosos centros ácidos de Brønsted (1.4 x 10<sup>-4</sup> meq H<sup>+</sup>/m<sup>2</sup>), los cuales le permiten catalizar la condensación de benzaldehído y 2-amino-3-picolina, y además puede sustraer agua del medio de la reacción,<sup>93</sup> desplazando el equilibrio hacia la formación de la imina. El menor porcentaje de hidrólisis de la cetimina podría también ser debido a este hecho.

Para investigar la influencia del número de centros ácidos de la MK-10 sobre el proceso catalítico se procedió a su acidificación controlada. Así, el tratamiento de la arcilla con ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>) proporciona Montmorillonita acidificada (MK-10 H<sup>+</sup>) hasta 7.7 x 10<sup>-4</sup> meq H<sup>+</sup>/m<sup>2</sup>.

Se estudió a continuación la evolución de la conversión de la reacción con el aumento progresivo del grado de acidez. Al aumentar 50, 100 o 500 veces el grado de acidez de la MK-10 el porcentaje de conversión se redujo del 64 al 52 % (entradas 6, 7 y 8, Tabla 3.5). Esto sugiere un comportamiento de la arcilla similar al que sucede con el ácido benzoico o con el PTS.

Una vez comprobado que la MK-10 comercial sustituye eficazmente al ácido benzoico se estudiaron otras variables. En primer lugar, se analizaron otras aminas quelatantes para contrastar el argumento de Jun respecto a que la posición del metilo sobre el anillo de piridina influye en la reactividad.

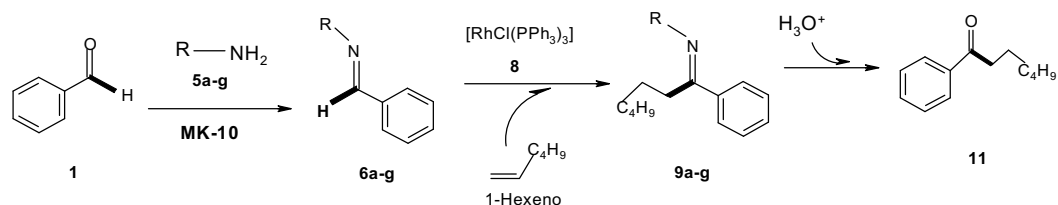
Con la 2-amino-3-picolina **5a**, se detectó la mayor conversión de sustratos en productos, el 80 % (entrada 1, Tabla 3.6), mientras que cuando se utilizó la 2-amino-4-picolina **5b**, se observó el 39 % de conversión, con la 2-amino-5-picolina **5c**, un 43% y la 2-amino-6-picolina **5d**, el menor porcentaje de conversión, el 35%, (entradas 2, 3 y 4, Tabla 3.6).

Los resultados confirman lo observado por Jun y una posible razón para explicar el mejor comportamiento de la 2-amino-3-picolina podría estar en los efectos electrónicos y particularmente estéricos del grupo metilo que afectarían al proceso de quelatación, la estabilidad de los intermedios aldimina **6a** ó cetimina **9a** y/o a la basicidad de la piridina y su facilidad de protonación.

---

<sup>93</sup> a) Varma, R. S.; Dahiya, R.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2039. b) Dewan, S. K.; Varma, U.; Malik, S. D. *J. Chem. Res. (S)*, **1995**, 21.

**Tabla 3.6. Influencia de otras aminas quelatantes en la hidroacilación catalítica de benzaldehído con 1-hexeno utilizando el complejo catalítico neutro  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  y la arcilla MK 10 <sup>(a)</sup>**



Entrada	Amina quelatante 5a-g, R=	Conv. (%) <sup>b</sup>	Aldiminas Cetiminas Heptanofenona			
			6a-g (%) <sup>b</sup>	9a-g (%) <sup>b</sup>	11 (%) <sup>b</sup>	
1		5a	80	2	56	42
2		5b	39	60	33	7
3		5c	43	53	41	5
4		5d	35	82	18	0
5		5e	47	54	36	8
6		5f	21	0	100	0
7		5g	68	9	77	14

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **1** (2.5 mmol), 1-hexeno (12.5 mmol), amina quelatante (0.75 mmol), catalizador de Wilkinson  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  (0.05 mmol, 2 mol%), MK 10 (83 mg), tolueno (0.5 ml), temperatura 130 °C, tiempo 2 h.

<sup>b)</sup> Porcentajes determinados por CG.

La imina con el grupo metilo en la posición 6 **6d**, prácticamente no da conversión en cetimina o cetona, sin duda debido al impedimento estérico que dificulta la coordinación del nitrógeno piridínico al metal, limitando la formación del quelato (entrada 4).

La presencia de los metilos en las posiciones 4 y 5 da lugar a resultados comparables (entradas 2 y 3). El resultado de la entrada 2, con la 2-amino-4-picolina **5b** contrasta con el descrito por Jun<sup>94</sup> quien encontró que esta aminopiridina favorece la más alta conversión 91%, entre las aminopicolinas analizadas, mientras que en nuestro caso la 2-amino-3-picolina **5a** fue con la que se obtuvo una mayor conversión (80%) y el mayor porcentaje para los productos (98%), si se suman los porcentajes de la cetimina **9a**, previa hidrólisis para producir la cetona, y de la cetona **11** (entrada 1, Tabla 3.6).

Con la 2-aminopiridina **5e**, en la cual está ausente el grupo metilo, tampoco se obtuvieron buenos resultados, siendo la aldimina **6e** el producto mayoritario presente en el medio de reacción con un 54% (entrada 5, Tabla 3.6).

Un resultado curioso tuvo lugar cuando se utilizó la 2-aminopirimidina **5f**, ya que aunque la conversión fue la más baja, 21%, toda la aldimina formada se transformó en cetimina. Esto indica que la formación de la aldimina es más lenta, probablemente debido a la menor basicidad de la amina, pero sin embargo se ve favorecida la reacción catalítica de hidroacilación a partir de la imina formada (entrada 6).

Cuando se utilizó la 5-cloro-2-aminopiridina **5g** se obtuvo una conversión del aldehído del 68%, mejor que en los casos anteriores excepción hecha de la entrada 1, y además la conversión en cetimina/cetona fue prácticamente total (entrada 7). Este resultado es claramente mejor que el obtenido cuando se utiliza la amina **5c** (entrada 3), indicando la sensibilidad de las diferentes reacciones implicadas en el proceso global a los efectos electrónicos y estéricos de la picolina auxiliar.

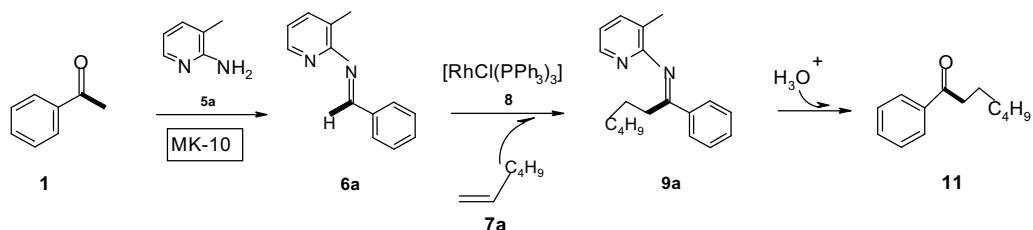
### 3.5 Influencia de las condiciones de reacción

Se estudió a continuación la influencia de la cantidad de MK-10 comercial y la concentración de 2-amino-3-picolina, así como la influencia de la temperatura y el tiempo de reacción sobre la hidroacilación intermolecular.

La entrada 1, de la Tabla 3.7 muestra una conversión del 80%, a una temperatura de 110 °C y 2 horas de reacción. Cuando la temperatura se incrementó hasta 130 °C, la conversión disminuyó levemente, al 77% (entrada 2, Tabla 3.7).

---

<sup>94</sup> Jun, C.-H.; Huh, Ch.-W.; Na, S.-J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 145.

**Tabla 3.7 Influencia de las condiciones de reacción en la hidroacilación intermolecular de benzaldehído con 1-hexeno catalizada por  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ <sup>(a)</sup>**


Entrada	MK-10 (mg)	Amina quelatante 5a (mmoles)	T (°C)	t (h)	Conv (%) <sup>b</sup>	Aldimina 6a (%) <sup>b</sup>	Heptanofenona 11 (%) <sup>b,c</sup>
1	83	0.75	110	2	80	2	98
2	83	0.75	130	2	77	12	88
3	83	0.75	130	4	82	12	88
4	166	0.75	110	2	67	21	79
5	333	0.75	110	2	41	22	78
6	83	0.25	110	2	33	0	100
7	83	1.25	110	2	72	7	93

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **1** (2.5 mmoles), **7a** (12.5 mmol), **5a** (0.75 mmoles), **8** (0.05 mmoles), MK-10 (83 mg), tolueno (0.5 ml).

<sup>b)</sup> Porcentajes determinados por CG.

<sup>c)</sup> Con la adición de dos gotas de HCl 1N al filtrado

Cuando el tiempo de reacción se incrementó hasta 4 horas, el aumento en la conversión fue mínimo, al 82% (entrada 3, Tabla 3.7). En este contexto, se seleccionaron como valores óptimos para estas dos variables, dentro de las condiciones de reacción empleadas, la temperatura de 110 °C y el tiempo de reacción de 2 horas.

Para escoger la cantidad adecuada del co-catalizador MK 10, se realizaron ensayos con cantidades de arcilla de 83, 166 y 333 mg, manteniendo las cantidades del resto de los reactivos. Los rendimientos obtenidos del 80%, 67% y 41%, ratifican la primera cantidad utilizada como la más conveniente (entradas 1, 4 y 5). Las bajas conversiones también pueden asociarse en este caso con la interacción de los centros ácidos de la arcilla con la amina quelatante o con la fosfina, de forma similar a lo observado cuando se incrementaba el exceso de ácido benzoico o la fuerza del ácido (PTS o MK-10).

Respecto a la concentración del auxiliar de ciclometalación, la 2-amino-3-picolina, la cantidad óptima resultó ser de 30 mol %, la cual permitió una conversión del 80% (entrada 1, de la Tabla 3.7), porque cuando se disminuyó la concentración al 10 mol% la conversión se redujo drásticamente al 33% (entrada 6, Tabla 3.7), mientras que cuando se aumentó la concentración de amina al 50 mol% la actividad catalítica sólo disminuyó al 72% (entrada 7, Tabla 3.7).

Aunque en las Tablas 4, 5 y 6 se ha indicado por separado el porcentaje de selectividad en cetimina **9a** y el porcentaje de selectividad en cetona **11**, estos dos porcentajes pueden presentarse de forma unificada, puesto que si a la mezcla de reacción, una vez separada la MK-10 por filtración, se le adicionan dos gotas de HCl 1N, la cetimina se hidroliza a cetona, de forma tal que sólo obtiene como producto final la heptanofenona **11**. Resultados similares se logran cuando el filtrado de la reacción se purifica por cromatografía de columna con gel de sílice usando como disolventes *n*-hexano:acetato de etilo (4:1), porque la cetimina se hidroliza a cetona, de acuerdo con el procedimiento que se describe habitualmente en la bibliografía.<sup>70a</sup>

En un experimento exploratorio, se procedió a escalar la reacción de hidroacilación, en las condiciones previamente optimizadas, y se observó que cuando se triplican las concentraciones del aldehído desde 2.5 mmoles hasta 7.5 mmoles y del 1-hexeno hasta 37.5 mmol, en presencia de 250 mg de MK 10 y 0.15 mmol (2 mol %) del sistema catalítico de Wilkinson, se obtuvieron valores similares de conversión (80%) y de selectividad en la cetona **11** (98%).

Lo anterior resulta positivo para posteriores estudios que pretendan aumentar la escala de la reacción de hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación.



### 3.6 Influencia de la concentración de alqueno

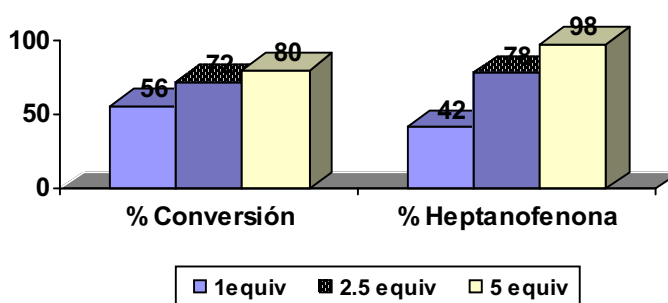
Se comentó con anterioridad que la utilización de un matraz de reacción de volumen apropiado, es decir, manteniendo la relación 1:1 para la mezcla de reactivos frente al volumen total del reactor, era determinante para la correcta evolución de la reacción. Este hecho se asoció con la cantidad de alqueno presente en disolución, ya que cuando se utilizaban matraces con un volumen residual "vacío", que doblara el volumen de la mezcla de reacción, el 1-hexeno por su bajo punto de ebullición, se encontraba principalmente en la fase gas y no podía participar eficazmente en la reacción.

En este contexto, cuando se disminuyó la concentración óptima del 1-hexeno de 5 equivalentes, a 2.5 equivalentes y se mantuvo el volumen del matraz de reacción, se observó un descenso en la conversión de la reacción de hidroacilación, desde el 80% hasta el 72%, de acuerdo con el Esquema 3.5.

Cuando se utilizaron los mismos moles de 1-hexeno que de benzaldehído, la conversión de la reacción disminuyó hasta el 56%.

De igual manera, el porcentaje de selectividad en heptanofenona **11**, también disminuyó de forma simultánea, desde el 98 % inicial hasta el 78% y el 42 %, respectivamente (Esquema 3.5).

#### Influencia de la concentración del alqueno



Esquema 3.5

De esta manera se puede establecer que se requiere un exceso de la olefina en la reacción de hidroacilación catalítica intermolecular, probablemente con el fin de garantizar una cantidad suficiente de alqueno en disolución, dentro del equilibrio que se establece entre la fase líquida y la fase vapor, por el hecho de que a la temperatura de 130 °C, en la cual se está llevando a cabo la reacción, parte de la cantidad de olefina se encuentra en la fase gaseosa, ocupando el volumen residual del tubo de reacción.

### 3.7 Extensión de la reacción a otros sustratos

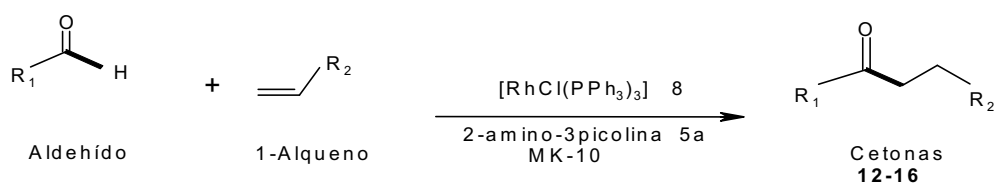
Con el fin de ampliar el horizonte sintético de la reacción de hidroacilación intermolecular, con auxiliar de ciclometalación, co-catalizada por MK 10 y  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  se estudiaron otros aldehídos y otros alquenos.

Con alquenos terminales como 1-penteno y 1-octeno se obtuvieron buenos porcentajes de conversión, del 90 % y 74 % respectivamente, y buenos porcentajes de selectividad en la respectiva cetona, hexanofenona **12** y nonanofenona **13**, del 90% y el 96% respectivamente, entradas 1 y 2, de la Tabla 3.8.

Sin embargo, cuando se utilizó un alqueno cíclico como el ciclohexeno, la conversión fue de tan sólo el 35%, y se obtuvo un porcentaje de ciclohexilfenilcetona **14** del 2%, (entrada 3, Tabla 3.8). La dificultad de hidroacilación de alquenos cíclicos ya había sido descrita por Jun<sup>70</sup> la cual se explica por la elevada barrera de energía de la coordinación del alqueno al metal. Este comportamiento, suele ser general para alquenos cíclicos de seis eslabones en reacciones catalizadas por metales de transición.

Se utilizaron aldehídos aromáticos con sustituyentes electrodonadores, como es el caso del *p*-*terc*-butilbenzaldehído y con sustituyentes electroattractores, como el *p*-trifluorometilbenzaldehído, empleando 1-hexeno como alqueno, con el fin de analizar la influencia en la reacción de hidroacilación de las propiedades electrónicas del sustrato. Cuando se partió del *p*-*terc*-butilbenzaldehído la conversión fue del 68 % (entrada 4, Tabla 3.8), siendo el porcentaje de selectividad en (*p*-*terc*-butil)fenilhexilcetona **15**, del 96%. Cuando se partió del *p*-trifluorometilbenzaldehído los resultados fueron similares, conversión del 61 % y producción de (*p*-trifluorometil)fenilhexilcetona **16** del 97% (entrada 5, Tabla 3.8).

De estas observaciones se concluye que los efectos electrónicos del sustrato no afectan de forma significativa el transcurso de la reacción de hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación, en presencia de la arcilla MK-10 como co-catalizador ácido.

**Tabla 3.8. Alcance de la reacción de hidroacilación catalítica intermolecular catalizada por  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  y MK 10<sup>a</sup>**


Entrada	Aldehído	Olefina	Conv. (%) <sup>b</sup>	Cetona(%) <sup>b, c</sup>
1			90	12: 90
2			74	13: 96
3			35	14: 2
4			68	15: 96
5			61	16: 97

<sup>a</sup>) Condiciones de reacción: Aldehído (2.5 mmol), olefina (12.5 mmol), **5a** (0.75 mmol, 30 mol%), **8** (0.05 mmol, 2 mol%), MK 10 (83 mg), tolueno (0.5 ml), 110 °C, 2 horas.

<sup>b</sup>) Porcentajes determinados por CG.

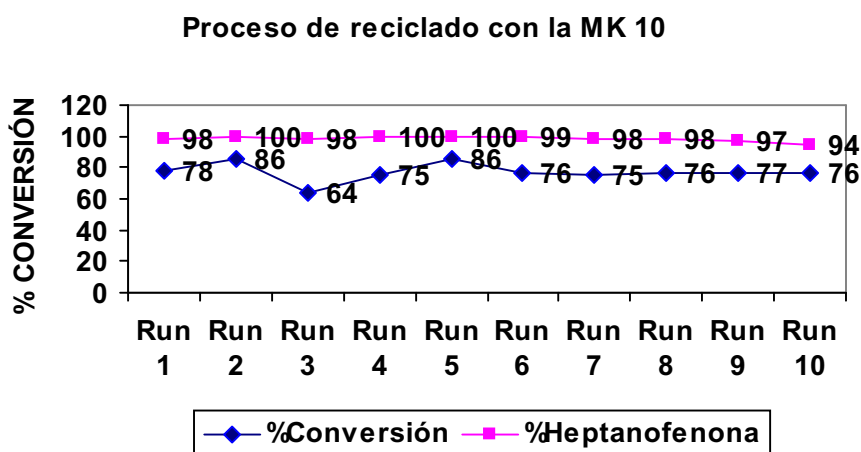
<sup>c</sup>) Con la adición de dos gotas de HCl 1N al filtrado.

### 3.8 Capacidad de reciclaje de la MK-10

Otra ventaja potencial que se pone de manifiesto al emplear esta nueva metodología, radica en la posibilidad de reciclar la Montmorillonita K 10. Para ello, una vez se recupera la MK-10 por una simple filtración al vacío y ya separada de la mezcla de reacción, se lava con 2 ml de tolueno y 2 ml de diclorometano, antes de ser utilizada de nuevo en otra reacción.

Para demostrar la capacidad de reciclaje de la MK-10 se llevaron a cabo hasta 10 ensayos consecutivos. En cada uno de ellos se introdujo de nuevo el aldehído, el alqueno, la amina quelatante, el catalizador de Wilkinson y la MK-10 recuperada como ya se indicó, llevando a cabo la reacción de hidroacilación, de acuerdo con las condiciones óptimas previamente descritas.

En el Esquema 3.6 se exponen los resultados obtenidos para los 10 ensayos consecutivos, con relación a los porcentajes de conversión de la reacción y de los porcentajes de selectividad en la cetona **11**. Se observa que unos y otros valores permanecen constantes, en los rangos que van desde el 64 al 86% y desde el 94 al 100% respectivamente, a lo largo de los 10 ensayos realizados. De esta manera, la separación de la arcilla MK 10 de los productos de reacción y su posterior reutilización constituye una ventaja adicional para recomendar el uso de este co-catalizador, como sólido de carácter ácido, eficaz en la hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación.



Esquema 3.6

**4. HIDROACILACIÓN E HIDROIMINOACILACIÓN INTERMOLECULAR  
CON COMPLEJOS CATIONICOS DE RODIO.  
INFLUENCIA DEL IÓN CLORURO**

	4.1 Antecedentes	69
	4.2 Discusión de resultados	71
4.2.1	Reacción de hidroacilación intermolecular con complejos catiónicos	71
	4.2.1.1 Influencia del ligando fosfina	71
	4.2.1.2 El ión cloruro como aditivo	75
	4.2.1.3 Influencia del tipo de haluro. Resultados	78
4.2.2	Reacción de hidroiminoacilación de alquenos	83
	4.2.2.1 Influencia de las condiciones de reacción	83
	4.2.2.2 Influencia del ligando fosfina	86
	4.2.2.3 Influencia del tipo de aditivo	87
4.2.2.4	Algunos aportes al mecanismo de la reacción de hidroiminoacilación	89
	4.2.2.4.1 Caracterización del hidruro de iminoacilo de rodio(III)	93
	4.2.2.4.2 Determinación del efecto isotópico cinético	95
4.2.2.4.3	Influencia de los sustituyentes sobre el auxiliar de ciclometalación	97
	4.2.2.4.4 Cálculos DFT de los intermedios de adición oxidante	99
	4.2.2.5 Extensión de la reacción de hidroiminoacilación	103
	4.2.2.6 Catálisis heterogeneizada en hidroiminoacilación	106

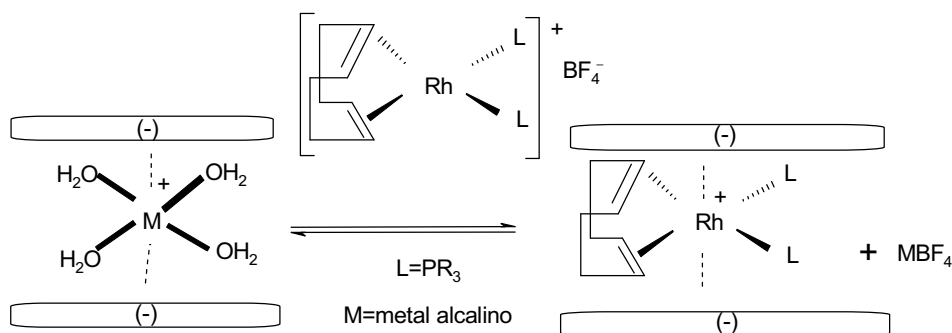


## 4. HIDROACILACIÓN E HIDROIMINOACILACIÓN INTERMOLECULAR CON COMPLEJOS CATIÓNICOS DE RODIO. INFLUENCIA DEL IÓN CLORURO

### 4.1 Antecedentes

Como se ha demostrado en el Capítulo 3, la arcilla Montmorillonita K-10 (MK-10) es un co-catalizador de carácter ácido, el cual mejora la economía atómica de la reacción de hidroacilación intermolecular a partir de benzaldehído cuando se utiliza el catalizador de Wilkinson.<sup>88</sup> Además, la arcilla MK-10 se puede reutilizar hasta diez veces sin la pérdida significativa de su actividad catalítica.

Por otra parte, estudios precedentes realizados en el grupo de Organometálicos y Catálisis Homogénea (OMICH) han permitido comprobar que la MK-10, también puede servir de soporte para catalizadores catiónicos, los cuales pueden ser anclados mediante interacciones de carácter electrostático<sup>95</sup> (Esquema 4.1). Se puede considerar que los centros de la arcilla cargados negativamente, ejercen de contraíón del complejo de rodio, siendo la inmovilización resultado de esta interacción.



**Esquema 4.1**

De hecho, en el grupo de investigación se han llevado a cabo diferentes estudios sobre inmovilización de sistemas catalíticos catiónicos sobre arcillas, entre los cuales se pueden destacar, un trabajo con sistemas catalíticos de rodio aplicado en la reacción de

<sup>95</sup> Claver, C.; Fernández, E.; MargalefCatala, R.; Medina, F.; Salagre, P.; Sueiras, J. P.J. *Catal.* **2001**, 201, 70.

hidroboración<sup>96</sup> y otro con complejos de iridio soportados ambos sobre MK-10, los cuales fueron activos en la hidrogenación asimétrica de iminas.<sup>97</sup> En ambos casos, se ha logrado la recuperación y la reutilización del catalizador.

Por otra parte, la revisión del estado del arte ha permitido establecer que hasta el momento no se ha explorado el comportamiento de complejos catalíticos catiónicos en la reacción de hidroacilación intermolecular, aunque sí lo ha sido en la reacción de hidroacilación intramolecular.

Larock y col.<sup>27</sup> han observado para la reacción de hidroacilación intramolecular que los complejos catiónicos de rodio, coordinativamente insaturados, cuando se utilizan con ligandos monofosfina resultan ineficaces y el rendimiento de la reacción no supera el 11%.

Más adelante, algunos grupos como el de Bosnich, han logrado desarrollar sistemas catalíticos catiónicos con ligandos difosfina aquirales y quirales del tipo  $[\text{Rh}(\text{difosfina})(\text{S})_2]^+$ , donde S es un solvente débilmente coordinante, que son altamente activos en dicha reacción.<sup>34</sup> Estos autores también observaron que cuando se utilizaban complejos catiónicos con monofosfinas del tipo  $\text{PPh}_2\text{Me}$  las conversiones eran muy bajas.

En este contexto, nos planteamos estudiar la utilización de la MK-10 como soporte para el catalizador de hidroacilación, para lo cual se requiere utilizar un catalizador catiónico. Dado que los catalizadores catiónicos no han sido estudiados en la reacción de hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación, nos planteamos llevar a cabo en primer lugar un estudio sobre este tipo de catalizadores, antes de explorar la inmovilización de dichos sistemas sobre la arcilla MK-10.

En la primera parte de este Capítulo, se analizan diversas variables que pueden influir sobre la actividad de los sistemas catalíticos catiónicos de rodio, en la reacción general de hidroacilación intermolecular de benzaldehído con 1-hexeno, utilizando como auxiliar de ciclometalación, la 2-amino-3-picolina y en presencia del co-catalizador ácido MK-10. En la segunda parte del presente capítulo, se estudia la influencia de los sistemas catalíticos catiónicos sobre la etapa particular de hidroiminoacilación, es decir, partiendo de la aldimina **6a**, previamente sintetizada, y evitando de esta manera, la adición del auxiliar de ciclometalación **5a** y de la MK-10. Así mismo, se profundiza en la reacción de hidroiminoacilación para lo cual se realizan algunos estudios mecanísticos con los sistemas catalíticos catiónicos actuando sobre las etapas de adición oxidante y de eliminación reductora.

---

<sup>96</sup> a) Segarra, A.; Guerrero, R.; Claver, C.; Fernández, E. *Chem. Eur. J.* **2002**, 9(1), 191. b) Segarra, A.; Guerrero, R.; Claver, C.; Fernández, E. *Chem. Commun.* **2001**, 1808.

<sup>97</sup> Margalef-Catala, R.; Claver, C.; Salagre, P.; Fernández, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1469.

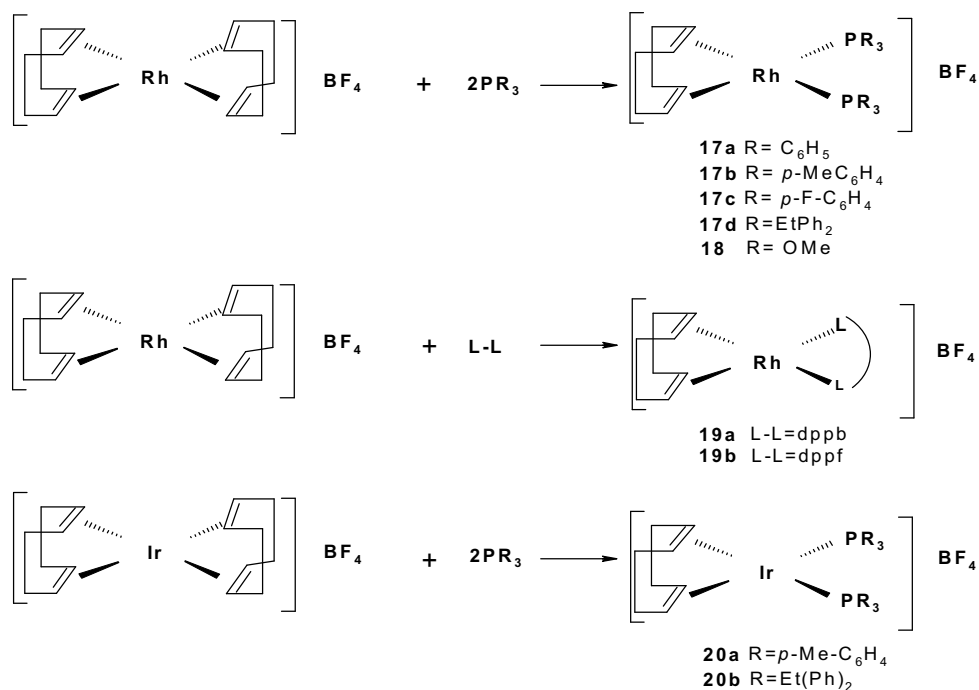


## 4.2 Discusión de resultados

### 4.2.1 Reacción de hidroacilación intermolecular con complejos catiónicos

#### 4.2.1.1 Influencia del ligando fosfina

Inicialmente, y con el fin conocer el comportamiento de la reacción de hidroacilación intermolecular de benzaldehído con 1-hexeno usando catalizadores catiónicos y en presencia del auxiliar **5a** y MK-10, se prepararon una serie de complejos catiónicos de Rh(I) de fórmula general  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})_2]\text{BF}_4$ , donde cod equivale al *cis,cis*-1,5-ciclooctadieno y L corresponde a un ligando fosfina **17a-d**, difosfina **19a-b**, o fosfito **18** (Esquema 4.2). Con fines comparativos, se prepararon así mismo los complejos de iridio **20a-b**, conteniendo las fosfinas  $\text{P}(p\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3$  y  $\text{PEtPh}_2$ , respectivamente.



Esquema 4.2

La reacción de hidroacilación se llevó a cabo inicialmente, en las mismas condiciones optimizadas en el Capítulo anterior, pero utilizando el complejo **17a** que contiene trifenilfosfina como ligando y añadiendo un exceso del mismo en relación Rh:L de 1:2. En estas condiciones se obtuvo el 29 % de conversión del benzaldehído y un 24% de selectividad en la cetona **11** (entrada 1, Tabla 4.1).

Cuando se aumentó el exceso del ligando trifenilfosfina hasta una relación Rh:L de 1:4, la conversión aumentó al 39% y la selectividad en cetona **11** al 47% (entrada 2, Tabla 4.1).

Es oportuno resaltar que el porcentaje de conversión expresa la relación existente entre los productos formados, aldimina **6a**, cetimina **9a** y cetona **11**, con el material de partida el benzaldehído **1** que no se consume; mientras que el porcentaje de selectividad en la cetona **11** expresado en la Tabla, corresponde a la suma de **11** más la cetimina **9a**, con relación al total de los productos, es decir, la suma de los porcentajes **9a+11**, ya que **9a** se hidroliza para dar la cetona **11** al final de la reacción.

Con el sistema catalítico catiónico con el ligando tri-*p*-tolilfosfina **17b**, el cual posee un sustituyente electrodonador como el grupo metilo, que proporciona mayor densidad electrónica al centro metálico, se obtuvo un mayor porcentaje de conversión, el 37%, y de selectividad en la cetona **11**, el 38% (entrada 3, Tabla 4.1). Pero con un exceso del ligando tri-*p*-tolilfosfina, disminuyeron estos valores al 28 y 26% respectivamente (entrada 4, Tabla 4.1). Con el sistema catalítico catiónico con el ligando tri-*p*-fluorofenilfosfina **17c**, el cual posee un sustituyente electroatractor como el flúor que retira densidad electrónica del centro metálico, la conversión disminuyó al 24% y el porcentaje de selectividad en cetona **11** aumentó al 36% (entrada 5, Tabla 4.1). Cuando se agregó un exceso del ligando, en relación Rh:L de 1:4, la conversión aumentó al 31%, pero disminuyó la producción de cetona al 24% (entrada 6, Tabla 4.1).

En resumen, el exceso de cualquiera de los tres ligandos anteriores, trifenilfosfina, tri-*p*-tolilfosfina o tri-*p*-fluorofenilfosfina, no proporcionó un aumento significativo en la conversión (entradas 2, 4, 6, Tabla 4.1).

Con el sistema catalítico catiónico con el ligando etildifenilfosfina **17d** la conversión se mantuvo en el 30%, con el 31% de formación de cetona **11** (entrada 7, Tabla 4.1).

El sistema catalítico catiónico con el ligando trimetilfosfito **18**, resultó totalmente inactivo para la reacción de hidroacilación intermolecular (entrada 8, Tabla 4.1).

Con los sistemas catalíticos catiónicos con ligandos bidentados como la dppb (difenilfosfinobutano) **19a** sólo se obtuvo una conversión del 7% (entrada 9, Tabla 4.1). Y con la dppf (difenilfosfinoferroceno) **19b** se recuperó totalmente el sustrato de partida, con un 0% de conversión de la reacción (entrada 10, Tabla 4.1).

**Tabla 4.1 Influencia del ligando fosfina del sistema catalítico catiónico  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})_2]\text{BF}_4$  en la hidroacilación intermolecular en presencia de 2-amino-3-picolina y MK-10.<sup>(a)</sup>**

Entrada	Ligando (L)	Relación (Rh:L)	Conv. <sup>(b)</sup> (%)	11 <sup>(c)</sup> (%)
1	$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	1:2	29	24
2	$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	1:4	39	47
3	$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me})_3$	1:2	37	38
4	$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me})_3$	1:4	28	26
5	$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-F})_3$	1:2	24	36
6	$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-F})_3$	1:4	31	24
7	$\text{PPh}_2\text{Et}$	1:2	30	31
8	$\text{P}(\text{OMe})_3$	1:2	26	0
9	dppb	1:1	33 <sup>(d)</sup>	7
10	dppf	1:1	38 <sup>(d)</sup>	0
11	$\text{P}(\text{p-MeC}_6\text{H}_4)_3$	1:2	27 <sup>(e)</sup>	22
12	$\text{PEtPh}_2$	1:2	31 <sup>(e)</sup>	0

a) Condiciones de reacción: **1** (2.5 mmol), **7a** (12.5 mmoles), **5a** (30 mol%), 83 mg de MK-10, 2 mol% del sistema catalítico catiónico  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})_2]\text{BF}_4$ , 1.5 ml de tolueno, 2 horas, 110 °C.

b) Conversión expresada como relación de productos formados **6a**, **9a** y **11** con respecto al benzaldehído.

c) Porcentaje de **9a+11** con respecto a los productos formados **6a**, **9a** y **11**.

d) Con el sistema catalítico catiónico con ligando difosfina  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L}-\text{L})]\text{BF}_4$ .

e) Con el sistema catalítico catiónico con Iridio  $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})_2]\text{BF}_4$ .

Por último, se ensayó la reacción con complejos catiónicos de iridio(Ir). Sistemas catalíticos basados en Ir se han utilizado en hidroacilación intramolecular con resultados completamente negativos<sup>27</sup> y no se han encontrado precedentes sobre la utilización de estos sistemas catalíticos catiónicos en la reacción de hidroacilación intermolecular

Cuando se utilizó 2 mol% del complejo catiónico de iridio con el ligando P(*p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> **20a**, la conversión de la reacción fue del 27% y la formación del producto **11** fue del 22% (entrada 11, Tabla 4.1). Cuando se empleó el complejo de iridio con el ligando etildifenilfosfina **20b**, el sistema catalítico catiónico de iridio fue inactivo (entrada 12, Tabla 4.1).

Se debe resaltar que aunque los resultados obtenidos con los sistemas catalíticos de iridio también fueron bajos, por primera vez se describe su utilización en la reacción de hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación.

En lo que respecta a los resultados obtenidos con catalizadores de Rh modificados con diferentes fosfinas, éstos son claramente inferiores a los obtenidos con el catalizador de Wilkinson. Sorprende la baja conversión de aldehído, ya que sería de esperar que la conversión en aldimina **6a** fuese similar independientemente del catalizador de rodio utilizado, ya que la formación de **6a** está catalizada únicamente por la MK-10. Por otro lado, la reacción catalítica de hidroacilación también es más lenta ya que en la mezcla de reacción el producto mayoritario es la aldimina **6a**, como se deduce de los bajos porcentajes de cetona **11**.

