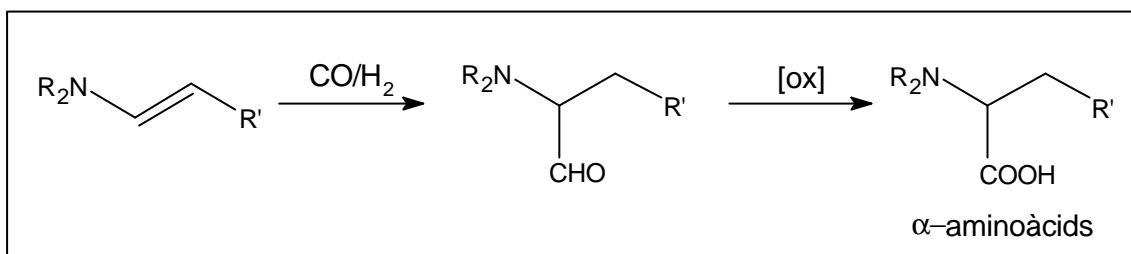

Capítol 4

Hidroformilació
diastereoselectiva
d'N-1-propenilimides

4.1. SÍNTESI D'N-1-PROPENILTARTARIMIDES COM A SUBSTRATS.

4.1.1. Descripció general.

A causa del paper fonamental dels α -aminoàcids en tots els éssers vius, l'obtenció d'aquest tipus de compostos ha estat un dels objectius importants de la síntesi orgànica.¹ El disseny de noves rutes per a la preparació d'aminoàcids naturals, així com d'altres aminoàcids, que no es troben a la natura, però que mostren activitat biològica, ha estat un camp especialment fèrtil en les darreres dècades.² Una estratègia descrita per sintetitzar α -aminoàcids és la hidroformilació selectiva d'N-vinil derivats i la posterior oxidació dels aldehyds obtinguts (esquema 4.1).³



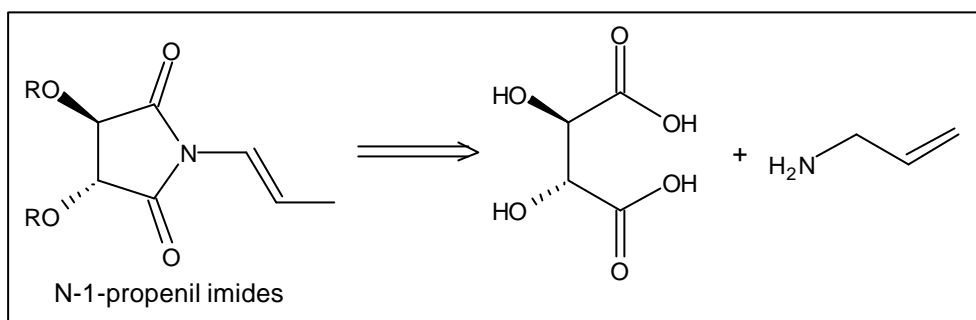
Esquema 4.1.

Per obtenir l'aminoàcid enantiomèricament pur hi ha diverses possibilitats. Probablement la més atractiva és fer-ho mitjançant un catalitzador asimètric que doni lloc selectivament a l'enantiòmer desitjat. Un altre possibilitat és utilitzar substrats homoquirals ja que la reacció catalítica pot transcórrer d'una forma diastereoselectiva sense la necessitat de catalitzadors quirals. Per tal que aquesta estratègia sigui atractiva sintèticament cal partir de productes abundants del fons quiral (*chiral pool*). En aquest treball s'han sintetitzat una família d'N-1-propenilimides quirals a partir de l'àcid L-(-)-tartàric i l'N-al·lilamina, que són dos molècules assequibles i de baix cost, per utilitzar-les posteriorment com a substrats en la reacció d'hidroformilació (esquema 4.2).

¹ Severin, K.; Bergs, R.; Beck, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1634.

² (a) Dondoni, A.; Marra, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4395. (b) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *1*, 1. (c) O'Donnell, M.J.; Wu, S.; Huffman, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507.

³ (a) Botteghi, C.; Ganzerla, R.; Lenarda, M.; Moretti, G. *J. Mol. Catal.* **1987**, *40*, 129. (b) Botteghi, C.; Paganelli, S.; Schionato, A.; Marchetti, M. *Chirality* **1991**, *3*, 355.

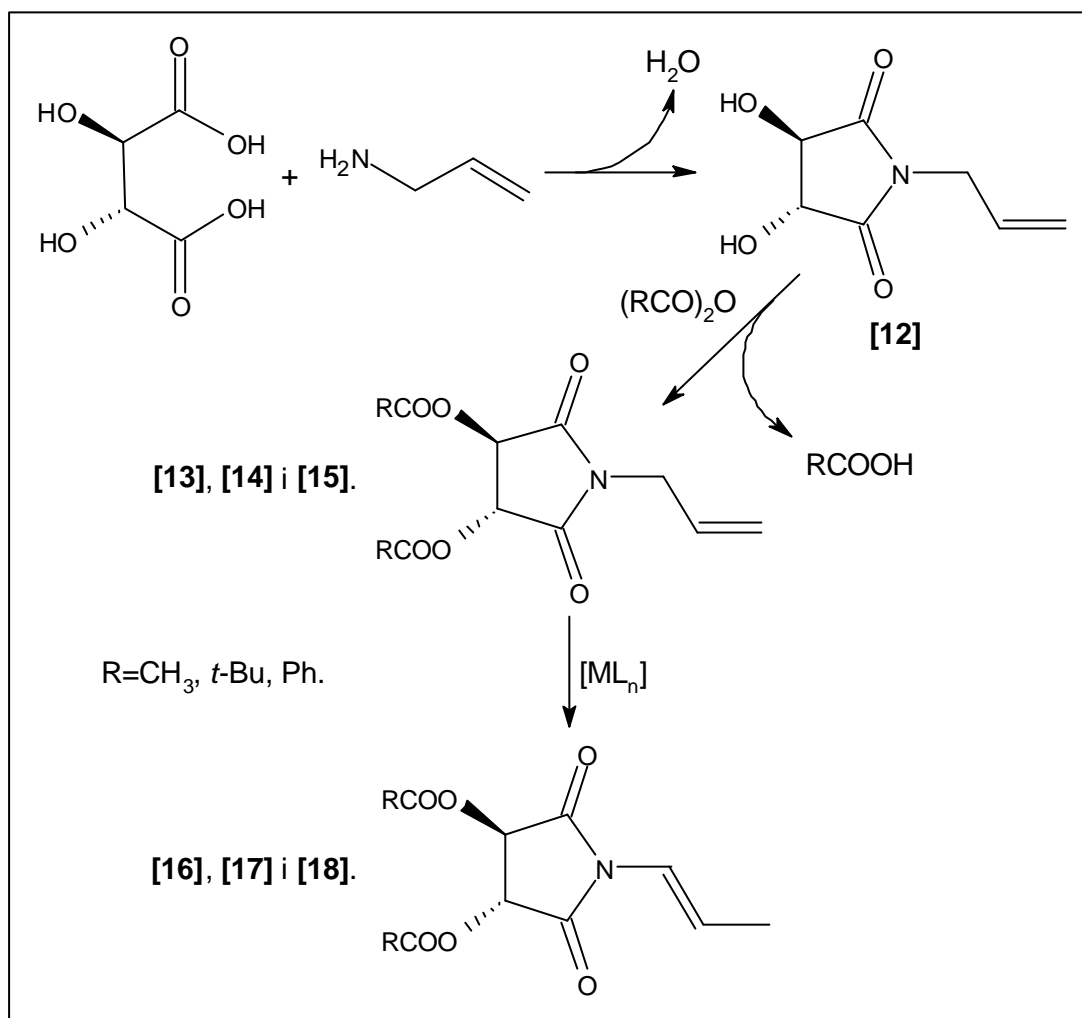


Esquema 4.2.

La ruta sintètica dissenyada consta de tres passos (esquema 4.3). En el primer pas es sintetitza l’N-al·liltartarimida [12], que és el producte de partida adient per la síntesi d’N-1-propenilimides quirals ja que, per una banda, conté una olefina al·lílica que es pot transformar en un grup propenil i, per l’altra, dos centres estereogènics que confereixen quiralitat a la molècula. En el segon pas, s’han esterificat els dos grups alcohol de [12], obtenint-se així tres olefines al·líliques amb diferents substituents [13], [14] i [15]. D’aquesta forma és possible estudiar com afecta la substitució de l’àtom estereogènic a l’estereoselectivitat de la reacció d’hidroformilació. L’últim pas és la isomerització de les olefines al·líliques per sintetitzar les N-1-propenilimides [16], [17] i [18].

En la literatura es troben descrits processos d’hidroformilació de substrats homoquirals amb excel·lents diastereoselectivitats. Els casos més favorables són aquells en els que al menys un dels carbonis olefínics forma part d’un cicle,⁴ ja que d’aquesta forma s’assoleix una rigidesa conformacional que afavoreix la diferenciació de les dues cares del doble enllaç. En els casos en que l’olefina no forma part d’un cicle, és possible assolir aquesta desitjada rigidesa conformacional mitjançant la introducció de grups funcionals que interaccionin amb el catalitzador bloquejant l’equilibri conformacional, en el que s’anomena *catalyst directing group*. Les N-1-propenilimides [16], [17] i [18] no corresponen a cap de les dues situacions descrites, però a priori es pot considerar que la situació és favorable per a l’estereodiferenciació de les dues cares, ja que el fragment propenílic és conformacionalment rígid a causa de la conjugació amb l’esquelet imida. És a dir, tot i no formar part d’un cicle l’olefina d’aquests substrats s’hauria de comportar conformacionalment de forma similar a una olefina cíclica, que és la situació per la que s’han descrit les millors diastereoselectivitats en la reacció d’hidroformilació.

⁴ Veure l’apartat 1.3.2. de la introducció.



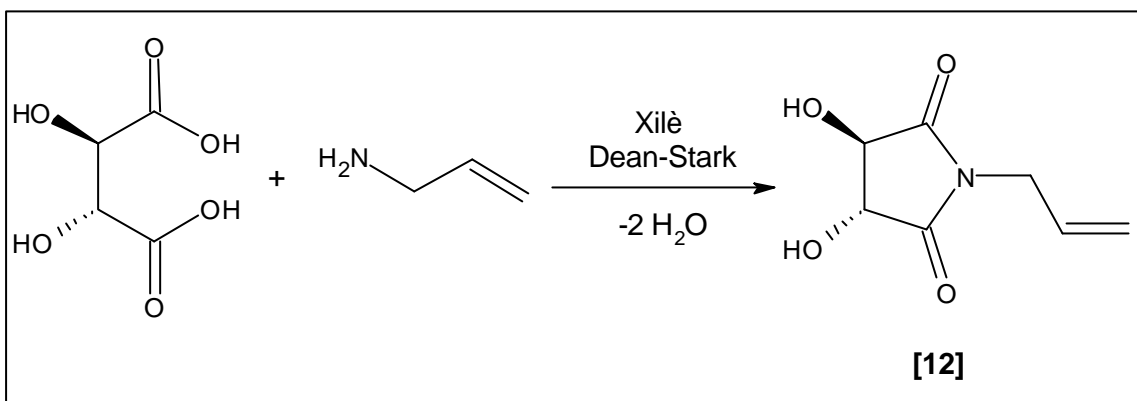
Esquema 4.3.

4.1.2. Síntesi d'N-al·liltartarimida.

El primer pas de la ruta sintètica és una reacció clàssica d'obtenció d'imides a partir d'un diàcid i una amina primària amb eliminació de dues molècules d'aigua (esquema 4.4).⁵ Per tal d'afavorir aquest procés de condensació, s'ha acoblat al baló de reacció un Dean-Stark que desplaça l'aigua formada del medi. El dissolvent escollit per dur a terme la síntesi és el xilè, ja que té un elevat punt d'ebullició (p.eb.= 139°C) i forma un azeòtrop amb l'aigua (p.eb.= 92°C, 36% H₂O).⁶

⁵ (a) Solomons, T.W.G. *Organic Chemistry*. 5^a edició. New York: John Wiley & Sons, 1992. p. 788. ISBN 0-471-55223-2. (b) Skarzewski, J.; Gupta, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1861. (c) Schuch, C.M.; Pilli, R.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 753. (d) Yoda, H.; Shirakawa, K.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3401.

⁶ Lide, D.R. *Handbook of Chemistry and Physics*. 73^a edició. Boca Raton: CRC Press, 1992. 6-142 p. ISBN 0-8493-0473-3.

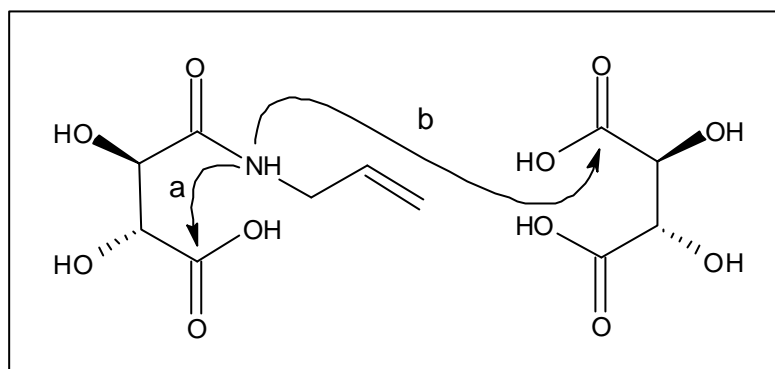


Esquema 4.4.

La reacció entre l'àcid L-(-)-tartàric i l'N-al·lilamina requereix escollir molt acuradament les condicions de treball, atès que poden existir problemes de competència amb altres processos, així com limitacions pel que fa a la reactivitat dels grups funcionals que participen a la reacció.

La reacció té lloc en dues etapes, la primera és un atac nucleòfil del nitrogen de l'amina sobre un dels grups carboxílic de l'àcid L-(-)-tartàric, per formar la corresponent amida. L'equilibri àcid-base entre els reactius i el carboxilat d'amoni competeix amb aquesta reacció. En el segon pas, anàleg al primer, (esquema 4.5) es produeix un atac nucleòfil de l'amida formada anteriorment sobre un altre grup carboxílic. Òbviament, existeix una competència entre un atac intramolecular, que porta a la imida desitjada (camí de reacció a) i un d'intermolecular que desemboca en oligòmers o polímers no desitjats (camí de reacció b). Són necessàries unes condicions extremes per forçar aquest segon atac ja que la basicitat del nitrogen del grup amida és limitada. Per tal d'evitar la polimerització (possiblement afavorida per aquestes condicions dràstiques) s'ha d'afegir l'N-al·lilamina molt lentament sobre una solució d'àcid L-(-)-tartàric en xilè. És important disposar d'una calefacció homogènia i una bona agitació ja que si hi ha focus de calor localitzats (com els produïts per una manta calefactora en lloc d'un bany d'oli per exemple) s'afavoreix la polimerització en aquests punts. Un problema addicional d'aquesta reacció és que, malgrat l'elevada temperatura de treball, l'àcid L-(-)-tartàric és poc soluble en xilè i l'N-al·lilamina (p.eb.= 58°C) es troba en fase vapor a la temperatura de reflux d'aquest. Així, és crucial perquè la reacció avanci introduir l'N-al·lilamina directament dintre de la solució de xilè. Si no es fa això, la vaporització de l'amina unida a la insolubilitat de l'àcid fa que la reacció

transcorri en heterofase sòlid-gas i no s'obtingui el producte final amb un rendiment acceptable.



Esquema 4.5.

Un cop realitzada l'addició directa i controlada de l'N-al·lilamina es pot seguir l'evolució de la reacció a partir del volum d'aigua recollit al Dean-Stark. Quan ja no es recull més aigua es para el reflux i es refreda la solució a 0°C. S'obté un sòlid de color crema amb aspecte filós que es renta amb èter de petroli i es recristal·litza en CHCl₃ per obtenir l'N-al·liltartarimida amb una elevada puresa i un rendiment global del 89%.

El producte [12] ha estat caracteritzat per les tècniques espectroscòpiques habituals. A la zona olefínica de l'espectre de ¹H-RMN es reconeix el típic patró de les olefines al·líliques (figura 4.1). El senyal corresponent a H₁ és un triplet de doblets de doblets i a partir d'ell poden calcular-se els acoblaments del sistema olefínic. Els senyals dels altres dos protons olefínics, H₂ i H₃, apareixen superposats en una ressonància ampla que està centrada al voltant de 5.17 ppm. El senyal al voltant de 4.10 ppm correspon als dos hidrògens diastereotòpics del grup CH₂ unit al nitrogen, l'aspecte d'aquest senyal té un especial interès ja que sobre aquest carboni s'addicionarà posteriorment l'àtom de CO en la reacció d'hydroformilació per donar lloc a l'α-aldehid precursor de l'α-aminoàcid, que és l'objectiu final de la síntesi. Així, l'evolució d'aquest senyal amb la diferent substitució dels grup alcohol podria estar relacionada amb la capacitat que tindrà després el catalitzador per diferenciar les dues cares diastereotòpiques de l'olefina en la reacció d'hydroformilació.

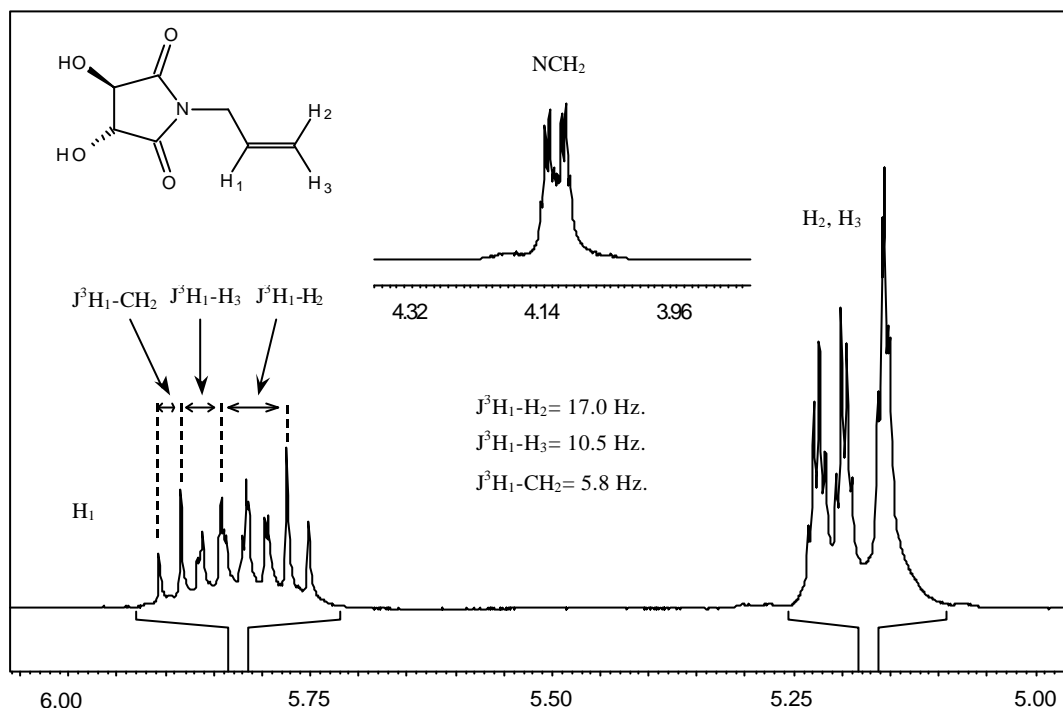


Figura 4.1: Ampliació de l'espectre de ^1H -RMN de [12].

