
Capítol 5

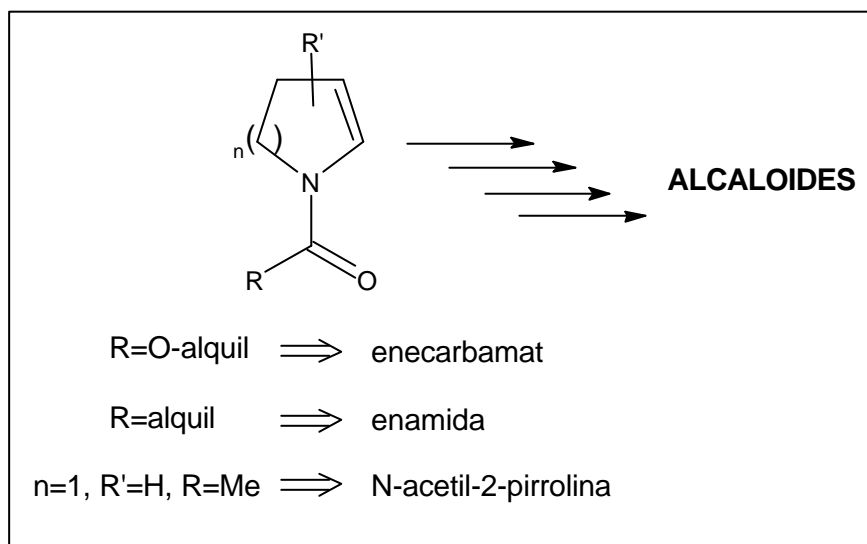
Síntesi d'N-acetil-2-pirrolina
mitjançant hidroformilació
selectiva

5.1. UTILITATS D'ENAMIDES I ENECARBAMATS.

L'objectiu d'aquesta part de la Tesi Doctoral és l'obtenció de l'N-acetil-2-pirrolina a partir de reactius fàcilment accessibles i mitjançant un procediment d'elevada selectivitat i economia atòmica, és a dir, un procés amb una mínima quantitat de subproductes i, per tant, potencialment escalable industrialment.

L'N-acetil-2-pirrolina (esquema 5.1) és una enamida cíclica. Aquesta família de compostos i altres de relacionats, com els enecarbamats, han estat estudiats fotoquímicament des dels anys 70.¹ A principis dels 90, apareixen els primers treballs on s'utilitzen aquests derivats nitrogenats com a intermediaris en la síntesi de molècules amb activitat biològica, per la qual cosa el desenvolupament de processos eficients per a l'obtenció d'aquests compostos esdevé un objectiu important.

Un exemple de molècules naturals accessibles sintèticament a partir d'enamides cícliques són els alcaloides. Aquests contenen sempre un o més heterocicles nitrogenats, que es poden preparar per la funcionalització adient de la insaturació de l'enamida cíclica (esquema 5.1). S'esmenten a continuació alguns exemples que permeten il·lustrar aquesta estratègia.

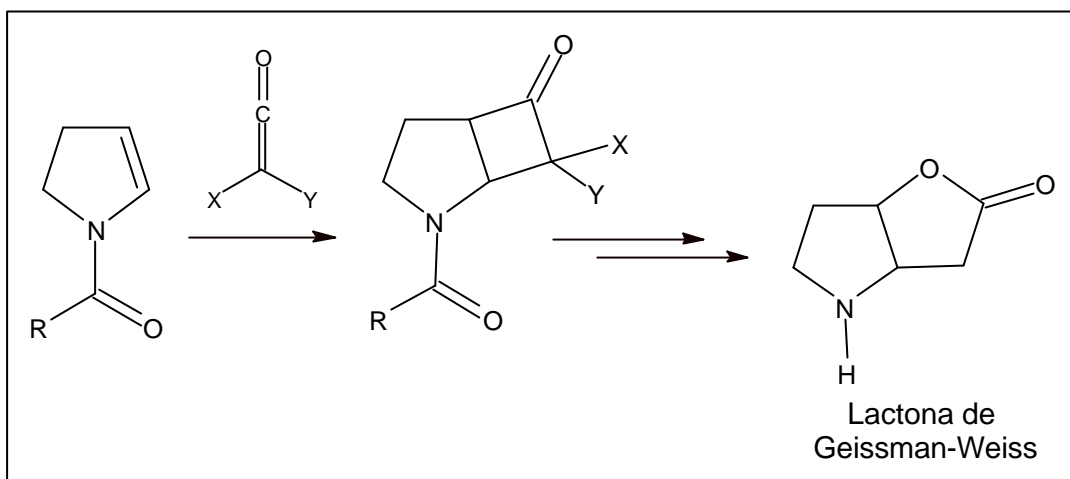


Esquema 5.1.

¹ (a) Lenz, G.R. *Synthesis* **1978**, 489. (b) Campbell, A.; Lenz, G.R. *Synthesis* **1987**, 421.

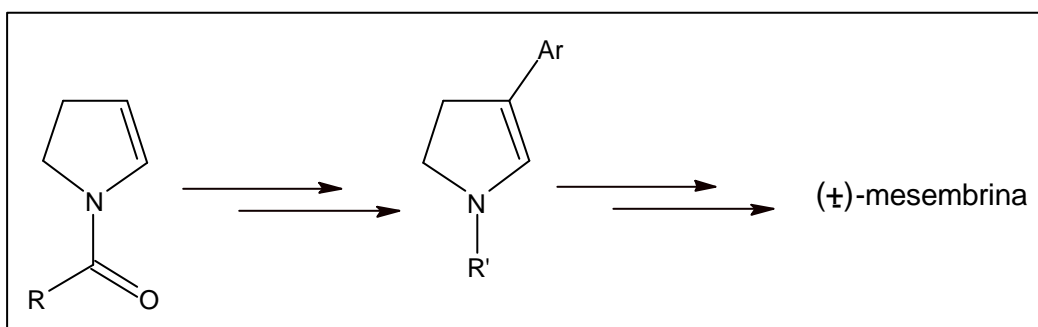
5.1.1. Enamides en reaccions de cicloaddició.

Correia i col. han utilitzat enamides i enecarbamats com a cetonòfils en reaccions de cicloaddició [2+2],² incloent algun estudi en la versió diastereoselectiva.³ Un exemple d'aquesta estratègia sintètica és l'obtenció de la lactona de Geissman-Weiss, un precursor clau en la síntesi d'alcaloides que contenen un fragment pirrolidínic (esquema 5.2).



Esquema 5.2.

En aquesta mateixa línia, Matsumura i col. utilitzen enamides i enecarbamats com a dienòfils en una reacció de cicloaddició [2+2] per sintetitzar diferents alcaloides entre els que destaca la (\pm)-mesembrina (esquema 5.3).⁴



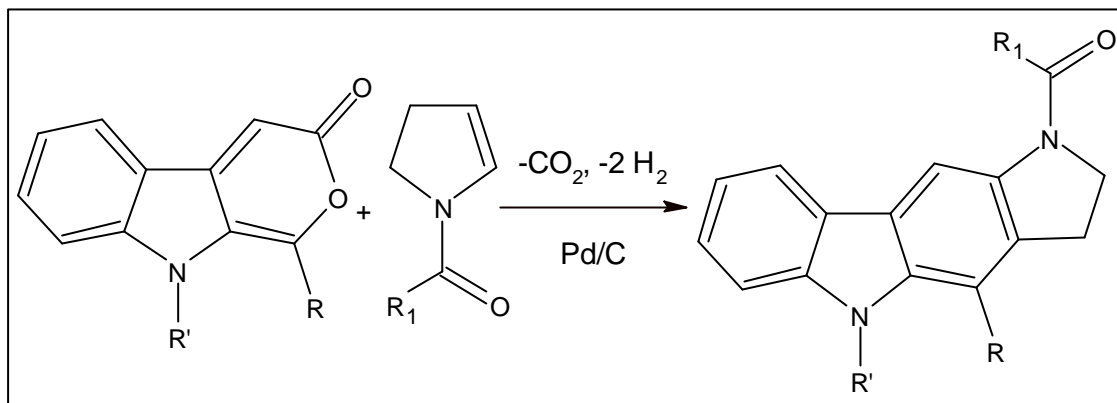
Esquema 5.3.

² (a) de Faria, A.R.; Matos, C.R.R.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 27. (b) Correia, C.R.D.; de Faria, A.R.; Carvalho, E.S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5109. (c) Carpes, M.J.S.; Miranda, P.C.M.L.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1869.

³ Miranda, P.C.M.L.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7735.

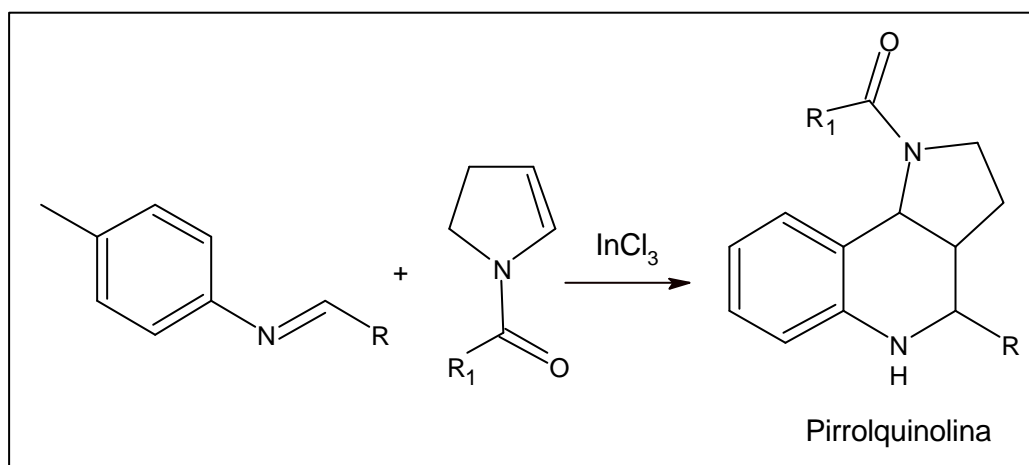
⁴ Matsumura, Y.; Terauchi, J.; Yamamoto, T.; Konno, T.; Shono, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8503.

Les enamides han estat utilitzades també com a dienòfils rics en electrons en reaccions de Diels-Alder. Hoornaert i col. estudien aquesta reacció utilitzant piranoindolones com diens (esquema 5.4).⁵



Esquema 5.4.

D'altra banda la reacció de Diels-Alder, utilitzant una imina com a diè, permet la síntesi del fragment pirrolquinolina (esquema 5.5) que forma part de l'esquelet d'un bon nombre de molècules amb activitat biològica.⁶ Una d'aquestes és la martinolina, un alcaloide sintetitzat per Batey i col. utilitzant un procediment molt similar.⁷



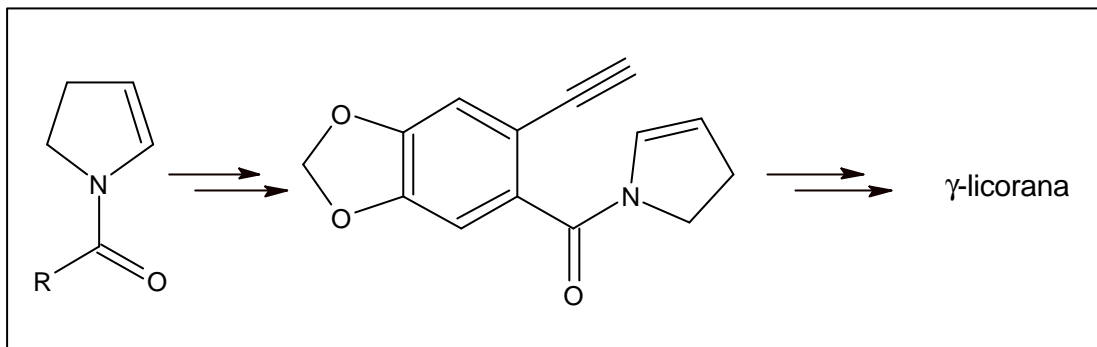
Esquema 5.5.

⁵ van Broeck, P.I.; van Doren, P.E.; Toppet, S.M.; Hoornaert, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 415.

⁶ Hadden, M.; Stevenson, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1215.

⁷ Batey, R.A.; Simonicic, P.D.; Lin, D.; Smyj, R.P.; Lough, A.J. *Chem. Commun.* **1999**, 651.

Finalment es pot esmentar que s'han utilitzat enamides en una reacció de cicloaddició [2+2+2] en la síntesi total d'un altre alcaloide la γ -licorana (esquema 5.6).⁸

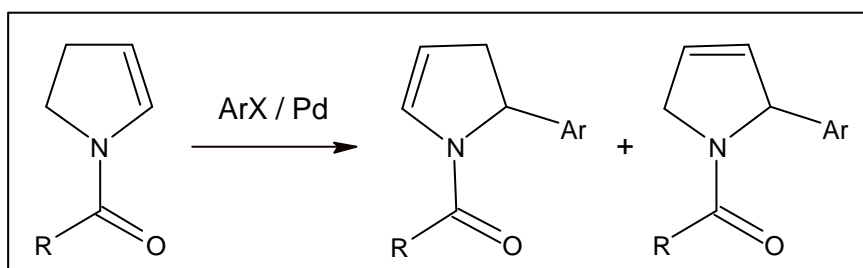


Esquema 5.6.

5.1.2. Enamides en altres reaccions.

Les enamides i els enecarbamats han estat utilitzats com a intermedis en altres reaccions de síntesi que no tenien com objectiu aconseguir alcaloides. S'esmenten a continuació alguns exemples que permeten mostrar la versatilitat d'aquestes molècules com a intermedis sintètics.

Les enamides s'han utilitzat com a substrats en reaccions d'arilació de Heck (esquema 5.7),⁹ fins i tot en les seves versions asimètrica¹⁰ i intramolecular.¹¹



Esquema 5.7.

S'han utilitzat també enamides com a intermedis de reacció en la síntesi de la melatonina.¹² La melatonina és una hormona de la glàndula pineal, que regula la son en els vertebrats.¹³ Aquesta característica l'ha fet popular en els últims anys, atès que

⁸ Grotjahn, D.B.; Vollhardt, K.P.C. *Synthesis* **1993**, 579.

⁹ Nilsson, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2464.

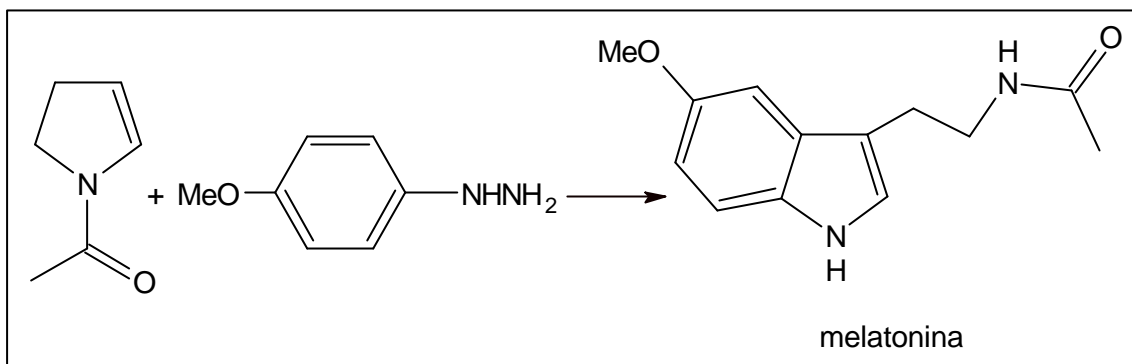
¹⁰ Ozawa, F.; Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428*, 267.

¹¹ Ripa, L.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7147.

¹² Marais, W.; Holzapfel, C.W. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3681.

¹³ Huguel, H.M.; Keenaway, D.J. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 1.

combat d'una forma efectiva el temut *jet-lag* que acompanya els viatges transoceànics. La melatonina s'obté d'una forma senzilla a partir de la *p*-metoxifenilhidrazina i l'N-acetil-2-pirrolina (esquema 5.8).



Esquema 5.8.

Finalment, cal esmentar que s'han utilitzat enamides com a precursors en la síntesi de derivats de la prolina i de l'àcid pipecòlic,¹⁴ així com de pirrolidines substituïdes. Per exemple, s'han preparat 2,3-dihidroxipirrolidines mitjançant una reacció d'oxidació¹⁵ i pirrolidines bicícliques mitjançant una reacció radicalària.¹⁶

5.2. SÍNTESI D'N-ACIL-2-PIRROLINES.

Com s'ha descrit a l'apartat anterior, l'N-acetil-2-pirrolina és un intermedi molt útil en la síntesi de moltes molècules amb una important activitat biològica. Malgrat això en els treballs comentats anteriorment queda palès que no hi ha un mètode de síntesi eficient per aquesta molècula.

Les enamides es preparen clàssicament per l'acilació de les corresponents imines (esquema 5.9). Aquest mètode, però, no és aplicable a l'N-acetil-2-pirrolina ja que les imines cícliques no són estables. Es coneixen alguns mètodes alternatius de síntesi d'enamides, però aquests no funcionen satisfactòriament en la síntesi dels derivats cíclics.¹⁷

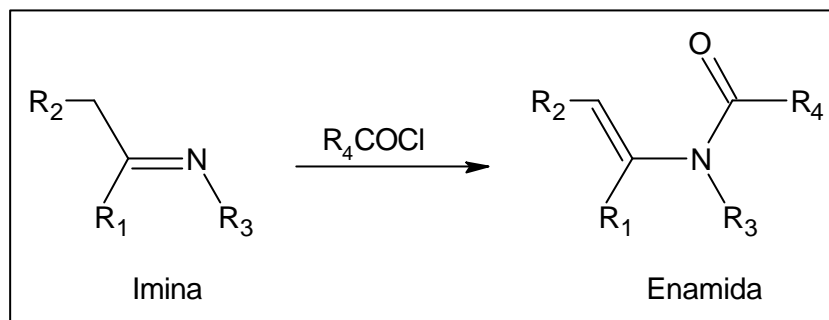
¹⁴ Sugisaki, C.H.; Carroll, P.K.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3413.

¹⁵ (a) Burgess, L.E.; Gross, E.K.M.; Jurka, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3255. (b) Sunose, M.; Anderson, K.A.; Orpen, A.G.; Gallagher, T.; Macdonald, S.J.F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8885. (c) Batey, R.A.; MacKay, D.B.; Santhakumar, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5075.

¹⁶ Matos, M.R.P.N.; Alfonso, C.A.M.; McGarvey, T.; Lee, P.; Batey, R.A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9189.

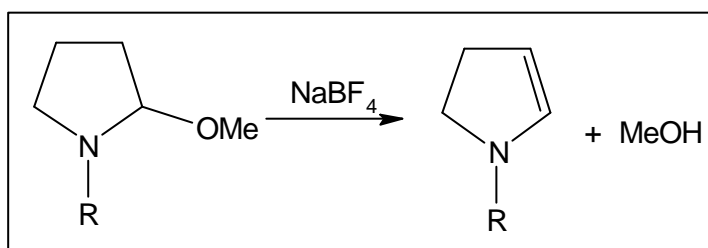
¹⁷ Brettell, R.; Mosedale, A.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2185.

A continuació es descriuen breument les síntesis específiques d’N-acil-2-pirrolines, entre les quals es troba algun procediment per obtenir l’N-acetil-2-pirrolina.



Esquema 5.9.

La primera referència a un producte d'aquest tipus és la síntesi de diferents 2-pirrolines, que es troba en una patent alemanya de finals dels 70. En aquesta es descriu la síntesi de les enamides mitjançant l'eliminació de MeOH de 2-metoxiderivats amb diferents sals (esquema 5.10),¹⁸ però la poca accessibilitat del metoxiderivat fa que aquest mètode no hagi estat utilitzat en la síntesi d'enamides.



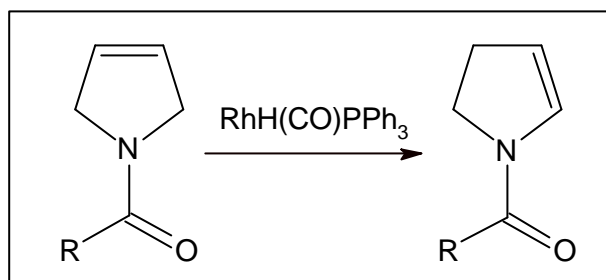
Esquema 5.10.

Becker i Stille sintetitzen N-acil-2-pirrolines mitjançant una isomerització de les N-acil-3-pirrolines (esquema 5.11).¹⁹ Els resultats obtinguts són diversos i depenen del substrat. Quan $R=CH_3$ s'obté un rendiment del 92% després de 44 hores de reacció utilitzant un 1% de catalitzador. El mètode de síntesi no és molt atractiva per la poca accessibilitat del producte de partida, les N-acil-3-pirrolines.²⁰

¹⁸ Mitzlaff, M.; Warning, K *Ger. Offen.* per Hoechst A.-G., 2,718,666 (1978), C07D211/70.

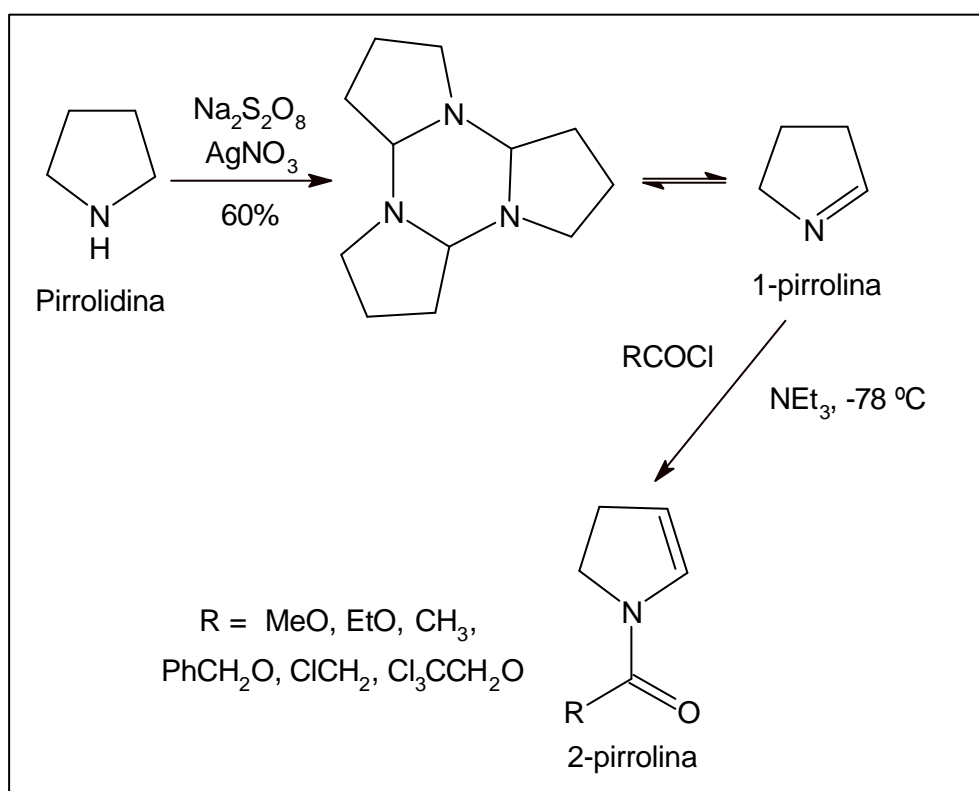
¹⁹ Stille, J.K.; Becker, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2139.

