

**Universitat
Autònoma
de Barcelona**

**HIDROFORMILACIÓN ASIMÉTRICA DE
OLEFINAS CON CATALIZADORES DE RODIO Y
DIFOSFITOS METALAMACROCÍCLICOS**



ESCOLA DE DOCTORAT

**Tesi doctoral
Programa de doctorat- Química**

LAURA CRESPI SERRANO

Gener 2007

Dirigida pel Catedràtic Joan Carles Bayón Rueda

JOAN CARLES BAYÓN RUEDA, Catedràtic del
Departament de Química, Unitat de Química
Inorgànica de la Facultat de Ciències de la
Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICO, que la present memòria de títol
**“Hidroformilación asimétrica de olefinas con
catalizadores de rodio y difosfitos
metalamacrocíclicos”** aplega els treballs realitzats
sota la meva direcció per na Laura Crespi Serrano,
Llicenciada en Ciències Químiques, i constitueix
la seva Tesi per a optar al grau de Doctor en
Ciències Químiques.

I perquè així consti, signo el present certificat a
Bellaterra, el divuit de desembre de dos mil sis.



AGRAÏMENTS:

Aquí, davant l'ordinador apagat i amb la tesi a les mans, em venen al cap totes aquelles persones que m'han ajudat i recolzat en aquest fructuós camí.

Poca cosa és realitzar una Tesi i escriure la memòria, però tot allò que fem en aquesta vida requereix esforç i dedicació si es vol fer bé i se'n vol treure profit.

Poca cosa som les persones soles, necessitem dels altres, dels que ens envolten, dels més propers i dels no tan propers perquè sols no podem avançar en aquest camí.

En primer lloc volia donar les gràcies a Qui em permet viure i gaudir de tot allò que m'envolta i també m'ajuda a aprofitar al màxim els moments bons i dolents. Seguidament gràcies als meus pares per tot el que m'han donat i em donen, que sense el seu recolzament en tots els aspectes no hauria arribat aquí. Al Víctor amb qui he compartit i espero seguir-ho fent, moltes preocupacions, alegries, projectes... i que m'ha recolzat sempre i en tot moment. Als meus germans, l'Albert i la Maria que m'han consolat en moments difícils i felicitat en ocasions on s'esqueia i que sempre han estat i espero que segueixin, al meu costat al igual que la meva altra família.

I com no i amb igual o més èmfasi volia agrair al Dr. Joan Carles Bayón per la paciència i dedicació que ha invertit en la realització d'aquesta tesi i sobretot agrair-li tots aquells consells, hàbits i virtuts que m'ha ajudat a adquirir, no només en l'àmbit professional sinó també en el personal. A la Dra. Zoraida Freixa, la Dra. Erika Martin i al Dr. Guillermo Muller per la seva gran ajuda i col·laboració en la realització d'alguns experiments.

Finalment agrair a les meves companyes de grup i antics companys per la seva paciència compartint l'ordinador i pels consells i ajut que en tot moment m'han donat. Als altres companys de la Unitat que he atabalat diàriament amb preguntes professionals i altres més personals i que han sabut estar amb mi al peu del canó.

A TOTS, gràcies.