4.1.3. Acilació dels alcohols de l'*N*-al·liltartarimida.

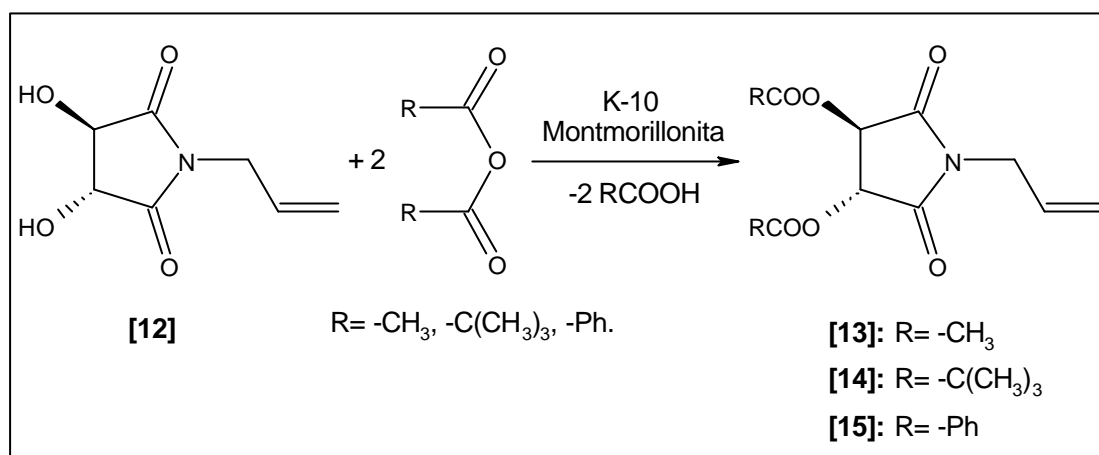
En aquesta etapa sintètica es modifiquen els grups funcionals directament units als àtoms estereogènics. La modificació de les propietats estèriques i electròniques de la molècula ha de permetre estudiar com afecta la substitució en aquesta posició a la reacció d'hydroformilació. L'acilació dels alcohols es porta a terme en unes condicions de reacció relativament suaus ja que hi ha altres grups funcionals presents en [12] que poden patir reaccions paral·leles i no desitjades. Així, s'han acilat els alcohols provinents de l'àcid L-(-)-tartàric amb anhídrid acètic, anhídrid pivalic i anhídrid benzoic, utilitzant la K-10 montmorillonita com a catalitzador àcid (esquema 4.6). Altres alternatives d'esterificació usant àcids o bases en dissolució condueixen a la descomposició de l'imida.⁷ Aquest catalitzador és un aluminosilicat ric en magnesi,⁸ que té algunes posicions àcides, posseeix una mida de partícula molt petita (1 micra) i una superfície d'absorció molt gran (220-270 m²/g). En els últims anys, la K-10 ha estat àmpliament utilitzada en síntesi orgànica com a catalitzador àcid,⁹ especialment en

⁷ M. Pereira, comunicació personal.

⁸ La fórmula empírica és [(Al_{1.33-1.67}Mg_{0.33-0.67})(Ca₀₋₁Na₀₋₁)_{0.33}Si₄O₁₀ · (OH)₂ nH₂O] Cl.

⁹ Corma, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 559.

sistemes que podien mostrar problemes de selectivitat vers altres grups funcionals presents a la molècula.¹⁰



Esquema 4.6.

4.1.3.1. Síntesi de l'N-al·lil-(O,O')-diacetiltartarimida [13].

La reacció procedeix satisfactòriament a reflux de CH₂Cl₂ i amb una relació molar Ac₂O/[12]= 10 i una relació de massa entre la K-10 i [12] d'1.6. Es fa un seguiment de la reacció per cromatografia de gasos, s'observa la formació del producte monoacetilat i la posterior evolució d'aquest cap al producte final (figura 4.2). En 24 hores ja no es detecta producte inicial ni intermedi monoacetilat, per la qual cosa es dona per acabada la reacció.

L'àcid acètic format com a subproducte pot separar-se fàcilment mitjançant una destil·lació. El cru de reacció obtingut (un sòlid de color groc) es purifica mitjançant una cromatografia preparativa en columna tipus flash utilitzant diclorometà com a eluent (els subproductes de reacció tenen un R_f= 0). S'obté l'N-al·lil-(O,O')-diacetiltartarimida [13] en forma de sòlid blanc d'aspecte cristal·lí amb un rendiment del 71%.

¹⁰ (a) Li, A.; Li, T.S.; Ding, T.H. *Chem. Commun.* **1997**, 1389. (b) Bhaskar, P.M.; Loganathan, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2215.

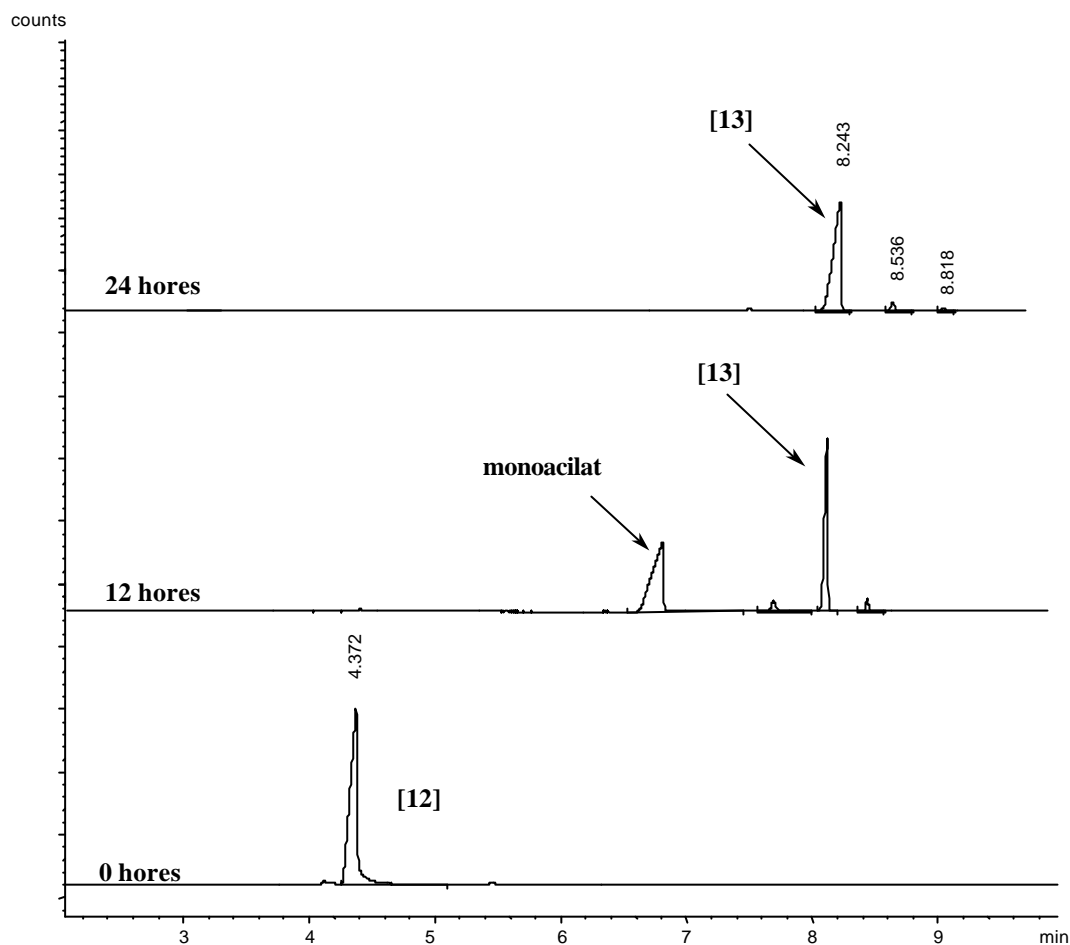


Figura 4.2: Seguiment per CG de la reacció d'acilació de [12] amb anhídrid acètic.

El producte [13] ha estat caracteritzat per les tècniques espectroscòpiques habituals. A l'espectre de ^1H -RMN (figura 4.3) s'observa novament el patró de l'olefina al·lílica. Anàlogament al cas anterior, poden calcular-se tots els acoblaments a partir del senyal corresponent a H_1 ($\delta = 5.77$ ppm). Els senyals corresponents a H_2 ($\delta = 5.27$ ppm) i H_3 ($\delta = 5.21$ ppm) es distingeixen d'una manera més clara al que succeï a anteriorment, tot i que encara existeix una superposició de les bandes. Comparant aquest espectre amb l'obtingut per [12] es constata la desaparició del senyal corresponent a l'alcohol així com l'aparició d'un nou senyal corresponent al CH_3 del grup acetil ($\delta = 2.17$ ppm). Per altra banda, el senyal corresponent a l'hidrogen unit directament al carboni estereogènic s'ha desplaçat 1 ppm a camps més baixos (apareix a 5.49 ppm) per la substitució del grup $-\text{OH}$ pel grup $-\text{OCOCH}_3$. El senyal a 4.15 ppm correspon als dos hidrògens diastereotòpics del grup CH_2 unit al nitrogen, la presència del grup acetil provoca que aquest senyal estigui millor definit que a l'espectre de [12], on és un senyal molt més

ample. Aquest canvi pot indicar que el grup CH_3CO té algun efecte sobre els dos protons diastereotòpics, fent-los químicament més diferents.

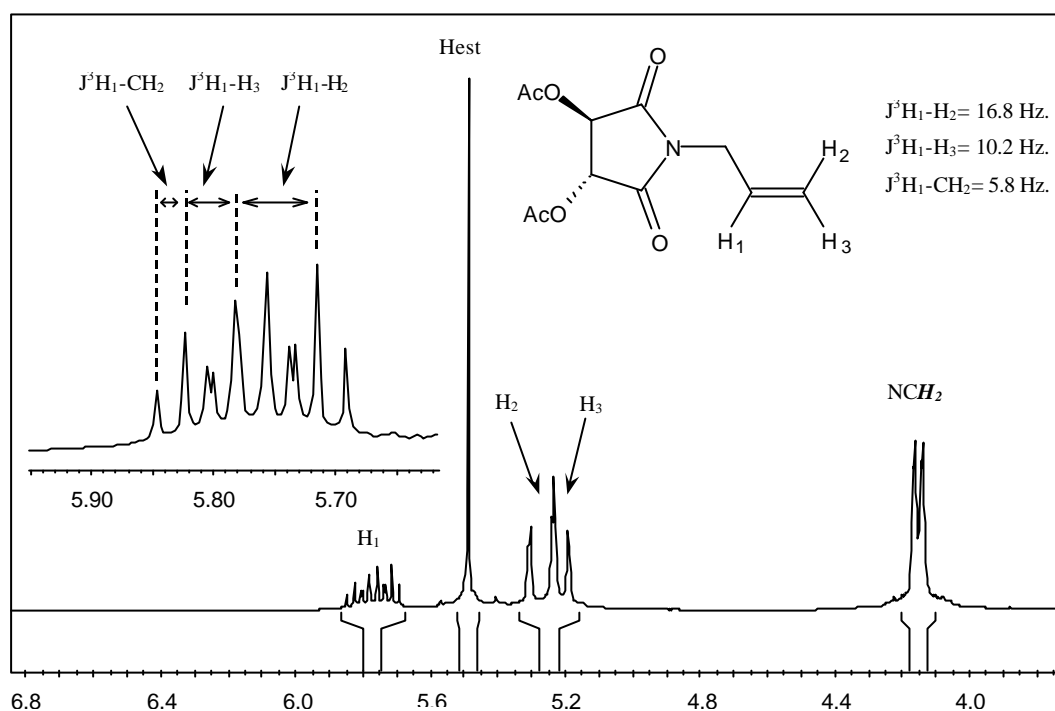


Figura 4.3: Espectre de ^1H -RMN de [13].

4.1.3.2. Síntesi de l'N-al·lil-(O,O')-dipivaliltartarimida [14].

La reacció d'acilació amb anhídrid pivàlic es realitza de forma molt semblant a l'anterior. L'única diferència és que, en aquest cas, s'utilitza diclorometà sec i una proporció d'anhídrid respecte a [12] de 4:1. Per altra banda la separació del subproducte format (àcid pivàlic) es simplifica utilitzant una menor quantitat d'anhídrid.

Es pot realitzar un seguiment de la reacció mitjançant cromatografia de gasos (figura 4.4). La reacció entre [12] i l'anhídrid pivàlic és més lenta que en el cas de l'acetilació i es necessiten 48 hores de reacció per arribar a una conversió superior al 90%.¹¹ L'àcid pivàlic format com a subproducte es destil·la a pressió reduïda (p.eb.= 70°C, P= 14 Torr).¹² Es recristal·litza el cru de destil·lació en pentà fred obtenint [14] en forma de sòlid blanc (46% de rendiment).

¹¹ La conversió es refereix a la desaparició del producte inicial.

¹² Lide, D.R. *Handbook of Chemistry and Physics*. 73^a edició. Boca Raton: CRC Press, 1992. 3-408 p. ISBN 0-8493-0473-3.

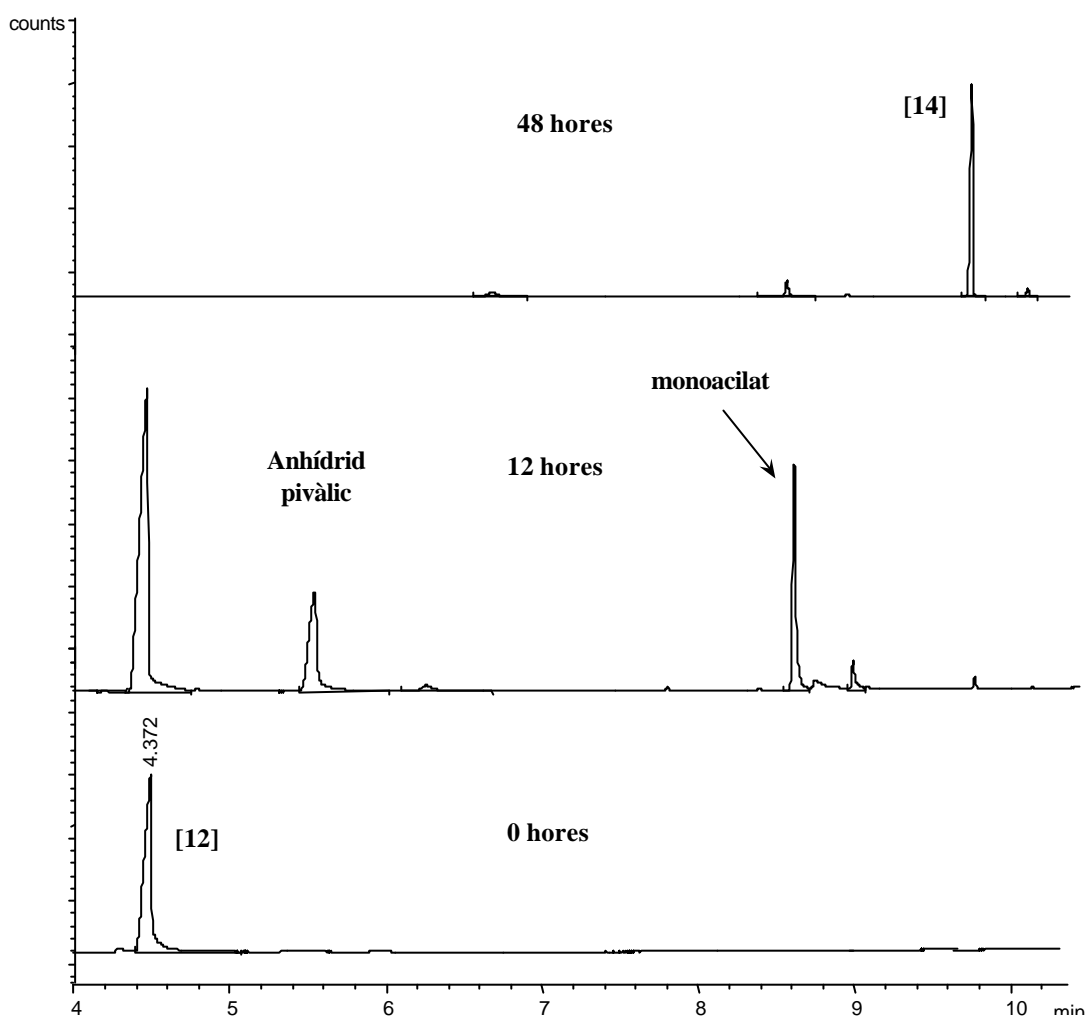


Figura 4.4: Seguiment per CG de la reacció d'acilació de [12] amb anhídrid pívàlic.

El producte [14] ha estat caracteritzat per les tècniques espectroscòpiques habituals. A l'espectre de ^1H -RMN (figura 4.5) s'observa novament el patró de l'olefina al·lílica, anàlogament als casos anteriors poden calcular-se tots els acoblaments a partir del senyal corresponent a H_1 ($\delta = 5.83$ ppm). En aquest espectre s'observen per primer cop H_2 ($\delta = 5.34$ ppm) i H_3 ($\delta = 5.27$ ppm) clarament diferenciats, fet que no succeïa en els casos anteriors. Comparant aquest espectre amb l'obtingut per [12] es constata la desaparició del senyal corresponent a l'alcohol així com l'aparició d'un nou senyal corresponent als CH_3 del grup *t*-butil ($\delta = 1.28$ ppm). Per altra banda el senyal corresponent a H_{est} (hidrogen unit directament al carboni estereogènic) s'ha tornat a desplaçar 1 ppm a camps més baixos i apareix a 5.48 ppm. El senyal corresponent als protons diastereotòpics del grup CH_2 apareixen al mateix desplaçament químic que a

l'espectre del producte [13] ($\delta \sim 4.2$ ppm) mentre que l'aspecte del senyal és lleugerament diferent. Quan el substituent és el grup pivalil el senyal està més definit i no és tan ample com en el cas anterior. Aquest fet pot ser indicatiu d'un millor separació d'ambdós senyals i, probablement, de que els dos protons són més diferents, si més no des d'un punt de vista magnètic. Cal destacar que als senyals dels protons H_2 i H_3 ja s'observa una major separació entre ells, la qual cosa està d'acord amb tot l'exposat anteriorment pels hidrògens diastereotòpics.

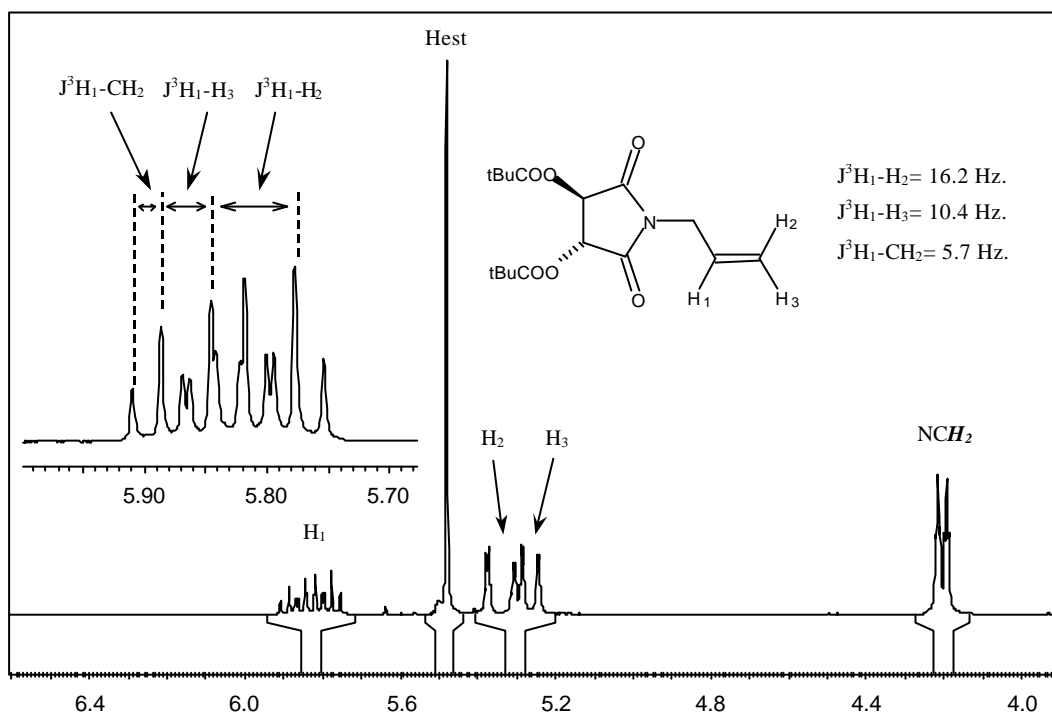


Figura 4.5: Espectre de ^1H -RMN de [14].

4.1.3.3. Síntesi de l'N-al·lil-(O,O')-dibenzoiltartarimida [15].

Utilitzant un procediment anàleg al de la síntesi de [14] no ha estat possible obtenir el producte [15]. S'ha realitzat un seguiment per cromatografia de gasos de l'evolució de la reacció i, després de 48 hores, el producte monosubstituí t i [15] estan presents en quantitats inferiors a l'1%. La presència de petites quantitats de producte final indica que la reacció és possible termodinàmicament, però que cal forçar les condicions de reacció. Amb aquest objectiu s'ha canviat el diclorometà per l'1,2-dicloroetà. Aquest dissolvent té unes propietats anàlogues al clorur de metilè i permet realitzar la reacció a una temperatura més elevada (80°C). Quan es realitza la reacció a reflux d'1,2-dicloroetà s'observa per CG la formació del producte monoacilat, així com la del producte final (figura 4.6). A les 72 h es considera que la reacció ha finalitzat ja que

encara resta anhídrid benzoic sense reaccionar i el producte monobenzoilat així com [12] mantenen la seva proporció constant i amb un valor inferior al 5%.