²⁰ Jayaprakash, K.; Venkatachalam, C.S.; Balasubramanian, K.K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6493 i les referències citades en aquest article.



Esquema 5.11.

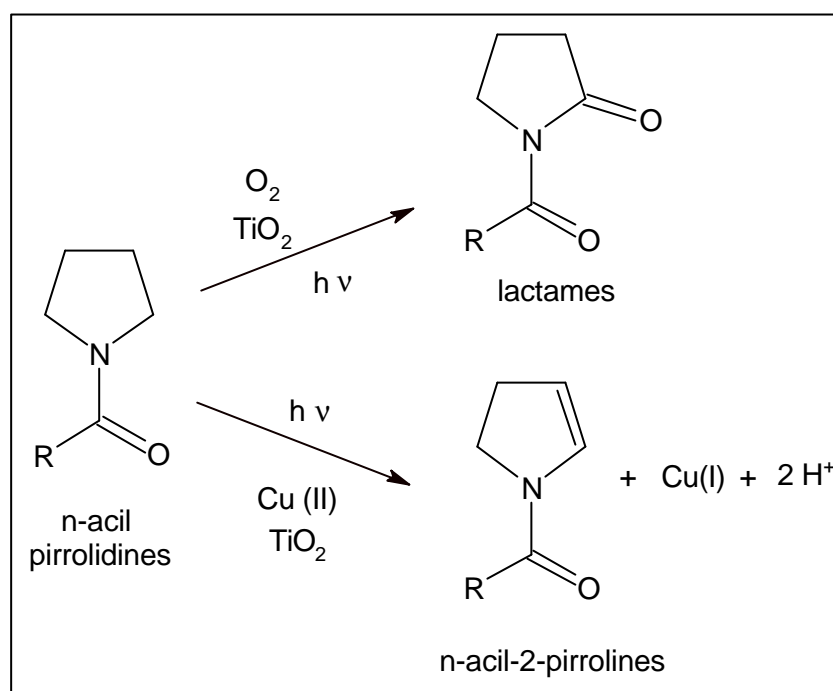
L'any 1981 apareix la primera síntesi general d'N-acil-2-pirrolines a partir de la pirrolidina (esquema 5.12).²¹ Atès que l'1-pirrolina no és estable es realitza aquesta síntesi a partir del seu trímer, que s'obté per oxidació de la pirrolidina amb peroxodisulfat de sodi ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$) i un 0.5% de AgNO_3 . A -78°C s'alenteix la trimerització i l'equilibri resta desplaçat cap a l'1-pirrolina que pot ser acilada pels mètodes clàssics. El rendiment global en l'N-acetil-2-pirrolina és del 35-40%. Com es comentarà més endavant, aquest mètode de síntesi és el que s'ha utilitzat més àmpliament des de 1981 fins l'actualitat per a l'obtenció d'N-acil-2-pirrolines.



Esquema 5.12.

²¹ Kraus, G.A.; Neuenschwander, K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4791.

Paral·lelament al procés descrit anteriorment, apareixen alguns mètodes electroquímics per sintetitzar enamides cícliques. Així, l'any 1981 Pavlik i col. descriuen la síntesi de lactames a partir d'N-acil-pirrolidines, utilitzant oxigen com oxidant (esquema 5.13).²² En el transcurs d'aquest estudi s'adonen que si canvien l'oxidant per Cu(II) el producte obtingut són N-acil-2-pirrolines. El mètode no ha estat utilitzat per sintetitzar les 2-pirrolines, degut probablement a la infraestructura que requereix.

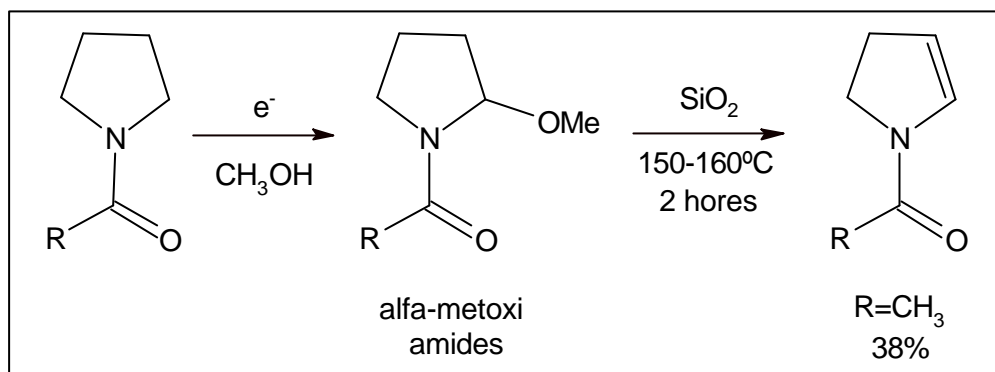


Esquema 5.13.

Un any més tard, apareix un altre mètode electroquímic per obtenir N-acil-2-pirrolines a partir de les corresponents pirrolidines (esquema 5.14),²³ però presenta les mateixes limitacions que el procés comentat anteriorment.

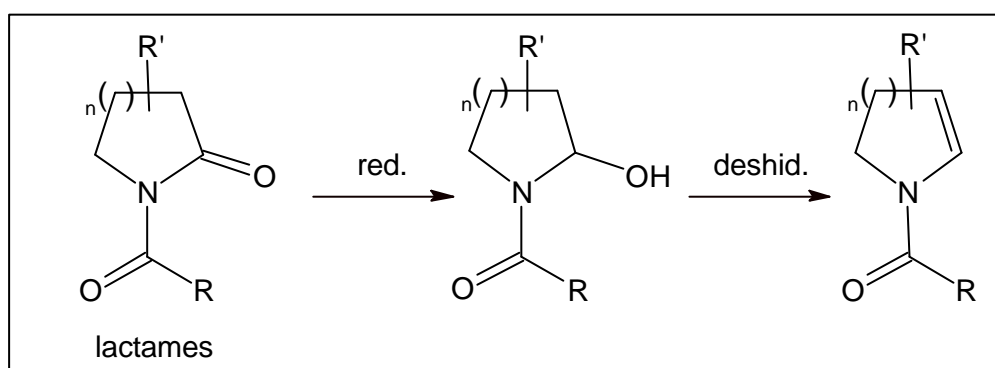
²² Pavlik, J.W.; Tantayanon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6754.

²³ Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *24*, 6697.



Esquema 5.14.

A la dècada dels 90, la creixent demanda d'aquests tipus de compostos unit a la poca eficàcia de les rutes sintètiques existents, provoca l'aparició de noves rutes o la modificació de les descrites per a l'obtenció de 2-pirrolines. Així, es sintetitzen un bon nombre d'encarbamats, amb rendiments superiors al 50%, a partir de les corresponents lactames (esquema 5.15).²⁴ Aquest procediment no ha estat, però, utilitzat per la síntesi d'enamides.



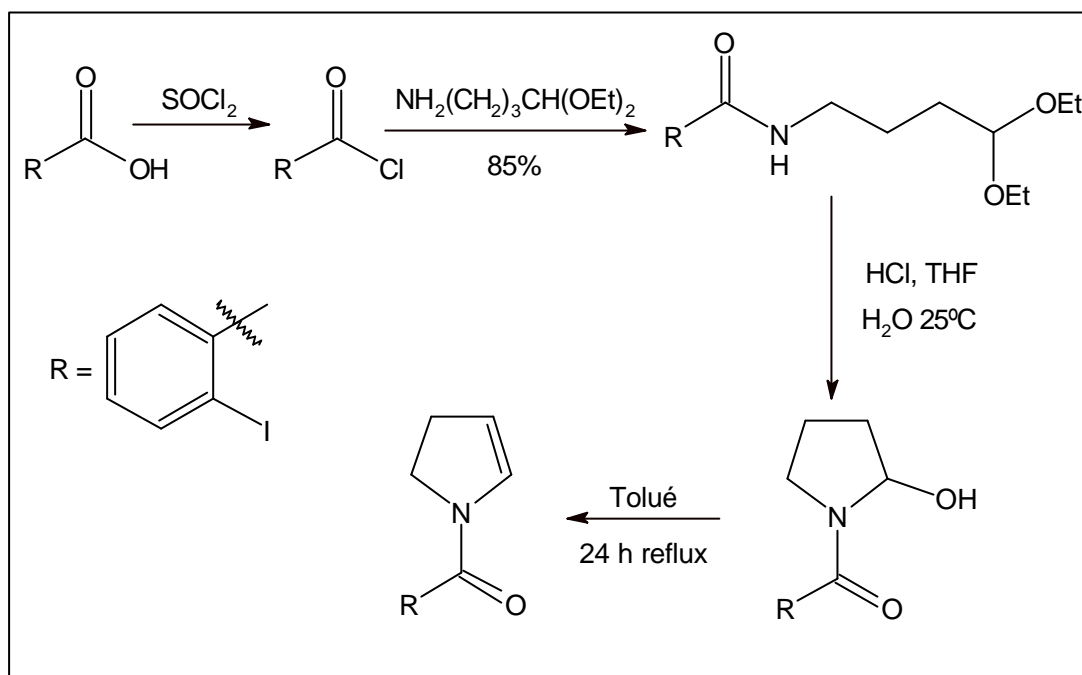
Esquema 5.15.

Recentment ha aparegut a la bibliografia¹² una modificació del mètode reportat per Kraus i Neuenschwander²¹ que el millora lleugerament. Aquesta ruta sintètica a partir de la pirrolidina ha estat la més utilitzada fins al moment per a la síntesi de 2-pirrolines. La millora s'aconsegueix afegint la base de Hunig (N-etildi(isopropil)amina) enlloc de NEt₃ i realitzant l'acilació a reflux de benzè i no a -78°C. S'obté l'N-acetil-2-pirrolina

²⁴ (a) Oliveira, D.F.; Miranda, P.C.M.L.; Correia, C.R.D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646. (b) Dieter, R.K.; Sharma, R.R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180.

amb un rendiment total proper al 36% que no supera significativament l'obtingut amb anterioritat.

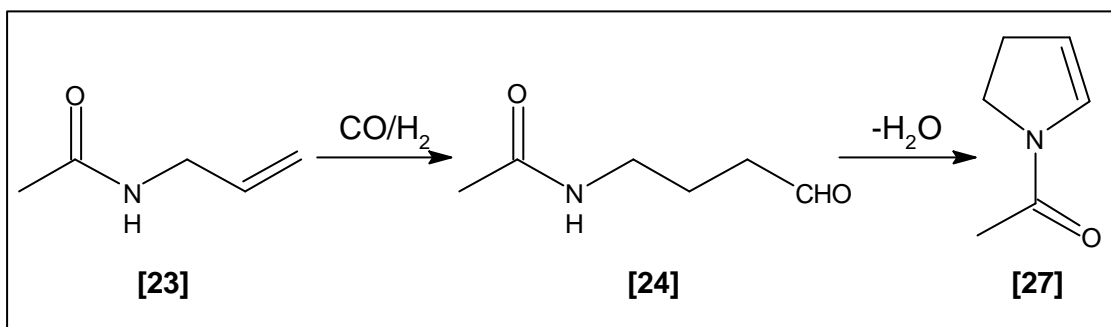
Finalment, en la síntesi d'un derivat de la licorina abans referenciada,⁸ Vollhardt i col. descriuen la síntesi d'una N-acil-2-pirrolina a partir del corresponent 2-hidroxiderivat (esquema 5.16), mitjançant un procediment que té certes similituds amb el que es descriu en aquest treball.



Esquema 5.16.

De la descripció de tots els exemples precedents queden paleses dues coses: que la N-acetil-2-pirrolina és un intermedi molt útil (o *building block*) per la preparació d'un nombre important de molècules naturals, especialment alcaloides, i que l'ús d'aquest intermedi està limitat per la impossibilitat de produir-lo mitjançant un procediment eficient, és a dir a partir de reactius abundants i amb elevat rendiment, selectivitat i economia atòmica. En resum, cap dels procediments descrits sembla ser fàcilment escalable.

L'estratègia emprada en aquest treball es basa en una reacció catalítica, amb reactius molt assequibles: N-al·lilacetamida, monòxid de carboni i hidrogen (esquema 5.17). És important destacar l'òptima economia atòmica d'aquesta ruta.

**Esquema 5.17.**

El procés, però, planteja en principi dos problemes que s'han de resoldre.

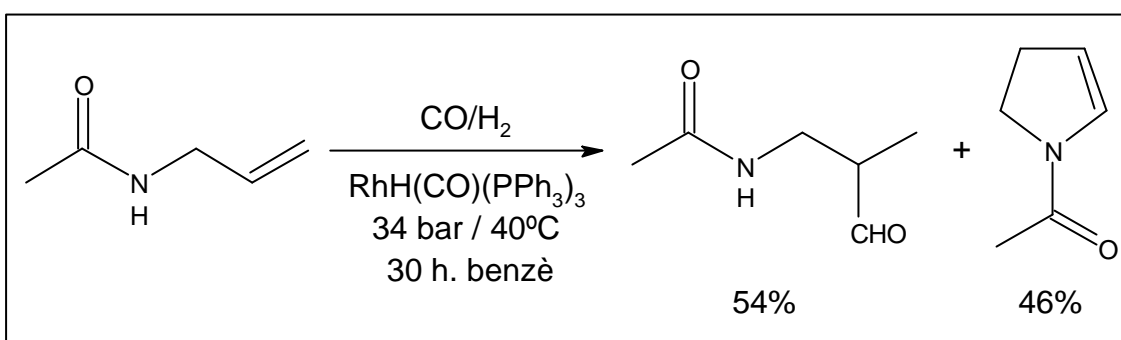
- 1) La selectivitat en la hidroformilació dels sistemes al·lílics afavoreix la formació dels aldehids ramificats i no dels lineals com es requereix en aquest cas.
- 2) La ciclació i deshidratació espontània de l'aldehid [24] en la primera etapa, que podria donar lloc als productes d'hydroformilació de [27].

Els precedents bibliogràfics, que es descriuen a continuació, posen de relleu aquests problemes.

5.3. HIDROFORMILACIÓ DE L'N-AL-LILACETAMIDA.

5.3.1. Precedents.

Els primers treballs sobre la hidroformilació d'amides es publiquen en la dècada dels 80. En aquests s'observa que la regioselectivitat de la reacció, amb els catalitzadors coneguts en aquella època, és nul·la (aproximadament 50% de cada un dels aldehids). Així Becker i col.²⁵ realitzen algunes proves d'hydroformilació usant com a substrat l'N-al-lilacetamida, esquema 5.18. Els autors consideren que l'enamida prové en la seva totalitat de la ciclació i deshidratació de l'aldehid lineal en les condicions de reacció.



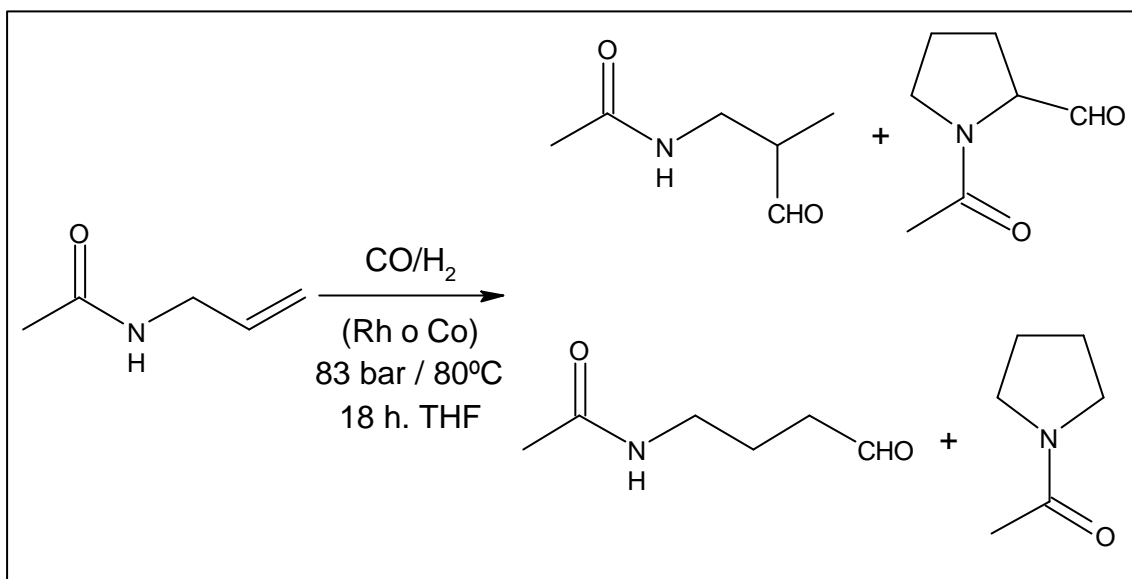
Esquema 5.18.

Uns anys més tard, Ojima i col.²⁶ fan un estudi més extens del que anomenen hidrocarbonilació dirigida pel grup amida. En el cas de l'N-al-lilacetamida, s'obtenen quatre productes: els dos aldehids, productes primaris de la reacció, i dos heterocicles derivats de l'enamida, el de doble carbonilació i el d'hydrogenació, que és una pirrolidina (esquema 5.19). És important senyalar que no es detecta la presència de l'enamida encara que els autors proposen que és un intermedi per arribar al producte de doble carbonilació i a la pirrolidina. L'enamida s'obtindria a partir de l'aldehid lineal per una ciclació intramolecular seguida d'una eliminació d'aigua. Aquesta reacció d'eliminació pot estar assistida pel catalitzador d'hydroformilació, segons el mecanisme proposat per Ojima (esquema 5.20).²⁷

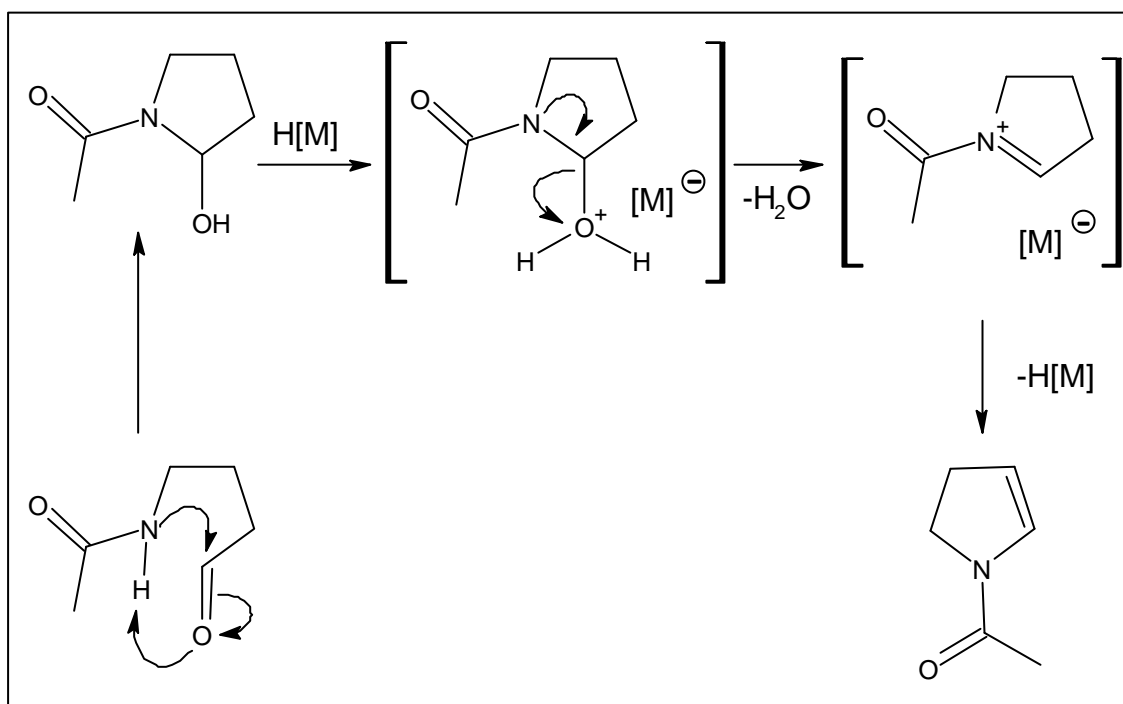
²⁵ Becker, Y.; Eisenstadt, A.; Stille, J.K. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2145.

²⁶ Ojima, I.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4422.

²⁷ Ojima, I.; Zhang, Z. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *417*, 253.



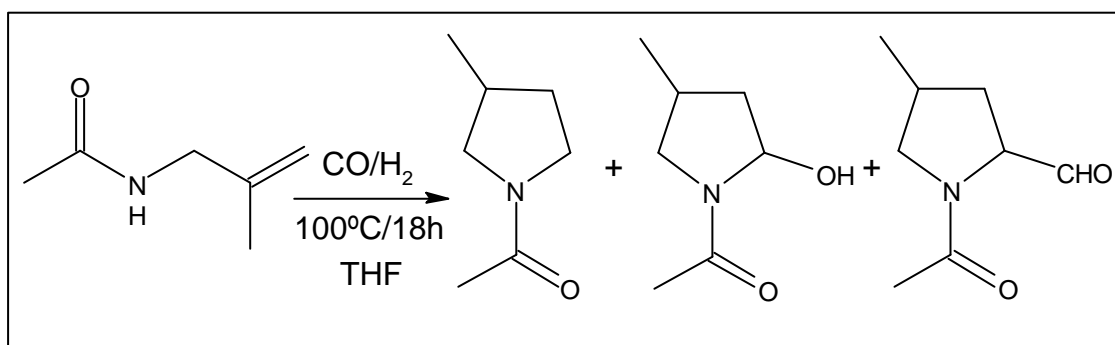
Esquema 5.19.



Esquema 5.20.

Segons Ojima, i depenent dels catalitzadors utilitzats, s'obtenen diferents proporcions dels productes de reacció, sempre amb conversions al voltant del 80% en 18 hores (relació olefina/metall= 100). L'aldehid ramificat s'obté sempre com a producte majoritari (>60%). Quan s'utilitzen catalitzadors de rodi s'obtenen els quatre

productes de reacció, però majoritàriament l'aldehid ramificat i la pirrolidina. El catalitzador més selectiu en l'aldehid lineal és el $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (1% molar), però la proporció màxima d'aquest aldehid és només de l'11%.²⁸ Utilitzant un 1% de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ s'obté un 28% del producte de doble carbonilació, que és el millor resultat obtingut en una espècie derivada de l'aldehid lineal. Quan s'utilitza $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ o catalitzadors mixts de cobalt/rodi s'obté el producte d'hidrogenació de l'enamida (fins un 21%) i l'aldehid ramificat. En resum, en cap cas s'obté una bona selectivitat en l'aldehid lineal o algun dels seus derivats en la hidroformilació de l'N-al·lilacetamida. Aquest treball estudia també una N-al·lilamida substituïda (esquema 5.21). En aquest cas la formació de l'alquil complex ramificat està impedida estèricament i per això s'obté exclusivament l'aldehid lineal o els seus derivats. Variant el catalitzador i la relació molar de CO i H₂ emprada, poden obtenir-se selectivament els productes de ciclació de l'aldehid així com els d'hidrogenació i doble carbonilació de l'enamida. Les conversions són sempre del 100% i la pressió de treball ha estat entre 83 i 124 bar. Així doncs, per obtenir el producte de doble carbonilació cal una relació CO/H₂= 11, i usar com a catalitzador $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{NBD})]\text{ClO}_4$; per obtenir el de doble carbonilació cal usar com a catalitzador $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ i una relació CO/H₂= 3; finalment, per obtenir el d'hidrogenació cal usar com a catalitzador $\text{Co}_2\text{Rh}_2(\text{CO})_{12}$ i una relació CO/H₂= 1/3.