En todo caso, de los anteriores resultados se puede deducir que cuando se utilizó un 2 mol% del sistema catalítico catiónico de rodio con el ligando P(*p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> **17b**, se obtuvo un porcentaje de conversión y un porcentaje de selectividad en la cetona **11**, ligeramente mayor que con los demás sistemas catalíticos catiónicos analizados. Este resultado está de acuerdo con lo observado por Larock en la reacción intramolecular con sistemas neutros.<sup>27</sup>

Se llevaron luego a cabo unos ensayos de optimización de tiempo y temperatura de reacción con el catalizador [Rh(cod)(P(*p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> **17b**, pero los resultados no mejoraron de forma significativa cuando la reacción se mantuvo durante 7 horas o cuando se calentó a 150°C. El descenso de la temperatura de la reacción a 70°C causó una disminución de la conversión hasta el 27% y la selectividad en heptanofenona fue tan sólo del 20%.

De los anteriores resultados se puede deducir que tanto el aumento ó descenso de la temperatura como un prolongado tiempo de reacción probablemente desactivan el sistema catalítico catiónico. Así pues, ni siquiera después de haber intentando optimizar las condiciones de reacción se consiguieron resultados comparables a los obtenidos con el catalizador neutro de Wilkinson.

La baja conversión del aldehído en aldimina, del 39% en el mejor de los casos, parece indicar que la MK-10 se ha desactivado, circunstancia que podría explicarse

parcialmente por el bloqueo de centros ácidos por parte del BF<sub>4</sub>. Pero para explicar la baja conversión de aldimina en cetimina y cetona es necesario analizar el sistema catalítico de Rh(I), y la única diferencia entre el catalizador catiónico y el de Wilkinson estriba en la presencia en éste último de un anión cloruro coordinante. En consecuencia, se visualiza, que su presencia debía ser necesaria para acelerar la reacción y nos planteamos utilizarlo como aditivo en nuestras condiciones de reacción.

#### 4.2.1.2 El ión cloruro como aditivo

El exceso de ligando o la presencia de aditivos (X<sup>-</sup>) en las reacciones con complejos de metales de transición ha sido a menudo atribuido a que pueden alterar las propiedades estéricas o electrónicas del complejo metálico y de esta manera influir sobre el curso de muchas reacciones, bien sea incrementando la estereoselectividad, aumentando los rendimientos, permitiendo más rápidas conversiones o modificando las vías de reacción.<sup>98,99</sup>

El papel de los aditivos sólo puede ser realmente explicado a través de consideraciones mecanísticas, aunque usualmente los autores sólo describen razones generales.<sup>100</sup> Entre otras se han descrito las siguientes, la desoligomerización de estructuras catalíticas para formar especies más simples y activas,<sup>101</sup> la rápida disociación del complejo catalizador-producto,<sup>102</sup> la coordinación permanente o temporal al complejo catalítico para cambiar la geometría del centro activo,<sup>103</sup> el cambio de las propiedades electrónicas en la esfera de coordinación del complejo metálico y por último, la actuación como “buffer”<sup>104</sup> para mantener la concentración de algún componente del sistema ó como “veneno” sobre una especie catalítica activa indeseada.

En catálisis asimétrica por lo general la principal atención se dedica al ligando quiral,<sup>105</sup> mientras que los ligandos haluros dentro de la esfera de coordinación del metal son considerados de limitada importancia.

<sup>98</sup> a) Frohning, C. D.; Kohlpaintner, C. W. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallics Compounds*. Vol. 2, VCH, Weinheim, **1996**, p. 74. b) Yoshimura, N. *ibid.* p.351.

<sup>99</sup> Fagnou, K., Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 26.

<sup>100</sup> Vogl, E. M., Groger, H. Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1570.

<sup>101</sup> a) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2363. b) Jiang, Y.; Gong, L.; Feng, X.; Hu, W.; Pan, W.; Li, Z.; Mi, A. *Tetrahedron* **1997**, 42, 14327.

<sup>102</sup> Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6419.

<sup>103</sup> Casolari, S.; Cozzi, P. G.; Orioli, R.; Tagliavini, E.; UmaniRonchi, A. *Chem. Commun.* **1997**, 2123.

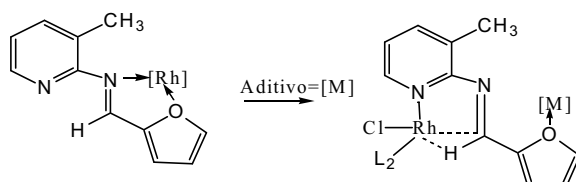
<sup>104</sup> Teracla, M.; Matsumoto, Y.; Nakamura, Y.; Mikami, K. *Chem. Commun.* **1997**, 281.

<sup>105</sup> Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1059.

En efecto, la mayoría de discusiones sobre los ligandos haluro giran alrededor de su sustitución por aniones débilmente coordinantes tales como el triflato, hexafluorofosfato y el hexafluoroantimoniato.<sup>106</sup> Sin embargo, algunas publicaciones describen cómo los haluros pueden ejercer dramáticos efectos sobre la enantioselectividad. Un caso paradigmático es precisamente el de la reacción de hidroacilación intramolecular aplicada a la desimetrización de 3-alkil-1,4-pentadienos, donde los complejos  $[\text{Rh}(\text{nbd})(R)\text{-BINAP}]\text{ClO}_4$  y  $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]/(R)\text{-BINAP}$  conducen a enantiómeros opuestos con enantioselectividades del orden del 95% en ambos casos.<sup>28b</sup> Así pues, la utilidad sintética potencial de la utilización de iones haluros es evidente.

En hidroacilación intermolecular de alquenos Jun<sup>107</sup> ha descrito solamente un caso de utilización de aditivos utilizando aldehídos heteroaromáticos, entre ellos, 2-furaldehído, 2-tiofenocarbaldehído y 2-piridincarbaldehído, con el sistema catalítico neutro de Wilkinson. Cuando adicionan cloruro de litio observan un ligero incremento y al agregar un 10 mol% de los aditivos cloruro de bis(ciclopentadienilo) de zirconio ( $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ ) o de titanio ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ ) se produce un incremento dramático de la conversión desde un 6% a un 70%.

Los autores exponen como argumento que el zirconio o el litio se enlazan al heteroátomo presente en el aldehído, ya sea el oxígeno, azufre o nitrógeno, evitando que el átomo de rodio del complejo de Wilkinson se precoordine con el heteroátomo y de esta manera pueda ser activado el enlace C-H de la aldimina, de acuerdo con el Esquema 4.3.

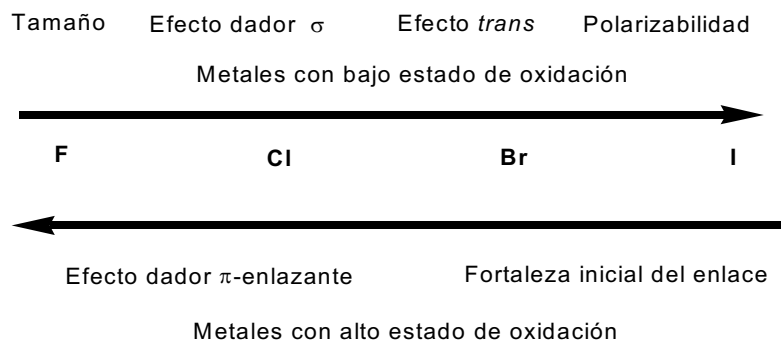


Esquema 4.3

Para entender la influencia del ligando haluro se deben considerar las propiedades más importantes que incluyen no sólo las propiedades estéricas, sino las propiedades electrónicas con los efectos dador  $\sigma$  y  $\pi$ , la polarizabilidad, la nucleofilia y el efecto *trans*. Las tendencias de estas propiedades se resumen en el Esquema 4.4.

<sup>106</sup> a) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Von Matt, P.; Norcross, R. D.; Miller, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 107, 798. b) O' Mahoney, D. J. R.; Belanguer, D. B.; Livinghouse, T. *Synlett* **1998**, 443.

<sup>107</sup> Jun, C.-H.; Lee, D.-Y.; Hong, J.-B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6673.



**Esquema 4.4**

En cuanto a la influencia del tamaño relativo del ligando haluro, dado por su radio iónico y radio covalente,<sup>99</sup> puede jugar un papel decisivo en reacciones donde el haluro es *cis* al sitio de reacción o sobre complejos metálicos con números de coordinación altos. De esta manera si el volumen del ligando haluro se incrementa, el proceso de adición oxidante puede ser ralentizado, mientras que por el contrario, la eliminación reductora puede verse favorecida, como una manera de reducir el impedimento estérico.

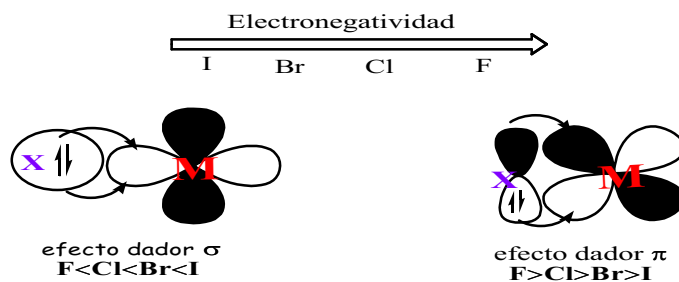
Estos factores están correlacionados y cualquier cambio en uno de ellos puede afectar a los demás, sin embargo, cuando se considera la naturaleza de la interacción del ligando haluro, aquellos deben ser considerados como un todo.

En cuanto a la electronegatividad es sabido que se incrementa hacia arriba en el grupo de los halógenos, siendo el flúor el más electronegativo. Como consecuencia de esto y de la disponibilidad de sus electrones ó la capacidad para formar enlaces  $\sigma$  se incrementa hacia abajo en el grupo, de acuerdo con el Esquema 4.5.

De esta manera, en ausencia de otras interacciones entre el haluro y el metal, se esperaría que el yoduro formara el enlace  $\sigma$  más fuerte y que diera una mayor densidad electrónica al metal. Sin embargo, raramente este es el caso, ya que las interacciones  $\pi$  son las que ocurren usualmente entre el par de electrones del yoduro y los orbitales *d* del metal.<sup>108</sup> Cuando las interacciones  $\pi$  predominan, se puede observar la tendencia opuesta en el efecto dador a la que se puede predecir por electronegatividad y el fluoruro llega ser el dador  $\pi$  más fuerte.<sup>109</sup>

<sup>108</sup> Caulton, K. G. *New. J. Chem.* **1994**, 16, 25.

<sup>109</sup> Doherty, N. M.; Hoffman, N. W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 553.



Esquema 4.5

En cuanto a la propiedad denominada *efecto trans*, la cual se define como "el efecto de un grupo coordinado, sobre la velocidad de sustitución del ligando *trans* a sí mismo" parece depender de la capacidad  $\sigma$  dador del ligando haluro y por ello, incrementa de Cl a I.<sup>110</sup>

Un ejemplo donde la desviación de la geometría ideal se atribuye a efectos estéricos causados por el ligando cloro, corresponde a la disposición espacial, no planar, de los átomos de rodio y fósforo, en el catalizador de Wilkinson,  $[RhCl(PPh_3)_3]$ . De los tres enlaces rodio-fósforo (Rh-P), el enlace Rh-P que está en posición *trans* al átomo de cloro resulta ser el más corto, de 2.228 Å, lo cual muestra una reducida influencia *trans* del cloro respecto al fósforo, un esperado efecto electrónico que se refleja en una mayor constante de acoplamiento  $^1J_{Rh-P}$  en el espectro de  $^{31}P$  RMN, según Pregosin y col.<sup>111</sup>

#### 4.2.1.3 Influencia del tipo de haluro. Resultados

Para confirmar nuestra hipótesis sobre la necesidad de la presencia del ion cloruro se diseñó un experimento en el cual se utilizaron benzaldehído **1**, 1-hexeno **7a**, el auxiliar de ciclometalación **5a**, el co-catalizador ácido MK-10, 2 mol% del complejo catiónico  $[Rh(cod)(P(p-MeC_6H_4)_3)_2]BF_4$  **17b** y 6 mol% de la sal cloruro de benciltrimetilamonio  $BnMe_3NCl$  **21a** como fuente de ión cloruro.

<sup>110</sup> Zumdahl, S. S.; Drago, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 319.

<sup>111</sup> Albinati, A.; Arz, C.; Pregosin, P. *S. J. Organomet. Chem.* **1987**, 335, 379-394.



En presencia de **21a**, al cabo de 1 hora de reacción a 130°C, se observó un incremento en la conversión de la reacción desde un 37% hasta un 78%, así como un notable aumento de la selectividad en la heptanofenona **11**, desde un 40% hasta un 95% (entradas 1 y 2, Tabla 4.2), en las cuales se comparan la reacción sin aditivo y con aditivo.

De esta manera, se confirmó que la adición del anión cloruro, efectivamente juega un papel determinante en el incremento de la actividad del sistema catalítico catiónico cuando se utiliza en la reacción de hidroacilación intermolecular en presencia de 2-amino-3-picolina y MK-10.

Al aumentar la concentración del compuesto **5a**, desde un 30 mol% al 50 mol% no se observó ninguna variación notable ni en la conversión de la reacción, ni en la formación del producto, con valores que se mantuvieron en el 77 y el 88% respectivamente (entrada 3, Tabla 4.2).

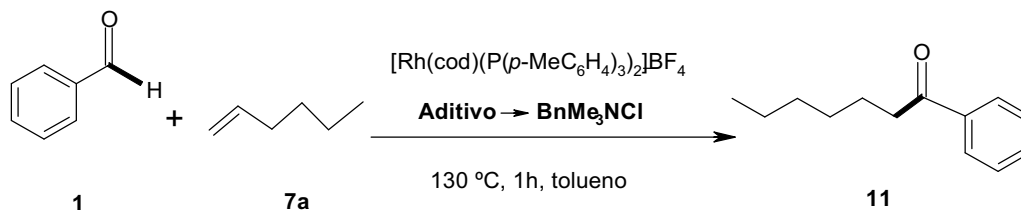
Teniendo en cuenta la polaridad y el grado de solubilidad de la sal de amonio, se procedió a sustituir el disolvente de reacción utilizado hasta el momento, el tolueno, por un disolvente más polar como el acetonitrilo, el cual puede disolver mejor el aditivo **21a**, que también es polar, pero contrariamente a lo esperado, se observó una notable disminución de la conversión de la reacción del 78% al 40%, así como el descenso en la selectividad en heptanofenona del 95% al 70% (entrada 4, Tabla 4.2).

El anterior resultado probablemente se debe a que la alta polaridad y la capacidad coordinante del acetonitrilo puede afectar los centros ácidos de la arcilla MK-10, incidiendo en la etapa de formación de la aldimina.

Igualmente, cuando se suprimió la arcilla MK-10, el co-catalizador de carácter ácido necesario para aumentar la velocidad de la etapa de condensación entre el aldehído y la aminopiridina y favorecer la formación de la aldimina **6a**, se detectó una disminución considerable en la conversión desde el 78 al 54%, aunque el sistema catalítico catiónico en presencia del aditivo **21a** continuó siendo activo y la selectividad en la cetona **11**, fue del 100% (entrada 5, Tabla 4.2).

Con el fin de analizar el efecto de otros ligandos haluro sobre el sistema catalítico catiónico se llevaron a cabo ensayos con una serie de sales de haluro de amonio, que va del fluoruro al ioduro, análogas al aditivo utilizado inicialmente el cloruro de benciltrimetilamonio ( $\text{BnMe}_3\text{NCl}$ ) **21a**, en las cuales en lugar del grupo bencilo tienen el grupo fenilo ( $\text{PhMe}_3\text{NX}$ ).

**Tabla 4.2. Influencia del aditivo cloruro sobre el sistema catalítico catiónico  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}(\text{p}\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3)_2]\text{BF}_4$  en la hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación y MK-10.<sup>(a)</sup>**



Entrada	$\text{BnMe}_3\text{NCl}$ 21a	Conversión (%)	11 (%)
1	No <sup>(b)</sup>	37	40
2	Sí	78	95
3	Sí	77 <sup>(c)</sup>	88
4	Sí	40 <sup>(d)</sup>	70
5	Sí	54 <sup>(e)</sup>	100

a) Condiciones de reacción: **1** (1.25 mmol), **7a** (3.13 mmoles), **5a** (30 mol%), 83 mg de MK-10, 0.025 mmol (2 mol%) del sistema catalítico catiónico  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}(\text{p}\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3)_2]\text{BF}_4$  **17b**, 6 mol%  $\text{BnMe}_3\text{NCl}$  **21a**, 1.5 ml de tolueno, 1 hora, 130 °C.

b) Sin el aditivo cloruro de benciltrimetilamonio ( $\text{BnMe}_3\text{NCl}$ )

c) Con 50 mol% de 2-amino-3-picolina.

d) Se sustituye el solvente tolueno, por acetonitrilo.

e) Sin el co-catalizador ácido MK-10.

Partiendo de la reacción en ausencia de aditivo (entrada 1, Tabla 4.3), la cual se tomó como referencia, se observó que cuando se realizó la reacción en presencia del aditivo con flúor **21b**, se obtuvo una conversión del 20% y un 42% de heptanofenona **11** (entrada 2, Tabla 4.3).

Cuando se adiciona el aditivo cloruro **21c**, se obtuvieron los mayores porcentajes de conversión, el 60% y de producto **11**, el 98% (entrada 3, Tabla 4.3).

En el caso en el que se añadió el ion bromuro **21d**, los porcentajes fueron muy similares a los del cloruro, con una conversión del 58% y un porcentaje de cetona **11** del 96% (entrada 4, Tabla 4.3).

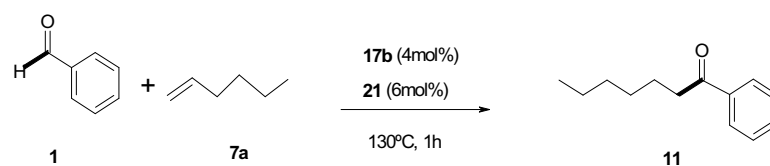
Y aunque para el caso del aditivo yoduro **21e**, se esperaría una mayor conversión porque da mayor densidad electrónica al metal por vía  $\sigma$ , esto no ocurre, probablemente debido a que priman otros factores como los estéricos o el de mayor polarizabilidad, lo cual se refleja en una baja conversión del 46% y una producción de cetona del 69%, según la entrada 5, de la Tabla 4.3.

Con la serie de aditivos  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$  se detecta que a medida que disminuye la fuerza del enlace Rh-X y aumenta el efecto estérico del haluro, el porcentaje de cetona **11** disminuye desde un 98 al 69%, Tabla 4.3.

Es conocido que un incremento en la densidad electrónica sobre el centro metálico facilitaría el proceso de adición oxidante, pero este concepto resulta relativo, cuando se consideran todas las propiedades y los diferentes efectos que pueden presentar los ligandos haluro, entre ellos el predominante efecto dador  $\pi$ .

Otra explicación para la disminución de la reactividad, podría estar relacionada con la etapa de eliminación reductora, la cual puede estar favorecida en respuesta a la reducción de las interacciones estéricas, es decir, en el orden contrario, desde el I hasta el Cl.

**Tabla 4.3. Influencia del ligando haluro presente en el aditivo en la reacción de hidroacilación intermolecular de **1** y **7a** utilizando sistemas catalíticos catiónicos.<sup>(a)</sup>**



Entrada	Aditivo PhMe <sub>3</sub> NX		Conversión (%) <sup>(b)</sup>	<b>11</b> (%) <sup>(b)</sup>
1	Sin aditivo	-	37	40
2	PhMe <sub>3</sub> NF	<b>21b</b>	20	42
3	PhMe <sub>3</sub> NCl	<b>21c</b>	60	98
4	PhMe <sub>3</sub> NBr	<b>21d</b>	58	96
5	PhMe <sub>3</sub> NI	<b>21e</b>	46	69

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **1** (1.25 mmol), **7a** (3.13 mmoles), **5a** (30 mol%), 83 mg de MK-10, 0.05 mmol (4 mol%) del sistema catalítico catiónico **17b** [COD-Rh-(tri-p-tolilfosfina)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>, 6 mol% del aditivo PhMe<sub>3</sub>NX, 1.5 ml de Tolueno.

<sup>b)</sup> Porcentajes determinados por CG.

## 4.2.2 Reacción de hidroiminoacilación de alquenos

Teniendo presente la complejidad de la reacción global de hidroacilación, en la cual se conjugan tres etapas, la formación de la aldimina, la formación de la cetimina o hidroiminoacilación y la hidrólisis de la cetimina, con la consecuencia de que la modificación de cualquier variable puede repercutir en dichas etapas, se procedió a simplificar el estudio y analizar sólo la etapa de hidroiminoacilación, a partir de la imina previamente sintetizada.

De este modo se elimina del medio de reacción el catalizador ácido MK-10 y la 2-amino-3-picolina **5a**.

### 4.2.2.1 Influencia de las condiciones de reacción

Como se ha indicado la reacción que se estudia ahora implica menos reactivos y dado que las reacciones que utilizan complejos con metales transición resultan altamente dependientes del solvente,<sup>27</sup> se decidió analizar en primer lugar la influencia de esta variable en la reacción de hidroiminoacilación de la aldimina **6a** y el alqueno **7a**, en presencia del sistema catalítico catiónico **17b** y el aditivo **21a**.

La aldimina **6a** se preparó fácilmente por condensación de benzaldehído con 2-amino-3-picolina en presencia de tamiz molecular y en caliente.

Inicialmente la reacción de hidroiminoacilación se llevó a cabo a 130°C durante una hora y utilizando tolueno como solvente. En estas condiciones la conversión en cetimina **9a** fue del 62%.

Al incrementar la cantidad de alqueno la conversión ascendió hasta el 85% en consonancia con lo observado con anterioridad (entradas 1 y 2, Tabla 4.4).

La utilización de un solvente algo más polar como el 1,2-diclorometano, condujo a conversiones algo inferiores (50%), pero cuando la reacción se realizó en cloroformo el rendimiento cayó hasta el 14%, probablemente porque el cloroformo descompone en las condiciones de reacción bloqueando el sistema catalítico (entradas 3 y 4).

En THF, un disolvente más polar que los anteriores y más coordinante, la conversión fue del 40% (entrada 5).

Sin embargo, cuando se utilizó un solvente más polar y más coordinante como el acetonitrilo se alcanzó una conversión del 75% que ascendió al 100% cuando se utilizó un exceso de alqueno de 5 veces (entradas 6 y 7).

Es de señalar que cuando se estudió la reacción global de hidroacilación y se partía de **1** y **5a**, en presencia de la MK-10, para formar la aldimina **6a**, con el solvente acetonitrilo se obtuvo el 40% de conversión en aldimina y un 70% de selectividad en cetona.

La baja conversión de la aldimina se interpretó como consecuencia del bloqueo que ejercía este solvente sobre la actividad co-catalizadora de la arcilla MK-10.

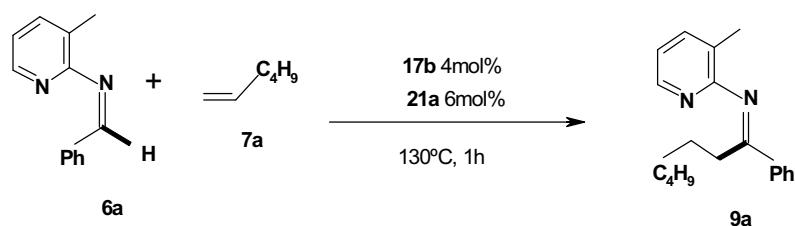
El hecho de que tanto en el caso de la reacción a partir de benzaldehído como en el de la reacción a partir de la aldimina **6a** (Tabla 4.4) la hidroacilación catalizada por Rh (I) transcurra con buenas conversiones avala la anterior interpretación.

No es fácil encontrar una explicación al comportamiento observado al cambiar de disolvente.

Así, una posible explicación de los buenos resultados en acetonitrilo podría estar en la mayor solubilidad de la sal de amonio **21a**, sin embargo, este argumento está en contraposición con el hecho de que el segundo mejor resultado se obtenga en tolueno.

Se realizó un último experimento aumentando la concentración del aditivo **21a** del 6 al 8%, pero la conversión se redujo de forma drástica del 100 al 70% (entrada 8, Tabla 4.4).

**Tabla 4.4. Influencia del disolvente en la reacción de hidroiminoacilación a partir de la aldimina **6a** y 1-hexeno.<sup>(a)</sup>**



Entrada	Solvente	<b>17b</b> (mol %)	1-hexeno (equiv.)	<b>BnMe<sub>3</sub>NCl</b> (mol %)	<b>9a</b> (%) <sup>b</sup>
1	tolueno	4	2.5	6	62
2	tolueno	4	5	6	85
3	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	4	2.5	6	50
4	CHCl <sub>3</sub>	4	2.5	6	14
5	THF	4	2.5	6	40
6	CH <sub>3</sub> CN	4	2.5	6	75
7	CH <sub>3</sub> CN	4	5	6	100
8	CH <sub>3</sub> CN	4	5	8	70

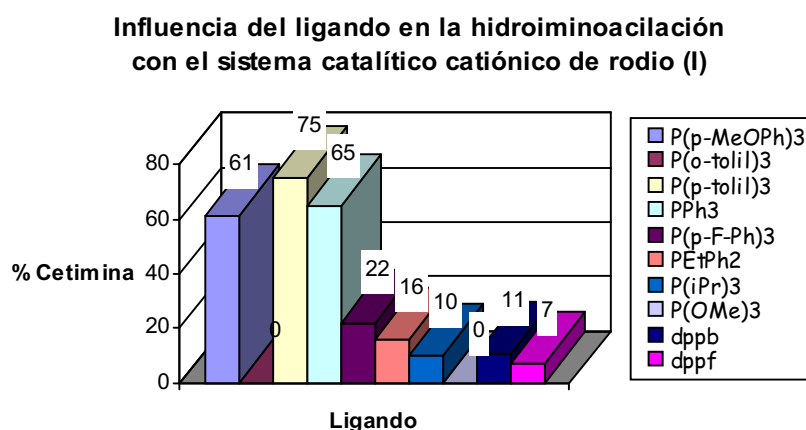
<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **6a** (1.25 mmol), **7a** (3.13 mmol), sistema catalítico catiónico [Rh(cod)(P(*p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> **17b** (0.05mmol, 4 mol%), aditivo **21a** BnMe<sub>3</sub>NCl (6 mol%), 1.5 ml de solvente, 130 °C, 1 h.

<sup>b)</sup> Porcentajes determinados por CG.

#### 4.2.2.2 Influencia del ligando fosfina

El hecho de que efectivamente al estudiar la reacción de hidroiminoacilación a partir de la aldimina **6a** se hayan observado diferencias de comportamiento con respecto a lo obtenido en la reacción de hidroacilación a partir de benzaldehído, nos llevó a revisar de una forma rápida el estudio realizado anteriormente. Así en el Esquema 4.6, se recogen los resultados de la influencia de diferentes ligandos fosfina y en la Tabla 4.5, la influencia del tipo de haluro, en la reacción de hidroiminoacilación de hexeno con la aldimina **6a**.

Se examinó el sistema catalítico catiónico de rodio(I) con diferentes tipos de ligandos monofosfina ( $PR_3$ ) y difosfina (L-L) en acetonitrilo como solvente y manteniendo las condiciones de reacción que produjeron un 75% de conversión con el sistema catalítico **17b** (entrada 6, Tabla 4.4).



Esquema 4.6

Como se puede observar en el Esquema 4.6, los resultados son del mismo tenor que los obtenidos en la reacción anteriormente estudiada a partir de benzaldehído (Tabla 4.1). Así, también los mejores resultados se obtuvieron con la tri-*p*-tolilfosfina, los cuales fueron ligeramente superiores a los obtenidos cuando se utilizó trifenilfosfina.

Aunque la tri(*p*-tolil)fosfina es un ligando poco más básico que la trifenilfosfina, como dió mejor resultado que ésta, se exploró un ligando más básico como la tri(*p*-metoxifenil)fosfina, aunque contrariamente a lo esperado sólo se obtuvo un 61% de conversión.



El uso de fosfinas más básicas pero con grupos alquílicos como la etildifenilfosfina o la tri-isopropilfosfina dieron lugar a conversiones del 16 y 10%, respectivamente. Es decir, los ligandos marcadamente básicos tampoco resultan apropiados para esta reacción.

La utilización de un ligando menos básico que la trifenilfosfina como la tri-*p*-fluorofenilfosfina condujo a conversiones todavía inferiores (22%), indicando que las fosfinas arílicas menos básicas que la trifenilfosfina tampoco favorecen la reactividad en la hidroiminoacilación.

La tri-*o*-tolilfosfina, con ángulo cónico de 170° resultó, de forma similar al estudio anterior, totalmente ineficaz y la conversión fue nula. El trimetilfosfito **18** también resulto completamente ineficaz

Asímismo se pudo confirmar que difosfinas como la dppb y la dppf tampoco eran adecuadas, ya que la conversión alcanzó tan sólo el 11% y 7% respectivamente.

De estos estudios parece deducirse que los ligandos monodentados trifenilfosfina y tri-*p*-metilfenilfosfina son los mejores para esta reacción, resultando menos convenientes los ligandos más y menos básicos, así como los fosfitos y las difosfinas.

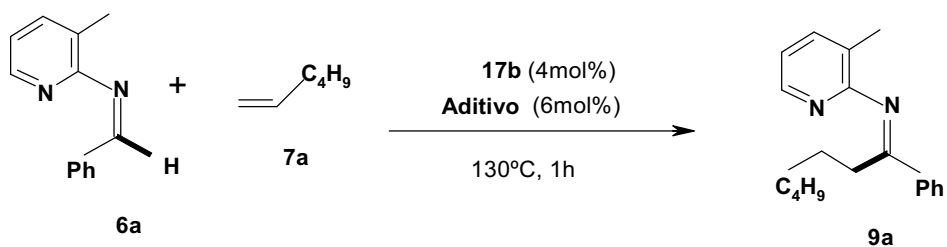
La influencia de los ligandos en la reacción es comparable a la observada en la reacción de hidroacilación intramolecular de pentenal derivados con  $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$  en presencia de presión de etileno.<sup>27</sup> En este caso los mejores resultados se obtuvieron con las fosfinas  $\text{P}(\textit{p}\text{-Me-C}_6\text{H}_4)_3$ ,  $\text{P}(\textit{p}\text{-OMe-C}_6\text{H}_4)_3$  y  $\text{P}(\textit{p}\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4)_3$ , concluyendo que las fosfinas poco básicas, en comparación con las trialquílicas, daban los mejores resultados.

En nuestro caso, la situación general es similar, pero más matizada ya que  $\text{P}(\textit{p}\text{-Me-C}_6\text{H}_4)_3$  da mejores resultados que la  $\text{P}(\textit{p}\text{-OMe-C}_6\text{H}_4)_3$ . Aunque en ambos casos el sistema catalítico puede considerarse el mismo, ya que ambos son sistemas Rh/Cl/monofosfina, las reacciones no son exactamente idénticas, por el hecho de que en un caso es intramolecular a partir de aldehído y en otro es intermolecular y se trata en realidad de una reacción de hidroiminoacilación.

#### 4.2.2.3 Influencia del tipo de aditivo

También en el caso del estudio sobre el uso de los diferentes iones haluro los resultados fueron similares. Así, cuando se utilizó el ligando fluoruro **21b** la conversión de aldimina **6a** en cetimina **9a** fue la más baja entre los ligandos haluro, con tan sólo un 20%, (entrada 1, Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Influencia del tipo de aditivo en la hidroiminoacilación de **6a** y **7a** con el sistema catalítico catiónico **17b**.<sup>(a)</sup>



Entrada	Tipo de Aditivo (mol%)		Cetimina <b>9a</b> (%) <sup>b</sup>
1	PhM <sub>3</sub> NF	<b>21b</b>	20
2	PhM <sub>3</sub> NCI	<b>21c</b>	78
3	PhM <sub>3</sub> NBr	<b>21d</b>	58
4	PhM <sub>3</sub> NI	<b>21e</b>	46
5	PhNH <sub>2</sub>	<b>2</b>	6
6	PhSH	<b>22</b>	0

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **6a** (1.25 mmol), **7a** (2.5 equivalentes), sistema catalítico catiónico **17b** [Rh(cod)P(p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (4 mol%), aditivo (6 mol%), 1.5 ml de acetonitrilo, 130 °C, 1 h.

<sup>b)</sup> Porcentajes determinados por CG.

El bajo resultado que se obtuvo con el ligando fluoruro está de acuerdo con algunas evidencias experimentales que indican que este ligando confiere propiedades considerablemente diferentes al complejo metálico comparado con los restantes iones haluro.

Por otra parte, el resultado obtenido está de acuerdo con otros resultados con ligandos fuertemente electroattractores, en los cuales el carbono iminoacilo del anillo ciclometalado tiene la tendencia a insertar de manera muy lenta.<sup>112</sup>

La mayor conversión de aldimina **6a** en cetimina **9a** fue obtenida también en este caso con el cloruro **21c**, alcanzando el 78%. (entrada 2, Tabla 4.5). El bromuro **21d** y el yoduro **21e** dieron lugar a conversiones progresivamente menores, del 58% y del 46% (entradas 3 y 4).

De esta manera se confirma que a medida que las propiedades estéricas como radios iónicos y radios covalentes aumentan desde el cloruro hasta el ioduro, la conversión de la reacción disminuye.

Finalmente, se procedió a analizar la influencia de otros tipos de aditivos diferentes a las sales de amonio o aditivos haluros, tales como la anilina **2** y el tiofenol **22**.

Cuando se utilizó la anilina **2** como aditivo se observó que la conversión disminuyó notablemente al 6 %, (entrada 6, Tabla 4.5), y cuando se utilizó el tiofenol **22**, la conversión fue del 0%, (entrada 7, Tabla 4.5). Es decir, ambos aditivos inactivan el sistema catalítico.

#### 4.2.2.4 Algunos aportes al mecanismo de la reacción de hidroiminoacilación.

En los apartados anteriores se ha demostrado que la presencia de ión cloruro en el medio de reacción acelera la reacción de hidroacilación intermolecular. Así, en 1 hora de reacción y en las mismas condiciones de reacción la hidroacilación de 1-hexeno con la aldimina **6a** en presencia de  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}(\text{p}\text{-Me}\text{-C}_6\text{H}_4)_3)_2]\text{BF}_4$ , da lugar a una conversión del 12% en ausencia de ión cloruro y del 78% en su presencia.

Antes de explorar cuál es el papel del ión cloruro, es conveniente recordar cuáles son las características del mecanismo, tanto de la reacción de hidroacilación inter como intramolecular.

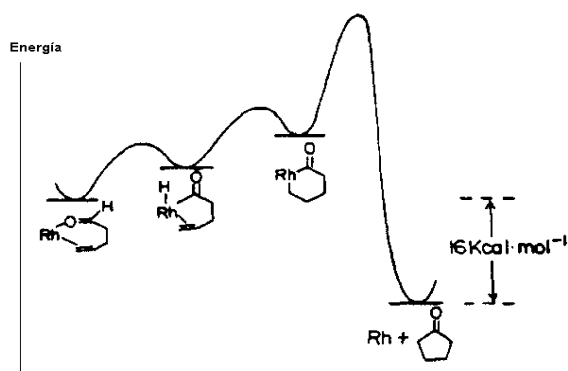
<sup>112</sup> Anderson, G. K.; Cross, R.J. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 67.

Tal como se comentó en la Introducción (Capítulo 1) se han realizado diversos estudios mecanísticos sobre la reacción de hidroacilación intramolecular, siendo de destacar los de Miller<sup>29,30</sup> y Milstein<sup>32</sup> con el sistema catalítico neutro [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] y los trabajos del grupo de Bosnich<sup>33</sup> con el sistema catiónico de rodio(I) del tipo [Rh(difosfina)(S)<sub>2</sub>]. Las principales evidencias experimentales sobre el ciclo catalítico aportadas por estos autores fueron:

a) aislamiento de la especie hexacoordinada acil-hidruro de rodio(III) que se forma por adición oxidante (Esquema 1.10, B)

b) diferentes estudios isotópicos a partir de 4-pentenal con el protón aldehídico sustituido por deuterio, que demostraron que el deuterio aparecía en las posición  $\alpha$  y  $\beta$  de la ciclopentanona resultante y además, en todas las posiciones del pentenal remanente. Esto indica que la adición oxidante es reversible y que existen diferentes etapas intermedias también reversibles que deben ser mucho más rápidas que la etapa final e irreversible de eliminación reductora, determinante de la velocidad de reacción. Los factores que gobiernan esta última etapa no están muy definidos, excepto que probablemente en lo que hace relación a la rodio-ciclohexanona intermedia se requiere que participe un complejo con bajo número de coordinación. En este contexto, los autores han propuesto un perfil de energía correspondiente a las principales etapas del ciclo catalítico en la reacción de hidroacilación intramolecular (Esquema 4.7).

c) Se ha estudiado el efecto isotópico cinético utilizando el catalizador de Wilkinson y se ha obtenido un valor entre 1.3-1.6. Este valor indica que la adición oxidante no es el paso determinante de la velocidad y está de acuerdo con que lo sea la eliminación reductora.