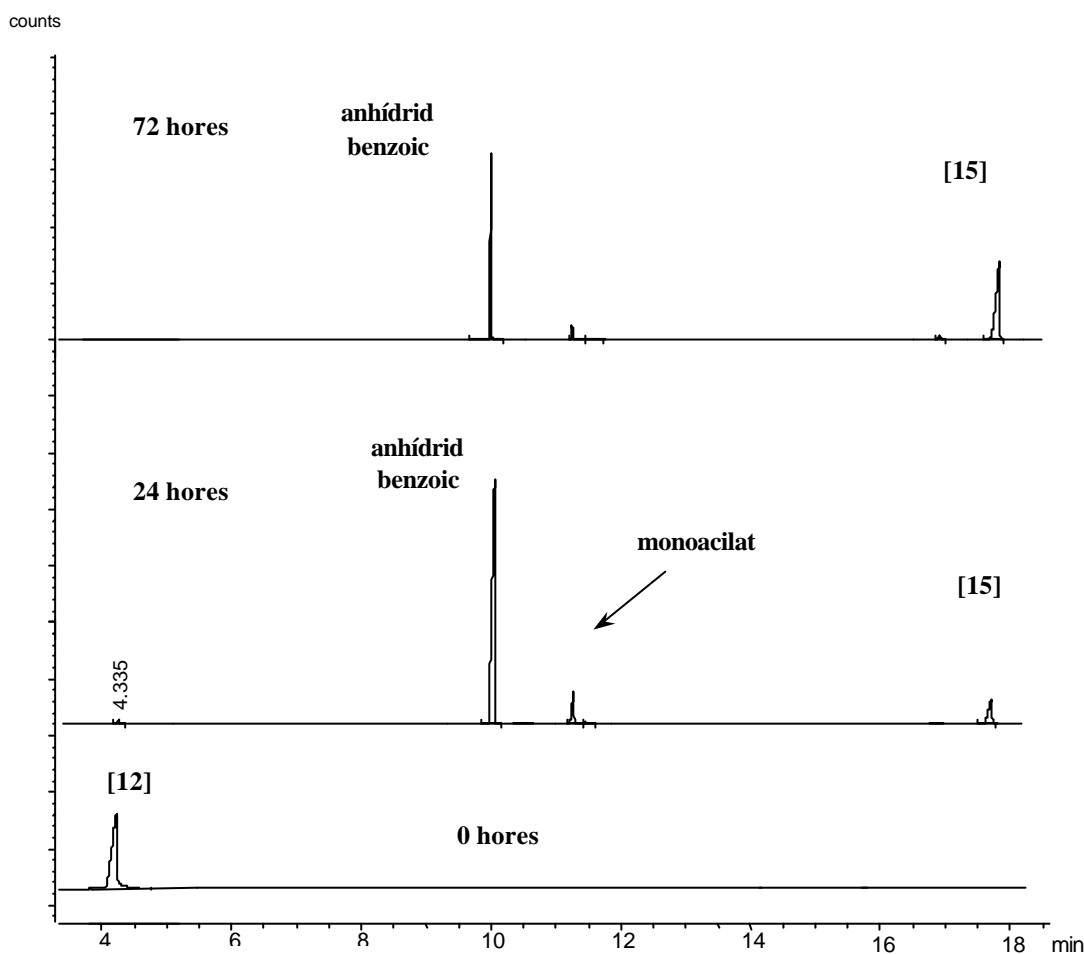


Figura 4.6: Seguiment per CG de la reacció d'acilació de [12] amb anhídrid benzoic.

A diferència de les síntesis de [13] i [14] els subproductes de reacció, l'àcid benzoic i l'anhídrid que no ha reaccionat, són sòlids i no líquids per la qual cosa la seva separació és molt més complicada. Les estratègies clàssiques de separació d'àcids d'altres productes orgànics, com l'extracció amb una solució aquosa bàsica, no són efectives en aquest cas. Tot i que l'àcid es dissol a la fase aquosa en forma de la corresponent sal, una part del producte final reacciona en medi bàsic descomponent-se i quedant, a l'igual que l'àcid, dissolt en la fase aquosa. Cal afegir que l'anhídrid benzoic es mostra sorprenentment poc reactiu en contacte amb les solucions aquoses bàsiques emprades en l'extracció. L'àcid benzoic pot separar-se parcialment de la resta de components aprofitant la seva insolubilitat en diclorometà. Així, en dissoldre el cru de reacció en la mínima quantitat de CH_2Cl_2 i refredar-ho a 0°C precipita únicament àcid benzoic,

malgrat tot una part important resta en solució. La separació de l'anhídrid benzoic només s'ha aconseguit mitjançant una cromatografia preparativa en columna utilitzant diclorometà com a eluent. S'obté el producte final amb un rendiment que no supera el 20%.

S'ha realitzat també una prova utilitzant una proporció d'anhídrid benzoic de 2.1 a 1 per minimitzar així la formació de subproductes. S'observa una descomposició de l'anhídrid per donar àcid però no la formació del producte monosubstituí t. En resum, per una banda es necessita un excés d'anhídrid perquè la reacció tingui lloc però la separació d'aquest excés no és senzilla. S'ha d'arribar a una solució de compromís i utilitzar la mínima quantitat d'anhídrid per tal que la reacció avanci. S'ha trobat que la proporció òptima és de 4 a 1.

El producte [15] ha estat caracteritzat per les tècniques espectroscòpiques habituals. A l'espectre de ^1H -RMN (figura 4.7) s'observa novament el patró de l'olefina al·lílica. A diferència dels casos anteriors els senyals corresponents a H_1 i H_{est} , que s'ha desplaçat 1.5 ppm a camps més baixos per l'efecte del grup fenil, es troben solapats ($\delta \approx 5.90$ ppm) dificultant el càlcul de les constants d'acoblament. Aquestes poden calcular-se a partir dels senyals d' H_2 ($\delta = 5.43$ ppm) i H_3 ($\delta = 5.33$ ppm) que tornen a mostrar-se clarament diferenciats. Per altra banda apareixen 3 senyals a la zona aromàtica corresponents al grup fenil monosubstituí t ($\delta = 7.50, 7.65$ i 8.11 ppm). Els senyal dels dos protons diastereotòpics s'han desplaçat lleugerament a camps més baixos ($\delta \sim 4.35$ ppm) i l'aspecte del senyal és semblant a l'obtingut a l'espectre del producte [13]. Així, la substitució del grup alcohol per un grup benzoil sembla afectar d'una forma més clara als senyals del protons olefínics que no pas als hidrògens del grup NCH_2 .

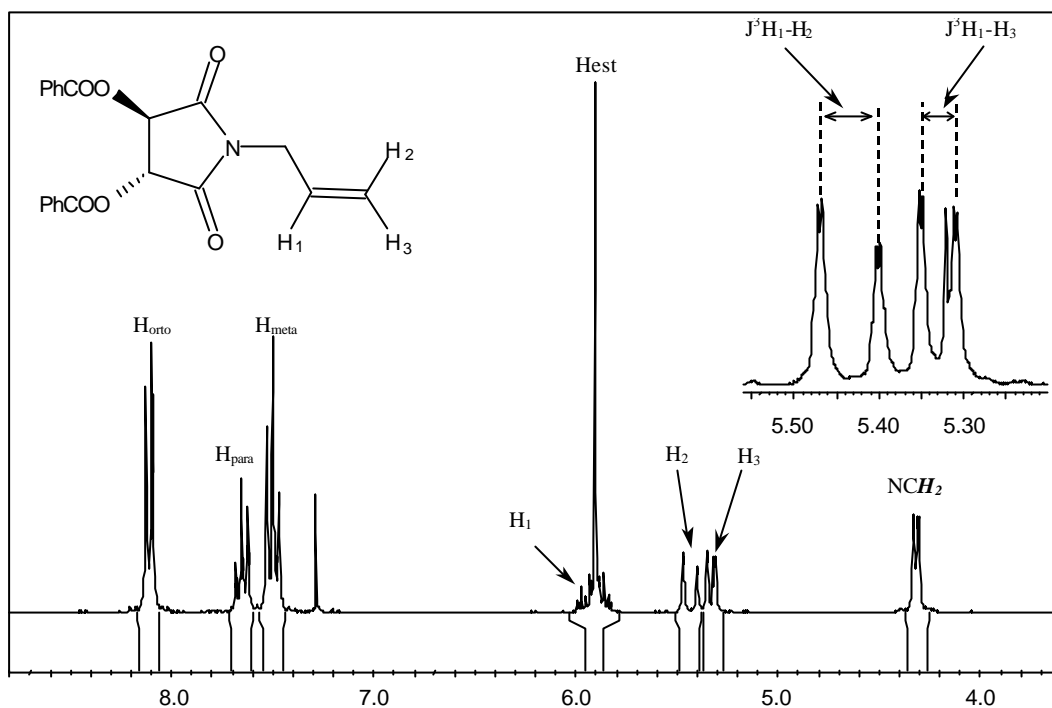


Figura 4.7: Espectre de ^1H -RMN de [15].

4.1.4. Isomerització de les N-al·liltartarimides acilades.

4.1.4.1. Precedents.

La isomerització d'olefines ha estat àmpliament estudiada a la bibliografia i es coneixen diferents complexos metàl·lics que catalitzen aquesta reacció.¹³ En un gran nombre de treballs s'han utilitzat com a substrats olefines al·líliques heterosubstituí des, majoritàriament al·lilalcohols,¹⁴ al·lilèters¹⁵ i N-al·lilamines.¹⁶ Existeix una clara influència d'aquests heteroàtoms en l'activitat i selectivitat dels sistemes catalítics, ja que en els 1-propenil derivats, productes finals de la isomerització, es dona la conjugació del doble enllaç amb els parells no enllaçants de l'heteroàtom, la qual cosa afavoreix la reacció termodinàmicament. Malgrat l'òbvia importància de l'heteroàtom en aquests processos, no s'ha estudiat en profunditat la influència de la natura d'aquest

¹³ Masters, C. *Homogeneous Transition-metal Catalysis*. 1^a edició. London: Chapman and Hall Ltd., 1981. p.70. ISBN 0-412-22120-9.

¹⁴ (a) Hiraki, K.; Nonaka, A.; Matsunaga, T.; Kawano, H. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *574*, 121. (b) Slugovc, C.; Rueba, E.; Schmid, R.; Kirchner, K. *Organometallics* **1999**, *18*, 4230. (c) McGrath, D.V.; Grubbs, R.H. *Organometallics* **1994**, *13*, 224. (d) Trost, B.M.; Kulawiec, R.J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3039.

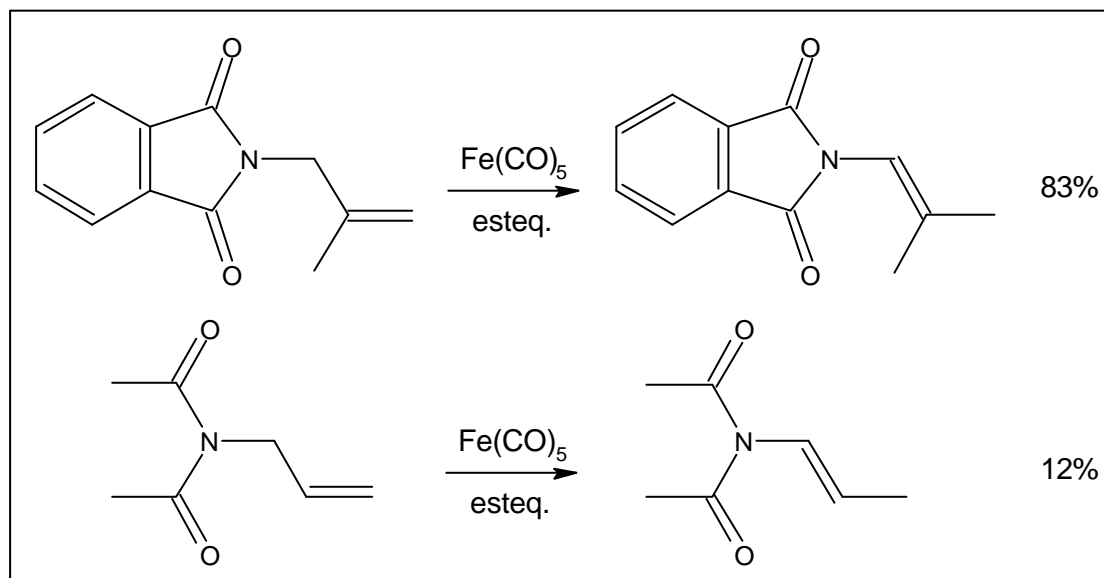
¹⁵ (a) Krompiec, S.; Kuznik, N.; Bieg, T.; Adamus, B.; Majnusz, J.; Grymel, M. *Pol. J. Chem.* **2000**, *74*, 1197. (b) Krompiec, S.; Antoszczyszyn, M.; Urbala, M.; Bieg, T. *Pol. J. Chem.* **2000**, *74*, 737.

¹⁶ (a) Corriu, R.J.P.; Huynh, V.; Moreau, J.J.E.; Pataud-Sat, M. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *255*, 359. (b) Otsuka, S.; Tani, K. *Synthesis* **1991**, 665. (c) Tani, K. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1845. (d) Krompiec, S.; Suwinski, J.; Grobelny, J.; Wagner, P. *Pol. J. Chem.* **1997**, *71*, 747.

en l'activitat i selectivitat de la reacció catalítica.¹⁷ En la versió asimètrica de la isomerització d'N-al·lilamines, destaca especialment la síntesi del (-)-Mentol que actualment desenvolupa l'empresa Takasago.¹⁸ El pas clau d'aquesta síntesi és la isomerització d'una N-al·lilamina terciària mitjançant $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{Binap})]\text{ClO}_4$. Les gairebé 2000 Tm/any de (-)-Mentol produïdes fan d'aquest procés el segon més important, en nombre de tones, dels que usen un complex metàl·lic com a catalitzador.

Comparades amb les N-al·lilamines, les N-al·lilamides són compostos relativament inerts.¹⁹ Per aquesta raó, la seva isomerització s'ha estudiat en un nombre més reduït de treballs.^{17, 20, 21}

Pel que fa a les N-al·lilimides s'han trobat molt pocs treballs referits a la seva isomerització. Al principi de la dècada dels 80 apareix una publicació on s'estudia en profunditat la isomerització d'N-al·lilamides i imides.²¹ Les amides poden ser isomeritzades amb relativa facilitat utilitzant compostos de rodi o de ruteni en proporcions catalítiques, però les imides requereixen quantitats estequiomètriques de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (esquema 4.7).



Esquema 4.7.

¹⁷ Krompiec, S.; Suwinski, J.; Grobelny, R. *J. Mol. Catal.* **1994**, *89*, 303.

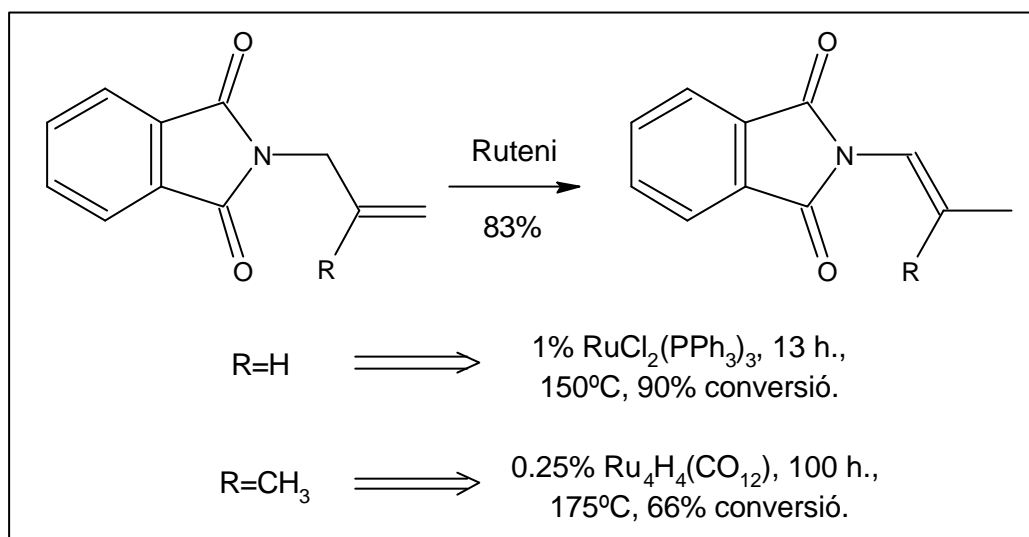
¹⁸ Otsuka, S. *Acta Chemica Scandinavica* **1996**, *50*, 353.

¹⁹ Tatsumi, K.; Hoffman, R.; Yamamoto, A.; Stille, J.K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1857.

²⁰ Hubert, A.J.; Moniotte, P.; Goebbels, G.; Warin, R.; Teyssie, P. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1973**, 1954.

²¹ Stille, J.K.; Becker, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2139.

Per altra banda, Gladiali i col·laboradors sintetitzen aminoàcids protegits a partir de l'ftalimida.²² Es reporta la isomerització d'N-al·lilimides per obtenir les corresponents N-1-propenilimides, una estratègia anàloga a la desenvolupada en aquesta Tesi Doctoral. Quan l'olefina és monosubstituída s'utilitza el $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ de forma catalítica aconseguint la migració del doble enllaç de forma satisfactòria, si bé la reacció s'ha de dur a terme amb el substrat fos. Quan l'olefina és disubstituída cal un catalitzador més actiu, com el $[\text{Ru}_4\text{H}_4(\text{CO})_{12}]$, per produir la isomerització del doble enllaç (esquema 4.8).

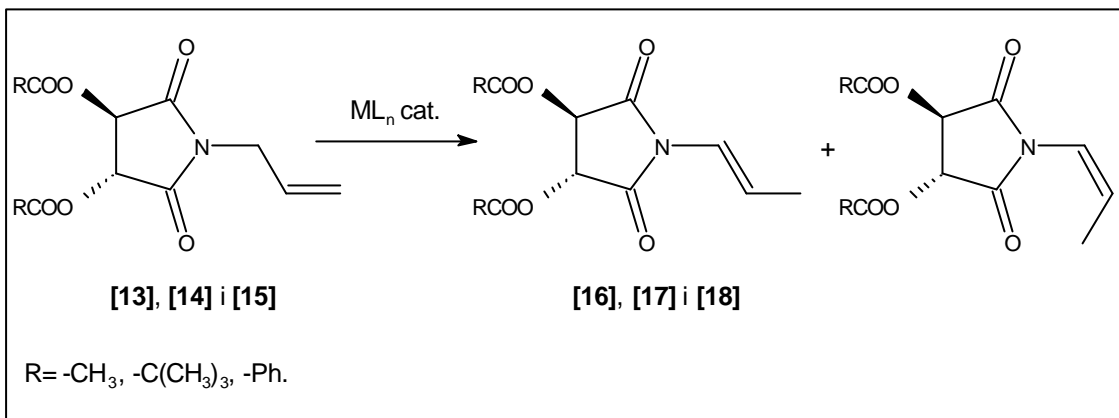


Esquema 4.8.

4.1.4.2. Descripció General.

L'últim pas de la ruta sintètica dissenyada té com objectiu la isomerització de les N-al·liltartarimides sintetitzades amb anterioritat, per obtenir les corresponents N-1-propenilimides (esquema 4.9). Els productes previsibles de la reacció són els isòmers *cis* i *trans*, l'obtenció d'aquesta mescla suposa un problema, atès que es tracta de molècules diferents i, per tant, presenten distinta activitat i selectivitat front la reacció d'hidroformilació que vol assajar-se posteriorment.

²² Delogu, G.; Faedda, G.; Gladiali, S. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 268, 167.


Esquema 4.9.

A la vista dels precedents bibliogràfics la isomerització d'N-al·lilimides es perfila com un pas sintètic difícil i complicat. En aquesta Tesi Doctoral s'ha realitzat un estudi sistemàtic d'aquesta reacció utilitzant com a model l' N-al·lil-(O,O')-diacetiltartarimida [13], per estendre'l després a les N-al·liltartarimides [14] i [15].

4.1.4.3. Isomerització amb $[RhH(CO)(PPh_3)_3]$.

L'hidrur de rodi $[RhH(CO)(PPh_3)_3]$ ha estat utilitzat amb èxit en la isomerització d'N-al·lilamides.²³ La taula 4.1 recull els resultats obtinguts en la isomerització de l'N-al·liltartarimida [13] amb aquest catalitzador.

Taula 4.1: Isomerització de [13] amb $[RhH(CO)(PPh_3)_3]$.