Esquema 5.21.

²⁸ Aquests resultats són molt diferents dels obtinguts per Becker amb el mateix catalitzador. Les condicions emprades per aquest són, però, molt més suaus que les utilitzades per Ojima.

Paral·lelament al present treball²⁹ han aparegut dues publicacions que descriuen la hidroformilació de l'N-al·lilacetamida per obtenir el 4-acetamidobutanal,³⁰ que és emprat en la síntesi de la melatonina. Els resultats de la hidroformilació estan resumits a la taula 5.1 i es poden dividir en dos blocs: els experiments realitzats en un medi monofàsic i els realitzats en un medi bifàsic invertit. En tots els casos, els productes obtinguts són únicament l'al·dehid lineal i el ramificat, ja que no es detecten en cap cas productes de ciclació, ni de doble carbonilació derivats de l'al·dehid lineal. En els experiments en una sola fase, i utilitzant les monofosfines PPh₃ i la seva variant trisulfonada tppts com co-catalitzadors (entrada A-C), s'observa una regioselectivitat nul·la (≈50% en l'al·dehid lineal). Les condicions de reacció (70°C i 10 bar) són molt més suaus que les utilitzades per Becker i Ojima i l'activitat del catalitzador molt major (TOF>1000 h⁻¹, relació molar substrat/metall= 2500). Aparentment, l'ús d'un dissolvent polar pròtic com l'aigua o el metanol, enlloc d'altres tipus de dissolvent (benzè, THF) afavoreix l'activitat, però la regioselectivitat en l'al·dehid lineal no millora substancialment. Utilitzant un medi bifàsic toluè-H₂O i PPh₃ o tppts com a co-catalitzador, s'obtenen valors similars de regioselectivitat (entrades D i E). Així, la regioselectivitat màxima obtinguda amb aquestes fosfines monodentades és del 61%, que continua sent un valor molt baix si el comparem amb el que s'obté amb aquests sistemes catalítics i una olefina no funcionalitzada com el propè (90-96% d'al·dehid lineal).³¹ Quan es canvia el co-catalitzador i s'utilitza Xantphos els resultats milloren espectacularment pel que fa a la regioselectivitat. S'arriba a valors del 95%, que és el millor resultat obtingut fins al moment en la hidroformilació de l'N-al·lilacetamida. Associat a aquest valor hi ha una disminució no menys significativa de l'activitat, ja que el TOF cau fins a 31 h⁻¹ (entrada F). Per tal de millorar aquest resultat s'augmenta la proporció de rodi cinc vegades i la temperatura fins 90°C. En aquestes condicions el TOF arriba a 177 h⁻¹ i la regioselectivitat es manté en el 94% (entrada G).

²⁹ Gimeno, J.; Bayón, J.C. Improved Synthesis of Aminoacids through Double Carbonylation of N-Allylacetamide. *Proceedings of the International Symposium on Homogenous Catalysis*, August 27–September 1, 2000. Estocolm: 2000. p. 132.

³⁰ (a) Verspui, G.; Sheldon, R.A. Olefin Carbonylation Reactions in Aqueous Media in the Presence of Water-Soluble Transition Metal Catalysts. *Proceedings of the International Symposium on Homogenous Catalysis*, August 27–September 1, 2000. Estocolm: 2000. p. 289. (b) Verspui, G.; Elberste, G.; Sheldon, F.A.; Hacking, M.A.P.J.; Sheldon, R.A. *Chem. Commun.* **2000**, 1363. (c) Verspui, G.; Elbertse, G.; Papadogianakis, G.; Sheldon, R. A. *J. Organomet. Chem.* , 621, .

³¹ Lindner, E.; Schneller, T.; Auer, F.; Mayer, H.A. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1999**, 38, 2155.

Taula 5.1: Resultats obtinguts per Sheldon en la hidroformilació d’N-al·lilacetamida.³⁰

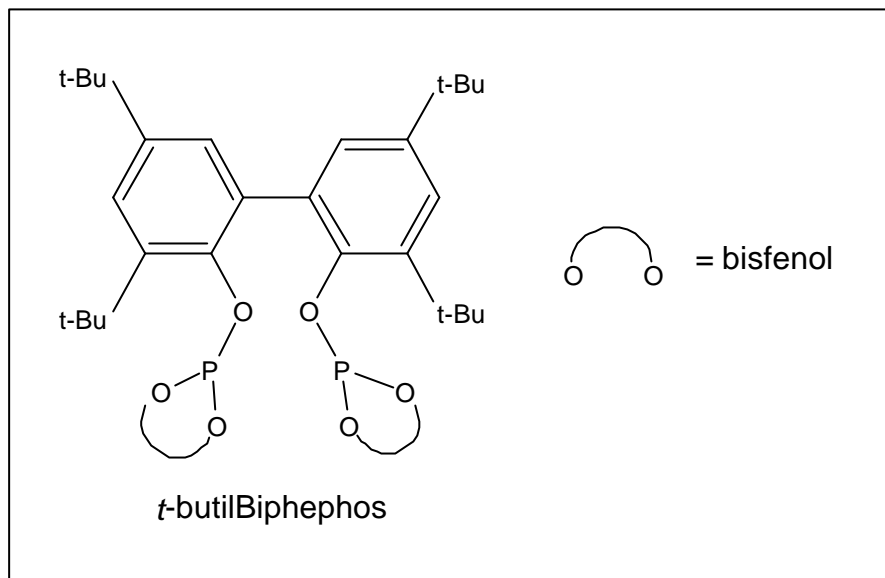
Entrada	Catalitzador	Dissolvent	t(min)	conv.(%)	TOF(h ⁻¹)	regio.
A	Rh-PPh ₃	MeOH	180	>98	1342	53
B	Rh-tppts	MeOH	180	>98	1239	51
C	Rh-tppts	H ₂ O	45	>98	3891	56
D	Rh-tppts	Toluè-H ₂ O	60	97	2946	57
E	Rh-PPh ₃	Toluè-H ₂ O	270	82	578	61
F ^a	Rh-Xantphos	Toluè-H ₂ O	1320	26	31	95
G ^b	Rh-Xantphos	Toluè-H ₂ O	600	100	177	94

Quimioselectivitat >92%. Condicions de reacció: Rh, 0.01 mmol; lligand, 0.25 mmol; substrat, 25 mmol; 10 bar, 70°C; P(CO)=P(H₂). ^a Rh, 0.01 mmol; Xantphos, 0.05 mmol. ^b Rh, 0.05 mmol; Xantphos, 0.25 mmol; 90°C. **regio.** regioselectivitat definida com (2-acetamidobutanal)/(aldehids totals).

5.3.2. Descripció general.

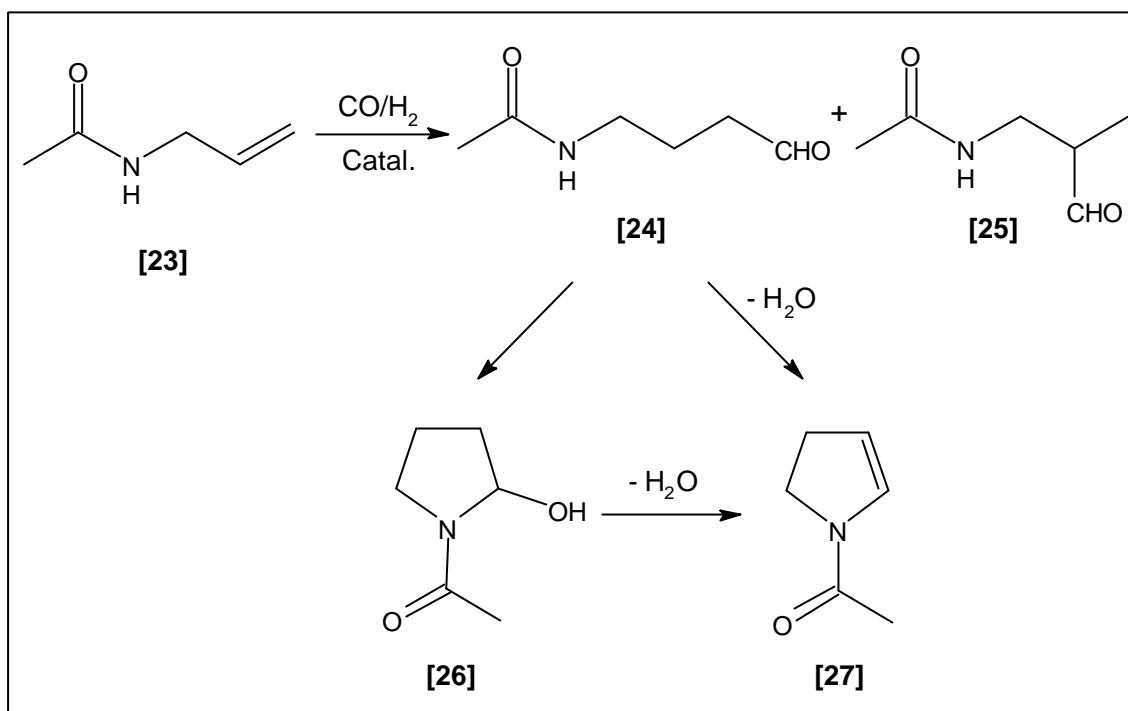
La preparació de l’N-acetil-2-pirrolina per l’estratègia descrita requereix optimitzar dues etapes. La primera és la hidroformilació selectiva de l’N-al·lilacetamida. Per aquesta etapa s’ha emprat l’arsenal de catalitzadors de rodi de nova generació, als que s’ha fet referència a la introducció d’aquesta Tesi Doctoral, i que es caracteritzen per produir una elevada regioselectivitat en l’aldehid lineal en molts tipus d’olefines. Així doncs, es realitza un estudi preliminar de la reacció d’hidroformilació de l’N-al·lilacetamida utilitzant com a co-catalitzadors la Bisbi, la Xantphos i la *tert*-butil Biphephos (esquema 5.22).

En aquesta part del treball, i per realitzar una primera exploració, s’han triat unes condicions de reacció similars a les emprades en altres treballs amb aquests mateixos sistemes catalítics. Aquestes són, en termes generals, més suaus que les emprades en els primers estudis que descriuen la hidroformilació d’amides. En concret, s’utilitza una relació substrat/metall= 300, pressions de 15 i 30 bar i temperatures de 60 i 90°C. En aquest estudi preliminar s’han fet quatre experiments que corresponen a totes les combinacions dels valors escollits per les variables P i T, mantenint la resta de paràmetres de reacció constants. En aquests assaigs preliminars s’ha activat el sistema catalític incubant el precursor [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂] i el lligand fosforat durant dues hores a una pressió de 10 bar de la mescla CO i H₂ i una temperatura de 70°C.



Esquema 5.22.

En aquestes condicions i amb els catalitzadors descrits s'obtenen els dos aldehids productes primaris de la reacció ([24] i [25]) i dos heterocicles; un d'ells és el producte derivat de la ciclació de l'aldehid lineal [26] i l'altre és l'N-acetil-2-pirrolina [27], objectiu últim d'aquest treball. A més d'aquests quatre productes, s'obtenen en tots els assaigs el producte d'hidrogenació de l'N-al·lilacetamida i els productes d'isomerització d'aquesta (isòmers *cis/trans*), tots ells en petita proporció. Excepcionalment, s'ha obtingut en algun cas, i també de forma minoritària, el 2-formil derivat producte d'hidroformilació de [27] descrit per Ojima i col. A l'esquema 5.23 es mostren els productes obtinguts majoritàriament en les reaccions realitzades en aquest treball. Aquesta gran diversitat de productes obtinguts i, sobretot, el fet de que alguns d'ells pateixin reaccions posteriors (ciclació i deshidratació per donar lloc a [26] i [27] respectivament) fa necessari establir una definició del concepte de selectivitat en la reacció d'hidroformilació de l'N-al·lilacetamida.



Esquema 5.23.

Quan una reacció pot donar lloc a diferents isòmers estructurals i se'n produeix únicament un d'ells es diu que és regioselectiva. Generalment, la regioselectivitat en un dels isòmers s'expressa com el tant per cent d'aquell isòmer respecte el total d'isòmers formats.³² En les reaccions d'hydroformilació acostuma a reflectir la relació entre els diferents aldehids obtinguts. En el present treball s'ha calculat la regioselectivitat en l'*n*-aldehid mitjançant l'equació següent:

$$\% \text{ Regioselectivitat} = \frac{[24] + [26] + [27]}{[24] + [25] + [26] + [27]} \times 100$$

La definició tradicional de la regioselectivitat no inclouria [26] i [27] en el numerador de la fracció, sinó que consideraria únicament l'*n*-aldehid. Fins i tot es podria considerar que [26] i [27] no són isòmers estructurals dels aldehids i que, per tant, no té massa sentit incloure'ls en el càlcul de la regioselectivitat. Però, en el fons, la selectivitat és una estimació de quant producte inicial acaba transformant-se en el producte d'interès. Depenent de com es produeix la pèrdua de material inicial es parla

³² Bayón, J.C. Catálisis Asimétrica. Dins Oro, L.A.; Sola, E. (eds.). *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. Zaragoza, 2000. p. 121.

de quimioselectivitat (si la pèrdua prové de diferents funcionalitzacions) o de regioselectivitat (si la pèrdua prové d'una funcionalització adequada en una posició no desitjada). En el cas que ens ocupa, atès que l'objectiu final d'aquest treball és la síntesi de [27] a partir de l'N-al·lilacetamida i que l'*n*-aldehid i [26] són productes intermedis per a l'obtenció de l'enamida, és coherent considerar [26] i [27] en el càlcul de la regioselectivitat, ja que la part de producte inicial transformat en aquests compostos no es perd, sinó que és o acabarà transformant-se en el producte desitjat [27].

Pel que fa a la quimioselectivitat i utilitzant una explicació anàloga a l'anterior es calcula segons l'equació que es mostra a continuació:

$$\% \text{ Quimioselectivitat} = \frac{[24] + [25] + [26] + [27]}{100 - [23]} \times 100$$

5.3.3. Hidroformilació d'N-al·lilacetamida amb el sistema catalític Rh/Bisbi.

La taula 5.2 recull els resultats de la hidroformilació de l'N-al·lilacetamida amb el sistema Rh/Bisbi. El sistema és molt actiu a 90°C (TOF > 2000 h⁻¹) i molt menys a 60°C. A la primera temperatura, però, la quimioselectivitat és inferior que a 60°C, observant-se en ambdós casos els productes d'hidrogenació i isomerització de [23].

La millor regioselectivitat obtinguda en *n*-aldehid és del 72% (entrada 1) però a 30 bar i 60°C, tot i que la regioselectivitat és lleugerament inferior, el rendiment en productes del derivat lineal és superior a causa de la millor quimioselectivitat. En tots els experiments realitzats s'obté una certa proporció de [26] i [27], però l'*n*-aldehid és sempre el producte majoritari. Finalment, cal senyalar que amb aquest sistema catalític i en les condicions de reacció emprades no s'obté el producte de doble carbonilació obtingut anteriorment per Ojima i col.

A la figura 5.1 es representa la variació de la regioselectivitat front la pressió i la temperatura. Les gràfiques obtingudes en forma d'aspa indiquen una clara dependència de les variables P i T, la qual cosa fa impossible extreure una conclusió formal de l'efecte individual d'aquestes variables sobre la regioselectivitat. Així, el millor i el pitjor resultat s'obté per 90°C, a 15 bar un 72% i a 30 bar un 62% d'aldehid lineal i els seus derivats. Contràriament quan la temperatura és de 60°C les diferències en variar la pressió són mínimes. En qualsevol cas, cal esmentar que el sistema és bastant robust

front a les variables P i T ja que en tots els experiments la regioselectivitat oscil·la entre el 62 i el 72 %.

Taula 5.2: Experiments d'hydroformilació de [23] amb el catalitzador Rh/Bisbi.

ent.	P(bar)	T(°C)	TOF(h ⁻¹)	t(min)	quimio.	productes(%)				regio.
						[24]	[25]	[26]	[27]	
1	15	90	>2000	9	87	55	28	10	7	72
2	15	60	220	180	95	48	33	4	15	67
3	30	90	2800	6	91	48	38	3	11	62
4	30	60	120	273	95	55	31	4	10	69

Conversió > 95%. **regio.** regioselectivitat i **quimio.** quimioselectivitat tal com estan definides a la descripció general d'aquest capítol. Condicions de reacció: incubació de dues hores abans d'afegir el substrat; Rh, 0.025 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; Bisbi, 0.1 mmol; N-al·lilacetamida, 7.5 mmol; P(CO)=P(H₂); s'empren 15 ml de toluè com a dissolvent.

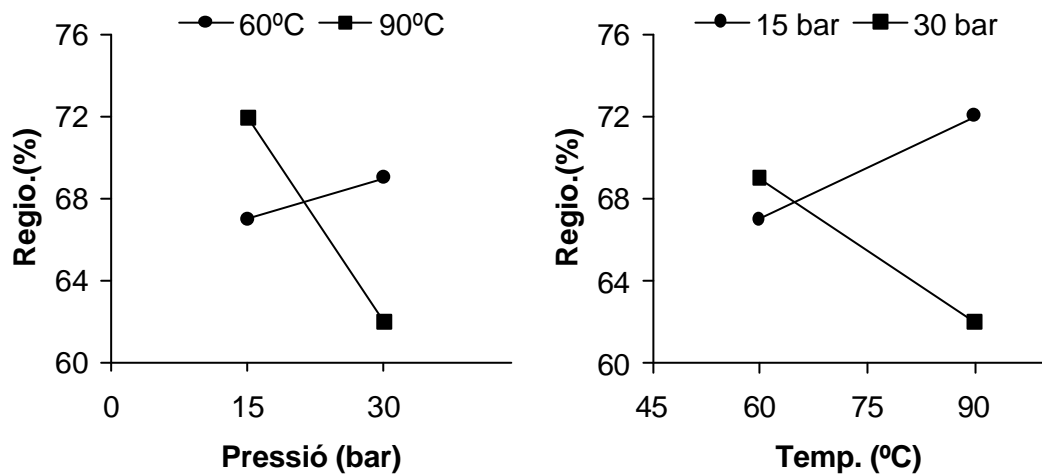


Figura 5.1: Variació de la regioselectivitat front la pressió i la temperatura pel sistema catalític Rh/Bisbi en la reacció d'hydroformilació de [23].

A la figura 5.2 s'ha representat gràficament l'evolució dels diferents productes de reacció en funció del temps.

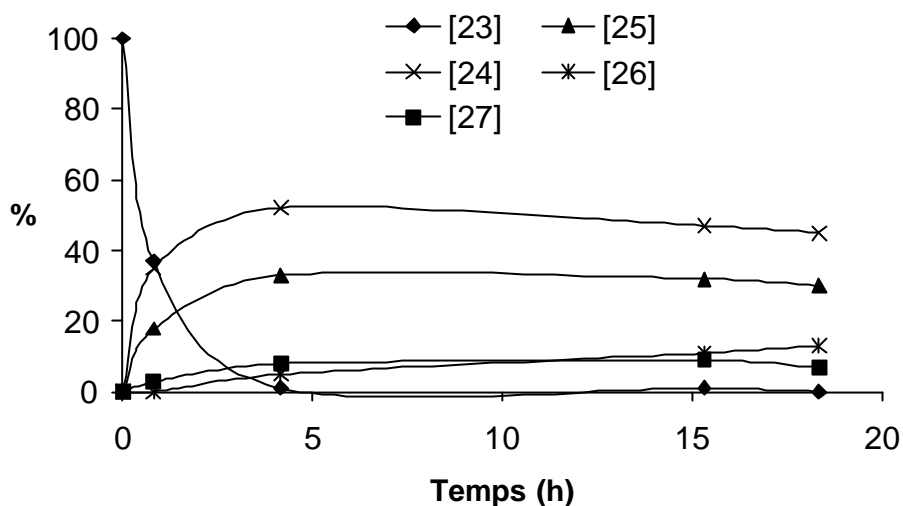


Figura 5.2: Evolució dels diferents productes de reacció en la hidroformilació de [23] amb el catalitzador Rh/Bisbi (15 bar, 60°C).

En les tres primeres hores de reacció s'arriba a una conversió superior al 95%. Durant les següents 15 hores la interconversió entre els diferents productes, en les condicions de reacció emprades (15 bar, 60°C), no és significativa. Només s'aprecia una lleugera evolució de l'aldehid lineal [24] cap a l'alcohol [26], ja que el primer disminueix la seva proporció un 7% i l'alcohol n'augmenta la seva un 8%. La proporció de l'enamida [27] no pateix cap canvi apreciable en aquest període de temps i s'ha de destacar que és present des de l'inici de la reacció. Cal considerar que els productes [24], [26] i [27] estan en equilibri. Probablement, l'equilibri entre [24] i [26] és reversible, però és poc probable que en les condicions de reacció emprades l'equilibri entre [26] i [27] ho sigui. De fet, la formació d'aigua en el medi de reacció pot ser el factor que controli l'evolució de [26] cap a [27]. Finalment, cal afegir que els resultats obtinguts amb aquest sistema catalític són consistents amb la formació de l'enamida [27] a partir del producte de ciclació [26], contràriament al mecanisme proposat per Ojima.^{26,27}

5.3.4. Hidroformilació d’N-al·lilacetamida amb el sistema catalític Rh/*t*-butil Biphephos.

La taula 5.3 mostra els resultats obtinguts amb el sistema Rh/*t*-butil Biphephos. L’activitat d’aquest catalitzador és més alta que l’observada pel sistema Rh/Bisbi.³³ La diferència més significativa entre els resultats obtinguts amb aquest catalitzador i el que conté la Bisbi és que en tots els casos s’obté el producte de doble carbonilació observat per Ojima (esquema 5.19), esdevenint el producte majoritari a temps llargs (entrada 6b) i, especialment, a temperatures altes (entrades 5b i 7b) on arriba al 71%. Aquesta activitat del sistema Rh/*t*-butil Biphephos és un gran inconvenient per a l’obtenció de l’enamida [27]. Per altra banda, en aquests assaigs s’han detectat problemes de quimioselectivitat, especialment a temperatures altes (entrades 5a i 7a).

La millor regioselectivitat obtinguda en l’aldehid lineal i els seus derivats és del 82% i sempre és superior a l’observada pel sistema Rh/Bisbi. Pel que fa a la distribució de productes s’obté sempre majoritàriament l’enamida [27] (43-59%) i en cap cas s’obté l’alcohol [26]. L’absència de l’alcohol [26] no és fàcil d’explicar, però és evident que la formació del producte d’hidroformilació de l’enamida [27] ha de tenir un efecte sobre els equilibris entre [24], [26] i [27].

