

**JOAN CARLES BAYÓN RUEDA**, Catedràtic de Química  
Inorgànica de la Universitat Autònoma de Barcelona.

**CERTIFICO:**

Que la memòria que porta per títol: **“SÍNTESI DE  
DITIOIATS QUIRALS DERIVATS DE L'ÀCID LÀCTIC AMB  
UN FRAGMENT BIARÍLIC**”, aplega el treball realitzat sota la  
meva direcció per Josep Gimeno Bolaño, Llicenciat en Ciències  
Químiques, i constitueix la seva Tesi per optar al grau de Doctor en  
Ciències Químiques.

I perquè així consti, signo el present certificat a catorze de juny de  
dos-mil dos.

## AGRAÏMENTS

Uns anys més tard torno a trobar un full en blanc davant meu. En general tots els doctorands volen arribar a aquest moment: els agraïments. La gent ho desitgem, encara diria més, ho esperem amb anhel. Després quan arriba el moment ja gairebé no tens forces per escriure res, però m'haig desforçar ja que, sens dubte, serà la part més llegida de la Tesi. Quan escrius aquestes línies pots caure fàcilment en els tòpics: agraeixo a tothom els bons moments passats.. , que ràpid passa el temps, sembla que era ahir quan... , gràcies al Dr. tal per acceptar-me al seu grup etc...

Jo no voldria caure en això, i em permetré fer una reflexió sobre aquests anys. Abans de tot vull animar a les persones que es trobin passant per un d'aquells moments de moral baixa que tan sovint ens visiten durant una Tesi Doctoral, i malauradament no seran poques, deu ser una característica genètica dels doctorands , el agobiu . A aquests dir-los que el camí és llarg, cansat i dur, també avisar-los que el pitjor està al final, es necessiten moltes forces i ja no ten queden ni per escriure els agraïments. Però, paradòjicament, el millor també està al final, quan ja pots tenir una visió més amplia i tranquil·la, quan t'adones del que has après, quan la feina que tan inútil et semblava en el dia a dia acaba tenint cara i ulls, quan veus que has viscut uns anys envoltat de gent jove amb un molt bon ambient, quan t'acabes convençent de que tant esforç i treball ha servit d'alguna cosa i, sobre tot, que va valer la pena prendre aquella decisió de fer el Doctorat uns anys enrera. Quantes vegades ens haurem fet aquesta pregunta: val la pena fer tot això?. Tornant cap a casa amb l'últim tren, o després d'una discussió amb el teu jefe, o un cap de setmana mentre treballes al laboratori, o quan estàs a casa llegint un article, o quan penses en aquella columna que no separa bé o en aquell cristall que no surt o en aquell producte que has repetit cinc vegades i obtens un rendiment que fa riure si el compares amb el que reporta l'article de torn. Sobre tot molta tranquil·litat i no decaure, per una vegada deixeu-vos enganyar pel subconscient i creieu-vos allò de ja que he arribat

fins aquí... . Però deixem-nos de filosofia que encara no ha sortit cap nom, i això és el veritablement important, els noms dels companys.

Ens agradi o no la persona amb qui més s'interacciona en aquests anys és amb el teu director, jo he tingut sort. Sempre hauré d'agrair al Dr. Joan Carles Bayón la forma com m'ha dirigit. Per mi ha estat molt fàcil, quan necessitava el seu consell me'l donava i m'orientava amb encert, i quan volia prendre la iniciativa amb idees meves, sovint no encertades, em deixava fer i no imposava el seu criteri, sovint encertat. Gràcies Carles.

I que dir dels meus companys de viatge. Heu de saber que heu estat fonamentals per mi en aquesta etapa, ha estat molt maco conviure i passar per molt bons moments en aquests anys. Recordo ara mil anècdotes amb l'Àlex, la Montse, en Sergi, l'Eva, el Mateu o l'Esther Prat, ells han estat el nucli dur . És injust posar noms perquè tothom s'ha portat sempre molt bé amb mi, en els últims temps he estat molt a gust amb l'Eli, la Claudia, els nous , l'Esther de la Encarnación, la Glòria... i dels temps passats recordo especialment a la Zoraida, el Saï d, el José Luis, el Txino... (quina mafia). La llista hauria de seguir però ja em falta poc espai i encara he d'agrair moltes coses a molta gent, gràcies a tots els de la llista i gràcies també (i perdó) als que no hi surten. Vull recordar aquí al Joan Sola i al Juli Real (professors) amb qui sempre he mantingut una bona relació, també a altres companys de la resta d'Unitats, en especial l'Eugeni, l'Elena i el Cristóbal.

Arriben els moments especials, que hauria fet jo sense els whatnights o guannaits ... doncs ja t'ho dic ara... RES. No cal que us digui res més.

Moments encara més especials. Marga moltes gràcies per donar-me suport sempre i per aguantar uns últims mesos on he tingut massa vegades l'ordinador com a company i no a tu, ara tenim tota una nova vida per endavant que segur que ens anirà molt bé.

I finalment i sens dubte més important, la Míriam i els pares. Ja sé que no us demostro gairebé mai lo importants que sou per mi, però no tingueu cap dubte que aquesta importància és infinita i que aquest treball és tant vostre com meu, no podria haver arribat mai fins aquí sense el vostre suport.

<b>1. INTRODUCCIÓ</b>	
1.1. Catàlisi.....	03
1.2. Hidroformilació.....	06
1.3. Interès actual de la reacció d'hidroformilació.....	16
1.3.1. Hidroformilació d'olefines heterofuncionalitzades.....	17
1.3.2. Hidroformilació diastereoselectiva.....	20
1.3.3. Hidroformilació asimètrica.....	23
<b>2. OBJECTIUS DEL TREBALL.....</b>	<b>31</b>
<b>3. LLIGANDS S-DONADORS QUIRALS PER CATÀLISI ENANTIOSELECTIVA DERIVATS DE L'ÀCID LÀCTIC I FRAGMENTS BIARÍLICS</b>	
3.1. Síntesi dels lligands.....	35
3.1.1. Precedents.....	35
3.1.2. Descripció general.....	39
3.1.3. Síntesi del clorur de l'àcid (2S)-tosiloxipropanoic [6].....	42
3.1.4. Síntesi dels di(acetilmercaptoesters).....	46
3.1.4.1. Síntesi dels diols mitjançant reaccions d'acoblament oxidatiu....	46
3.1.4.2. Reacció d'esterificació.....	49
3.1.4.3. Reacció de tioacetació.....	56
3.2. Síntesi dels complexos metàl·lics.....	65
3.3. Experiments d'hidroformilació.....	69
<b>4. HIDROFORMILACIÓ DIASTEREOSELECTIVA D'N-1-PROPENILIMIDES</b>	
4.1. Síntesi d'N-1-propenilimides com a substrats.....	73
4.1.1. Descripció general.....	73
4.1.2. Síntesi d'N-al·liltartarimida.....	75
4.1.3. Acilació dels alcohols de l'N-al·liltartarimida.....	78
4.1.3.1. Síntesi de l'N-al·lil-(O,O')-diacetiltartarimida [13].....	79
4.1.3.2. Síntesi de l'N-al·lil-(O,O')-dipivaliltartarimida [14].....	81
4.1.3.3. Síntesi de l'N-al·lil-(O,O')-dibenzoiltartarimida [15].....	83
4.1.4. Isomerització de les N-al·liltartarimides acilades [13], [14] i [15].....	86
4.1.4.1. Precedents.....	86
4.1.4.2. Descripció general.....	88
4.1.4.3. Isomerització amb $[RhH(CO)(PPh_3)_3]$ .....	89
4.1.4.4. Isomerització amb $RuCl_2(PPh_3)_3$ .....	90
4.1.4.5. Isomerització amb $RuClH(CO)(PPh_3)_3$ .....	101
4.2. Hidroformilació d'N-1-propenilimides .....	108
4.2.1. Precedents.....	108
4.2.2. Descripció general.....	110
4.2.3. Hidroformilació de l'N-1-propenil-(O,O')-diacetiltartarimida [16].....	113
4.2.4. Hidroformilació de l'N-1-propenil-(O,O')-dipivaliltartarimida [17] i de l'N-1-propenil-(O,O')-dibenzoiltartarimida [18].....	118
4.3. Oxidació dels aldehids [19] i [20].....	121

## 5. SÍNTESI D'N-ACETIL-2-PIRROLINA MITJANÇANT HIDROFORMILACIÓ SELECTIVA

5.1. Utilitats d'enamides i enecarbamats.....	127
5.1.1. Enamides en reaccions de cicloaddició.....	128
5.1.2. Enamides en altres reaccions.....	130
5.2. Síntesi d'N-acil-2-pirrolines.....	131
5.2. Hidroformilació de l'N-al·lilacetamida.....	138
5.2.1. Precedents.....	138
5.2.2. Descripció general.....	142
5.2.3. Hidroformilació amb el sistema catalític Rh/Bisbi.....	145
5.2.4. Hidroformilació amb el sistema catalític Rh/ <i>t</i> -butil Biphephos.....	148
5.2.5. Hidroformilació amb el sistema catalític Rh/Xantphos.....	150
5.2.6. Escalat de la reacció amb el sistema catalític Rh/Xantphos.....	154
5.3. Obtenció de l'N-acetil-2-pirrolina.....	166
5.3.1. Precedents.....	166
5.3.2. Ciclació de l'aldehid.....	169
5.3.3. Obtenció de l'N-acetil-2-pirrolina mitjançant tractament tèrmic.....	170
5.3.4. Obtenció de l'N-acetil-2-pirrolina mitjançant catàlisi àcida.....	171
5.3.5. Obtenció de l'N-acetil-2-pirrolina usant tamís molecular.....	181

## 6. EXPERIMENTAL

6.1. Aparells utilitzats a la caracterització dels productes. ....	191
6.2. Manipulació dels productes.....	193
6.3. Reacció d'hidroformilació .....	193
6.3.1. Instal·lació de gasos i reactor.....	193
6.3.2. Procediment d'hidroformilació.....	195
6.3.3. Determinació de la selectivitat en la hidroformilació de l'estirè.....	196
6.3.4. Determinació de selectivitat en la hidroformilació de les N-1-propeniltartarimides [16], [17] i [18].....	199
6.3.5. Determinació de la diastereoselectivitat en la hidroformilació de les N-1-propeniltartarimides [16], [17] i [18].....	201
6.3.6. Determinació de la selectivitat en la hidroformilació de l'N-al·lilacetamida [23].....	205
6.4. Síntesi dels compostos descrits al capítol 3.....	207
6.5. Síntesi dels compostos descrits al capítol 4.....	217
6.6. Síntesi dels compostos descrits al capítol 5.....	225

## 7. RESUM I CONCLUSIONS .....

ANNEX I	Caracterització de [7], [8] i [9].....	235
ANNEX II	Col·lecció d'espectres.....	255
ANNEX III	Taules corresponents a l'estructura cristal·lina de [9].....	293

### Abreviatures generals

<b>Ts:</b> grup tosil	<b>DMF:</b> dimetilformamida
<b>RMN:</b> ressonància magnètica nuclear	<b>TMS:</b> tetrametilsilà
<b>TMEDA:</b> tetrametiletildiamina	<b>UV:</b> ultraviolat-visible
<b>THF:</b> tetrahidrofurà	<b>IR:</b> infraroig
<b>DME:</b> dimetoxietà	<b>cod:</b> 1,5-ciclooctadiè
<b>HPLC:</b> cromatografia líquida d'alta eficàcia	<b>Nu:</b> nucleòfil
<b>de:</b> excés diastereoisomèric	<b>ee:</b> excés enantiomèric
<b>S/M:</b> relació molar substrat/metall	<b>col.:</b> col·laboradors
<b>P(OPh<sup>*</sup>)<sub>3</sub>:</b> tris[ <i>o-tert</i> -butil fenil]fosfit	<b>eds.:</b> editors
<b>PVC:</b> clorur de polivinil	<b>PET:</b> polietilen tereftalat
<b>NBD:</b> norbornadiè	
<b>HETCORR:</b> espectre de RMN de correlació <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C	
<b>TOF:</b> número de cicles catalítics per hora ( <i>turn over frequency</i> )	

### Abreviatures utilitzades a la caracterització dels productes

#### RMN

<b>δ:</b> desplaçament químic	<b>pd:</b> pseudo doblet
<b>J:</b> acoblament	<b>Harom:</b> protons aromàtics
<b>s:</b> singlet	<b>Carom:</b> carbonis aromàtics
<b>d:</b> doblet	<b>Htosil:</b> protons aromàtics del grup tosil
<b>t:</b> triplet	<b>Ctosil:</b> carbonis aromàtics del grup tosil
<b>q:</b> quadruplet	<b>CH<sub>3</sub>tosil:</b> metil del grup tosil
<b>dd:</b> doble doblet	<b>CHcod:</b> protons olefínics del cod
<b>dt:</b> doble triplet	<b>CH<sub>2</sub>cod:</b> protons alifàtics del cod
<b>m:</b> multiplet	<b>Hest:</b> protó unit al centre estereogènic

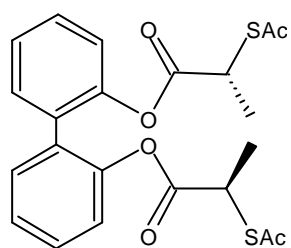
#### IR

<b>st:</b> vibració de tensió (stretching)	<b>f:</b> forta
--	-----------------

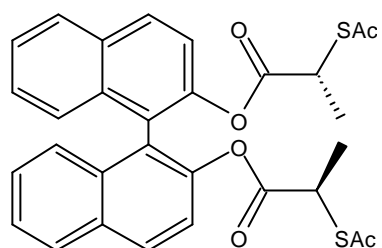
#### Polarimetria

<b>conc.:</b> concentració en (g/100mL)
---

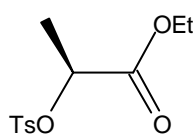
Alguns dels productes s'han abreviat usant el següent codi:



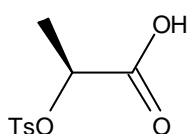
[1]