Entrada	Catalitzador	T(°C)	t(h)	conv. (%)	<i>trans/cis</i>
1	$RhH(CO)(PPh_3)_3$ (1%)	130	24	-	-
2	$RhH(CO)(PPh_3)_3$ (2%)	150	15	25	64/36

% de productes determinat per CG. Condicions de reacció: substrat com a dissolvent; atmosfera de N_2 .

Per contrarestar la poca reactivitat de les imides vers la isomerització es porten a terme aquests assaigs en absència de dissolvent i a una temperatura de reacció relativament alta. En aquestes condicions, el substrat [13] fon i la seva concentració és

²³ Parshall, G.W. *Inorg. Synth.* **1974**, 15, 59.

màxima, per altra banda el complex metàl·lic es dissol en el substrat per la qual cosa la reacció té lloc en fase homogènia.

Així, utilitzant un 1% de catalitzador a 130°C no hi ha reacció (entrada 1), mentre que utilitzant-ne un 2% a 150°C (entrada 2) es detecten els isòmers *cis* i *trans* de l’N-1-propeniltartarimida.²⁴ S’obté un 25% de conversió en 15 hores amb una relació *trans/cis*= 1.8.²⁵ En resum, els resultats obtinguts indiquen que el complex hidrur [RhH(CO)(PPh₃)₃] és molt poc actiu vers la isomerització de [13]. Cal esmentar que l’aparició d’un precipitat d’aspecte metàl·lic en el baló de reacció indica una descomposició parcial del complex a 150°C, temperatura necessària, per altra banda, per assolir una mínima activitat.

Donada la baixa activitat catalítica observada no s’han fet proves usant aquest catalitzador amb els altres substrats, sinó que s’ha procedit a canviar d’espècie metàl·lica.

4.1.4.4. Isomerització amb RuCl₂(PPh₃)₃.

La taula 4.2 recull els resultats obtinguts en la isomerització de [13] emprant [RuCl₂(PPh₃)₃]²⁶ com catalitzador. Aquesta espècie és, fins a la realització d’aquest treball, l’únic complex metàl·lic descrit que és efectiu en la isomerització d’N-al·lilimides.

Taula 4.2: Isomerització de [13] amb [RuCl₂(PPh₃)₃].

Entrada	Catalitzador	T(°C)	t(h)	conv. (%)	<i>trans/cis</i>
3a	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ (1%)	60	7	-	-
3b		130	24	39	72/28
4a	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ (2%)	130	5	40	72/28
4b		130	62	54	70/30
4c		150	72	64	73/27

% de productes determinat per CG. Condicions de reacció: substrat com a dissolvent; atmosfera de N₂.

²⁴ Determinat per espectrometria de masses. Pic molecular, m/z= 255 uma.

²⁵ Les dades aportades per l’espectre de ¹H-RMN identifiquen l’isòmer majoritari com el *trans*.

²⁶ Hallman, P.S.; Stephenson, T.A.; Wilkinson, G. *Inorg. Synth.* **1970**, *12*, 237.

El primer assaig es realitza amb un 1% del catalitzador de ruteni a una temperatura de 60°C. D'aquesta manera s'han moderat les condicions de reacció per evitar la possible descomposició del catalitzador. També a aquesta temperatura el substrat [13] fon i la seva concentració és màxima. La reacció té lloc en fase homogènia ja que el complex metàl·lic és completament soluble en el substrat. Passades 7 hores (entrada 3a) no es detecta cap canvi i s'augmenta la temperatura fins 130°C. En 24 hores (17 hores en les noves condicions) s'assoleix una conversió del 39%, obtenint-se de forma majoritària l'isòmer *trans* amb una proporció *trans/cis*= 2.5 (entrada 3b).

Per tal de millorar la conversió, es realitza una altra prova augmentant la proporció del catalitzador fins al 2% i iniciant la reacció a 130°C de temperatura. En tan sols 5 hores (entrada 4a) s'assoleixen uns resultats idèntics als obtinguts anteriorment (40% conversió, *trans/cis*= 2.6). A les 62 hores de reacció (entrada 4b) s'arriba a una conversió del 54% (*trans/cis*= 2.4), i en les següents 7 hores la conversió només augmenta un 4%. La descomposició del catalitzador en òxid de trifenilfosfina i ruteni metàl·lic provoca aquesta important disminució de la velocitat.²⁷ Si s'augmenta la temperatura fins a 150°C (entrada 4c) la conversió augmenta un 6% en 3 hores. Així, al final de la reacció (72 hores en diferents condicions de temperatura) s'assoleix una conversió del 64% i una proporció *trans/cis*= 2.8. Una temperatura superior a 130°C sembla indispensable per tal que la reacció avanci a una velocitat raonable tot i que porta associada una descomposició del catalitzador.

L'absència de dissolvent, tot i representar una concentració màxima de substrat, porta associat un problema important. En el transcurs de les reaccions realitzades a 150°C s'observa la formació d'algunes gotes en les parts menys calentes del baló. Aquestes gotes són majoritàriament la imida [13] que s'ha evaporat i ha condensat en les zones més fredes, la qual cosa provoca que una part del substrat no estigui en contacte físic amb el catalitzador. Així, els resultats que es mostren a les taules 4.1 i 4.2 són inexactes, ja que una part del producte inicial no es contempla en ells. En altres paraules la conversió encara és més baixa i la proporció *trans/cis* no és exactament la reportada. L'ús de petites quantitats de xilè com a dissolvent (p.eb.~140°C) resoldrà el problema, ja que per una banda es manté la temperatura de treball constant i per l'altra es produeix un reflux que arrossegà el producte inicial condensat i el posarà de nou en

²⁷ Utilitzant un 5% de Ru/C com a catalitzador s'observa una nul·la activitat en 48 hores de reacció, confirmant així que el Ru⁰ no és actiu com a catalitzador d'isomerització d'aquest substrat.

contacte amb el catalitzador. Aquesta modificació, però, comporta una disminució de l'activitat del catalitzador.

La taula 4.3 recull els resultats obtinguts en la isomerització de [13] utilitzant $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ com a catalitzador i xilè com a dissolvent.

Taula 4.3: Isomerització de [13] amb $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ com a catalitzador i xilè com a dissolvent.

Entrada	Catalitzador	T(°C)	t(h)	conv. (%)	<i>trans/cis</i>
5a		130	16	61	38/62
5b	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (5%)	150	24	64	42/58
5c*		150	110	87	68/32
6a		150	7	25	60/40
6b	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (2%)	150	48	66	80/20

% de productes determinat per CG. Condicions de reacció: 4 mmols de substrat; s'empren 3 mL de xilè com a dissolvent; atmosfera de N_2 . * S'ha afegit un 5% més de ruteni.

Atès que es preveu que l'activitat del catalitzador serà baixa quan s'utilitza xilè com a dissolvent, la proporció del complex metàl·lic s'ha augmentat fins al 5% (entrada 5). En aquestes condicions, s'observa una conversió del 61% després de 16 hores de reacció a una temperatura de treball de 130°C (entrada 5a). L'activitat del sistema ha augmentat amb les modificacions introduïdes, s'ha compensat la disminució d'activitat que suposa la presència de dissolvent mitjançant l'ús d'una proporció major de catalitzador. Sorprenentment, l'isòmer majoritari és ara el *cis* ($trans/cis= 0.6$) i no el *trans* com succeïa als experiments recollits a la taula 4.2. Anàlogament al que succeeix quan es treballa en absència de dissolvent, la reacció pateix una desacceleració important passades les primeres hores, ja que tot i augmentar la temperatura fins 150°C la conversió augmenta tan sols un 3% en 8 hores (entrada 5b). La presència de ruteni metàl·lic en forma d'un polsim negre insoluble és indicatiu de la descomposició del catalitzador. Quan s'afegeix un 5% més de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ per compensar aquest efecte, s'observa una interconversió de l'isòmer *cis* cap al *trans*. L'isòmer *cis* es forma més ràpidament que el *trans* i posteriorment evoluciona lentament cap a aquest, en 94 hores

es passa d'un 38 a un 28% d'isòmer *cis*. Finalment s'obté una relació *trans/cis*= 2.1 per una conversió final del 87%, que pot considerar-se propera al límit termodinàmic de la reacció (entrada 5c).

S'ha realitzat una nova reacció utilitzant un 2% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, que és una proporció de catalitzador més adient per un catalitzador d'isomerització que el 10% de complex emprat en l'assaig anterior. En aquestes condicions, després de 7 hores, la conversió és del 25% i l'isòmer majoritari torna a ser el *trans*, observant-se una proporció *trans/cis*= 1.5 (entrada 6a); a les 48 hores de reacció s'arriba a una conversió del 66% i la relació *trans/cis* augmenta fins a un acceptable 4.1 (entrada 6b). Com era d'esperar, aquests resultats es troben a mig camí dels obtinguts anteriorment amb el mateix catalitzador en altres condicions (entrades 5a-c): per una banda disminueix l'activitat (s'obtenen els mateixos resultats en el doble de temps) i per l'altra la selectivitat augmenta (es passa d'una relació 2.1:1 a una 4.1:1). Analitzant com evoluciona la distribució de productes al llarg de la reacció en aquestes condicions (figura 4.8) es constata que la gran majoria de producte *cis* es forma en les primeres hores de reacció (on la proporció *trans/cis* és pràcticament 1). A partir de llavors, el producte *trans* augmenta la seva proporció molt més ràpidament que el *cis*, fins a arribar a la proporció final de 4.1 a 1. Aparentment no hi ha interconversió entre els dos productes com s'havia observat amb anterioritat.

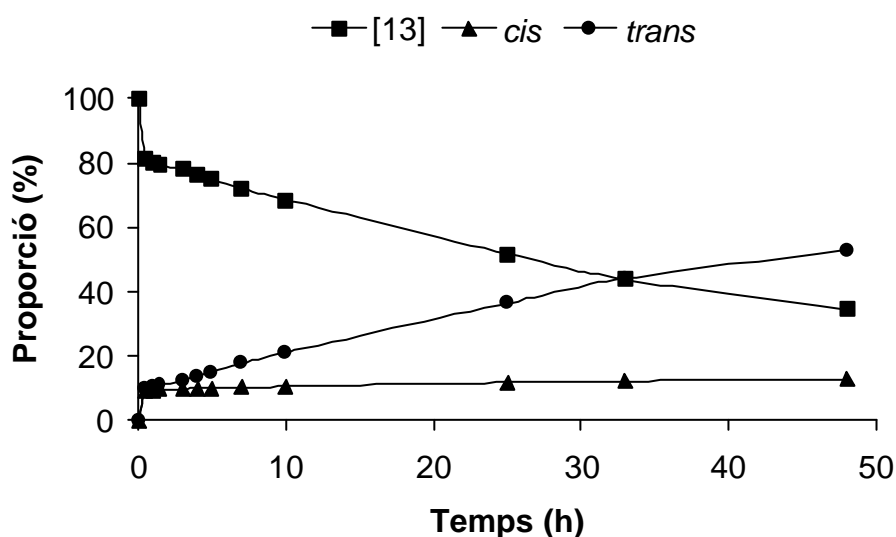


Figura 4.8: Representació gràfica de la isomerització de [13] amb un 2% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (entrada 6).

La variació de la proporció *trans/cis* amb les diferents condicions de reacció emprades és força sorprenent. Utilitzant un 5% de catalitzador, s'obté inicialment i de forma majoritària l'isòmer *cis*, però, a mesura que la reacció avança, aquest es transforma en l'isòmer *trans*, que és el majoritari al final de la reacció. Per altra banda emprant un 2% de catalitzador l'isòmer *cis* no és majoritari en cap moment, trobant-se sempre el producte *trans* en una proporció major.

La interconversió entre els dos isòmers productes de la reacció és un fet molt habitual en aquest tipus de processos.²⁸ La isomerització d'una olefina al·lílica amb un heteroàtom per donar la corresponent 1-propenil olefina està afavorida termodinàmicament per la conjugació existent, en aquesta última, entre l'heteroàtom i el doble enllaç. En la majoria d'aquests casos s'obté una mescla dels isòmers *cis/trans* que, un cop consumida tota l'al·lil olefina, es reequilibra cap a l'isòmer *trans*, que és el termodinàmicament més favorable. Sorprenentment, en la isomerització de [13] amb $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, només s'observa aquest comportament quan la proporció de catalitzador és del 5% o superior. Per tal d'estudiar l'evolució de l'equilibri *cis/trans*, es realitzen unes proves amb uns sistemes que inicialment contenen una mescla de l'al·lil olefina i els isòmers *cis* i *trans* en diferents proporcions. Els resultats obtinguts es recullen a la taula 4.4.

Taula 4.4: Interconversió dels isòmers *cis* i *trans* de [16] amb $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.

Entrada	reactius(%)			t(h)	conv. (%)	<i>trans/cis</i>
	al·lil	<i>cis</i>	<i>trans</i>			
7a				13	63	38/62
7b[#]	43	46	11	136	80	66/34
8a				2	80	72/28
8b	25	34	41	20	84	75/25

% de productes determinat per CG. Condicions de reacció: 4 mmols de substrat més productes; 3% de catalitzador; s'empren 5 mL de xilè com a dissolvent; atmosfera de N_2 ; T= 150°C. [#]S'ha afegit un 3% més de catalitzador.

²⁸ Masters, C. *Homogeneous Transition-metal Catalysis*. 1^a edició. London: Chapman and Hall Ltd., 1981. p.78-79. ISBN 0-412-22120-9.

La primera prova es realitza a partir d'una mescla que inicialment conté un 43% de [13], un 46% de producte *cis* i un 11% del derivat *trans* (entrada 7). Utilitzant un 3% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ com a catalitzador s'observa que l'isòmer *cis* té una clara tendència a disminuir la seva proporció, al mateix temps que el *trans* l'augmenta. Aquest augment és per un doble efecte, per una banda el derivat al·lílic [13] s'isomeritza i, en aquestes condicions, s'obté exclusiva o majoritàriament el producte *trans* i per altra banda l'equilibri *cis-trans* és desplaçat clarament cap a l'isòmer *trans*. Així, la proporció de l'isòmer *cis* disminueix un 7% en 13 hores, mentre que l'isòmer *trans* augmenta un 13% en el mateix temps (entrada 7a). Aquesta tendència es pot comprovar en la representació gràfica de l'evolució dels productes al llarg del temps (figura 4.9). A les 40 hores de reacció s'ha afegit un 3% més de catalitzador ja que apareixien els problemes d'activitat comentats anteriorment (d'aquí la variació de pendent en la representació gràfica). Finalment, després de 136 hores de reacció (entrada 7b) s'arriba a un 53% de *trans* (augment del 42%) i un 27% de *cis* (disminució del 19%), confirmant-se així la interconversió entre els dos isòmers quan la proporció del catalitzador és elevada.

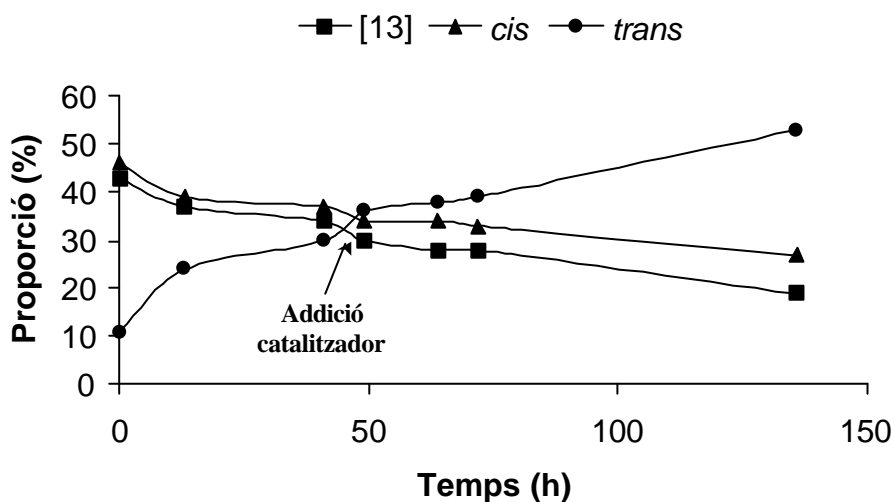


Figura 4.9: Representació gràfica de la isomerització de [13] amb un 3% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (entrada 7).

S'ha realitzat una última prova per estudiar aquest equilibri, utilitzant un 3% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ com a catalitzador. S'ha partit d'una mescla amb un 25% de [13], un 34% de l'isòmer *cis* i un 41% de l'isòmer *trans* (entrada 8). En aquest assaig, a diferència de l'anterior on es partia d'una mescla on l'isòmer *cis* era el reactiu més abundant, l'isòmer *trans* es troba inicialment de forma majoritària. D'aquesta manera es podrà avaluar com afecten les diferents proporcions dels isòmers en el seu equilibri d'interconversió. A

l'igual que abans, hi ha una disminució de la proporció de l'isòmer *cis* a mesura que el *trans* augmenta (figura 4.10). En tan sols 2 hores (entrada 8a) l'isòmer *cis* ha disminuït un 12% la seva proporció mentre que el *trans* l'ha augmentat un 17%. La reacció ha evolucionat molt ràpidament, ja que la proporció de catalitzador respecte a [13] i a l'isòmer *cis* és en realitat més alta del 3%, si es considera que inicialment hi ha un 41% d'isòmer *trans* que no interacciona amb el catalitzador la proporció catalitzador/reactius és d'un 5%. En qualsevol cas, la variació de les proporcions en les següents 18 hores és insignificant (entrada 8b) tot i que no s'observa descomposició del catalitzador.

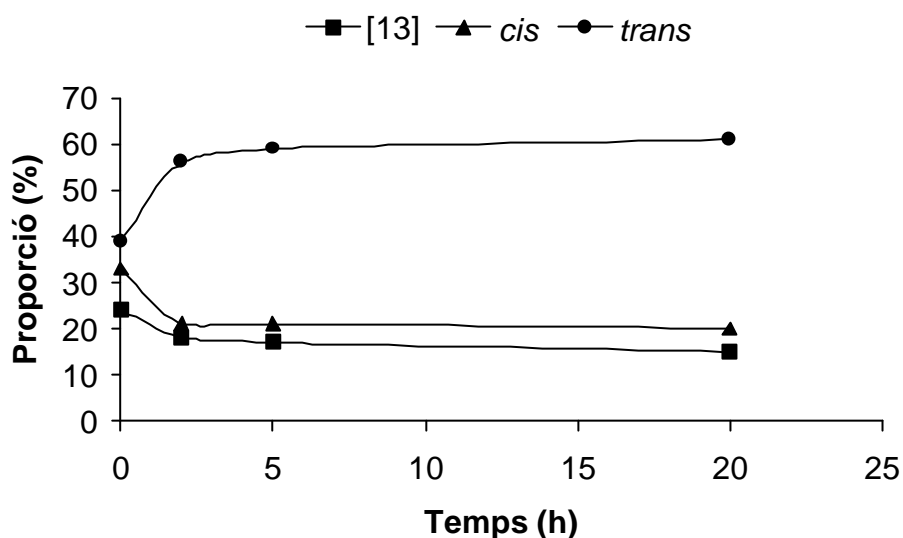


Figura 4.10: Representació gràfica de la isomerització de [13] amb un 3% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (entrada 8).

A la vista dels resultats obtinguts es pot afirmar que la interconversió *cis/trans* només es produeix si hi ha una quantitat apreciable de catalitzador i un cop la proporció del substrat [13] és relativament baixa. Aquest fet no és del tot anòmal en aquest tipus de processos. L'olefina terminal és més reactiva que l'olefina interna dels productes isomeritzats. El que és especial quan el substrat és [13] és que la isomerització del producte *cis* està desafavorida a causa de que, com es comentarà més endavant, el doble enllaç no està conjugat amb el sistema π -imídic, i de que la concentració de catalitzador disminueix al llarg del temps com a conseqüència de la descomposició. Ambdós efectes provoquen una disminució de la velocitat d'interconversió *cis/trans*.

En resum, utilitzant un 2% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ com a catalitzador es pot isomeritzar [13] amb un 70% de conversió i amb una proporció *trans/cis* de 4.1 a 1. En aquestes condicions l'isòmer *trans* és sempre majoritari i no hi ha interconversió entre els

productes de reacció. Utilitzant aquest mateix catalitzador en proporcions superiors al 5% es poden obtenir conversions més elevades, de fins al 87%, però la selectivitat en l'isòmer *trans* és sensiblement inferior, ja que l'isòmer *cis* és majoritari al principi de la reacció i evoluciona cap al *trans* amb el temps. En aquesta línia s'ha confirmat que, a proporcions elevades de catalitzador, aquest, no només intervé en la isomerització de [13], sinó que facilita la interconversió entre els isòmers *cis* i *trans*, fet que provoca que les proporcions d'aquests isòmers variïn sensiblement depenent de les condicions de reacció.