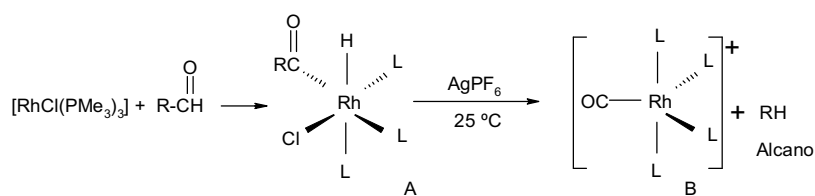
Esquema 4.7

En cuanto a la hidroacilación intermolecular existen menos estudios mecanísticos los cuales se pueden clasificar, en aquellos que parten de aldehídos sencillos y los que utilizan aldehídos con grupos quelatantes.

a) Estudios con aldehídos sencillos.

También en este caso Milstein<sup>113</sup> encontró que aldehídos alifáticos como el acetaldehído experimenta una rápida adición oxidante a temperatura ambiente al complejo neutro  $[\text{RhCl}(\text{PMe}_3)_3]$ , lo que permite aislar con alto rendimiento complejos estables de hidruro de *cis*-acilo de rodio(III) del tipo A (Esquema 4.10). La velocidad de reacción, medida a 0 °C, es de primer orden en el aldehído y en el complejo neutro de rodio  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)]$ .

Por otra parte, a 60 °C, el complejo hidruro sufre descarbonilación, proceso que se acelera si se proporciona un sitio extra de coordinación, como en el caso de abstraer el ligando haluro con  $\text{Ag}^+$ , lo cual da lugar a una descarbonilación espontánea (Esquema 4.8).



Esquema 4.8

Usando benzaldehído deuterado, un catalizador neutro y presión de etileno para prevenir la descarbonilación, Milstein<sup>79</sup> ha demostrado que el deuterio se inserta en los grupos metilo y metilénico en proporción 3:2. De esta manera, concluye que la inserción del alqueno tiene lugar de forma muy rápida y reversible y que este equilibrio debe ser más rápido que la eliminación reductora.

b) Estudios con aldehídos con grupos quelatantes.

Se han aislado diferentes complejos resultado de la adición oxidante de aldehídos al Rh, siempre en forma de complejo neutro. El primero de ellos fue el derivado de la quinolina-8-carboxaldehído (A, en Esquema 4.9). Suggs<sup>58</sup> demostró que la hidroiminoacilación comienza con la formación del complejo ciclometalado de rodio(III), cuya caracterización realizó por espectroscopía de RMN.

<sup>113</sup> Milstein, D. *Organometallics* **1982**, 1, 1549.

Más adelante, Pregosin y col.<sup>111</sup> profundizaron en la síntesis y elucidación estructural de una amplia variedad de complejos ciclometalados neutros y catiónicos, en los cuales el enlace C-H de la imina se adiciona oxidativamente al rodio(I) (B, en Esquema 4.9). En RMN de  $^1\text{H}$  los complejos caracterizados mostraron una resonancia para el hidruro en un rango entre  $\delta = -10.61$  Hz y  $-13.20$  Hz. Los acoplamientos spin-spin del hidruro con el fósforo y el rodio están frecuentemente en el rango entre 10 y 16 Hz, por lo que la señal del hidruro puede aparecer como un falso cuadruplete, sin embargo estudios de alta resolución revelan el esperado doblete de tripletes.

Los autores reemplazaron el ligando cloruro por diferentes ligandos negativos y neutros, y a la luz de los datos de RMN y rayos-X sugieren que el grupo imino ejerce una gran influencia *trans* sobre estos sustituyentes.

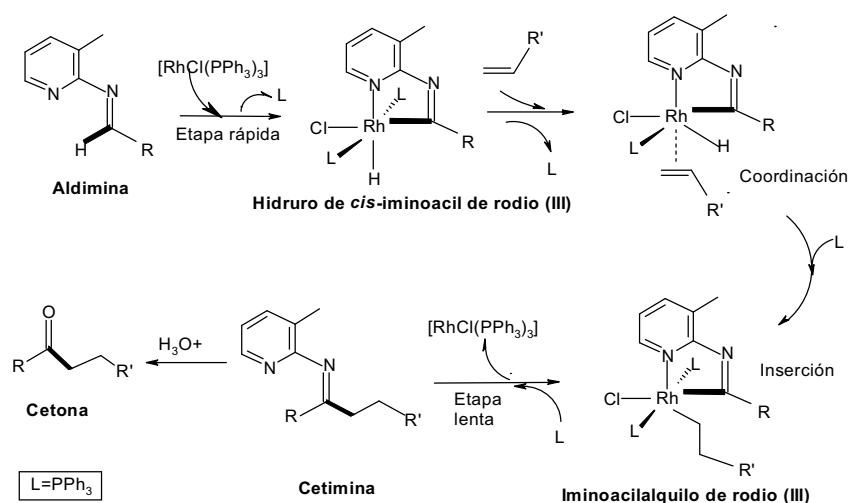
Significativamente, en aquellos complejos catiónicos en los cuales se sustituyó el ligando cloruro, ya sea, por cianuro, por trimetilfosfito, por monóxido de carbono ó por triflato, los autores no encontraron evidencia sobre su reacción a temperatura ambiente.



Esquema 4.9

Teniendo presente estos estudios, se ha propuesto el mecanismo para la hidroiminoacilación catalítica de 1-alqueno con el sistema neutro  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  el cual se resume en el Esquema 4.10.

El enlace C-H de la aldimina es activado por el rodio(I) para dar el complejo hexacoordinado correspondiente al hidruro de *cis*-iminoacilo de rodio(III). La posterior disociación de otro ligando fosfina favorece la coordinación del doble enlace y la subsiguiente inserción del alqueno en el enlace rodio-hidruro da lugar al intermedio iminoacilo-alquilo de rodio(III). La inserción tiene lugar sobre el carbono menos sustituido, probablemente debido a la congestión estérica en el centro metálico. Un tercer ligando fosfina que busca un sitio de coordinación en el centro metálico, promueve la etapa final de eliminación reductora, para producir la cetimina y regenerar el complejo catalítico de rodio(I). Finalmente, la hidrólisis ácida de la cetimina puede producir la cetona.



Un aspecto clave en todos los estudios mecanísticos ha sido el aislamiento y caracterización del hidruro-acil-rodio, resultante de la adición oxidante, por lo que decidimos iniciar nuestro estudio intentando identificarlo.

#### 4.2.2.4.1 Caracterización del hidruro de *cis*-iminoacilo de rodio(III)

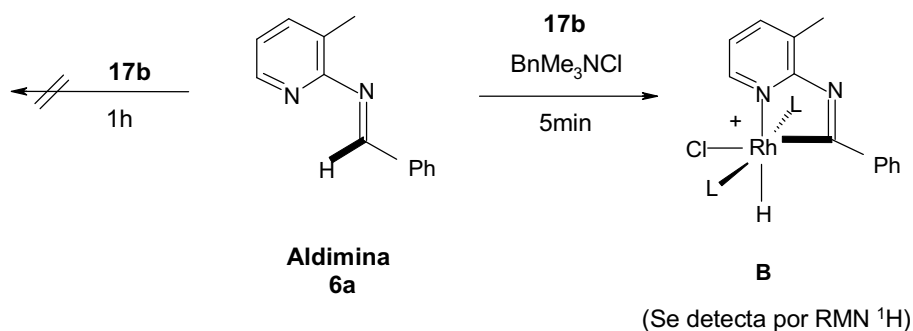
Inicialmente nos propusimos estudiar por RMN la formación del complejo resultante de la adición oxidante del aldehído al rodio, ya que este tipo de complejos había sido ampliamente estudiado y se disponía de los datos espectroscópicos.

Así, en un tubo de RMN se mezclaron cantidades equimoleculares de la aldimina **6a** y del complejo catiónico  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}(\text{p-MePh})_3)_2]\text{BF}_4$  **17b** disueltos en acetonitrilo deuterado. Se registraron espectros a temperatura ambiente cada 5 minutos y al cabo de 60 minutos no se observaba señal de hidruro alguna que denotara que se había producido la adición oxidante.

Sin embargo, cuando se añadió  $\text{BnMe}_3\text{NCl}$  **21a**, de forma inmediata y a temperatura ambiente, se observó la aparición de una señal de hidruro (compuesto B, Esquema 4.11), que corresponde al hidruro de *cis*-iminoacilo de rodio(III) estabilizado por ciclometalación y el ligando cloruro.

La señal del hidruro aparece a  $-11.27$  ppm en forma de un falso cuadruplete, como consecuencia de que las constantes de acoplamiento  $^2J_{P-H}$  y  $^1J_{Rh-H}$  que son similares y del orden de  $15$  Hz, tal como había observado el grupo de Pregosin<sup>111</sup>. Por otra parte, también se observó como la señal característica para el protón de la aldimina en  $9.2$  ppm decayó considerablemente (Figura 4.1).

Este resultado parecía indicar que la adición oxidante de la aldimina con el complejo catiónico de rodio es un paso lento, el cual se ve favorecido por la adición del ligando cloruro y estaría en contradicción con lo observado para esta reacción en su versión intramolecular y también intermolecular, ya que la eliminación reductora aparece siempre descrita como la etapa lenta. Es por ello que pensamos en realizar algunos ensayos buscando información sobre este hecho. Pensamos que la determinación del efecto isotópico cinético podía aportar luz sobre este dilema.



Esquema 4.11

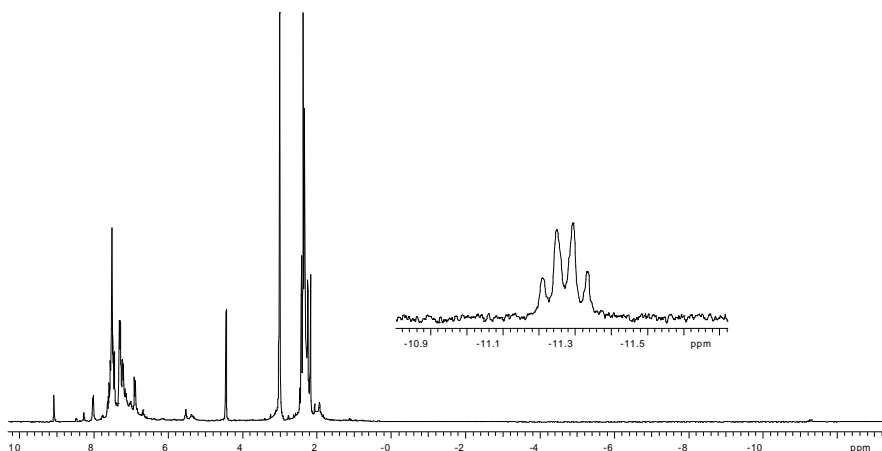


Figura 4.1



#### 4.2.2.4.2 Determinación del efecto isotópico cinético

La sustitución isotópica del hidrógeno por el deuterio en el sustrato **1** y la determinación del efecto isotópico, constituye un método indirecto, el cual permite validar algunas propuestas para las principales etapas del ciclo catalítico.

Si con la sustitución isotópica de hidrógeno por deuterio, la velocidad de reacción ( $V$ ) para la formación del producto sin deutarar es mayor que la velocidad de reacción para formar el producto deuterado, de tal manera que para  $V_{C-H} > V_{C-D}$ , se considera un efecto cinético isotópico positivo.

El aumento de masa del sustrato deuterado por la presencia del deuterio, y el consecuente aumento de las frecuencias de vibración en estas moléculas producen una disminución en su velocidad de reacción frente al sustrato sin deutarar, lo cual se puede correlacionar con el hecho de que en el estado de transición dicho enlace se rompe.

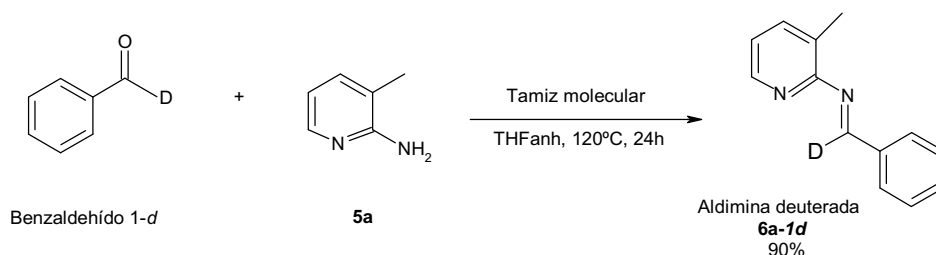
Si se observa lo contrario, que la velocidad de formación del producto deuterado es mayor, es decir,  $V_{C-H} < V_{C-D}$  corresponde a un efecto cinético isotópico negativo, lo cual indica que el enlace C-H en el estado de transición se encuentra reforzado.

De acuerdo con Ryabov<sup>54</sup>, los rasgos más típicos de adición oxidante por ciclometalación son: La participación de un complejo catalítico que contiene un metal de transición con un estado de oxidación bajo, como el rodio(I); la necesidad de una insaturación coordinativa y que la cinética observada presente inhibición por exceso del ligando. Además, el valor del efecto isotópico cinético, se encuentra en el rango de bajo a moderado entre 1 y 3.

El grupo de Campbell y Miller<sup>30</sup> ha medido el efecto isotópico cinético para la reacción intramolecular con el sistema neutro  $[RhCl(PPh_3)_3]$ , mediante dos experimentos llevados a cabo al 11% y al 21% de conversión, con una relación aldehído:rodio de 20:1 y 10:1 respectivamente.

Los experimentos se realizaron con mezclas equimoleculares de 4-hexenal y 4-hexenal-1-*d*, sustratos que compitieron frente al sistema catalítico neutro de Wilkinson, en solución de benceno, a una temperatura de 24 °C. La comparación de las composiciones isotópicas del producto y del reactante deuterado permitieron detectar valores  $k_H/k_D$  en el rango 1.3-1.6, concluyendo que el enlace la adición oxidante no era la etapa lenta de la velocidad de reacción.

Inicialmente se sintetizó la aldimina deuterada **6a-1d** a partir de benzaldehído-1-*d* y la 2-amino-3-picolina **5a**, en THF y MK-10 a 120 °C (Esquema 4.12).



Esquema 4.12

Para determinar el efecto isotópico cinético se llevaron a cabo dos ensayos no competitivos, en paralelo, en idénticas condiciones de reacción. En el primer ensayo se utilizó la aldimina sin deutar **6a**, el sistema catalítico catiónico **17b** y el cloruro de amonio **21a**, en 1.5 ml de acetonitrilo. En el segundo, se sustituyó la aldimina **6a** por la aldimina deuterada **6a-1d**. En ambos casos, se redujo el tiempo de reacción de una hora a 10 minutos con el fin de favorecer el proceso cinético sobre el termodinámico.

Transcurrido el tiempo establecido, se detuvieron las dos reacciones y se determinaron las conversiones de aldimina en cetimina **9a**, obteniendo un 44.6 % del producto sin deutar y un 26.64% para el producto deuterado. La relación entre estas conversiones permitió calcular un valor de  $k_{\text{C-H}}/k_{\text{C-D}} = 1.67$  para el efecto isotópico cinético. El segundo experimento produjo conversiones del 43.63% para el producto sin deutar y del 32.58% para el producto deuterado, lo cual permitió determinar un valor de  $k_{\text{C-H}}/k_{\text{C-D}} = 1.33$ . De esta manera se estableció el valor promedio de 1.5, el cual se mantuvo en el rango de 1.3-1.6, similar al determinado previamente por Campbell para la reacción intramolecular, por lo que las conclusiones deben ser similares.

El valor de 1.5, por ser menor de 2, corresponde a un efecto cinético secundario, lo cual se indica que la etapa de adición oxidante, en la que se rompe el enlace C-D, no puede ser la etapa lenta de la reacción de hidroiminoacilación en presencia del ión cloruro.

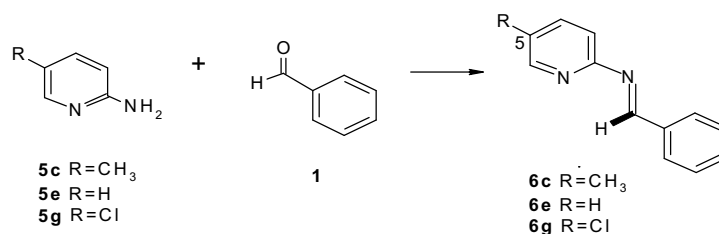
El mismo ensayo se realizó utilizando exclusivamente el complejo catiónico **17b**, pero en las condiciones en las que la conversión de la aldimina con hidrógeno era baja, con deuterio era prácticamente nula, resultando muy difícil cuantificar el resultado, por lo que no se obtuvieron resultados concluyentes en este ensayo.

#### 4.2.2.4.3 Influencia de los sustituyentes sobre el auxiliar de ciclometalación

De la determinación del efecto isotópico cinético en la hidroacilación intermolecular hemos podido concluir que en el caso de los complejos neutros la adición oxidante no es la etapa limitante de la velocidad de reacción.

Con el fin de obtener información adicional en este sentido se llevó a cabo un estudio sobre la influencia de los sustituyentes presentes en el ciclo piridina en la velocidad de reacción. Nuestra hipótesis de partida era que, como es conocido, los ligandos dadores favorecen la adición oxidante, mientras que los aceptores favorecen la eliminación reductora. Dado, que la última etapa del proceso debe ser la descoordinación de la piridina del metal, es decir, ésta debe permanecer coordinada durante la eliminación reductora, pensamos en estudiar el efecto sobre la velocidad de reacción de sustituyentes que retiren o donen densidad electrónica presentes en la posición para (*p*-) con relación al grupo imino y en la posición meta (*m*-) con relación al nitrógeno piridínico.

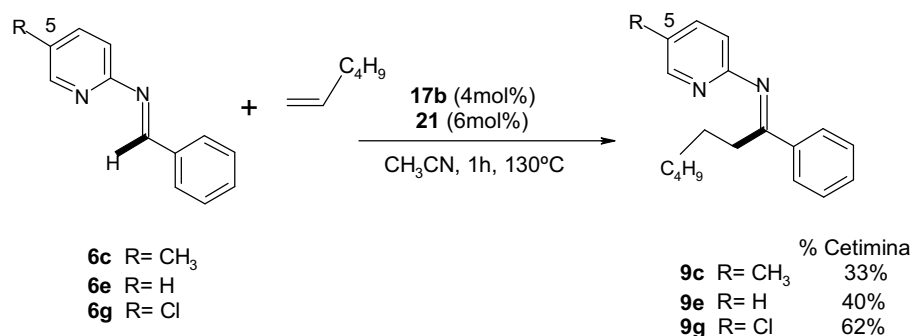
Para ello se sintetizaron tres nuevas aldiminas **6c**, **6e** y **6g**, a partir de benzaldehído **1** y la 2-amino-5-picolina **5c**, la 2-aminopiridina **5e** y la 2-amino-5-cloro-2-aminopiridina **5g** (Esquema 4.13).



Esquema 4.13

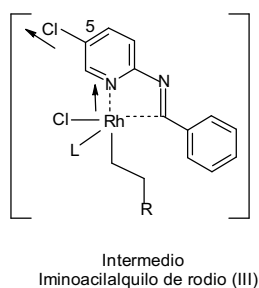
Cuando se realizó la hidroiminoacilación de 1-hexeno **7a** con la aldimina **6c**, la cual tiene el grupo electrodador metilo en la posición 5 del anillo piridínico se obtuvo una conversión en cetimina del 33% (Esquema 4.14).

Con la aldimina **6e**, la cual no tiene sustituyente en la posición 5 del anillo piridínico, se obtuvo una conversión en cetimina del 40%, mientras que con la aldimina **6g**, la cual presenta un grupo electroattractor como el cloro en la posición 5, se obtuvo la mayor conversión en cetimina, del 62 % (Esquema 4.14).



Esquema 4.14

La mayor conversión obtenida con la aldimina **6g** probablemente es debida a que retira densidad electrónica del centro metálico (Esquema 4.15) y favorece en mayor medida la etapa final e irreversible de la eliminación reductora.



Esquema 4.15

Se confirma que el sustituyente que retira densidad electrónica del centro metálico, como sucede con la aldimina **6g**, favorece los procesos de descoordinación asociados con la etapa de eliminación reductora, los cuales pueden estar ralentizados en el caso de utilizar sobre el auxiliar de ciclometalación, sustituyentes electrodonadores como el grupo metilo, como es el caso de la aldimina **6c**.

Es decir, los estudios realizados sobre la reacción de hidroacilación intermolecular con un sistema catalítico neutro como el que debe obtenerse cuando se añade un cloruro de amonio sobre un complejo catiónico, indican que la etapa limitante de la velocidad de la reacción es la eliminación reductora de forma similar a lo que sucede en el proceso intramolecular. Sin embargo, el hecho de que no se produzca la adición oxidante a temperatura ambiente, y que se produzca de forma rápida al añadir cloruro parece indicar que en ausencia de cloruro la etapa limitante pueda ser la adición oxidante.

Los extensos estudios mecanísticos sobre hidroacilación intramolecular están en contradicción con esta observación ya que confirman que tanto con catalizadores neutros como con catiónicos, la etapa limitante es la eliminación reductora.

Analizando con un poco mas de detalle el problema, observamos que todos los estudios mecanísticos sobre la reacción intramolecular, se realizan directamente sobre aldehídos y una buena parte de los estudios sobre la reacción intermolecular lo son también directamente sobre aldehídos, y existen pocos datos sobre la reacción de hidroiminoacilación intermolecular, más allá de los estudios sintéticos de Pregosin y col.<sup>111</sup>

Pensamos que la diferencia podría estar precisamente en las características estructurales de la aldimina y su interacción con el metal. Para intentar encontrar algún indicio en este sentido, en colaboración con el Dr. Bo (ICIQ), se han llevado cabo cálculos teóricos.

#### 4.2.2.4.4 Cálculos DFT sobre los intermedios de adición oxidante

Anteriormente hemos comentado que Pregosin y col.<sup>111</sup> habían llevado a cabo la síntesis de diferentes complejos de rodio de fórmula general B (Esquema 4.11) resultado de la adición oxidante de la aldimina **6a** al complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2 + 2\text{PPh}_3$ , y además consiguieron resolver la estructura de rayos-X cuando el halógeno era yodo. Por ello, en primer lugar se llevó a cabo un cálculo DFT intentando reproducir los datos de la estructura cristalina. Como se puede observar en la Figura 4.2 y en la Tabla 4.6 el acuerdo entre la estructura de rayos-X y la estructura optimizada a nivel DFT es excelente. La estructura se reproduce satisfactoriamente, si bien hay que tener en cuenta que el ligando real  $\text{PPh}_3$  ha sido modelado con  $\text{PH}_3$ .

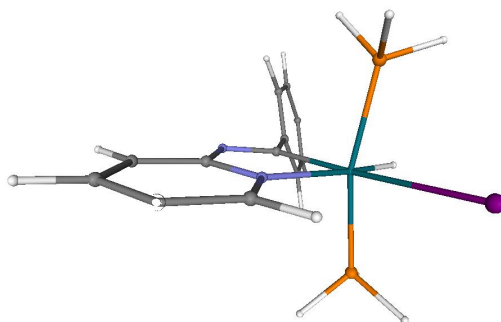


Figura 4.2

**Tabla 4.6. Comparación de distancias y ángulos seleccionados del catión B (Esquema 4.11) obtenidos de la estructura de rayos-X<sup>111</sup> y por cálculos a nivel DFT<sup>(a)</sup>**

Distancias	Ángulos
Rh-N= 2.15 (2.21)	P-Rh-P= 159.7 (164.9)
Rh-C= 1.98 (2.03)	N-Rh-C= 78.5 (76.5)
Rh-I= 2.771 (2.91)	P-Rh-I= 90.0 (89.3)
Rh-P= 2.33 (2.32)	P-Rh-I= 87.3 (82.1)
Rh-P= 2.33 (2.30)	I-Rh-C= 174.8 (171.6)
Rh-H= ---- (1.57)	I-Rh-N= 98.1 (96.1)

<sup>a)</sup> Cálculos DFT entre paréntesis

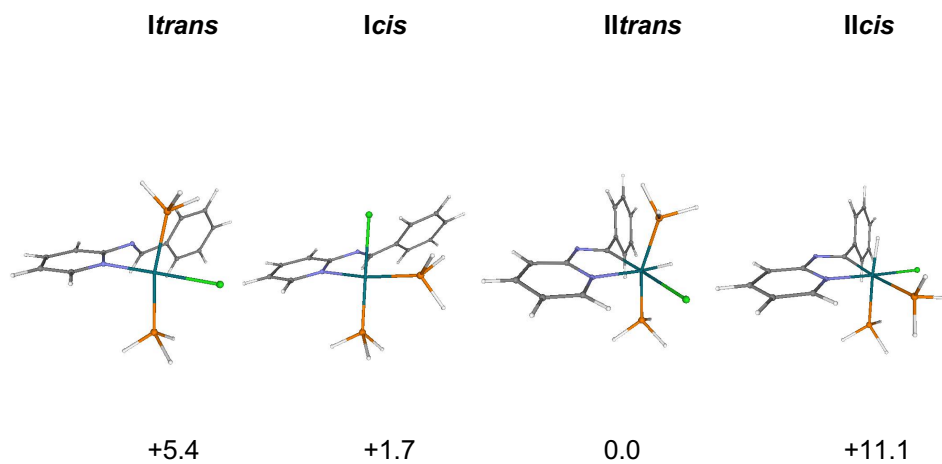
A continuación se llevó a cabo la optimización de las estructuras de diversos intermedios posiblemente involucrados en la reacción. Concretamente un intermedio previo a la adición oxidante (**Icis**, **Itrans**) y el producto de la misma (**IIcis**, **IItrans**), considerando complejos neutros con cloruro coordinado (3 estructuras superiores) y catiónicos sin cloruro (3 estructuras inferiores) (Figura 4.3). Los valores de energía corresponden a la estabilidad relativa de los compuestos en kcal.mol<sup>-1</sup>.

Las conclusiones preliminares que se desprenden de estos resultados son las siguientes:

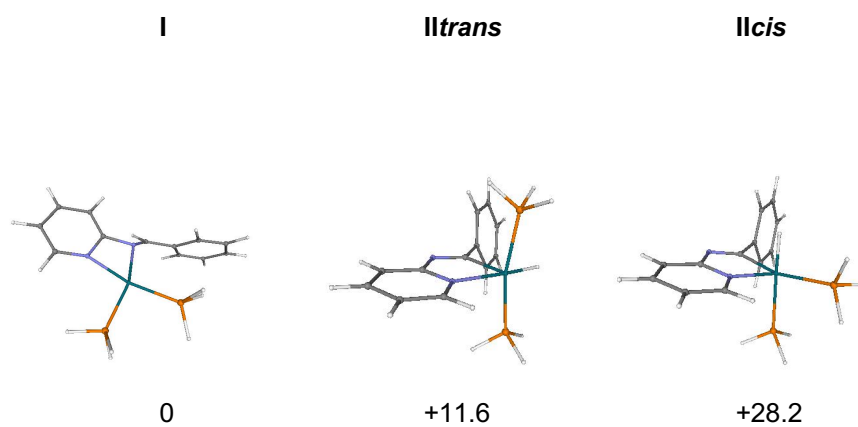
En los complejos catiónicos (sin cloruro), se observa la formación de un intermedio planocuadrado de Rh(I) con ambos átomos de nitrógeno de la piridina y de la imina coordinados al metal, **I**. La interacción rodio-N imina se pierde cuando se coordina cloruro.

La adición oxidante en los complejos catiónicos es endotérmica, mientras que el caso de complejos neutros es ligeramente exotérmica. El producto de la adición oxidante es mucho más estable en el caso de los complejos neutros. Sin haber caracterizado todavía los estados de transición correspondientes, (**TS<sub>1,2</sub>**) y sin considerar otros isómeros posibles, la menor diferencia de energía entre los complejos **I** y **II** en los complejos neutros, o lo que es lo mismo, la elevada estabilidad del complejo **I** en el caso de complejos catiónicos, podrían explicar el aumento de la velocidad de la adición oxidante cuando se añade cloruro al medio de reacción.

**Complejos neutros:**

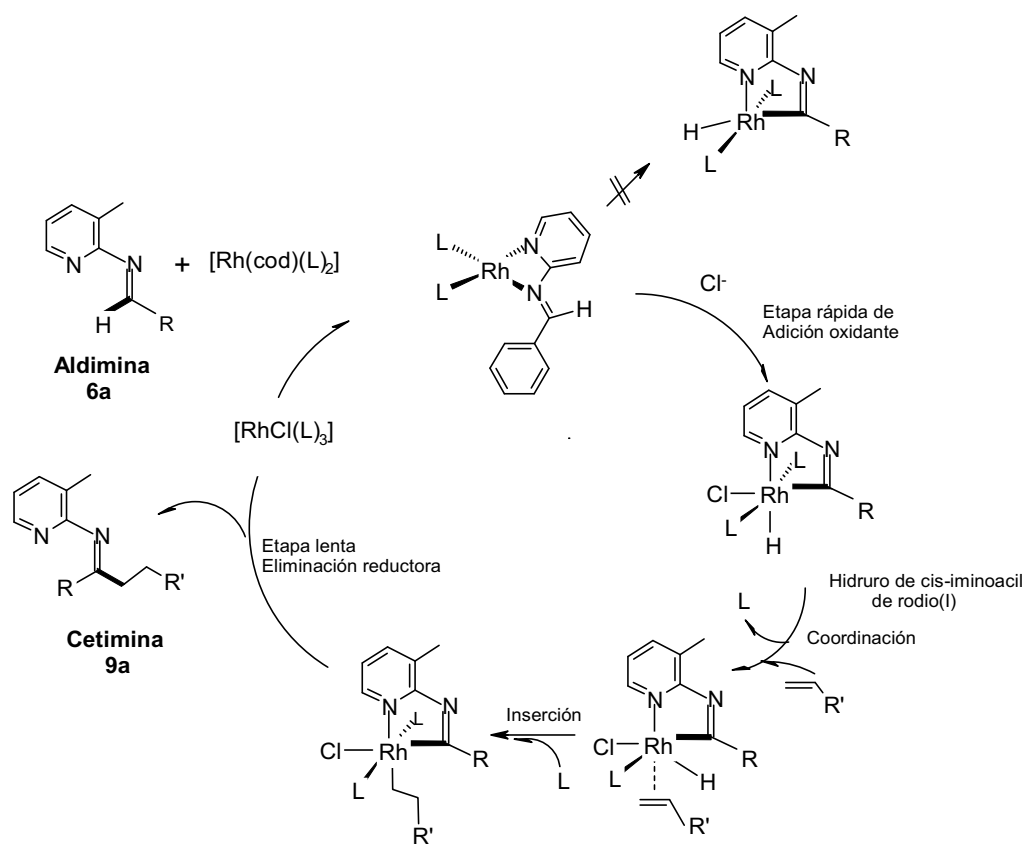


**Complejos catiónicos:**



**Figura 4.3**

Los anteriores resultados nos permiten proponer una modificación al ciclo catalítico de la reacción de hidroiminoacilación intermolecular, añadiendo una etapa previa que consistiría en la coordinación de la aldimina al rodio para dar un quelato en el que están implicados los dos nitrógenos de la aldimina (Esquema 4.16). Este quelato es muy estable, y evoluciona para dar la adición oxidante con dificultad. Sin embargo, en presencia del ión cloruro, éste se coordina al metal favoreciendo la apertura del quelato y la adición oxidante. El resto de las etapas del ciclo catalítico son similares a las anteriormente propuestas.



Esquema 4.16

El anterior ciclo catalítico también explica los bajos rendimientos obtenidos cuando se utilizan difosfinas, ya que como puede observarse existen diferentes intermedios en los que sólo se requiere la presencia de un ligando fosforado, cuya formación estará dificultada si existen ligandos quelato.



#### 4.2.2.5 Extensión de la reacción de hidroiminoacilación

Con el fin de explorar el alcance de la reacción de hidroiminoacilación con el sistema catalítico catiónico **17b** y el cloruro **21a**, la aldimina **6a** se hizo reaccionar con una variedad de 1-alquenos (Tabla 4.7).

Cuando se utilizó 1-penteno **7b**, la conversión de la reacción en la cetimina **9h** fue del 65%, un poco menor con relación al 1-hexeno **7a**, cuya conversión en la cetimina **9a**, la cual sirve como valor de referencia, fue del 78% (1 y 2, Tabla 4.7).

Cuando se utilizó 1-octeno **7c**, aumentó la conversión en la cetimina **9i** al 81 % y con 1-deceno **7d**, la conversión en la cetimina **9j** fue del 63% (3 y 4, Tabla 4.7).

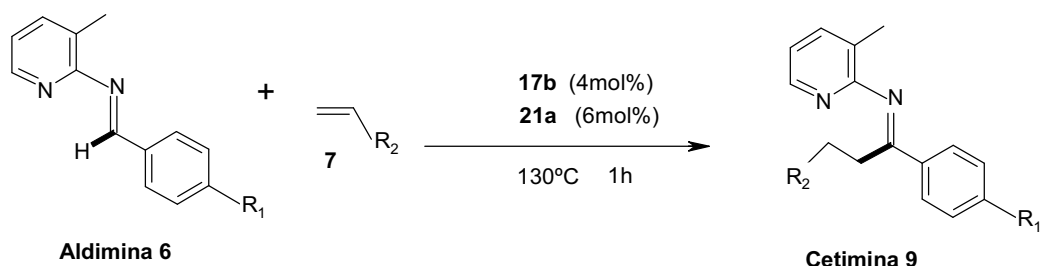
Cuando se utilizó una olefina interna, como ciclohexeno **7e**, la hidroiminoacilación intermolecular resultó completamente ineficaz, con el 0% de cetimina **9k** (entrada 5, Tabla 4.7), lo cual puede estar relacionado con el impedimento estérico de este voluminoso sustrato, comportamiento que ha sido reportado por Jun para la hidroacilación intermolecular con el sistema catalítico neutro.

Se amplió el horizonte sintético de la reacción de hidroiminoacilación con otras aldiminas en las cuales se varió el sustituyente en la posición *para* (*p*-) sobre el grupo fenilo del benzaldehído, con el fin de observar los efectos electrónicos o estéricos sobre el anillo ciclotometalado, los cuales podrían ser poco representativos debido a la mayor distancia con relación al centro metálico.

Con la aldimina **6l**, que posee un sustituyente electroattractor como el flúor, la hidroacilación de 1-hexeno dio lugar a una conversión en la cetimina **9l** del 67% (entrada 6, Tabla 4.7), mientras que con la aldimina **6m**, que posee el sustituyente *p*-trifluorometilo, se alcanzó una conversión en la cetimina **9m** del 57% (entrada 7, Tabla 4.7).

Por el contrario, la presencia de un grupo dador como el *p*-metilo en la aldimina **6n** presentó un ligero aumento de la conversión en la cetimina **9n** que alcanzó el 81% (entrada 8, Tabla 4.7), mientras que la presencia sobre la aldimina **6p**, del grupo *terc*-butilo condujo a un descenso de la conversión en la cetimina **9p** hasta el 68%, difícil de justificar considerando el impedimento estérico de este sustituyente ya que se encuentra muy alejado del centro reactivo (entrada 9, Tabla 4.7).

Se concluye que la presencia sobre el sustrato aldimina, de diferentes sustituyentes en la posición *p*- del grupo fenilo del benzaldehído, no produce diferencias significativas en la conversión en las respectivas cetiminas, con relación a la aldimina que presenta el benzaldehído sin sustituir.

**Tabla 4.7 Extensión de la hidroiminoacilación catalítica intermolecular con el sistema catalítico catiónico 17b y el cloruro 21a.<sup>(a)</sup>**


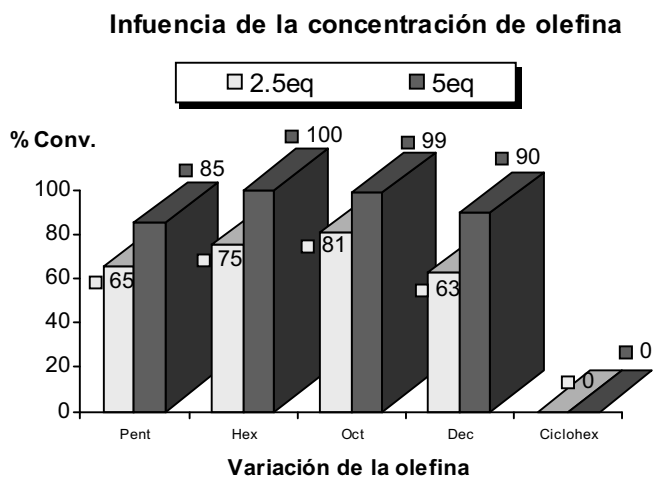
Entrada	Aldimina R <sub>1</sub> =	6	1-Alqueno R <sub>2</sub> =	7	Cetimina (%) <sup>(b)</sup>	9
1	-H	<b>6a</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	<b>7b</b>	65	<b>9h</b>
2	-H	<b>6a</b>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	<b>7a</b>	75	<b>9</b>
3	-H	<b>6a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	<b>7c</b>	81	<b>9i</b>
4	-H	<b>6a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	<b>7d</b>	63	<b>9j</b>
5	-H	<b>6a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> -	<b>7e</b>	0	<b>9k</b>
6	-F	<b>6l</b>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	<b>7a</b>	67	<b>9l</b>
7	-CF <sub>3</sub>	<b>6m</b>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	<b>7a</b>	57	<b>9m</b>
8	Me-	<b>6n</b>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	<b>7a</b>	81	<b>9n</b>
9	<i>t</i> -Bu	<b>6p</b>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	<b>7a</b>	68	<b>9p</b>

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: 1.25 mmol de aldimina, 1-alqueno (3.13 mmoles), sistema catalítico catiónico **17b** (4 mol%, 0.05 mmoles), 6 mol % del aditivo BnMe<sub>3</sub>NCl **21a**, en 1.5ml de acetonitrilo, 130 °C, 1 h.