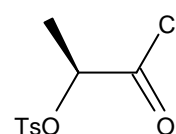
[2]



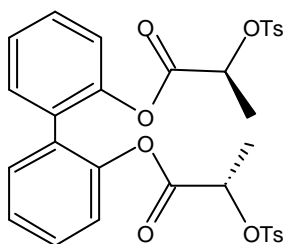
[4]



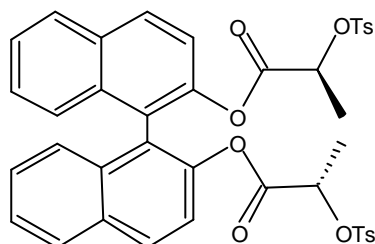
[5]



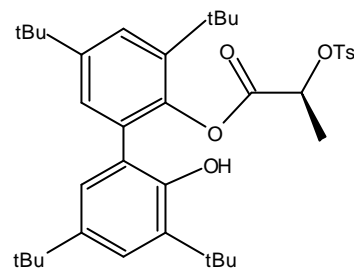
[6]



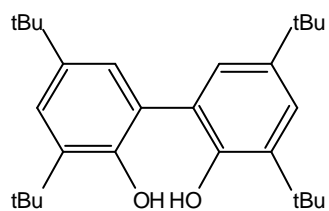
[7]



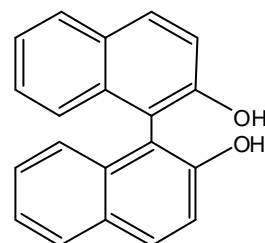
[8]



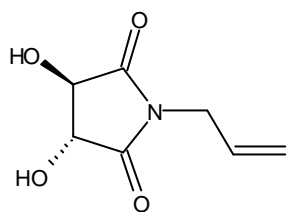
[9]



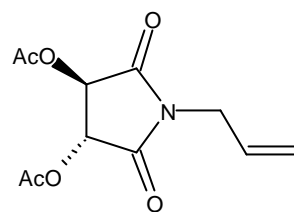
[10]



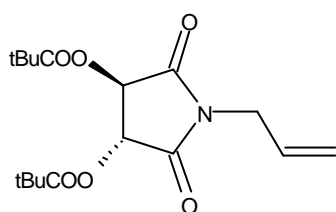
[11]



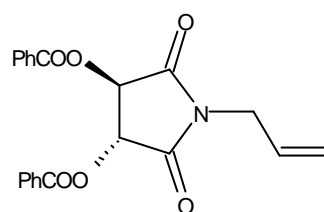
[12]



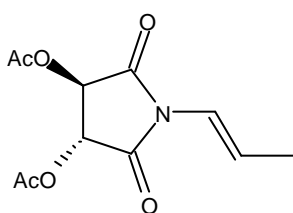
[13]



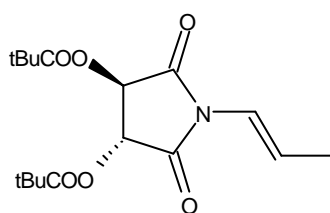
[14]



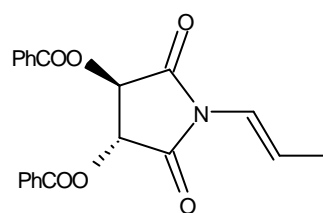
[15]



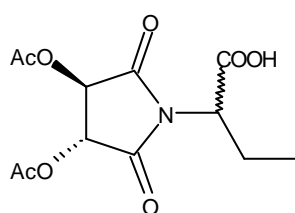
[16]



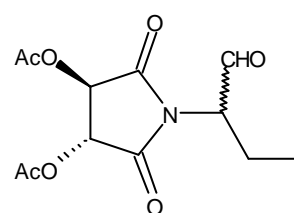
[17]



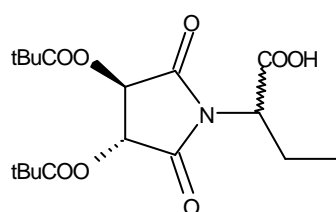
[18]



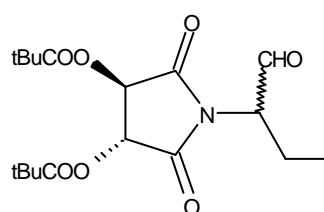
[19]



[20]

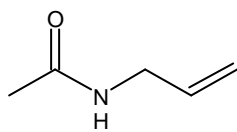


[21]

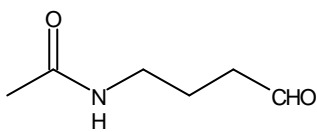


[22]

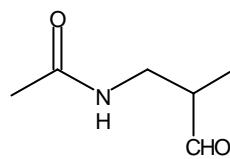




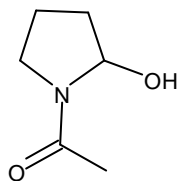
[23]



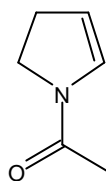
[24]



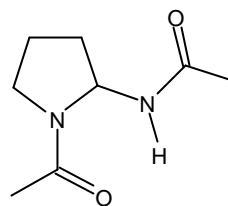
[25]



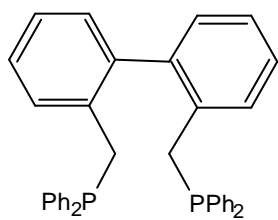
[26]



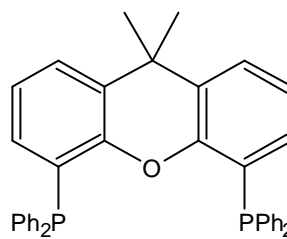
[27]



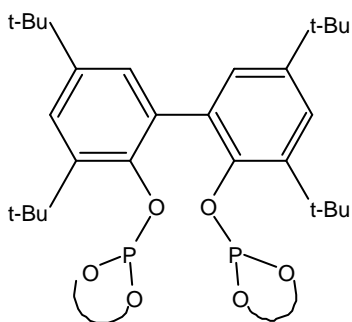
[28]



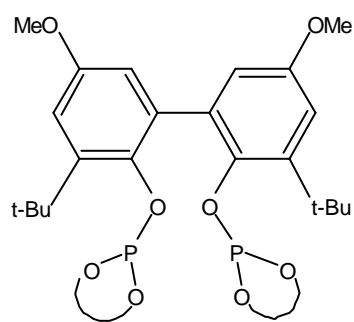
**Bisbi**



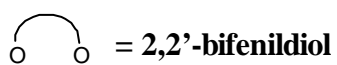
**Xantphos**



***t*-butyl Biphephos**



**Biphephos**



---

# Capítol 1

Introducció

---

## 1.1. CATÀLISI.

A finals del segle XVIII es coneixia que alguns metalls i òxids afavorien clarament la descomposició d'algunes substàncies. Durant el segle següent alguns científics van aprofundir en el coneixement d'aquest fenomen i l'any 1836 Berzelius va ser el primer en utilitzar la paraula grega "catàlisi" per referir-se a una força, de naturalesa desconeguda, que era capaç de vèncer la resistència d'algunes substàncies per produir una determinada reacció química.<sup>1</sup> Des d'aleshores s'han fet in comptables definicions del terme catàlisi associades, majoritàriament, al món de la Química. En llibres de text, diccionaris i llibres científics es troben diferents maneres de dir el mateix, però la definició perfecte, aquella que la comunitat científica accepta unànimement encara no ha vist la llum. Com molt encertadament apunta C. Masters en el seu llibre: "...no importa com es defineixi un catalitzador, però si és necessari conèixer les seves limitacions".<sup>2</sup> Un catalitzador pot accelerar una reacció, però mai pot alterar la posició final de l'equilibri. Així, abans d'iniciar el disseny d'un catalitzador per una determinada reacció, cal esbrinar si aquesta és factible termodinàmicament. Un cop fet això, el catalitzador possibilita que la reacció transcorri per un camí de reacció alternatiu amb menor energia d'activació.

Des d'un punt de vista industrial, la catàlisi té diversos avantatges respecte els processos no catalitzats. El més important és poder accelerar moltes reaccions químiques termodinàmicament favorables que tenen velocitats de reacció molt baixes. La catàlisi permet, en aquests casos, assolir velocitats que fan els processos viables industrialment. Un altre avantatge important és que els catalitzadors permeten dur a terme la reacció en unes condicions més suaus, disminuint, consegüentment, els costos de producció i disseny de les plantes. Per últim s'ha de destacar que les reaccions catalítiques acostumen a ser més selectives i a mostrar una excel·lent economia atòmica. Trost va ser el primer en utilitzar el terme economia atòmica per referir-se a reaccions en les que tots els àtoms dels reactius formen part del producte de reacció i, per tant, no es generen subproductes.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mouljin, J.A.; van Leeuwen, P.W.N.M.; van Santen, R.A. *An integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis*. 1ª edició. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993. p. 3.

<sup>2</sup> Masters, C. *Homogeneous Transition-metal Catalysis*. 1ª edició. London: Chapman and Hall Ltd., 1981. p. 3. ISBN 0-412-22120-9.

<sup>3</sup> (a) Trost, B.M. *Science* **1991**, 254, 1471. (b) Trost, B.M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, 34, 259.

La síntesi de l'amoníac a partir de nitrogen va ser, probablement, el primer procés catalític amb aplicacions industrials. A partir de 1905, Haber i Bosch van treballar en el desenvolupament d'aquest procés per l'empresa alemanya BASF. Abans d'acabar el primer terç del segle, ambdós havien rebut el premi Nobel per treballs relacionats amb aquest projecte, la qual cosa dóna una idea de la importància que estava agafant l'estudi dels processos catalítics.<sup>4</sup> Avui en dia més del 80% dels productes químics s'obtenen mitjançant processos en els que, com a mínim en una de les etapes, s'empra un catalitzador.<sup>5</sup>

La forma més habitual de classificar els processos catalítics és a partir de la naturalesa del catalitzador. L'any 1927, Sabatier va ser el primer en dividir els sistemes catalítics entre homogenis i heterogenis. Fins aleshores el terme catàlisi anava unit inseparablement a processos industrials de gran volum (la síntesi Fischer-Tropsch, la hidrogenació del carbó mineral, la síntesi de l'amoníac etc.) i, consegüentment, era sinònim de reaccions catalitzades heterogèniament. Per altra banda, els compostos organometàl·lics eren considerats exòtics i sense massa aplicacions importants, per la qual cosa l'ús de complexos metàl·lics com a catalitzadors en fase homogènia no tenia cap rellevància. La gran revolució d'aquesta àrea ha arribat de la mà del gran desenvolupament que la química dels compostos organometàl·lics ha tingut des de 1950.<sup>6</sup> Una de les característiques més importants dels metalls de transició és l'accessibilitat dels electrons continguts en els orbitals d. La facilitat amb que aquests electrons es guanyen o perden, així com la mobilitat d'aquests entre els diferents nivells energètics, són algunes de les causes de l'activitat catalítica dels complexos d'aquests metalls i de la seva importància en processos catalítics industrials.<sup>7</sup>

Malgrat el desenvolupament abans esmentat dels catalitzadors homogenis, actualment, un nombre important de processos catalítics industrials, especialment els de gran volum, es porten a terme mitjançant catalitzadors heterogenis sòlids. Aquests presenten fonamentalment dos grans avantatges, per una banda són molt estables tèrmicament, la qual cosa permet realitzar aquelles reaccions que requereixen una

---

<sup>4</sup> Mouljin, J.A.; van Leeuwen, P.W.N.M.; van Santen, R.A. *An integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis*. 1ª edició. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993. p. 5 -7.

<sup>5</sup> Bayón, J.C. La catàlisi homogènia en la indústria química. Dins Oro, L.A.; Sola, E. (eds.). *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. Zaragoza, 2000. p. 11.

<sup>6</sup> Cornils, B.; Herrmann, W.A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. Weinheim: VCH, 1996. p. 3-5. ISBN 3-527-29286-1.

<sup>7</sup> Bailar, J.C.; Moeller, T.; Kleinberg, J.; Guss, C.O.; Castellion, M.E.; Metz, C. *Chemistry*. 3ª edició. San Diego: Harcourt Brace Jovanovich, Publishers, 1989. p. 777-778. ISBN 0-15-506456-8.

temperatura elevada, i per altra banda productes i catalitzador poden separar-se fàcilment, la qual cosa facilita la producció en continu a gran escala. A la taula 1.1 es mostra una comparació entre els catalitzadors homogenis i heterogenis.<sup>8</sup> Els catalitzadors homogenis ofereixen una millor activitat i selectivitat, un millor coneixement dels mecanismes de reacció i una major facilitat per a la modificació de la seva estructura. Aquestes característiques faciliten l'optimització d'aquests tipus de sistemes catalítics.

**Taula 1.1:** Comparació entre algunes característiques generals de la catàlisi homogènia i heterogènia.

	Homogènia	Heterogènia
Condicions de reacció	Suaus	Severes
Separació de productes	Difícil	Fàcil
Recuperació del catalitzador	Cara	No cal
Estabilitat tèrmica del catalitzador	Baixa	Alta
Temps de vida del catalitzador	Variable	Alta
Activitat	Alta	Variable
Selectivitat	Alta	Menor
Determinació de l'estructura del catalitzador	Possible	Molt difícil
Determinació del mecanisme	Freqüent	Molt difícil
Problemes de difusió	Baixos	Importants

Hi ha diversos processos industrials que utilitzen compostos de metalls de transició com a catalitzadors en fase homogènia. Entre ells destaquen: la polimerització, isomerització i metàtesi d'olefines; la hidrogenació d'olefines, cetones i imines i la carbonilació d'olefines i alcohols.<sup>9</sup> La hidroformilació d'olefines representava, a finals dels 90, el procés industrial de major volum que utilitzava com a catalitzador un complex organometàl·lic en fase homogènia.<sup>10</sup>

<sup>8</sup> Moya, S.A. Conceptos básicos y reacciones fundamentales en catálisis homogénea. Dins Oro, L.A.; Sola, E. (eds.). *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. Zaragoza, 2000. p. 2.