A partir dels resultats obtinguts en la isomerització de [13] amb $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ s'ha estès l'estudi a la isomerització de les olefines al·líiques [14] i [15]. La taula 4.5 recull aquests resultats.

Taula 4.5: Isomerització de [14] i [15] amb $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.

Entrada	Substrat	Catalitzador	t(h)	conv. (%)	<i>trans/cis</i>
9a			19	77	52/48
9b	[14]	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (3%)	43	80	57/43
9c*			65	86	71/29
10a			3	72	55/45
10b	[14]	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (6%)	7	82	65/35
10c			70	89	83/17
11a			2	56	37/63
11b	[15]	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (3%)	10	66	39/61
11c*			30	80	60/40

% de productes determinat per CG. Condicions de reacció: 5 mmols de [14] o 1 mmol de [15]; s'empren 5 mL de xilè com a dissolvent; atmosfera de N_2 ; T= 150°C. *S'ha afegit un 3% més de catalitzador.

La isomerització de [14] amb un 3% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ condueix a una conversió del 77% en 19 hores amb una proporció *trans/cis* pràcticament 1 (entrada 9a). L'isòmer *cis* es forma ràpidament al principi de la reacció i després evoluciona molt lentament cap al

trans (figura 4.11). En 24 hores més (entrada 9b) l'isòmer *cis* només ha disminuït un 3% la seva proporció mentre que el *trans* l'ha augmentat un 6%. Es confirma així la dificultat de la interconversió *cis/trans* quan la concentració de catalitzador és baixa. En aquest cas, però, l'isòmer *trans* està present en una quantitat molt més elevada que quan el substrat és [13] (entrades 5a-b). L'explicació d'aquest fet és incerta però ha d'estar relacionada amb la presència del grup *tert*-butil. Per comprovar l'efecte de la proporció del catalitzador sobre l'equilibri *cis/trans* s'afegeix un 3% més de catalitzador (aquesta addició es correspon amb un canvi de pendent en la representació gràfica). Passades 22 hores, l'isòmer *cis* ha disminuït clarament la seva proporció (un 12%) i s'arriba a una conversió del 86% amb una proporció *trans/cis*= 2.4 (entrada 9c). Sembla evident que per produir la interconversió entre productes sembla necessària una quantitat mínima de catalitzador, anàlogament a l'observat amb anterioritat per [13].

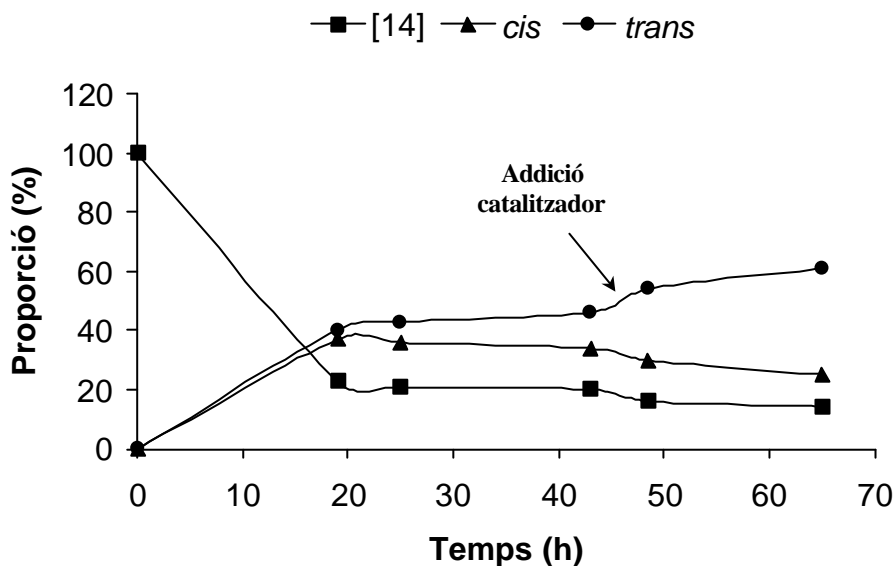


Figura 4.11: Representació gràfica de la isomerització de [14] amb un 3% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (entrada 9).

Per tal de confirmar aquests resultats i veure com afecta a la relació *trans/cis* i a la interconversió dels productes la proporció de catalitzador emprada inicialment, es realitza una última prova utilitzant un 6% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$. Com era d'esperar, la reacció és molt més ràpida i en només 3 hores s'arriba a un 72% de conversió amb una proporció *trans/cis* propera a 1 (entrada 10a). La majoria de l'isòmer *cis* es forma ràpidament al principi de la reacció, tot i que el *trans* torna a ser majoritari, anàlogament a l'observat en el cas anterior (entrada 9a). Transcorregudes 7 hores (entrada 10b), la

conversió és ja del 82% i l'isòmer *cis* comença a disminuir lleugerament la seva proporció, la qual cosa confirma que hi ha interconversió entre els productes i que és necessari un mínim de catalitzador perquè aquesta segona isomerització tingui lloc. A les 70 hores de reacció (entrada 10c), la conversió arriba al 89% i es manifesta clarament la tendència de l'isòmer *cis*, que ha disminuït la seva proporció un 17%, a transformar-se en el *trans*. La proporció *trans/cis* final és de 4.9 a 1 molt millor a l'obtinguda en l'assagi anterior.

En resum, és possible obtenir l'isòmer *trans* amb una bona selectivitat i activitat però la quantitat de catalitzador necessària és relativament alta (6%). A diferència de quan el substrat és [13], l'isòmer majoritari és sempre el *trans*, tot i utilitzar una elevada proporció de partida de catalitzador. Un altra diferència significativa és que la selectivitat en aquest isòmer és superior quan es parteix de quantitats elevades de catalitzador (6%) i no al revés, com succeïa amb [13]. Aquest fet és degut a la interconversió *cis/trans*, que, anàlogament a l'observat amb [13], només és significativa quan la proporció del catalitzador és elevada.

En la isomerització de [15] amb un 3% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ s'assoleix una conversió del 56% en 2 hores (entrada 11a). Val a dir que la concentració de [15] és molt menor a la dels altres substrats, per la qual cosa s'ha de considerar que l'activitat del catalitzador en la isomerització d'aquest substrat és extraordinàriament alta. A l'igual que passava amb [13] i a diferència de l'observat amb [14], l'isòmer *cis* és majoritari al principi de la reacció. Pel que fa a la interconversió d'ambdós isòmers, s'observa el mateix comportament que en els casos anteriors, és a dir, quan la proporció de catalitzador és baixa la interconversió no és significativa (entrada 11b) i és necessari augmentar la proporció de catalitzador fins a un 6% per apreciar clarament com l'isòmer *cis* s'isomeritza per donar el *trans* (entrada 11c). Finalment s'assoleix un 80% de conversió i una relació *trans/cis* d'1.5 a 1.

Com a conclusió de la utilització de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ com a catalitzador d'isomerització es pot dir que s'ha aconseguit isomeritzar les N-al-liltartarimides [13], [14] i [15] amb conversions al voltant del 80% i selectivitats en l'isòmer *trans* que oscil·len entre el 60 i el 80%. Aquests resultats són acceptables considerant la dificultat que comporta la isomerització d'aquest tipus de substrat, però no s'assoleix l'objectiu de sintetitzar les N-1-propeniltartarimides d'una forma fàcil i efectiva. Així, s'han estudiat altres complexos de ruteni que han estat usats, en algunes ocasions, com a catalitzadors

d'isomerització d'olefines amb heteroàtoms, tot i que mai s'han provat amb substrats del tipus imida.

4.1.4.5. Isomerització amb $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

En alguns casos els complexos de Ru^{3+} són més actius que els de Ru^{2+} en la isomerització d'al·lilolefines heterofuncionalitzades.¹⁷ Per aquesta raó s'ha realitzat algun assaig utilitzant $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ com a catalitzador, els resultats es recullen a la taula 4.6.

Taula 4.6: Isomerització de [13] i [14] amb $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Entrada	Substrat	Catalitzador	t(h)	conv. (%)	trans/cis
12a			23	9	100/0
12b	[13]	$\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5%)	105	67	84/16
12c			153	73	84/16
13a	[14]	$\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (3%)	24	14	100/0
13b*			96	53	76/24

% de productes determinat per CG. Condicions de reacció: 5 mmols de substrat; s'empren 5 mL de xilè com a dissolvent; atmosfera de N_2 ; T= 150°C. *Es detecten un 20% d'impureses.

El comportament en ambdós casos és similar. El complex de Ru^{3+} és molt menys actiu que el de Ru^{2+} i, fins i tot, necessita un període d'inducció, ja que en les primeres hores de reacció no es detecta cap producte. A diferència de quan s'usa com a catalitzador el complex de Ru^{2+} , la reacció es desenvolupa en fase heterogènia, la qual cosa explica el temps d'inducció necessari, ja que, probablement, al principi de la reacció, la dispersió del complex de ruteni no és suficient com per iniciar el procés.

Així, quan el substrat és [13] s'arriba a una conversió del 73% amb una proporció *trans/cis* propera a 5 (entrada 12c). Aquests resultats són relativament bons, però l'alta proporció de catalitzador usada unit al temps necessari per assolir aquest resultat fa que aquestes condicions siguin inviables des d'un punt de vista pràctic.

Quan el substrat és [14], tot i usar una proporció menor de catalitzador, la reacció és més ràpida al principi (entrada 13a) però a mesura aquesta avança es detecten impureses

associades a la descomposició de productes i reactius, que arriben a una proporció del 20% a les 96 hores de reacció (entrada 13b).

En cap dels dos assaigs hi ha interconversió entre els isòmers *cis/trans*, ni tan sols a concentracions altes de catalitzador, la qual cosa suggereix que l'espècie activa és diferent a la que es genera quan s'empra $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ com a catalitzador.

A la vista dels resultats obtinguts es pot concloure que el $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ no és un bon catalitzador per la isomerització de les N-al·liltartarimides. En un cas es requereix un temps de reacció llarg i una proporció de catalitzador elevada i en l'altre cas apareixen productes secundaris derivats de la descomposició del substrat.

4.1.4.6. Isomerització amb $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$.

El complex $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ ha estat utilitzat en els últims anys com a catalitzador en la isomerització d'al·lilèters,¹⁵ N-al·lilamines^{16d} i fins i tot d'olis vegetals.²⁹ Krompiec i col·laboradors assagen un bon nombre de complexos de ruteni com a catalitzadors (entre ells el $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$) i obtenen sempre els millors resultats amb aquest hidrur de ruteni que s'ha sintetitzat segons el mètode descrit a la bibliografia.³⁰ A la taula 4.7 es recullen els resultats obtinguts utilitzant aquest complex com a catalitzador en la isomerització de [13].

Taula 4.7: Isomerització de [13] amb $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$.

Entrada	Catalitzador	t(h)	conv. (%)	<i>trans/cis</i>
14	$\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (3%)	1.5	92	86/14
15a	$\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (1%)	1.5	92	87/13
15b		15	93	85/15
16a	$\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (0.25%)	1	76	95/5
16b[#]		7.5	86	91/9

% de productes determinat per CG. Condicions de reacció: 4 mmols de substrat; s'empren 5 mL de xilè com a dissolvent; atmosfera de N_2 ; T= 150°C. [#]S'ha afegit un 0.15% més de catalitzador.

²⁹ Krompiec, S.; Suwinski, J.; Majewski, J.; Grobelny, J. *Pol. J. Appl. Chem.* **1998**, 42, 43.

³⁰ Ahmad, J.; Levison, J.J.; Robinson, S.D.; Uttley, M.F. *Inorg. Synth.* **1974**, 15, 48.

Utilitzant un 3% de $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ com a catalitzador s'obtenen uns resultats espectaculars. En només 1.5 hores de reacció s'arriba a una conversió del 92% amb una proporció *trans/cis*= 6.1 (entrada 14). Aquest resultat millora sensiblement els obtinguts amb els altres catalitzadors de ruteni en les condicions similars. Es redueix la proporció de catalitzador fins a un 1% i s'obté un resultat idèntic (entrada 15a). En 1.5 hores s'assoleix novament un 92% de conversió amb una relació *trans/cis*= 6.7. Probablement aquestes proporcions marquen el límit termodinàmic de la isomerització en aquelles condicions, ja que passades 15 hores les proporcions dels productes es mantenen pràcticament constants (entrada 15b). En cap dels dos assaigs s'ha observat una interconversió apreciable entre els isòmers *cis* i *trans*, atès que la reacció és tan ràpida no és possible saber si aquesta interconversió no existeix o bé si no es detecta per l'elevada activitat del catalitzador.

S'ha realitzat una última prova utilitzant només un 0.25% de $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ com a catalitzador. Aquesta modificació ha de provocar una disminució en l'activitat que permeti estudiar com evolucionen els diferents productes al llarg de la reacció. En només 1 hora (entrada 16a) la conversió arriba al 76% obtenint-se la proporció *trans/cis* més elevada de tots els assaigs (18:1). Aquest resultat sembla indicar que es forma primer l'isòmer *trans* i posteriorment ho fa el *cis*. A mesura que el temps passa la proporció de l'isòmer *trans* es manté pràcticament constant mentre que la del *cis* augmenta lleugerament (figura 4.12). Passades 3.5 hores s'afegeix més ruteni (s'arriba a un 0.4%) per forçar la reacció a arribar al final. En 7.5 hores (entrada 16b) s'arriba a un 86% de conversió amb una relació *trans/cis*= 9.7, i es considera que la reacció ha acabat ja que les variacions han estat mínimes tot i afegir més catalitzador. En afegir més catalitzador no s'observa que l'isòmer *cis* evolucioni cap al *trans*, val a dir, però, que la proporció del primer és molt baixa i que probablement la competència amb l'N-al-liltartarimida (que sempre està present en una proporció superior) no permet que existeixi la interconversió com s'havia observat amb el catalitzador $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ per aquest mateix substrat.

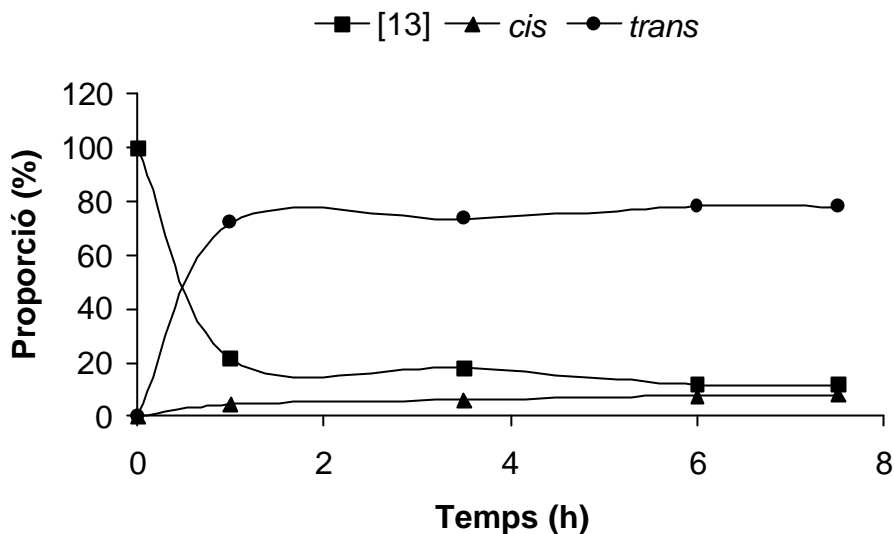


Figura 4.12: Representació gràfica de la isomerització de [13] amb un 0.25% de $\text{RuClH(CO)(PPh}_3)_3$ (entrada 16).

Així doncs, en la isomerització de l'N-al-liltartarimida emprant $\text{RuClH(CO)(PPh}_3)_3$ com a catalitzador s'ha obtingut una activitat i regioselectivitat en l'isòmer *trans* molt alta, assolint-se una conversió superior al 90% en 1.5 hores amb una proporció *trans/cis* > 6.1.

L'N-1-propeniltartarimida sintetitzada [16] és un substrat adient per assajar la reacció d'hydroformilació i obtenir aldehids com a precursors d' α -aminoàcids. Atès que la reactivitat dels isòmers *cis* i *trans* de [16] pot ser diferent s'han de separar aquests isòmers d'una forma efectiva. És possible obtenir l'isòmer *trans* a partir del cru de reacció per recristal·lització en xilè fred. El producte [16] ha estat caracteritzat per les tècniques espectroscòpiques habituals. L'espectre de $^1\text{H-RMN}$ (figura 4.13) confirma que l'isòmer obtingut és el *trans*. Apareix un nou senyal corresponent al CH_3 del grup propenil en forma de doblet de doblets ($\delta = 1.82$ ppm), a partir d'aquí poden calcular-se les dues constants d'acoblament del metil amb els protons olefínics, $^4J_{\text{CH}_3\text{-CH}_2} = -1.4$ Hz i $^3J_{\text{CH}_3\text{-CH}_1} = 6.6$ Hz. A aquests els corresponen dos senyals en forma de doblet de quadruplets. A H_1 li correspon el senyal a partir del qual poden calcular-se dues J grans ($\delta = 6.64$ ppm), una d'aquestes correspon a l'acoblament entre els protons olefínics, $^3J_{\text{CH}=\text{CH}} = 14.5$ Hz, que està d'acord amb una disposició *trans*. El senyal corresponent a H_2 ($\delta = 6.44$ ppm) és un doblet de quadruplets amb una constant d'acoblament gran (la de 14.5 Hz amb H_1) i una de molt petita (la de -1.4 Hz amb el CH_3).

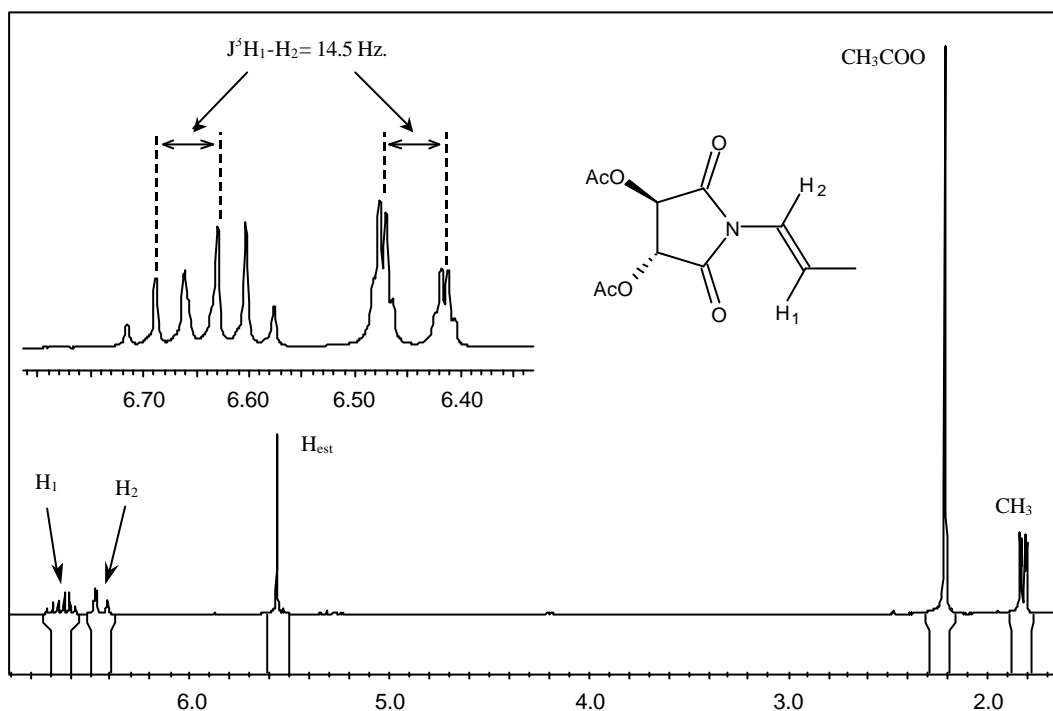


Figura 4.13: Espectre de $^1\text{H-RMN}$ de l'isòmer *trans* de [16].

S'ha estès l'estudi de la isomerització d'*N*-al·liltartarimides utilitzant $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ com a catalitzador als altres substrats sintetitzats. La taula 4.8 recull els resultats de la isomerització de [14] i [15].

En la isomerització de [14] amb un 1% de $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ s'assoleix una conversió del 92% en tan sols 2.5 hores amb una relació *trans/cis* de 7.4 a 1 (entrada 17). L'elevada activitat no permet treure conclusions sobre com ha evolucionat la reacció, així que es realitza un segon assaig disminuint la proporció de catalitzador. Utilitzant tan sols un 0.5% de complex metàl·lic s'obté un 80% de conversió en 1.5 hores i la proporció *trans/cis* és encara més alta que en el cas anterior (19 a 1) (entrada 18a). A mesura que evoluciona la reacció (entrades 18b i 18c) es comprova que, a l'igual que quan el substrat és [13], l'isòmer *cis* augmenta la seva proporció molt lentament mentre que el *trans* es manté en una proporció constant, fet indicatiu de que es forma ràpidament a l'inici de la reacció. En aquestes condicions no hi ha interconversió *cis-trans*. Així, en 24 hores s'arriba al 84% de conversió i la proporció *trans/cis* ha disminuït a la meitat (9.5 a 1).