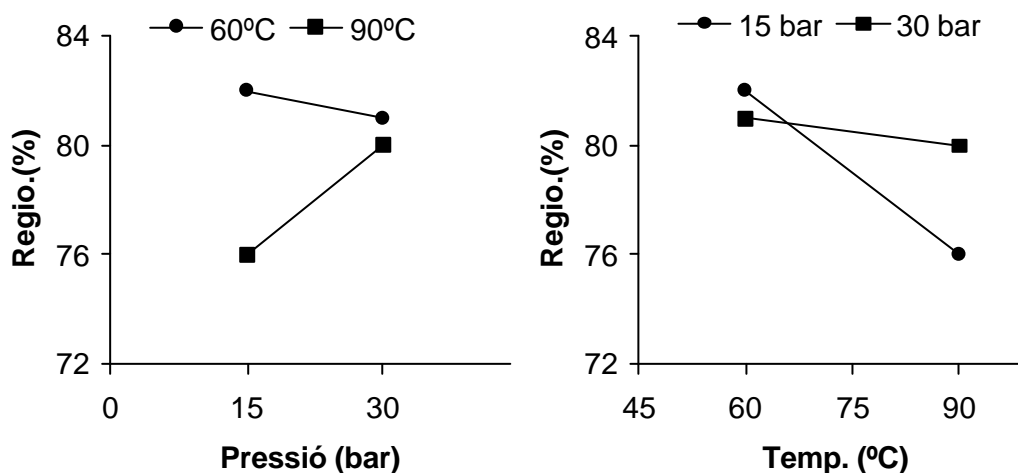
A la figura 5.3 es representa la variació de la regioselectivitat front la pressió i la temperatura. El sistema es mostra molt robust front a aquestes variables de reacció, a l’igual que en el cas del catalitzador Rh/Bisbi. L’anàlisi de les variables indica que la regioselectivitat és millor a 60°C que a 90°C. Aquest fet, unit als problemes de quimioselectivitat detectats a temperatures altes, determina que les condicions òptimes de temperatura per aquest catalitzador són T= 60°C. A aquesta temperatura quasi no hi ha variació de la regioselectivitat amb la pressió però la quimioselectivitat és molt millor a 15 bar. Així, el màxim rendiment global en productes derivats de l’aldehid lineal (exclòs el producte de doble carbonilació) és del 78%, superant el 66% obtingut en les millors condicions amb el substrat Rh/Bisbi.

³³ Els valors de TOF calculats són, en alguns casos, inferiors degut a que es van calcular un cop assolit el 100% de conversió.

Taula 5.3: Experiments d'hydroformilació de [23] amb el catalitzador Rh/*t*-butil Biphephos.

ent.	P(bar)	T(°C)	TOF(h ⁻¹)*	t(min)	químio.	productes(%)				regio.
						[24]	[25]	[27]	d.c.	
5a	15	90	1800	10 ^a	69	33	21	43	3	76
5b				325		5	21	3	71	-
6a	15	60	200	90 ^a	95	32	15	50	4	82
6b				1490		28	12	26	34	-
7a	30	90	1385	13 ^a	82	21	14	59	5	80
7b				108		13	15	21	51	-
8a	30	60	490	37 ^a	86	25	19	56	-	81
8b				142		30	20	44	6	-

*indica el límit inferior del TOF, calculat quan conversió=100%. ^atemps al qual s'assoleix el 100% de conversió. **d.c.** producte d'hydroformilació de [27]. **regio.** regioselectivitat i **químio.** quimioselectivitat tal com estan definides a la descripció general d'aquest capítol. Condicions de reacció: incubació de dues hores abans d'afegir el substrat; Rh, 0.025 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; *t*-butil Biphephos, 0.05 mmol; N-al·lilacetamida, 7.5 mmol; P(CO)=P(H₂); s'empren 15 ml de toluè com a dissolvent.

**Figura 5.3:** Variació de la regioselectivitat front la pressió i la temperatura pel sistema catalític Rh/*t*-butil Biphephos.

5.3.5. Hidroformilació d’N-al·lilacetamida amb el sistema catalític Rh/Xantphos.

La taula 5.4 mostra els resultats obtinguts amb el sistema Rh/Xantphos. L’activitat, els productes obtinguts, així com la distribució d’aquests és molt similar als observats amb el catalitzador Rh/Bisbi. En totes les condicions de reacció emprades s’obté l’aldehid lineal com a producte majoritari, la quantitat d’alcohol és sempre inferior al 6% i en cap cas s’observen productes de doble hidroformilació. L’única diferència amb els assaigs realitzats amb el catalitzador Rh/Bisbi, és que la quantitat d’enamida és sensiblement superior (entre el 22 i el 40%). El sistema Rh/Xantphos mostra quimioselectivitats per sobre del 90% i la regioselectivitat és sempre superior al 91%, la qual cosa representa una millora substancial respecte als catalitzadors Rh/Bisbi i Rh/*t*-butil Biphephos.

A la figura 5.4 es representa la variació de la regioselectivitat respecte la pressió i la temperatura. El sistema es torna a mostrar molt robust i les diferències són mínimes. Malgrat això es pot afirmar que la regioselectivitat és més alta a temperatures baixes (60°C) i que no depèn significativament de la pressió.

Taula 5.4: Experiments d’hidroformilació de [23] amb el catalitzador Rh/Xantphos.

ent.	P(bar)	T(°C)	TOF(h ⁻¹)	t(min)	químio.	productes(%)				regio.
						[24]	[25]	[26]	[27]	
9	15	90	1700	42	90	56	9	2	32	91
10	15	60	90	450	96	52	6	2	40	94
11	30	90	2970	22	93	53	8	3	36	92
12	30	60	140	338	90	66	6	6	22	94

Conversió > 91%. **regio.** regioselectivitat i **químio.** quimioselectivitat tal com estan definida a la descripció general d’aquest capítol. Condicions de reacció: incubació de dues hores abans d’afegir el substrat; Rh, 0.025 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; Xantphos, 0.1 mmol; N-al·lilacetamida, 7.5 mmol; P(CO)=P(H₂); s’empren 15 ml de toluè com a dissolvent.

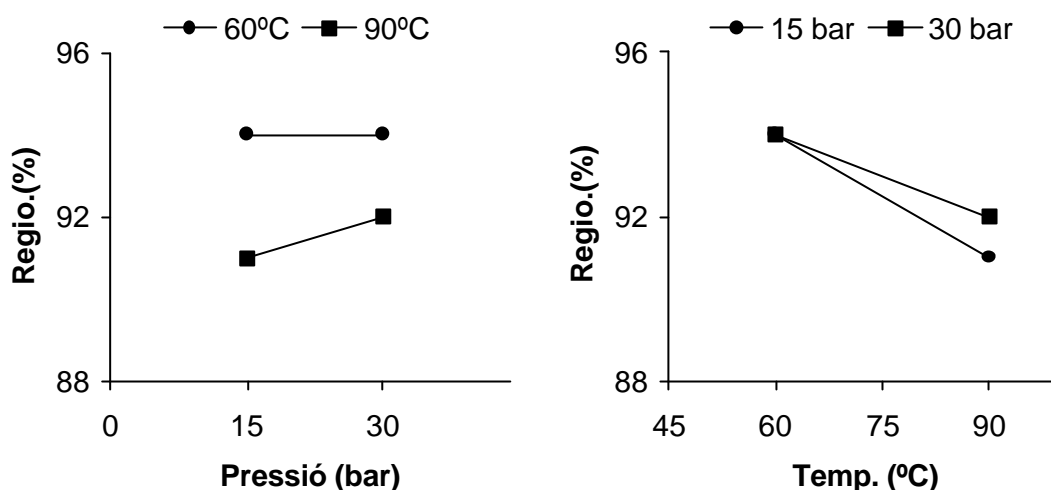


Figura 5.4: Variació de la regioselectivitat en funció de la pressió i la temperatura pel sistema catalític Rh/Xantphos.

La figura 5.5 mostra l'evolució dels productes de la reacció catalitzada per Rh/Xantphos. S'ha estudiat l'assaig que ha donat un valor màxim d'enamida (entrada 10), un cop s'ha arribat al 100% de conversió (6.5 hores) s'observa com la proporció de l'enamida [27] augmenta lleugerament, mentre que l'*n*-aldehid [24] disminueix. No s'observa cap variació significativa de la proporció de l'alcohol [26], la qual cosa suggereix que aquest elimina aigua ràpidament per formar [27]. En qualsevol cas la proporció d'enamida mai supera el 40%, probablement a causa de l'augment de la concentració d'aigua en el medi de reacció.

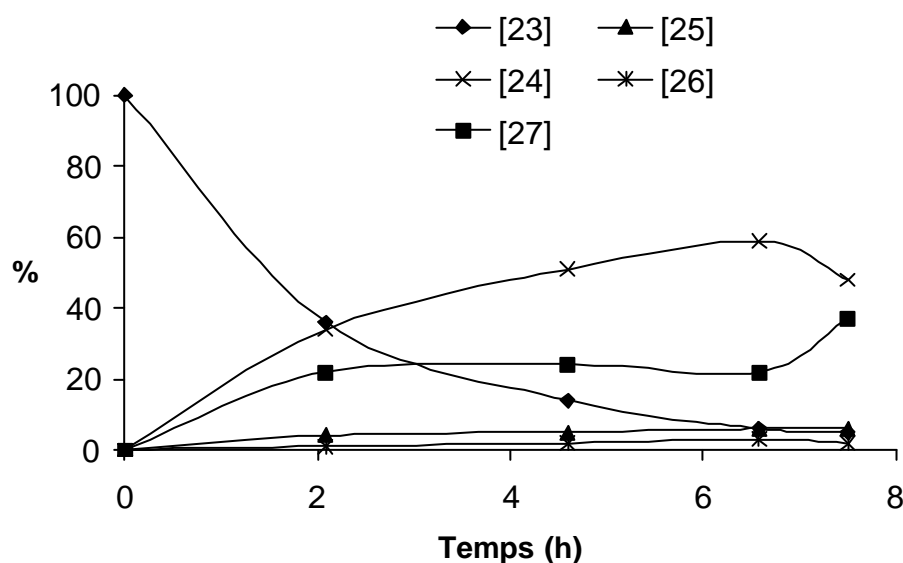


Figura 5.5: Variació dels productes de reacció en la hidroformilació de [23] amb el catalitzador Rh/Xantphos (15 bar, 60°C).

En resum, els paràmetres d'activitat, químic i regioselectivitat observats pels tres co-catalitzadors indiquen que amb el catalitzador Rh/Xantphos s'obtenen els millors resultats en la hidroformilació de l'N-al·lilacetamida. Així, s'observa la regioselectivitat més alta (entre el 91 i el 94%) i el millor rendiment global en productes derivats de l'aldehid lineal (>90%).

Atès que els millors resultats s'han obtingut amb el sistema Rh/Xantphos, s'han realitzat alguns assaigs addicionals per optimitzar el sistema respecte a la pressió i la temperatura utilitzant aquest catalitzador (taula 5.5). Els resultats mostren que la regioselectivitat es manté molt constant entre 60 i 50°C i que un augment de la pressió fins a 60 bar té un efecte negatiu sobre la velocitat de la reacció, així com sobre la quimioselectivitat.

Taula 5.5: Experiments d'hydroformilació de [23] amb el catalitzador Rh/Xantphos.

ent.	P(bar)	T(°C)	TOF(h ⁻¹)	t(min)	químic.	productes(%)				regio.
						[24]	[25]	[26]	[27]	
13	10	60	141	112	95	80	7	6	7	93
14	10	50	79	442	96	76	7	3	13	93
15	60	50	51	1665	81	69	6	12	13	94

Conversió>87%. **regio.** regioselectivitat i **químic.** quimioselectivitat tal com està definida a la descripció general d'aquest capítol. Condicions de reacció: incubació de dues hores abans d'afegir el substrat; Rh, 0.025 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; Xantphos, 0.1 mmol; N-al·lilacetamida, 7.5 mmol; P(CO)=P(H₂); s'empren 15 ml de toluè com a dissolvent.

Com a comparació amb els resultats publicats fins al moment a la bibliografia en la hidroformilació de l'N-al·lilacetamida, cal esmentar que els experiments realitzats per Becker es porten a terme en condicions similars però requereixen un temps de reacció molt superior (esquema 5.18; 30 h a 40°C i 34 bar). Per altra banda els catalitzadors utilitzats per Ojima operen a una pressió molt més alta i un temps de reacció llarg (esquema 5.19; 18h a 80°C i 83 bar), la comparació directa es fa difícil en aquest últim cas ja que s'obtenen productes de doble carbonilació i no es donen resultats en condicions més suaus que podrien portar als productes obtinguts en aquest treball. En qualsevol cas, els catalitzadors de rodi de nova generació (Bisbi, *t*-butil Biphephos i Xantphos com a co-catalitzadors) mostren una activitat molt superior a l'observada en els catalitzadors utilitzats per Ojima i Becker. Per altra banda, els sistemes catalítics

estudiats per Sheldon i col. en un medi mono- i bifàsic, i utilitzant monofosfines com a co-catalitzadors, mostren una activitat superior a l'obtinguda utilitzant la Bisbi i la Xantphos i similar a l'observada usant el sistema catalític Rh/*t*-butil Biphephos. El sistema Rh/Xantphos en un medi bifàsic mostra un TOF 10 vegades inferior al del mateix sistema, en un medi monofàsic, estudiat en el present treball, i és molt menys actiu que els sistemes Rh/Bisbi i Rh/*t*-butil Biphephos.

Pel que fa a la regioselectivitat, en els treballs publicats per Ojima i Becker, l'*iso*-aldehid és sempre el producte majoritari, mentre que els resultats obtinguts per Sheldon usant monofosfines com a catalitzadors en sistemes mono i bifàsics mostren regioselectivitats en l'aldehid lineal en l'interval 51-61%. Amb els catalitzadors de rodi de nova generació analitzats en aquest treball, s'assoleix sempre una regioselectivitat en l'*n*-aldehid superior al 62%, arribant fins a un valor màxim del 94%, molt superior als resultats comentats anteriorment. El sistema bifàsic invertit (H₂O-toluè) amb la difosfina Xantphos com a co-catalitzador utilitzat per Sheldon, arriba a regioselectivitats del 95% que és un resultat excel·lent, però porta associats problemes d'activitat com s'ha comentat anteriorment. Aquest resultat supera els obtinguts amb els sistemes Rh/Bisbi i Rh/*t*-butil Biphephos i, com era d'esperar, és molt similar als obtinguts en aquest treball amb un sistema catalític Rh/Xantphos.

En resum, una regioselectivitat superior al 90% representa el millor resultat obtingut en la hidroformilació de l'N-al·lilacetamida en un sistema monofàsic, ja que es superen clarament els resultats dels sistemes catalítics publicats fins al moment. Per altra banda s'obté una regioselectivitat propera a l'obtinguda per Sheldon en un sistema bifàsic i es millora el problema d'activitat detectat per aquest.

5.3.6. Escalat de la reacció d'hidroformilació de l'*N*-al·lilacetamida amb el sistema catalític Rh/Xantphos.

En tots els experiments descrits fins aquí s'ha emprat una relació molar substrat/catalitzador= 300. Aquesta és útil per explorar quin és el millor sistema catalític, però no permet preparar l'enamida, o l'alcohol intermedi, a escala pràctica, ja que suposaria una despesa de rodi i difosfina excessius. Per aquesta raó, un cop seleccionat el millor sistema catalític i les condicions més adients, s'ha intentat augmentar la relació molar per obtenir quantitats apreciables de l'*n*-aldehid o derivats d'aquest, que posteriorment desembocaran en l'*N*-acetil-2-pirrolina. La temperatura òptima de reacció és 60°C i la pressió no influeix considerablement sobre el sistema, així que s'han utilitzat dues pressions de treball, 10 i 30 bar. S'han realitzat diferents experiments variant la proporció substrat/metall entre 100:1 i 6000:1. La darrera relació molar és totalment acceptable per la producció d'un intermedi com l'enamida [27], ja que permet obtenir 16.65 grams d'enamida a partir de 6 mg de rodi.

La taula 5.6 recull els resultats obtinguts utilitzant una pressió de treball de 30 bar. S'observa com hi ha una inesperada caiguda de la regioselectivitat quan la relació substrat/metall supera 600:1 (figura 5.6). La caiguda no és progressiva, sinó que es passa d'una regioselectivitat del 92% quan la proporció és 600:1 a una del 57% quan la proporció és 900:1. Finalment s'obté el pitjor valor de regioselectivitat, proper al 50%, quan la relació S/M és màxima (6000:1). Quan s'augmenta la relació S/M és normal observar una variació en la velocitat de la reacció, associada al canvi en la concentració del substrat i el catalitzador, però no en la selectivitat. La variació de la selectivitat amb la concentració de substrat suggereix la presència de diferents espècies actives en el medi de reacció. Cal afegir que, quan es treballa a relacions S/M elevades, la regioselectivitat no es manté constant al llarg de l'experiment, sinó que disminueix. Per exemple, a l'entrada 20 es mesura una regioselectivitat del 54% a mitja conversió i una del 50% a conversió completa. Malgrat que la diferència pugui semblar petita, la regioselectivitat en l'interval de conversió 46-100% ha estat del 44%, un 10% menys que en l'interval 0-46%. Aquest fet sembla indicar una evolució de l'espècie catalíticament activa al llarg de la reacció.

Taula 5.6: Experiments d'hydroformilació de l'N-al·lilacetamida amb el catalitzador Rh/Xantphos a una pressió de 30 bar variant la relació molar substrat/metall.

Entrada	[23](M)	S/M	TOF(h ⁻¹)	t(h)	Productes(%)				regio.
					[24]	[25]	[26]	[27]	
16 ^a	0.2	100	24	15	56	6	-	38	94
12 ^a	0.5	300	142	6	66	6	6	22	94
17 ^b	1.0	600	137	18	75	8	4	13	92
18 ^b	1.5	900	67	13	26	43	-	31	57
19 ^c	2.7	1500	318	5	41	46	1	11	54
20 ^c	6.0	6000	184	44	38	50	1	11	50

Conversió > 91%, quimioselectivitat > 96%. **regio.** regioselectivitat tal com està definida a la descripció general d'aquest capítol. Condicions de reacció: incubació de dues hores abans d'afegir el substrat; Rh, 0.025 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; Xantphos, 0.1 mmol; 30 bar, 60°C; P(CO)=P(H₂); s'empra toluè com a dissolvent, ^a 15 ml, ^b 13 ml, ^c 10 ml.

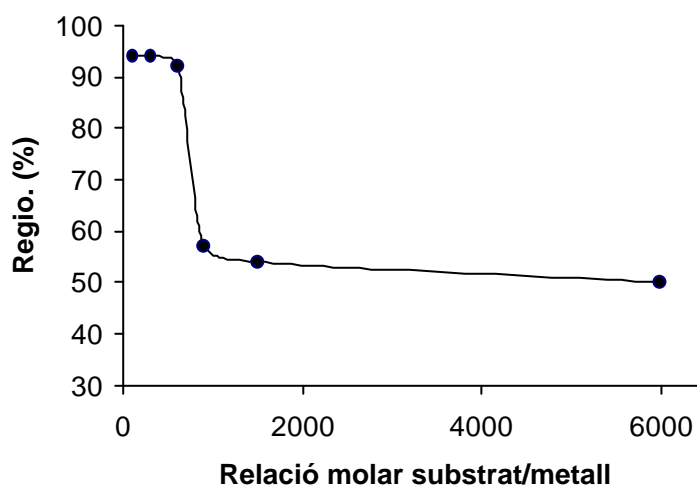


Figura 5.6: Variació de la regioselectivitat front la relació molar substrat/catalitzador a 30 bar.

La taula 5.7 recull els resultats obtinguts en variar la relació molar substrat/catalitzador a 10 bar de pressió. També en aquestes condicions s'observa una disminució de la regioselectivitat quan augmenta aquesta relació. En aquest cas la davallada és més progressiva (figura 5.7) que l'observada en els experiments a 30 bar. Els valors de TOF a 30 i a 10 bar són gairebé idèntics quan la relació S/M és 100, 300 i 1500. Aquest resultat indica ordre de reacció proper a 0 respecte a CO i H₂ o ordre de reacció similar pels dos reactius, però amb signe oposat. Per altra banda, s'obté el pitjor resultat quan S/M és màxim (entrada 23). Com a diferència fonamental, cal destacar que amb una proporció 1500:1 s'obtenen valors acceptables de regioselectivitat, 82% (entrada 22) i que quan la relació és màxima (6000:1) el sistema es mostra molt poc actiu (entrada 23, conversió del 8% en 13 h), contràriament al que s'observa a 30 bar.

Taula 5.7: Experiments d'hydroformilació de l'N-al·lilacetamida amb el catalitzador Rh/Xantphos a una pressió de 10 bar variant la relació molar substrat/metall.

Entrada	[23](M)	S/M	TOF(h ⁻¹)	t(h)	Productes(%)				regio.
					[24]	[25]	[26]	[27]	
21 ^a	0.2	100	26	17	59	7	-	34	93
13 ^a	0.5	300	141	15	80	7	6	7	93
22 ^b	2.7	1500	365	15	60	18	15	6	82
23 ^{b,*}	6.0	6000	37	13	12	52	-	36	48

Conversió>98%; *conversió=8%, quimioselectivitat>96%. **regio.** regioselectivitat tal com està definida a la descripció general d'aquest capítol. Condicions de reacció: incubació de dues hores abans d'afegir el substrat; Rh, 0.025 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; Xantphos, 0.1 mmol; 10 bar, 60°C; P(CO)=P(H₂); s'empra toluè com a dissolvent, ^a 15 ml, ^b 10 ml.

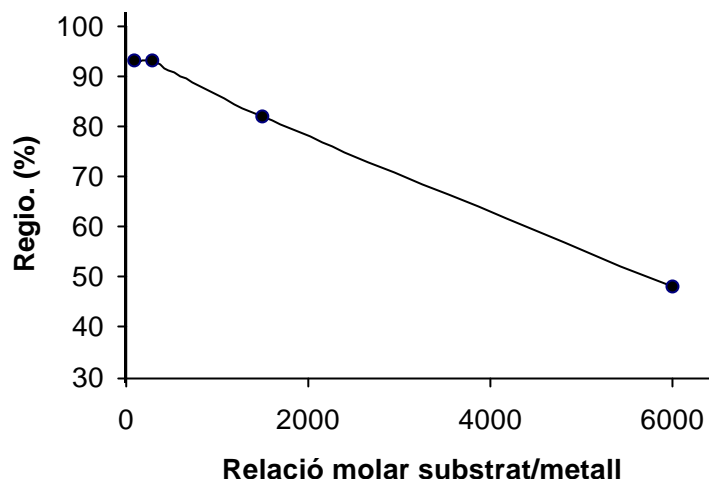


Figura 5.7: Variació de la regioselectivitat front la relació molar substrat/catalitzador a 10 bar.

En resum, la inesperada variació de la regioselectivitat amb la relació molar substrat/metall esdevé un impediment molt seriós en l'aplicació d'aquest procés per a l'obtenció de l'aldehid lineal [24], intermedi en la síntesi de l'N-acetil-2-pirrolina [27]. Per aquest motiu, i també per a intentar esbrinar l'origen d'aquest comportament anòmal, s'han analitzat alguns paràmetres que poden ser responsables d'aquest comportament del sistema catalític.