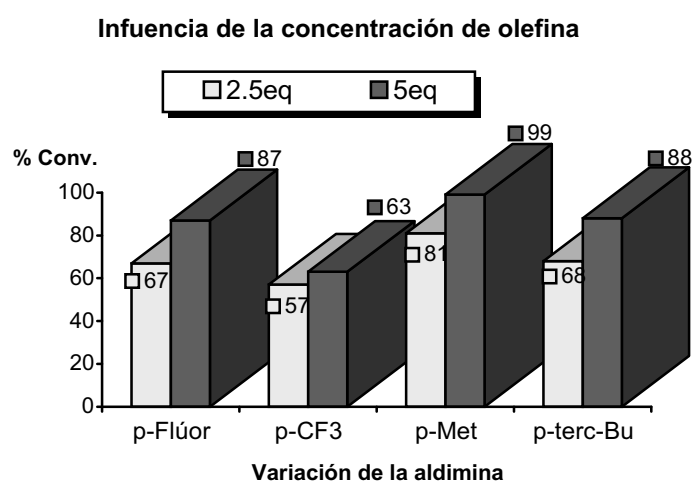
<sup>b)</sup> Porcentajes determinados por CG.

Finalmente, se realizaron experimentos con el fin de observar la influencia de la concentración de la olefina, para lo cual se aumentó la concentración del 1-alqueno, desde 2.5 equivalentes hasta 5.0 equivalentes, a partir de los alquenos **7a**, **7b**, **7c**, **7d** y **7e** (Esquema 4.17) y de las aldiminas **6a**, **6l**, **6m**, **6n** y **6p** (Esquema 4.18), compuestos utilizados en la Tabla 4.7.

Se pudo determinar que las conversiones de aldiminas en las correspondientes cetiminas, en la mayoría de los casos, se incrementaron casi hasta el 100% (Esquema 4.17 y Esquema 4.18), lo cual indica que en 1 hora de reacción, a 130 °C, un exceso de la olefina (5 equivalentes) resulta favorable para la reacción de hidroiminoacilación con el sistema catalítico catiónico **17b** y el cloruro **21a**.



**Esquema 4.17**



**Esquema 4.18**

#### 4.2.2.6 Catálisis heterogenizada en la reacción de hidroiminoacilación

Una vez optimizadas las condiciones de la hidroiminoacilación con el sistema catalítico catiónico **17b** y el cloruro **21a**, y pese a que como es bien sabido se debe generar el complejo neutro en disolución, se procedió a analizar la reacción con el complejo **17b** inmovilizado sobre dos soportes aluminosilicatos, la MK-10 y la bentonita.

El proceso de inmovilización se logra anclando el complejo catiónico sobre la arcilla a través de atracciones electrostáticas, según se describió en el Esquema 4.1.

En primer lugar se mezclaron 45 mg del catalizador **17b**, con 250 mg de MK-10, bajo argón, durante 24 horas, de los cuales quedaron inmovilizados 25 mg en la arcilla.

Con el complejo inmovilizado, se realizó la primera reacción de hidroiminoacilación (entrada 1, ensayo 1, Tabla 4.8) y se obtuvo una conversión del 21% de la aldimina **6a** en cetimina **9a**, y una vez se ha recuperado por filtración la MK-10 con el complejo inmovilizado, se realizó la segunda reacción (entrada 1, ensayo 2), resultando una conversión nula, lo cual indica que el sistema catalítico inmovilizado más el cloruro **21a** presenta una pobre actividad en el primer ensayo y que probablemente el complejo pasa a la disolución ya que en el segundo ensayo no da actividad.

Un cambio en la cantidad de soporte, de 250 mg a 500 mg, permitió aumentar la cantidad de sistema catalítico catiónico inmovilizado de 25 mg a 45 mg, pero las conversiones fueron similares a las anteriores (entrada 2, Tabla 4.8).

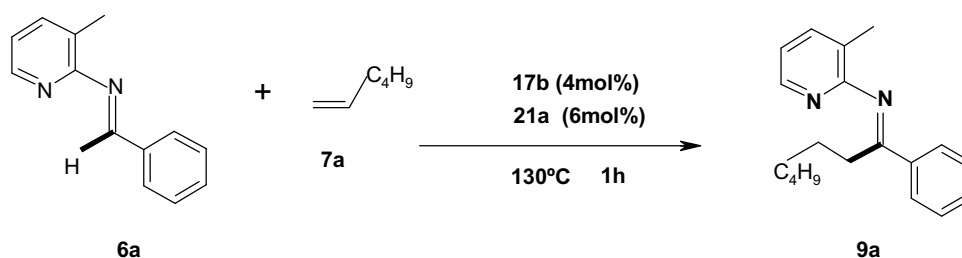
Se procedió a variar el experimento correspondiente en el ensayo 2, con el fin de comprobar si el sistema catalítico continuaba inmovilizado en la arcilla ó si se encontraba en solución. Una vez concluyó la reacción del ensayo 1 y se recuperó la arcilla, se realizó la reacción con el filtrado y sin agregar más catalizador. Pero la conversión de nuevo fue del 0%, lo que significa que no hay sistema catalítico activo en la solución de lavado de la arcilla.

Variando el disolvente en el cual se realiza la reacción, de acetonitrilo a tolueno, tampoco aumentó la conversión (entrada 4, Tabla 4.8).

Por otra parte, cuando se exploró la adición de un sistema catalítico neutro, generado "in situ", tampoco se obtuvo un resultado positivo en ninguna de las dos series (entrada 5, Tabla 4.8).

Cuando se disminuyó de 1.25 mmoles a 0.62 mmoles la cantidad de aldimina **6a**, no se lograron mejores resultados (entrada 6, Tabla 4.8).

Tabla 4.8 Catálisis heterogeneizada en la hidroiminoacilación.



Entrada	17b Inmovilizado <sup>(b)</sup> (mg de complejo/g de sólido)	Solvente	Cetimina 9a (%)	
			Ensayo 1	Ensayo 2
1	25/0.25	CH <sub>3</sub> CN	21	0
2	45/0.50	CH <sub>3</sub> CN	20	0
3	25/0.25	CH <sub>3</sub> CN	21 <sup>(c)</sup>	0
4	30/0.25	Tolueno	13	0
5	25/0.25	CH <sub>3</sub> CN	22 <sup>(d)</sup>	0
6	25/0.25	CH <sub>3</sub> CN	22 <sup>(e)</sup>	0
7	14 <sup>(f)</sup> /0.25	CH <sub>3</sub> CN	0	0

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **6a** (1.25 mmol de aldimina), **7a** (6.25 mmoles), 1.5 ml de solvente, 14 mg (6 mol%) de **21a**, 1 h, 130°.

<sup>b)</sup> Tiempo para inmovilizar el sistema catalítico catiónico **17b** en el soporte es de 24 horas, bajo Ar, en diclorometano.

<sup>c)</sup> Filtrado de la reacción del ensayo 1, con 1.25 mmol de aldimina **6a**, 1-hexeno **7a** y 6 mol% de aditivo **21a**.

<sup>d)</sup> Con el sistema catalítico dinuclear [Rh(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub> y el ligando P(*p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> con una relación Rh/L de 1/3.

<sup>e)</sup> Se utilizaron 0.62 mmoles de aldimina **6a**.

<sup>f)</sup> Se sustituye el soporte MK-10 por el soporte bentonita.

Se observa que en los primeros ensayos realizados, en todos los casos, las conversiones no superaron el 22%, lo cual evidencia que el complejo catiónico **17b** inmovilizado sobre la arcilla, junto con el cloruro **21a** no forman una especie catalíticamente activa para promover la hidroiminoacilación del alqueno **7a**.

La sustitución del soporte de inmovilización MK-10 por la bentonita también condujo a resultados negativos (entrada 7, Tabla 4.8).

De acuerdo con nuestro planteamiento inicial era de esperar que el catalizador catiónico en presencia de ion cloruro no quedara anclado en la MK-10 y por lo tanto los segundos ensayos fueran negativos.

Sin embargo, después de los resultados obtenidos en el capítulo 3 no era de esperar que las conversiones fueran tan bajas. Se postulan varias razones para explicar la inactividad del sistema catalítico catiónico **17b** inmovilizado en la arcilla: La primera, que con la adición del anión cloruro **21a** se podría generar el complejo catalítico neutro el cual no permanece inmovilizado sobre la superficie de la arcilla durante la reacción. Sin embargo, el experimento realizado, en el segundo ensayo consecutivo, con la solución resultante del lavado de la MK-10, también resultó infructuoso (entrada 3, Tabla 4.8).

Otra razón podría ser que una interacción de tipo electrostático pueda favorecer la formación de un aducto entre los reactantes: sustrato **6a**/catalizador-inmovilizado **17a**-MK-10/ligando-cloruro **21a**, que impida que el proceso de hidroiminoacilación evolucione.

Por último, se postula que el aditivo **21a**, con su alta polaridad podría saturar o interactuar de alguna manera con los sitios iónicos y activos de la superficie de la arcilla. Así por ejemplo, el cloruro podría ser solvatado y de esta manera no quedaría disponible para coordinarse al complejo metálico y en consecuencia, no podría formar la especie activa entre el complejo catalítico catiónico **17b** y el aditivo **21a** para promover la hidroiminoacilación por catálisis heterogeneizada.

## **CAPÍTULO 5. HIDROACILACIÓN INTERMOLECULAR DE ALQUINOS**

5.1	Antecedentes	111
5.2	Discusión de resultados	114
5.2.1	Hidroacilación intermolecular de alquinos con diferentes ligandos	114
5.2.2	Hidroacilación intermolecular de alquinos en presencia de MK-10	117
5.2.3	Hidroiminoacilación intermolecular de 1-alquinos	120

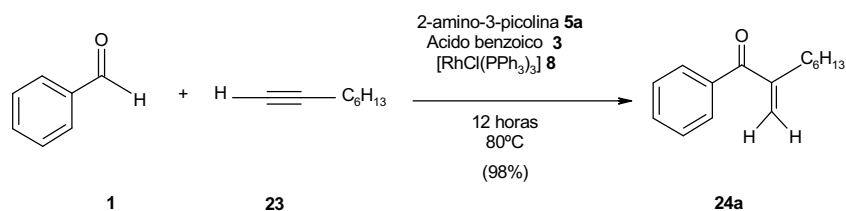




## 5 Hidroacilación intermolecular de alquinos

### 5.1 Antecedentes

Jun y colaboradores<sup>114</sup> han descrito la reacción de hidroacilación intermolecular de alquinos terminales con aldehídos aromáticos y alifáticos utilizando el catalizador de Wilkinson [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]. De manera similar a la hidroacilación intermolecular de 1-alquenos, también en este caso se utilizó la estrategia de transformar *in situ* el aldehído en la aldimina derivada de la 2-amino-3-picolina. La aldimina formada reacciona con el 1-octino **23** en presencia del catalizador de Wilkinson dando lugar de forma regioselectiva a la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **24a**, resultado de la formación del enlace carbono-acilo sobre el carbono sustituido del alquino (Esquema 5.1).

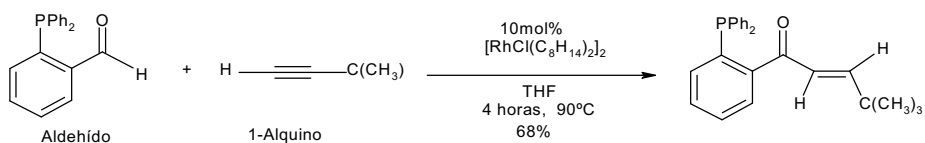


Esquema 5.1

Cuando el acetileno posee como sustituyente un grupo voluminoso como el *tert*-butilo, la selectividad de la reacción cambia y se obtiene de forma regio- y estereoselectiva la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada de configuración *trans*, resultado de la formación del enlace carbono-acilo sobre el carbono terminal del alquino<sup>115</sup> (Esquema 5.2).

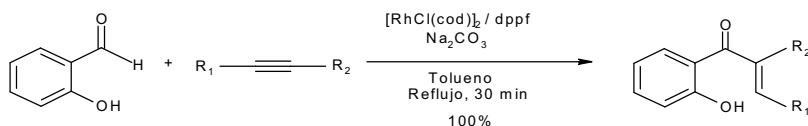
<sup>114</sup> Jun, C. H.; Lee, H.; Hong, J.-B.; Kwon, B.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41 (12), 2146.

<sup>115</sup> Jun, C. H.; Lee, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, 16 (12), 1135



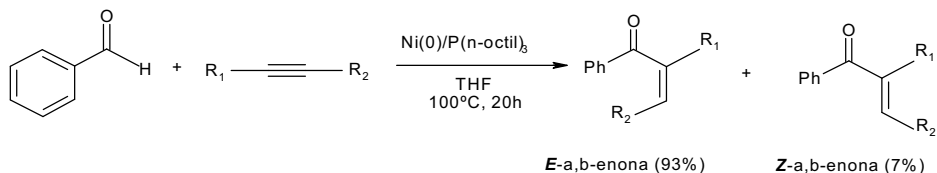
**Esquema 5.2**

Kokubo y col.<sup>116</sup> describieron la hidroacilación de alquinos internos con aldehído salicílico, es decir 2-hidroxibenzaldehído, para dar cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Esquema 5.3).



**Esquema 5.3**

Tsuda y col.<sup>117</sup> describieron la hidroacilación intermolecular de aldehídos con alquinos internos simétricos y asimétricos y también con diinos, utilizando un sistema catalítico de níquel(0) y variando el ligando fosfina. En dichos trabajos demostraron que tri-*n*-alquilfosfinas como la tri-*n*-octilfosfina, dan lugar a la formación de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas con rendimientos del 90%, favoreciéndose la producción del estereoisómero **E** sobre el **Z** en proporción 93:7. En el caso de alquinos asimétricos, la regioselectividad parece depender además de la presencia de sustituyentes voluminosos en el R<sub>1</sub> del alquino (Esquema 5.4).

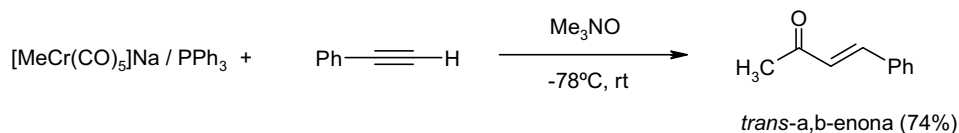


**Esquema 5.4**

<sup>116</sup> Kokubo, K.; Matsumasa, K.; Miura, M.; Nbmura, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4564-4265.

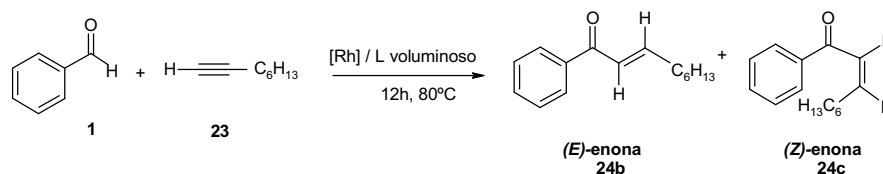
<sup>117</sup> a) Tsuda, T.; Kiyoi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2554. b) Tsuda, T.; Kiyoi, T.; Miyane, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8570.

Finalmente, Kang y col.<sup>118</sup> han realizado la hidroacilación de alquinos terminales utilizando metilpentacarbonilcromato de sodio en la presencia de trifenilfosfina, para obtener con buen rendimiento cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, mayoritariamente el isómero *trans* (Esquema 5.5).



Esquema 5.5

Teniendo presente que Jun y col.<sup>114</sup> han conseguido una alta selectividad en la producción de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas del tipo vinílico **24a** (Esquema 5.1) cuando utilizan benzaldehído y 1-octino en presencia del catalizador de Wilkinson, y que además han demostrado que la presencia de sustituyentes voluminosos sobre el alquino puede promover un cambio en la regioselectividad en favor de los alquenos 1,2-disustituídos, se planteó como hipótesis que la utilización de ligandos diferentes de la trifenilfosfina, específicamente ligandos más voluminosos, podrían cambiar la regioselectividad en la hidroacilación de alquinos terminales, de forma que los productos mayoritarios fuesen los isómeros lineales: (*E*)-*trans* **24b** y/o (*Z*)-*cis* **24c**, en lugar del isómero ramificado o vinílico **24a** (Esquema 5.6).

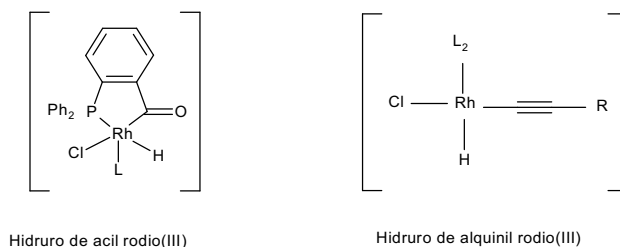


Esquema 5.6

Es conveniente señalar que el grupo de Jun propuso disminuir la concentración del compuesto insaturado de los 5 equivalentes que se usan en el caso del 1-alqueno a 2 equivalentes en el caso del 1-alquino, con el fin de evitar que el hidruro de alquínil rodio(III) pueda continuar reaccionando reduciendo el producto de reacción esperado, la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, para producir finalmente una cetona

<sup>118</sup> Kang, J.; Kim, J. W.; Kim, Y. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, 15 (4), 306.

saturada. En el Esquema 5.7 se observan las dos posibles fuentes de hidruro que se podrían generar en el caso de la hidroacilación intermolecular de 1-alquinos.



**Esquema 5.7**

## 5.2 Discusión de resultados

### 5.2.1 Hidroacilación intermolecular de alquinos con diferentes ligandos

En primer lugar se reprodujo la reacción en las condiciones de Jun<sup>14</sup> es decir partiendo de benzaldehído **1** y 1-octino **23** en presencia de 2-amino-3-picolina **5a**, ácido benzoico **3** y catalizador de Wilkinson **8**. En estas condiciones se obtuvo un 90% de conversión, pero junto con la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **24a**, que se obtuvo en un 80%, se detectó un 20% de otros productos. La estructura del compuesto **24a** se confirmó por RMN, así el espectro de <sup>1</sup>H mostraba a 5.6 y 5.8 ppm los dos singletes característicos de los protones vinílicos.

Los compuestos minoritarios pudieron ser aislados y caracterizados resultando ser los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **25a-c** (Tabla 5.1). El compuesto **25a** mostraba como señales más características, en RMN de <sup>1</sup>H dos dobles tripletes a 7.31 ppm ( $J = 12.4$  y  $1.6$  Hz) y 5.61 ppm ( $J = 12.4$  y  $7.2$  Hz), y en IR una banda a  $1732\text{ cm}^{-1}$  típica del carbonilo del grupo éster conjugado. El compuesto **25b** se caracterizó atendiendo a las señales del espectro de RMN de <sup>1</sup>H a  $\delta$  4.85 ppm (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H) y 4.83 ppm (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H) y la banda en IR de  $1735\text{ cm}^{-1}$ . El tercer compuesto aislado se identificó como el éster **25c** en función de las señales del espectro de RMN de <sup>1</sup>H que aparecen a 7.26 ppm (dt,  $J = 6.4$  y  $1.6$  Hz, 1H) y 5.01 (dt,  $J = 6.4$  y  $7.2$  Hz, 1H) y la banda de grupo carbonilo de éster que aparece en IR  $1733\text{ cm}^{-1}$ .

Los ésteres aislados resultan de la adición de ácido benzoico al triple enlace del 1-octino.<sup>119</sup> Sin duda, la extensión de esta reacción depende de la cantidad de ácido utilizada, aunque su optimización es difícil ya que el ácido es necesario para catalizar la formación de la imina.

En este contexto y teniendo como referencia los resultados obtenidos en la reproducción de la reacción de Jun (entrada 1, Tabla 5.1), se investigó la influencia de ligandos voluminosos en la regioselectividad de la reacción. Se utilizó como precursor catalítico el complejo dinuclear  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  y se ensayaron ligandos con diferente ángulo cónico y con propiedades electrónicas distintas.

Se observó que a medida que el ángulo cónico del ligando fosfina se incrementaba desde los  $145^\circ$  del ligando trifenilfosfina hasta los  $194^\circ$  del ligando tri-*o*-tolilfosfina el porcentaje de conversión de la reacción de hidroacilación disminuía desde un 90% (entrada 1, Tabla 5.1) hasta un 20% (entrada 6, Tabla 5.1). Al aumentar la basicidad del ligando (entradas 2-5) la conversión también fue inferior.

De igual manera, se pudo observar que la selectividad en la producción de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **24a**, también disminuyó desde el 80% hasta el 10% a medida que el porcentaje de conversión decaía, probablemente debido al aumento progresivo del impedimento estérico del ligando fosfina desde el ángulo cónico de  $145^\circ$  hasta el de  $194^\circ$ , de acuerdo con la serie que va desde la entrada 1 hasta la entrada 6 (Tabla 5.1).

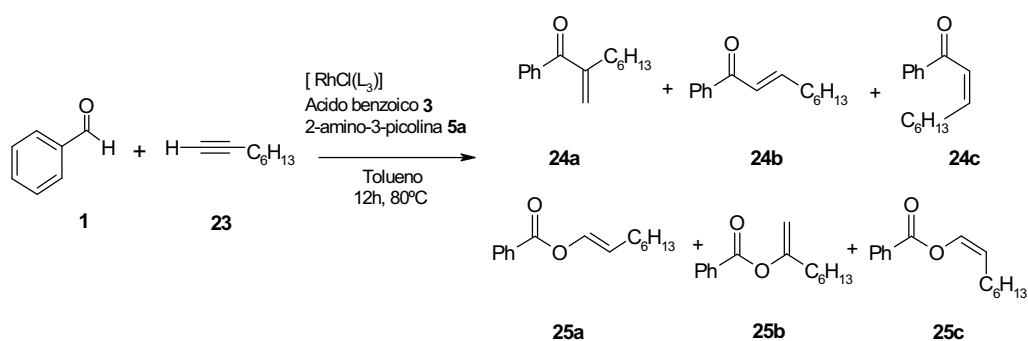
El empleo de ligandos con ángulos cónicos mayores que la trifenilfosfina sí condujo a la formación de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **24b**, de acuerdo con la hipótesis de partida del presente trabajo, sin embargo, las cantidades obtenidas fueron muy pequeñas y no se detectó en ningún caso el isómero *cis* **24c**.

Sólo cuando se utilizó la tri-*terc*-butilfosfina y la tri-*o*-tolilfosfina se obtuvo más de la cetona **24b** que de la **24a**, aunque en ambos casos los porcentajes fueron muy pequeños.

Se observa también que a medida que se obtiene una menor conversión en cetona se incrementa el porcentaje de éster formado. Así en el caso de utilizar  $\text{P}^t\text{BuPh}_2$  y  $\text{PCy}_3$  el porcentaje de ésteres supera el 50% del total de productos generados en la reacción, y cuando se usa la  $\text{P}(\text{o-tolil})_3$  este porcentaje alcanza el 75%.

Los resultados obtenidos permiten concluir que la utilización de fosfinas con mayor ángulo cónico incrementa la formación de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas tipo **24b** con respecto a las **24a**, pero ello es a costa de una caída drástica en la conversión y al incremento en el mismo sentido de la formación de ésteres insaturados, los cuales llegan a ser formados con preferencia a las cetonas.

<sup>119</sup> Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*. 2001, 5ed. New York, John Wiley Sons. p.998

**TABLA 5.1. Influencia del ligando en la reacción de hidroacilación intermolecular de benzaldehído **1** con 1-octino **23**.<sup>(a)</sup>**


Entrada	PR <sub>3</sub>	θ(°)	Conv. (%)	PRODUCTOS					
				24a	24b	24c	25a	25b	25c
1	PPh <sub>3</sub>	145	90	80	-	-	10	5	5
2 <sup>(b)</sup>	P( <i>m</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	150	<b>85</b>	75	-	-	15	10	-
3 <sup>(b)</sup>	P <sup>t</sup> BuPh <sub>2</sub>	164	40	35	15	-	35	10	5
4 <sup>(b)</sup>	PCy <sub>3</sub>	170	45	40	5	-	40	15	-
5 <sup>(b)</sup>	P( <sup>t</sup> But) <sub>3</sub>	182	60	15	25	-	25	15	-
6 <sup>(b)</sup>	P( <i>o</i> -tolil) <sub>3</sub>	194	20	10	15	-	40	25	10

<sup>(a)</sup> Condiciones de reacción: **1** (2 mmoles), **5a** (0.8 mmoles), **3** (0.4 mmoles), **23** (4 mmoles, 600 μl), 5 mol% de catalizador, 2ml de tolueno, 12 horas,  $80^\circ\text{C}$ .

<sup>(b)</sup> Se utilizó el sistema catalítico neutro, el cual se prepara "in situ" a partir del precursor catalítico  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})_2]$  y el ligando fosfina, en relación Rh/L de 1 a 3.

### 5.2.2 Hidroacilación intermolecular de alquinos en presencia de MK-10

Con el fin de evitar la reacción competitiva de adición del ácido benzoico a alquinos para dar ésteres y teniendo presente los resultados del Capítulo 3 de esta Memoria, en el cual se ha descrito que la arcilla Montmorillonita MK-10 puede sustituir eficazmente al ácido benzoico en la formación de aldiminas, se realizaron ensayos con esta arcilla (Tabla 5.2).

Cuando se utilizó MK-10, de acuerdo con las condiciones de reacción desarrolladas en el Capítulo 3, en la hidroacilación catalítica intermolecular de benzaldehído y octino con  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  como catalizador, se alcanzó una conversión del 80% (entrada 1, Tabla 5.2), y se obtuvieron las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **24a** y **24b** en una relación 75:25.

Por otra parte, de acuerdo con lo esperado, no se obtuvieron los ésteres insaturados.

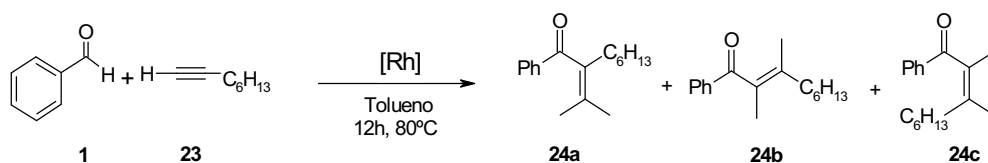
Con el fin de comparar el catalizador de Wilkinson con el sistema catalítico  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}(p\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3)_2]\text{BF}_4 / \text{BnMe}_3\text{NCl}$  se llevó a cabo la reacción con este sistema catalítico obteniendo una conversión del 45% y unos porcentajes de **24a** y **24b** de el 65% y 35%, respectivamente (entrada 2, Tabla 5.2).

Este resultado es inesperadamente bajo a la vista de los resultados obtenidos en la entrada 1 y en la Capítulo 3, pero está en línea con lo obtenido cuando se soportó el catalizador y se utilizó el cloruro de amonio en el capítulo anterior.

Finalmente, cuando se utilizó un ligando voluminoso como la tri-ciclohexilfosfina en presencia de la MK-10, a 80°C y durante 12 horas para poder comparar con los resultados de la Tabla 5.1, la conversión fue tan sólo del 20%, y se obtuvo una mezcla 60/40 de las cetonas **24a** y la **24b** (entrada 3, Tabla 5.2). En ninguno de los ensayos anteriores se detectó la cetona **24c**.

En general, se puede deducir que el uso de MK-10 en lugar del ácido benzoico en la reacción de hidroacilación intermolecular de alquinos, permite evitar la formación de ésteres como productos competitivos.

Sin embargo, la reacción con MK-10 presenta el inconveniente de disminuir la regioselectividad en la formación del isómero ramificado **24a** respecto del **24b**.

**TABLA 5.2 Hidroacilación intermolecular de alquinos a partir de benzaldehído en presencia de MK-10.<sup>(a)</sup>**


Entrada	Precursor Catalítico	PR <sub>3</sub>	Θ (°)	t (h)	T (°C)	Conv (%)	24a	24b
1	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	PPh <sub>3</sub>	145	2	130	80	75	25
2	[Rh(cod)(L <sub>2</sub> )]BF <sub>4</sub>	P( <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	145	2	130	45 <sup>(b)</sup>	65	35
3	[Rh(μ-Cl)(cod)] <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub>	170	12	80	20 <sup>(c)</sup>	60	40

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **1** (2 mmoles), **5** (0.8 mmol), **23** (2 mmoles, 600 μl), 2 ml Tolueno, 5 mol% del sistema catalítico, 83 mg de MK-10.

<sup>b)</sup> Sistema catalítico catiónico con 6 mol% del aditivo BnMe<sub>3</sub>NCl.

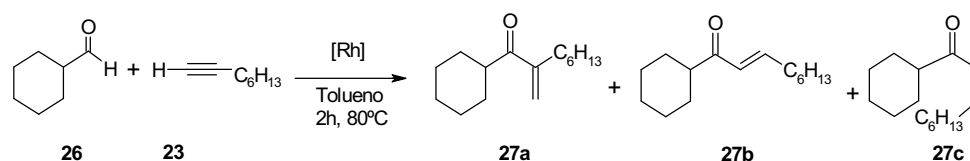
<sup>c)</sup> Se utiliza el sistema catalítico neutro que se prepara "in situ" a partir del precursor catalítico [Rh(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub> y el ligando en relación Rh/L de 1 a 3.

Jun había investigado la reacción de hidroacilación intermolecular de aldehído no aromático como el ciclohexanocarbaldehído **26** y 1-hexino **23** en presencia de 2-amino-3-picolina **5a** y ácido benzoico **3** y utilizando el catalizador de Wilkinson **8**. En estas condiciones obtuvo un 100% de conversión en dos horas de reacción a 80°C, y una selectividad del 81% en la cetona **27a** y del 19% en la cetona **27b**.<sup>114</sup>

Cuando llevamos a cabo la reacción con 1-octino y en las mismas condiciones el resultado fue similar al anterior y se obtuvo un 100% de conversión y 80% de la cetona **27a** y un 20% de la **27b** (entrada 1, Tabla 5.3).

En este caso, cuando se utilizó el complejo [Rh(cod))(P(*p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> y BnMe<sub>3</sub>NCl se obtuvieron también resultados similares a los anteriores (entrada 2, Tabla 5.3).



**TABLA 5.3. Influencia del ligando y de las condiciones de reacción en la hidroacilación intermolecular de **26** y **23**.<sup>(a)</sup>**


Entrada	Precursor Catalítico	Ligando PR <sub>3</sub>	Co- catalizador	Conv. (%)	Productos		
					27a	27b	27c
1	[RhCIPR <sub>3</sub> ]	PPh <sub>3</sub>	a. benzoico	100	80	20	-
2	[(cod)Rh(L) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub>	PPh <sub>3</sub>	a. benzoico	100 <sup>(b)</sup>	80	20	-
3	[RhCIPR <sub>3</sub> ]	PPh <sub>3</sub>	MK-10 <sup>(c)</sup>	70	75	25	-
4	[Rh(μ-Cl)(cod)] <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub>	a. benzoico	50	70	30	-
5	[Rh(μ-Cl)(cod)] <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub>	MK-10 <sup>(c,d)</sup>	40	65	35	-
6	[Rh(μ-Cl)(cod)] <sub>2</sub>	P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub>	a. benzoico	40	60	40	-

(a) Condiciones de reacción: **26** (2 mmoles), **5a** (0.8 mmoles), **23** (4 mmoles, 600 μl), 5 mol% del sistema catalítico, tolueno (2 ml), 2h, 80°C, y ácido benzoico **3** (0.4 mmoles) o MK-10 (83 mg),

(b) Sistema catalítico [(cod)Rh(P(P(*p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)]BF<sub>4</sub> / BnMe<sub>3</sub>NCl.

(c) Temperatura de 130°C.

(d) Tiempo: 6 horas.

Es de señalar, que a partir del aldehído **26** en ninguno de los dos ensayos anteriores se detectó la formación de esteres. Sin embargo, cuando se realizó la reacción sustituyendo el ácido benzoico por la MK-10 la conversión disminuyó hasta el 70% (entrada 3, Tabla 5.3).

Puesto que en este caso se detectaba ya la presencia de la cetona **24b** cuando se utilizaba trifenilfosfina, y de forma similar a cuando se partió de benzaldehído, se llevó a cabo un estudio sobre el efecto de ligandos voluminosos en la reacción.

Con PCy<sub>3</sub> se realizó un ensayo en presencia de ácido benzoico y otro en presencia de MK-10. En ambos casos se observó una disminución de la conversión hasta el 50% y 40%, respectivamente, mientras que la selectividad de la cetona **27b** aumentó ligeramente hasta el 30 y 35%, respectivamente (entradas 4, 5, Tabla 5.3).

Cuando se utilizó tri-*terc*-butilfosfina los resultados fueron también pobres, ya que la conversión sólo alcanzó el 40% y el porcentaje de cetona **27b** no superó el 40%. Tampoco en este caso se detectó la presencia del isómero **27c** (entrada 6, Tabla 5.3). Al igual que sucedió con la hidroacilación intermolecular de 1-octino con benzaldehído, cuando se partió de ciclohexanocarbaldehído **26** la utilización de ligandos de gran ángulo cónico y básicos, condujo a bajas conversiones y selectividades, observándose un incremento significativo de la cetona **27b**, aunque insuficiente a efectos prácticos.

### 5.2.3 Hidroiminoacilación intermolecular de 1-alquinos

Con el fin de determinar si la cinética de formación de la aldimina intermedia incide en la reacción global de hidroacilación de 1-octino con benzaldehído nos propusimos realizar la reacción de hidroiminoacilación intermolecular de alquinos terminales a partir de la aldimina **6a** previamente sintetizada.

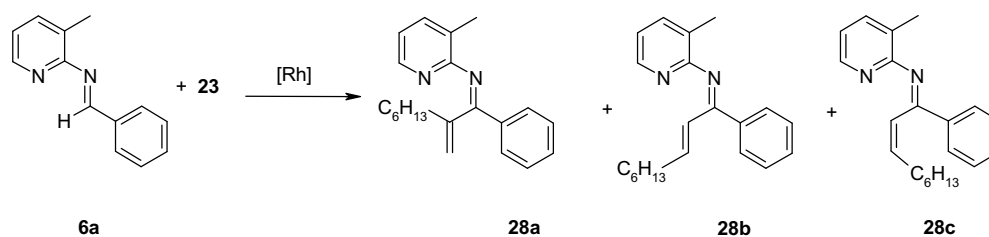
Cuando se utilizó la aldimina **6a**, el alquino **23** y catalizador de Wilkinson en tolueno a 80°C durante 8 horas se obtuvo una conversión del 88% y una selectividad en la cetimina **28a** del 85%, junto con un 15% de la cetimina **28b** (entrada 1, Tabla 5.4). Cuando se aumentó la temperatura a 130°C la conversión fue del 100% y la selectividad en la cetimina **28a** fue del 90% (entrada 2, Tabla 5.4).

Cuando se utilizó sistema catalítico [Rh(cod)(P(*p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> en presencia de BnMe<sub>3</sub>NCl la conversión se mantuvo en el 90% y la selectividad en la cetimina **28** fue similar a las anteriores (entrada 3, Tabla 5.4).

Cuando se empleó el precursor catalítico [Rh(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub> junto con el ligando voluminoso tri-*o*-tolilfosfina la conversión disminuyó notablemente hasta el 20%, entrada 4, Tabla 5.4, y el porcentaje de cetimina **28b** se incrementó hasta el 40%, de forma similar a lo observado en la reacción global de hidroacilación.

Cuando se utilizó una fosfina con el ángulo cónico de 184° pero mucho menos básica, como es la tri-pentafluorofenilfosfina, tampoco se observó un cambio notable ni en la conversión, ni en la selectividad de la cetimina **28**, entrada 5, Tabla 5.4.

La utilización de ligandos monofosfina voluminosos como la tri-*terc*-butilfosfina y la triciclohexilfosfina, no favorecieron un aumento en la conversión, la cual por el contrario disminuyó hasta el 40 y el 50%, respectivamente, entradas 6 y 7, Tabla 5.4.