Taula 4.8: Isomerització de [14] i [15] amb RuClH(CO)(PPh₃)₃.

Entrada	Substrat	Catalitzador	t(h)	conv. (%)	<i>trans/cis</i>
17	[14]	RuClH(CO)(PPh ₃) ₃ (1%)	2.5	92	88/12
18a			1.5	80	95/5
18b	[14]	RuClH(CO)(PPh ₃) ₃ (0.5%)	3	80	94/6
18c			24	84	90/10
19a			3	28	89/11
19b	[15]	RuClH(CO)(PPh ₃) ₃ (1%)	6	31	90/10
19c [#]			9	88	89/11
20	[15]	RuClH(CO)(PPh ₃) ₃ (2%)	2	88	90/10

% de productes determinat per CG. Condicions de reacció: 5 mmols de [14] o 1 mmol de [15]; s'empren 5 mL de xilè com a dissolvent; atmosfera de N₂; T= 150°C. [#]S'ha afegit un 1.5% més de catalitzador.

Els resultats obtinguts per la isomerització de [14] amb l'hidrur de ruteni són molt bons, hi ha una millora espectacular en l'activitat i la selectivitat. Amb un 0.5% de catalitzador s'obtenen conversions superiors al 80% en menys de dues hores i relacions *trans/cis* properes a 10.

Per les mateixes raons exposades anteriorment per l'N-1-propeniltartarimida [16], és imprescindible una bona separació dels dos isòmers obtinguts en la síntesi de [17] per tal d'obtenir satisfactòriament els corresponents aldehids en l'etapa següent d'hidroformilació. És possible obtenir l'isòmer *trans* a partir del cru de reacció per recristal·lització en pentà fred. El producte [17] ha estat caracteritzat per les tècniques espectroscòpiques habituals. L'espectre de ¹H-RMN (figura 4.14) confirma que l'isòmer obtingut és el *trans*. A 1.83 ppm es troba un senyal corresponent al CH₃ del grup propenil en forma de doblet de doblets, a partir d'aquí poden calcular-se les dues constants d'acoblament del metil amb els protons olefínics, ⁴J_{CH₃-CH₂=} -1.4 Hz i ³J_{CH₃-CH₁} = 6.6 Hz (valors idèntics als trobats per [16]). Els H olefínics apareixen en forma de doblet de quadruplets. A H₁ li correspon el senyal a partir del qual poden calcular-se dues J grans (δ = 6.66 ppm), l'acoblament entre els dos protons olefínics té un valor de

14.5 Hz, que correspon a una disposició *trans*. El senyal corresponent a H₂ ($\delta = 6.47$ ppm) és un doblet de quadruplets amb una constant d'acoblament gran (14.5 Hz amb H₁) i una de molt petita (-1.4 Hz amb CH₃).

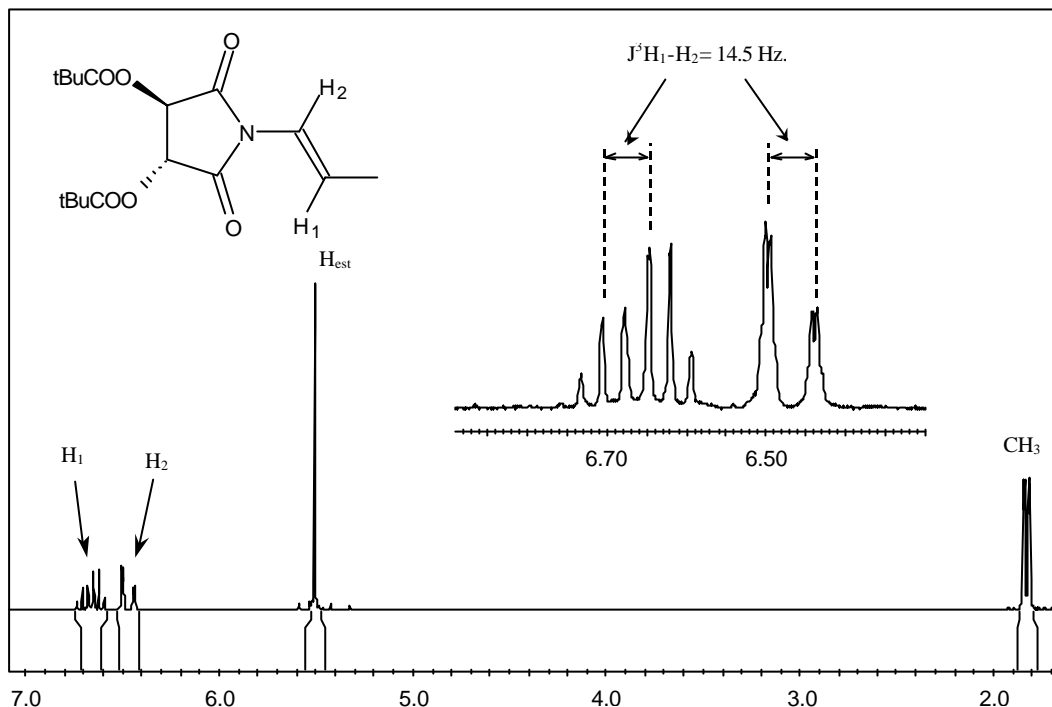


Figura 4.14: Espectre de ¹H-RMN de [17].

La isomerització de [15] utilitzant un 1% de RuClH(CO)(PPh₃)₃ no és tan ràpida com quan els substrats eren [13] i [14],³¹ però la selectivitat assoleix proporcions elevades. Així, en 3 hores s'arriba a una conversió de només el 28% i una relació *trans/cis* = 8.3 (entrada 19a). L'activitat és menor a l'obtinguda utilitzant el RuCl₂(PPh₃)₃, que s'ha mostrat especialment actiu en la isomerització de [15]. La comparació no és directa atès que les proporcions de catalitzador són diferents, en qualsevol cas l'hidrur de ruteni no és espectacularment més actiu que el diclorotristrifetilfosfina ruteni (II) com succeï a en els altres casos. En les següents 3 hores de reacció (entrada 19b) la conversió només augmenta un 3%, la descomposició del complex metàl·lic és especialment significativa en aquest assaig atès que la seva quantitat és molt petita (6 mg). En afegir un 1.5 % més d'hidrur de ruteni la reacció accelera espectacularment i, en 3 hores (entrada 19c), arriba a un 88% de conversió amb una excel·lent selectivitat, relació *trans/cis* = 7.8. A l'igual

³¹ La concentració de [15] en aquest assaig és sensiblement més petita que la concentració habitual. Això provoca, òbviament, una disminució en la velocitat de la reacció.

que l'observat amb anterioritat es forma primer l'isòmer *trans* i no hi ha interconversió entre els dos productes de reacció.

Així doncs, l'hidrur de ruteni és un excel·lent catalitzador per la isomerització de [15] però necessita estar present en quantitats superiors a l'1%, a diferència dels altres substrats, on l'activitat així com la selectivitat era molt bona amb proporcions de $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ inferiors al 0.5%. Per tal de confirmar aquest fet es realitza una última prova utilitzant un 2% d'hidrur de ruteni com a catalitzador. S'obtenen uns resultats similars als anteriors però en només dues hores de reacció (entrada 20), així s'assoleix una conversió del 88% i una relació *trans/cis* de 8.8 a 1.

La isomerització de [15] s'ha realitzat amb èxit, pel que fa a la selectivitat els resultats obtinguts no varien significativament si es comparen amb els assolits quan [13] i [14] són els substrats. Pel que fa a l'activitat, quan el substrat és [15], cal un 2% de catalitzador perquè la reacció avanci considerablement mentre que per [13] i [14] la proporció utilitzada és del 0.5%, s'ha de tenir en compte que la concentració de [15] és sensiblement inferior. El canvi en el grup funcional unit al carboni estereogènic que prové de l'àcid L-(-)-tartàric no té cap efecte sobre la selectivitat d'aquesta reacció i només un lleuger efecte sobre l'activitat.

L'N-1-propeniltartarimida sintetitzada [18] serà utilitzada com a substrat en la reacció d'hydroformilació. A l'igual que quan es sintetitza [16] i [17], és imprescindible una bona separació dels dos isòmers obtinguts. Aquesta separació no és tan senzilla com en els casos anteriors i només és possible mitjançant una cromatografia preparativa en columna utilitzant diclorometà com a eluent. El producte [18] ha estat caracteritzat per les tècniques espectroscòpiques habituals. L'espectre de ^1H -RMN es mostra a la figura 4.15. Apareix un nou senyal corresponent al CH_3 del grup propenil en forma de doblet de doblets ($\delta = 1.86$ ppm), les dues constants d'acoblament del metil amb els protons olefínics són $^4J_{\text{CH}_3-\text{CH}_2} = -1.0$ Hz i $^3J_{\text{CH}_3-\text{CH}_1} = 6.7$ Hz. Aquests protons apareixen a l'espectre en forma de doblet de quadruplets. A partir del senyal d' H_1 ($\delta = 6.75$ ppm) es calcula la constant d'acoblament entre els protons olefínics que és de 14.5 Hz, confirmant que la disposició d'aquests és *trans*. El senyal corresponent a H_2 ($\delta = 6.56$ ppm) és un doblet de quadruplets amb una constant d'acoblament gran (la de 14.5 Hz amb H_1) i una de molt petita (la de -1.0 Hz amb el CH_3).

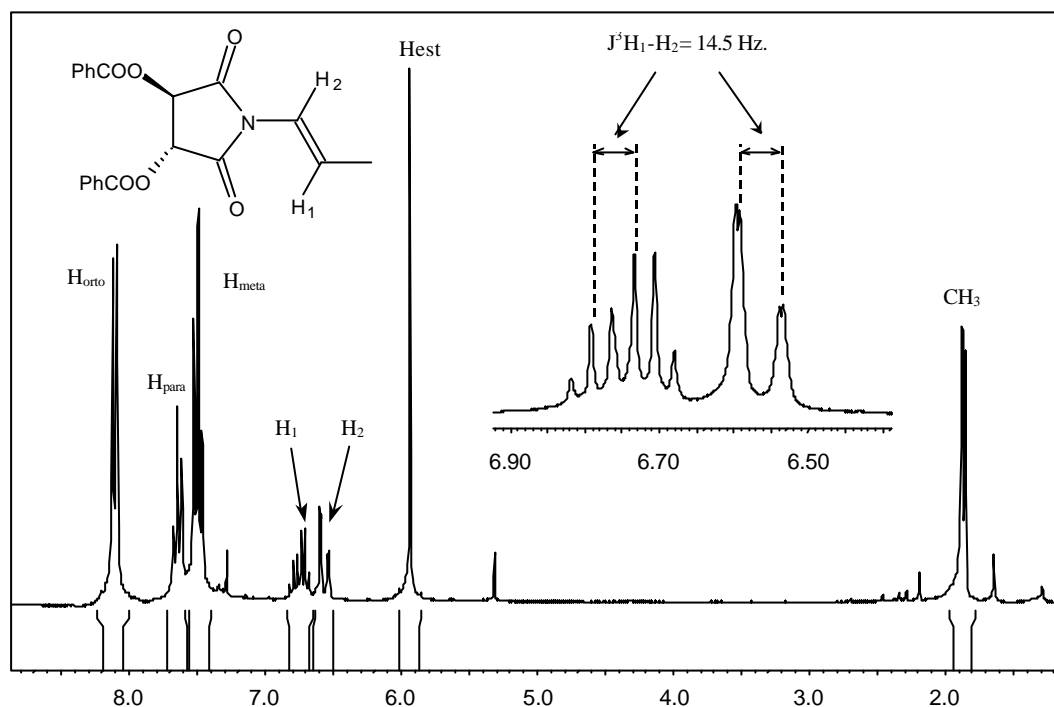


Figura 4.15: Espectre de ¹H-RMN de l'isòmer *trans* de [18].

4.2. HIDROFORMILACIÓ D'N-1-PROPENILIMIDES

4.2.1. Precedents.

Malgrat que en els darrers anys la hidroformilació de substrats insaturats amb diferents grups funcionals ha estat un àrea de recerca especialment fèrtil,³¹ s'han descrit molts pocs exemples d'hydroformilació d'imides insaturades. Els únics substrats d'aquest tipus que han estat investigats són la succinimida³² i l'ftalimida.^{33, 34} Un resum dels resultats publicats sobre la hidroformilació d'aquests substrats amb catalitzadors de rodi es troba a la taula 4.9.

Les N-vinil imides tenen certa similitud amb els substrats sintetitzats en aquest treball. La seva hidroformilació s'ha dut a terme amb diferents sistemes catalítics i en condicions relativament suaus. En la hidroformilació de l'N-vinil succinimida amb el sistema catalític Rh/PPh₃ s'assoleix una completa regioselectivitat en l'aldehid intern,

³¹ (a) Botteghi, C.; Ganzerla, R.; Lenarda, M.; Moretti, G. *J. Mol. Catal.* **1987**, *40*, 129. (b) 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.

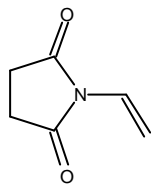
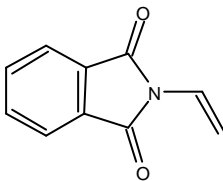
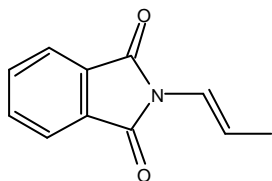
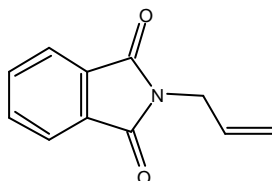
³² Becker, Y.; Eisenstadt, A.; Stille, J.K. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2145.

³³ (a) Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033. (b) Nozaki, K.; Sakai, N.; Nanno, T.; Higashijima, T.; Mano, S.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4413.

³⁴ Delogu, G.; Faedda, G.; Gladiali, S. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *268*, 167.

mentre que quan s'empra un catalitzador Rh/difosfina s'observa una disminució considerable de l'activitat i la regioselectivitat es manté en valors elevats (>83%). Tot i utilitzar difosfines quirals (Diop, Diphol) com a co-catalitzador s'obtenen valors d'excés enantiomèric discrets ($ee < 30\%$).³² En la hidroformilació de l'N-vinilftalimida amb el sistema Rh/Binaphos en unes condicions més extremes (100 bar de pressió) s'obtenen uns resultats excel·lents en tots els aspectes, en especial el 85% d' ee .³³

Taula 4.9: Hidroformilació de diferents imides amb complexos de rodi.

Substrat	Catalitzador ^a	P(bar)	T(°C)	t(h)	Conv.	Regio ^b	ee
	RhHCO(PPh ₃) ₃	35	65	72	100	100	-
	RhHCO(PPh ₃) ₃ / Diop(1:2)	35	57	144	66	83	20
	RhHCO(PPh ₃) ₃ / Diphol(1:4)	35	54	192	33	100	27
	RhHCO(PPh ₃) ₃ / Diphol(1:3)	35	48	96	35	100	38
	Rh(acac)(CO) ₂ / Binaphos(1:4)	100	60	90	98	89	85
	RhHCO(PPh ₃) ₃ / Diop(1:2)	100	100	24	98	100	0
	RhHCO(PPh ₃) ₃ / Diocol(1:2)	100	100	24	90	100	0
	RhHCO(PPh ₃) ₃ / Diop(1:2)	100	70	17	95	56 ^c	1
	RhHCO(PPh ₃) ₃ / Diocol(1:2)	100	70	17	90	63 ^c	1

ee excés enantiomèric. ^aProporció Substrat/Rodi: N-vinilsuccinimida, 100:1; altres substrats, 300:1. ^bregioselectivitat calculada com aldehyd intern/altres aldehyds. ^cregioselectivitat calculada com aldehyd lineal/altres aldehyds.

L'N-1-propenil ftalimida és un substrat anàleg als sintetitzats en aquest treball i representa l'únic precedent bibliogràfic existent en la hidroformilació d'aquest tipus d'olefines.³⁴ En unes condicions de reacció força dràstiques (100 bar, 100°C) i amb

catalitzadors Rh/Diop o Rh/Diocol,³⁵ s'observa una conversió elevada (>90%) en 24 hores i una regioselectivitat completa en l' α -aldehid, que pot desembocar en un α -aminoàcid. S'obté, però, una nul·la enantioselectivitat.

L'*N*-al·lilftalimida és l'altra imida insaturada estudiada anteriorment a aquest treball. Es tracta d'una olefina *N*-al·lífica per la qual cosa no té massa semblances amb els substrats que es volen investigar en aquesta part del treball. En unes condicions lleugerament més suaus (100 bar, 70°C) que les utilitzades per l'*N*-1-propenilftalimida, i utilitzant els mateixos catalitzadors, Rh/Diop i Rh/Diocol s'obtenen conversions altes en 17 hores de reacció, la regioselectivitat en l'aldehid lineal és moderada i l'estereoselectivitat de la reacció és nul·la.³⁴ La hidroformilació de l'*N*-al·lilftalimida amb el catalitzador Rh/P(OPh^{*})₃ ha estat també prèviament estudiada al nostre grup de treball.³⁶ Els resultats indiquen que és possible obtenir fins a més d'un 70% de regioselectivitat en el β - o γ -aldehid mitjançant l'ajust de les condicions de reacció. Aquests precedents indiquen que les imides es mostren relativament inactives com a substrats en la reacció d'hydroformilació. Per aquesta raó són necessaris, en alguns casos, temps de reacció llargs i/o condicions dràstiques de pressió i temperatura. La regioselectivitat en l'aldehid en posició α respecte al nitrogen és molt bona en el cas dels substrats α,β -insaturats, la qual cosa implica cert control de la selectivitat per part de l'heteroàtom.³⁷ Per altra banda, només s'obtenen valors acceptables d'enantioselectivitat utilitzant el sistema Rh/Binaphos com a catalitzador.

4.2.2. Descripció General.

Les *N*-1-propenilimides sintetitzades [16], [17] i [18] han estat utilitzades com a substrats en la reacció d'hydroformilació. Com s'ha comentat anteriorment, els aldehids obtinguts en aquesta reacció són precursors directes d' α -aminoàcids protegits (esquema 4.10). Aquests substrats tenen dos centres estereogènics, per la qual cosa les dues cares de l'olefina són diastereotòpiques i, per tant, és possible la discriminació durant el curs de la reacció d'hydroformilació sense usar catalitzadors quirals.

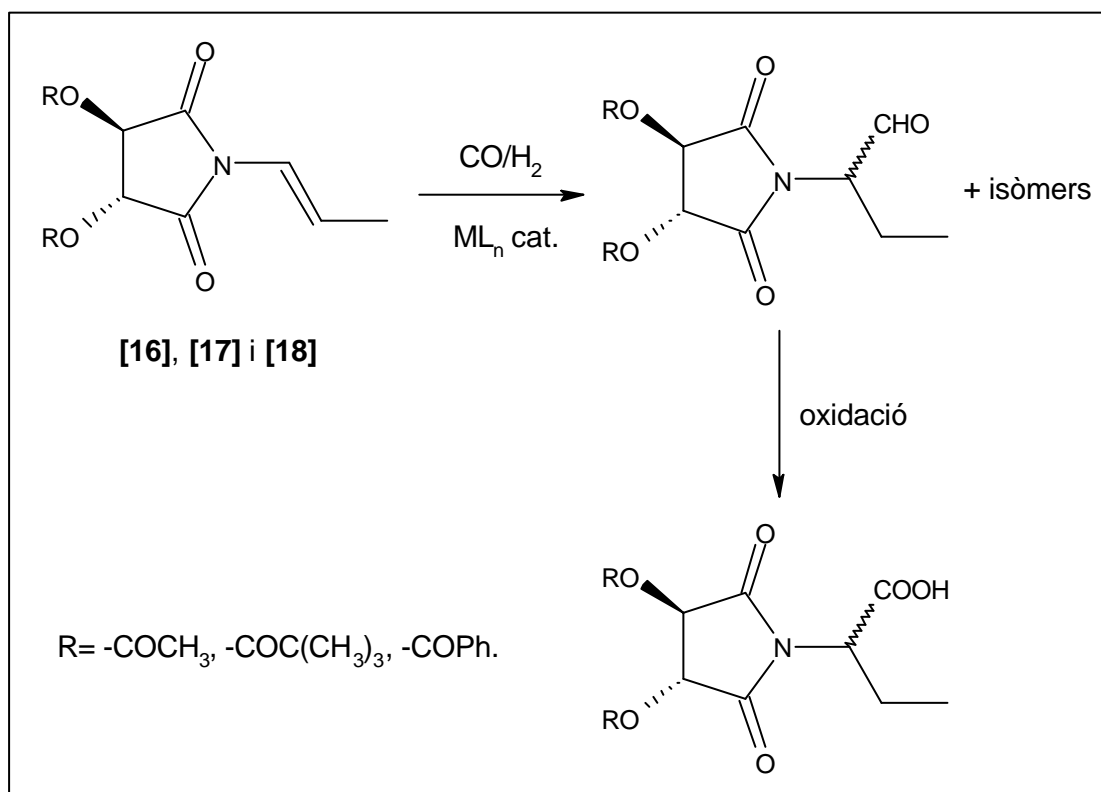
Atès que els substrats s'obtenen a partir de la isomerització de les corresponents *N*-al·lilimides, els compostos [16], [17] i [18], que són els isòmers trans, es troben

³⁵ La reacció es realitza en presència de PPh₃ per la qual cosa és difícil conèixer l'efecte real del lligand difosfina.