En primer lloc s'han analitzat les condicions de reacció, ja que la diferent concentració del substrat així com la polaritat del medi podrien afectar significativament al sistema. El disseny dels experiments fa que aquestes dues variables estiguin lligades íntimament, com s'explica a continuació. La quantitat de metall i de co-catalitzador s'ha mantingut constant en tots els assaigs, així per assolir les diferents proporcions molars S/M s'ha variat la quantitat d'N-al-lilacetamida, la qual cosa ha provocat que la concentració del substrat variï entre 0.2 i 6.0 M.³⁴ Per altra banda el medi de reacció canvia a mesura que augmenta la relació S/M, quan es treballa a relacions altes el dissolvent deixa de ser el toluè, i passa a ser-ho fonamentalment el substrat o els productes de la reacció, depenent de quina sigui la conversió. L'N-al-lilacetamida podria considerar-se un dissolvent anàleg a la metilformamida, un dissolvent polar pròtic, mentre que el toluè és un dissolvent molt menys polar i no pròtic. Als experiments

³⁴ No és possible mantenir una concentració uniforme ja que es necessiten grans quantitats de dissolvent. Per tenir una concentració de 0.2 M a l'entrada 20 es requereixen més de 700 ml de toluè.

realitzats per Sheldon s'observa que, en algun cas, la variació del dissolvent produeix petites variacions en la regioselectivitat.³⁰

Per tal d'analitzar com afecta l'anterior, es repeteix l'experiment descrit a l'entrada 22 (on s'obté la millor regioselectivitat a relacions molars S/M altes) utilitzant ara el triple de toluè. La relació molar substrat/metall es manté constant, però el canvi en la quantitat de dissolvent emprat provoca que la concentració del substrat disminueixi fins a 1.1 M (a l'experiment descrit a l'entrada 22 era de 2.7 M) i que la polaritat del medi variï, essent ara un medi menys polar i no pròtic (toluè enlloc d'N-al-lilacetamida com ho era a l'experiment anterior). Els resultats obtinguts pel que fa a la regioselectivitat i a la distribució de productes són idèntics (taula 5.8). L'activitat varia lleugerament. Com era d'esperar s'observa un TOF més gran en l'experiment on la concentració del substrat és més alta. Així, es pot afirmar que, en aquestes condicions (relació molar S/M=1500, 10 bar, 60°C), la diferència de concentració i la diferent polaritat del medi no provoquen cap efecte sobre la regioselectivitat.

Taula 5.8: Experiments d'hydroformilació de l'N-al-lilacetamida amb el catalitzador Rh/Xantphos variant la concentració dels substrat.

Entrada	[23](M)	S/M	TOF(h ⁻¹)	t(h)	Productes(%)				regio.
					[24]	[25]	[26]	[27]	
22 ^a	2.7	1500	365	15	60	18	15	6	82
24 ^b	1.1	1500	283	20	59	18	16	7	82

Conversió>99%, quimioselectivitat>96%. **regio.** regioselectivitat tal com està definida a la descripció general d'aquest capítol. Condicions de reacció: incubació de dues hores abans d'afegir el substrat; Rh, 0.025 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; Xantphos, 0.1 mmol; N-al-lilacetamida, 37.5 mmols; 10 bar, 60°C; P(CO)=P(H₂); s'empra toluè com a dissolvent, ^a10 ml, ^b30 ml.

Per altra banda, per tal d'assolir relacions *n/iso* elevades en el sistema catalític Rh/Xantphos és indispensable que la difosfina actuï com un lligand bidentat i que ocupi majoritàriament posicions bisequatorials. Quan la relació S/M és gran, podria formar-se alguna altra espècie activa on la difosfina no es coordini d'aquesta manera i el substrat participi com a lligand. En altres paraules, podria haver una competència entre la difosfina i el substrat a l'esfera de coordinació del metall. Així, un augment de la relació molar substrat/metall podria afavorir la formació d'una espècie catalíticament activa, però amb menor regioselectivitat en l'aldehid lineal. Un estudi realitzat amb la

Thixantphos (un derivat de la Xantphos) indica que es necessita un mínim de 2.2 difosfines per metall per obtenir relacions *n/iso* elevades. Els resultats no varien apreciablement si aquesta proporció augmenta fins a 10 a 1 (*n/iso*>45).³⁵ Per analitzar aquesta variable a la hidroformilació de l'N-al·lilacetamida aquest motiu, es realitzen una sèrie d'experiments amb diferents proporcions difosfina/metall. Els resultats es mostren a la taula 5.9.

Taula 5.9: Experiments d'hydroformilació de l'N-al·lilacetamida amb el catalitzador Rh/Xantphos variant la proporció de co-catalitzador.

Entrada	PP/M	S/M	TOF(h ⁻¹)	t(h)	Productes(%)				regio.
					[24]	[25]	[26]	[27]	
18 ^a	4	900	67	13	26	43	-	31	57
25 ^a	12	900	119	19	67	8	9	16	92
20 ^b	4	6000	184	44	38	50	1	11	50
26 ^b	16	6000	254	43	60	12	5	24	88

Conversió>91%, quimioselectivitat>96%. **regio.** regioselectivitat tal com està definida a la descripció general d'aquest capítol. Condicions de reacció: incubació de dues hores abans d'afegir el substrat; Rh, 0.025 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; 30 bar, 60°C, P(CO)=P(H₂); s'empra toluè com a dissolvent, ^a 13 ml, ^b 10 ml.

S'observa que la regioselectivitat millora sensiblement quan augmenta la relació molar difosfina/Rh. A una relació S/M=900 (entrada 25) s'obté un valor del 92% en augmentar la proporció de difosfina fins 12 a 1, mentre que la regioselectivitat era només del 57% per una relació Xantphos/Rh= 4 (entrada 18). Es realitza un experiment anàleg a l'anterior amb una relació S/M de 6000:1 (entrada 26). En aquest cas la proporció difosfina/metall ha estat de 16 a 1, per contrarestar la major concentració de substrat. S'assoleix així una regioselectivitat del 88% i paral·lelament el TOF augmenta fins 254 h⁻¹. Malgrat la millora, encara s'aprecia un efecte negatiu de la relació substrat/metall sobre la regioselectivitat, que no assoleix els valors superiors al 90% que s'havien observat a relacions substrat/metall menors.

³⁵ Kranenburg, M.; van der Burgt, Y.E.M.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M., Goubitz, K.; Franje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081.

En resum, en augmentar la concentració de difosfina s'aconsegueix millorar els valors de regioselectivitat a proporcions molt altes de substrat/metall. Aquesta millora en la regioselectivitat és costosa des del punt de vista sintètic i econòmic ja que requereix tres vegades més de difosfina, però no suposa una despesa addicional de rodi.

Un altre paràmetre que es pot variar per incidir en la formació de l'espècie activa és el temps d'incubació. Es coneixen alguns casos en els quals és important un temps llarg d'incubació per assegurar-se que tot el metall formi part de l'espècie activa. Si el temps d'incubació no és suficient s'obtenen resultats erràtics en la selectivitat del sistema.³⁶ Així, en el sistema estudiat pot produir-se un efecte semblant que provoqui problemes de regioselectivitat, amb la particularitat que aquests només es manifesten a relacions altes de S/M. Per tal d'avaluar aquest efecte s'han realitzat algunes proves variant el temps d'incubació dels experiments (taula 5.10).

Els resultats mostren que a una relació 6000:1 i una proporció de difosfina de 4:1 és fonamental treballar amb un període d'incubació llarg. Així, amb períodes d'incubació de 2 hores s'obtenen regioselectivitats baixes a partir de S/M>900, mentre que amb 12 hores d'incubació (entrada 29) s'assoleixen valors de regioselectivitat del 84%, que milloren ostensiblement els obtinguts fins al moment i són similars als resultats observats amb relacions de difosfina/metall elevades (taula 5.9). Realitzant un experiment en el límit (temps d'incubació=0, entrada 28) es confirma que el període d'incubació afecta d'una manera directa a la regioselectivitat, ja que s'obté el pitjor resultat de tots (49% de regioselectivitat per una conversió del 67% en 39 hores). Aquest valor ha anat disminuint al llarg del temps, ja que a una conversió del 6.5% la regioselectivitat era del 66% i quan la conversió era del 47% ja havia caigut fins al 53%. Per altra banda, a una relació 300:1 el temps d'incubació no té cap efecte sobre la regioselectivitat, així el resultat obtingut sense incubar (entrada 27) és excel·lent pel que fa a la regioselectivitat i idèntic a l'obtingut amb una incubació de 2 hores (que a relacions S/M elevades és insuficient). Aquest període d'incubació nul afecta a l'activitat del sistema ja que el TOF disminueix a la meitat.

³⁶ Jongsma, T.; Challa, G.; van Leeuwen, P.W.N.M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *421*, 121.

Taula 5.10: Experiments d'hydroformilació de l'N-al·lilacetamida amb el catalitzador Rh/Xantphos variant el temps d'incubació del catalitzador.

Ent.	incu.(h)	S/M	TOF(h ⁻¹)	conv.(%)	t(h)	Productes(%)				regio.(%)
						[24]	[25]	[26]	[27]	
27 ^a	0	300	81	75	2	80	7	-	13	93
12 ^a	2	300	142	91	6	66	6	6	22	94
28 ^b	0	6000	196	67	39	29	51	-	20	49
20 ^b	2	6000	184	93	44	38	50	1	11	50
29 ^b	12	6000	637	84	48	65	16	-	19	84
30 ^c	12	6000	695	91	22	56	13	5	26	87

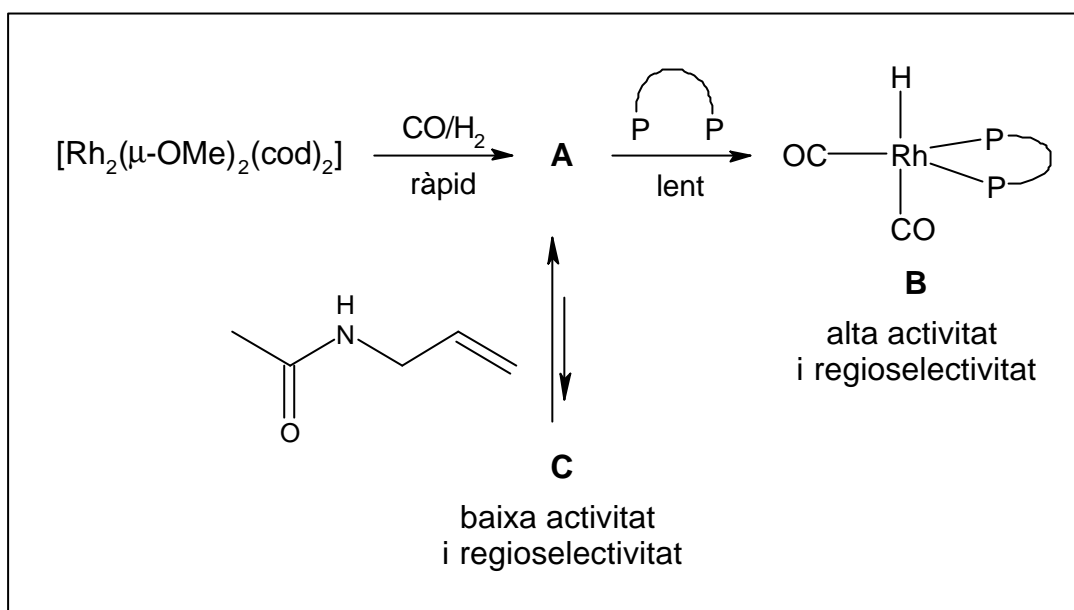
Quimioselectivitat > 91%. **regio.** regioselectivitat tal com està definida a la descripció general d'aquest capítol. Condicions de reacció: Rh, 0.025 mmol com [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]; Xantphos, ^{a,b}0.1 mmol, ^c0.3 mmol; 30 bar, 60°C, P(CO)=P(H₂); s'empra toluè com a dissolvent, ^a15 ml, ^{b,c}10 ml.

S'ha realitzat un últim experiment a una relació substrat/metall de 6000:1 en les condicions més favorables per la regioselectivitat i activitat de la reacció, per una banda s'usa una relació difosfina/metall de 12 a 1 i per l'altra s'incuba el catalitzador durant 12 hores (entrada 30). En aquestes condicions s'assoleix una regioselectivitat del 87% amb un TOF de 695 h⁻¹. Tot i no arribar als valors de regioselectivitat que s'observaven a relacions baixes de substrat/metall, s'aconsegueix millorar la regioselectivitat obtinguda en l'experiment amb 4 difosfines (entrada 29).

En resum, es pot obtenir una regioselectivitat del 87%, usant una relació difosfina/metall= 12, o sacrificar una mica la regioselectivitat (84%) amb un estalvi considerable de difosfina (PP/M= 4), sempre que la incubació sigui de 12 hores. En ambdós casos el TOF és superior a 600 h⁻¹.

Com s'ha anat comentant al llarg d'aquest capítol, la variació de la regioselectivitat i de la velocitat de la reacció d'hydroformilació de l'N-al·lilacetamida, catalitzada pel sistema Rh-Xantphos, amb la relació molar substrat/metall és molt singular. Quan aquesta relació és de 300, s'obté una regioselectivitat del 94%, però tant la regioselectivitat com l'activitat del sistema catalític disminueix molt significativament quan s'augmenta la relació inicial substrat/catalitzador. Malgrat això, els valors

d'activitat i selectivitat poden ser quasi recuperats, fins i tot a les relacions molars substrat/metall més altes emprades, si s'allarga el temps d'incubació del catalitzador, si s'augmenta la relació molar Xantphos/Rh o amb una combinació d'ambdues estratègies. Una dada addicional que ha de ser considerada és que en els experiments en que s'obté una baixa regioselectivitat final, aquesta és millor al començament de la reacció. Tots els fets anteriors estan d'acord amb la presència d'un mínim de dos espècies catalíticament actives, com es reflecteix a l'esquema 5.24.



Esquema 5.24.

D'acord amb la hipòtesi que es presenta a l'esquema, durant el període d'incubació es generaria una espècie metàl·lica A, intermèdia en la formació del compost clàssic catalíticament actiu B. Aquest darrer ha estat caracteritzat espectroscòpicament³⁷ i és responsable de les excel·lents regioselectivitats obtingudes amb aquest sistema catalític. L'espècie A reaccionaria amb el substrat N-al·lilacetamida per formar una altra espècie C, catalíticament activa, que seria la responsable de la baixa regioselectivitat observada en alguns experiments. És probable que l'espècie A només reaccionés, per formar espècies catalíticament actives, amb olefines funcionalitzades que continguin fragments coordinants, com és el cas de l'N-al·lilacetamida. Aquesta seria la causa de que l'efecte

³⁷ van der Veen, L.A.; Boele, M.D.K.; Bregman, F.R.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Schenk, H.; Bo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11616.

de la relació molar substrat/metall en la selectivitat no hagi estat descrit en la hidroformilació d'1-octè amb el catalitzador Rh/Xantphos.³⁸

El resultat obtingut són consistents amb que la formació de quantitats significatives de l'espècie C requereix concentracions elevades d'N-al·lilacetamida en el medi de reacció. Per aquest motiu, la caiguda de regioselectivitat no s'observa a relacions substrat/metall baixes, independentment del temps d'incubació emprat. L'efecte observat quan les reaccions es sotmeten a un major temps d'incubació estaria òbviamet relacionat amb la desaparició d'A per formar el compost clàssic B; una reacció que ha de ser relativament lenta. D'altra banda, la presència d'un excés de difosfina ha d'accelerar el procés de formació de l'espècie B a partir d'A, de forma que sigui B la única espècie present en el moment de la injecció del substrat.

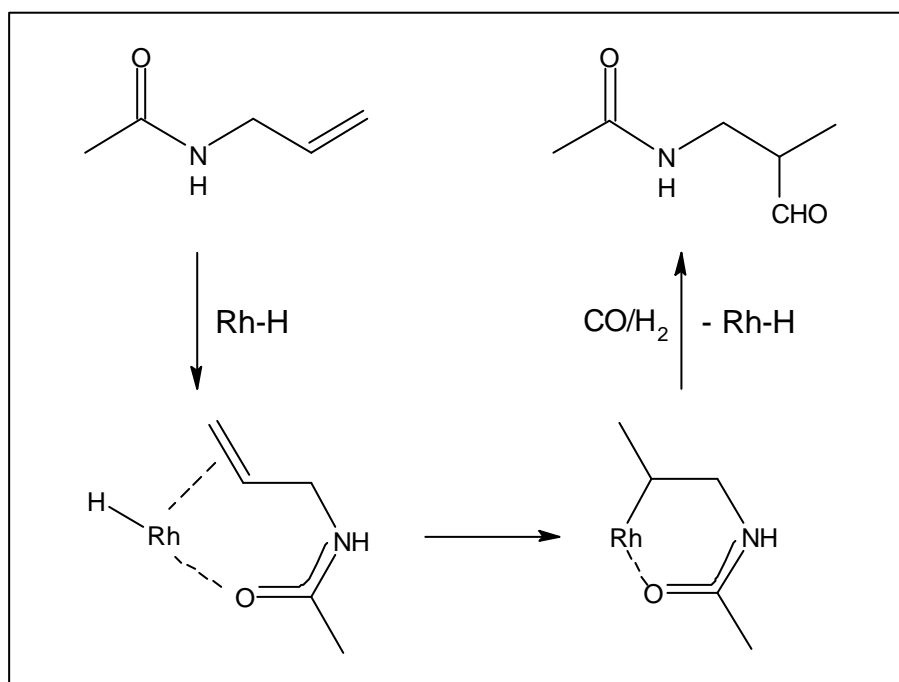
No es disposa de cap evidència sobre l'estructura de les espècies A i C, però es poden aportar alguns elements per aclarir aquesta qüestió. La selectivitat obtinguda amb l'espècie que anomenem C, propera la 50%, és característica del sistema Rh/PPh₃, la qual cosa podria suggerir, a primera vista, una coordinació monodentada del lligand Xantphos. Aquesta hipòtesi, però, no és consistent amb la millora de la selectivitat observada amb l'augment de la relació molar difosfina/metall, ja que aquesta, en tot cas, afectaria negativament a la coordinació bidentada del lligand. També s'obtenen selectivitats properes al 50% amb el catalitzador RhH(CO)₄, però un experiment realitzat en condicions anàlogues a les de l'entrada 29, dona una regioselectivitat propera al 50%, però una activitat molt baixa, ja que el TOF mesurat va ser inferior a 2 h⁻¹. Finalment, es pot considerar com hipòtesi un efecte de "coordinació anòmala" del substrat o fins i tot dels aldehids productes de la reacció. Existeixen a la bibliografia diversos estudis on es proposa que l'oxigen del grup amida es coordina al metall simultàniament a l'enllaç C=C en processos catalítics que involucren amides insaturades.³⁹ Alguns autors apunten que, en condicions d'hidroformilació, el grup carbonil de l'amida es coordina al metall afavorint la formació de l'*iso*-alquil complex

³⁸ (a) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y.E.M.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M., Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081. (b) van der Veen, L.A.; Keeven, P.H.; Schoemaker, G.C.; Reek, J.N.H.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Lutz, M.; Spek, A.L. *Organometallics* **2000**, *19*, 872. (c) van Leeuwen, P.W.N.M.; Casey, C.P.; Whiteker, G.T. Phosphine as ligands. Dins van Leeuwen, P.W.N.M.; Claver, C. (eds.). *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000. p. 87-102. ISBN 0-7923-6551.

³⁹ (a) McCulloch, B.; Halpern, J.; Thompson, M.R.; Landis, C.R. *Organometallics* **1990**, *9*, 1392. (b) Armstrong, S.K.; Brown, J.M.; Burk, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 879. (c) Bocelli, G.; Chiusoli, G.P.; Costa, M.; Michelotti, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1994**, 1347. (d) Malmström, T.; Wendt, O.F.; Andersson, C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 2871.

per acabar donant l'aldehid ramificat (esquema 5.25).³⁰ La doble coordinació del substrat podria assistir la formació d'una espècie catalítica C, que competís amb l'espècie B en la hidroformilació del substrat. Malgrat això, la formació d'aquest quelat no explica satisfactòriament tots els efectes observats, com per exemple la disminució de la selectivitat al llarg de la reacció. Cal esmentar també que es podrien considerar altres raons que, combinades o no amb l'efecte de la doble coordinació del substrat, podrien estar en l'origen de la variació de la selectivitat observada. Entre aquests efectes, es pot esmentar la presència d'impureses en el substrat que només assolirien una concentració significativa comparable a la del catalitzador quan la relació molar substrat/metall és molt elevada. Les impureses serien en aquesta hipòtesi les responsables de la formació de la segona espècie catalítica, però no hi ha evidències experimentals que corroborin aquest fet.

L'augment de la concentració d'aigua en el medi de reacció, produït per la formació de quantitats significatives de l'enamida 27 quan es treballa a relacions molars substrat/metall elevades, i que hauria d'augmentar al llarg de la reacció, podria *a priori* ser també considerada com una de les possibles causes de la baixa selectivitat observada en alguns experiments, però el fet de que la reacció s'hagi dut a terme per altres autors³⁰ en medi bifàsic (aigua/toluè) amb el mateix catalitzador i amb excel·lent regioselectivitat permet descartar aquesta hipòtesi.



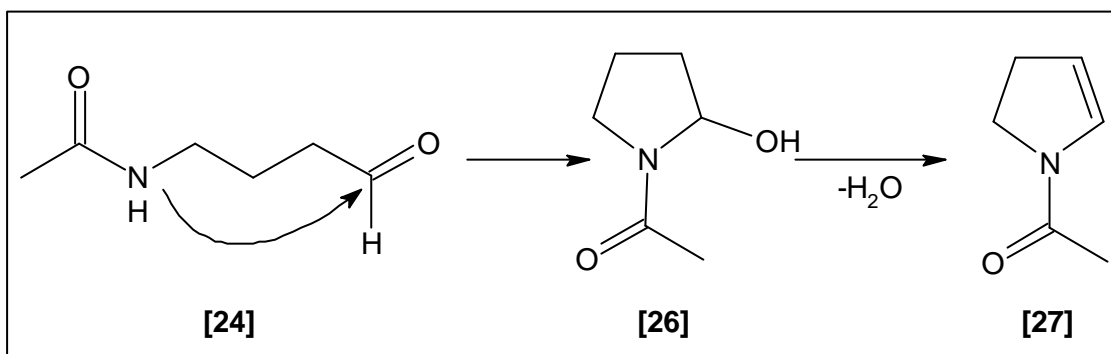
Esquema 5.25.

A la vista dels resultats obtinguts, utilitzant el sistema catalític Rh/Xantphos, en condicions suaus (30 bar, 60°C) i utilitzant relacions substrat/metall elevades (fins 6000 a 1), és possible hidroformilar l'N-alilacetamida amb una regioselectivitat del 84%, sempre que es realitzi un període d'incubació suficient.