<sup>9</sup> (a) Keim, W. The Impact of Transition Metal-Based Homogeneous Catalysis in Industrial Processes. Dins Graziani, M.; Giongo, M. (eds.). *Fundamental Research in Homogeneous Catalysis*. New York: Plenum Press, 1982. p. 131. ISBN 0-306-41512-7. (b) Parshall, G.W.; Ittel, S.D. *Homogeneous Catalysis*. 2ª edició. New York: Wiley Interscience, 1992. p. 2 -6. ISBN 0-471-53829-9.

<sup>10</sup> Cornils, B.; Herrmann, W.A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. Weinheim: VCH, 1996. p. 19. ISBN 3-527-29286-1.

## 1.2. HIDROFORMILACIÓ.

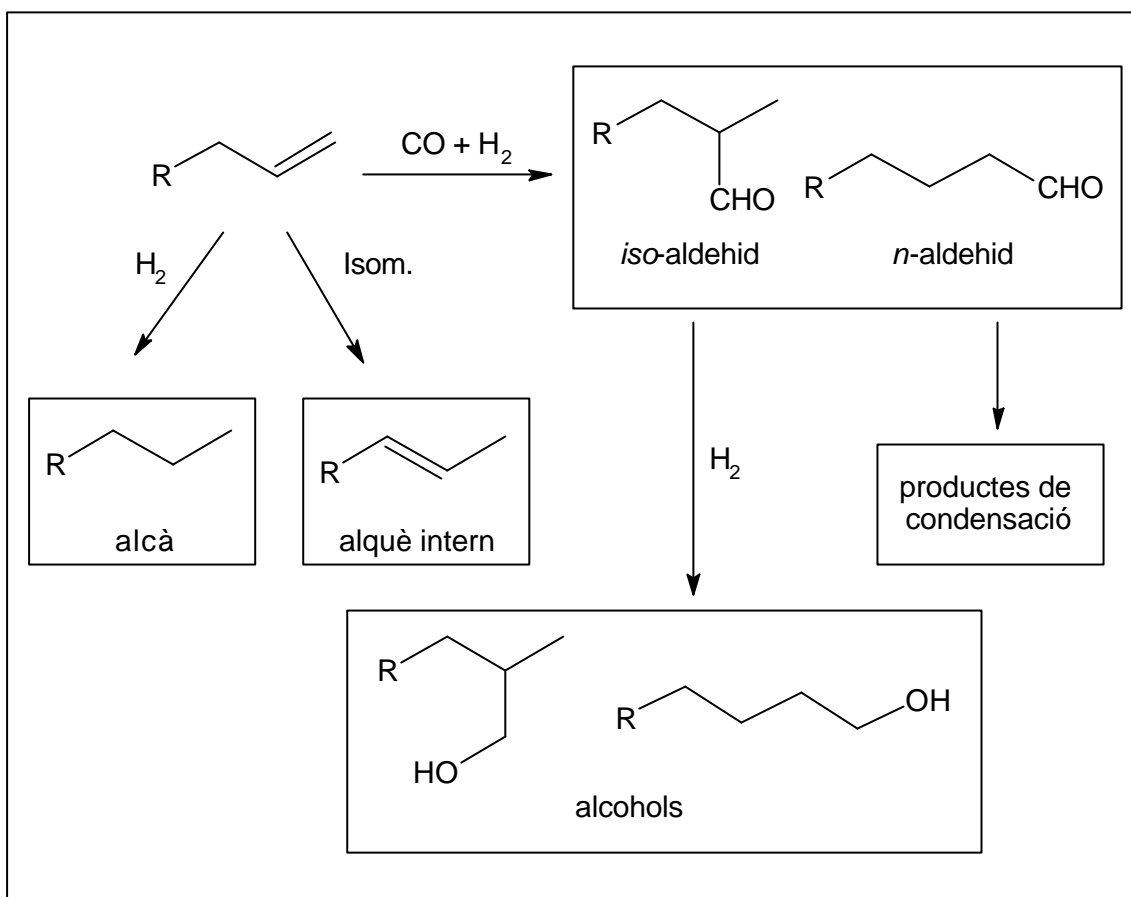
L'any 1938 Otto Roelen treballava a l'empresa Ruhrchemie AG desenvolupant el procés Fischer-Tropsch. En el seu intent d'allargar la cadena dels hidrocarburs produïts, va fer passar una fracció reciclada que contenia etilè, per un catalitzador homogeni d'òxid de cobalt en presència de gas de síntesi. Treballant en aquelles condicions va detectar la presència de propanal entre els productes de reacció. Sovint, quan s'explica aquest fet, es diu que Otto Roelen va descobrir la reacció d'hydroformilació accidentalment, però només la seva gran habilitat el va portar a detectar, aïllar i caracteritzar les petites quantitats d'aldehid format. Únicament la seva clarividència científica li va permetre treure les conclusions correctes dels resultats experimentals inesperats.<sup>11</sup> Inicialment es va pensar que la reacció estava catalitzada heterogèniament per l'òxid de cobalt, però treballs posteriors han revelat que la reacció, en aquelles condicions, estava catalitzada en fase homogènia pel complex  $[\text{CoH}(\text{CO})_4]$ .<sup>12</sup>

La reacció d'hydroformilació permet afegir un hidrogen i un grup formil (d'aquí l'origen del seu nom) als carbonis d'un doble enllaç. D'aquesta manera es genera un aldehid amb un carboni més que l'olefina inicial. En el cas més freqüent d'un 1-alquè es poden obtenir dos alquens diferents, el lineal (o *n*-aldehid) i el ramificat (o *iso*-aldehid). La reacció produeix també alquens interns mitjançant la isomerització i alcans a causa de la hidrogenació de l'olefina. També poden obtenir-se espècies derivades dels aldehyds: alcohols mitjançant la hidrogenació i productes de condensació (*heavy ends*). A l'esquema 1.1 es recullen totes aquestes possibilitats. Com es dedueix de la gran quantitat de productes que poden obtenir-se en aquesta reacció, el control de la quimio i la regioselectivitat és crucial en aquest procés.

---

<sup>11</sup> Frohning, C.D.; Kohlpainter, C.W. Carbon Monoxide and Synthesis Gas Chemistry. Dins Cornils, B.; Herrmann, W.A. (eds.). *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. Weinheim: VCH, 1996. p. 29. ISBN 3-527-29286-1.

<sup>12</sup> Masters, C. *Homogeneous Transition-metal Catalysis*. 1<sup>a</sup> edició. London: Chapman and Hall Ltd., 1981. p. 103. ISBN 0-412-22120-9.



Esquema 1.1.

Malgrat la versatilitat dels aldehids com a precursors d'un bon nombre de compostos, la hidroformilació no va ser considerada una reacció important fins vint anys després del seu descobriment. A meitat dels 50 dos factors van influir decisivament en el desenvolupament industrial del procés. Per una banda el ràpid creixement de la indústria petroquímica va permetre accedir, a un preu baix, a un ventall d'olefines derivades del petroli. Al mateix temps, l'aparició d'almenys dos mercats emergents, el del PVC i el dels detergents, que demandaven alcohols que podien obtenir-se per hidroformilació/hidrogenació, va donar l'empenta definitiva al procés. Aquests dos sectors són encara actualment els consumidors més importants d'alcohols procedents de la hidroformilació, tot i el progressiu canvi del PVC pel PET per motius medi ambientals. En aquell context es van desenvolupar els primers catalitzadors per usar-los industrialment: els sistemes de cobalt sense modificar. La forma d'operar era introduir sals de cobalt, carbonils o fins i tot cobalt metàl·lic, al reactor. Es treballava en unes condicions força dràstiques de pressió (200-350 atmosferes) i temperatura (160-180°C) que, independentment del precursor catalític emprat, portaven a la formació de l'espècie

[CoH(CO)<sub>4</sub>] que dissocia un dels lligands CO per formar l'espècie catalíticament activa. Aquests sistemes presenten diferents desavantatges: mostren una baixa activitat, les condicions de treball són extremes i tenen una baixa quimio i regioselectivitat (s'obté un 15-20% de producte hidrogenat i la proporció *n/iso* és només 4:1).

A principis dels 60, Slaugh i Mullineaux, que treballaven als laboratoris de Shell a Califòrnia, van descobrir que l'addició de fosfines terciàries als sistemes carbonílics de cobalt portava a la formació de complexos del tipus [CoH(CO)<sub>3</sub>(PR<sub>3</sub>)], que no necessitaven una pressió elevada de CO per romandre estables. Aquests complexos eren capaços de catalitzar la conversió d'1-alcens a *n*-alcohols amb una selectivitat propera al 90%.<sup>13</sup> Avui en dia es coneix que l'espècie catalíticament activa del procés és [CoH(CO)<sub>2</sub>(PR<sub>3</sub>)]. Aquests catalitzadors s'anomenen catalitzadors de cobalt modificats. Les condicions de treball són molt més suaus que en el cas dels catalitzadors cobalt/carbonil, 50-100 atmosferes de pressió a una temperatura de 100-180°C. Les limitacions més importants d'aquest procés són la baixa activitat (fins a cinc vegades menor que els sistemes no modificats) i quimioselectivitat (s'obté fins a un 15% d'alcans), deguda, en part, a que l'estequiometria de la reacció requereix l'ús d'una relació molar H<sub>2</sub>/CO=2. Actualment, els catalitzadors de cobalt modificats amb PBU<sub>3</sub> s'usen en la hidroformilació de les olefines preparades en el procés SHOP, per obtenir alcohols de cadena llarga que són emprats en la indústria dels tensioactius.

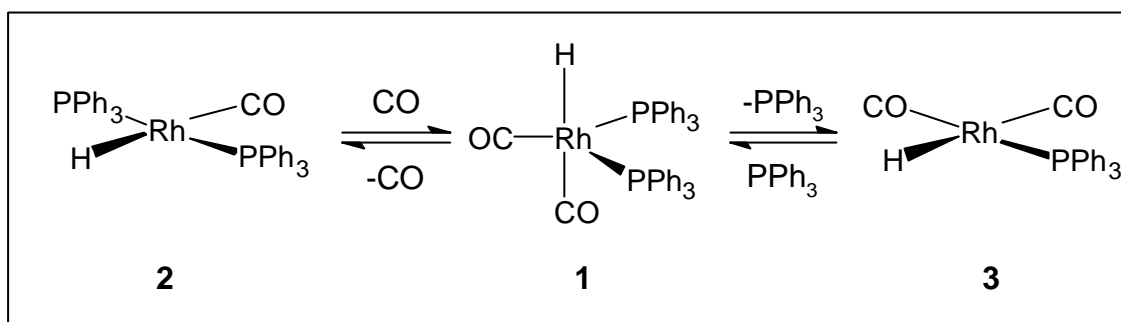
L'altre metall utilitzat àmpliament com a catalitzador en la reacció d'hydroformilació és el rodi. Els catalitzadors basats en aquest metall ja es coneixien a meitats dels 50, quan els de cobalt no modificats començaven a desenvolupar-se. Presentaven una activitat molt superior a la dels sistemes basats en cobalt, però el seu elevat preu (el rodi és més de 1000 vegades més car que el cobalt), així com la mediocre regio- i quimioselectivitat que assolien no feia atractiu el seu ús en processos industrials. Tot això va canviar el 1965, quan Wilkinson va adonar-se de que els complexos de rodi amb lligands fosfina són molt actius i, en condicions suaus, proporcionen una excel·lent regio i quimioselectivitat.<sup>14</sup> Així, els anomenats sistemes de rodi modificats treballen a escala industrial a 15-20 bar i 100-120°C, amb quimioselectivitats >90% i regioselectivitats >96%. La gran activitat dels complexos permet treballar amb concentracions molt petites de metall, la qual cosa compensa l'inconvenient que suposa

<sup>13</sup> (a) Slaugh, L.H.; Mullineaux, R.D. *US Patent* per Shell Oil, 3,239,569 (1966), 260632000. (b) Slaugh, L.H.; Mullineaux, R.D. *US Patent* per Shell Oil, 3,239,570 (1966), 260632000. (c) Slaugh, S.R.; Mullineaux, R.D. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *13*, 469.

<sup>14</sup> Osborn, J.A.; Young, J.F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1965**, 17.



l'elevat preu d'aquest. No és d'estranyar, doncs, que totes les plantes d'hydroformilació que es construeixen en l'actualitat operin amb aquest tipus de catalitzador. A diferència dels sistemes de cobalt, en aquests sistemes poden coexistir diferents espècies catalíticament actives, depenent de les concentracions de  $\text{PPh}_3$  i de la pressió de  $\text{CO}$ . Aquestes espècies tenen diferent activitat i selectivitat front la formació dels aldehids. Així, el control de la reacció requereix un coneixement dels equilibris entre les espècies. L'esquema 1.2 representa, en una aproximació simple, l'equilibri entre les dues espècies actives de 16 electrons **2** i **3**.