**TABLA 5.4. Influencia del ligando y las condiciones de reacción en la hidroiminoacilación de 6a y 23.<sup>(a)</sup>**


Entrada	Precursor catalítico	PR <sub>3</sub>	θ (°)	T (°C)	% Conv	28a <sup>b</sup>	28b <sup>b</sup>
1	[Rh(PPh <sub>3</sub> )Cl]	-	145	80	88	85	15
2	[Rh(PPh <sub>3</sub> )Cl]	-	145	130	100	90	10
3	[Rh(cod)(L <sub>2</sub> )]BF <sub>4</sub>	P( <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	145	80	90 <sup>(c)</sup>	88	12
4	[Rh(μ-Cl)(cod)] <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	190	80	20 <sup>(d)</sup>	60	40
5	[Rh(μ-Cl)(cod)] <sub>2</sub>	P(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	184	80	30 <sup>(d)</sup>	65	35
6	[Rh(μ-Cl)(cod)] <sub>2</sub>	P <sup>t</sup> But <sub>3</sub>	182	80	40 <sup>(d)</sup>	60	40
7	[Rh(μ-Cl)(cod)] <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub>	170	80	50 <sup>(d)</sup>	60	40
8	[Rh(μ-Cl)(cod)] <sub>2</sub>	PMePh <sub>2</sub>	136	80	40 <sup>(d)</sup>	70	30
9	[Rh(PPh <sub>3</sub> )Cl]	-	145	80	90 <sup>(e)</sup>	70	30

<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: **6a** (1mmol), **23** (2 mmol), 2 ml de Tolueno, 5 mol % del sistema catalítico, tiempo 8 horas.

<sup>b)</sup> Las cetiminas **28a** y **28b** se identificaron por CG-EM y comparando con el RMN del crudo de reacción.

<sup>c)</sup> Sistema catalítico catiónico **17b** y el aditivo **21a**.

<sup>d)</sup> En las entradas 4 a 8 se utiliza el sistema catalítico neutro que se prepara "in situ" partir del precursor [Rh(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub>, y el ligando monofosfina, en relación Rh/L de 1 a 3.

<sup>e)</sup> Se sintetiza la aldimina a partir de benzaldehído y el auxiliar de ciclometalación, 5-Cloro-2-aminopiridina **5g**.

Cuando se utilizó el ligando con un ángulo cónico menor a la trifenilfosfina, de  $136^\circ$  y con un grupo alquílico como la metildifenilfosfina, la conversión fue del 40%, y la selectividad en la cetimina ramificada **28a**, disminuyó ligeramente al 70%, mientras que la selectividad en la cetimina *trans* **28b**, aumentó al 30%, entrada 8, Tabla 5.4.

Finalmente, con el fin de observar la influencia del sustituyente sobre el auxiliar de ciclometalación, en el caso de hidroiminoacilación de 1-alquinos, se realizó un ensayo exploratorio con la aldimina previamente sintetizada **6g**, con sustituyente 5-cloro, sobre el anillo piridínico, en lugar del grupo metilo en posición 3 en la aldimina **6a**.

Sin embargo, cuando se utilizó la aldimina **6g**, en la hidroiminoacilación con **23**, la conversión y la selectividad no presentaron variaciones significativas, obteniéndose un 90% de conversión y porcentajes de selectividad de un 70% para la cetimina ramificada **28a** y un 30% para la cetimina *trans* **28b**, según la entrada 9, Tabla 5.4.

En resumen, el producto mayoritario en la hidroiminoacilación de **6a** y **23**, siempre fue la cetimina ramificada ó vinílica **28a**.

Se debe considerar que por el contrario, la cetimina *cis* **28b** no fue detectada en ninguno de los ensayos realizados.

Del estudio realizado se puede concluir lo siguiente:

- a) En la reacción de hidroacilación de alquinos el uso de ligandos voluminosos conduce a incrementar el porcentaje de cetona **24b** con respecto a la **24a**, mayoritaria habitualmente, aunque ello es a costa de una disminución importante de la conversión.
- b) Cuando la conversión baja, se observan cantidades progresivamente superiores de ésteres insaturados, resultado de la adición de ácido benzoico al alquino. Esta reacción secundaria se puede suprimir utilizando MK-10, aunque entonces las conversiones son ligeramente inferiores.
- c) La tendencia en la reacción de hidroiminoacilación es similar a la observada en la hidroacilación.

## **6 HIDROACILACIÓN INTRAMOLECULAR EN SÍNTESIS DE CICLOPENTANONAS ENANTIOPURAS A PARTIR DE CARBOHIDRATOS**

6.1 Antecedentes	125
6.2 Discusión de resultados	132
6.2.1 Síntesis y caracterización de <b>36</b> a partir de D-ribosa	132
6.2.2 Síntesis y caracterización de <b>39</b> a partir de 2-desoxi-D-ribosa	138
6.2.3 Reacciones catalíticas para la obtención de ciclopentanonas enantiopuras	140



---

## 6 HIDROACILACIÓN INTRAMOLECULAR EN SÍNTESIS DE CICLOPENTANONAS ENANTIOPURAS A PARTIR DE CARBOHIDRATOS

### 6.1 Antecedentes

La hidroacilación intramolecular de sustratos análogos al 4-pentenal para obtener ciclopentanonas utilizando sistemas catalíticos de rodio(I) con ligandos monofosfina y difosfina se ha estudiado ampliamente, según lo descrito en el Capítulo 1.

Los derivados de 4-pentenal utilizados en la reacción de hidroacilación intramolecular han sido obtenidos por vías sintéticas diferentes.

Entre los métodos más usados se encuentra el reordenamiento de Claisen de los correspondientes alilviniléteres que se derivan de la vinilación de alcoholes alílicos catalizada por  $\text{Hg}^{2+}$ , cuyos rendimientos globales pueden estar entre el 20 y 30% y cuyos procedimientos pueden resultar tediosos por los bajos puntos de ebullición de los aldehídos que se producen.<sup>120</sup>

Otros métodos consisten en la alilación de aldehídos con bromuro de alilo e hidruro de potasio<sup>121</sup> o en la alilación de las correspondientes enaminas.<sup>122</sup> También se han obtenido 4-pentenales a partir de reactivos de Grignard alílicos y óxido de etileno, con posterior oxidación del alcohol resultante a aldehído.<sup>123</sup> Otra ruta muy versátil, involucra la adición conjugada de vinilcupratos a aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados.<sup>124</sup>

A partir de sustratos análogos del 4-pentenal, obtenidos por las anteriores vías sintéticas, se analizan a continuación, algunos de los resultados más representativos que se han obtenido para la hidroacilación intramolecular utilizando sistemas catalíticos neutros y catiónicos.

Los sustratos seleccionados, a semejanza con los sustratos que se producirán a partir de pentosas, presentan sustituyentes variados en las posiciones 2; 2,2 y 2,3 (Tabla 6.1).

---

<sup>120</sup> Rhoads, S. J.; Raulins, N. R. *Org. React.* **1975**, 22, 1.

<sup>121</sup> Groenewegen, P.; Kallenberg, H.; Gen, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 491.

<sup>122</sup> Dyke, S. F. *The Chemistry of enamines*. Cambridge University Press: New York, **1973**.

<sup>123</sup> Linstrumelle, G.; Lorne, R.; Dang, H. P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4069.

<sup>124</sup> Trost, B. M.; Timko, J. M.; Stanton, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 436.

**Tabla 6.1. Estudio comparativo de las condiciones de reacción para la hidroacilación intramolecular de sustratos análogos del 4-pentenal a ciclopentanona.**

Entrada	Sustrato	Condiciones de reacción [Rh] / T(°C) / t	Producto	Conv. (%)
1		[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] 100 mol% 25°C		17-34
2		[Rh(P( <i>p</i> -OMePh) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl] 50 mol% 25°C/5días/etileno		0
		[Rh(dppe)] <sub>2</sub> (ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> 7 mol% 20 °C, 6 minutos		28
3		[Rh(P( <i>p</i> -OMePh) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl] 50 mol% 25°C/5días/etileno		0
4		[Rh(P( <i>p</i> -OMePh) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl] 50 mol% 25°C/5días/etileno		0
5		[Rh(P( <i>p</i> -OMePh) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl] 50 mol% 25°C/5días/etileno		8
		[Rh(dppe)] <sub>2</sub> (ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> 3 mol% 20 °C, 6 minutos		29
6		[Rh(P( <i>p</i> -Me <sub>2</sub> NPh) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl] 50 mol% 25°C/5días, etileno		89
7		[Rh(quirapos)(S <sub>2</sub> )] 130°C/7h		44



Inicialmente, el grupo de Sakai<sup>5</sup> describió la reacción estequiométrica para la ciclación de sustratos del tipo 4-pentenal para producir ciclopentanonas con sustituyentes en las posiciones 2 y 3, en presencia del complejo de Wilkinson, a temperatura ambiente, en un tiempo no determinado, con un rendimiento entre el 17 y el 34%, según la entrada 1, de la Tabla 6.1.

Más adelante, Larock, Oertle y Potter<sup>27</sup> realizaron la preparación de una variedad de aldehídos 4,5-insaturados, sintetizados por diversos métodos e investigaron que pueden ser hidroacilados de forma intramolecular utilizando 50 mol% del sistema catalítico, bajo presión de etileno.

El sistema catalítico neutro se preparó "in situ" a partir del dímero clorobis(cicloocteno) de rodio(I) y dos equivalentes de monofosfina por rodio. La variación del ligando fosfina permitió comprobar que ligandos más básicos, como la tri(*p*-OMe)fosfina resultaron más activos.

Frente al anterior sistema catalítico, los autores concluyeron que los aldehídos insaturados sustituidos en las posiciones 3 y 4, generaron los mayores rendimientos, mientras que los sustituidos en las posiciones 2, 2,2 y en 5 produjeron las conversiones más bajas, lo cual se pudo comprobar en los casos del 2,2-dimetil-4-pentenal, el (1-alil-1-ciclohexano)carboxaldehído, y el ciclohexenocarboxaldehído, los cuales resultaron totalmente inactivos, con un 0% de conversión respectivamente (entradas 2, 3 y 4, Tabla 6.1).

Sin embargo, el *o*-Vinilbenzaldehído produjo un 8% de producto cíclico (entrada 5, Tabla 6.1), y sorprendentemente, el (2-Vinilciclohexano)carboxaldehído rindió el 89% (entrada 6, Tabla 6.1).

Posteriormente, los estudios mecanísticos de Fairlie y Bosnich<sup>34</sup> con el sistema catalítico catiónico del tipo [Rh(dppe)(sol)<sub>2</sub>], permitieron proponer que las etapas dentro del ciclo catalítico resultan más rápidas, debido a la insaturación coordinativa, la carga positiva del sistema catiónico y a la disposición *cis* de los ligandos fosfina.

Además la naturaleza bidentada del ligando difosfina proporciona estabilidad a las etapas intermedias de coordinación y descoordinación, contribuyendo a suprimir la descarboxilación y la formación de subproductos del tipo ciclopropano, que se pueden dar frente al complejo de Wilkinson.

El precursor catalítico  $[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{sol})_2]\text{ClO}_4$  fue preparado por hidrogenación de una suspensión metanólica de  $[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{NBD})]\text{ClO}_4$ .<sup>125</sup> Se ha propuesto que en un solvente con baja fuerza de coordinación como el diclorometano, el precursor catalítico existe como un monómero, si el anión es perclorato y como un dímero si es tetrafluorborato, mientras que en acetonitrilo la especie catalítica resulta ser inactiva.

En la mayoría de los ensayos, los autores encontraron que el sistema catalítico catiónico resulta más activo con relación a los sistemas neutros. Cuando utilizaron entre 1 y 10 mol% de Rh con relación al sustrato, en presencia de una variedad de 4-pental, con sustituyentes en las posiciones 3 y/ó 4, los rendimientos fueron superiores al 90%, a 20 °C, a diferencia de los sustratos disustituídos en posiciones 2,2 , 2,3 y 5,5 los cuales probablemente presentan un gran impedimento estérico frente al sistema catalítico.

De esta manera, cuando se utilizó 7 mol% de Rh con relación al sustrato, con el sustrato 2,2-dimetil-4-pental y 3 mol% con el sustrato *o*-vinilbenzaldehído, se obtuvieron unos rendimientos del 28% y del 29% respectivamente, según la comparación que se puede observar en las entradas 2 y 5 de la Tabla 6.1.

James y Young<sup>25</sup> describieron la hidroacilación intramolecular de la mezcla racémica (*R,S*)-2-fenil-2-metil-4-pental utilizando 1 mol% del sistema catiónico  $[\text{Rh}(\text{quirafos})(\text{solvente})_2]$ , el cual se forma mediante hidrogenación del complejo  $[\text{Rh}(\text{quirafos})(\text{cod})]\text{BF}_4$  durante 30 minutos a 20 °C. El rendimiento alcanzado fue del 44% y el ee del enantiómero (*S*) del 30% (entrada 7, Tabla 6.1).

En resumen, se observa que los rendimientos alcanzados para la hidroacilación intramolecular de derivados del 4-pental, con sustituyentes en la posición 2; 2,2 y 2,3 no han sido notables, salvo el caso excepcional de la entrada 6, Tabla 6.1.

A diferencia de los ejemplos anteriores, los trabajos más recientes se orientan a utilizar sustratos análogos del 4-pental, pero con sustituyentes en los carbonos 3 y 4, los cuales presentan excelentes rendimientos para la hidroacilación catalítica intramolecular cuando se utilizan sistemas catalíticos catiónicos.

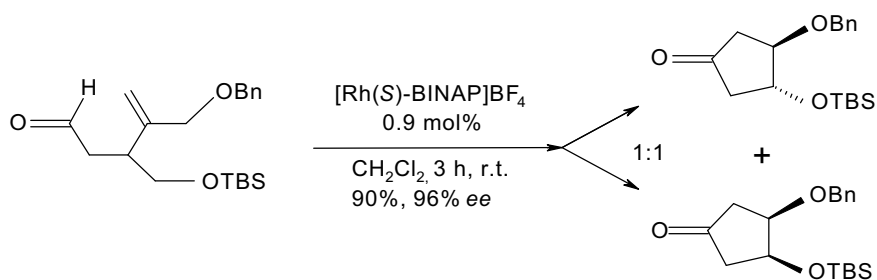
De esta manera, Ducray, Rousseau y Mioskowski<sup>126</sup> han sintetizado un intermedio clave para la síntesis de Brefeldin A (BFA), compuesto de interés por su actividad biológica, la cual incluye efectos antitumorales, antifúngicos y antivirales.

En la primera etapa de la ruta sintética, los autores realizan la hidroacilación intramolecular catalítica asimétrica de una mezcla racémica del 4-pental (Esquema 6.1), utilizando un sistema catalítico catiónico que dirige a la formación de ciclopentanonas ópticamente puras, las cuales se obtienen como una mezcla 1:1 de la *trans*-(3*R*,4*R*)-ciclopentanona y la *cis*-(3*R*,4*S*)-ciclopentanona.

---

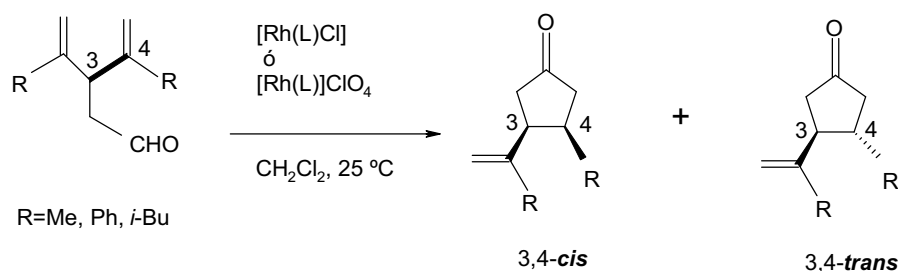
<sup>125</sup> Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6282.

<sup>126</sup> Ducray, P.; Rousseau, B.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3800.


**Esquema 6.1**

Por otra parte, el grupo de Sakai<sup>28b</sup> ha descrito la ciclación asimétrica de sustratos del tipo 4-pentaleno, disustituídos y trisustituídos en las posiciones 3, 4 y 3, 3, 4, respectivamente. En el primer caso, los cuatro posibles estereoisómeros de la ciclopentanona pueden ser selectivamente preparados según se utilicen sistemas catalíticos de rodio, bien sea neutros ó catiónicos.

Así por ejemplo, cuando utilizan 30 mol % del complejo neutro de Wilkinson y 2 horas de reacción obtienen un 67% de rendimiento, con un 98% del isómero *cis*. Mientras que cuando emplean 50 mol% del sistema neutro  $[Rh((S)\text{-BINAP})]Cl$ , en 72 horas de reacción obtienen el 31% de rendimiento y un 97% del isómero *cis*. Por el contrario, cuando los autores llevan a cabo la reacción con sólo 5 mol% del sistema catiónico  $[Rh((S)\text{-BINAP})]ClO_4$ , en 1 hora, el rendimiento obtenido es del 84%, pero en este caso, con un 97% del isómero *trans* (Esquema 6.2).

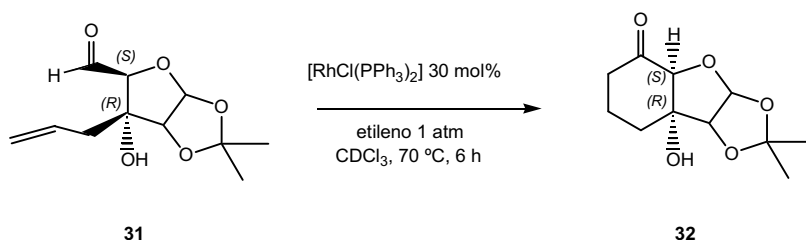

**Esquema 6.2**

Esta ciclación estereoselectiva ha resultado relevante y por esto, ha sido aplicada en la síntesis enantioselectiva de productos naturales y compuestos biológicamente activos, tales como protaglandinas e iridoides.<sup>127</sup>

<sup>127</sup> a) Suemune, H.; Kawahara, T.; Sakai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 550. b) Takahashi, Y.; Tanaka, M.; Wu, X. M.; Sakai, K. *Nat. Prod. Lett.* **1992**, 1, 217.

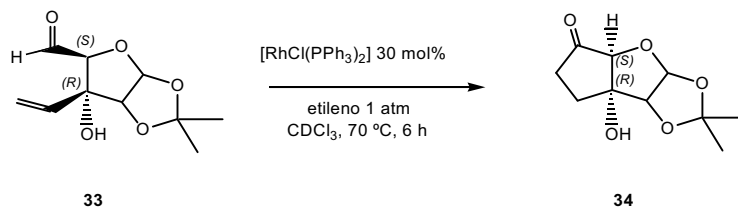
Gable y Henz<sup>42</sup> han descrito el único caso en el cual se ha aplicado la hidroacilación intramolecular sobre compuestos derivados de D-glucosa, con el fin de formar carbociclos de cinco y seis miembros. Al material de partida se le impusieron los condicionantes estructurales de poseer un grupo aldehído que no esté en equilibrio con una forma hemiacetálica, situación característica en azúcares, y tener los grupos hidroxilos protegidos para suprimir reacciones indeseadas.

Así, el alil derivado **31** que se muestra en el Esquema 6.3, reacciona con una cantidad catalítica de  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2]$ , bajo 1 atmósfera de etileno, en diclorometano como disolvente, durante 60 horas y a temperatura ambiente, para dar la ciclohexanona **32** con un 60% de rendimiento. Los autores explican que se forma la ciclohexanona en lugar de la esperada metilciclopentanona, probablemente por la gran tensión que conllevaría la producción del respectivo triciclo fusionado, con cada anillo formado por cinco miembros.



Esquema 6.3

Sin embargo, cuando se partió del vinilderivado **33** que se muestra en el Esquema 6.4, obtuvieron la correspondiente ciclopentanona **34**, calentando a 75°C durante 15 horas, también con un 60% de rendimiento.

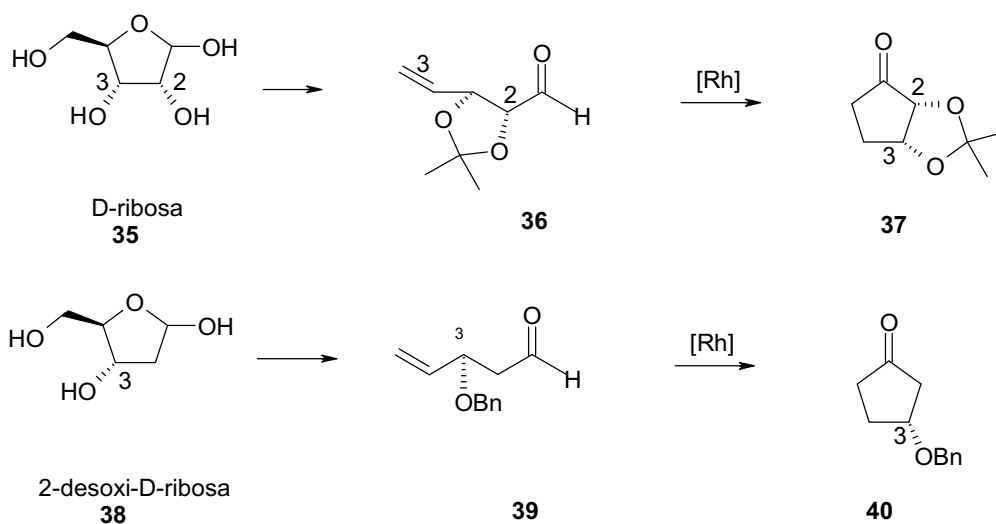


Esquema 6.4

De esta manera, se observa una vez más, que los carbohidratos y sus derivados pueden ser importantes precursores sintéticos, fácilmente disponibles y con una estereoquímica definida, lo cual permite que se utilicen como sustratos de partida para explorar reacciones catalizadas por metales de transición.<sup>128</sup> Además, de estos ejemplos parece desprenderse que cuando el grupo formilo y el alqueno son sustituyentes de un ciclo y tienen estereoquímica relativa cis, la reacción de hidroacilación intramolecular puede transcurrir con rendimientos aceptables.

La síntesis de carbociclos a partir de azúcares resulta relevante porque se han encontrado anillos carbocíclicos polihidroxilados en numerosos productos naturales y moléculas biológicamente activas, tales como inhibidores glicosidas, antibióticos aminoglicósidos, fosfatos de inositol y carbanucleósidos. Aproximaciones sintéticas de estos compuestos obtenidos a partir del “pool” quiral a menudo comienzan con la carbociclación de los azúcares adecuados.<sup>129</sup> La síntesis de anillos carbocíclicos a partir de carbohidratos ha sido el tema de numerosos estudios durante más de dos décadas.<sup>130</sup>

En este contexto, nos planteamos inicialmente sintetizar los sustratos análogos del 4-pentalenal **36** y **39**, y estudiar su transformación en las ciclopentanonas enantiopuras **37** y **40**, por medio de la reacción de hidroacilación catalítica intramolecular. Los compuestos **36** y **39** se pueden obtener a partir de las pentosas D-Ribosa **35** y 2-desoxi-D-ribosa **38**, por medio de procedimientos descritos en la bibliografía, Esquema 6.5.



Esquema 6.5

<sup>128</sup> a) Andrews, M. A.; Gould, G. L. *Organometallics* **1991**, 10, 387. b) Enholm, E. J.; Trivellas, A.J. *Am. Chem. Soc.*, **1989**, 11, 6463.

<sup>129</sup> Poulsen, C. S.; Madsen, R.J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 4441.

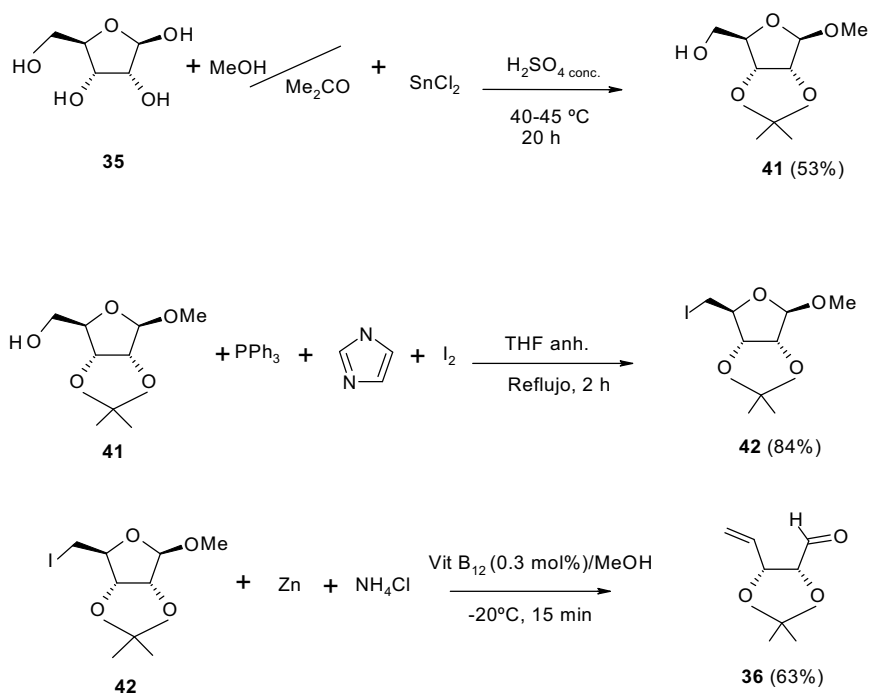
<sup>130</sup> Dalko, D. I; Sinay, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 773.

## 6.2 Discusión de resultados

### 6.2.1 Síntesis y caracterización de 36 a partir de D-ribosa

De forma general, para la síntesis de los sustratos **36** y **39**, se siguen rutas paralelas. Primero se debe formar el 1-O-metilglucósido y luego se protegen los hidroxilos secundarios en las posiciones 2 y 3 en el caso de la pentosa **35**, ó en la posición 3, en el caso de la pentosa **38** y a continuación, se activa el carbono 5, produciendo el yododerivado. Finalmente, la reducción del yodo con Zn da lugar a la fragmentación reductora del anillo originando el pentenal sustituido.

A partir de la D-ribosa **35**, y siguiendo una metodología que incorpora algunas modificaciones al método descrito por Gallos<sup>131</sup> y Paquete,<sup>132</sup> en la primera etapa se realizó simultáneamente la protección del hidroxilo anomérico y los hidroxilos secundarios en las posiciones 2 y 3,<sup>133</sup> para obtener el Metil 2,3-O-isopropiliden-β-D-ribofuranósido **41**, con el 53 % de rendimiento, Esquema 6.6.



Esquema 6.6

<sup>131</sup> a) Gallos, J. K.; Koftis, T. V.; Koumbis A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 611. b) Gallos, J. K.; Goga, E. G.; Koumbis A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 613.

<sup>132</sup> Paquette, L. A.; Bailey, S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7849.

<sup>133</sup> Leonard, N. J.; Carraway, K. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, 3, 485.

A continuación el grupo correspondiente al hidroxilo primario del carbono-5, se sustituyó por yodo, transformando el compuesto **41**, en el compuesto yodado **42**, correspondiente al Metil 5-Desoxi-5-yodo-2,3-O-isopropiliden- $\beta$ -D-ribofuranósido, con el 84% de rendimiento, esquema 6.6, por medio del método clásico que utiliza yodo y trifetilfosfina en presencia de imidazol.<sup>134</sup>

La combinación de trifetilfosfina, yodo e imidazol se ha empleado previamente como un sistema eficaz para la iodación regioselectiva de hexopiranosidos. El imidazol acelera la reacción y previene que la fosfina y el yodo formen una sal insoluble.<sup>135</sup> La dificultad de la reacción está en eliminar el óxido de trifetilfosfina, el cual puede coeluir con el producto en la etapa de purificación.

Para evitar este problema, como procedimiento alternativo en el caso de emplear azúcares no protegidos, el grupo de Madsen,<sup>136</sup> propone sustituir la cromatografía de columna tradicional por una cromatografía de columna de fase reversa que utiliza gel de sílice 60 funcionalizada con grupos octadecilo. De esta manera, con la mezcla agua-metanol (9:1) primero se eluyen las sales de imidazol y luego el producto.

En la tercera y última etapa, se llevó a cabo la apertura del anillo del compuesto **42** con el fin de obtener el aldehído 4,5-insaturado, compuesto **36**, mediante una reacción que corresponde a una fragmentación reductora ó eliminación de Boord, en presencia de Zn y vitamina B<sub>12</sub>.

La reducción de metil 6-desoxi-6-halo-hexopiranosidos, mediada por Zn o Zn activado, disuelto en propanol (93 %) y bajo reflujo ha sido descrita por primera vez por Bernet y Vasella<sup>137</sup> para dar lugar a 5-hexenosas. La fragmentación con Zn también se ha realizado exitosamente con las correspondientes metil 5-desoxi-5-halo-pentofuranósidos<sup>138</sup> para producir 4-pentenosas.<sup>139</sup>

Entre otras aplicaciones las 4-pentenosas o 5-hexenosas pueden ser utilizadas en la síntesis de carbociclos de cinco miembros realizadas a través de cicloadiciones 1,3-dipolares<sup>140</sup> o ciclaciones radicalarias.<sup>141</sup> También se han utilizado en la síntesis de aza-azúcares<sup>142</sup> y productos naturales complejos,<sup>143</sup> entre otros feromonas y antraciclinaonas.

<sup>134</sup> a) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978. b) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2866.

<sup>135</sup> Garegg, P. J.; Regberg, T.; Stawinski, J.; Strömberg, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1987**, 271.

<sup>136</sup> Skaanderup, P. R.; Poulsen, C. S.; Hyldtoft, L.; Jorgensen M. R.; Madsen, R. *Synthesis* **2002**, 12, 1721.

<sup>137</sup> a) Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990. b) *ibid.*, **1984**, 62, 1328

<sup>138</sup> Kobori, Y.; Myles, D. C.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5899.

<sup>139</sup> a) Collins, P.; Ferrier, R. R. *Monosaccharides*, Wiley: Cichester, **1995**. b) Ferrier, R. J.; Middleton, S. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2279.

<sup>140</sup> a) Dransfield, P. J.; Moutel, S.; Shipman, M; Sik, V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 3349.

b) Nakata, M.; Akasawa, S.; Kitamura, S.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, (32) 5363.

<sup>141</sup> Désiré, J.; Prandi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3075.

<sup>142</sup> Bernotas, R. C.; Papandreou, G.; Urbach, J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, (31) 3393.

Una modificación propuesta por el grupo de Jäger<sup>144</sup> utiliza zinc y cloruro de amonio en metanol y propone añadir de 0.5 a 2 moles % de vitamina B<sub>12</sub> como catalizador. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y en todos los casos descritos se completa en un tiempo no mayor de 3 horas. El método no necesita que el Zn sea previamente activado, ni se han observado reacciones secundarias. Además la reproducibilidad ha sido bastante buena y la presencia de algunos grupos O-protectores como acetilo o isopropilideno no presentan problemas.

Sobre el mecanismo de la reacción catalizada por la vitamina B<sub>12</sub> parece claro que, en presencia de zinc, el Co(III) de la cianocobalamina es reducido a Co(I), convirtiéndose en un nucleófilo fuerte<sup>145</sup>. En presencia de haluros de alquilo o compuestos análogos se forman especies intermedias de Co(III) que descomponen para favorecer la formación del alqueno, cuando un grupo saliente está presente en la posición-β, actuando de forma similar al modo de reacción de la coenzima B<sub>12</sub>. Este método agiliza la fragmentación de los 6-halopiranosidos y eliminaciones tipo Boord que utilizan como catalizadores la vitamina B<sub>12</sub> o compuestos de cobalto relacionados, los cuales pueden ser aplicados en reacciones con sustratos sensitivos y altamente funcionalizados.<sup>146</sup>

Por último, el grupo de Madsen<sup>147</sup>, recomienda un procedimiento de fragmentación que emplea la técnica de la sonicación, Zn en polvo, una mezcla de THF/agua y reflujo a 40 °C, durante una hora. El anterior método resulta eficaz ante las dificultades que presentan la reproducibilidad de la reacción y su escalado, sobre todo cuando se emplean cantidades mayores de 1 g del hexopiranosido. La menor eficiencia de la reacción está ocasionada probablemente por la precipitación de sales de zinc sobre la superficie metálica, por lo que la presencia del agua favorece un lavado continuo del metal. Trabajando en una escala de 10 g este método es bastante reproducible con rendimientos superiores al 85%.

Un método reciente propuesto por Palmer y Jäger<sup>148</sup> realiza la reducción y fragmentación de yodo-piranosidos mediante el empleo de n-butillitio bajo atmósfera de nitrógeno, en 2 horas a una temperatura de -80 °C.

---

<sup>143</sup> a) Fürstner, A.; Baumgartner, J. *Tetrahedron* **1993**, (49) 8541. b) Villalobos, A.; Danishefsky, S. *J. J. Org. Chem.* **1990**, (55) 2776. c) Ferrier, R. J.; Schmidt, P.; Tyler, P. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1985**, 301. d) Florent, J. C.; Ughetto-Monfrin, J.; Monneret, C. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1051.

<sup>144</sup> Kleban, M.; Kautz, U.; Greul, J.; Hilgers, P.; Kugler, R.; Dong, H.Q., Jäger, V. *Synthesis* **2000**, 7, 1027.

<sup>145</sup> a) Scheffold, R.; Rytz, G.; Walder, L. *Mod. Synth. Meth.* **1983**, 3, 355. b) Eckert, H.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 825.

<sup>146</sup> Jensen, M. P.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2181.

<sup>147</sup> Skaanderup, P. R.; Hyltoft, L.; Madsen, R. *Monats. Chem.* **2002**, 133, 467.

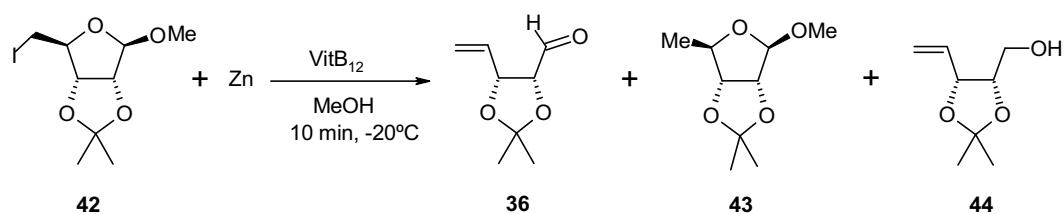
<sup>148</sup> Palmer, A. M.; Jäger, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1293.



El grupo de Jäger<sup>144</sup> describió que la metodología de fragmentación reductora con vitamina B<sub>12</sub>, en el caso de utilizar hexapiranósidos, no presenta reacciones secundarias. Sin embargo, posteriormente el grupo de Madsen<sup>147</sup>, utilizando la sonicación confirmó la formación de varios productos secundarios.

En nuestro caso, a la vista de lo comentado anteriormente, seleccionamos el método de fragmentación reductora mediada por Zn y vitamina B<sub>12</sub>.

Así cuando el compuesto **42** se trató con Zn y vitamina B<sub>12</sub> se obtuvo una mezcla de compuestos, en la cual junto al compuesto esperado **36**, estaban también presentes los compuestos de reducción del yodo, **43** y de reducción del aldehído del 4-pentalen **44**, Esquema 6.7.



Esquema 6.7

La estructura del compuesto **36** se determinó por la presencia en RMN de <sup>1</sup>H del doblete a 9.56 ppm con  $J_{1,2} = 3.1$  Hz característico del protón aldehídico y las señales a 5.77 ppm (ddd,  $J_{3,4} = 6.8$  Hz,  $J_{4,5E} = 10.3$ ,  $J_{4,5Z} = 17.1$  Hz, 1H, H-4), 5.47 ppm (dm,  $J_{4,5Z} = 17.1$  Hz, 1H, H-5<sub>Z</sub>) y 5.33 ppm (dm,  $J_{4,5E} = 10.3$  Hz, 1H, H-5<sub>E</sub>), típicas de un grupo vinilo.

El compuesto **43** mostró un espectro en RMN de <sup>1</sup>H parecido al del material de partida **42**, por el singlete a 4.92 ppm característico del protón anomérico, la señal del grupo -OMe y del grupo isopropilideno, pero la diferencia más significativa estuvo en la presencia de un grupo metilo adicional correspondiente a la señal en 1.25 ppm (d,  $J_{5,4} = 7.1$ , 3H) que se atribuyó al -CH<sub>3</sub> en el C-5).

El compuesto **44** se caracterizó por RMN de <sup>1</sup>H por la presencia de las señales características del grupo vinilo a 5.87 ppm (d,  $J_{3,4} = 7.3$  Hz,  $J_{4,5E} = 10.1$ ,  $J_{4,5Z} = 13$  Hz, 1H, H-4) y 5.37 ppm (m, 2H, H-5), y por la existencia de un singlete ancho a 2.12 ppm asignado a un protón hidroxílico, la cual se confirma por RMN de <sup>13</sup>C con la señal en  $\delta$  62.2 ppm para el C-1 del alcohol.

Parecía claro que, junto a la reducción competitiva del yodo para dar el grupo metilo, también se había producido la reducción del producto esperado. La formación en esta reacción, junto con el compuesto **36**, de los productos secundarios **43** y **44**, ha sido asociada por algunos autores con el impedimento estérico que presentan algunos grupos protectores.<sup>149</sup>

En este contexto, se planteó la necesidad de optimizar el método de fragmentación reductora con vitamina B<sub>12</sub> para reducir al máximo la presencia de los productos secundarios **43** y **44**.

En la Tabla 6.2 se resumen las principales variables analizadas y cambios efectuados con relación al método inicialmente propuesto, en búsqueda del mayor rendimiento para el producto deseado el aldehído 4,5-insaturado **36**.