³⁶ A. Bertran. Treball de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona (1996).

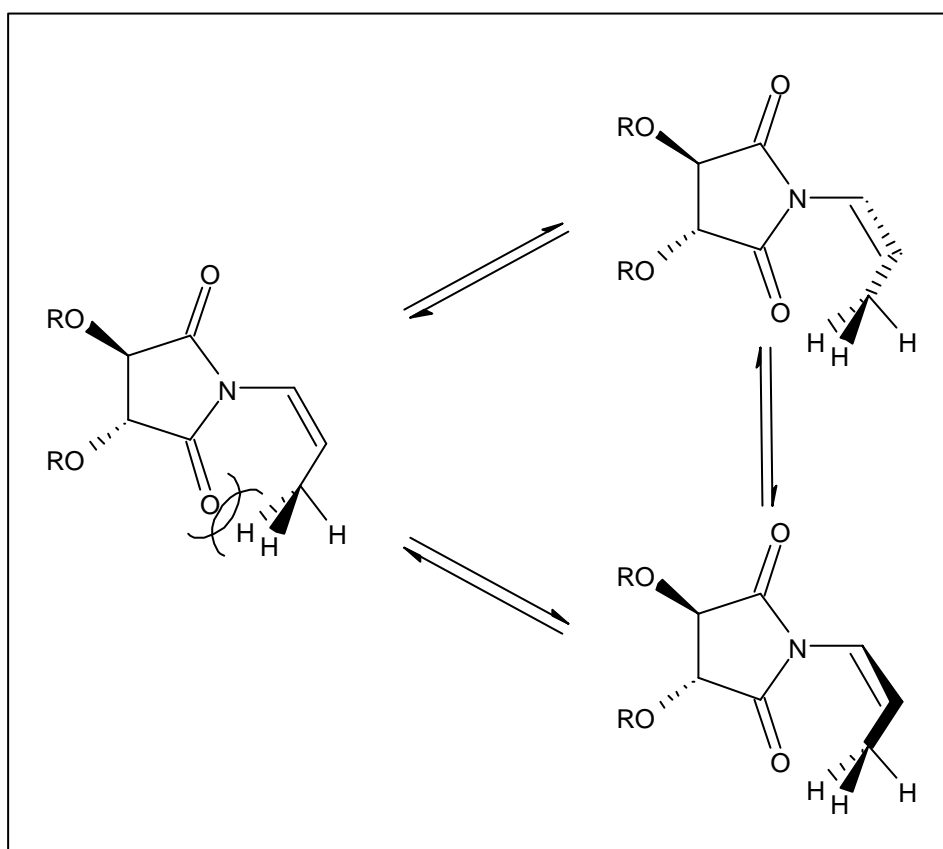
³⁷ Hoveyda, A.H.; Evans, D.A.; Fu, G.C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.

sempre contaminats per petites quantitats de producte inicial així com d'isòmer *cis*, fins i tot després de la purificació dels productes A priori, aquesta contaminació és un problema alhora de calcular la selectivitat de la reacció, ja que aquestes impureses, en condicions d'hydroformilació, desemboquen en els mateixos productes que els substrats objectes de l'estudi. Afortunadament, la reactivitat dels tres isòmers és molt diferent i es pot calcular amb exactitud la regioselectivitat deguda a [16], [17] ó [18]. Per una banda, el derivat al·lílic és molt més reactiu que l'1-propenílic i sempre s'hydroformila ràpidament al començament de la reacció. Així, es pot conèixer amb exactitud quina quantitat d'aldehid prové d'aquests substrats al·lílics mitjançant experiments d'hydroformilació dels productes purs que indiquen que s'obté una regioselectivitat propera al 69% en l'aldehid en posició γ respecte el nitrogen i no s'obté en cap cas el derivat en posició α . Per altra banda, i de forma sorprenent, l'isòmer *cis* es mostra absolutament inactiu a la hydroformilació en les condicions de reacció emprades i, fins i tot, augmenta lleugerament la seva proporció al llarg de la reacció a causa de la isomerització de l'isòmer *trans*.



Esquema 4.10.

En les olefines 1,2-disubstituídes, els isòmers *cis* s'acostumen a hidroformilar més ràpidament que els *trans*, a causa del menor impediment estèric dels primers. No és clara quina és la causa d'aquesta situació anòmala observada en els isòmers *trans* de les N-1-propeniltartimides i els seus isòmers *cis*, però podria estar originada en la pèrdua de conjugació del doble enllaç *cis* amb el sistema imídic a causa de l'impediment estèric entre el grup metil i els oxígens carbonílics (esquema 4.11). En el cas de l'isòmer *trans* aquesta repulsió estèrica no existeix i l'olefina està conjugada amb la imida, augmentant la seva reactivitat front a la hidroformilació, de forma similar al que s'observa en el cas de l'estirè i altres vinilarens que s'hydroformilen amb més facilitat que els 1-alcens no conjugats.



Esquema 4.11.

L'estratègia emprada en l'estudi de la hidroformilació de [16], [17] i [18] ha estat usar [16] com substrat model per optimitzar les condicions de reacció. Per això, s'han assajat diferents lligands P-donadors monodentats: com PPh_3 i $\text{P(OPh}^*)_3$, així com alguns de bidentats: dppp i Xantphos. S'ha explorat la reacció a diferents pressions, temperatures i concentracions de lligands fosforats. En tots els casos s'ha emprat $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ com a complex metàl·lic i una proporció substrat/Rh= 50.

4.2.3. Hidroformilació de l'N-1-propenil-(O,O')-diacetiltartarimida [16].

La taula 4.10 recull els resultats de la hidroformilació de l'N-1-propenil-(O,O')-diacetiltartarimida [16] amb el sistema Rh/PPh₃.

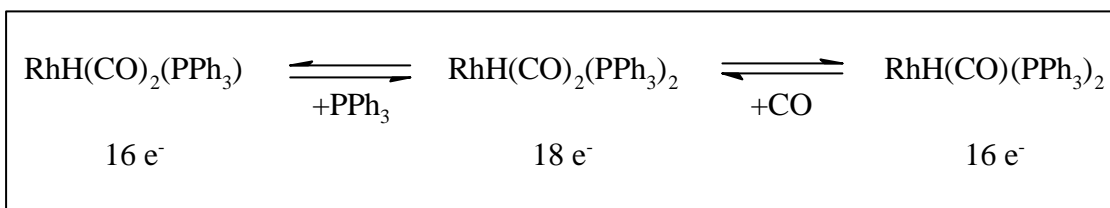
Taula 4.10: Experiments d'hydroformilació de [16] amb el catalitzador Rh/PPh₃.

ent.	PPh ₃ /Rh	P(bar)	T(°C)	t(h)	conv.(%)	regio.(%)	de(%)
1	5	30	80	48	70	94	5
2	5	30	65	48	47	96	8
3	5	15	80	48	62	94	2
4	5	55	80	48	80	93	5
5	30	30	80	48	50	94	0
6	30	30	65	24	0	-	-

conv. és la conversió, **regio.** la regioselectivitat i **de** l'excés diastereomèric calculat com s'explica a la part experimental. Quimioselectivitat >95%. Condicions de reacció: Rh, 0.02 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; [16], 0.95 mmol; P(CO)=P(H₂); s'empen 9 mL de toluè com a dissolvent.

En tots els casos s'observen activitats molt moderades amb TOF al voltant d'1h⁻¹. Com és d'esperar l'activitat disminueix amb la temperatura (entrades 1,2 i 5,6). No s'observa, però, cap efecte significatiu respecte a la regioselectivitat, que està al voltant del 95% en l'isòmer α i la diastereoselectivitat que és en tots els casos molt petita.

En variar la pressió i la concentració de PPh₃ (entrades 2-6) s'observa un efecte important sobre l'activitat. Així, en augmentar la pressió augmenta significativament l'activitat, mentre que l'augment de la relació molar PPh₃/Rh la fa disminuir. Aquest comportament del sistema és pot explicar considerant l'equilibri de les espècies actives presents en els catalitzadors de Rh/PPh₃ (esquema 4.12).

**Esquema 4.12.**

En augmentar la pressió de CO o disminuir la proporció de PPh₃ s'afavoreix la formació de l'espècie de 16 e⁻ [RhH(CO)₂(PPh₃)] (entrada 4), mentre que si la P_{CO} és menor i la concentració de PPh₃ augmenta s'afavoreix l'espècie [RhH(CO)(PPh₃)₂] (entrada 5). La primera espècie és més activa que la segona a causa del menor impediment estèric de l'entorn del metall, mentre que la segona espècie és, en alguns casos, més regioselectiva que la primera per les mateixes raons. Així s'explica la diferència entre les activitats de les entrades 4 i 5 (80 front 50% de conversió en 48 hores).

Pel que fa a la regioselectivitat, la hidroformilació de [16] en diferents condicions mostra mínimes variacions d'aquest paràmetre, això indica que la naturalesa del substrat (especialment la presència d'un àtom de nitrogen en posició α respecte l'olefina) és determinant en la regioselectivitat i explica la poca influència de les variables estudiades. D'altra banda, el major impediment estèric de l'espècie [RhH(CO)(PPh₃)₂] no sembla incidir en la diastereoselectivitat de la reacció ja que sempre és menor del 10%.

La taula 4.11 recull els resultats de la hidroformilació de l'N-1-propenil-(O,O')-diacetiltartarimida [16] amb altres sistemes catalítics per tal d'avaluar el seu efecte sobre l'excés diastereoselectiu. Tots els assaigs es realitzen a 30 bar ja que en aquestes condicions s'arriba a un compromís entre la conversió, que és acceptable, i les condicions de reacció, que són relativament suaus.

Taula 4.11: Experiments d'hydroformilació de [16] amb diferents catalitzadors.

ent.	co-catalitzador	P(bar)	T(°C)	t(h)	conv.(%)	regio.(%)	de(%)
7 ^a	{P(OPh [*]) ₃ } (20:1)	30	80	6	81	96	0
8	dppp (4:1)	30	80	24	0	-	-
9	Xantphos (4:1)	30	80	24	14	90	3

conv. és la conversió, **regio.** la regioselectivitat i **de** l'excés diastereomèric calculat com s'explica a la part experimental. Quimioselectivitat>97%. Condicions de reacció: Rh, 0.02 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; [16], 0.95 mmol; P(CO)=P(H₂); s'empren 9 mL de toluè com a dissolvent. ^aEs realitza un període d'incubació de 12 hores a 60°C i 20 bar. Quimioselectivitat=89%.

S'ha realitzat una prova utilitzant el sistema Rh/P(OPh^{*})₃. Com s'ha comentat a la introducció general, quan s'utilitza aquest fosfit es forma exclusivament el complex [RhH(CO)₂{P(OPh^{*})₃}] com espècie insaturada de 16 electrons. Per aquesta raó, aquest catalitzador té una activitat molt superior a la mostrada pel sistema Rh/PPh₃. Així, en tan sols 6 hores de reacció s'assoleix una conversió del 81%, però els resultats de regio i diastereoselectivitat són anàlegs als obtinguts amb anterioritat. Per altra banda, la quimioselectivitat és del 89%, que és el pitjor resultat obtingut, a causa de la major activitat d'aquest catalitzador en la isomerització.

S'han utilitzat difosfines com a co-catalitzadors per estudiar si hi havia algun efecte positiu en la selectivitat de la reacció. El sistema rodi/dppp forma l'espècie [RhH(CO)₂(dppp)] on la difosfina ocupa posicions axial-equatorial, quan s'empren aquest catalitzador a 80°C i 30 bar no hi ha reacció (entrada 8). Per altra banda, en el sistema rodi/Xantphos la difosfina ocupa majoritàriament posicions equatorial-equatorial al complex [RhH(CO)₂(Xantphos)]. Aquest catalitzador és molt poc actiu (entrada 9) assolint-se tan sols un 14% de conversió en 24 hores i no hi ha millores pel que fa a la regio i a la diastereoselectivitat. Efectes estèrics provoquen que l'activitat de la difosfina Xantphos sigui menor que la de les monofosfines, la qual cosa és habitual, però és sorprenent que no hi hagi un efecte més marcat sobre la regioselectivitat de la reacció, ja que aquesta difosfina incideix clarament sobre la regioselectivitat en la hidroformilació de moltes olefines.³⁸ En resum, la hidroformilació de la imida [16] s'ha dut a terme amb elevada regioselectiva però amb una nul·la diastereoselectivitat.

³⁸ Veure introducció general.

L'aldehid obtingut [19] es separa de la mescla de reacció mitjançant una cromatografia preparativa en columna. El producte [19] ha estat caracteritzat per les tècniques espectroscòpiques habituals. A l'espectre de ^1H -RMN (figura 4.16) apareixen alguns senyals desdoblats amb intensitats molt similars, la qual cosa està d'acord amb l'existència d'una mescla gairebé equimolar dels dos diastereoisòmers i també amb el excés diastereoisomèric mesurat independentment amb una columna cromatogràfica. Així, el protó aldehídic ($\delta=9.6$ ppm) apareix per duplicat, el mateix passa amb el singlet corresponent a l'hidrogen unit al carboni estereogènic derivat de l'àcid L-(-)-tartàric ($\delta=5.6$ ppm). Els senyals més il·lustratius de la presència equimolar de diastereoisòmers es mostren ampliat a la figura 4.17. El protó H_1 té un desplaçament químic al voltant de 4.5 ppm i apareix com dos doblets de doblets perfectament diferenciats. H_1 mostra una constant d'acoblament diferent amb cada un dels dos H del grup CH_2 , que han esdevingut diastereotòpics, donant lloc a aquest tipus de senyal. Per altra banda, el senyal del grup metil en posició γ respecte l'aldehid ($\delta=1.0$ ppm) es mostra com un fals quadruplet. En realitat es tracta de dos triplets corresponents a cada un dels diastereoisòmers amb algunes bandes solapades. Les intensitats dels senyals estan d'acord amb la presència d'una mescla gairebé equimolar de diastereoisòmers.

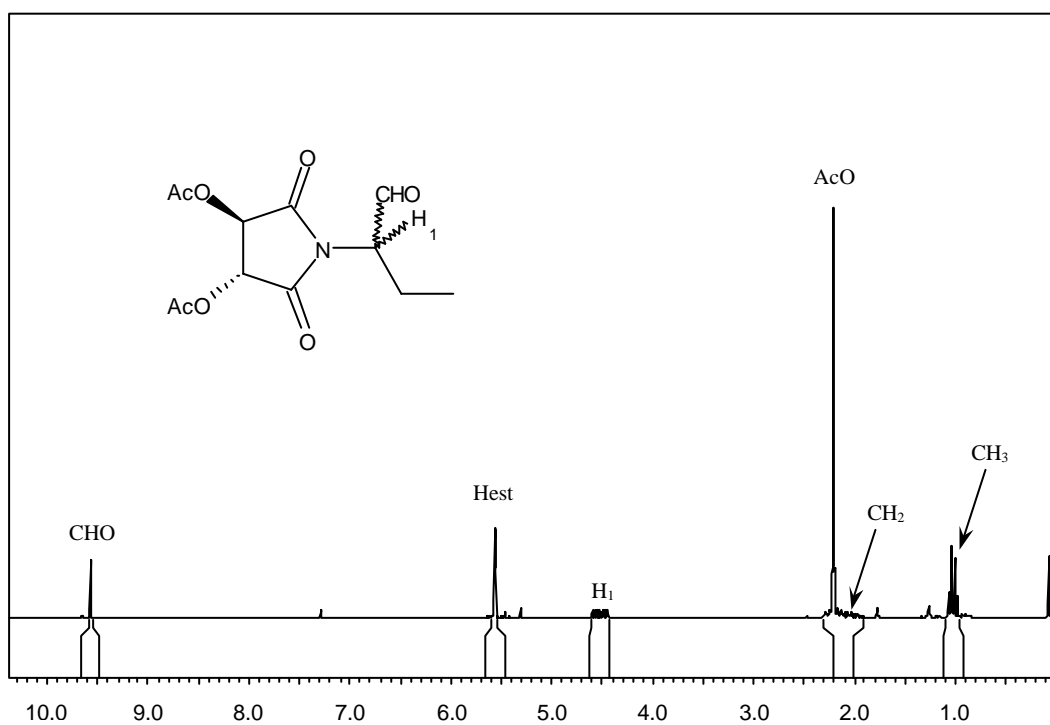


Figura 4.16: Espectre de ^1H -RMN de [19].

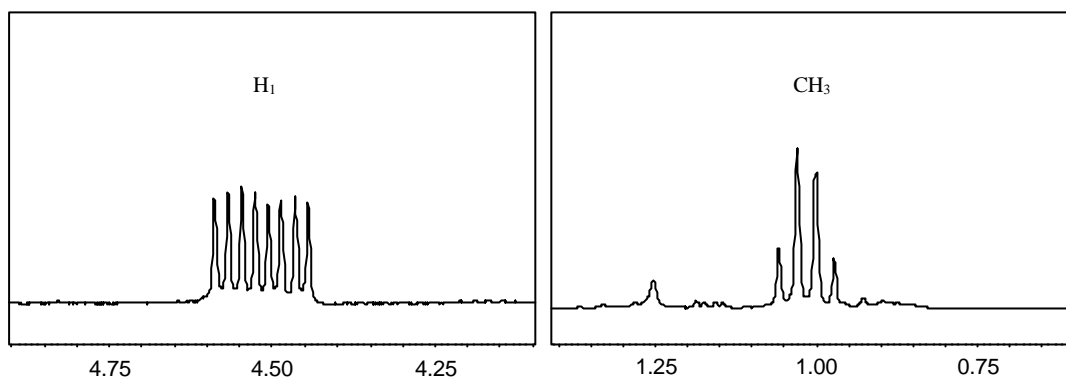


Figura 4.17: Ampliació de l'espectre de ¹H-RMN de [19].

L'espectre de ¹³C-RMN (figura 4.18) confirma l'anterior ja que tots els senyals, excepte el corresponent al metil del grup acetil ($\delta=20.2$ ppm), apareixen desdoblats i amb intensitats que estan d'acord amb els excessos diastereoisomèrics mesurats independentment. El cas més significatiu es troba en el senyal corresponent al carboni de l'aldehid que apareix com dos pics de similar intensitat separats per 0.5 ppm ($\delta=194.5$ i 195.0 ppm).

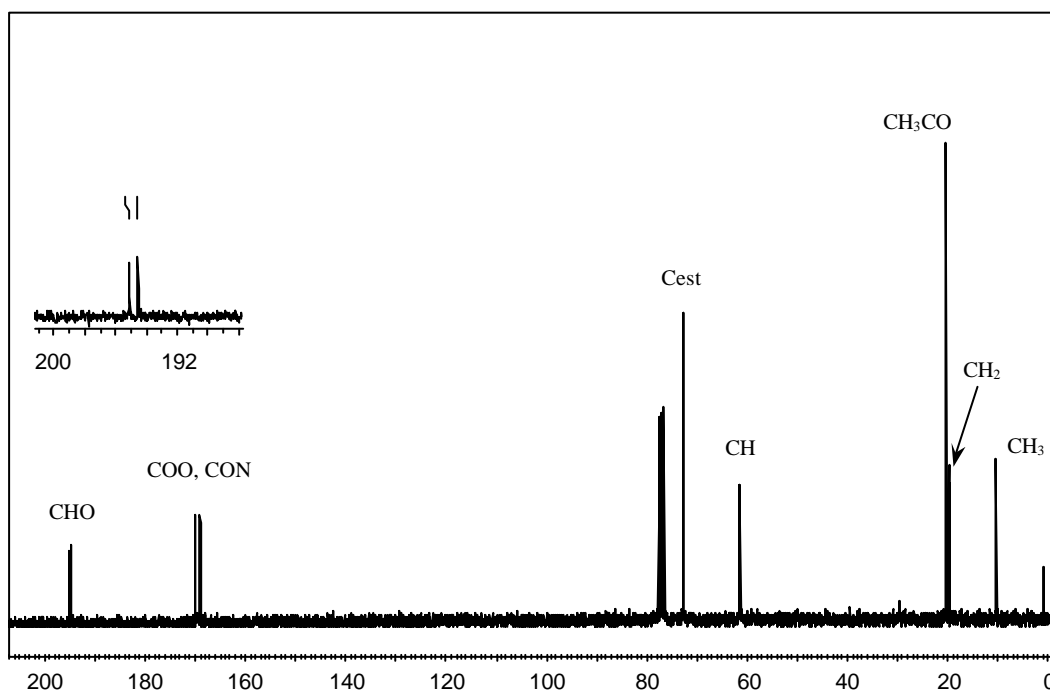


Figura 4.18: Espectre de ¹³C-RMN de [19].