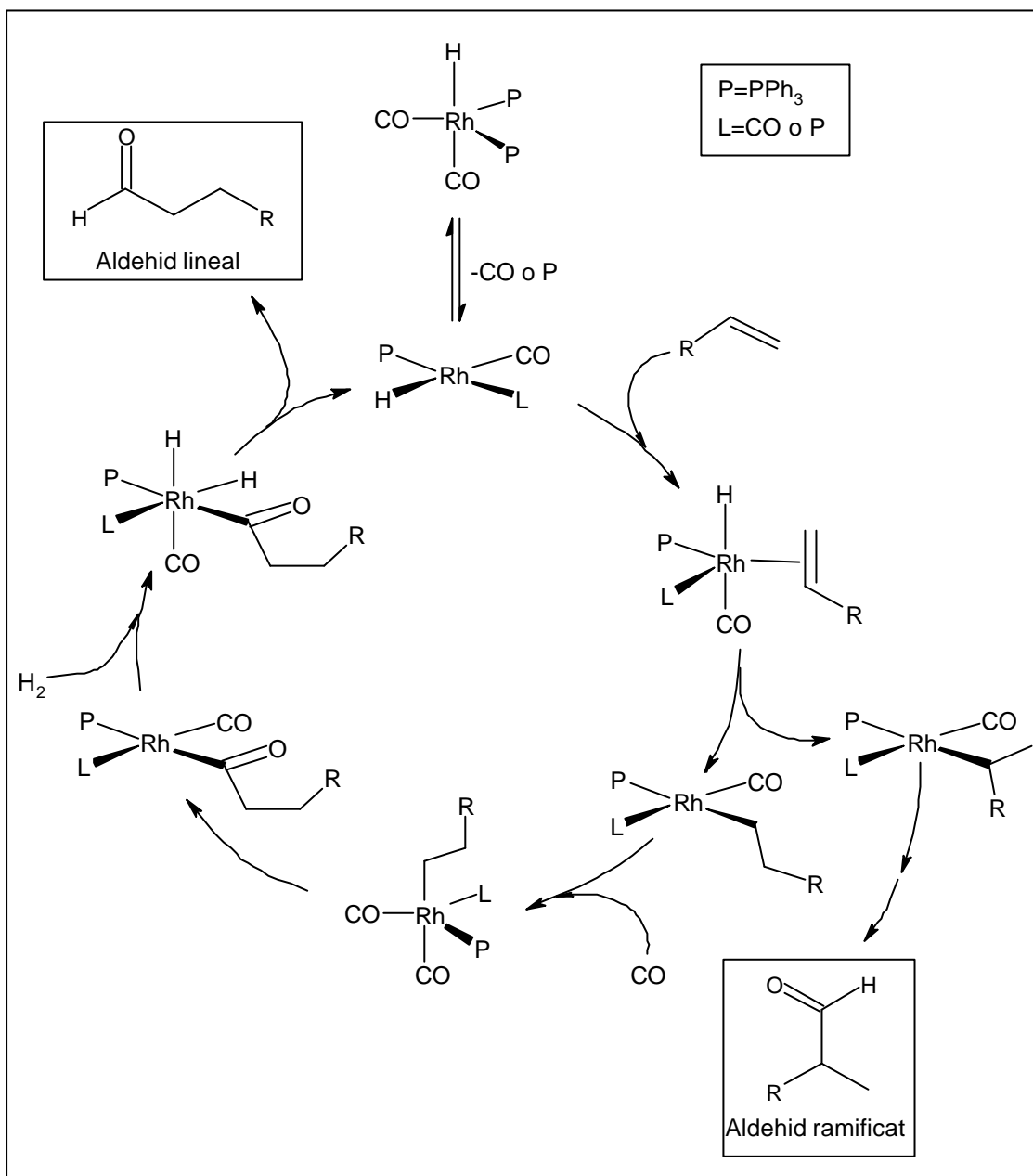
Esquema 1.2.

En condicions d'hydroformilació, i independentment del precursor de rodi utilitzat, es forma sempre l'espècie **1**. Com és d'esperar d'aquests equilibris, la formació de **2** s'afavoreix a pressions baixes de  $\text{CO}$  i concentracions altes de  $\text{PPh}_3$ , mentre que la concentració de **3** augmenta si es disminueix la concentració de  $\text{PPh}_3$  i s'augmenta la  $P_{\text{CO}}$ . Atès que l'espècie **2** és més impedida estèricament que **3**, la primera és menys activa en la hydroformilació d'1-alcuens però, a la vegada, més selectiva en l'aldehid lineal, ja que discrimina millor entre els intermedis lineals i ramificats. Així, per obtenir l'aldehid lineal es requereixen baixes pressions de  $\text{CO}$  i altes concentracions de  $\text{PPh}_3$ . En aquestes condicions, però, la reacció és més lenta i s'observa un lleuger augment del producte d'hydrogenació de l'olefina.<sup>15</sup>

Avui en dia es disposa d'una raonable informació de la hydroformilació d'olefines catalitzada per complexos  $\text{Rh}/\text{PPh}_3$ . A l'esquema 1.3 es mostra el mecanisme acceptat en l'actualitat. Segons aquesta proposta, les dues espècies actives representades en l'esquema 1.2 coexisteixen en la mescla de reacció. Depenent de les condicions de reacció, l'espècie catalíticament activa serà la que conté dues fosfines ( $\text{L}=\text{PPh}_3$ ) o bé la

<sup>15</sup> Bayón, J.C. Carbonilación. Dins Oro, L.A.; Sola, E. (eds.). *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. Zaragoza, 2000. p. 80-82.

que en conté únicament una ( $L=CO$ ), la qual cosa provocarà que es formi major proporció d'un o altre aldehyd. Així, fins a cert punt, és possible modular la regioselectivitat de la reacció desplaçant l'equilibri entre les espècies catalíticament actives, tot i que, sovint, és a expenses de l'activitat i la quimioselectivitat del procés.



Esquema 1.3.

Un avantatge fonamental d'aquests sistemes modificats és la possibilitat de millorar les prestacions dels catalitzadors per una reacció concreta, substituint la  $PPh_3$  per un altre lligand P-donador. Aquest és el motiu pel qual gran part de la investigació actual en la reacció d'hidroformilació es centra en el disseny de nous lligands fosforats. A

continuació, es descriuen alguns exemples de sistemes de Rh modificats que han estat dissenyats per aconseguir millorar diferents aspectes de la reacció, essencialment l'activitat i la regioselectivitat.

Un dels desavantatges més grans de la catàlisi homogènia respecte la heterogènia és la recuperació del catalitzador. Una de les estratègies utilitzades per solucionar aquest problema és treballar en sistemes de dos dissolvents, un d'ells orgànic, que pot ser la mescla de reactius i productes, essent l'altre l'aigua, en la que està dissolt el catalitzador. És possible augmentar la solubilitat del catalitzador en medis aquosos mitjançant modificacions en el lligand fosforat. Ruhrchemie emprà un catalitzador de rodi i la fosfina trisulfonada  $\text{Na}_3[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3)_3]$  (NaTPPTS) per la hidroformilació del propè i l'1-butè.<sup>16</sup> Malauradament aquest sistema no és aplicable a olefines de major pes molecular per la seva reduïda solubilitat en aigua.

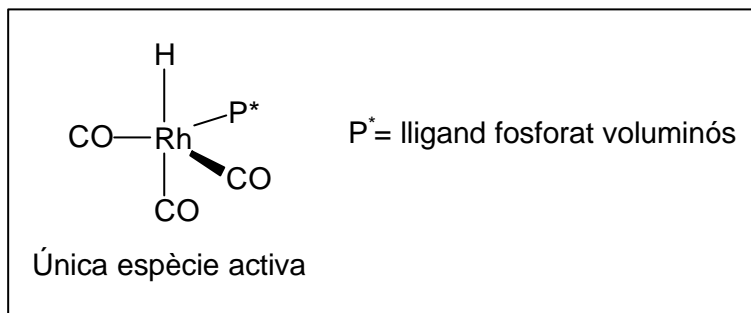
La millora de l'activitat en el cas de les olefines di i trisubstituídes, que són molt menys reactives que els 1-alkens, és un dels altres camps on la millora dels lligands té un paper crucial. A la dècada dels 70, Tolman va classificar els lligands segons paràmetres estèrics (com l'angle cònic  $\theta$ ) i electrònics (com el paràmetre  $\chi$ ) per tal de sistematitzar els efectes que aquests factors tenen en la reacció.<sup>17</sup> Estudis sistemàtics de la hidroformilació d'1-alkens mostren que, quan els efectes electrònics són similars, la relació *n/iso* augmenta amb l'angle cònic del lligand fosforat, però per altra banda la velocitat de la reacció disminueix. Aquesta tendència es trenca quan els lligands tenen angles cònics propers a 180°. En aquests casos, l'activitat augmenta de manera significativa però la regioselectivitat en l'aldehid lineal disminueix. La raó d'aquest comportament és que el volum d'aquests lligands provoca que únicament un d'ells es coordini al metall. D'aquesta manera només existeix una espècie catalíticament activa en les condicions de reacció (esquema 1.4). El tris[*orto-tert*-butilfenil]fosfit és un lligand preparat per Shell amb un angle cònic de 172° i una  $\chi=29$ ,<sup>18</sup> aquestes característiques són ideals per accelerar les reaccions en el cas d'olefines estèricament impedides i és utilitzat per l'empresa Kuraray en la hidroformilació d'una olefina 1,1-disubstituída.<sup>19</sup>

<sup>16</sup> (a) Herrmann, W.A.; Kohlpaintner, C.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1993**, *32*, 1524. (b) Cornils, B.; Herrmann, W.A.; Rasch, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1994**, *33*, 2144.

<sup>17</sup> (a) Tolman, C.A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313. (b) Tolman, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2953.

<sup>18</sup> Jongmsma, T.; Challa, G.; van Leeuwen, P.W.N.M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *421*, 121.

<sup>19</sup> Parshall, G.W.; Ittel, S.D. *Homogeneous Catalysis*. 2ª edició. New York: Wiley Interscience, 1992. p. 126-127. ISBN 0-471-53829-9.



Esquema 1.4.

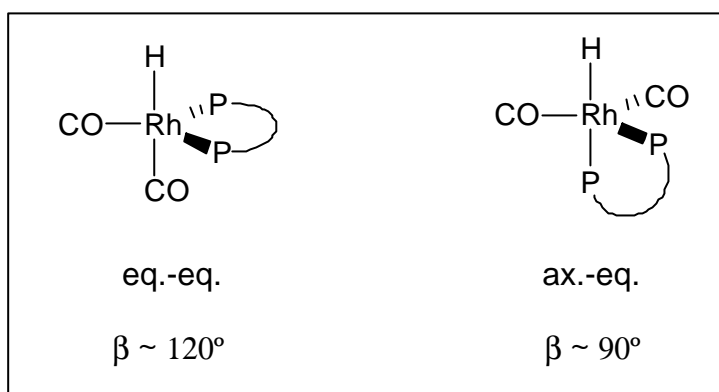
A la dècada dels 70, es comencen a usar lligands bidentats P-donadors com a co-catalitzadors en sistemes de rodi modificats. Amb lligands quelat clàssics, com la dppe i la dppp, s'obtenen uns resultats que no representen cap millora respecte als observats amb les monofosfines.<sup>20</sup> L'any 1987, la síntesi del lligand bidentat Bisbi als laboratoris d'Eastman-Kodak va representar un nou pas endavant en el control de la regioselectivitat de la reacció d'hidroformilació.<sup>21</sup> Utilitzant aquest lligand en la hidroformilació d'1-alkuens s'observen regioselectivitats en l'aldehid lineal superiors a les obtingudes fins a aquell moment. A la dècada dels 90, Casey i Whiteker van introduir el concepte del *natural bite angle* ( $\beta$ ) i el càlcul del rang de flexibilitat de les difosfines, per tal d'intentar explicar l'obtenció d'aquesta inesperada regioselectivitat.<sup>22</sup> Així, s'observa que en la hidroformilació d'1-alkuens amb catalitzadors de rodi, el valor del *natural bite angle* de les diferents difosfines bidentades utilitzades com a co-catalitzadors té una gran influència sobre la regioselectivitat.<sup>23</sup> S'estableix que quan el *natural bite angle* és proper a  $120^\circ$ , la difosfina adopta una disposició equatorial-equatorial en el complex  $\text{RhH}(\text{difosfina})(\text{CO})_2$ , mentre que si el *natural bite angle* és proper a  $90^\circ$  la disposició preferida pel lligand és l'equatorial-axial (esquema 1.5).

<sup>20</sup> (a) Sanger, A.R. *J. Mol. Catal.* **1977/8**, 3, 221. (b) Sanger, A.R.; Schallig, L.R. *J. Mol. Catal.* **1977/8**, 3, 101. (c) Pittman, C.U.; Hirao, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 640.

<sup>21</sup> Devon, T.J.; Phillips, G.W.; Puckette, T.A.; Stavinoha, J.L.; Vanderbilt, J.J. *US Patent* per Eastman-Kodak, 4,694,109 (**1987**), 568454000.

<sup>22</sup> Casey, C.P.; Whiteker, G.T. *Isr. J. Chem.* **1990**, 30, 229.

<sup>23</sup> Casey, C.P.; Whiteker, G.T.; Melville, M.G.; Petrovich, L.M.; Gavney, J.; Powell, D.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5535.



Esquema 1.5.

Els resultats experimentals més significatius es recullen a l'esquema 1.6. Quan s'utilitza la Bisbi ( $\beta = 113^\circ$ , rang flexibilitat =  $92\text{-}155^\circ$ ) com a co-catalitzador en la hidroformilació d'1-hexè s'obté una proporció *n/iso* = 66.5, mentre que usant la dppe ( $\beta = 84^\circ$ ) la proporció cau fins a 2.1. En aquell moment es va postular que l'isòmer de coordinació en el que el lligand ocupa una posició bisequatorial afavoria la formació de l'*n*-alquil complex que acaba donant l'aldehid lineal. Posteriorment, es va intentar racionalitzar la major selectivitat en l'aldehid lineal d'aquest isòmer de coordinació respecte el que conté la difosfina en posicions equatorial-axial, però ni des d'un punt de vista estèric<sup>24</sup> ni des d'un punt de vista electrònic<sup>25</sup> va ser possible donar una explicació satisfactòria a aquest fet.