Cuando la reacción se realizó de acuerdo con las condiciones del método original, se obtuvo un 30% del 4-pentenal esperado **36**, junto con un 40% y un 30% de los productos de reducción **43** y **44** respectivamente (entrada 1, Tabla 6.2).

Cuando el tiempo de reacción se redujo a una tercera parte, no se observaron cambios apreciables, ni en el rendimiento, ni en la composición porcentual de la mezcla (entrada 2, Tabla 6.2).

A continuación, se realizó un ensayo en el que, tras la activación del Zn con la vitamina B<sub>12</sub> durante 10 minutos, se disminuyó la temperatura a 0°C y se mantuvo el tiempo de reacción en 15 minutos. En estas condiciones, el porcentaje de 4-pentenal **36** se incrementó hasta el 55%, obteniéndose un 25% y un 20% de los productos **43** y **44** respectivamente (entrada 3, Tabla 6.2).

Un mayor descenso de la temperatura a -20°C, con un baño de hielo y sal, mejoró ligeramente el rendimiento de **36** y disminuyó en la misma medida el del compuesto **44** (entrada 4, Tabla 6.2).

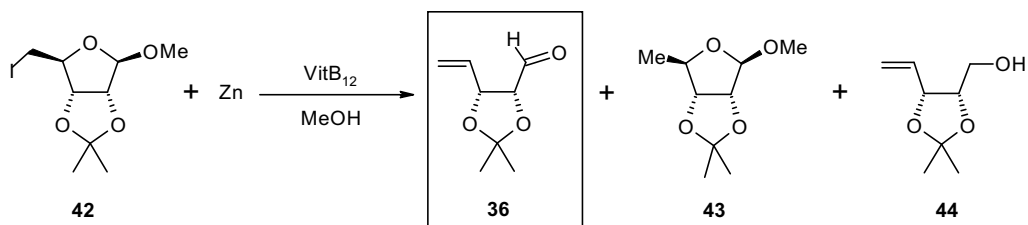
El mejor rendimiento del aldehído **36**, un 70%, se alcanzó cuando se disminuyó proporcionalmente el número de equivalentes de Zn a 7 equivalentes y la cantidad de vitamina B<sub>12</sub>, al 0.3 mol% (entrada 5, Tabla 6.2).

La disminución de los equivalentes de Zn a 5 equivalentes, manteniendo el 3 mol% de vitamina no mejoró los resultados (entrada 6, Tabla 6.2), lo cual parece indicar que el porcentaje catalítico de vitamina B<sub>12</sub> debe ser un factor determinante en las reacciones colaterales de reducción.

De esta forma, para la eliminación reductora de pentofuranósidos, que tengan protegidos los hidroxilos secundarios en las posiciones 2 y 3, se establecieron como mejores, las siguientes condiciones: tiempo de reacción 15 minutos, temperatura -20°C, 7 equivalentes de Zn, 0.3 mol% de vitamina B<sub>12</sub>.

---

<sup>149</sup> a) Fürstner, A.; Weidmann, H. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1363. b) Fürstner, A.; Jumbam, D.; Teslic, J.; Weidmann, H. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2213. c) Fürstner, A.; Baumgartner, J.; Jumbam, D. *N. J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1993**, 1, 131.

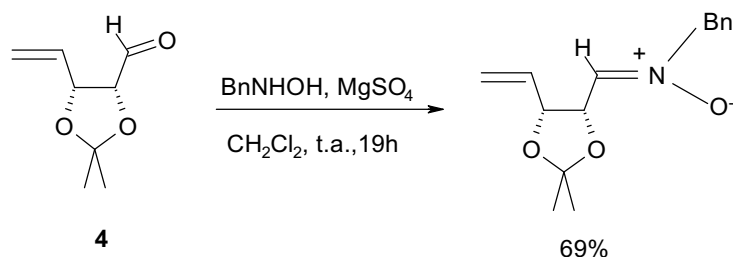
**Tabla 6.2. Optimización del método de fragmentación reductora mediado por Zn y Vitamina B<sub>12</sub>.<sup>(a)</sup>**


Entrada	Zn (equiv)	Vit B <sub>12</sub> (mol %)	T (°C)	t (min)	Rendimiento (%)		
					36	44	43
1	10	0.5	t.a.	90	30	30	40
2	10	0.5	t.a.	30	25	40	35
3	10	0.5	0	15	55	20	25
4	10	0.5	-20	15	60	15	25
5	7	0.3	-20	15	70	15	15
6	5	0.3	-20	15	55	25	20

<sup>(a)</sup> Condiciones de reacción: **42** (8 mmoles). Zn (56 mmoles), NH<sub>4</sub>Cl (56 mmoles) y 0.3 mol% de la vitamina B<sub>12</sub>.

Activación del Zn: 10 minutos de agitación del Zn, el NH<sub>4</sub>Cl y la vitamina B<sub>12</sub>, a temperatura ambiente.

El compuesto **36** fue descrito por primera vez por Palmer y Jäger<sup>148</sup> en el 2001, quienes teniendo presente su alta volatilidad e inestabilidad, lo emplearon sin purificar, en la preparación de N-bencilnitronas, un intermedio clave en la síntesis de 2 y 2,5-sustituídos pirrolidindioles (Esquema 6.8).



Esquema 6.8

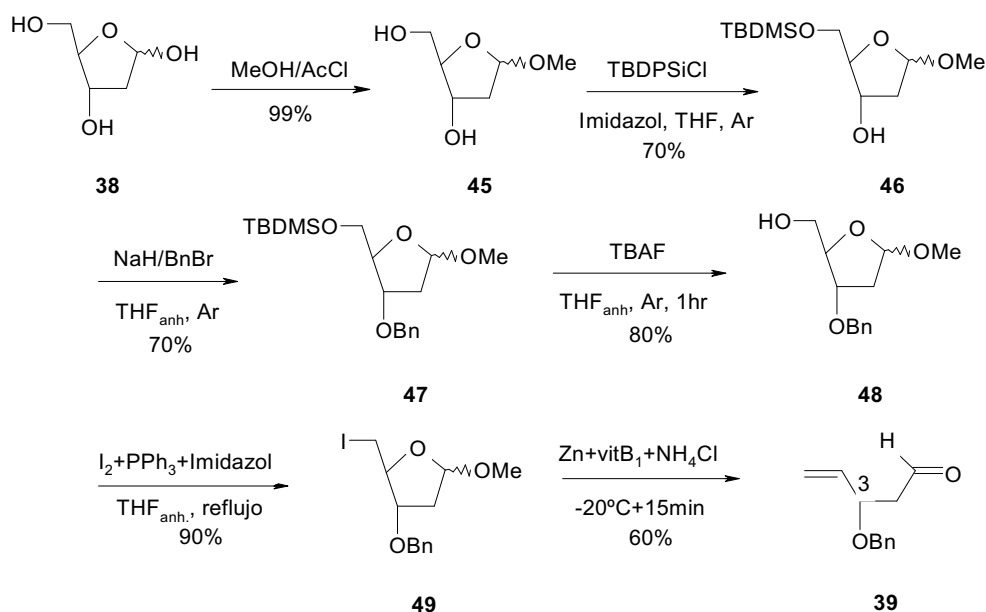
### 6.2.2 Síntesis y caracterización de **39** a partir de la 2-desoxi-D-ribosa

Como se ha comentado con anterioridad en los antecedentes de este Capítulo, la presencia de sustituyentes en el carbono 2, vecino al grupo aldehído repercute en un menor rendimiento en la reacción de ciclación, circunstancia ésta que hemos podido comprobar con los resultados anteriores.

Con el objeto de acceder a 3-hidroxi-ciclopentanonas quirales y también comprobar el efecto de la ausencia del sustituyente vecino al aldehído, se preparó el 3-Benciloxi-pent-4-enal **39**, el cual se puede obtener a partir de la 2-desoxi-D-ribosa (Esquema 6.9).

En la primera etapa, se sintetizó con un rendimiento del 99%, el Metil-2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-ribo-furanósido **45**, por reacción de la 2-desoxi-D-ribosa en presencia de metanol anhidro y cloruro de acetilo.

Seguidamente se llevó a cabo la protección del hidroxilo primario por reacción con cloruro de *tert*-butildifenilsililo, y del secundario por reacción con bromuro de bencilo en presencia de hidruro de sodio.



Esquema 6.9

A continuación, se desprotegió el hidroxilo primario por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio con un rendimiento del 80%.

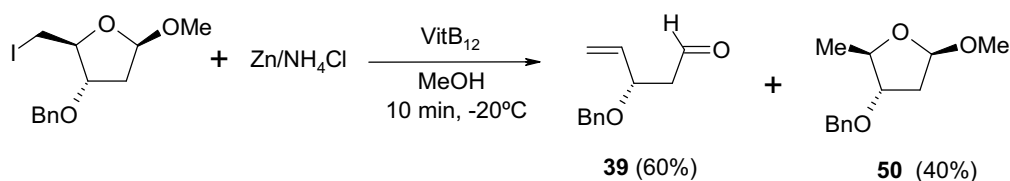
La reacción de sustitución del hidroxilo por yodo se realizó, de forma similar a los casos anteriores, por reacción con yodo/trifenilfosfina para dar el compuesto **49** con un 90% de rendimiento.

Finalmente, se procedió a la fragmentación reductora con Zn/B<sub>12</sub> que nos permitió obtener el aldehído insaturado **39** con un rendimiento del 60%.

La estructura del compuesto **39** se determinó por la presencia en RMN de <sup>1</sup>H de una señal a 9.68 ppm (d, *J*=3.2 Hz) característico del protón del aldehído y por las señales a 5.74 ppm (ddd, *J*<sub>3,4</sub> = 6.8 Hz, *J*<sub>4,5E</sub> = 10.3, *J*<sub>4,5Z</sub> = 17.1 Hz, 1H, H-4), 5.27 ppm (d, *J*<sub>4,5Z</sub> = 15.2 Hz, 1H, H-5<sub>Z</sub>) y 5.23 ppm (d, *J*<sub>4,5E</sub> = 10 Hz, 1H, H-5<sub>E</sub>), típicas de un grupo vinilo.

En esta última etapa de apertura del anillo, al igual que sucedió con la purificación del aldehído **36**, la reacción con Zn y vitamina B<sub>12</sub> a partir del compuesto **49** produjo, además del producto esperado **39**, el producto de reducción **50** correspondiente a la reducción del yodo, en un 40% (Esquema 6.10).

Se debe comentar que en síntesis no se observó el producto correspondiente de la reducción del aldehído al alcohol.



Esquema 6.10

Se debe resaltar que el co-producto 5-desoxi-5-metil-3-O-bencil-D-pentofuranósido **50**, se detectó en un 40% en el crudo de la reacción de fragmentación reductora, no obstante que para la purificación de la mezcla que contenía el producto principal, el 3-O-bencil-4-pental, se utilizó la técnica del Cromatotrón y un sistema de disolventes, con un gradiente de polaridad, que se iniciaba con hexano 100% hasta terminar con una mezcla Hexano:ACOEt (96:4).

### 6.2.3 Reacciones de hidroacilación intramolecular para la obtención de ciclopentanonas

Una vez sintetizados los compuestos **36** y **39**, se procedió a someterlos a la reacción de hidroacilación intramolecular, utilizando diversos sistemas catalíticos de rodio(I) neutros y catiónicos más representativos para este tipo de reacción.

De acuerdo con el procedimiento recientemente descrito por el grupo de Sakai<sup>28b</sup> inicialmente se utilizó el catalizador de Wilkinson en un 50% con respecto al sustrato **36**, el cual posee los sustituyentes en las posiciones 2 y 3, durante 12 horas de reacción y a temperatura ambiente.

En estas condiciones se obtuvo un 45% de la ciclopentanona **37** (entrada 1, Tabla 6.3).

Este producto fue identificado por RMN de <sup>1</sup>H por las señales de los cuatro protones metilénicos a 2.53-2.46 ppm (m, 1H, H-4), 2.23-2.11 ppm (m, 1H, H-4), 2.02-1.92 ppm (m, 2H, H-5) y los dos protones metínicos a 4.72 ppm (dt,  $J_{2,3} = 5.1$  Hz, 1H, H-2) y 4.09 ppm (d,  $J_{3,21} = 5.1$  Hz, 1H, H-3), datos que fueron confirmados por experimentos bidimensionales gCOSY y gHSQC.

Cuando la reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones a partir del alquenal **39**, el cual no posee sustituyente en la posición 2, se obtuvo la ciclopentanona **40** con un 80% de rendimiento (entrada 2, Tabla 6.3). Los principales datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  para su identificación fueron las señales en 4.30-4.24 ppm (m, 1H, H-3), para el protón metínico en el carbono C-3, el cual está sustituido con el grupo O-bencilo y en 2.40 ppm (d, 2H,  $J= 4.8$  Hz, H-2) y 2.25-2.09 ppm (m, 4H, 2H-4 y 2H-5) para los protones metilénicos.

De acuerdo con el método de Gable y Henz,<sup>42</sup> quienes trabajaron con sustratos sintetizados a partir de la glucosa, cuando el compuesto **36** se trató con un 30 mol% del complejo catalítico neutro  $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$  preparado *in situ* a partir del dímero  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  y dos equivalentes de trifenilfosfina, bajo presión de etileno, en disolución de 1,2-dicloroetano, a una temperatura de 70 °C, durante 6 horas, se obtuvo un 43% del producto **37** (entrada 3, Tabla 6.3).

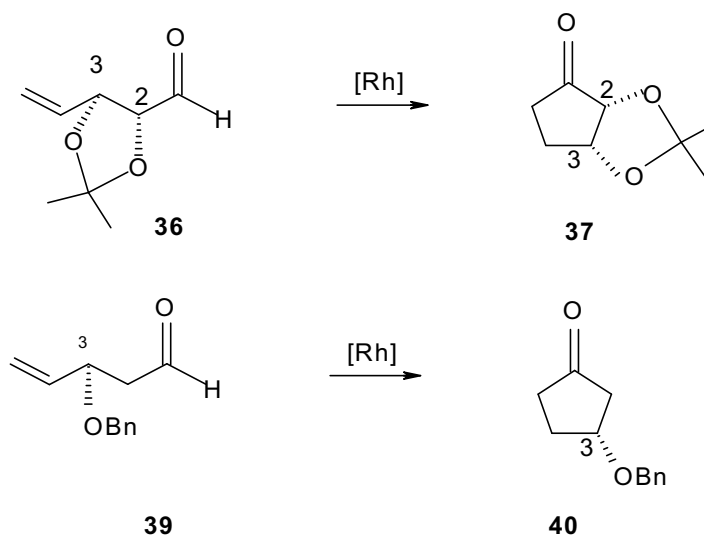
Mientras que cuando se partió del compuesto **39**, se produjo un 70% del producto **40** (entrada 4, Tabla 6.3).

Según el procedimiento descrito por Fairlie y Bosnich<sup>34</sup> cuando el compuesto **36** se trató con un 5 mol% del sistema catalítico catiónico  $[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{S})_2]\text{BF}_4$ , el cual se preparó *in situ* por hidrogenación durante 2 horas del complejo de partida  $[(\text{COD})\text{Rh}(\text{dppe})]\text{BF}_4$  disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtuvo un rendimiento del 20% (entrada 5, Tabla 6.3).

Cuando se trató el compuesto **39** en las mismas condiciones se obtuvo un rendimiento del 75% de la ciclopentanona **40** (entrada 6, Tabla 6.3).

Se puede concluir que la hidroacilación intramolecular de los 4-alquenes **36** y **39** con el catalizador de Wilkinson resultó ser la más eficaz en la síntesis de las ciclopentanonas **39** y **40**.

El sistema catalítico  $[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{S})_2]\text{BF}_4$  resultó apropiado solamente para la hidroacilación intramolecular del sustrato **37**, sustituido en la posición 3, lo cual esta de acuerdo con lo observado en la bibliografía para este tipo de sustratos.

**Tabla 6.3. Aplicación de la reacción de hidroacilación catalítica intramolecular sobre los sustratos **36** y **39**.<sup>(a)</sup>**


Entrada	Sustrato	Sistema catalítico	Sistema Catalítico (mol%)	T (°C)	t (h)	Producto	(%)
1	<b>36</b>	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	50 <sup>(a)</sup>	25	12	<b>37</b>	45
2	<b>39</b>					<b>40</b>	80
3	<b>36</b>	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	30 <sup>(b)</sup>	70	6	<b>37</b>	43
4	<b>39</b>					<b>40</b>	70
5	<b>36</b>	[Rh(dppe)(S <sub>2</sub> )]BF <sub>4</sub>	5	25	3	<b>37</b>	20
6	<b>39</b>					<b>40</b>	75

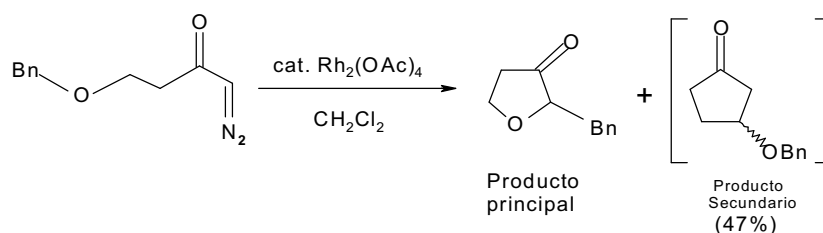
<sup>a)</sup> Condiciones de reacción: 0.5 mmoles de sustrato **36** ó **39**, 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente.

<sup>b)</sup> Relación Rh:L (1:2), atmósfera de etileno, 1,2-dicloroetano como solvente.



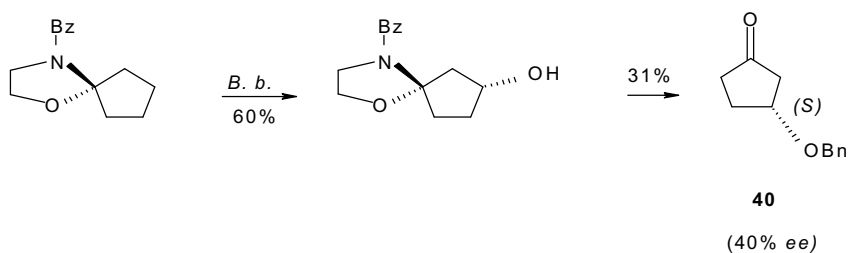
La ciclopentanona **40** fue descrita por primera vez por Eberlein, West y Tester<sup>150</sup> como mezcla racémica, obtenida en un 47% como producto secundario en la síntesis de tetrahidrofuranonas sustituidas.

Esta síntesis se llevaba a cabo por transposición de Stevens con desplazamientos [1,2] sobre iluros de oxonio (Esquema 6.11).



Esquema 6.11

Posteriormente, el grupo de Weber y Griengl,<sup>151</sup> ha descrito la obtención de **40**, utilizando como sustrato inicial la N-benzoilespirooxazolidina, la cual por biohidroxilación catalizada por el hongo *Beauveria bassiana* ATCC 7159 (*B. b.*), permitió obtener el (5R,7S)-4-benzoil-1-oxa-4-azaspiro[4.4]nonan-7-ol, compuesto que tras someterse a bencilación y posterior desprotección rindió un 31% del enantiómero S (40% ee) del compuesto **40** (Esquema 6.12).



Esquema 6.12

<sup>150</sup> Eberlein, T. H.; West, F. G.; Tester, R. W. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3479.

<sup>151</sup> a) Braunegg, G.; De Raadt, A.; Feichtenhofer, S.; Griengl, H.; Kopper, I.; Lehmann, A.; Weber, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38 (18), 2763. b) De Raadt, A.; Fetz, B.; Griengl, H.; Klinger, M. F.; Kopper, I.; Krenn, B.; Munzer, D. F.; Ott, R. G.; Plachota, P.; Weber, H.J.; Braunegg, G.; Mosler, W.; Saf. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 23, 3835.

---

## **CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES**



---

## 7 CONCLUSIONES

1. La reacción de hidroacilación catalítica intermolecular con auxiliar de ciclometalación (2-amino-3-picolina), entre el benzaldehído **1** y el 1-hexeno **7a** utilizando el complejo neutro de Wilkinson **8** se realiza eficazmente en la presencia de la Montmorillonita K-10 (MK 10), la cual sustituye al ácido benzoico como co-catalizador, alcanzando una conversión del 80% y un porcentaje en heptanofenona del 98%.

La MK-10 es un sólido de carácter ácido que favorece la condensación del aldehído con la amina quelatante para formar la aldimina, un intermedio clave en el proceso de ciclometalación, lo cual promueve la hidroiminoacilación y además contribuye a la hidrólisis de la cetimina para generar el producto final de reacción, la cetona.

El uso de la MK-10 reduce el número de reactivos requeridos y de intermedios formados, mejorando la economía atómica del proceso.

El co-catalizador MK-10 puede separarse fácilmente por filtración y además puede ser reutilizado por lo menos diez veces consecutivas, sin que se observe una pérdida significativa de su actividad.

2. Se ha realizado por primera vez un estudio sistemático sobre la hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación, utilizando sistemas catalíticos catiónicos de rodio e iridio. Las conversiones con estos sistemas catalíticos no superan el 40%, y se ha encontrado que la tris-*p*-tolilfosfina es la que conduce a los mejores resultados.

Se ha demostrado que la presencia del ión cloruro incrementa la conversión de la reacción hasta el 98%.

Se ha llevado a cabo un estudio del efecto de los diferentes haluros en la reacción comprobando que el cloruro es el que conduce a los más altos rendimientos.

3. Se han llevado a cabo estudios mecanísticos sobre la reacción de hidroiminoacilación obteniendo la siguiente información:

a) Cuando la aldimina **6a** se coloca a temperatura ambiente en presencia del catalizador catiónico  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}(\text{p}\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3)_2]\text{BF}_4$  **17b** no se observa por RMN el hidruro de *cis* acil rodio(III) resultante de la adición oxidante; sin embargo, cuando se adiciona ión cloruro  $\text{BnMe}_3\text{NCl}$  **21a** se observa inmediatamente la formación de dicho hidruro.

b) Se ha llevado a cabo la medida del efecto isotópico cinético de la reacción realizada a partir de la aldimina deuterada y 1-hexeno, utilizando el sistema catalítico  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}(p\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3)_2]\text{BF}_4/\text{BnMe}_3\text{NCl}$ , obteniendo valores de en torno a 1.5 que sugieren que la etapa limitante de la reacción no es la adición oxidante sino la eliminación reductora.

c) Se ha realizado un estudio sobre la influencia de los sustituyentes presentes en el anillo de piridina de la aldimina en la hidroiminoacilación catalizada por  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}(p\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3)_2]\text{BF}_4/\text{BnMe}_3\text{NCl}$ , observando que la presencia de sustituyentes electroattractores favorece la reacción, resultado que está de acuerdo con la conclusión del punto anterior.

d) Se han llevado a cabo cálculos DFT sobre los intermedios que resultan de la adición oxidante utilizando el catalizador catiónico, en ausencia y en presencia de cloro, y los primeros resultados parecen indicar que inicialmente se forma un quelato estable que implica a los dos nitrógenos de la aldimina (el piridínico y el imínico), y el papel del ión cloruro es permitir la apertura del quelato que es el paso previo para que se pueda darse la posterior adición oxidante.

Los anteriores resultados nos han permitido proponer una modificación para las primeras etapas del ciclo catalítico y explicar por qué se requiere la presencia del ión cloruro y también por qué dan mejores resultados las monofosfinas que las difosfinas.

4. Los sistemas catalíticos catiónicos de rodio, previamente inmovilizados sobre la arcilla MK-10, en presencia del aditivo cloruro, no presentaron la actividad catalítica necesaria para permitir la evolución de la reacción de hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación.

5. Se ha llevado a cabo un estudio sobre la hidroacilación/hidroiminoacilación de alquinos con el objetivo de conocer la influencia del tipo de ligando fosforado en la regioselectividad de la reacción. Se ha podido comprobar que el uso de ligandos voluminosos permite modificar la relación de isómeros incrementando el porcentaje del isómero fenil (*E*)-(oct-1-en-1-il) cetona con respecto al isómero fenil (oct-1-en-2-il) cetona que es el mayoritario cuando se utiliza trifenilfosfina, confirmando así la hipótesis de trabajo inicial. Sin embargo, el cambio de la regioselectividad no ha alcanzado valores suficientes como para poder considerarla sintéticamente útil.

Se ha observado que junto con la reacción de hidroiminoacilación compete la reacción de adición del ácido benzoico (co-catalizador) al alquino para formar ésteres insaturados.

Se ha comprobado que cuando se utiliza la Montmorillonita K-10 en lugar del ácido benzoico, la reacción de hidroacilación de aldehídos y alquinos terminales también se favorece, ya que se evita la formación de productos secundarios como los ésteres insaturados.

6. Se ha llevado a cabo la reacción de hidroacilación intramolecular sobre derivados del 4-pentenal, obtenidos a partir de la D-ribosa y la 2-desoxi-D-ribosa.

A partir del (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxi-2,3-*O*-isopropilidén-4-pentenal y del (3*R*)-3-benciloxi-4-pentenal, y utilizando sistemas catalíticos neutros y catiónicos de rodio se ha obtenido la (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxi-2,3-*O*-isopropilidén-ciclopentanona y la (3*R*)-3-benciloxi-ciclopentanona, con rendimientos superiores al 60% y al 80% respectivamente.





## **Capítulo 8. Parte Experimental**

8.1 Materiales y reactivos	153
8.2 Técnicas Analíticas	153
8.3 Métodos generales	156
8.4 Ensayos generales	160
8.5 Caracterización de compuestos	161



---

## 8 PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1 Materiales y reactivos

Los reactivos empleados en la reacción de hidroacilación, entre ellos, los aldehídos, los alquenos, las aminopiridinas, la arcilla MK-10, las sales de amonio, las monofosfinas, el fosfito y las difosfinas se adquieren comercialmente en firmas como Sygma, Aldrich y Strem Chemicals. Estos reactivos se utilizan tal como se compran, excepto el benzaldehído, el cual se destila previamente a su uso para evitar la presencia del ácido benzoico como producto de oxidación.

Todos los solventes con excepción del acetonitrilo, el cloroformo, el acetato de etilo y el 1,2-dicloroetano se utilizan tal como se compran; los demás solventes se someten a previo secado por calentamiento a reflujo durante dos horas sobre los correspondientes agentes desecantes. El éter de petróleo, el tolueno, el hexano, el éter etílico y el THF se tratan con sodio/benzofenona, el diclorometano con pentóxido de fósforo y la trietilamina con KOH. Luego se destilan bajo nitrógeno y se guardan en frasco oscuro sobre tamiz molecular 4Å, excepto la trietilamina que se guarda sobre KOH.

### 8.2 Técnicas Analíticas

La cromatografía en capa fina se realiza sobre placas de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> de Merck con indicador de fluorescencia. Los métodos de revelado son luz ultravioleta ( $\lambda = 254$ ) y yodo.

La cromatografía en columna se realiza con gel de sílice 60, pH 6.5-7.5, tamaño de partícula 40 a 63 micrones de Merck y se eluye bajo presión de aire.

La cromatografía radial se realiza en un equipo Cromatotrón sobre discos de 14 cm de radio y 2 mm de espesor de sílica gel 60 F<sub>254</sub> con yeso e indicador de fluorescencia.

La cromatografía de gases (CG) se realiza en un equipo Hewlett-Packard (HP) modelo 5890, columna capilar HP-5 (25 m x diámetro interno 0.2 mm x 0.33  $\mu\text{m}$ ), método de inyección split, gas portador Argón (Ar), presión exterior del gas portador (Ar) 4.5 bar, presión de entrada de columna 100 KPa, flujo de columna 0.65  $\text{cm}^3/\text{min}$ , flujo de columna más gas auxiliar 19.5  $\text{cm}^3/\text{min}$ , flujo de purga del septum 4.5  $\text{cm}^3/\text{min}$ , flujo de salida del split 210  $\text{cm}^3/\text{min}$ , temperatura del inyector 250 °C, temperatura del detector 300 °C, temperatura inicial 80 °C, tiempo inicial 0.5 min, gradiente de temperatura 10 °C/min, temperatura final 280 °C y tiempo final de 40 min.

Se inyecta 1  $\mu\text{l}$  de muestra y el análisis por CG se programa para 30 minutos, tiempo durante el cual se detectan todos los picos cromatográficos de interés. Los tiempos de retención se expresan en minutos y se reportan en la Tabla 8.1.

Los espectros de masas se registran por la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectroscopía de masas (CG-EM). El equipo utilizado es un cromatógrafo de gases modelo HP 5890 equipado con columna capilar HP-5 (25 m x diámetro interno 0.2 mm x 0.33  $\mu\text{m}$ ) y acoplado a un detector selectivo de masas modelo 5989A con fuente de ionización doble, por impacto electrónico e ionización química de 70eV y 35-550 u.m.a. Los espectros obtenidos se comparan con las bibliotecas de espectros WILEY 138 y NBS 75K. Las masas moleculares se expresan como relación masa/carga ( $m/z$ ) y se encuentran en la Tabla 8.1.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registran en un espectrómetro VARIAN GEMINI-400 con transformada de Fourier de 400 MHz para  $^1\text{H}$ , 90 MHz para  $^{13}\text{C}$ , 161.9 MHz para el  $^{31}\text{P}$  y 376.4 MHz para el  $^{19}\text{F}$ . En todos los casos el disolvente empleado es cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Los datos de desplazamiento químico se expresan en partes por millón (ppm) y se referencian respecto al tetrametilsilano (TMS) para  $^1\text{H}$ , al cloroformo deuterado para  $^{13}\text{C}$  y al ácido fosfórico para  $^{31}\text{P}$ . Los espectros bidimensionales homonucleares (COSY) y heteronucleares (gHSQC) se adquieren en el modo sensible a la fase.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizan en un espectrómetro Prespect IR PRS de Midac Corporation, con transformada de Fourier. La muestra se dispersa sobre bromuro de potasio (KBr), con una relación aproximada KBr/compuesto de 5/1.

TABLA 8.1 Tiempos de retención y masas moleculares de productos

COMPUESTO	(t <sub>R</sub> )	M <sup>+</sup> (m/z)
<b>Aldiminas</b>		
Bencilidénanilina ( <b>4</b> )	16.2	181
Bencilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina ( <b>6a</b> )	17.5	196
Bencilidén-(4-metilpiridin-2-il)amina ( <b>6b</b> )	18.3	196
Bencilidén-(5-metilpiridin-2-il)amina ( <b>6c</b> )	18.4	196
Bencilidén-(6-metilpiridin-2-il)amina ( <b>6d</b> )	17.5	196
Bencilidén(piridin-2-il)amina ( <b>6e</b> )	16.7	182
Bencilidén(pirimidin-2-il)amina ( <b>6f</b> )	18.2	183
Bencilidén-(5-cloropiridin-2-il)amina ( <b>6g</b> )	18.7	216
4-( <i>terc</i> -Butil)bencilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina ( <b>6p</b> )	21.8	251
4-(Metil)bencilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina ( <b>6n</b> )	18.2	210
4-(tri-Fluorometil)bencilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina ( <b>6m</b> )	17.1	263
4-(Flúor)bencilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina ( <b>6l</b> )	17.3	294
<b>Cetimas:</b>		
Fenilheptilidénanilina ( <b>10</b> )	20.8	226
(1-Fenilheptilidén)-(3-metilpiridin-2-il)amina ( <b>9a</b> )	21.9	280
(1-Fenilheptilidén)-(4-metilpiridin-2-il)amina ( <b>9b</b> )	21.9	280
(1-Fenilheptilidén)-(5-metilpiridin-2-il)amina ( <b>9c</b> )	21.9	280
(1-Fenilheptilidén)-(6-metilpiridin-2-il)amina ( <b>9d</b> )	21.9	280
(1-Fenilheptilidén)-N -(piridin-2-il)amina ( <b>9e</b> )	20.4	266
(1-Fenilheptilidén)-N -(5-cloro-2-piridil)amina ( <b>9g</b> )	22.5	300
4-( <i>terc</i> -butil)fenilheptilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina ( <b>9p</b> )	26.1	336
4-(metil)fenilheptilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina ( <b>9n</b> )	22.0	294
4-(tri-fluorometil)fenilheptilidén(3-metilpiridin-2-il)amina ( <b>9m</b> )	21.2	348
4-(Flúor)fenilheptilidén-(3-metil-2-piridil)amina ( <b>9l</b> )	21.6	298
Fenilhexilidén-(3-metil-2-piridil)amina ( <b>9h</b> )	20.7	266
Fenilnonilidén-N-(3-metil-2-piridil)amina ( <b>9i</b> )	24.4	308
Fenilundecilidén-N-(3-metil-2-piridil)amina ( <b>9j</b> )	28.0	336
<b>Cetonas:</b>		
Hexanofenona ( <b>12</b> )	13.2	176
Heptanofenona ( <b>11</b> )	14.7	190
Nonanofenona ( <b>13</b> )	17.1	218
Undecanofenona	19.5	246
4-( <i>terc</i> -Butil)fenilhexilcetona ( <b>15</b> )	19.0	246
4-(Metil)fenilhexilcetona	15.8	204
4-(Trifluorometil)fenilhexilcetona ( <b>16</b> )	14.0	258
4-(Flúor)fenilhexilcetona	14.3	208

### 8.3 Métodos generales

**8.3.1. Método general para la síntesis de aldiminas.**<sup>152</sup> En un matraz se agregan 4 g de tamiz molecular 4Å activados 24 horas a 100°C y se añaden 10 mmoles del aldehído, 9 mmoles de la aminopiridina y 4 ml de THF anhidro. La mezcla se refluja en baño de aceite a 120 °C, con agitación magnética durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se deja enfriar la mezcla, se filtra al vacío para separar el tamiz molecular y se lava con tolueno. El filtrado se destila a presión reducida.

**8.3.2. Método general para la síntesis de cetiminas.** En un matraz se mezclan 1 mmol (100.78 µl) de 2-amino-3-picolina y 1 mmol (201 µl) de heptanofenona, 1 ml de tolueno, junto con 30 mg de tamiz molecular previamente activado. Se deja en reflujo con agitación constante durante 24 horas a 130 °C. Pasado este tiempo, la mezcla se filtra para retirar el tamiz molecular y luego el filtrado se destila a presión reducida.

**8.3.3. Método general para la hidroacilación catalítica intermolecular utilizando un sistema catalítico neutro y MK-10 como co-catalizador.** Se adicionan en un vial de 7 ml, 2.5 mmoles del aldehído, 12.5 mmoles de la olefina y 2 mol% del sistema catalítico de Wilkinson  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ , junto con 83 mg de MK 10 y 0.5 ml de tolueno. La mezcla se coloca en agitación magnética durante 2 horas a 110°C. Luego el crudo de reacción se enfría y se filtra para retirar la arcilla, la cual se lava con 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los porcentajes de conversión se determinan por CG y CG-EM.

**8.3.4. Método general para la reacción de hidroacilación catalítica intermolecular con sistemas catalíticos catiónicos y el aditivo cloruro.** Se adicionan en un vial de 7 ml, 1.25 mmol de benzaldehído, 30 mol% de 2-amino-3-picolina, 83 mg de MK-10, 3.13 mmoles y 0.05 mmoles del sistema  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{tri-p-tolilfosfina})_2]\text{BF}_4$ , 6 mol% del cloruro de benciltrimetilamonio ( $\text{BnMe}_3\text{NCl}$ ), en 1.5 ml de tolueno. La mezcla se coloca en agitación magnética durante 1 hora a 130°C. Luego se enfría a temperatura ambiente y se filtra para retirar la arcilla. Esta se lava con 2 ml de diclorometano. Los porcentajes de conversión se determinan por CG y CG-EM.

**8.3.5. Método general para la reacción de hidroiminoacilación catalítica intermolecular con sistemas catalíticos catiónicos y aditivo haluro.** Se mezclan en el vial de 7 ml, 1.25 mmoles de aldimina, 3.13 mmoles del 1-alqueno y 0.05 mmol (4 mol%) del sistema catalítico catiónico  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{tri-p-tolilfosfina})_2]\text{BF}_4$ , 6 mol% del aditivo cloruro de benciltrimetilamonio ( $\text{BnMe}_3\text{NCl}$ ), en 1.5 ml de acetonitrilo.

---

<sup>152</sup> Norton, D. G. *J. Org. Chem.*, **1954**, 1054.

La mezcla se coloca en agitación magnética durante 1 hora a 130°C. Luego se enfría y se agrega 1 ml de diclorometano. Los porcentajes de producción de la cetimina se determinan por CG.

**8.3.6. Método general para la hidroacilación catalítica intermolecular de alquinos utilizando un sistema catalítico neutro preparado “in situ”.** Se adicionan en un vial tapa rosca de 7 ml, 230  $\mu$ l (2.16 mmoles) del aldehído, 94  $\mu$ l (0.86 mmoles, 40 mol% con relación al aldehído) de 2-amino-3-picolina, 52 mg (0.43 mmoles, 20 mol%) del ácido benzoico, 340  $\mu$ l (4.32 mmoles, 2 equivalentes) del 1-alquino, en 2.4 ml de tolueno. Todos los ensayos se realizan con el sistema catalítico preparado “in situ” en proporción rodio/ligando (Rh/L) 1:3, a partir de 27 mg (0.054 mmoles) del precursor de catalizador  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  y 0.162 mmoles del ligando fosfina. La mezcla de reacción se coloca en agitación magnética durante 12 horas a 80 °C. El crudo de reacción se somete a cromatografía flash y se eluye con hexano:AcOEt (98:2). Los porcentajes de conversión se determinan por CG. La fracción se concentra y se determina su RMN de  $^1\text{H}$ .