5.4. OBTENCIÓ DE L'N-ACETIL-2-PIRROLINA.

5.4.1. Precedents.

Un cop optimitzada la reacció d'hidroformilació de [23], s'estudiarà l'obtenció de [27] mitjançant una reacció de ciclació de l'*n*-aldehid [24] seguida d'una posterior eliminació d'aigua (esquema 5.26). A la bibliografia es troben diferents exemples de reaccions d'hidroformilació seguides de ciclacions o altres transformacions similars.⁴⁰

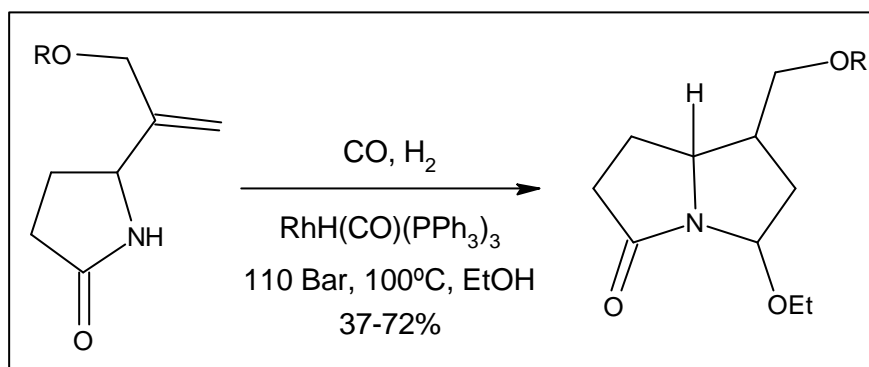


Esquema 5.26.

Ojima i col. han hidroformilat amides amb una alta regioselectivitat en l'*n*-aldehid. Una posterior transformació d'aquest ha estat utilitzada com a mètode d'obtenció de diferents molècules amb activitat biològica. Seguint aquest mètode es sintetitzen alcaloides pirrolizidínics a partir d'una lactama (esquema 5.27).⁴¹

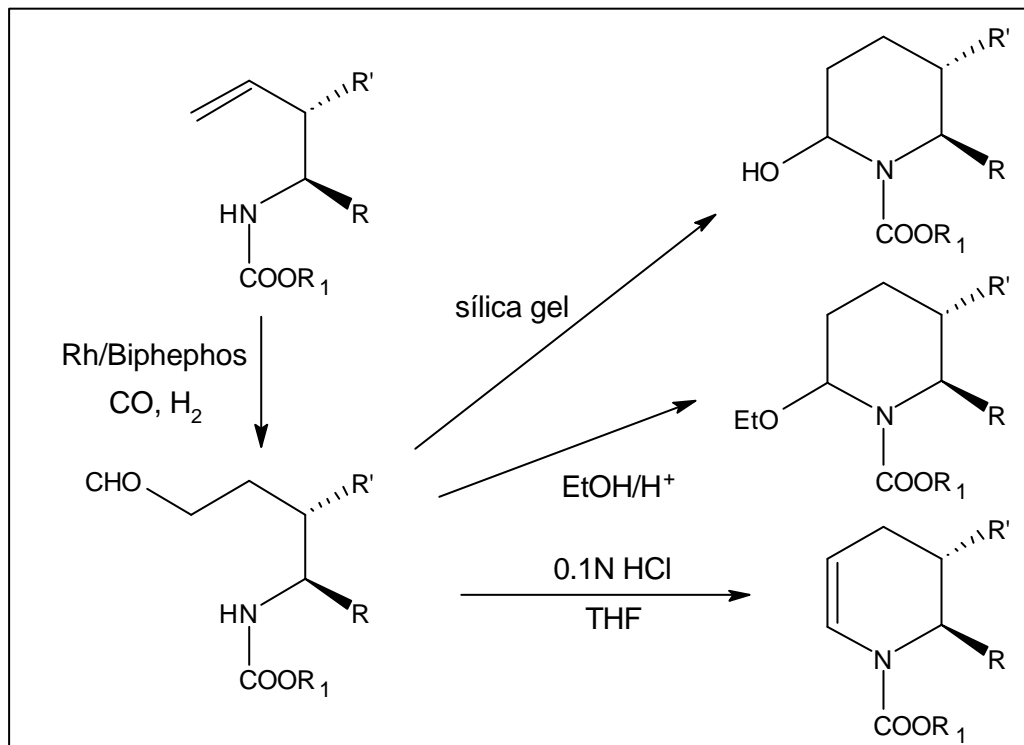
⁴⁰ Eilbracht, P.; Bärffacker, L.; Buss, C.; Hollmann, C.; Kitsos-Rzychon, B.E.; Kranemann, C.L.; Rische, T.; Roggenbuck, R.; Schmidt, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329.

⁴¹ Eguchi, M.; Zeng, Q.; Korda, A.; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 915.



Esquema 5.27.

S'ha aplicat un mètode semblant per sintetitzar alcaloides piperidínics mitjançant la hidroformilació d'uretans homoal·lílics i la posterior ciclació de l'aldehid (esquema 5.28). L'ús del co-catalitzador Biphephos permet assolir una regioselectivitat total en l'aldehid lineal.⁴² Aquesta reacció va ser descoberta per Ojima l'any 1991 i s'anomena ciclohidrocarbonilació. La natura del producte de ciclació de l'aldehid lineal pot controlar-se variant les condicions en les quals es porta a terme la reacció. Així s'obté l'alcohol si es tracta l'*n*-aldehyd amb sílica gel, l'èter etílic si es tracta amb EtOH en medi àcid i l'encarbamat si el medi de reacció és lleugerament àcid en THF.

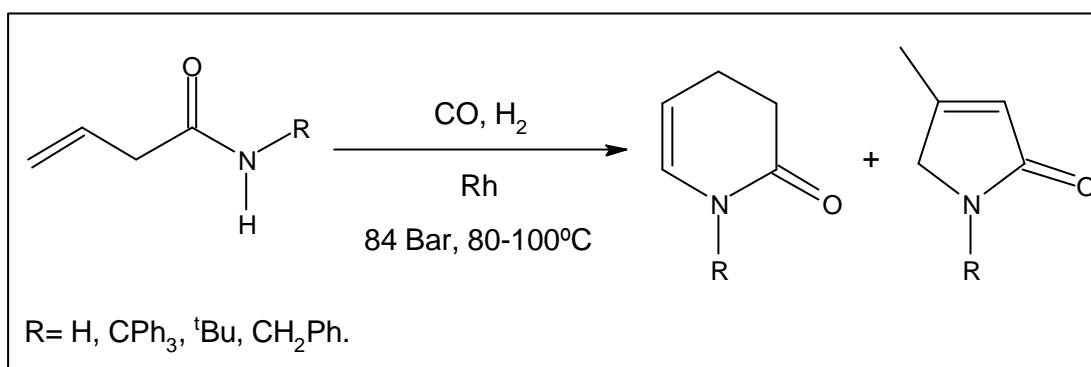


Esquema 5.28.

⁴² (a) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Eguchi, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7078. (b) Ojima, I.; Vidal, E.S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7999.

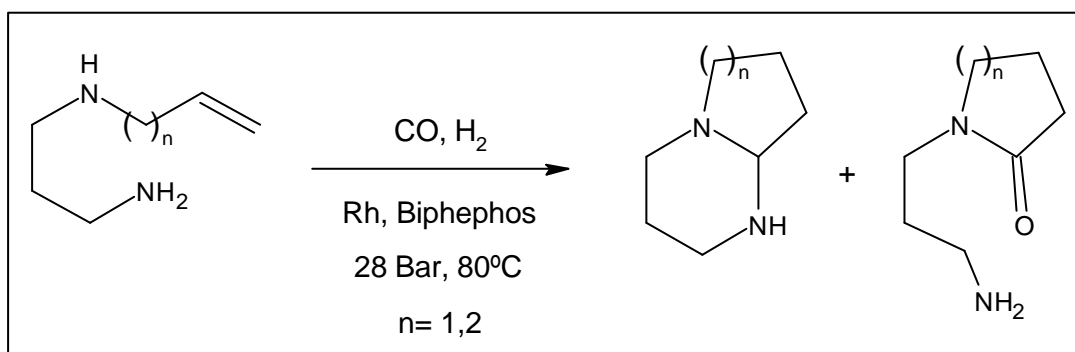
S'obtenen uns resultats molt similars utilitzant 4-amido-1,6-heptadiens com a substrats.⁴³ Les piperidines funcionalitzades obtingudes són intermedis en la síntesi d'alcaloides piperidínic i quinolizidínic.

Ojima ha estudiat també la reacció d'amidocarbonilació en alquenamides primàries i secundàries.⁴⁴ S'obtenen d'aquesta forma una sèrie d'heterocicles nitrogenats derivats de la ciclació dels aldehyds lineal i ramificat (esquema 5.29).



Esquema 5.29.

S'han sintetitzat un bon nombre d'heterocicles nitrogenats mitjançant la hidroformilació d'una amina i la posterior ciclació de l'aldehyd.⁴⁵ Destaca el treball realitzat per Jackson i col.⁴⁶ A tall d'exemple es mostra un cas on, a l'igual que Ojima en els casos anteriors, s'obté una alta regioselectivitat en l'aldehyd lineal mitjançant el catalitzador Rh/Biphephos (esquema 5.30).



Esquema 5.30.

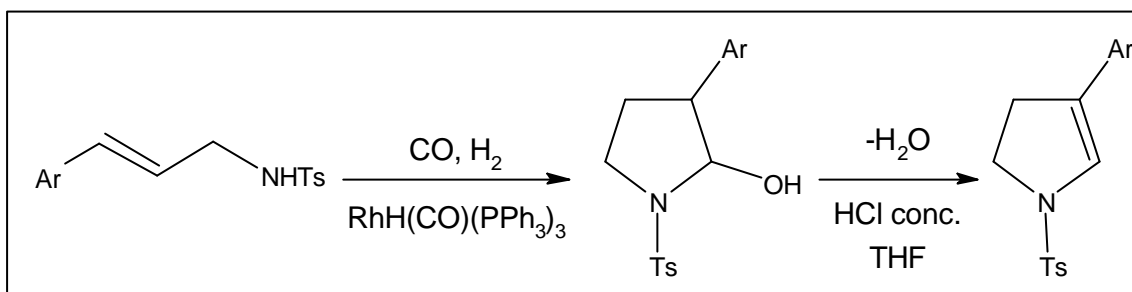
⁴³ Ojima, I.; Iula, D.M.; Tzamarioudaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4599.

⁴⁴ (a) Ojima, I.; Korda, A.; Shay, W.R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2024. (b) Ojima, I.; Korda, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6283.

⁴⁵ (a) Zhang, Z.; Ojima, I. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *454*, 281. (b) Gomes da Rosa, R.; Ribeiro de Campos, J.D.; Buffon, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *137*, 297.

⁴⁶ (a) Anastasiou, D.; Chaouk, H.; Jackson, W.R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7467. (b) Campi, E.N.; Jackson, W.R.; Trnacek, A.E. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 1031. (c) Bergmann, D.J.; Campi, E.M.; Jackson, W.R.; McCubbin, Q.J.; Patti, A.F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17449.

Busacca i Dong obtenen 3-aryl-2-pirrolines mitjançant la reacció d'hydroformilació d'olefines i la posterior ciclació dels aldehyds (esquema 5.31). En aquest cas l'olefina pateix un doble efecte, per una banda és un vinil·larè, com l'estirè, i per l'altra és una al·lilamina. S'utilitza el catalitzador clàssic de Rh/PPh₃ ja que la selectivitat en l'aldehyd d'interès s'aconsegueix per l'efecte del grup aril, que dirigeix la regioselectivitat cap a la formació del producte amb el grup formil a la posició α -arilica.⁴⁷ Tot i ser un mètode similar al que es vol desenvolupar en aquesta Tesi Doctoral per sintetitzar 2-pirrolines no substituïdes, l'estratègia emprada és completament diferent, ja que la substitució en la posició 3 és el que permet obtenir l'aldehyd desitjat d'una forma regioselectiva. Per això, no és possible obtenir 2-pirrolines no substituïdes per aquest via.



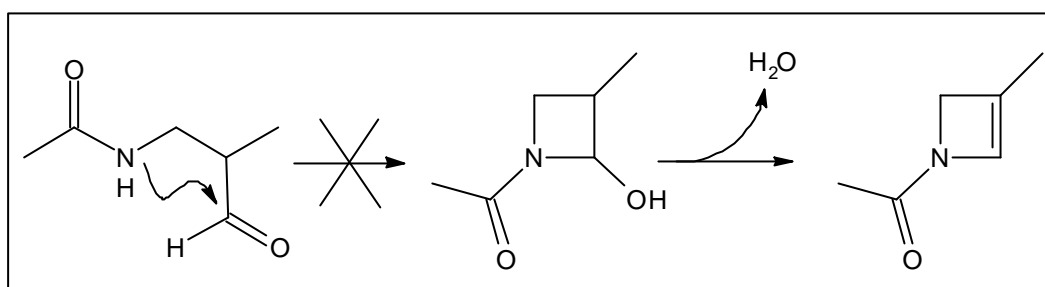
Esquema 5.31.

5.4.2. Ciclació de l'aldehyd [24].

Aparentment la forma més senzilla d'obtenir l'N-acetil-2-pirrolina [27] és mitjançant un tractament tèrmic per forçar la ciclació i posterior deshidratació catalitzada per un àcid. La separació a gran escala de l'aldehyd lineal [24] dels altres productes de la reacció no ha estat possible. Així, en els diferents intents de dur a terme aquest procés s'ha emprat una mescla d'hydroformilació que contenia, a més de [24], l'alcohol [26], l'enamida [27] i l'aldehyd ramificat [25] en quantitats variables. En principi la presència de l'alcohol i l'enamida no presenta un problema, ja que es tracta del producte final de la reacció i l'intermedi de la mateixa. Respecte a l'aldehyd ramificat pot reaccionar anàlogament a com ho fa el lineal (esquema 5.32), però sembla bastant improbable que es produeixi una reacció que doni lloc a un anell de 4 membres. De fet els resultats obtinguts mostren que l'aldehyd ramificat és inert en les condicions de reacció emprades

⁴⁷ (a) Busacca, C.A.; Dong, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3329. (b) Dong, Y.; Busacca, C.A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6464.

i es manté inalterable fins l'etapa de la separació de l'enamida [27].



Esquema 5.32.

5.4.3. Obtenció de l'N-acetil-2-pirrolina mitjançant tractament tèrmic.

S'ha realitzat una primera prova amb una mescla d'hidroformilació que inicialment contenia un 53% d'al·dehid lineal, a més de l'alcohol. A aquesta s'afegeixen 10 mL de toluè sec i es proveeix el baló amb un Dean-Stark per tal d'eliminar l'aigua formada, tot seguit es porta la reacció a ebullició i es segueix l'evolució de la mescla mitjançant cromatografia de gasos (taula 5.11).

Taula 5.11: Obtenció d'N-acetil-2-pirrolina per un tractament tèrmic.^a

Temps(h.)	[24]	[26]	[27]	[25]
0	53	4	9	30
2	47	4	14	32
4	48	6	10	34
6	43	12	5	36
8	42	11	8	39

^a proporcions en tant per cent de cada producte.

Tot i que hi ha una certa tendència per part de l'al·dehid lineal a ciclar, aquesta reacció és molt lenta i, únicament amb un tractament tèrmic, no és possible desplaçar l'equilibri cap a productes. Per altra banda, la proporció d'enamida no augmenta substancialment sinó que oscil·la de manera erràtica, la qual cosa indica que no hi ha una eliminació d'aigua important. Per acabar s'ha de destacar que l'al·dehid ramificat augmenta la seva proporció lleugerament. Si es pren aquest producte com un patró

intern de la reacció, aquest resultat indicaria una certa descomposició d'alguns dels tres compostos als quals se'ls està fent el seguiment.

5.4.4. Obtenció de l'*N*-acetil-2-pirrolina mitjançant catàlisi àcida.

En un segon intent es repeteix l'experiment anterior però afegint un 1% d'àcid *p*-toluensulfònic com a catalitzador. Els resultats es recullen a la taula 5.12.

Taula 5.12: Obtenció d'*N*-acetil-2-pirrolina amb un catalitzador àcid.^a

Temps (h)	[24]	[26]	[27]	[25]	Altres ^b
0	42	11	8	39	-
1	0	0	5	35	56

^a proporcions en tant per cent de cada producte. ^b majoritàriament [28] i [29].

S'observa la desaparició gairebé total dels productes de la reacció d'hydroformilació en només 1 hora de reacció, acompanyada de l'aparició d'una dotzena de nous compostos. Entre aquests són majoritaris els productes [28] i [29]. Els seus espectres de masses tenen com a pics de major massa $m/z = 170$ uma i 222 uma respectivament. És sorprenent que l'aldehid ramificat [25] no es vegi afectat pel catalitzador àcid, la qual cosa indica que la catàlisi àcida afecta selectivament a l'*n*-aldehid i/o als seus derivats (figura 5.8).

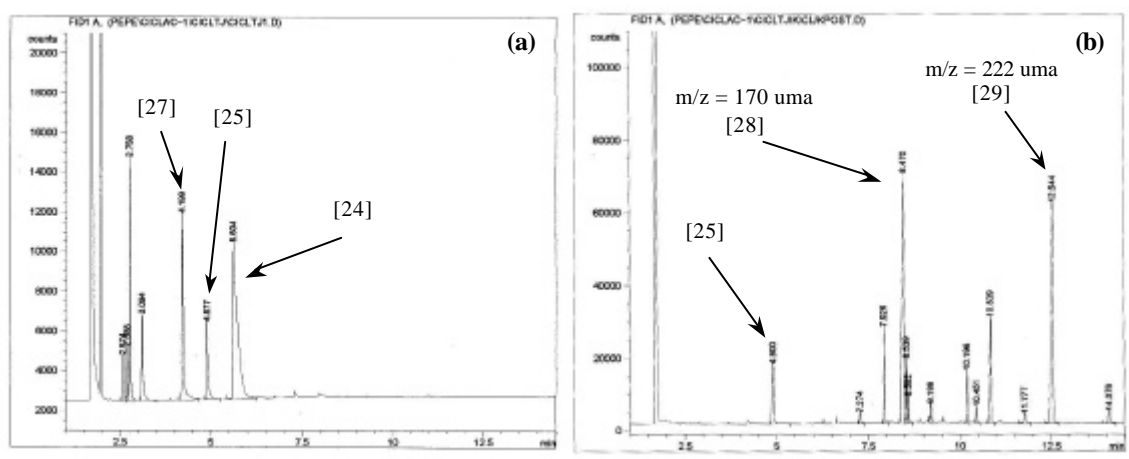


Figura 5.8: Seguiment per CG de la reacció d'obtenció de l'*N*-acetil-2-pirrolina [27] amb catàlisi àcida. (a) inici de la reacció. (b) final de la reacció.

Així doncs, un catalitzador àcid clàssic condueix a una mescla complexa de productes. Es decideix provar un catalitzador àcid més suau. Es considera que un bon candidat podria ser la K-10 montmorillonita, que es tracta d'un aluminosilicat ric en magnesi⁴⁸ i amb algunes posicions àcides, que posseeix una mida de partícula molt petita (1 micra) i per tant una superfície d'absorció molt gran (220-270 m²/g). La K-10 ha estat utilitzada molt sovint en síntesi orgànica com a catalitzador àcid,⁴⁹ especialment en sistemes que podien mostrar problemes de selectivitat vers altres grups funcionals presents a la molècula.⁵⁰ Respecte a l'àcid *p*-toluensulfònic, la K-10 montmorillonita és un catalitzador menys àcid i de natura heterogènia, la qual cosa permet disposar de punts àcids separats físicament minimitzant d'aquesta forma la possibilitat de reaccions bimoleculares, que semblen ser els components majoritaris de la mescla de reacció quan s'ha emprat TsOH.

S'ha realitzat una prova utilitzant una mescla d'hydroformilació que inicialment contenia un 48% d'aldehid lineal, s'han afegit 10 mL de toluè sec i un 10% en massa de K-10.⁵¹ La solució es deixa agitant a temperatura ambient i es segueixen els canvis per CG (taula 5.13).

Taula 5.13: Obtenció d'N-acetil-2-pirrolina per catàlisi àcida amb K-10.^a

	Temps (h)	[24]	[26]	[27]	[25]	Altres ^b
20 °C	0	48	1	30	20	-
	1	49	2	27	21	-
	3	49	2	27	22	-
	15	51	0	27	22	-
110 °C	1	0	0	0	40*	60
	5	0	0	0	31*	69

^a proporcions en tant per cent de cada producte. ^b majoritàriament [28] i [29]. * l'augment de la proporció és deguda a que no s'han integrat tots els pics catalogats com nous productes.

⁴⁸ La fórmula empírica és [(Al_{1.33-1.67}Mg_{0.33-0.67})(Ca₀₋₁Na₀₋₁)_{0.33}Si₄O₁₀·(OH)₂nH₂O]Cl

⁴⁹ Corma, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 559.

⁵⁰ (a) Li, A.; Li, T.S.; Ding, T.H. *Chem. Commun.* **1997**, 1389. (b) Bhaskar, P.M.; Loganathan, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2215.

⁵¹ El tant per cent en massa és respecte el pes de la mescla d'hydroformilació, no respecte la massa d'aldehid lineal.

En aquestes condicions, després de 15 hores, no s'observa cap canvi. Quan es porta la solució a reflux s'obtenen uns resultats anàlegs als observats quan la reacció era catalitzada per l'àcid *p*-toluensulfònic. S'observa la desaparició total tant de l'aldehid lineal com de l'enamida i l'aparició de [28] i [29], anàlogament al cas anterior. Tampoc en aquest cas l'aldehid ramificat es veu afectat per la presència de K-10.

Així doncs, un tractament tèrmic en presència de diferents catalitzadors àcids (TsOH o K-10) condueix la reacció cap a la formació d'una mescla complexa de productes en la que no s'ha detectat l'enamida desitjada. Per comprendre l'evolució d'aquesta reacció catalitzada en medi àcid, s'han intentat aïllar els productes que s'obtenen d'aquestes reaccions. Si bé això no ha estat possible mitjançant cromatografia preparativa convencional, una recristal·lització en clorur de metilè/èter etílic de la mescla de reacció permet obtenir el producte [28] en forma d'un sòlid blanc cristal·lí pur. Com s'ha esmentat anteriorment, l'espectre de masses d'aquest producte mostra un pic a $m/z=170$ una, que no correspon a cap producte previsible d'aquesta reacció.

La identificació espectroscòpica d'aquest compost es veu complicada per la possible presència d'estereoisòmers. Així, l'espectre de ^1H -RMN (figura 5.9) presenta quatre grups de senyals amb bandes amples i poc definides, el senyal que apareix a 7.31 ppm podria estar relacionat amb el de $\delta=6.47$ ppm, la relació és d'aproximadament 5:1. Aquest fet es repeteix amb els senyals a 5.76 ppm i 5.53 ppm. Als altres dos grups de senyals no s'aprecia tan clarament aquest equilibri però l'amplitud de les bandes es pot relacionar amb aquest fet.

El senyal a 7.31 ppm es tracta d'un H unit a un heteroàtom, ha de correspondre o bé a un $-\text{OH}$ o bé a un $-\text{NH}$. Això ens permet assignar-li una integral igual a 1 i tenir una idea de les integrals dels altres grups de senyals. El multiplet que es troba entre 3.28 i 3.51 ppm i que integra 2.5 presenta el típic patró d'una unitat CH_2 en un anell on els dos H surten diferenciats. El valor de la integral és coherent amb la presència de dos isòmer en relació 5:1 que, en aquest cas, no poden distingir-se. Al grup de senyals que apareix a camps més alts s'identifiquen dos singlets intensos que poden correspondre a CH_3 , la integral total indica que aquest grup de senyals amaga altres protons. En resum, la informació del ^1H -RMN no és suficient per assignar una estructura al producte.