Paral·lelament al treball de Casey i Whiteker, van Leeuwen i col·laboradors estudien detalladament la influència de petits canvis en els *natural bite angles* de difosfines sobre la regioselectivitat de la reacció d'hydroformilació de l'1-octè.<sup>26,27</sup> Van Leeuwen sintetitza una sèrie de difosfines bidentades a partir del xantè amb *natural bite angles* que oscil·len entre  $102^\circ$  i  $121^\circ$ . Utilitzant la Xantphos ( $\beta = 112^\circ$ , rang flexibilitat =  $97\text{-}135^\circ$ ) s'arriba a obtenir una relació *n/iso* = 57.1 (esquema 1.6). En les mateixes

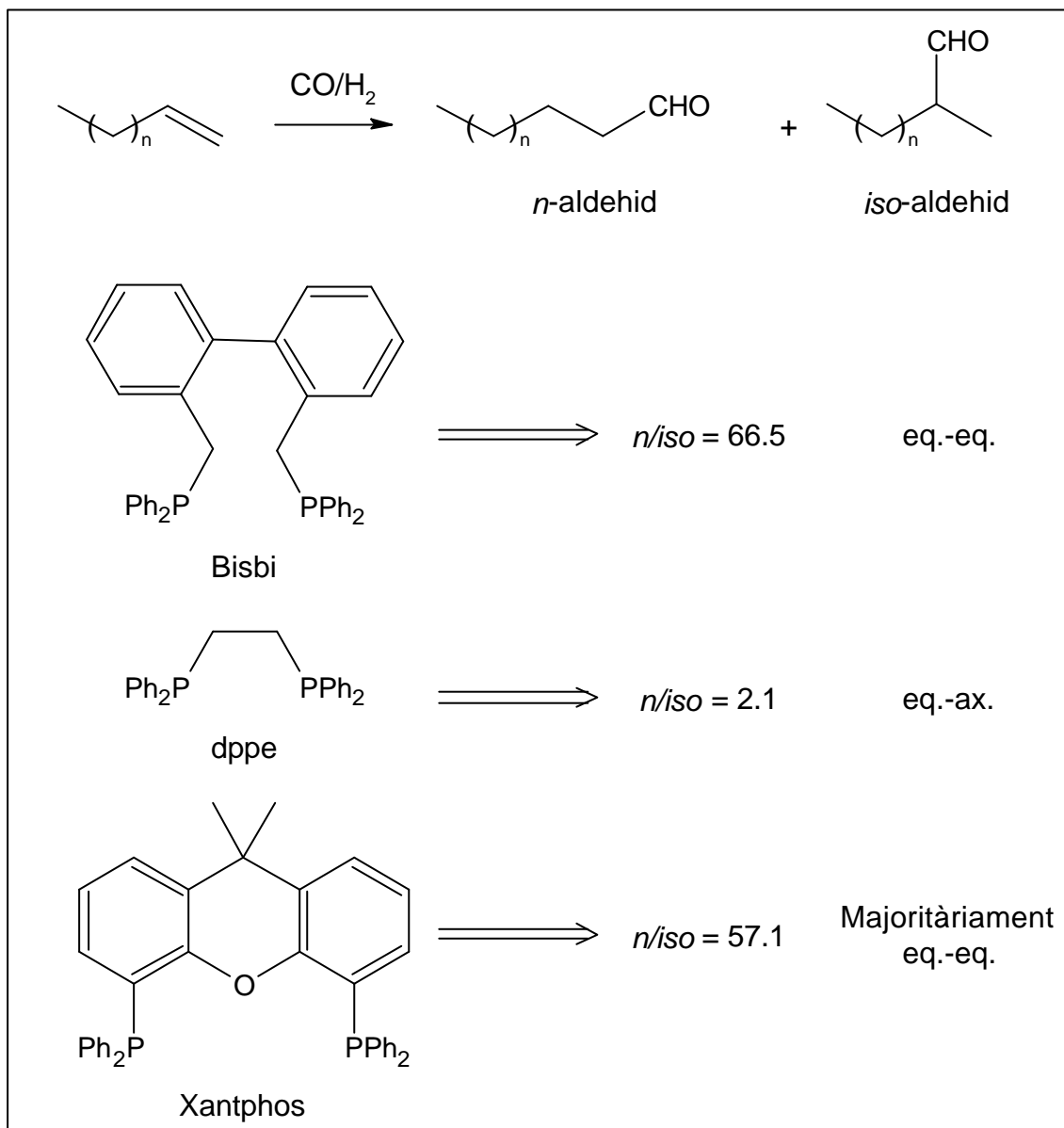
<sup>24</sup> Casey, C.P.; Petrovich, L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6007.

<sup>25</sup> (a) Casey, C.P.; Paulsen, E.L.; Beuttenmueller, E.W.; Proft, B.R.; Petrovich, L.M.; Matter, B.A.; Powell, D.R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11817. (b) Casey, C.P.; Paulsen, E.L.; Beuttenmueller, E.W.; Proft, B.R.; Matter, B.A.; Powell, D.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 63.

<sup>26</sup> (a) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y.E.M.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081. (b) van der Veen, L.A.; Keeven, P.H.; Schoemaker, G.C.; Reek, J.N.H.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Lutz, M.; Spek, A.L. *Organometallics* **2000**, *19*, 872.

<sup>27</sup> van Leeuwen, P.W.N.M.; Casey, C.P.; Whiteker, G.T. Phosphine as ligands. Dins van Leeuwen, P.W.N.M.; Claver, C. (eds.). *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000. p. 87-102. ISBN 0-7923-6551.

condicions de reacció l'activitat de la Xantphos i de la Bisbi és similar, però la primera es mostra més quimioselectiva que la Bisbi, obtenint-se un rendiment global en *n*-aldehid superior, tot i ser lleugerament menys regioselectiva. La diferència entre ambdues difosfines s'atribueix als seus *natural bite angles* i, sobretot, al seu rang de flexibilitat.<sup>28</sup>



Esquema 1.6.

<sup>28</sup> van Leeuwen i col·laboradors han calculat per la Bisbi  $\beta = 123^\circ$  i rang flexibilitat = 101-148°.

En un treball posterior,<sup>29</sup> van Leeuwen sintetitza una sèrie de difosfines basades en l'esquelet de la Xantphos i s'observa una correlació raonable entre la proporció d'aldehid lineal obtingut amb el catalitzador RhH(difosfina)(CO)<sub>2</sub> i el *natural bite angle* de les difosfines, que està en tots els casos al voltant dels 120°. No obstant, mesures espectroscòpiques indiquen que aquestes espècies són mescles de dos estereoisòmers, l'equatorial-equatorial i l'axial-equatorial, en proporcions variables (fins al 40% del segon isòmer). Malgrat això, no s'observa cap efecte d'aquesta distribució d'espècies catalítiques en la regioselectivitat de la reacció d'hydroformilació d'1-alkuens.

En resum, un *natural bite angle* gran porta a relacions *n/iso* elevades i a una proporció important de complexos on la difosfina ocupa posicions bisequatorials. Malgrat aquesta tendència general, una coordinació exclusivament bisequatorial en el complex RhH(difosfina)(CO)<sub>2</sub> no és un requisit indispensable per obtenir linealitats altes, ja que l'isòmer axial-equatorial està present en quantitats apreciables en catalitzadors molt regioselectius. Alguns estudis teòrics han intentat aclarir la relació entre el valor del *natural bite angle* de les difosfines i la selectivitat en l'aldehid lineal.<sup>30</sup> Malgrat no aconseguir trobar una explicació completament satisfactòria, d'aquests estudis es desprèn que el que té una gran influència sobre la regioselectivitat és la geometria del complex de 16 electrons RhH(difosfina)(CO), i no la de l'espècie RhH(difosfina)(CO)<sub>2</sub>. En el complex coordinativament insaturat, una difosfina amb un *natural bite angle* gran dirigeix la coordinació de l'olefina afavorint la posterior formació de l'alquil complex lineal que desembocarà en l'*n*-aldehid, controlant d'aquesta manera la regioselectivitat.

<sup>29</sup> van der Veen, L.A.; Boele, M.D.K.; Bregman, F.R.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Schenk, H.; Bo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11616.

<sup>30</sup> (a) Matsubara, T.; Koga, N.; Ding, Y.; Musaev, D.G.; Morokuma, K. *Organometallics* **1997**, *16*, 1065.  
(b) Gleich, D.; Schmid, R.; Herrmann, W.A. *Organometallics* **1998**, *17*, 4828.

### 1.3. INTERÉS ACTUAL DE LA REACCIÓ D'HIDROFORMILACIÓ.

En les pàgines precedents s'ha fet esment a l'aplicació de la reacció d'hidroformilació a alguns processos industrials de gran volum. Cal destacar, però, que aquesta reacció s'utilitza també per sintetitzar productes en menor quantitat, però amb un major valor afegit, en l'àmbit del que es coneix genèricament com química fina. Alguns exemples de l'aplicació de la reacció en aquesta àrea són la vitamina A, fragàncies, fàrmacs i alguns productes agroquímics.<sup>31</sup>

El present treball s'emmarca dins d'aquest àmbit i es pot considerar dividit en tres parts, cadascuna d'elles corresponent a una de les àrees més actives d'entre les que investiguen la reacció d'hidroformilació en el context de la química fina.

Es dona a continuació un breu resum d'aquests tres camps de recerca, que es desenvolupen més extensament en els apartats següents.

#### **Hidroformilació d'olefines heterofuncionalitzades. Obtenció de *building blocks*.**

La indústria química requereix, sovint, un bon número de productes altament funcionalitzats per utilitzar-los com a *building blocks* en la síntesi d'altres molècules més complexes. Els *building blocks* han de ser assequibles des d'un punt de vista econòmic i en la química moderna, ni els productes, ni el procediment emprat a la seva síntesi, han de ser agressius amb el medi ambient. La síntesi de *building blocks* mitjançant reaccions catalítiques és una possibilitat que s'ha de contemplar, atès que els processos catalítics compleixen els requeriments exigits. En aquesta línia, la hidroformilació d'olefines heterofuncionalitzades té especial interès, ja que els productes obtinguts són aldehids que incorporen en la seva estructura heteroàtoms (majoritàriament oxigen i nitrogen) que poden jugar un paper important alhora de sintetitzar molècules més complicades. Aquesta estratègia es discuteix individualment a continuació ja que centra l'interès d'una part del present treball.

---

<sup>31</sup> (a) Botteghi, C.; Marchetti, M.; Paganelli, S. New Opportunities in Hydroformylation: Selected Syntheses of Intermediates and Fine Chemicals. Dins Beller, M.; Bolm, C.(eds.). *Transition Metals for Organic Synthesis*. Weinheim: WILEY-VCH, 1998. p. 25-48. ISBN 3-527-29501-1. (b) Siegel, H.; Himmele, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1980**, *19*, 178.



## Hidroformilació diastereoselectiva i hidroformilació asimètrica.

Molts dels productes sintetitzats en l'àrea de la química fina són òpticament actius i, per tal de sintetitzar-los, és fonamental tenir un gran control sobre la regioselectivitat però sobretot sobre l'estereoselectivitat del procés. Així, des dels anys 70, la indústria química emprà complexos metàl·lics en la síntesi de productes òpticament actius. La importància d'aquesta àrea ha quedat demostrada recentment amb la concessió del Premi Nobel de Química de l'any 2001 a K. Barry Sharpless, Ryoji Noyori i William S. Knowles pels seus treballs relacionats amb la síntesi de productes òpticament purs.<sup>32</sup> Dues de les estratègies utilitzades habitualment per controlar l'estereoselectivitat són la catàlisi diastereoselectiva i la catàlisi asimètrica. Aquests dos mètodes aplicats a la hidroformilació es tractaran a continuació separatament, atès que centren l'atenció d'una part important d'aquest treball.

### 1.3.1. Hidroformilació d'olefines heterofuncionalitzades. Obtenció de *building blocks*.

Com s'ha vist en els apartats anteriors d'aquesta introducció, el descobriment de nous sistemes catalítics ha permès controlar la selectivitat de la reacció d'hidroformilació d'una forma efectiva, convertint-la en una eina versàtil i important dins la síntesi orgànica. Entre tots els sistemes catalítics destaquen els basats en complexos de rodi i lligands P-donadors. La hidroformilació catalitzada amb aquests complexos transcorre en condicions suaus i és compatible amb la majoria dels grups funcionals presents en les olefines que s'usen com a substrats.<sup>33</sup>

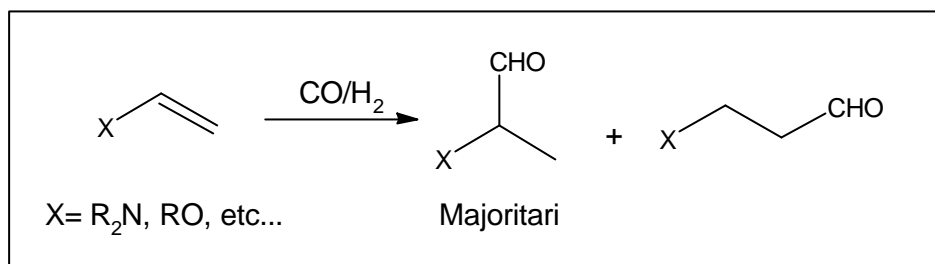
Els heteroàtoms en posició  $\alpha$  respecte a una olefina controlen la regioselectivitat de la reacció, ja que el grup formil acostuma a addicionar-se a l'àtom de carboni contigu a l'heteroàtom, tot i que algunes olefines 1,1-disubstituïdes són una excepció a aquesta regla (esquema 1.7). Les olefines que contenen O o N han estat les més estudiades,<sup>34</sup>

<sup>32</sup> The Nobel Foundation. *Nobel Prize in Chemistry 2001-Press Release* [Fitxer en línia]. Actualització 10 d'octubre de 2001. <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/2001/press.html>. [Consulta: 1 de desembre de 2001].

<sup>33</sup> Castillón, S.; Fernández, E. *Hydroformylation in Organic Synthesis*. Dins van Leeuwen, P.W.N.M.; Claver, C. (eds.). *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000. p. 145. ISBN 0-7923-6551.

<sup>34</sup> Ojima, I. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1011.

però també es coneixen altres exemples amb fluor,<sup>35</sup> -SO<sub>2</sub>Ph,<sup>36</sup> -CF<sub>3</sub><sup>35</sup> o -CN.<sup>37</sup>



**Esquema 1.7.**

Quan el substrat és una olefina al·lílica o homoal·lílica els heteroàtoms més habituals tornen a ser l'oxigen i el nitrogen. Pel seu caràcter nucleòfil, aquests poden reaccionar amb el grup aldehyd format durant la hidroformilació donant lloc al que s'anomena "reaccions tàndem".<sup>38</sup>

En el cas de les olefines O-al·líliques (esquema 1.8) es poden formar acetals cíclics,<sup>39</sup> hemiacetals cíclics<sup>40</sup> i bicíclics,<sup>41</sup> èters d'enol<sup>42</sup> o lactones.<sup>43</sup> Aquesta àmplia gamma de productes dóna una idea de la potencialitat de les "reaccions tàndem" com a eina per la síntesi orgànica.