4.2.4. Hidroformilació de l'**N**-1-propenil-(**O**,**O'**)-dipivaliltartarimida [17] i de l'**N**-1-propenil-(**O**,**O'**)-dibenzoiltartarimida [18].

La taula 4.12 recull els resultats de la hidroformilació de l'imida [17] amb diferents sistemes catalítics, tots ells realitzats a 30 bar.

Utilitzant el sistema Rh/PPh₃ amb una relació molar fosfina/substrat=5 (entrades 10 i 11) s'obtenen uns resultats en la conversió i la selectivitat molts similars als observats anteriorment pel substrat [16] (entrades 1 i 2). L'excés diastereoisomèric és lleugerament superior per [17], però en cap cas es supera el 10%. Quan la relació molar fosfina/substrat augmenta fins 30 a 1 (entrada 12) no hi ha reacció, mentre que en les mateixes condicions usant [16] com a substrat s'arriba al 50% de conversió en 48 hores (entrada 5). Això indica que existeix un efecte significatiu de l'impediment estèric del substrat en la reactivitat però que, malauradament, no hi ha un efecte paral·lel en la estereoselectivitat ni en la regioselectivitat, confirmant el control d'aquesta última per la presència de l'àtom de nitrogen en posició α .

Taula 4.12: Experiments d'hidroformilació de [17].

ent.	co-catalitzador	P(bar)	T(°C)	t(h)	conv.(%)	regio.(%)	de(%)
10	PPh ₃ (5:1)	30	80	48	68	96	7
11	PPh ₃ (5:1)	30	65	48	55	95	9
12	PPh ₃ (30:1)	30	80	24	0	-	-
13 ^a	P(OPh [*]) ₃ (20:1)	30	80	24	100	96	2

conv. és la conversió, **regio.** la regioselectivitat i **de** l'excés diastereomèric calculat com s'explica a la part experimental. Quimioselectivitat>95%. Condicions de reacció: Rh, 0.018 mmol com [Rh₂(μ -OMe)₂(cod)₂]; [17], 0.88 mmol; P(CO)=P(H₂); s'empren 8 mL de toluè com a dissolvent. ^aEs realitza un període d'incubació de 12 hores a 60°C i 20 bar. Quimioselectivitat=88%.

Els millors resultats pel que fa a l'activitat, anàlogament al que succeï a amb [16], s'obtenen utilitzant Rh/P(OPh^{*})₃ com a catalitzador. No obstant, no hi ha cap millora en la regio ni en la diastereoselectivitat i la quimioselectivitat és només del 88% que és el pitjor valor obtingut.

L'aldehid obtingut [20] es separa de la mescla de reacció mitjançant una cromatografia preparativa en columna. Aquest producte ha estat caracteritzat per les tècniques espectroscòpiques habituals. També en aquest cas, a l'espectre de ^1H -RMN (figura 4.19) apareixen els senyals desdoblats, la qual cosa està d'acord amb l'existència d'una mescla de diastereoisòmers en una proporció propera a 1. El patró de l'espectre és anàleg a l'obtingut per [19], excepte la presència del senyal corresponent al grup *tert*-butil ($\delta=1.28$ ppm) i la desaparició del corresponent al grup metil. En l'ampliació dels senyals corresponents a H_1 i al metil en posició γ respecte l'aldehid (figura 4.20) torna a quedar palesa clarament la presència de diastereoisòmers en proporcions molt semblants. A diferència del cas anterior, aquest últim senyal apareix com dos triplets ben diferenciats.

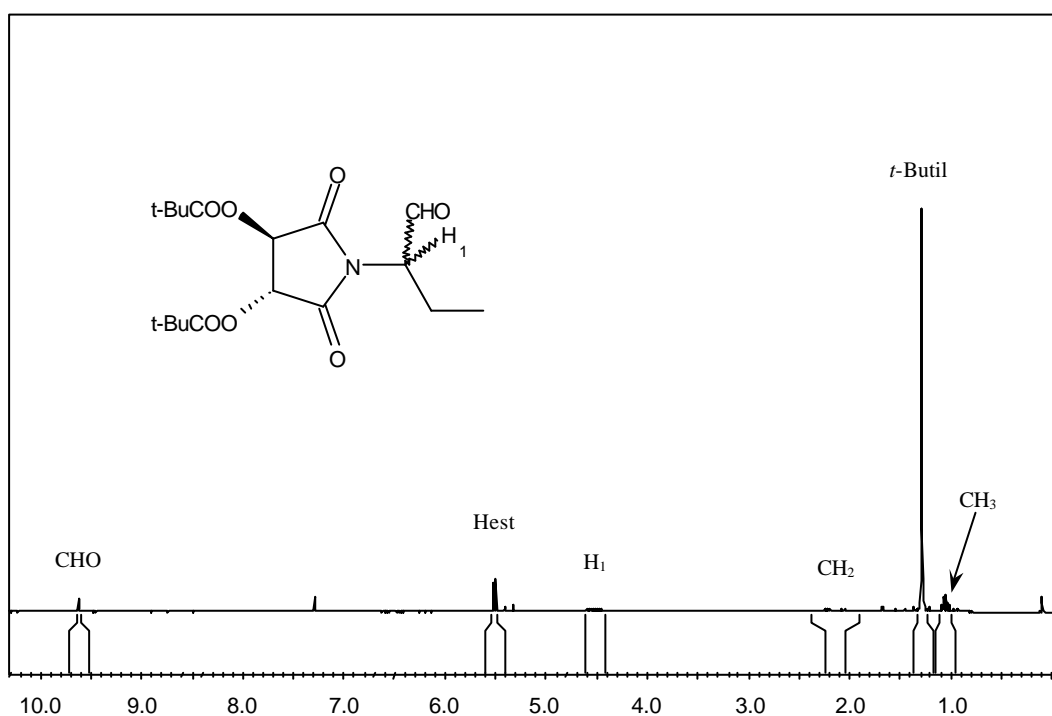


Figura 4.19: Espectre de ^1H -RMN corresponent a [20].

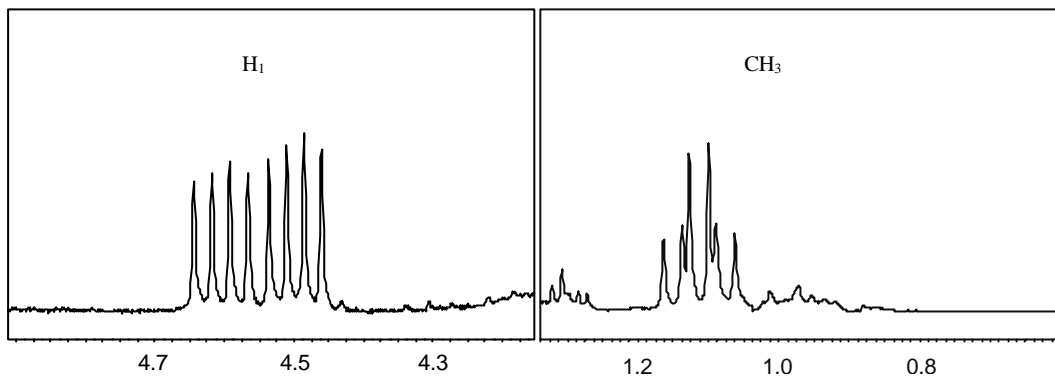


Figura 4.20: Ampliació de l'espectre de ^1H -RMN corresponent a [20].

L'espectre de ^{13}C -RMN (figura 4.21) de [20] confirma tots els arguments exposats anteriorment. La majoria de senyals apareixen desdoblats i, anàlogament al que succeï a amb [19], al senyal de l'aldehid és on s'aprecia més clarament la diferència de desplaçament químic dels senyals corresponents a cada un dels diastereoisòmers ($\delta=194.8$ i 195.4 ppm).

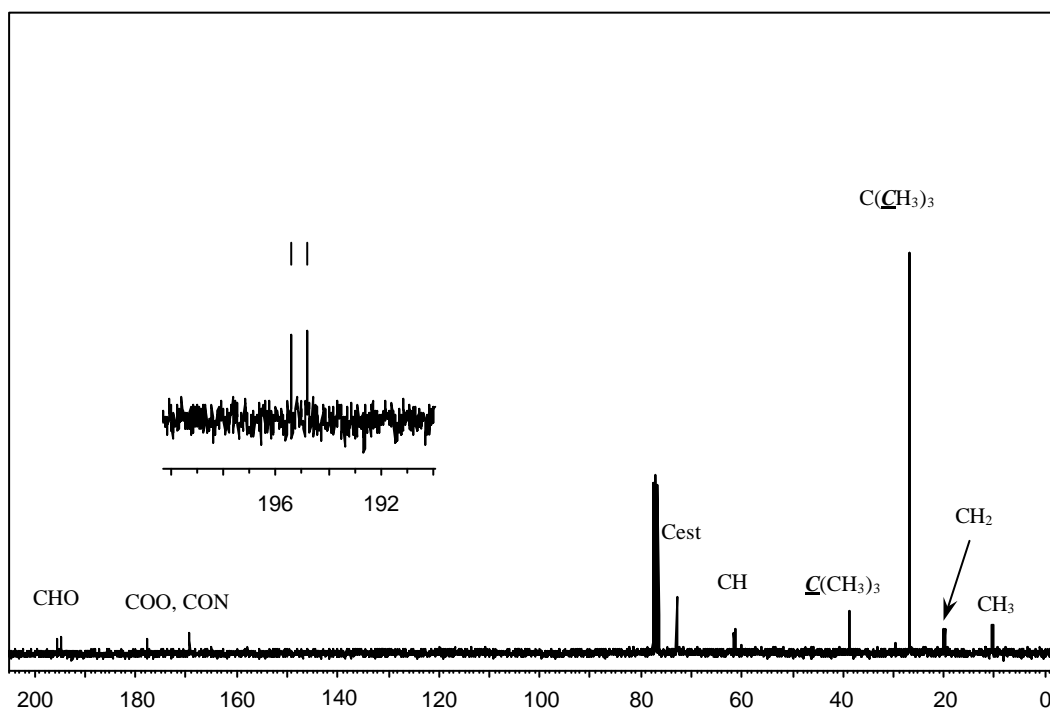


Figura 4.21: Espectre de ^{13}C -RMN corresponent a [20].

L'últim substrat assajat en la reacció d'hydroformilació ha estat [18]. S'ha realitzat un únic experiment (taula 4.13) en condicions anàlogues a les emprades pels altres substrats. L'activitat de [18] és encara menor, la regioselectivitat és similar a l'obtinguda amb anterioritat i la diastereoselectivitat tot just arriba al 10%.

Taula 4.13: Experiment d'hydroformilació de [18] amb el catalitzador Rh/PPh₃.

ent.	co-catalitzador	P(bar)	T(°C)	t(h)	conv.(%)	regio.(%)	de(%)
14	PPh ₃ , 5:1	30	80	48	52	97	10

conv. és la conversió, **regio.** la regioselectivitat i **de** l'excés diastereomèric calculat com s'explica a la part experimental. Quimioselectivitat 89%. Condicions de reacció: Rh, 0.012 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; PPh₃, 0.06 mmol; [18], 0.63 mmol; P(CO)=P(H₂); s'empren 7 mL de toluè com a dissolvent.

En resum, en els tres casos s'obtenen conversions moderades, regioselectivitats altes o molt altes en l'aldehid α i una quasi nul·la discriminació dels diastereoisòmers productes de la reacció. Per altra banda, s'ha comprovat que la substitució en el carboni estereogènic afecta a l'activitat, però té un efecte mínim sobre la regio i la diastereoselectivitat de la reacció.

4.3. OXIDACIÓ DELS ALDEHIDS [19] I [20].

La conversió d'un aldehid en el corresponent àcid es pot realitzar mitjançant un gran nombre d'oxidants.³⁹ L'oxidació dels aldehids [19] i [20], per obtenir els corresponents àcids [21] i [22], és especialment delicada ja que els grups ester i imida presents a la molècula podrien ser sensibles a les condicions de reacció. Així, es requereixen unes condicions de reacció suaus i és recomanable una manipulació mínima del producte un cop oxidat. El reactiu de Jones⁴⁰ ha estat utilitzat efectivament per oxidar, en condicions suaus, aldehids que contenen en el seu esquelet un grup imida⁴¹ i per aquesta raó s'ha emprat com oxidant de [19] i [20].

³⁹ Solomons, T.W.G. *Organic Chemistry*. 5^a edició. New York: John Wiley & Sons, 1992. 712-714 p. ISBN 0-471-55223-2.

⁴⁰ El reactiu de Jones es prepara dissolent 10 g de K₂Cr₂O₇ i 5.75 mL d'H₂SO₄ en 25 mL d'aigua. Referència original: Bowden, K.; Heilbron, I.M.; Jones, E.R.H. *J. Chem. Soc.*, **1946**, 39.

⁴¹ (a) Mulzer, J.; Funk, G. *Synthesis* **1995**, 101. (b) Mulzer, J.; Angermann, A.; Schubert, B.; Seilz, C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5294.

L'àcid [21] s'ha caracteritzat per les tècniques espectroscòpiques habituals. El pic de massa més alta del seu espectre de masses és $m/z=283$ una i correspon a M-18, característic dels àcids. Per altra banda, el seu espectre de ^1H -RMN (figura 4.22) és similar a l'obtingut per l'aldehid [19]. Els senyals apareixen desdoblats degut a l'existència de la parella de diastereisòmers. Aquest desdoblament es pot comprovar clarament en els senyals corresponents a Hest i al grup metil en posició γ respecte l'aldehid.

També a l'espectre de ^{13}C -RMN de [21] la majoria de senyals apareixen desdoblats degut a la presència dels dos diastereoisòmers. Curiosament, els senyals dels carbonis carboxílics dels dos diastereoisòmers apareixen menys separats que els dels carbonis dels aldehids del producte [19], com es mostra a la figura 4.23.

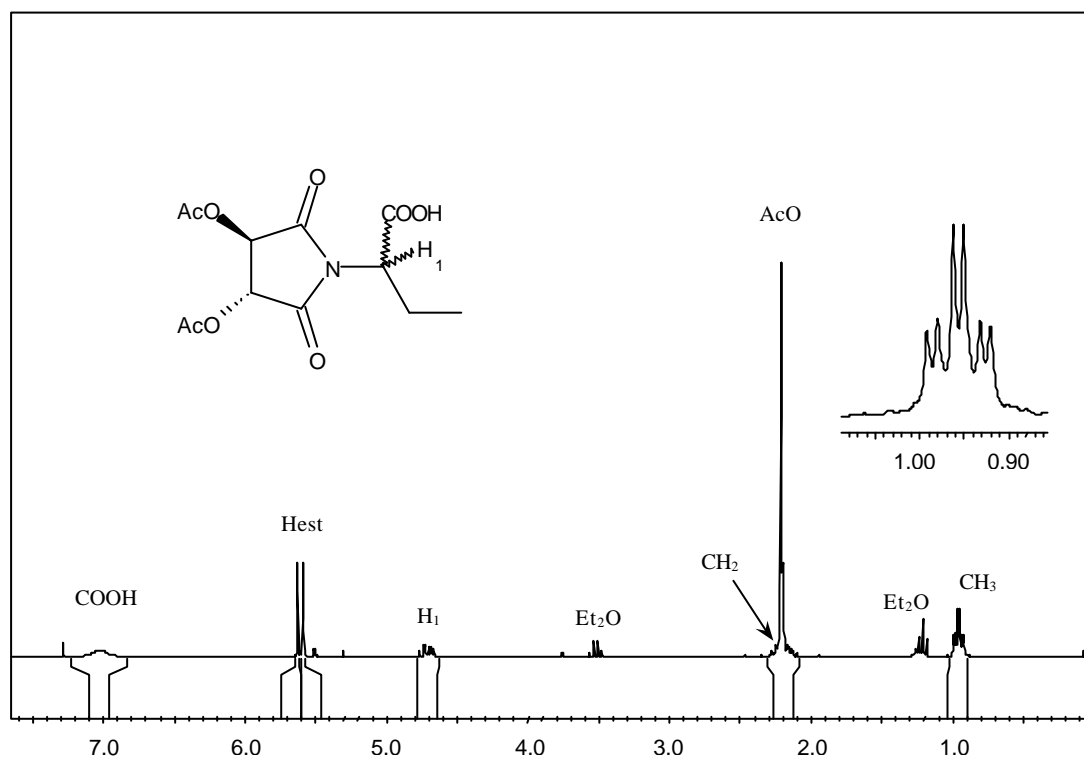


Figura 4.22: Espectre de ^1H -RMN corresponent a [21]. Els pics marcats com Et₂O són impureses del dissolvent emprat en la purificació del producte.

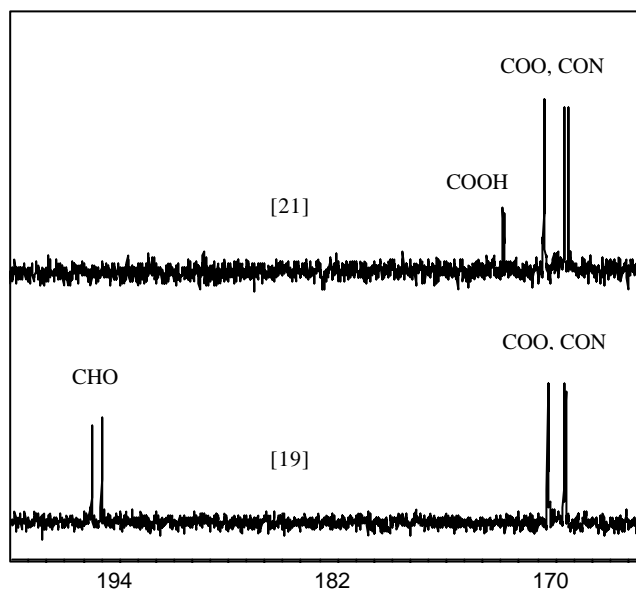


Figura 4.23: Comparació de la zona carbonílica de l'espectre de ^{13}C -RMN de [19] i [21].

També el producte [22] ha estat aïllat i caracteritzat espectroscòpicament. Els seus espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN confirmen l'existència de dos diastereoisòmers amb proporcions properes a 1. Com a exemple es mostra l'ampliació de la zona carbonílica de [20] i [22] (figura 4.24) on s'observa el desdoblament dels senyals així com l'aparició del pic corresponent al grup COOH.

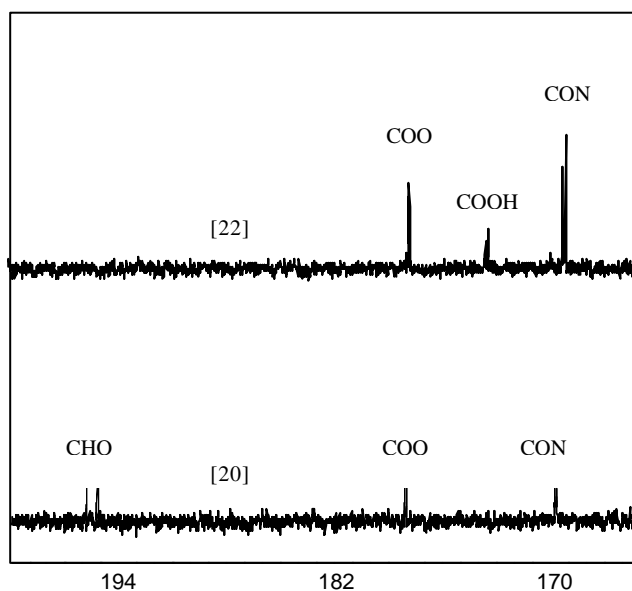


Figura 4.24: Comparació de la zona carbonílica de l'espectre de ^{13}C -RMN de [20] i [22].