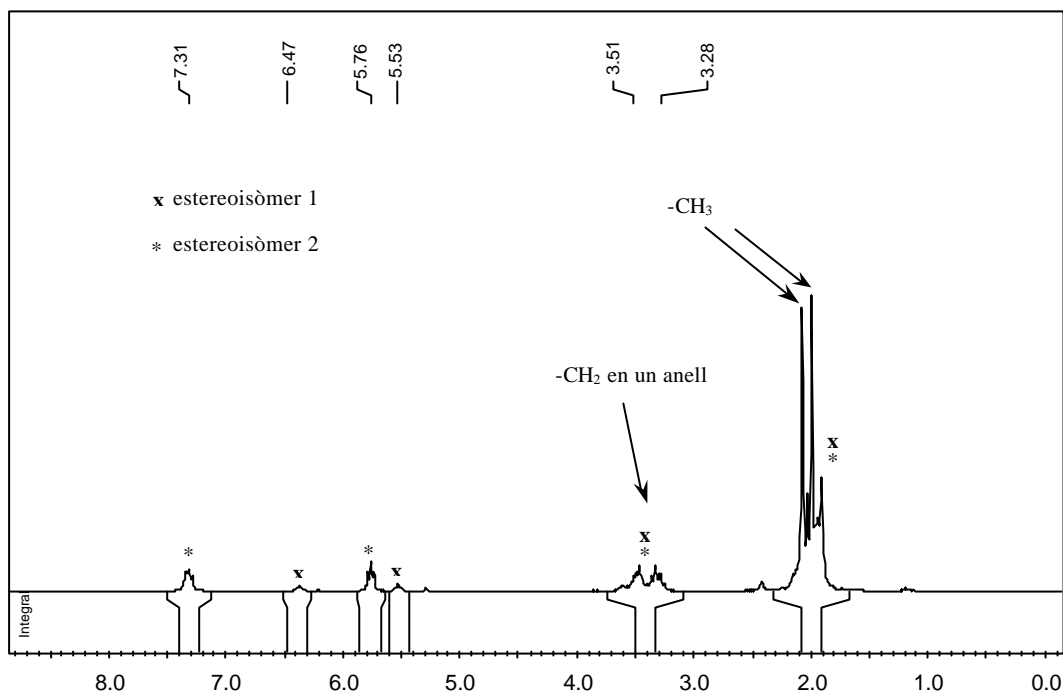


Figura 5.9: Espectre de ¹H-RMN de [28].

L'espectre de ¹³C-RMN (figura 5.10) combinat amb el DEPT 135 (figura 5.11) ha estat decisiu en l'elucidació final de l'estructura. L'espectre de ¹³C-RMN confirma l'existència d'un equilibri entre dos isòmers, ja que els senyals apareixen desdoblats. Tot i que la integral en un espectre de carboni no és fiable, la relació dels pics no es contradiu amb la hipòtesi anterior i la proporció de 5:1 es confirma. Hi ha 6 senyals que corresponen a 6 carbonis alifàtics i dos pics a 170 ppm que corresponen a dos C=O. És important destacar l'absència de senyals corresponents a carbonis olefínics, com es veurà posteriorment aquesta informació és molt útil alhora de proposar l'estructura de [28] així com per proposar un mecanisme per a la seva formació.

El DEPT-135 permet classificar els 6 carbonis alifàtics depenent del nombre d'hidrògens units a carboni, així n'hi ha tres identificats com -CH₂ i tres com -CH o -CH₃, que d'acord amb el seu desplaçament químic han de correspondre a dos CH₃ (22.4 i 23.4 ppm) i un CH (64.7 ppm). Els senyals amb desplaçaments químics de 46.0 i 21.9 ppm es corresponen als valors trobats a la bibliografia per als CH₂ α i β respecte al nitrogen d'una pirrolidina, que apareixen a 47.1 i 25.7 ppm respectivament.⁵²

⁵² Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*. Reimpresió 1995. Madrid: Alhambra Longman, 1995. p. C45. ISBN 84-205-1181-1.

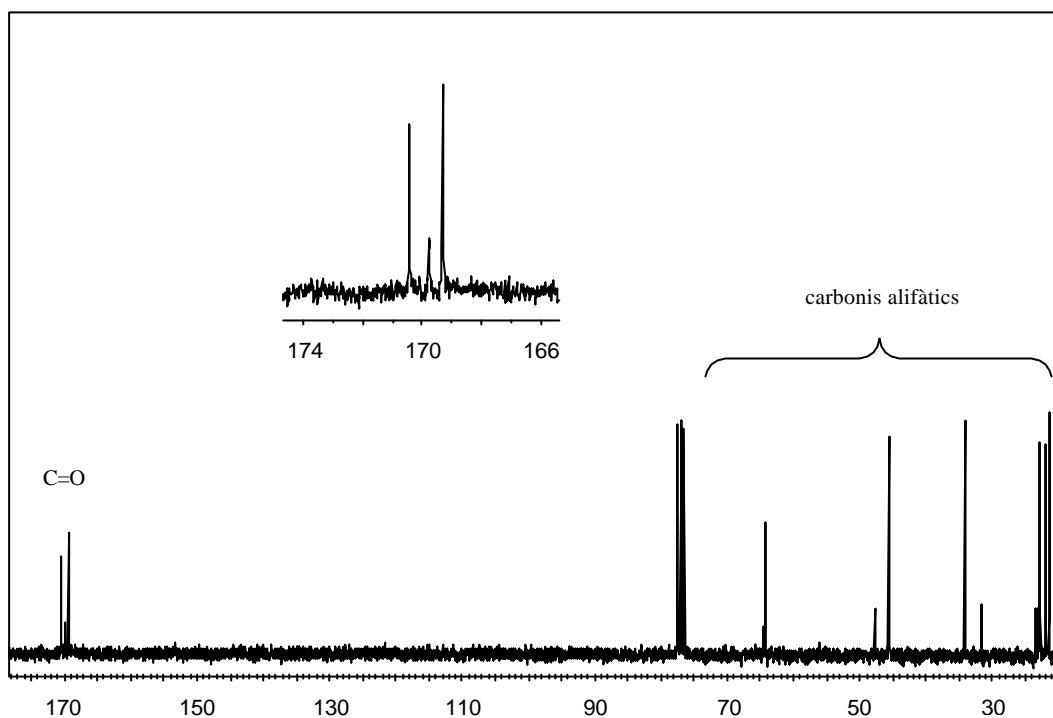


Figura 5.10: Espectre de ^{13}C -RMN de [28]. La zona alifàtica ampliada es mostra a la figura 5.11.

L'existència d'un senyal de CH i d'un tercer senyal de CH_2 indica que la molècula es tracta probablement d'una pirrolidina substituïda. Aquesta substitució pot ser en posició α o β respecte el nitrogen. El valor de la δ del senyal corresponent a CH (64.7 ppm) és atípic, massa baix per tenir enllaçat un oxigen i massa alt per tenir un nitrogen. Una possibilitat seria estar unit a dos heteroàtoms que, necessàriament, haurien de ser nitrògens. Aquesta hipòtesi estaria d'acord amb una substitució tipus α . Aquest fet unit a l'anàlisi elemental, del que s'obté una fórmula empírica $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}$ que correspon, d'acord amb l'espectre de masses, a una fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ($m/e=170$ uma), permet concloure que el compost [28] es tracta de l' N-acetil-2-acetamidopirrolidina (esquema 5.33).

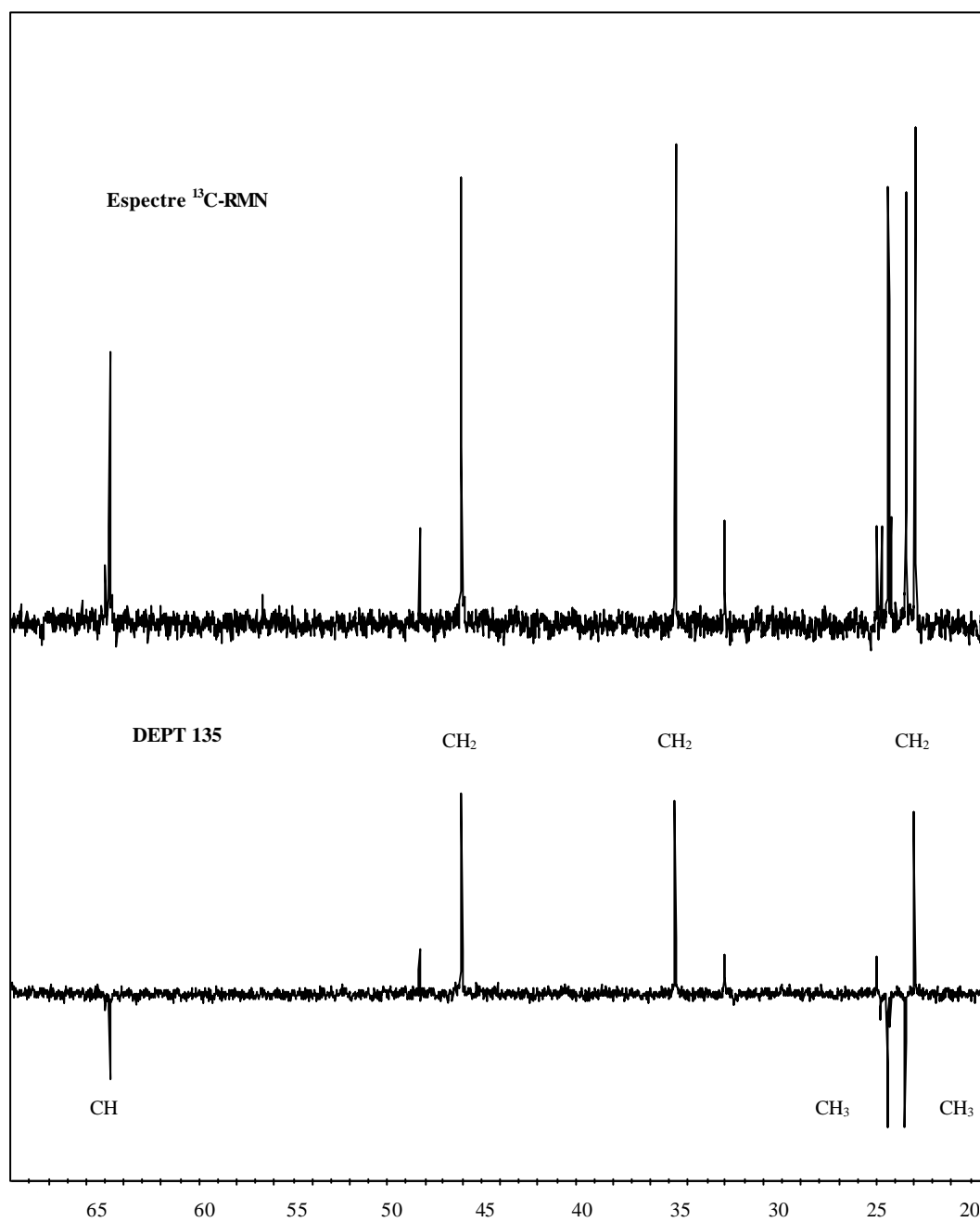
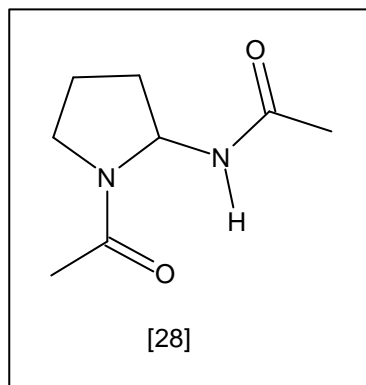
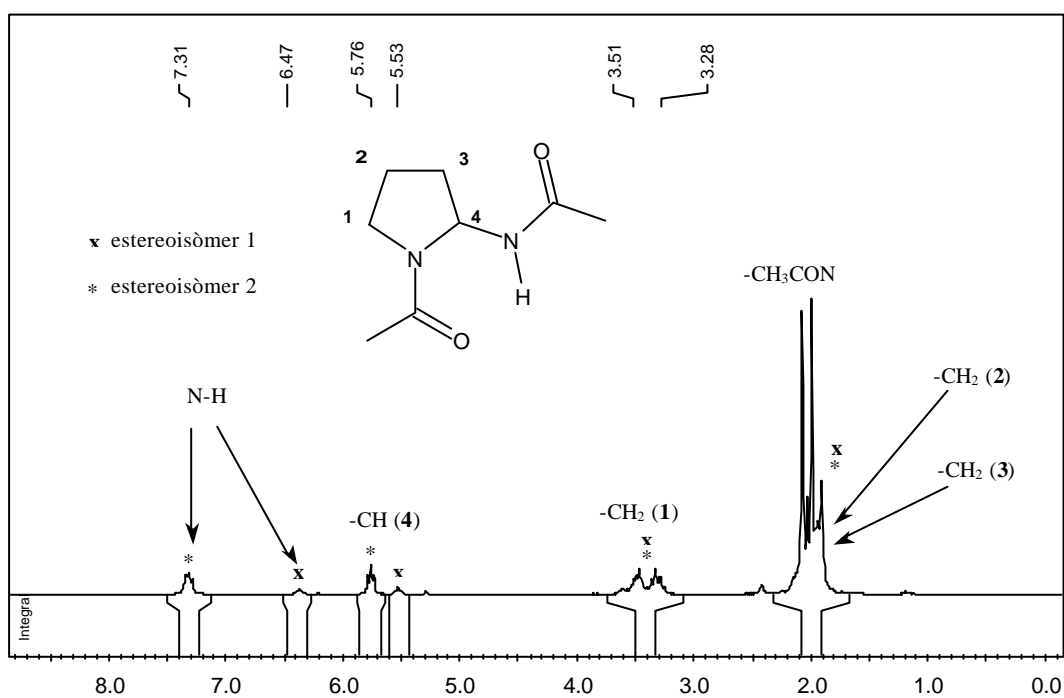


Figura 5.11: Espectres de ^{13}C -RMN i DEPT 135 de la zona alifàtica de [28].



Esquema 5.33.

A partir d'aquesta estructura s'han pogut assignar satisfactòriament els espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN de [28], que es troben a les figures 5.12 i 5.13.

Figura 5.12: Espectre de ^1H -RMN de [28].

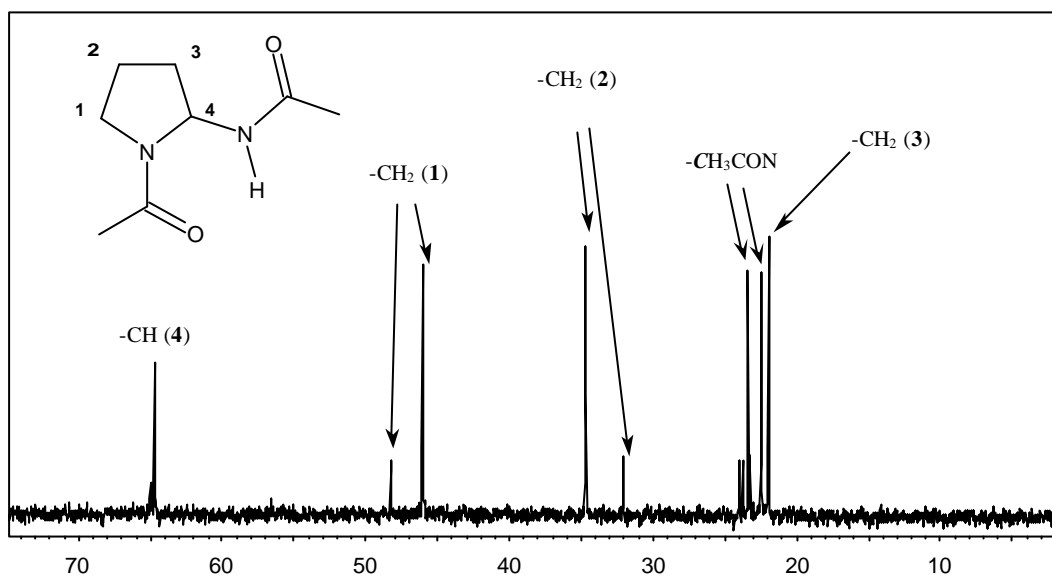
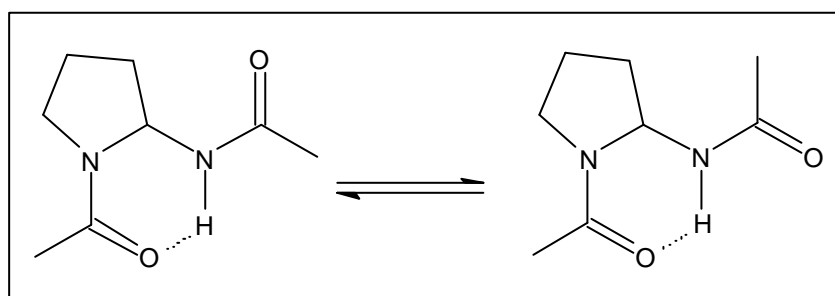


Figura 5.13: Espectre de ¹³C-RMN de [28].

L'existència de dues espècies en equilibri en una proporció 5:1 s'explica per la rotació impedida de l'enllaç N-CO de l'amida.⁵³ Atès que existeixen dos grups amida s'esperarien 4 senyals corresponents a 4 rotàmers diferents. La disposició espacial possibilita la formació d'un pont d'hidrogen que bloqueja la rotació de l'enllaç N-CO d'un dels grups amida, així el nombre de rotàmers queda reduït a dos, que són els representats a l'esquema 5.34. Les estructures proposades estan d'acord amb el fet que els dos senyals corresponents al grup CH de cada rotàmer ($\delta = 5.53$ i 5.76 ppm), així com els del grup NH ($\delta = 6.47$ i 7.31 ppm) són els parells de senyals que apareixen d'una forma més diferenciada a l'espectre de ¹H-RMN.

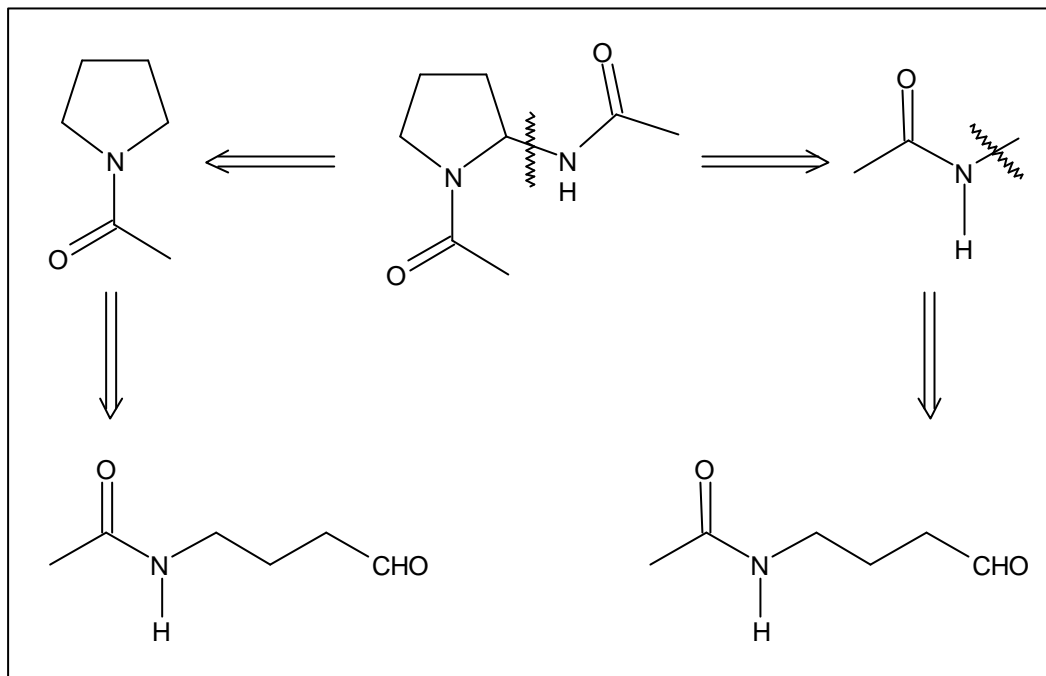


Esquema 5.34.

L'anàlisi retrosintètica de [28] (esquema 5.35) mostra que aquest ha de provenir necessàriament de dues unitats d'aldehid lineal, la qual cosa explicaria la seva ràpida

⁵³ Cox, C.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2426.

desaparició en condicions de catàlisi àcida. A partir d'una de les unitats d'*n*-aldehid es formaria l'esquelet pirrolidínic mitjançant una ciclació. Per altra banda l'existència d'un fragment -NHCOCH_3 indica que en algun moment de la síntesi hi ha un trencament de l'enllaç NH-CH_2 de la segona unitat d'*n*-aldehid.

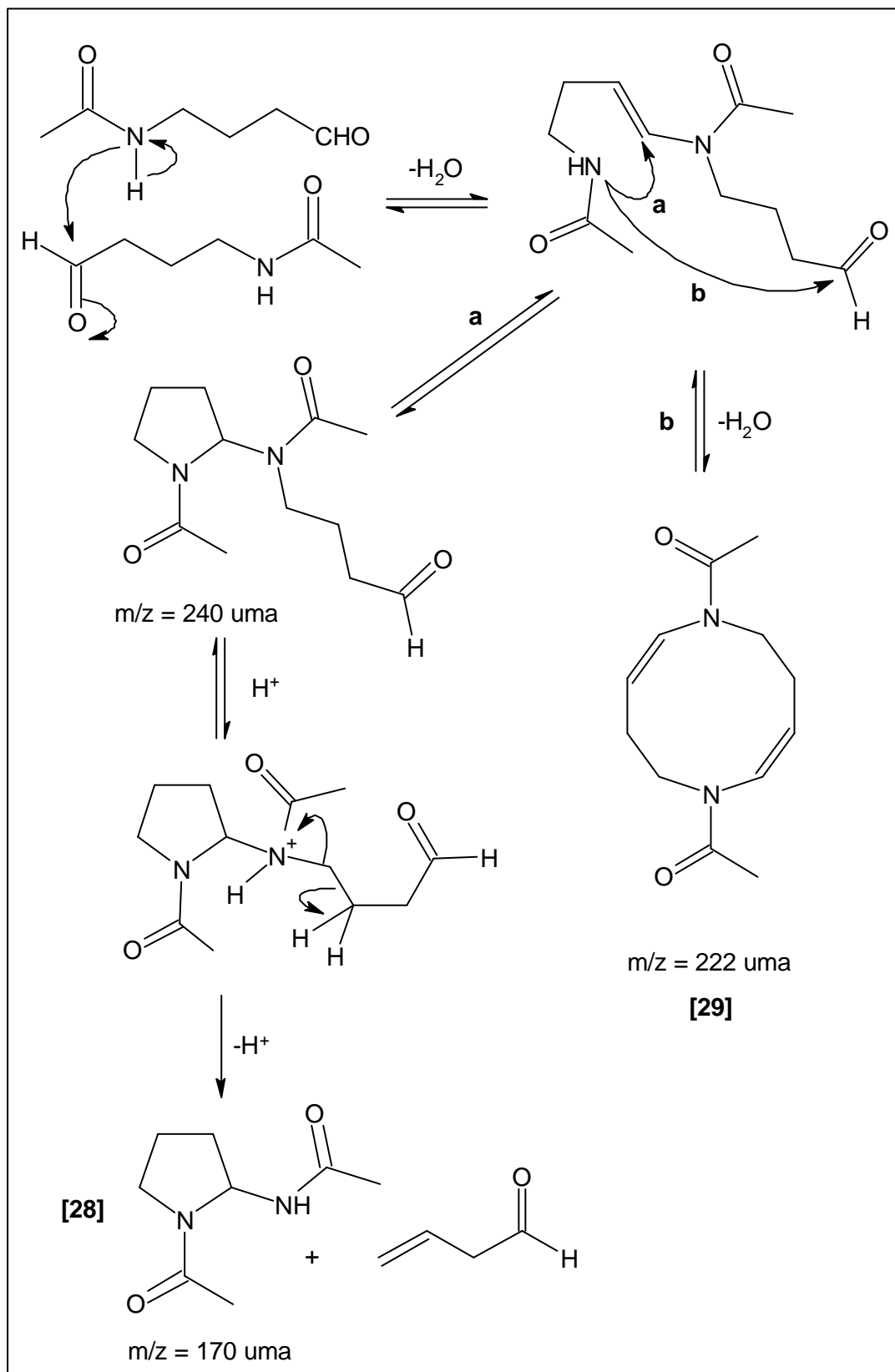


Esquema 5.35.