També en el cas dels substrats N-al·lílics poden formar-se un gran nombre de productes nitrogenats com per exemple O,N-acetals, N,N-acetals, imines i enamines, entre d'altres. Atès que la hidroformilació d'olefines que contenen nitrogen és un dels aspectes tractats en aquesta Tesi Doctoral, es pot trobar una descripció més detallada d'aquests processos als capítols 4 i 5.

<sup>35</sup> Fuchikami, T.; Ojima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3527.

<sup>36</sup> Totland, K.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3328.

<sup>37</sup> Botteghi, C.; Ganzerla, R.; Lenarda, M.; Moretti, G. *J. Mol. Catal.* **1987**, *40*, 129.

<sup>38</sup> Eilbracht, P.; Bärfacker, L.; Buss, C.; Hollmann, C.; Kitsos-Rzychon, B.E.; Kranemann, C.L.; Rische, T.; Roggenbuck, R.; Schmidt, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329.

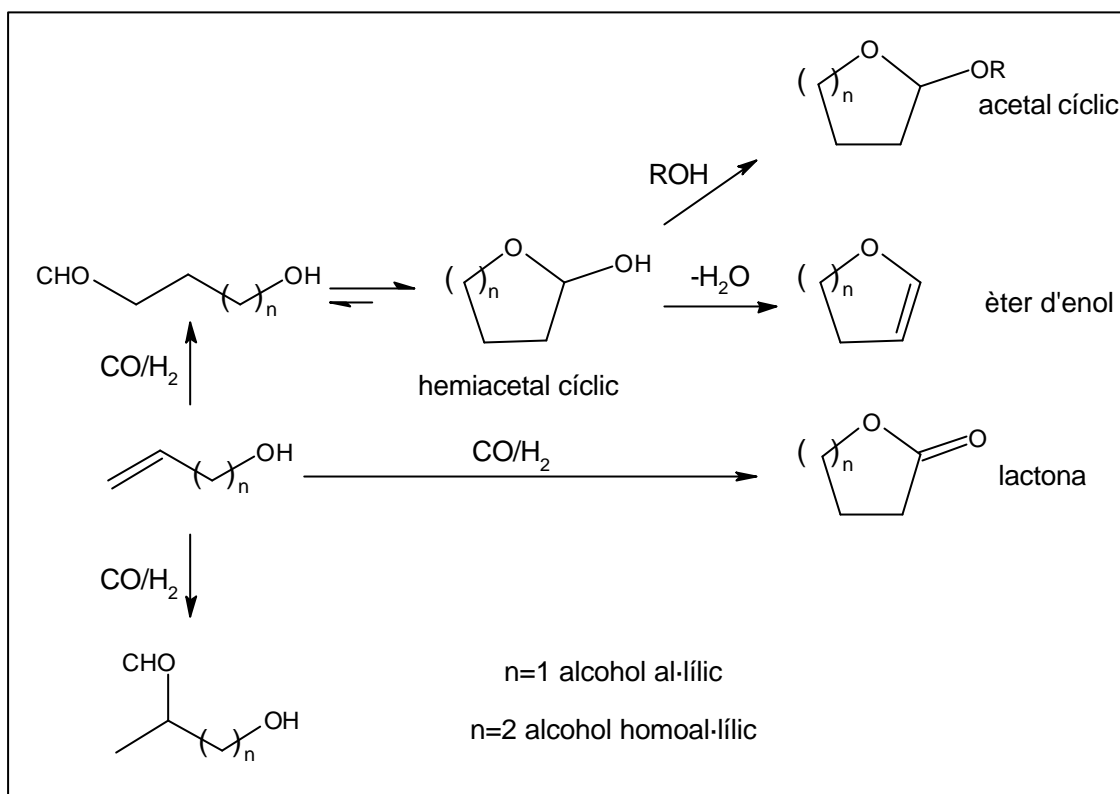
<sup>39</sup> Smith, W.E. *US Patent* per General Electric Co., 4,139,542 (**1979**), 260347800.

<sup>40</sup> Trzeciak, A.M.; Wolszczak, E.; Ziolkowski, J.J. *New J. Chem.* **1996**, *20*, 365.

<sup>41</sup> Sirol, S.; Kalck, Ph. *New J. Chem.* **1997**, *21*, 1129.

<sup>42</sup> Wu, Y.; Zuech, A.E. *US Patent* per Phillips Petroleum Co., 4,246,177 (**1981**), 260345100.

<sup>43</sup> Brunner, M.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7565.

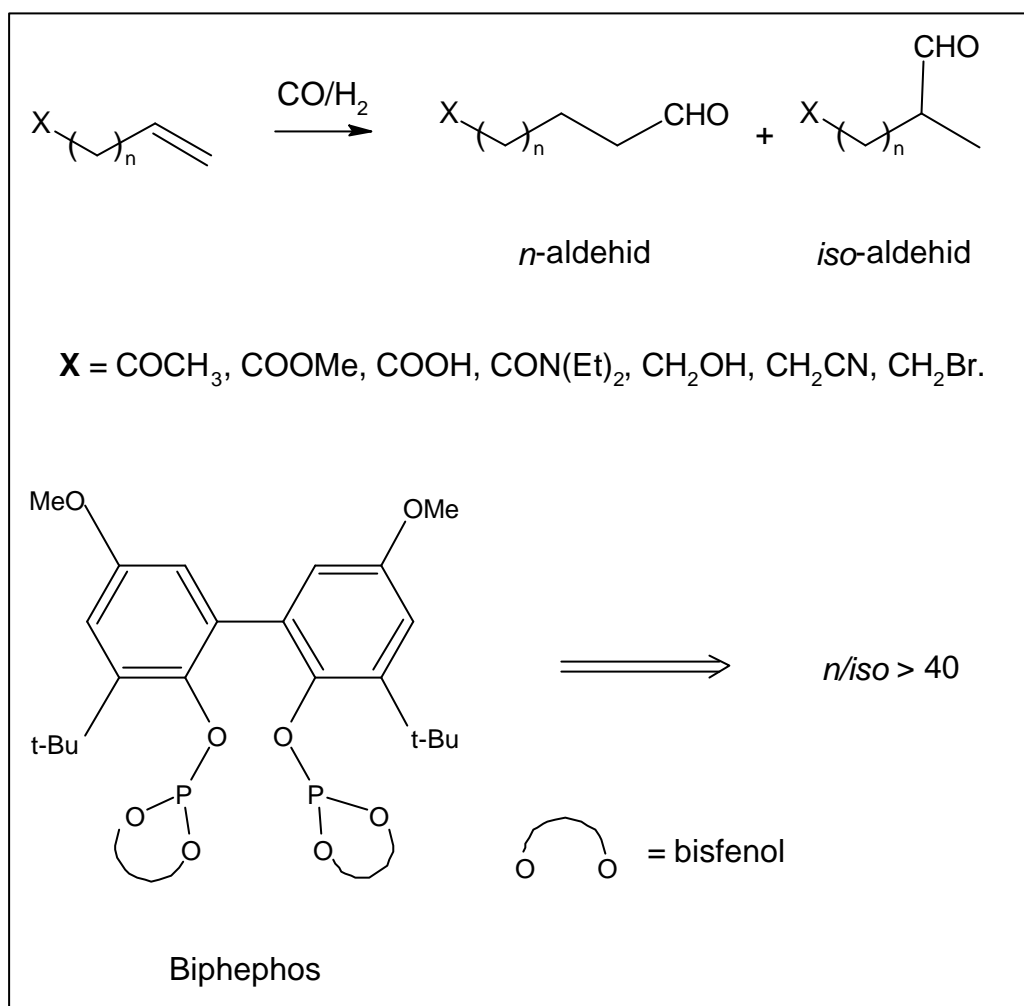


Esquema 1.8.

Mentre que en el cas de les N-vinil o O-vinil olefines la selectivitat està controlada pel substrat, per la qual cosa la majoria de lligands fosforats usats en la hidroformilació condueixen fonamentalment al derivat  $\alpha$ -carbaldehid, en el cas de les olefines al·líliques i homoal·líliques l'heteroàtom no influeix en la regioselectivitat d'una forma tant determinant. Així, en les "reaccions tàndem", tenen especial importància els lligands dissenyats per obtenir regioselectivitats altes. En els últims anys, han aparegut diversos treballs on s'utilitza el difosfit Biphephos per aconseguir una elevada selectivitat en l'aldehid lineal en la hidroformilació d'un bon nombre d'olefines funcionalitzades (esquema 1.9).<sup>44</sup> D'entre tots aquests, destaquen els treballs fets amb substrats que contenen un àtom de nitrogen.<sup>45</sup>

<sup>44</sup> Cuny, G.D.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2066.

<sup>45</sup> Aquests substrats es tracten detalladament als capítols 4 i 5 d'aquesta Tesi Doctoral.



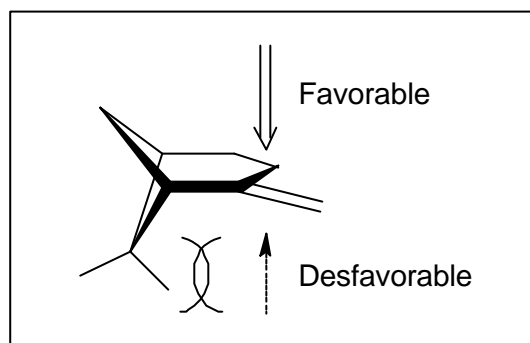
Esquema 1.9.

### 1.3.2. Hidroformilació diastereoselectiva.

La catàlisi diastereoselectiva és un dels mètodes alternatius a la catàlisi asimètrica per sintetitzar productes òpticament purs. Tot i no tractar-se d'un procés de multiplicació de la quiralitat, permet augmentar el nombre de centres estereogènics presents a una molècula, ja que es parteix d'un producte homoquiral per obtenir-ne un altre de diferent amb més centres estereogènics.<sup>46</sup> L'avantatge fonamental d'aquesta estratègia és que no requereix l'ús de catalitzadors quirals, ja que la naturalesa diastereoisomèrica dels intermedis i estats de transició prové de la quiralitat del substrat.

<sup>46</sup>Bayón, J.C. Catàlisis Asimètrica. Dins Oro, L.A.; Sola, E. (eds.). *Fundamentos y aplicaciones de la Catàlisis Homogènea*. Zaragoza, 2000. p. 128.

Les dues cares d'una olefina quiral són de naturalesa diastereotòpica. La discriminació d'aquestes cares durant la reacció d'hidroformilació és possible quan els corresponents estats de transició diastereomòrfics, resultants de l'aproximació del catalitzador, tenen una diferència en termes d'energia lliure d'activació prou gran. Aquesta discriminació es pot assolir mitjançant dues estratègies: un control passiu o un control actiu del substrat.<sup>47</sup> En el primer cas el substrat té una conformació en la qual l'aproximació del catalitzador a una de les cares diastereotòpiques està més bloquejada a causa de les interaccions estèriques repulsives. L'esquema 1.10 il·lustra aquesta estratègia en el cas del (-)- $\beta$ -pinè. En aquesta línia s'han utilitzat diferents substrats quirals entre els que destaquen monoterpens<sup>48</sup> (*de*≈100% pel (-)- $\alpha$ -pinè), derivats glucosídics,<sup>49</sup> alcohols al·lílics<sup>50</sup> i dioxans,<sup>51</sup> entre d'altres.



**Esquema 1.10.**

Per altra banda, quan hi ha un control actiu per part del substrat, la interacció atractiva entre un grup funcional adient del substrat i el catalitzador pot controlar l'estereoquímica del procés. Aquesta interacció provoca una trajectòria intramolecular del catalitzador quan s'acosta a l'alquè i, consegüentment, la reacció catalítica té lloc a través d'un estat de transició cíclic que acostuma a estar altament ordenat i, per aquesta raó, pot induir alts nivells d'estereoselectivitat. Aquest grup funcional ha de tenir unes característiques específiques per controlar d'una forma efectiva la diastereoselectivitat:

<sup>47</sup> Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* **2001**, *1*, 1.

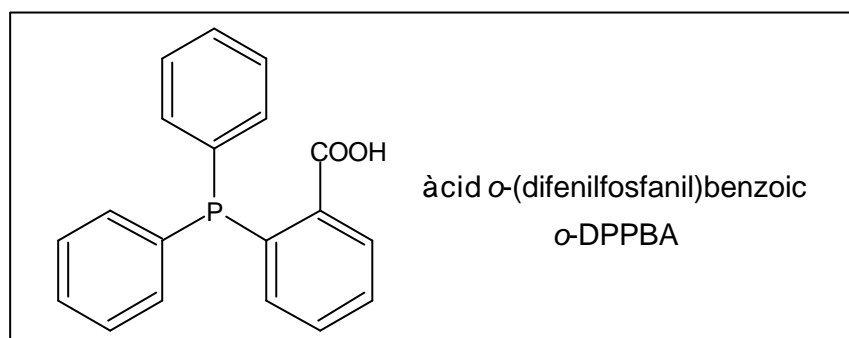
<sup>48</sup> (a) Sirol, S.; Kalck, P. *New J. Chem.* **1997**, *21*, 1129. (b) Azzaroni, F.; Biscarini, P.; Bordoni, S.; Longoni, G.; Venturini, E. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *508*, 59.

<sup>49</sup> (a) Fernández, E.; Ruiz, A.; Claver, C.; Castellón, S.; Polo, A.; Piniella, J.F.; Alvarez-Larena, A. *Organometallics* **1998**, *17*, 2857. (b) Takahashi, T.; Ebata, S.; Yamada, H. *Synlett* **1998**, 381.