**8.3.7. Método general para hidroacilación catalítica intramolecular con el complejo de Wilkinson.** Bajo atmósfera de Ar se prepara una solución de 0.5 mmoles de 4-pental en 1.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la cual se adiciona gota a gota a una solución agitada de 0.25 mmoles de  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución se mantiene a temperatura ambiente, entre 2 y 24 horas. Se rotaevapora el solvente y el residuo se disuelve en 30 ml de éter. A continuación se filtra sobre Celite para retirar el catalizador. El producto se purifica por cromatografía de columna flash.

**8.3.8. Método general para hidroacilación catalítica intramolecular con el precursor de partida y el ligando fosfina en relación Rh:L de 1:2.** Bajo atmósfera de Ar, se mezclan 0.25 mmoles de  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  y 0.50 mmoles del ligando fosfina, en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se coloca en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agrega gota a gota una solución de 0.5 mmoles de 4-pental en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se mantiene en agitación bajo atmósfera de etileno, a 70 °C, por 6 horas. Luego se rotaevapora el solvente y el residuo se disuelve en 20 ml de éter. Se filtra sobre Celite. Se rotaevapora y el residuo se purifica por cromatografía flash.

**8.3.9. Método general para hidroacilación catalítica intramolecular con el complejo catiónico.** Una solución de 0.025 mmoles de  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{dppe}]\text{BF}_4$ , en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de  $\text{H}_2$ , durante 2 horas, hasta obtener el sistema catalítico  $[\text{Rh}(\text{dppe})]\text{BF}_4$ . Transcurrido este tiempo, se burbujea Ar durante 15 minutos para desalojar el hidrógeno residual.

A continuación, bajo atmósfera de Ar, se agrega gota a gota una solución de 0.5 mmoles de 4-pentenal disueltas en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se agita a temperatura ambiente por 3 horas. Luego se rotaevapora el solvente y el residuo se disuelve en 20 ml de éter. Se filtra sobre Celite el precipitado de rodio. Se rotaevapora el solvente y el crudo se purifica por cromatografía de columna flash.

**8.3.10. Método general para preparar los complejos de partida [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub><sup>153</sup> y [Ir(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub><sup>154</sup>** Bajo atmósfera de nitrógeno, en un matraz de 250 ml purgado con vacío/nitrógeno, se agregan 400 mg de [Rh(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub>, o de [Ir(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub>, se disuelven en mínima cantidad de diclorometano seco y desoxigenado (4 ml) y se añaden 1.12 ml de cod y 420 mg de AgBF<sub>4</sub>. De inmediato, se cubre el montaje con papel aluminio y se mantiene en agitación magnética, durante 1 hora. Luego se filtra el precipitado blanco de AgCl sobre Kieselgur, lavando con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se concentra hasta casi sequedad. Se filtra y se lava con éter etílico frío. Se seca al aire y se guarda en desecador.

**8.3.11. Método general para preparar sistemas catalíticos catiónicos<sup>155</sup> de rodio(I) e iridio (I) con ligandos monofosfina y monofosfito.** Bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 200 g (0.49 mmol) del complejo [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> ó [Ir(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> en 2 ml de diclorometano seco y desoxigenado. A esta solución marrón se añaden 0.98 mmoles (2 equivalentes) del ligando monofosfina o del ligando monofosfito y se coloca durante 1 hora bajo atmósfera inerte y con agitación magnética constante. Pasado este tiempo se adiciona éter etílico seco, frío y desoxigenado hasta la aparición de un precipitado amarillo. El producto se filtra y se lava con éter etílico y se seca en desecador al vacío. Se obtiene un sólido microcristalino de color amarillo.

**8.3.12. Método general para preparar sistemas catalíticos catiónicos de rodio(I) con ligando difosfina [Rh(cod)(L-L)]BF<sub>4</sub>.** Bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 200 g (0.49 mmol) del complejo [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> en 2 ml de diclorometano seco y desoxigenado. A esta solución marrón se añaden 0.49 mmoles del ligando difosfina y se deja 1 hora con agitación. Pasado este tiempo se adiciona éter etílico seco, frío y desoxigenado hasta la aparición de un precipitado amarillo. El producto se filtra, se lava con éter etílico y se seca al vacío. Se obtiene un sólido de color amarillo.

---

<sup>153</sup> Dieu, J. P., Brochele, A., Cousset, H., Mazin, C. *Tetrahedron*. **1986**, 42.

<sup>154</sup> Green, M., Kuc., S. H., Taylor, S. H. *J. Chem. Soc., A*. **1971**, 2334.

<sup>155</sup> Haimes, L. M. *Inorg. Chem.* **1970**, 9, 1517.



**8.3.13. Método general para la inmovilización de sistemas catalíticos catiónicos sobre arcillas** En un Schlenk purgado vacío/N<sub>2</sub> se agregan 5 ml de diclorometano seco y desoxigenado y 500 mg del soporte secado a 100 °C durante 24 h. Se adicionan 45 mg (0.05 mmoles) del complejo catiónico [Rh(cod)(tri-p-tolilfosfina)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>, previa disolución en 5 ml de diclorometano. La suspensión se mantiene a temperatura ambiente en agitación magnética, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas. Pasado este tiempo, el sólido se filtra y se lava con diclorometano hasta que el solvente salga incoloro. El sólido obtenido se seca al vacío y se observa que el color inicial de la arcilla, cambia a amarillo con los complejos catiónicos de rodio(I). La cantidad de complejo inmovilizado en la arcilla se determina por análisis gravimétrico, de acuerdo con la diferencia entre los pesos del complejo antes y después de la inmovilización en el soporte. Cuando se utilizan 500 mg de arcilla MK-10 se inmoviliza el 100 % (45 mg) del sistema catalítico catiónico.

**8.3.14. Método general para la modificación del grado de acidez de la MK-10.** Para generar centros ácidos de Brønsted, en un matraz de 200 ml que contiene 2 g de MK-10 se adicionan 30 ml de una solución acuosa de 50 ó 100 ó 500 mg de nitrato amónico (NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>), disueltos en 50 ml de agua con el fin de conseguir los diferentes grados de acidificación y el sistema se mantiene cerrado, en agitación constante, a temperatura ambiente, durante 20 horas. Luego se filtra al vacío, se lava hasta pH neutro y se seca 24 horas en estufa a 100 °C. Una vez seco, el sólido se pulveriza en mortero y para liberar el amoníaco y liberar el protón se lleva a la mufla a 500 °C durante 35 minutos. Cuando se enfría a 90 °C se guarda en un vial en desecador al vacío.

**8.3.15. Método general para la reacción de catálisis heterogeneizada.** En un vial tapa rosca de 7 ml, se adiciona el sistema catalítico previamente inmovilizado sobre la arcilla y se mezcla con 1.25 mmol de aldimina, 6.25 mmoles de 1-hexeno, 1.5 ml de solvente y 14 mg (6 mol%) de aditivo. El tubo sellado se coloca en baño de aceite, 1 hora a 130°. Transcurrido este tiempo, el tubo se enfría a temperatura ambiente. Luego el crudo de reacción se filtra al vacío para retirar la arcilla y se lava con 2 ml de diclorometano. Los porcentajes de rendimiento se determinan por CG.

### 8.3.16. Detalles computacionales para los cálculos DFT.

Todos los cálculos DFT fueron realizados utilizando el programa Amsterdam Density Functional (ADF2004.01) desarrollado por Baerends y col.<sup>156</sup> En el cálculo se ha utilizado el potencial local VWN de intercambio correlación, con la corrección no local de Perdew para la correlación (BP86). Se introdujeron correcciones relativistas mediante el tratamiento escalar ZORA (Zero Order Regular Approximation).<sup>157</sup> El conjunto de funciones de base es de calidad triple- $\zeta$  más una función de polarización en todos los átomos. Para átomos diferentes del hidrógeno se utilizó un potencial de core congelado, incluyendo el mismo los electrones 4d para el rodio, 2p para el fósforo y cloro, 3p para el yodo, y 1s para carbono y nitrógeno. El conjunto de bases de Slater se extrajeron de la biblioteca ADF.

## 8.4 Ensayos generales

**8.4.1. Ensayo de medida del efecto cinético isotópico.** En este caso, se realizan dos experimentos paralelos en idénticas condiciones. El experimento se diseña para un 36% de conversión, el cual se calcula previamente y se consigue en un tiempo de 10 minutos de reacción. En un vial de 7 ml, denominado A, se pesan 245 mg (1.25 mmoles) de la aldimina y en otro vial de 7 ml, denominado B, se pesan 246 mg (1.25 mmoles) de la aldimina deuterada. En cada uno de los tubos se agregan 45 mg (4 mol%) del sistema catalítico catiónico  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{tri-p-tolilP})_2]\text{BF}_4$ , 14 mg (6 mol%) del aditivo  $\text{BnMe}_3\text{NCl}$ , 400  $\mu\text{l}$  (2.5 equivalentes) de 1-hexeno y 1.5 ml de acetonitrilo. Los dos tubos se introducen en un baño de aceite a 130 °C, al mismo tiempo y bajo agitación magnética se dejan reaccionar durante 7 minutos.

Se determinan los porcentajes de conversión por CG. Los resultados son:

Vial A: % C = 44.63% (C-H)

Vial B: % C = 26.64% (C-D), luego:  $(k_{\text{C-H}}/k_{\text{C-D}}) = 1.67$

El experimento se repite en idénticas condiciones y los resultados son:

Vial A': % C = 43.16 (C-H)

Vial B': % C = 32.58% (C-D), luego:  $(k_{\text{C-H}}/k_{\text{C-D}}) = 1.33$

<sup>156</sup> a) Baerends, E.J.; Ellis, D.E.; Ros, P. *Chem. Phys.* **1973**, 2, 41. b) Vosko, S.H.; Wilk L.; Nusair M.; *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200. c) Perdew, J. P.; *Phys Rev. B* **1986**, 34, 7406. d) Perdew, J. P. *Phys Rev. B* **1986**, 33, 8822. e) Guerra, C. F.; Snijders, J.; te Velde, G.; Baerends, E. *Theor. Chem. Acc* **1998**, 99, 391. f) Becke, A. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098. g) te Velde, G.; Bickelhaupt, F.M.; van Gisbergen, S.; Guerra, C. F.; Baerends, E.; Snijders, J.; Ziegler, T. *J. Comput. Chem.* **2001**, 22, 931-967.

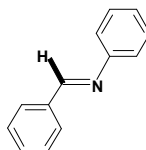
<sup>157</sup> a) van Lenthe, E.; Baerends, E.; Snijders, J. *J. Chem. Phys.* **1993**, 99, 4597. b) van Lenthe, E.; Baerends, E.; Snijders, J. *J. Chem. Phys.* **1994**, 101, 9783. c) van Lenthe, E.; Ehlers, A.; Baerends, E.; Snijders, J. *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 8943.

El promedio de los anteriores experimentos permite cuantificar un valor para el efecto cinético isotópico de  $(k_{C-H}/k_{C-D}) = 1.5$

**8.4.2. Ensayo para la detección del hidruro de iminoacilo de rodio(III).** En un tubo de RMN y bajo atmósfera de nitrógeno se mezclan 22.65 mg (0.025 mmoles) del sistema catalítico catiónico de rodio(I)  $[Rh(cod)(tri-p-tolilP)_2]BF_4$  junto con 0.5 ml de  $CD_3CN$  y se registran los espectros de RMN de  $^1H$  y RMN de  $^{31}P$ . A continuación, bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan 5 mg (0.025) mmoles de la aldimina **3a** y de nuevo se registran los espectros de RMN de  $^1H$  y RMN de  $^{31}P$ . Finalmente, se añaden 4.64 mg (0.025 mmoles) de la sal cloruro de benciltrimetilamonio y de inmediato se registra el espectro de RMN de  $^1H$  con el fin de detectar la presencia del hidruro.

## 8.5 Síntesis y caracterización de compuestos

### Bencilidénanilina (**4**)

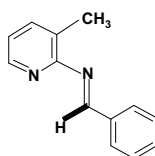


En un matraz de 100 ml, se introducen 10.15 ml (10.63 g, 96 mmol) de benzaldehído. Luego se adicionan 9.39 ml (9.31 g, 100 mmol) de anilina y la mezcla se coloca bajo agitación magnética. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en un matraz con 50 ml de etanol absoluto y se continúa agitando durante 30 minutos. Luego se enfría el matraz y se obtiene un precipitado, que se filtra y se lava con etanol frío. El sólido se seca al vacío y se guarda en desecador. Se obtienen 11.9 g (60% de rendimiento) del compuesto **4**, como un sólido cristalino de color amarillo.

**RMN $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 8.35 (s, 1H, HC=N-), 7.78-7.81 (m, 2H Ar), 7.36-7.38 (m, 3H Ar), 7.27-7.31 (m, 2H Ar), 7.09-7.14 (m, 3H Ar).

**RMN $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ ppm 160.23 (C=N-) y 120.74-151.85 (10 C Ar).

### Bencilidén(3-metilpiridin-2-il)amina (**6a**)

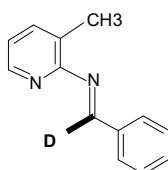


Siguiendo el método general 8.3.1 se mezclan 1 ml (10 mmoles) de benzaldehído con 1 ml (10 mmoles) de 2-amino-3-picolina y se obtienen 1760 mg (9 mmoles, 90% de rendimiento) del compuesto **6a**, como un aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 8.95 (s, 1H, HC=N-), 8.18 (dd, *J* =5.2 Hz, 1H, H-6 en Py), 7.85-7.95(m, 2H, Ph), 7.45 (dd, *J* =5.2 Hz, 1H, H-4 en Py), 7.32-7.39 (m, 3H, Ph), 6.96-7.03 (m, 1H, H-5 en Py), 2.47(s, 3H, CH<sub>3</sub> en Py).

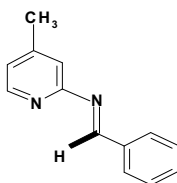
**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 161.35 (-C=N), 159.21(C-2 en Py), 145.90 (C-6 en Py), 138.63 (C-4 en Py), 136.03, 131.49, 129.60, 129.21, 128.58, 128.50 (6C Ar), 127.41 (C-3 en Py), 121.67 (C-5 en Py), 17.51 (CH<sub>3</sub> en Py).

#### Bencilidén-(3-metilpiridin-2-il-1-*d*)amina (6-1*d*)



Se mezclan 1 g (9.42 mmoles) de benzaldehído-**1-d** con 949.3 μl (9.42 mmoles) de 2-amino-3-picolina y 0.5 g de tamiz molecular en 3 ml de THF anhidro, de acuerdo con el método general 8.3.1. Se deja en reflujo 20 horas, se destila a presión reducida y se obtienen 1740 mg (8.87 mmoles, 90% de rendimiento) del compuesto **6a-1d**, como un aceite amarillo. En el análisis de RMN de <sup>1</sup>H se encuentra ausente el singlete en δ 9.2 ppm característico para el protón de la imina. Las señales restantes son idénticas al compuesto (**6a**).

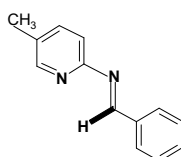
#### Bencilidén-(4-metilpiridin-2-il)amina (6b)



Según el método general 8.3.1, se mezclan 0.5 ml (5 mmoles) de benzaldehído con 500 mg (4.67 mmoles) de 2-amino-4-picolina. Se obtienen 732 mg (3.7 mmoles, 70 % de rendimiento) del compuesto **6b**, como un sólido amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 9.11 (s, 1H, HC=N), 8.33 (dd, *J* =5.2 Hz, 1H, H-6 en Py), 7.95(dd, *J* =7.2 Hz, 2H Ar), 7.45-7.48 (m, 3H Ar), 7.14 (s, 1H, H-3 en Py), 6.99 (d, *J* =5.2 Hz, 1H, H-5 en Py), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en Py).

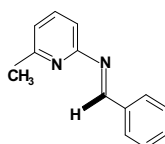
**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 162.49 (-C=N), 160.86 (C-2 en Py), 149.25 (C-4 en Py), 148.28 (C-6 en Py), 131.67-120.32 (6C, Ar), 115.41 (C-5 en Py), 108.88 (C-3 en Py), 21.12 (CH<sub>3</sub> en Py).

**Bencilidén-(5-metilpiridin-2-il)amina (6c)**

De acuerdo con el método general 8.3.1 se mezclan 1 ml (10 mmoles) de benzaldehído con 1400 mg (9.5 mmoles) de 2-amino-5-picolina y se obtienen 1560 mg (8 mmoles, 85 % de rendimiento) del compuesto **6c** como un sólido amarillo.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 9.13 (s, 1H, HC=N), 8.29 (d,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H, H-6 en Py), 7.95 (dd,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 2H Ar), 7.53 (dd,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H, H-4 en Py), 7.45-747 (m, 3H Ar), 7.22 (d,  $J = 8.4$ , 1H, H-3 en Py), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  en Py).

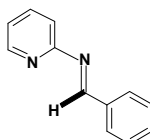
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 161.80 (-C=N), 158.00 (C-2 en Py), 148.78 (C-6 en Py), 138.56 (C-4 en Py), 135.77-128.57 (6C Ar), 122.50 (C-5 en Py), 119.28 (C-3 en Py), 18.17 ( $\text{CH}_3$  en Py).

**Bencilidén-(6-metilpiridin-2-il)amina (6d)**

De acuerdo con el método general 8.3.1 se mezclan 1 ml (10 mmoles) de benzaldehído con 1080 mg (10 mmoles) de 2-amino-6-metilpiridina y se obtienen 1215 mg (6 mmoles, 60 % de rendimiento) del compuesto **6d**, como un sólido amarillo.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 8.95 (s, 1H, HC=N), 7.90 (dd,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H Ar), 7.60 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H, H-4 en Py), 7.36-7.44 (m, 3H Ar), 6.99 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H, H-3 en Py), 6.39 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H, H-5 en Py), 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  en Py).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 167.48 (-C=N), 162.44 (C-2 en Py), 158.00 (C-6 en Py), 138.08 (C-4 en Py), 131.58-128.49 (6C, Ph), 121.08 (C-5 en Py), 115.55 (C-3 en Py), 28.93 ( $\text{CH}_3$  en Py).

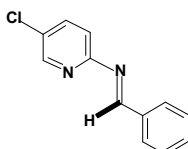
**Bencilidén-(piridin-2-il)amina (6e)**

De acuerdo con el método general 8.3.1 se mezclan 1 ml (10 mmoles) de benzaldehído con 1 g (10.7 mmoles) de 2-aminopiridina y se obtienen 1180 mg (6.5 mmoles, 65 % de rendimiento) del compuesto **6e**, como un sólido blanco.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 9.13 (s, 1H, HC=N), 8.29 (d, *J* =1.5Hz, 1H, H-6 en Py), 7.95 (dd, *J* =7.2 Hz, 2H Ar), 7.53 (dd, *J* =8.4Hz, 1H, H-4 en Py), 7.45-747 (m, 3H Ar), 7.22 (d, *J* =8.4, 1H, H-3 en Py).

**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 161.80 (-C=N), 158.00 (C-2 en Py), 148.78 (C-6 en Py), 138.56 (C-4 en Py), 135.77-128.57 (6C Ar), 122.50 (C-5 en Py), 119.28 (C-3 en Py).

#### Bencilidén-(5-cloropiridin-2-il)amina (6g)

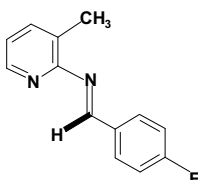


De acuerdo con el método general 8.3.1 se mezclan 1 ml (10 mmoles) de benzaldehído con 1 g (8 mmoles) de 5-cloro-2-aminopiridina y se obtienen 1140 mg (6 mmoles, 75 % de rendimiento) del compuesto **6g**, como un sólido blanco.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 9.03 (s, 1H, HC=N), 8.30 (d, *J* =1.5Hz, 1H, H-6 en Py), 7.85 (dd, *J* =7.2 Hz, 2H Ar), 7.50 (dd, *J* =8.4Hz, 1H, H-4 en Py), 7.45-747 (m, 3H Ar), 7.22 (d, *J* =8.4, 1H, H-3 en Py).

**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 161.10 (-C=N), 158.00 (C-2 en Py), 148.78 (C-6 en Py), 138.56 (C-4 en Py), 135.77-128.57 (6C Ar), 122.50 (C-5 en Py), 119.28 (C-3 en Py).

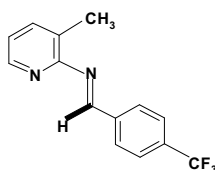
#### 4-(Flúor)bencilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina (6l)



Se mezclan 2.0 ml (18.6 mmoles) de *p*-flúorbenzaldehído con 2.0 ml (18.6 mmoles) de 2-amino-3-picolina, de acuerdo con el método general 8.3.1 y se obtienen 2900 mg (13 mmoles, 60 % de rendimiento) del compuesto **6l**, como un aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 9.16 (s, 1H, HC=N-), 8.42 (dd, *J* =5.2 Hz, 1H, H-6 en Py), 8.10-8.14 (m, 2H Ar), 7.65 (dd, *J* =5.2 Hz, 1H, H-4 en Py), 7.25-7.29 (m, 3H Ar), 7.18-7.21 (m, 1H, H-5 en Py), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en Py).

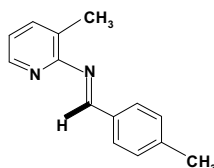
**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 166.08 (-C=N), 163.57(C-2 en Py), 159.97 (C-6 en Py), 146.05 (C-4 en Py), 138.81, 132.56, 132.53, 131.37, 131.28, (6C, Ph), 128.72 (C-3 en Py), 121.83 (C-5 en Py), 17.30 (CH<sub>3</sub> en Py).

**4-(Trifluorometil)encilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina (6m)**

Se mezclan 2 ml (14.6 mmoles) de *p*-trifluorometilbenzaldehído con 1.5 ml (14.6 mmoles) de 2-amino-3-picolina, de acuerdo con el método general 8.3.1 y se obtienen 2890 mg (10.95 mmoles, 75 % de rendimiento, de la aldimina **6m**, como un aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 9.18 (s, 1H, HC=N-), 8.42 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-6 en Py), 8.10-8.18 (m, 2H, Ph), 7.62 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-4 en Py), 7.24-7.30 (m, 3H, Ph), 7.18-7.20 (m, 1H, H-5 en Py), 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en Py).

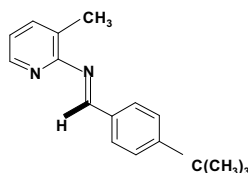
**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 166.08 (-C=N), 163.57 (C-2 en Py), 159.97 (C-6 en Py), 146.05 (C-4 en Py), 138.81, 132.56, 132.53, 131.37, 131.28, (6C Ar), 128.72 (C-3 en Py), 121.83 (C-5 en Py), 115.68 (CF<sub>3</sub>), 17.30 (CH<sub>3</sub> en Py).

**4-(Metil)encilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina (6n)**

De acuerdo con el método general 8.3.1 se mezclan 1.5 ml (12.7 mmoles) de *p*-tolualdehído con 1.3 ml (12.8 mmoles) de 2-amino-3-picolina y se obtienen 2660 mg (10.16 mmoles, 80 % de rendimiento) del compuesto **6n**, como un aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 9.12 (s, 1H, HC=N-), 8.43 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-6 en Py), 8.00-7.97 (m, 2H Ar), 7.60 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-4 en Py), 7.34-7.37 (m, 3H Ar), 7.15-7.18 (m, 1H, H-5 en Py), 2.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en Py).

**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 162.85 (-C=N), 160.10 (C-2 en Py), 159.97 (C-6 en Py), 146.44 (C-4 en Py), 142.56, 139.06, 134.37, 132.28, (6C Ar), 129.50 (C-3 en Py), 121.91 (C-5 en Py), 21.96 (CH<sub>3</sub> en fenilo), 17.25 (CH<sub>3</sub> en Py).

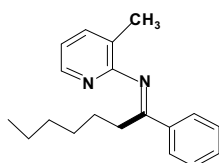
**4-(*terc*-Butil)encilidén-(3-metilpiridin-2-il)amina (6p)**

De acuerdo con el método general 8.3.1 se mezclan 1.6 ml (10.0 mmoles) de *terc*-butilbenzaldehído con 1.0 ml (10.0 mmoles) de 2-amino-3-picolina y se obtienen 1200 mg (6.0 mmoles, 60 % de rendimiento) del compuesto **6p**, como un sólido amarillo.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 9.02 (s, 1H, HC=N-), 8.30 (s, 1H, H-6 en Py), 7.92-7.94(dd,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 2H Ar), 7.52-7.54 (dd,  $J = 7.9\text{Hz}$  2H Ar), 7.48-7.50 (dd,  $J = 5.2\text{ Hz}$ , 1H, H-4 en Py), 7.10-7.30 (m, 1H, H-5 en Py), 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  en Py), 1.35 (s, 9H,  $3\text{CH}_3$  en *tert*-butilo).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 161.70 (-C=N), 160.00 (C-2 en Py), 156.00 (C-6 en Py), 146.37 (C-4 en Py), 139.02, 134.00, 129.48 (6C Ar), 125.94 (C-3 en Py), 121.87 (C-5 en Py), 31.43 ( $3\text{-CH}_3$  en *tert*-butilo), 17.51 ( $\text{CH}_3$  en Py).

### (1-Fenil)heptilidén-N-(3-metilpiridin-2-il)amina (9a)

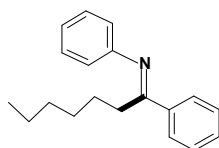


De acuerdo con el método general 8.3.2 se mezclan 1 ml (10 moles) de 2-amino-3-picolina con 2 ml (10 mmoles) de heptanofenona y se obtienen (5 moles, 50% de rendimiento) del compuesto **9a**, como un aceite amarillo.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.95 (dd,  $J = 5.2\text{ Hz}$ , 1H, H-6 en Py), 7.55-7.95(m, 2H Ar), 7.35 (dd,  $J = 5.2\text{ Hz}$ , 1H, H-4 en Py), 6.90-7.10 (m, 3H, Ph), 6.66-6.76 (m, 1H, H-5 en Py), 2.60 (t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 2H de  $\alpha\text{-CH}_2$  a -C=N del hexilo), 2.17(s, 3H,  $\text{CH}_3$  en Py), 1.10-1.60 (m, 8H del hexilo), 0.80 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$  del hexilo).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 171.25 (-C=N), 161.79 (C-2 en Py), 148.25 (C-4 en Py), 146.28 (C-6 en Py), 138.67-120.32 (6C, Ph), 119.41 (C-5 en Py), 117.88 (C-3 en Py), 31.40( $\alpha\text{-CH}_2$  a -C=N), 30.10( $\delta\text{-CH}_2$  a C=N), 29.81( $\gamma\text{-CH}_2$  a C=N), 21.12( $\epsilon$ ,  $\text{CH}_2$  a -C=N), 2.30 ( $\beta\text{ CH}_2$  a -C=N), 18.80 ( $\text{CH}_3$  en Py), 13.8 ( $\text{CH}_3$  del hexilo).

### Fenilheptilidénanilina (10)

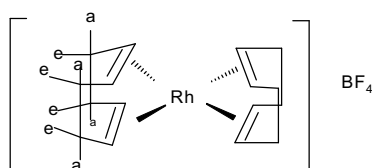


De acuerdo con el método general 8.3.2 se mezclan 0.910 ml (10 mmoles) de anilina con 2 ml de heptanofenona (10 mmoles) de heptanofenona y se producen 1350 mg (5 mmoles, 50% de rendimiento) del compuesto **10**, como un aceite amarillo.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.2-7.8 (m, 10H, Ph), 2.60 (t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 2H de  $\alpha\text{-CH}_2$  a -C=N del hexilo), 1.10-1.60 (m, 8H del hexilo), 0.80 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ).

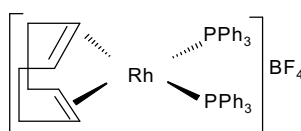
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 171.25 (-C=N), 120-138 (10 C, Ph), 31.40 ( $\alpha\text{-CH}_2$  a -C=N), 30.10 ( $\delta\text{-CH}_2$  a C=N), 29.81( $\gamma\text{-CH}_2$  a C=N), 21.12( $\epsilon$ ,  $\text{CH}_2$  a -C=N), 2.30 ( $\beta\text{ CH}_2$  a -C=N), 13.8 ( $\text{CH}_3$  del hexilo).



**Complejo de partida catiónico  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$** 

De acuerdo con el método general 8.3.10 se mezclan 400 mg de  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})_2]$ , 1.12 ml de cod y 420 mg de  $\text{AgBF}_4$ . Se obtienen 295 g del complejo  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  (90% de rendimiento).

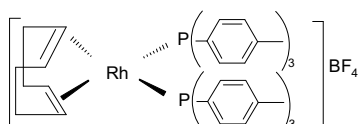
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm: 5.2 (s, 4H, =CH), 2.6 (m, 4H, -CH<sub>exo</sub>), 2.4 (m, 4H, -CH<sub>endo</sub>).

**Complejo  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$  (17a)**

De acuerdo con el método general 8.3.11 se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  con 298 mg (0.98 mmoles) de trifenilfosfina y se obtienen 365 mg (0.40 mmoles) del complejo **17a** (88% de rendimiento).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.38-7.40 (m, 18H, Ph), 7.24-7.29 (m, 12H, Ph), 4.56 (s, 4H, =CH, cod), 2.57-2.59 (m, 4-CH<sub>exo</sub>, cod), 2.21-2.26 (m, 4-CH<sub>endo</sub>, cod).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (161.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )  $\delta$  ppm 27.28 (d,  $^1J_{\text{P,Rh}} = 145.24$  Hz).

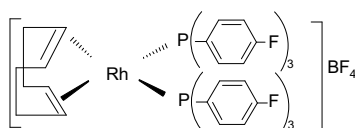
**Complejo  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{P}(\text{tri-}p\text{-tolil}))_2]\text{BF}_4$  (17b)**

De acuerdo con el método general 8.3.11 se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  con 298 mg (0.98 mmoles) de (tri-*p*-tolil)fosfina y se obtienen 330 mg (0.33 mmoles) del complejo **17b** (68 % de rendimiento).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.26-7.22 (m, 12H, Ph), 7.06-7.04 (m, 12H, Ph), 4.48-4.42 (m, 4H, =CH, cod), 2.47-2.49 (m, 4-CH<sub>exo</sub>, cod), 2.11-2.16 (m, 4-CH<sub>endo</sub>, cod), 2.35 (s, 18H, -CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (161.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )  $\delta$  ppm 25.22 (d,  $^1J_{\text{P,Rh}} = 145.4$  Hz).

**Complejo [Rh(cod)(P(tri-p-flúorfenil))<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (17c)**



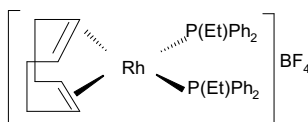
De acuerdo con el método general 8.3.11 se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de de [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> con 298 mg (0.98 mmoles) de (tri-4-flúorfenil)fosfina y se obtienen 285 mg (0.34 mmoles) del complejo **17c** (65 % de rendimiento).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 7.45-7.47 (m, 12H, Ph), 7.06-7.10 (m, 12H, Ph), 4.61 (s, 4H, =CH, cod), 2.57-2.61 (m, 4-CH<sub>2</sub> exo, cod), 2.24-2.26 (m, 4-CH<sub>2</sub> endo, cod).

**RMN <sup>31</sup>P** (161.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) δ ppm 25.12 (d, <sup>1</sup>J<sub>P, Rh</sub> = 147.67 Hz).

**RMN <sup>19</sup>F** (MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -106.906 a -106.977 (m, 6F).

**Complejo [Rh(cod)(P(etildifenil))<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (17d)**

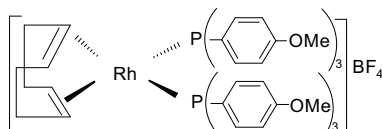


De acuerdo con el método general 8.3.11 se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de de [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> con 298 mg (0.98 mmoles) de (tri-etildifenil)fosfina y se obtienen 100 mg (0.14 mmoles) del complejo **17d** (35 % de rendimiento).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 7.40-7.53 (m, 20H, Ph), 4.70-4.71 (m, 4H, =CH, cod), 2.46-2.48 (m, 4-CH<sub>2</sub> exo, cod), 1.91-1.94 (m, 4-CH<sub>2</sub> endo, cod), 2.22 (dq, <sup>1</sup>J = 7.3, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.07 (t, <sup>1</sup>J = 7.3, 6H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>31</sup>P** (161.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) δ ppm 22.02 (d, <sup>1</sup>J<sub>P, Rh</sub> = 142.85 Hz).

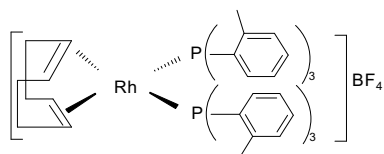
**Complejo [Rh(cod)(P(tri-4-metoxifenil))<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (17e)**



De acuerdo con el método general 8.3.11 se mezclan 200 mg (0.49 mmoles) de [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> con 352 mg (1 mmol) de tri(4-metoxifenil)fosfina y se obtienen 220 mg (0.21 mmoles) del complejo **17e** (45% de rendimiento).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 7.27-7.32 (m, 12H, Ph), 6.80-6.82 (d, <sup>1</sup>J = 8.8, 12H, Ph), 4.49 (s, 4H, =CH, cod), 2.51-2.52 (m, 4-CH<sub>2</sub> exo, cod), 2.18-2.20 (m, 4-CH<sub>2</sub> endo, cod), 3.83 (s, 18H, -OCH<sub>3</sub>).

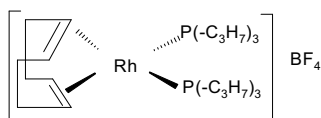
**RMN <sup>31</sup>P** (161.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) δ ppm 25.22 (d, <sup>1</sup>J<sub>P, Rh</sub> = 145.4 Hz).

**Complejo [Rh(cod)(P(tri-*o*-tolil))<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (17f)**

De acuerdo con el método general 8.3.11 se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de de [Rh(cod)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> con 298 mg (0.98 mmoles) de (tri-*o*-tolil)fosfina y se obtienen 380mg (0.38 mmoles, 70 % de rendimiento) del complejo **17f** como un sólido amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 7.51-7.53 (m, 12H, Ph), 7.39-7.29 (m, 6H, Ph), 6.95-6.87 (m, 6H, Ph), 5.35 (s, 4H, =CH, cod), 2.63-2.62 (m, 4-CH<sub>2</sub> exo, cod), 2.47-2.49 (m, 4-CH<sub>2</sub> endo, cod), 2.35 (s, 18H, -CH<sub>3</sub>).

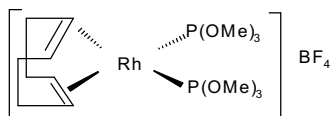
**RMN <sup>31</sup>P** (161.923 MHz, CDCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) δ ppm 16.76 (d, <sup>1</sup>J<sub>P, Rh</sub> = 37.9 Hz), 13.35 (d, <sup>1</sup>J<sub>P, Rh</sub> = 36.6 Hz).

**Complejo [Rh(cod)(P(tri-*n*-propil))<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (17g)**

Se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> con 298 mg (0.98 mmoles) de tri-*n*-propilfosfina de acuerdo con el método general 8.3.11 y se obtienen 118 mg (0.19 mmoles) del complejo **17g** (40% de rendimiento).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 4.94-4.96 (m, 4H, =CH, cod), 2.32-2.34 (m, 8H, cod), 1.61-1.63 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 1.39-1.43 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 1.04-0.95 (m, 18H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>31</sup>P** (161.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) δ ppm 4.38 (d, <sup>1</sup>J<sub>P, Rh</sub> = 139.09 Hz).

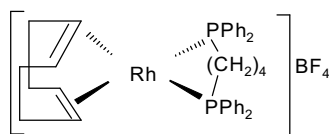
**Complejo [Rh(cod)(P-(metoxi))<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (18)**

Se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de de [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> con 298 mg (0.98 mmoles) de trimetilfosfito, de acuerdo con el método general 8.3.11 y se obtienen 180 mg (0.33 mmoles) del complejo **18** (68 %de rendimiento).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 5.65 (s, 4H, =CH, cod), 2.56-2.59 (m, 4-CH<sub>2</sub> exo, cod), 2.45-2.47 (m, 4-CH<sub>2</sub> endo, cod), 3.77-3.81 (m, 18H, -OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>31</sup>P** (161.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) δ ppm 120.78 (d, <sup>1</sup>J<sub>P, Rh</sub> = 245.17 Hz).