El mecanisme proposat per a l'obtenció de [28] s'indica a l'esquema 5.36. Aquest s'inicia amb un atac nucleòfil del nitrogen del grup amida d'un *n*-aldehid al grup carbonil d'una altra molècula. La pèrdua d' H_2O posterior (assistida per catàlisi àcida) deriva en la formació d'una enamida. Es tracta d'una reacció coneguda entre aldehids i amides secundàries.⁴⁰ L'enamida formada pot reaccionar intramolecularment de dues maneres: seguint el camí **a**, i per catàlisi àcida, es forma un cicle per l'atac del nitrogen de l'amida secundària sobre el doble enllaç. El medi àcid provoca la protonació de l'amida que no forma part de l'esquelet pirrolidínic, posteriorment es produeix el trencament de l'enllaç C-N d'una forma irreversible per formar [28]. Per altra banda, seguint el camí **b**, i per catàlisi àcida, es forma una segona enamida de manera idèntica al primer pas de la reacció. El compost de doble condensació obtingut pel camí **b** té un pes molecular= 222 g/mol, que coincideix amb el pes molecular corresponent a [29].

Amb aquesta proposta mecanística es justifica l'existència d'altres productes de reacció a banda dels majoritaris. Els atacs intramoleculars dels camins **a** i **b** poden produir-se de forma intermolecular amb una tercera molècula, la qual cosa donaria

múltiples possibilitats de reacció i desembocaria en la formació d'altres productes minoritaris observats en aquesta reacció.



Esquema 5.36.

temperatura ambient i es segueixen els canvis per CG (taula 5.14). Anàlogament a quan s'utilitzava la K-10 montmorillonita com a catalitzador, no s'observa cap evolució de la reacció. A continuació s'augmenta la temperatura fins 80°C i en les primeres 6 hores s'aprecia una disminució de l'aldehid lineal (del 52 al 38%) i el conseqüent augment de la proporció de l'alcohol [26] (del 18 al 32%). Per tant, el tamís molecular actua com a catalitzador àcid/base de Lewis afavorint la reacció de ciclació, però no catalitza, en aquestes condicions, l'eliminació d'H₂O. S'ha de destacar que no apareixen els productes de la reacció bimolecular obtinguts anteriorment. En les següents 14 hores les proporcions dels productes a estudi es mantenen gairebé constants, però es constata l'aparició d'una petita quantitat del producte de la reacció bimolecular. Atès que la reacció no continua evolucionant es substitueix el catalitzador sòlid per una quantitat equivalent de tamís molecular “fresc” per tal de reactivar el sistema. En les següents 8 hores continua augmentant la proporció dels productes no desitjats (majoritàriament [28] i [29]) al mateix temps que ho fa la proporció de producte final. Així doncs, es pot concloure que, en les primeres 20 hores de reacció, el tamís molecular catalitza la ciclació de l'*n*-aldehid, però no té cap efecte sobre la deshidratació de l'alcohol. Al final de la reacció augmenta sensiblement la proporció d'enamida, però també ho fa la dels altres productes de condensació bimolecular per la qual cosa cal optimitzar les condicions de reacció.

Taula 5.14: Obtenció d'N-acetil-2-pirrolina per catàlisi amb tamís molecular.^a

	Temps (h)	[24]	[26]	[27]	[25]	Altres ^b
20 °C	0	54	17	10	7	-
	14	52	18	10	6	-
80 °C	3	43	28	10	6	-
	6	38	32	14	6	-
	20	35	32	15	6	3
	24 ^c	28	32	20	5	7
	28	20	25	26	7	14

^a proporcions en tant per cent de cada producte. ^b majoritàriament [28] i [29]. ^c s'ha filtrat la solució i s'ha afegit novament tamís molecular.

En un altre intent d'obtenció s'augmenta la proporció del catalitzador, així com la seva superfície, i es realitza una destil·lació en continu de l'azeòtrop toluè/H₂O (p.eb.= 84.1°C, 13.5% H₂O)⁵⁴ per desplaçar l'equilibri i obtenir l'enamida [27]. Així, a una mescla d'hydroformilació, que inicialment contenia un 57% d'aldehid lineal, s'han afegit 25 mL de toluè sec i un 50% en massa de tamís molecular de 3 Å, que ha estat prèviament triturat per obtenir un material en forma de pols i activat durant una nit a 150°C. Es destil·len 15 mL de l'azeòtrop toluè/H₂O i s'analitza el residu de la destil·lació mitjançant CG (taula 5.15). S'afegeixen 15 mL més de toluè sec i es repeteix l'operació 3 vegades.

Taula 5.15: Obtenció d'N-acetil-2-pirrolina per catàlisi amb tamís molecular finament dividit i destil·lació continua de l'azeòtrop toluè/H₂O.^a

Temps (h)	[24]	[26]	[27]	[25]	Altres ^b
0	57	15	6	17	-
1	34	26	17	17	-
2.5	23	32	21	16	-
3.5	22	30	28	16	1
5	20	24	34	14	3

S'ha controlat la reacció després de cada destil·lació de 15 mL de l'azeòtrop toluè/H₂O.

^a proporcions en tant per cent de cada producte. ^b majoritàriament [28] i [29].

En aquestes condicions, en 5 hores s'obté una disminució de l'aldehid [24] similar a la que requereix 28 hores en l'experiment anterior. Cal afegir que la deshidratació comença a ser efectiva ja que la proporció d'enamida assoleix un 34% respecte el 6% inicial i que no s'observen els productes de la condensació bimolecular.

Els resultats anteriors mostren que el tamís molecular de 3 Å produeix la ciclació de l'aldehid, però no l'eliminació d'H₂O. Es va considerar que es podia augmentar l'acidesa del tamís tractant-lo amb una solució d'un àcid fort. Per això, es van deixar 10 g de tamís molecular de 3 Å en 50 mL d'una dissolució 1 M d'àcid clorhídric durant 12

⁵⁴ Lide, D.R. *Handbook of Chemistry and Physics*. 73^a ed. Boca Raton: CRC Press, 1992. p. 6-142. ISBN 0-8493-0473-3.

hores. A continuació es va decantar la dissolució i es va deixar assecant el tamís a l'estufa durant 24 h a 150°C.⁵⁵ Amb aquest catalitzador es realitza una prova amb una mescla que inicialment contenia un 48% d'aldehid lineal, s'afegeixen 10 mL de toluè sec i un 50% en massa de tamís molecular tractat amb àcid. La solució es porta a 50°C i es segueixen els canvis per CG (taula 5.16). Malgrat que s'observa la desaparició total de l'alcohol [26] i el consegüent augment de l'enamida [27], la ciclació de l'*n*-aldehid sembla aturada, ja que passades 15 h encara en resta per reaccionar un 38%. Quan s'augmenta la temperatura fins 110°C, apareixen de nou els productes de la reacció bimolecular tot i que en una quantitat inferior a l'habitual (37%). En conclusió, el catalitzador de tipus Brønsted és efectiu en la deshidratació de l'alcohol, però no ho és en la ciclació de l'aldehid, ja que adreça la reacció cap als productes [28] i [29], mentre que el catalitzador tipus Lewis és eficient en la ciclació però no en la deshidratació.

Taula 5.16: Obtenció d'N-acetil-2-pirrolina per catàlisi amb tamís molecular tractat amb àcid.^a

	Temps (h)	[24]	[26]	[27]	[25]	Altres ^b
50 °C	0	48	8	6	9	-
	1	45	0	20	9	-
	2.5	40	0	27	9	-
	15	38	0	31	9	-
110 °C	4	24	0	23	8	37

^a proporcions en tant per cent de cada producte. ^b majoritàriament [28] i [29].

L'última modificació que s'ha realitzat sobre el catalitzador ha estat variar el tipus de tamís molecular emprat. Per aquest experiment es divideix una mescla d'hydroformilació que conté un 65% d'aldehid lineal en tres parts. A cada una d'elles

⁵⁵ Dyer, A. *An Introduction to Zeolite Molecular Sieves*. Bath: John Wiley & Sons Ltd., 1988. 115 p. ISBN 04-719-1981-0.

s'afegeixen 25 mL de toluè sec i un 5% en massa de tamís molecular, de 3 Å a la primera part, de 5 Å a la segona i de 8 Å a la tercera.⁵⁶ Tot i que els experiments anteriors indiquen que es necessita una proporció més elevada de tamís molecular, es realitza aquesta prova preliminar amb aquesta proporció per veure si, al variar la mida del canal de la zeolita es modifica el comportament del catalitzador. Es deixa 3 hores a reflux (110°C), a continuació es destil·len 15 mL de l'azeòtrop toluè/H₂O i s'analitza el residu de destil·lació per CG (taula 5.17). S'afegeixen 15 mL més de toluè sec i es repeteix l'operació.

Taula 5.17: Obtenció d'N-acetil-2-pirrolina per catàlisi amb tamís molecular de diferent tipus.^a

	Temps (h)	[24]	[26]	[27]	[25]	Altres ^b
Tamís de 3 Å	0	65	-	19	16	-
	3 ^c	59	1	26	14	-
	1 ^a dest.	28	1	53	13	5
	2 ^a dest.	18	1	64	12	5
	3 ^a dest.	4	-	76	12	8
Tamís de 5 Å	0	65	-	19	16	-
	3 ^c	62	-	24	15	1
	1 ^a dest.	47	3	32	16	1
	2 ^a dest.	42	2	39	15	1
Tamís de 8 Å	0	65	-	19	16	-
	3 ^c	62	1	22	14	1
	1 ^a dest.	64	1	20	14	1
	2 ^a dest.	67	-	19	13	1

^a proporcions en tant per cent de cada producte. ^b majoritàriament [28] i [29]. ^c condicions: reflux de toluè (110°C).

⁵⁶ En tots els casos el tamís molecular està finament dividit i activat una nit a 150°C.

Els resultats obtinguts indiquen que hi ha una relació directa entre la mida del canal de la zeolita i l'eficiència de la mateixa com a catalitzador per aquesta reacció. Així, el millor resultat s'obté amb la zeolita de 3 Å. El tamís molecular de 8 Å no té cap efecte sobre la reacció, mentre que el de 5 Å catalitza la reacció, però de forma menys efectiva que el de 3 Å.

Utilitzant el tamís molecular de 3 Å (figura 5.14), hi ha una conversió gairebé total de l'aldehid en [27] (resta un 4% per reaccionar). És important senyalar que s'obtenen millors resultats quan s'utilitza un 5% que quan es fan servir quantitats superiors de catalitzador (10% i 50%). No s'ha trobat una explicació satisfactòria per aquest resultat.

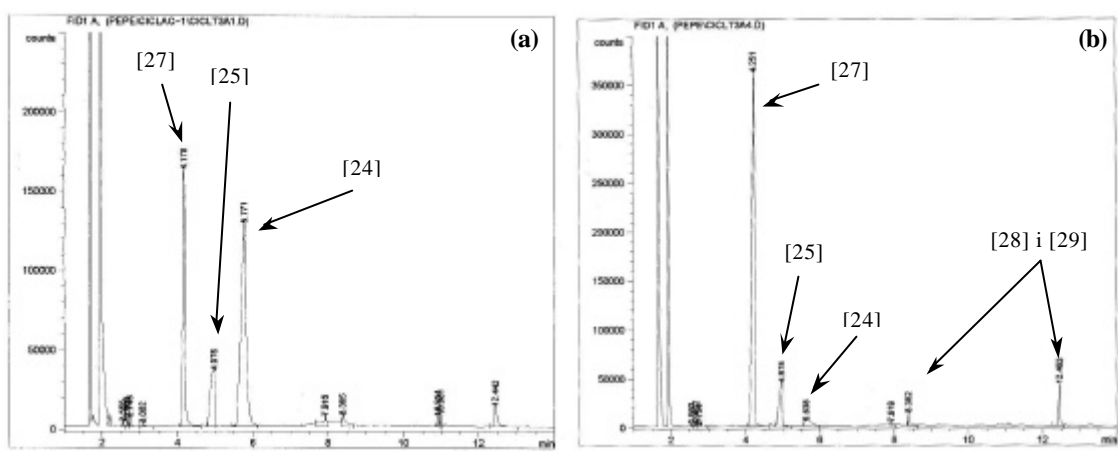


Figura 5.14: Seguiment per CG de la reacció d'obtenció de l'N-acetil-2-pirrolina [27] utilitzant com a catalitzador tamís molecular de 3 Å catàlisi àcida. (a) inici de la reacció. (b) final de la reacció.

En resum usant tamís molecular com catalitzador i destil·lació continua de l'azeòtrop toluè/aigua es pot obtenir l'N-acetil-2-pirrolina a partir de l'aldehid lineal de forma pràcticament quantitativa.

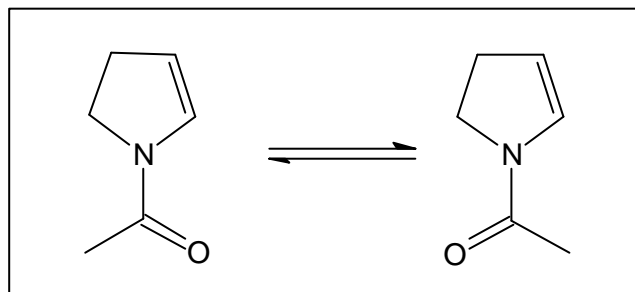
El conjunt d'experiències tant de l'etapa d'hydroformilació com de la de ciclació i deshidratació posterior, han permès establir un protocol optimitzat per a la síntesi de l'N-acetil-2-pirrolina [27] a partir de l'N-al·lilacetamida [23], que es descriu a continuació.

Es dissolen 6 mg de rodi en forma de $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ i 58 mg de Xantphos en 8 mL de toluè i s'activen durant 12 hores a 10 bar i 70°C. A continuació s'afegeixen 15 grams d'N-al·lilacetamida i es deixa reaccionar a 30 bar de CO i H₂ i 60°C durant 20 hores. S'obté així una conversió del 97%, amb una quimioselectivitat del 90% i una regioselectivitat del 87%, la qual cosa correspon a un rendiment en l'*n*-aldehid o els seus derivats del 76%. A continuació s'afegeixen a la mescla de reacció 15 mL de toluè i

0.75 grams de tamís molecular de 3 Å triturat i activat a 150°C durant 12 hores. Es destil·la el toluè, s'afegeixen 15 ml més de dissolvent i es torna a destil·lar repetint el procés tres vegades. En aquestes condicions el residu conté menys d'un 5% d'*n*-aldehid. Aquest residu es destil·la a pressió reduïda (0.5 mmHg). Les primeres fraccions (40-45°C) contenen l'*N*-al·lilacetamida i el producte d'hidrogenació i isomerització.⁵⁷ A 70°C destil·la l'*N*-acetil-2-pirrolina [27], de la que s'obtenen 6.9 g, la qual cosa suposa un 56% de rendiment respecte a l'aldehid lineal.⁵⁸

És important ressaltar que el procés d'obtenció de l'*N*-acetil-2-pirrolina és “*one pot*” ja que la mescla de reacció d'hidroformilació s'usa directament per provocar la ciclació de l'aldehid i no és necessari purificar-lo atès que la separació de [27] és molt senzilla mitjançant una destil·lació a pressió reduïda.

L'*N*-acetil-2-pirrolina es caracteritza per les tècniques espectroscòpiques habituals. En els espectres de ¹H-RMN (figura 5.15) i ¹³C-RMN (figura 5.16) s'observa l'existència de dos isòmers deguts a la rotació impedida al voltant de l'enllaç N-CO de l'amida (esquema 5.38).⁵³ De la integració de l'espectre de ¹H-RMN es dedueix que la proporció dels isòmers és 2:1.



Esquema 5.38.

⁵⁷ És important que la conversió de la reacció d'hidroformilació sigui màxima per tal d'evitar aquestes impureses quan s'obté l'enamida.

⁵⁸ El rendiment calculat a partir de l'*N*-al·lilacetamida inicial és del 41%.

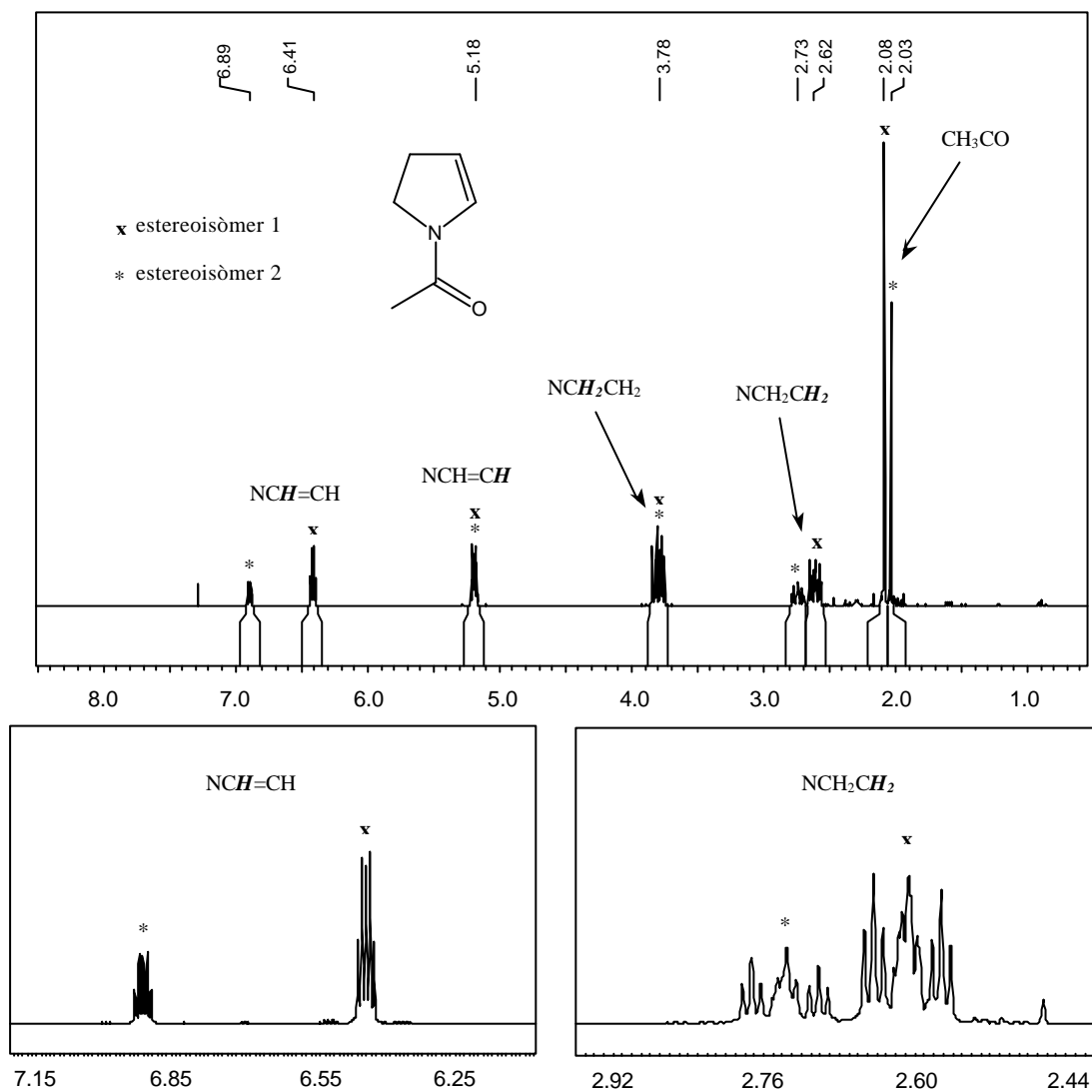


Figura 5.15: Espectre de ^1H -RMN de [27].

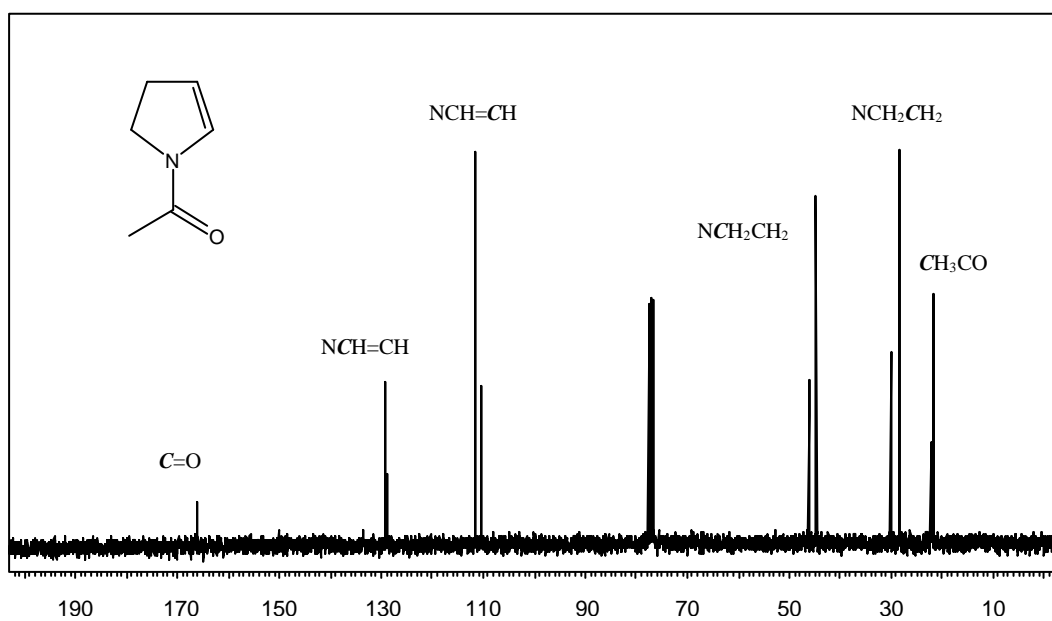


Figura 5.16: Espectre de ^{13}C -RMN de [27].