<sup>50</sup> Doi, T.; Komatsu, H.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6877.

<sup>51</sup> (a) Breit, B.; Zahn, S.K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1901. (b) Leighton, J.L.; O'Neil, D.N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11118. (c) Sarraf, T.S.; Leighton, J.L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6423.

per una banda ha de competir eficientment amb el monòxid de carboni com a lligand i per l'altra s'ha de coordinar al metall d'una forma reversible per tal de possibilitar que la reacció tingui lloc catalíticament. Les amines<sup>52</sup> i, especialment, les fosfines<sup>53</sup> i els fosfits<sup>54</sup> s'han mostrat molt efectius alhora de dirigir l'estereoquímica d'aquestes reaccions. D'entre tots aquests grups funcionals, anomenats *CDG*,<sup>55</sup> destaca especialment l' *orto*-(difenilfosfanil)benzoat (*o*-DPPB) (esquema 1.11). La reacció d'esterificació d'aquest àcid amb alcohols és molt simple, per la qual cosa pot incorporar-se d'una forma senzilla a un bon nombre de substrats.<sup>56</sup>



**Esquema 1.11.**

Amb aquesta estratègia s'han obtingut excel·lents resultats, freqüentment *de* superiors al 90%, en la hidroformilació diastereoselectiva d'esters d'alcohols al·lílics i homoal·lílics assistida per l'*o*-DPPB (esquema 1.12).<sup>57</sup>

<sup>52</sup> (a) Krafft, M.E.; Yu, X.Y.; Milezanowsky, S.E.; Donnelly, K.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9215. (b) Krafft, M.E.; Wilson, L.J.; Onan, K.D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6421. (c) Krafft, M.E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 539. (d) Anastasiou, D.; Jackson, R.W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4795. (e) Krafft, M.E.; Yu, X.Y.; Wilson, L.J. *Organometallics* **1998**, *17*, 2076.

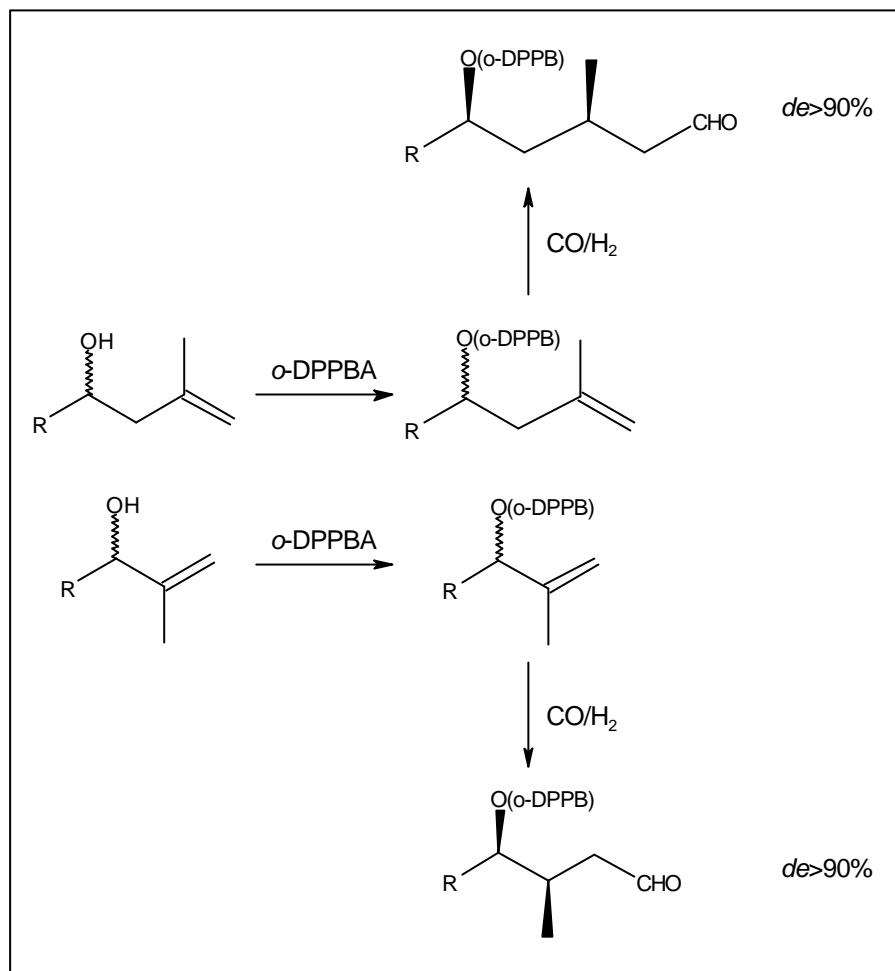
<sup>53</sup> Jackson, W.R.; Perlmutter, P.; Suh, G.-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 724. (b) Jackson, W.R.; Perlmutter, P.; Suh, G.-H.; Tasdelen, E.E. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 951. (c) Jackson, W.R.; Perlmutter, P.; Tasdelen, E.E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2461.

<sup>54</sup> (a) Jackson, W.R.; Perlmutter, P.; Tasdelen, E.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 763. (b) Jackson, W.R.; Moffat, M.R.; Perlmutter, P.; Tasdelen, E.E. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 823.

<sup>55</sup> En anglès *catalyst directing group*.

<sup>56</sup> Breit, B. *Liebigs Ann. Recueil* **1997**, 1841.

<sup>57</sup> (a) Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 2835. (b) Breit, B. *Chem. Commun.* **1997**, 591. (c) Breit, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *6*, 1123. (d) Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1519.



Esquema 1.12.

### 1.3.3. Hidroformilació asimètrica.

La catàlisi asimètrica és el mètode ideal per a la síntesi de productes òpticament actius. Aquesta estratègia sintètica és un procés de multiplicació de la quiralitat, ja que suposa l'obtenció d'un nombre elevat de molècules de producte homoquiral, a partir d'una sola de catalitzador òpticament pur. L'eficiència de la multiplicació de la quiralitat pot ser en principi infinita, encara que en condicions reals està limitada per l'estabilitat i activitat del catalitzador.<sup>58</sup> La reacció d'hidroformilació asimètrica es considera una potent eina sintètica ja que permet obtenir aldehyds òpticament purs a partir d'olefines proquirals. Aquests aldehyds poden transformar-se en diferents grups funcionals donant lloc a un ampli ventall de productes òpticament actius.

<sup>58</sup> (a) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. New York: VCH Publishers, 1993. ISBN 1-56081-532-9. (b) Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Berlin: Springer, 1999. ISBN 3-540-64336-2.

Un exemple clàssic de l'aplicació d'aquesta reacció és la síntesi d'àcids 2-arylpropanoics enantiomèricament purs a partir de vinilarens.<sup>59</sup> Aquests àcids són antiinflamatoris no esteroïdals (NSAID), exemples dels quals són el *Naproxen* i l'*Ibuprofen*. L'estirè és el compost més simple d'aquesta família i s'utilitza sovint com a model per assajar nous catalitzadors d'hydroformilació asimètrica.

En els últims 30 anys, la reacció d'hydroformilació asimètrica d'olefines ha estat àmpliament estudiada. Els primers treballs utilitzaven fosfines monodentades quirals com a co-catalitzadors, la qual cosa era una extensió lògica dels estudis dels sistemes de rodi modificats, però els resultats no van ser els esperats.<sup>60</sup> Quasi paral·lelament, van publicar-se alguns resultats utilitzant catalitzadors de Pt-SnCl<sub>2</sub> amb difosfines quirals clàssiques (bdpp, chiraphos, diop). Va observar-se que en la majoria dels casos, els sistemes de Pt-Sn es mostraven més enantioselectius que els de Rh. Per aquesta raó, en els següents anys, bona part dels esforços van centrar-se en l'estudi d'aquests tipus de catalitzadors de Pt. Malgrat que s'ha arribat a assolir una enantioselectivitat del 90% en la hydroformilació de l'estirè amb els sistemes de Pt-SnCl<sub>2</sub>,<sup>61</sup> aquests catalitzadors són menys actius i regioselectius en l'aldehid ramificat que els de rodi i presenten importants problemes de quimioselectivitat, a causa de la formació de quantitats considerables del producte d'hydrogenació de l'olefina.

A la dècada dels 80, es produeix un esdeveniment crucial en el desenvolupament de la catàlisi asimètrica en general i de la hydroformilació asimètrica en particular. Noyori i col·laboradors utilitzen molècules amb quiralitat axial o atropisomeria com a lligands en catàlisi asimètrica.<sup>62</sup> D'entre aquests lligands en destaquen dues famílies, les molècules derivades del fragment bifenílic substituït i les derivades del fragment binafílic.

Dins dels lligands atropisomèrics derivats del fragment bifenílic es troben els substituïts en les posicions 2 i 6 de cada anell (esquema 1.13), en els quals s'impedeix la rotació al voltant de l'enllaç entre els anells aromàtics, per la qual cosa és possible separar els dos enantiòmers. Tot i que aquests lligands s'han utilitzat amb èxit com a co-

<sup>59</sup> Botteghi, C.; Paganelli, S.; Schionato, A.; Marchetti, M. *Chirality* **1991**, *3*, 355.

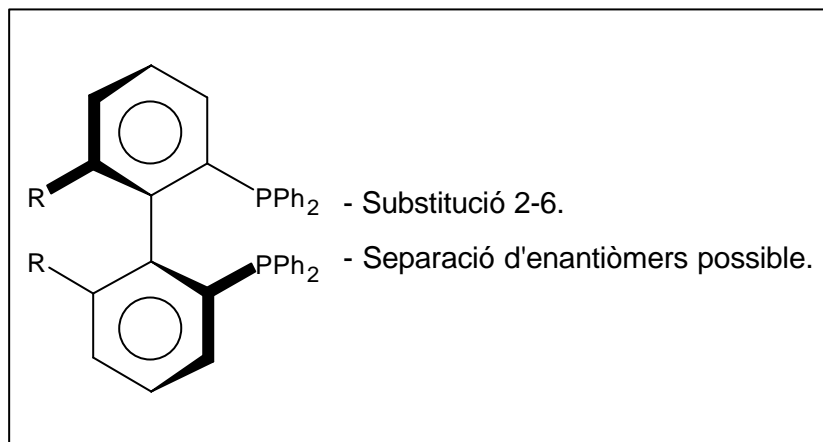
<sup>60</sup> (a) Ogata, I.; Ikeda, Y. *Chem. Lett.* **1972**, *6*, 487. (b) Tanaka, M.; Watanabe, Y.; Mitsudo, T.A.; Yamamoto, K.; Takegami, Y. *Chem. Lett.* **1972**, *6*, 483.

<sup>61</sup> (a) Stille, J.K.; Su, H.; Brechot, P.; Parrinello, G.; Hegedus, L.S. *Organometallics* **1991**, *10*, 1183. (b) Consiglio, G.; Nefkens, S.C.A.; Borer, A. *Organometallics* **1991**, *10*, 2046.

<sup>62</sup> Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.



catalitzadors en la reacció d'hidrogenació d'olefines,<sup>63</sup> hi ha molt pocs exemples del seu ús en la reacció d'hidroformilació i els resultats obtinguts són modestos ( $ee < 34\%$ ).<sup>64</sup>



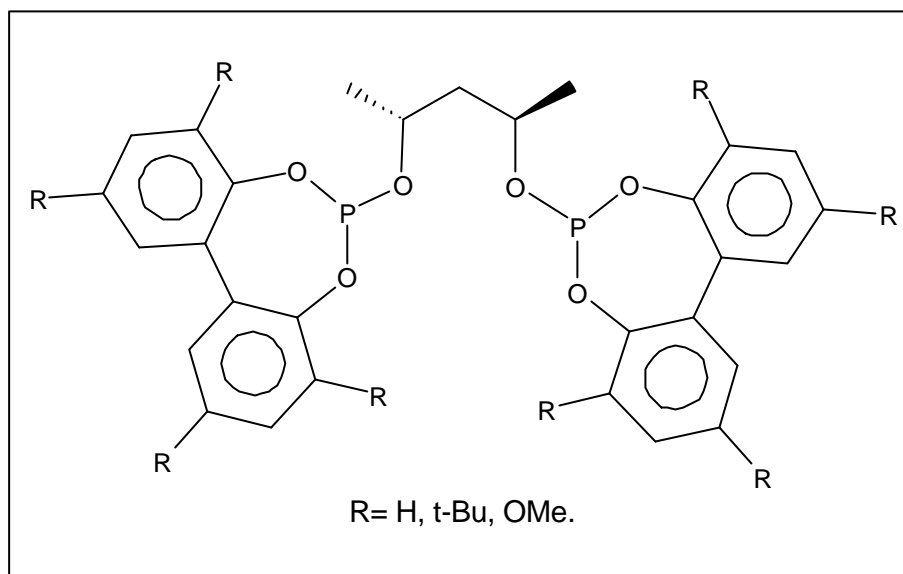
**Esquema 1.13.**

Un cas singular en l'ús dels fragments bifenílics és aquell en el que la posició 6 no està substituïda. En aquestes molècules la rotació no està totalment impedita i, per tant, no es poden separar els dos enantiòmers. Malgrat això, s'han emprat aquests fragments conjuntament amb centres estereogènics clàssics, per produir lligands amb elevada capacitat enantiodiferenciadora. Aparentment, el centre estereogènic clàssic afavoreix un dels rotàmers del fragment biarílic un cop la conformació queda fixada per la complexació del lligand. Un exemple conegut d'aquest tipus de lligands són els difosfites preparats per Union Carbide (esquema 1.14) per a la hidroformilació asimètrica d'olefines amb complexos de rodi.<sup>65</sup> Amb aquests lligands s'obtenen excel·lents quimio i regioselectivitats (pròpies dels complexos de rodi) i excessos enantiomèrics superiors al 90% en la hidroformilació d'estirè. Malgrat la millora assolida per aquest catalitzador respecte els catalitzadors de Pt-SnCl<sub>2</sub> pel que fa a l'activitat i la quimioselectivitat, quan s'estén l'estudi a altres substrats (com 1-hexè o acetat de vinil) els excessos enantiomèrics no superen el 50%.