### Complejo catiónico [Rh(cod)(dppb)]BF<sub>4</sub> (19a)

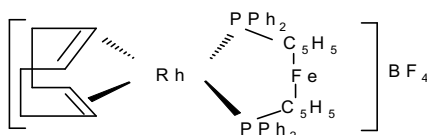


Se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> con 209 mg (0.49 mmoles) de difenilfosfinobutano, de acuerdo con el método general 8.3.12 y se obtienen 260 mg (0.36 mmoles) del complejo **19a** (75 % de rendimiento).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 7.63-7.62 (m, 8H, Ph), 7.55-7.56 (m, 12H, Ph), 4.47 (s, 4H, =CH, cod), 2.47-2.46 (m, 4-CH<sub>2</sub> exo, cod), 2.37-2.36 (m, 4-CH<sub>2</sub> endo, cod), 2.19-2.21 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.66-1.63 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>31</sup>P** (161.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) δ ppm 25.80 (d, <sup>1</sup>J<sub>P, Rh</sub> = 143.94 Hz).

### Complejo [Rh(cod)(dppf)]BF<sub>4</sub> (19b)

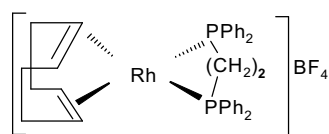


Se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> con 278 mg (0.49 mmoles) de difenilfosfinoferroceno, de acuerdo con el método general 8.3.12 y se obtienen 280 mg (0.33 mmoles) del complejo **19b** (68 % de rendimiento).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 7.86-7.88 (m, 8H, Ph), 7.58-7.59 (m, 22H, Ph), 4.41- 4.36 (m, 10H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>), 4.30-4.26 (m, 4H, =CH, cod), 2.36-2.39 (m, 4-CH<sub>2</sub> exo, cod), 2.15-2.17 (m, 4-CH<sub>2</sub> endo, cod).

**RMN <sup>31</sup>P** (161.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) δ ppm 22.89 (d, <sup>1</sup>J<sub>P, Rh</sub> = 148.80 Hz).

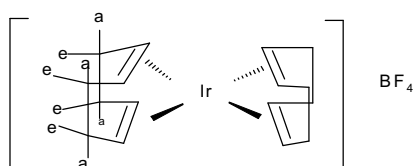
### Complejo catiónico [Rh(cod)(dppe)]BF<sub>4</sub> (19c)



Se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> con 209 mg (0.49 mmoles) de difenilfosfinobutano, de acuerdo con el método general 8.3.12 y se obtienen 260 mg (0.36 mmoles) del complejo **19c** (75% de rendimiento).

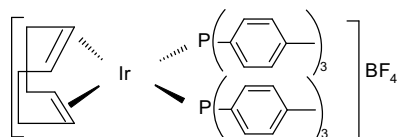
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 7.63-7.62 (m, 8H, Ph), 7.55-7.56 (m, 12H, Ph), 4.47 (s, 4H, =CH, cod), 2.47-2.46 (m, 4-CH<sub>2</sub> exo, cod), 2.37-2.36 (m, 4-CH<sub>2</sub> endo, cod), 2.19-2.21 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>31</sup>P** (161.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) δ ppm 25.80 (d, <sup>1</sup>J<sub>P, Rh</sub> = 143.94 Hz).

**Complejo de partida  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$** 

De acuerdo con el método general 8.3.10 se mezclan 245 mg (0.36 mmoles) de  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$ , 0.9 ml de cod y 140 mg de  $\text{AgBF}_4$ . Se obtienen 325 mg del complejo de partida (90 % de rendimiento).

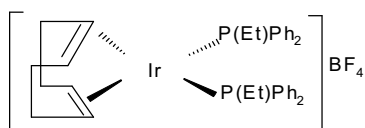
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm: 5.17 (s, 8H, =CH), 2.6 (m, 8H, -CH<sub>exo</sub>), 2.4 (m, 8H, -CH<sub>endo</sub>).

**Complejo  $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{P}(\text{tri-}i>p\text{-tolil})_2)\text{BF}_4$  (**20a**)**

De acuerdo con el método general 8.3.11 se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  con 304 mg (0.98 mmoles) de tri-*p*-tolilfosfina y se obtienen 167 mg (0.17 mmoles) del complejo **20a** (35 % de rendimiento) que corresponde a un sólido cristalino rosa oscuro.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.22-7.07 (m, 24H, Ph), 4.12-4.13 (m, 4H, =CH, cod), 2.34-2.40 (m, 4-CH<sub>exo</sub>, cod), 1.90-2.10 (m, 4-CH<sub>endo</sub>, cod), 2.36 (s, 18H, -CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (161.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )  $\delta$  ppm 17.12 (s, P-Ir).

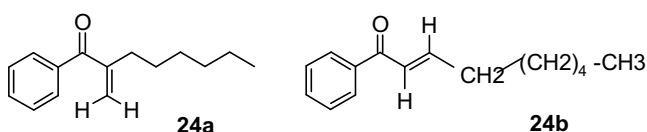
**Complejo catiónico  $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{P}(\text{etildifenil})_2)\text{BF}_4$  (**20b**)**

De acuerdo con el método general 8.3.11 se mezclan 203 mg (0.49 mmoles) de  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  con 175 mg (0.98 mmoles) de tri-etildifenilfosfina y se obtienen 257 mg (0.32 mmoles) del complejo **20b** (65 % de rendimiento), correspondiente a un sólido rojo carmesí.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.26-7.22 (m, 12H, Ph), 7.06-7.04 (m, 8H, Ph), 4.48-4.42 (m, 4H, =CH, cod), 2.47-2.49 (m, 4-CH<sub>exo</sub>, cod), 2.11-2.14 (m, 4-CH<sub>endo</sub>, cod), 2.22 (dq,  $^1J = 7.3$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.07 (t,  $^1J = 7.3$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{31}\text{P}$**  (161.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )  $\delta$  ppm 12.62 (s, P-Ir).

**Fenil (1-octen-2-il) cetona (24a) y fenil (*E*)-(1-octen-1-il) cetona (24b)**



De acuerdo con el método general 8.3.6 se utilizaron 230  $\mu\text{l}$  (2.16 mmoles) de benzaldehído y 340  $\mu\text{l}$  (4.32 mmoles) de 1-octino y se obtienen 233 mg (1.07 mmoles) del compuesto **24a** (90% de rendimiento) y 68 mg (0.31 mmoles) del compuesto **24b** (80% de rendimiento).

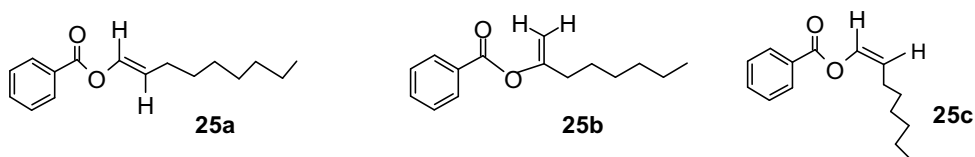
**24a: RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.8 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.5 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.4 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 5.8 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 2.5 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.5-1.2 (m, 8H), 0.9 (t,  $J = 5.9$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 198.5 ( $\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 148.5-123.2 (Cs en Ph y  $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 32.3, 31.6, 29.1, 28.1, 22.6, 14.0 (Cs en hexilo).

**24b: RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.8 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.5 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.4 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.8 (d,  $J = 15.9$  y 6.9 Hz, 1H $\alpha$ ), 6.1 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H $\beta$ ), 2.2 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.5-1.2 (m, 8H), 0.91 (t,  $J = 5.9$  Hz, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 198.5 ( $\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 148.5-123.2 (Cs en Ph y  $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 32.3, 31.6, 29.1, 28.1, 22.6, 14.0 (Cs en hexilo).

**Benzoato de *trans*-1-octenilo (25a), Benzoato de (1-metilen)heptilo (25b) y Benzoato de *cis*-1-octenilo (25c)**



De acuerdo con el método general 8.3.6 se utilizaron 230  $\mu\text{l}$  (2.16 mmoles) de benzaldehído y 340  $\mu\text{l}$  (4.32 mmoles) de 1-octino y se obtienen 45 mg (0.19 mmoles) del compuesto **25a** (95% de rendimiento), 22 mg (0.09 mmoles) del compuesto **25b** (92% de rendimiento) y 23 mg (0.09 mmoles) del compuesto **25c** (90% de rendimiento).

**25a: RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 8.10 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.31 (dt,  $J = 12.4$  y 1.6 Hz, 1H- $\alpha$ ), 5.61 (dt,  $J = 12.4$  y 7.2 Hz, 1H- $\beta$ ), 2.07 (dq,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 1.50-1.20 (m, 8H), 0.90 (t,  $J = 5.9$  Hz, 3H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 150.390 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 198.5 ( $\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 148.5-123.2 (Cs en Ph), 128 y 116 ( $\underline{\text{H}}\underline{\text{C}} = \underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 32.3, 31.6, 29.1, 28.1, 22.6, 14.0 (Cs en hexilo).

**IR** 1682  $\text{cm}^{-1}$

**25b: RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.8 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.5 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.4 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.85 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 2.5 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ ), 1.50-1.20 (m, 8H), 0.90 (t,  $J = 5.9$  Hz, 3H,  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 198.5 ( $\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 148.5-123.2 (Cs en Ph), 101.3 ( $=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ ), 32.3, 31.6, 29.1, 28.1, 22.6, 14.0 (Cs en hexilo).

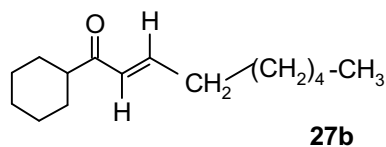
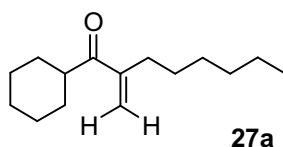
**IR** 1735  $\text{cm}^{-1}$

**25c: RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 8.10 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H, Ph), 7.58 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, Ph), 7.46 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Ph), 7.26 (dt,  $J = 16.4$  y 1.6 Hz, 1H- $\alpha$ ), 5.01 (dt,  $J = 6.4$  y 7.2 Hz, 1H- $\beta$ ), 2.28 (dq,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ ), 1.50-1.20 (m, 8H), 0.90 (t,  $J = 5.9$  Hz, 3H,  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 150.390 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 198.5 ( $\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 148.5-123.2 (Cs en Ph), 128 y 115 ( $\underline{\text{H}}\underline{\text{C}} = \underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 32.3, 31.6, 29.1, 28.1, 22.6, 14.0 (Cs en hexilo).

**IR** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1733  $\text{cm}^{-1}$

**Ciclohexil-(1-octén-2-il)-cetona (27a) y (E)-Ciclohexil-(1-octén-1-il)-cetona (27b)**



De acuerdo con el método general 8.3.6, se hicieron reaccionar 2 mmoles de ciclohexanocarboxaldehído y 340  $\mu\text{l}$  (4.32 mmoles) de 1-octino y se obtienen 300 mg (1.44 mmoles) del compuesto **27a** (90% de rendimiento) y 71 mg (0.32 mmoles) del compuesto **27b** (85% de rendimiento).

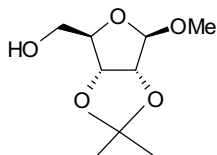
**27a: RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 5.9 (s, 1H), 5.7 (s, 1H), 2.5 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.5-1.2 (m, 8H), 0.9 (t,  $J = 5.9$  Hz, 3H,  $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 205.5 ( $\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 148-123.2 ( $=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ ), 42.0, 32.3, 31.6, 29.1, 28.1, 22.6, 14.0 (Cs en octilo).

**27b: RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 6.8 (d,  $J = 15.9$  y  $6.9$  Hz,  $1\text{H}_\alpha$ ), 6.1 (d,  $J = 15.9$  Hz,  $1\text{H}_\beta$ ). 2.2 (q,  $J = 6.9$  Hz,  $2\text{H}$ ), 1.5-1.2 (m,  $8\text{H}$ ), 0.91 (t,  $J = 5.9$  Hz,  $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 198.5 ( $\text{C=O}$ ), 148.5-123.2 ( $\text{HC=CH}$ ), 32.3, 31.6, 29.1, 28.1, 22.6, 14.0 (Cs en octilo).

**Metil 2,3-O-Isopropiliden- $\beta$ -D-ribo-furanósido (41)**<sup>158</sup>

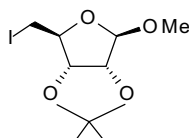


Se mezclan D-ribosa (5.08 g, 0.0332 mmoles) y  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (7.52 g, 0.0332 mmoles) con 100 ml de acetona, 26 ml de metanol y una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado (0.374 g, 200  $\mu\text{l}$ , 3.72 mmoles). La mezcla se calienta entre 40-45  $^\circ\text{C}$  durante 20 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtra y el filtrado se neutraliza hasta pH 6-7 con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La solución resultante se filtra a través de celita y el filtrado se rotaevapora. La solución acuosa se extrae con AcOEt, se lava con salmuera, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora al vacío para rendir 3.5 g del producto **41**, como un aceite amarillo (53 % de rendimiento).<sup>159</sup>

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 4.97 (s, 1H, H-1), 4.83 (d,  $J_{2,3} = 5.9$  Hz, 1H, H-2), 4.57 (d,  $J_{2,3} = 5.9$  Hz, 1H, H-3), 4.43 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H-4), 3.74-3.56 (m, 2H, H-5), 3.47 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.25 (dd,  $J_{5a-\text{OH}} = 10.0$ ,  $J_{5b-\text{OH}} = 3.2$  Hz, 1H,  $\text{OH}$ ), 1.49, 1.32 [2s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ].

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 112.1 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 110.0 (C-1), 188.3, 85.8, 81.5 (C-2, C-3, C-4), 64.0 (C-5), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 26.4, 24.7 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ].

**Metil 5-Desoxi-5-iodo-2, 3-O-isopropiliden- $\beta$ -D-ribo-furanósido (42)**<sup>160</sup>



<sup>158</sup> Sairam, P.; Puranik, R.; Rao, B. S.; Swamy, P. V.; Chandra, S. *Carbohydrate Research* **2003**, 338, 303.

<sup>159</sup> Ghosh, A. K.; Wenming, L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6175.

<sup>160</sup> Lerner, L. M. *Carbohydrate Research* **1977**, 53, 177.

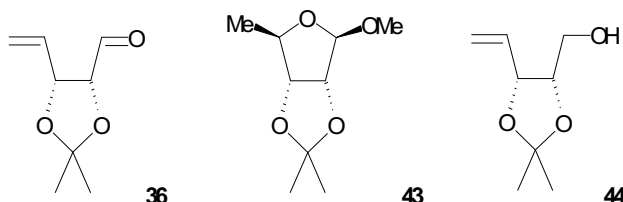


Se disuelve el metilglicósido **41** (3.6 g, 15 mmoles) en 123 ml de THF anhidro y se agrega el imidazol (2.4 g, 35 mmoles) y la trifenilfosfina (4.8 g, 18 mmoles). La solución se coloca bajo reflujo a 70 °C. A esta temperatura se añade el I<sub>2</sub> disuelto (4.6 g, 18 mmoles) en 20 ml de THF anhidro. La solución se refluja durante 2 horas, hasta que el seguimiento de la reacción por TLC sobre sílica F<sub>254</sub> revele el consumo del sustrato de partida. Los compuestos se revelan con solución de Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>. El precipitado de ioduro de imidazol se filtra una vez la mezcla se enfría. El filtrado se concentra hasta obtener un jarabe que se extrae con éter etílico (3 x 50 ml) y el solvente se evapora al vacío hasta obtener 7 g de un aceite, el cual se purifica por cromatografía flash con diclorometano. Se obtiene 4 g del compuesto **42**, como un aceite amarillo (84 % de rendimiento).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 5.06 (s, 1H, H-1), 4.77 (d, *J*<sub>2,3</sub> = 5.9 Hz, 1H, H-3), 4.63 (d, *J*<sub>2,3</sub> = 5.9 Hz, 1H, H-2), 4.45 (dd, *J*<sub>4, 5a</sub> = 10.0 Hz, *J*<sub>4, 5b</sub> = 6.3 Hz, 1H, H-4), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.29 (dd, *J*<sub>4, 5b</sub> = 6.3 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>5ba, 5b</sub> = 10.0 Hz, 1H, H-5b) 3.16 (t, *J*<sub>4, 5a</sub> = <sup>2</sup>*J*<sub>5ba, 5b</sub> = 10.0 Hz, 1H, H-5a), 1.49, 1.33 [2s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 112.1 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 110.0 (C-1), 188.3, 85.8, 81.5 (C-2, C-3, C-4), 64.0 (C-5), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 26.4, 24.7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

(2*R*,3*R*)-2,2-Dimetil-5-vinil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (**36**),<sup>148</sup> metil 5-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén- β-*D*-ribo-furanósido (**43**)<sup>161</sup> y (2*R*,3*R*)-2,2-dimetil-4-hidroxi-5-vinil-1,3-dioxolano (**44**)<sup>138, 149</sup>



Se prepara una suspensión de Zn (3.6 g, 56 mmoles) y de NH<sub>4</sub>Cl (2.9 g, 56 mmoles) en 120 ml de MeOH y se añaden 32 mg de vitamina B<sub>12</sub> (0.3 mol%, 0.024 mmoles) como catalizador, a temperatura ambiente. Después de 10 minutos de activación, se coloca la suspensión a -20°C y se adicionan 2.5 g de **42** (8.0 mmoles) disueltos en 12 ml de MeOH y la suspensión se mantiene en agitación 15 minutos. Pasado este tiempo se filtra y el material no disuelto se lava con MeOH. El filtrado se rotaevapora a sequedad y el residuo rojizo se disuelve en 120 ml de AcOEt. La solución resultante se lava con salmuera (30 ml), la capa orgánica se re-extrae con AcOEt (3 x 50 ml) y luego las capas orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

<sup>161</sup> Sano, H.; Takeda, T.; Migita, T. *Synthesis* **1988**, 402.

La evaporación del solvente ofrece el producto crudo, el cual se purifica por filtración sobre gel de sílice (20 g, eluente Et<sub>2</sub>O) para dar 1.12 g de un aceite amarillo pálido (90 % de rendimiento), correspondiente a la mezcla de **36** (70%), **43** (15%) y **44** (15%), la cual se separa por cromatografía flash, utilizando Hexano:AcOEt (9:1) como eluente.

**36:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 9.56 (d,  $J_{1,2} = 3.2$  Hz, 1H, H-1), 5.77 (ddd,  $J_{3,4} = 6.8$  Hz,  $J_{4,5E} = 10.3$ ,  $J_{4,5Z} = 17.1$  Hz, 1H, H-4), 5.47 (dm,  $J_{4,5Z} = 17.1$  Hz, 1H, H-5<sub>Z</sub>), 5.33 (dm,  $J_{4,5E} = 10.3$  Hz, 1H, H-5<sub>E</sub>), 4.86 (dd,  $J_{2,3} = 7.5$  Hz,  $J_{3,4} = 6.8$  Hz, 1H, H-3), 4.42 (dd,  $J_{1,2} = 3.2$  Hz,  $J_{2,3} = 7.5$  Hz, 1H, H-2), 1.62, 1.45 [2s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 200.7 (C-1), 131.3 (C-4), 119.7 (C-5), 111.13 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 88.2, 79.1 (C-3, C-2), 27.4, 25.3 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

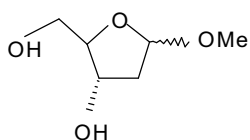
**43:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 4.92 (s, 1H, H-1), 4.61 (d,  $J_{3,2} = 6$  Hz, 1H, H-3), 4.49 (d,  $J_{2,1} = 6.1$  Hz, 1H, H-2), 4.32 (q,  $J_{4,5} = 7.1$  Hz, 1H, H-4), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.45, 1.29 [2s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.25 (d,  $J_{5,4} = 7.1$ , 3H, -CH<sub>3</sub>-5).

RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 110 (C-1), 108 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 85, 84, 81 (C-3, C-2, C-4), 52 (OCH<sub>3</sub>), 25, 23 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 19 (C-5).

**44:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 5.87 (d,  $J_{3,4} = 7.3$  Hz,  $J_{4,5E} = 10.1$ ,  $J_{4,5Z} = 13$  Hz, 1H, H-4), 5.37 (m, 2H, H-5), 4.65 (dd,  $J_{2,3} = 7.1$  Hz,  $J_{3,4} = 7.3$  Hz, 1H, H-3), 4.27 (dd,  $J_{2,1} = 7.1$  Hz,  $J_{2,3} = 7.5$  Hz, 1H, H-2), 3.58 (d,  $J_{1,2} = 7.1$ , 2H, H-1), 2.12(bs, 1H, -OH), 1.52, 1.42 [2s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 133.2 (C-4), 119.1 (C-5), 112.1 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 78.5, 79.1 (C-3, C-2), 62.2 (C-1), 28.1, 25.4 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

#### Metil-2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-ribo-furanósido (**45**)



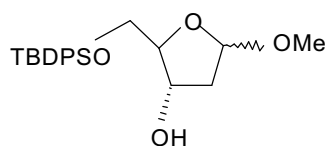
En un matraz de 250 ml bajo corriente de Ar se introducen 5 g (37 mmoles) de 2-desoxi-D-ribosa y 160 ml de MeOH anhidro, hasta obtener una solución color caramelo. A continuación se agregan 125  $\mu$ l (1.7 mmoles) de cloruro de acetilo. La mezcla se mantiene en agitación, a temperatura ambiente, durante 15 minutos. Para detener la reacción se adiciona con agitación continua, la resina básica IRA 402 previamente

activada, hasta pH neutro. La solución se filtra y el filtrado se rotaevapora hasta obtener 5.5 g (99% de rendimiento) de un jarabe marrón correspondiente al producto **45**. Activación de la Amberlita IRN 402: Se disuelven 20 g de resina en una solución de KOH 1N, con agitación continua, durante 24 horas. Pasado este tiempo, se filtra en embudo Büchner y se lava una vez con agua destilada.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 5.10 (dd,  $J_{1,2} = 2$ ,  $J_{1,2'} = 0.8$  Hz, 2H, H-1  $\alpha$  y  $\beta$ ), 4.20 (t desdoblado,  $J_{3,2} = 6.8$  Hz,  $J_{3,2'} = 6.8$  Hz,  $J_{3,4'} = 1.8$  Hz, 2H, H-3  $\alpha$  y  $\beta$ ), 4.04 (ddd,  $J_{4,5'} = 5$  Hz,  $J_{4,5} = 4$  Hz,  $J_{4,3} = 1.8$  Hz, 2H, H-4  $\alpha$  y  $\beta$ ), 3.62-3.72 (m, 4H, H-5 y H-5'  $\alpha$  y  $\beta$ ), 3.47 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 2.33 (ddd,  $J_{2,2'} = 14$ ,  $J_{2,3} = 6.8$  Hz,  $J_{2,1} = 0.8$  Hz, 2H, H-2'  $\alpha$  y  $\beta$ ), 2.05 (ddd,  $J_{2,2'} = 14$ ,  $J_{2,3} = 6.8$  Hz,  $J_{2,1} = 2$ , 2H, H-2  $\alpha$  y  $\beta$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 105.65, 105.59 (C-1,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 87.35, 87.28 (C-4,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 72.77, 72.02 (C-3,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 63.68, 63.12 (C-5,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 55.57, 55.09 ( $\text{OCH}_3$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 42.37, 41.57 (C-2,  $\alpha$  y  $\beta$ ).

#### Metil 5-O-*tert*-butildifenilsililo-2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-ribo-furanósido (**46**)<sup>162</sup>



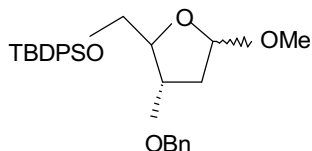
En un matraz de dos bocas previamente flameado y bajo Ar, se introduce una solución de 2.3 g (15 mmoles) de **45** en 40 ml de THF anhidro y se adicionan 4.3 g (31.5 mmoles) de imidazol. Se enfría la mezcla a 0°C y con jeringa se agregan 4.4 g (16.5) mmoles de cloruro de *tert*-butildifenilsililo. Se mantiene en agitación 2 horas y se sigue la reacción por TLC con Hexano:AcOEt (7:3). El crudo se purifica por columna flash con Hexano: AcOEt (9:1) como eluente y se obtienen 3.9 g (10.5 mmoles) del compuesto **46** como un aceite incoloro, con un 70% de rendimiento.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.73-7.64 y 7.45 -7.26 (m, 10H, 2-Ph), 5.10 (d,  $J_{1,2} = 4.8$  Hz, H-1  $\alpha$  y  $\beta$ ), 4.30-4.28 (m, 2H, H-4  $\alpha$  y  $\beta$ ), 4.17-4.09 (m, 2H, H-3  $\alpha$  y  $\beta$ ), 3.76 (dd,  $J_{4,5} = 3.5$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 11$  Hz, 1H, H-5' $\alpha$ ), 3.72 (dd,  $J_{4,5} = 5.2$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 11$  Hz, 1H, H-5' $\beta$ ), 3.62 (d,  $J_{5,4} = 5.2$  Hz, 1H, H-5 $\beta$ ), 3.58 (d,  $J_{5,4} = 3.5$  Hz, 1H, H-5 $\alpha$ ), 3.36 y 3.37 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 2.88 (d,  $J_{\text{OH},3} = 10.4$  Hz, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.16-2.20 (m, 4H, H-2  $\alpha$  y  $\beta$ ), 1.85 (d,  $J_{\text{OH},3} = 10.4$  Hz, 1H,  $\text{OH}$ ), 1.02 y 1.04 (s, 18H, *t*-Bu,  $\alpha$  y  $\beta$ )

<sup>162</sup> Hanessian, S.; Lavalley, P. *Can J. Chem.*, **1977**, 55, 562.

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 135.82-127.91 (Ph,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 105.84 y 105.10 (C-1,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 88.28, 87.06 (C-4,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 73.46, 72.02 (C-3,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 65.55, 64.57 (C-5,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 55.09, 55.02 ( $\text{OCH}_3$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ ). 41.31, 41.21 (C-2  $\alpha$  y  $\beta$ ), 27.05, 26.99 y 19.43, 19.42 (*t*-Bu,  $\alpha$  y  $\beta$ ).

**Metil 5-O-*terc*-butildifenilsililo 3-O-bencil-2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-ribo-furanósido (47)**

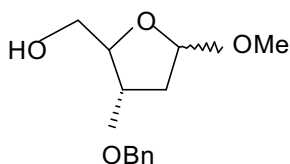


En un matraz de dos bocas previamente flameado y bajo Ar, se introducen 800 mg (2.1 mmoles) del compuesto **46** disueltos en 10 ml de THF anhidro y se adicionan 1.5 g (2.7 mmoles) de hidruro de sodio (NaH) disueltos en 6 ml de THF anhidro. Pasada 1 hora, se agregan 2.3 mmoles de Bromuro de bencilo (BnBr) y se deja con agitación toda la noche. La reacción se controla por TLC con Hexano:AcOEt (10:1). Se rotaevapora el solvente y el crudo se purifica por cromatografía flash con Hexano:AcOEt (10:1) como eluente y se obtiene 700 mg (1.47 mmoles, 70% de rendimiento) del producto **47** como un aceite incoloro.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.52-7.58 (m, 5H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7.32-7.19 (m, 10H, 2-Ph), 4.98 (d,  $J_{1,2} = 4$  Hz, H-1), 4.43 (d,  $J_{\text{gem}} = 6.4$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.15-4.12 (m, 1H, H-4), 4.02-3.98 (m, 1H, H-3), 3.63-3.58 (m, 2H, H-5), 3.31 (s, 3H, 1  $-\text{OCH}_3$ ), 2.11-1.96 (m, 2H, H-2), 0.94 (s, 9H, *t*-Bu)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 138.36-127.69 (Ph), 105.54 (C-1), 84.37 (C-4), 78.79 ( $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71.55 (C-3), 64.48 (C-5), 55.29 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.08 (C-2), 26.97, 19.40 (*t*-Bu).

**Metil 3-O-bencil-2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-ribo-furanósido (48)**



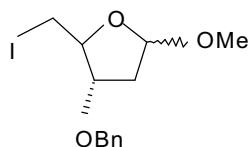
En un matraz, bajo Ar, se introducen 920 mg (1.9 mmoles) del compuesto **47**, en 2 ml de THF anhidro y se adicionan 2.3 mmoles de fluoruro de tetrabutilamonio ( $\text{Bu}_4\text{NH}_4\text{F}$ ) 1 M en THF anhidro. La sal se deshidrata previamente, 1 h a 55 °C. La

mezcla se agita a temperatura ambiente y la reacción se controla por TLC con Hexano:AcOEt (6:4). Se rotaevapora el solvente y el crudo se lava con 50 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrae con AcOEt (2 x 50 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purifica por cromatografía flash con Hexano:AcOEt (6:4) como eluente para rendir 350 mg (1.4 mmoles, 80% de rendimiento) de **48** como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 7.28-7.19 (m, 5H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.97 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 5.2 Hz, H-1), 4.52 (d, *J*<sub>gem</sub> = 8 Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.42 (d, *J*<sub>gem</sub> = 8 Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.07 (m, 1H, H-4), 3.71 (m, 1H, H-3), 3.51 dd, *J*<sub>4,5</sub> = 4.4 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 11 Hz, 1H, H-5), 3.23 (dd, *J*<sub>4,5</sub> = 5.2 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 11 Hz, 1H, H-5'), 3.33 (s, 3H, 1 -OCH<sub>3</sub>), 2.19-1.93 (m, 2H, H-2)

**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 138.20-127.98 (Ph), 105.38 (C-1), 83.25 (C-4), 78.26 (-OCH<sub>2</sub>Ph), 72.05 (C-3), 62.92 (C-5), 55.35 (OCH<sub>3</sub>), 39.42 (C-2).

#### Metil 2,5-didesoxi-5-iodo-3-O-bencil- $\alpha,\beta$ -D-ribo-furanósido (**49**)

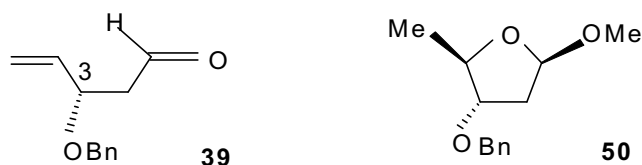


En un matraz de dos bocas previamente flameado y bajo Ar, se introducen 570 mg (2.4 mmoles) del compuesto **48** disueltos en 12 ml de THF anhidro y se adicionan 380 mg (5.7 mmoles) de imidazol y 754 mg (2.88 mmoles) de trifenilfosfina y la solución se refluja a 70 °C. Bajo reflujo, se agregan con jeringa 731 mg (2.88 mmoles) de yodo disueltos en 2 ml de THF anhidro y se deja con agitación durante 2 horas. La reacción se controla por TLC con Hexano:AcOEt (8:2). Se rotaevapora el solvente, se extrae con éter (4 x 50 ml) y el crudo se purifica por cromatografía de columna flash con Hexano:AcOEt (8:2) como eluente y se obtienen 745 mg (2.1 mmoles, 89% de rendimiento) del producto **49**, como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 7.36-7.27 (m, 5H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 5.09 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 6.8 Hz, H-1), 4.62 (d, *J*<sub>gem</sub> = 16 Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.54 (d, *J*<sub>gem</sub> = 16 Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 3.96-4.01 (m, 1H, H-4), 3.81-3.86 (m, 1H, H-3), 3.39 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.36-3.27 (m, 1H, H-5), 3.24-3.17 (m, 1H, H-5'), 2.33-2.16 (m, 2H, H-2).

**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 138.36-128.69 (Ph), 105.38 (C-1), 81.43 (C-4), 72.11 (-OCH<sub>2</sub>Ph), 66.09 (C-3), 55.48 (OCH<sub>3</sub>), 39.23 (C-2), 8.29 (C-5).

**3-Benciloxi-pent-4-enal (39) y Metil 2,5-didesoxi-5-metil-3-O-bencil-β-D-ribofuranósido (50).**<sup>138, 149</sup>



Se prepara una suspensión de Zn (915 mg, 14 mmoles) y NH<sub>4</sub>Cl (728 mg, 14 mmoles) en 20 ml de MeOH con agitación magnética y se añade la vitamina B<sub>12</sub> (8 mg, 0.006 mmoles, 0.3 mol%), a temperatura ambiente. Se mantiene bajo agitación 10 minutos y se adiciona el compuesto **49** (626 mg, 2 mmoles, PM 348 g/mol) disuelto en 4 ml de MeOH. La suspensión se agita 15 minutos a -20°C.

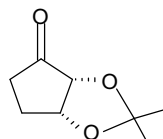
Luego se filtra sobre Celite, lavando con MeOH. El filtrado se rotaevapora y el residuo se disuelve en 30 ml de AcOEt. La solución se lava con salmuera (3 x 10 ml), la capa orgánica se re-extrae con AcOEt (3 x 50 ml) y luego las capas orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del solvente ofrece 342 mg (1.8 mmoles, 90% de rendimiento) de la mezcla de **39** (60%) y **50** (40%), la cual se purifica por la técnica Cromatotrón con Hexano:AcOEt 98:2 como eluente.

**39: RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 9.68 (d,  $J_{1,2} = 3.2$  Hz, 1H, H-1), 7.30-7.19 (m, 5H, Ph), 5.74 (ddd,  $J_{3,4} = 6.8$  Hz,  $J_{4,5E} = 10.3$ ,  $J_{4,5Z} = 17.1$  Hz, 1H, H-4), 5.27 (d,  $J_{4,5Z} = 15.2$  Hz, 1H, H-5<sub>Z</sub>), 5.23 (d,  $J_{4,5E} = 10$  Hz, 1H, H-5<sub>E</sub>), 4.49 (d,  $J_{gem} = 14.8$  Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.31 (d,  $J_{gem} = 14.8$  Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.27-4.23 (m, 1H, H-3), 2.67 (dd, ddd,  $J_{2,2'} = 14$ ,  $J_{2,3} = 6.8$  Hz,  $J_{1,2} = 3.2$  Hz, 1H, H-2), 2.48 (dd,  $J_{2,2'} = 14$ ,  $J_{2,1} = 3.2$  Hz, 1H, H-2').

**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 201.02 (C-1), 1.38.11, 137.17, 128.65, 128.06, 127.95 (Ph), 118.58 (C-4), 109.97 (C-5), 75.55 (-OCH<sub>2</sub>Ph), 70.57 (C-3), 39.10 (C-2).

**50: RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ ppm 7.35-7.24 (m, 5H, Ph), 4.92 (d,  $J_{1,2} = 4$  Hz, 1H, H-1), 4.61 (s, 1H, H-3), 4.51 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 4.32 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 3.98-3.93 (m, 1H, H-4), 3.63-3.59 (m, 1H, H-4), 3.29 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.18-1.92 (m, 2H, H-2), 1.20 (d,  $J_{5,4} = 7.1$ , 3H, H-5).

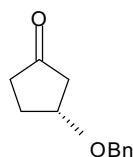
**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 138.26, 128.63, 128.58, 128.01, 127.88 (Ph), 105.36 (C-1), 82.55, 81.82 (C-3, C-4), 71.84 (-OCH<sub>2</sub>Ph), 55.11 (OCH<sub>3</sub>), 38.99 (C-2), 29.91 (C-5).

**(2R,3R)-2,3-O-isopropilidenciclopentanona (37)**

De acuerdo con el método general 8.3.7 se hicieron reaccionar 78 mg (0.25 mmoles) del compuesto **36**. El producto crudo se purificó por cromatografía radial (Cromatotrón) utilizando como eluente hexano/acetato de etilo (9:1) y se obtuvieron 35 mg (45% de rendimiento) del compuesto **37** con una pureza del 92%.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 4.72 (dt,  $J_{2,3} = 5.1$  Hz, 1H, H-2), 4.09 (d,  $J_{3,21} = 5.1$  Hz, 1H, H-3), 2.53-2.46 (m, 1H, H-4), 2.23-2.11 (m, 1H, H-4), 2.02-1.92 (m, 2H, H-5), 1.42, 1.38 [2s, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ].

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 206 (C=O), 112 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 82 (C-2), 78 (C-3), 33 (C-5), 27, 25 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 23 (C-4).

**(3R)-3-benciloxiciclopentanona (40)**<sup>150, 151</sup>

De acuerdo con el método general 8.3.9 se hicieron reaccionar 95 mg (0.25 mmoles) del compuesto **39**. El producto crudo se purificó por cromatografía radial (Cromatotrón) utilizando como eluente hexano/acetato de etilo (95:0.5) y se obtuvieron 65 mg (70% de rendimiento) del compuesto **40** con una pureza del 93%.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  ppm 7.32-7.28 (m, 5H, Ph), 4.46 (s, 2H, -OCH $_2$ Ph), 4.30-4.24 (m, 1H, H-3), 2.40 (d, 2H,  $J = 4.8$  Hz, H-2), 2.25-2.09 (m, 4H, H-4 y H-5).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 217.45 (C-1, C=O), 138.40, 128.69, 128.58, 127.97, 127.88 (Ph), 76.43 (C-3), 70.93 (-OCH $_2$ Ph), 45.18 (C-5), 36.09 (C-2), 29.23 (C-4).