<sup>63</sup> (a) Miyashita, A.; Karino, H.; Shimamura, J.; Chiba, T.; Nagano, K.; Nohira, H.; Takaya, H. *Chem. Lett.* **1989**, 1849. (b) Heiser, B.; Broger, E.A.; Cramer, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 51. (c) Chiba, T.; Miyashita, A.; Nohira, H.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4745. (d) Murata, M.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Synlett*, **1991**, 827.

<sup>64</sup> (a) Eckl, R.W.; Primerier, T.; Herrmann, W.A. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 532, 243. (b) Rampf, F.A.; Splieger, M.; Herrmann, W.A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 582, 204.

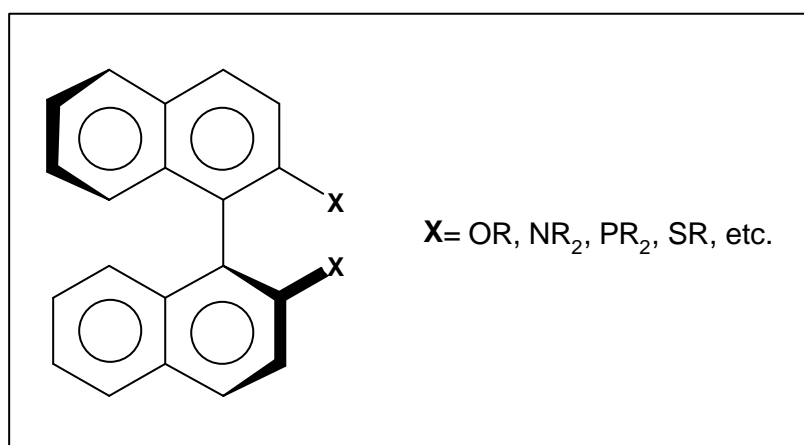
<sup>65</sup> (a) Babin, J.E.; Whiteker, G.T. *PCT Int. Appl.* per Union Carbide, 9,303,839 (**1993**), B01J031-24. (b) Babin, J.E.; Whiteker, G.T. *US Patent* per Union Carbide, 5,360,938 (**1994**), 568449000.



Esquema 1.14.

Una versió més recent d'aquest tipus de catalitzadors és la sintetitzada per Claver i col., on el centre estereogènic clàssic prové d'un esquelet de D-glucò-furanosa.<sup>66</sup> S'obtenen *ee* propers al 90% i excel·lents químic i regioselectivitats en la hidroformilació de l'estirè, així com d'altres vinilarens.

La segona família de lligands atropoisomèrics són els que contenen un fragment binaftílic. Dintre d'aquesta família els més emprats són els substituïts en les posicions 2,2' per grups donadors (esquema 1.15).



Esquema 1.15.

<sup>66</sup> (a) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Ruiz, A.; Castellón, S.; Claver, C. *Chem. Commun.* **2000**, 1607. (b) Pàmies, O.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1097.

Aquestes molècules s'han emprat amb èxit com a auxiliars quirals en síntesi estequiomètrica<sup>67</sup> i també en diferents reaccions catalítiques, com la hidrogenació d'olefines funcionalitzades<sup>68</sup> i de cetones,<sup>69</sup> la hidroboració,<sup>70</sup> la hidrosililació<sup>71</sup> i la isomerització,<sup>72</sup> per esmentar-ne algunes.

Els primers lligands d'aquesta família no van aportar una millora significativa a la hidroformilació asimètrica d'olefines. S'obtenien resultats discrets que no superaven els descrits fins aquell moment. Així, amb la Binap (x=PPh<sub>2</sub> a l'esquema 1.15) s'arribava fins a un 70% d'*ee* amb sistemes de Pt-SnCl<sub>2</sub>, mentre que amb catalitzadors de rodi s'obtenien resultats molt pitjors (*ee*<10%).<sup>73</sup>

L'any 1993 es descriu la síntesi del lligand heterobidentat Binaphos (esquema 1.16) i la seva aplicació en la reacció d'hidroformilació asimètrica d'olefines.<sup>74</sup> Els resultats observats amb aquest lligand atropoisomèric amb dos fragments binafílics són els millors obtinguts fins al moment en la hidroformilació asimètrica de vinilarens, ja que en molts casos es supera el 90% d'excés enantiomèric, mantenint excel·lents químic i regioselectivitats. Posteriorment, s'ha comprovat la gran versatilitat del sistema catalític format, ja que s'obtenen valors d'*ee* força elevats utilitzant una ampla gamma d'olefines funcionalitzades com a substrats.<sup>75</sup>

<sup>67</sup> Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis*, **1992**, 503.

<sup>68</sup> Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134.

<sup>69</sup> Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629.

<sup>70</sup> (a) Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426. (b) Sato, M.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 231. (c) Zhang, J.; Lou, B.; Guo, G.; Dai, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1670. (d) Brown, J.M.; Lloyd-Jones, G.C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 869.

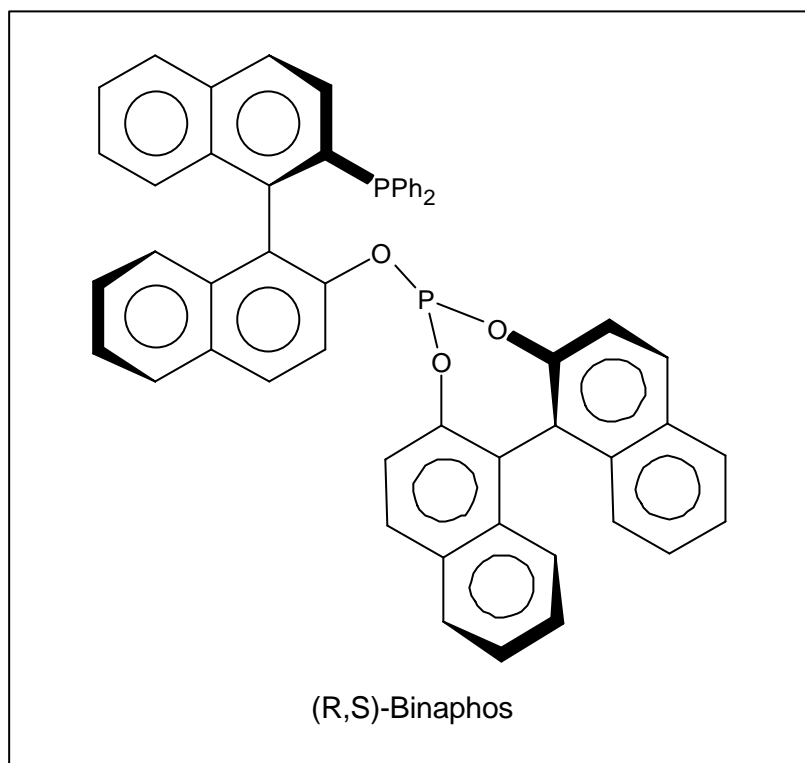
<sup>71</sup> (a) Uozumi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Soc. Chem.* **1991**, *113*, 9887. (b) Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *J. Am. Soc. Chem.* **1988**, *110*, 5579.

<sup>72</sup> Akutagawa, S.; Tani, K. Asymmetric Isomerization of Allylamines. Dins Ojima, I. (ed.) *Catalytic Asymmetric Synthesis*. New York: VCH Publishers, 1993. p. 41-61. ISBN 1-56081-532-9.

<sup>73</sup> (a) Doyle, M.M.; Jackson, W.R.; Perlmutter, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5357. (b) Kollár, L.; Sándor, P.; Szalontai, G. *J. Mol. Catal.* **1991**, *67*, 191.

<sup>74</sup> Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033.

<sup>75</sup> (a) Nozaki, K.; Sakai, N.; Nanno, T.; Higashijima, T.; Mano, S.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4413. (b) Nozaki, K.; Takaya, H.; Hiyama, H. *Top. Catal.* **1998**, *4*, 175. (c) Horiuchi, T.; Ohta, T.; Shirakawa, E.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4285.



**Esquema 1.16.**

---

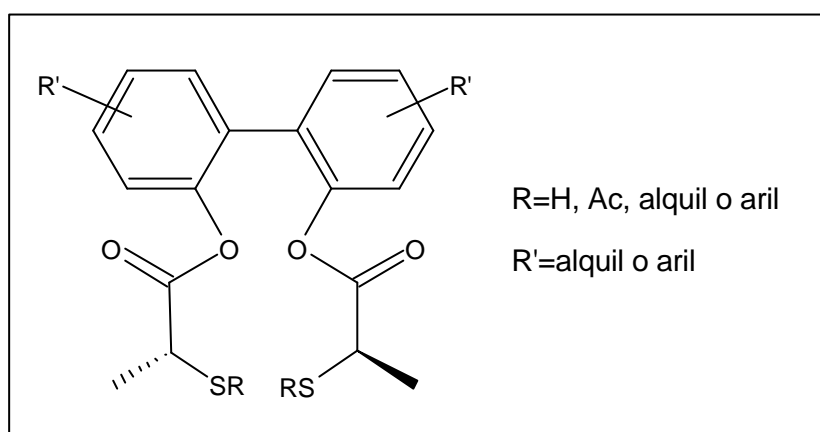
# Capítol 2

Objectius

---

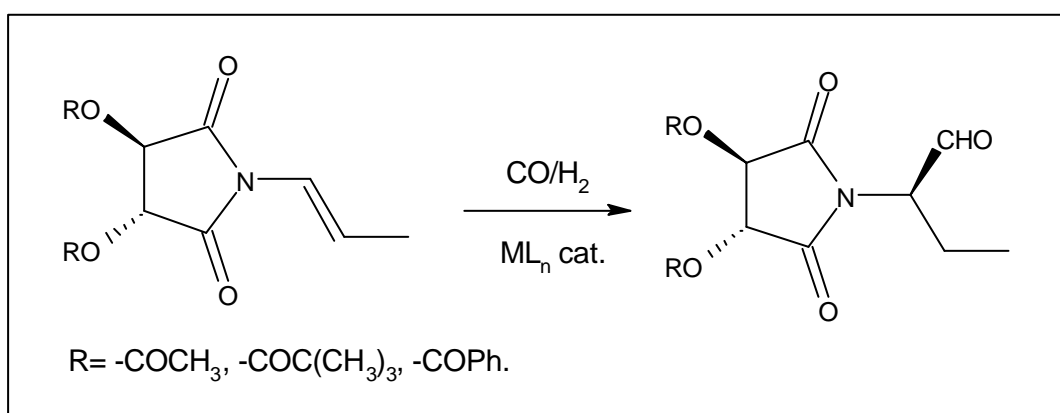
Aquest treball està dividit en tres parts, cadascuna d'elles amb un objectiu diferenciat. El nexa comú de tots ells es la utilització de la reacció d'hydroformilació com una eina sintètica útil en la producció d'intermedis funcionalitzats amb un alt valor afegit, és a dir, en l'aplicació de la reacció d'hydroformilació en química fina.

El primer objectiu és la síntesi de lligands S-donadors homoquirals per a la hydroformilació enantioselectiva. Aquests lligands estan basats en un esquelet biarílic modificat per dos fragments derivats de l'àcid L-(-)-làctic. En un dels casos, l'esquelet biarílic prové d'un binaftol, per la qual cosa incorpora un fragment atropoisomèric:



Els tiols (R= H) o tioacetats (R= Ac) permeten generar lligands ditiolat dianionics mitjançant neutralització i hidròlisi respectivament, mentre que els ditiòeters (R= alquil o aril) es comporten com a lligands bidentats neutres.

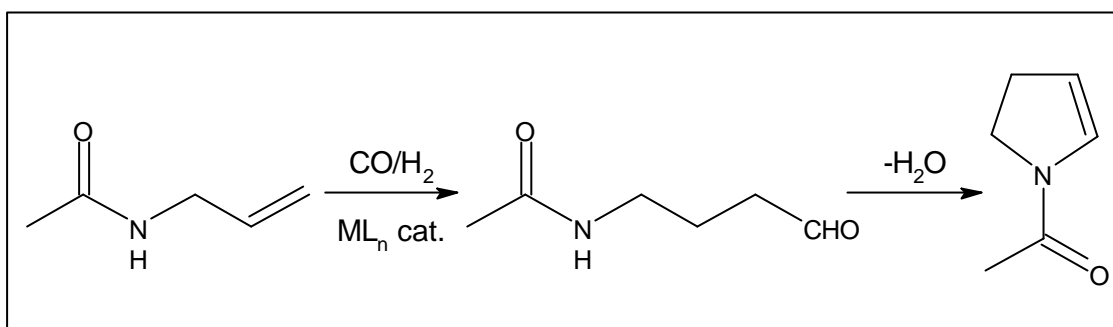
El segon objectiu consisteix en l'estudi de l'estereoselectivitat de la reacció d'hydroformilació de derivats de l'N-1-propeniltartarimida.



Al capítol 4 es descriu la síntesi d'aquests substrats homoquirals a partir de l'N-al·lilamina i de l'àcid L-(-)-tartàric així com la seva hydroformilació. L'obtenció

diastereoselectiva dels aldehids com productes d'aquesta reacció d'hydroformilació, sense la utilització necessàriament de catalitzadors quirals, seguida de l'oxidació de l'aldehid i la desprotecció de l'amina, suposaria una ruta per a l'obtenció d' $\alpha$ -aminoàcids homoquirals.

El tercer objectiu és la síntesi de l'*N*-acetil-2-pirrolina mitjançant la hydroformilació de l'*N*-al·lilacetamida.



L'*N*-acetil-2-pirrolina és un intermedi important en la síntesi de diverses molècules amb activitat biològica, fonamentalment de la família dels alcaloides. A la literatura científica no hi ha descrit cap mètode eficient per a la síntesi de l'*N*-acetil-2-pirrolina. L'obtenció d'aquest heterocicle a partir de reactius accessibles, com l'*N*-al·lilamina, CO i H<sub>2</sub>, mitjançant una ruta catalítica i d'excel·lent economia atòmica, es troba descrita al capítol 5.