ÍNDICE

Abreviaturas

Códigos y estructura de los productos sintetizados

1-INTRODUCCIÓN	1
<u>1.1- Catálisis</u>	1
<u>1.2- Catálisis homogénea y heterogénea</u>	3
<u>1.3-Hidroformilación</u>	4
<u>1.4-Hidroformilación asimétrica</u>	9
2- ESTADO DE LA CUESTIÓN Y OBJETIVOS	25
3-DISCUSIÓN DE RESULTADOS:	
<u>3.1-Síntesis de los ligandos</u>	29
<u>3.1.1-Descripción sintética general</u>	29
<u>3.1.2-Síntesis de las biarildioxoclorofosfinas</u>	31
3.1.2.1-Síntesis de (S) ó (R)-1,1'-binaftil-2,2'-dioxoclorofosfina [15] y[16]	33
3.1.2.2-Síntesis de 1,1'-bifenil-3,3'-ditertbutil-5,5'-dimetoxi-2,2'- dioxoclorofosfina [32]	34
3.1.2.3- Intento de síntesis de (R)-1,1'-binaftil-3,3-trimetilsilil-2,2- dioxoclorofosfina [29]	35
3.1.2.3.1 -Síntesis de (R)-2,2-dimetoxi-1,1-dinaftil [26]	38
3.1.2.3.2 -Síntesis de (R)-2,2-dimetoxi-3,3-ditrimetilsilano-1,1- dinaftil [27]	39
<u>3.1.3-Síntesis de los dioles</u>	39
3.1.3.1- Síntesis de isoftalato de (2R)-(3R)-2-hidroxi-2,3-difeniletilo [12]	39
3.1.3.2- Intento de síntesis de isoftalato de hidroxietilo [18]	41
3.1.3.3- Síntesis de dihidroxiesteres de dioles C₁: [4], [10], y [23]	42
3.1.3.3.1-Síntesis de 2-(1-etoxi-etoxi)-2-metilpropan-1-ol [3]	43
3.1.3.3.2-Síntesis de isoftalato de 2-hidroxi-2-metilpropilo [4]	44
3.1.3.3.3- Síntesis de (2R)-(1-etoxietoxi)-2-feniletan-1-ol [22]	44
3.1.3.3.4- Síntesis de isoftalato de (2R)-2-hidroxi-2-feniletilo [23]	45
3.1.3.4- Síntesis de los dioles derivados del ácido tartárico: [39] y [40]	46
3.1.3.4.1-Síntesis de (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [39]	46
3.1.3.4.2-Síntesis de (2R,3R)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [40] ..	47

3.1.4-Síntesis de los difosfitos	47
3.1.4.1-Síntesis de (S)-Me₄ftabinfos [5]	51
3.1.4.2-Síntesis de (R)-ftabinfos [6]	52
3.1.4.3-Síntesis de (S)-Ph₄ftabinfos [13] y (R)-Ph₄ftabinfos [14]	52
3.1.4.4- Síntesis de (S)-Ph₂ftabinfos [24] y (R)-Ph₂ftabinfos [25]	55
3.1.4.5-Síntesis de (R)-tartbinfos [41]	56
3.1.4.6-Síntesis de (R)-diopbinfos [42]	56
3.1.4.7-Síntesis de chiraphite [33]	57
3.1.4.8-Síntesis de ftabibufos [34]	57
3.2-<u>Caracterización de los complejos de rodio (I) y los difosfitos</u>	59
3.2.1-<u>Estudio de RMN de la reacción de los difosfitos con el complejo</u> <u>[RhH(CO)(PPh₃)₃]</u>	59
3.2.1.1-Reacción de [RhH(CO)(PPh₃)₃] con el ligando [5]	61
3.2.1.2-Reacción de [RhH(CO)(PPh₃)₃] con el ligando [14] y [13]	63
3.2.1.3-Reacción de [RhH(CO)(PPh₃)₃] con el ligando [24] y [25]	67
3.2.1.4-Reacción de [RhH(CO)(PPh₃)₃] con el ligando [34]	70
3.2.1.5-Reacción de [RhH(CO)(PPh₃)₃] con los ligandos [41] y [42]	72
3.2.2-<u>Estudio de las especies catalíticas de rodio y difosfitos derivados del ácido</u> <u>isoftálico mediante RMN bajo presión de CO e H₂</u>	75
3.2.2.1-Reacción de [5] con [Rh(acac)(CO)₂] bajo presión de CO e H₂	77
3.2.2.2-Reacción de [13], [14] con [Rh(acac)(CO)₂] bajo presión de CO e H₂	78
3.2.2.3-Reacción de [24], [25] con [Rh(acac)(CO)₂] bajo presión de CO e H₂	79
3.3-<u>Hidroformilación con los complejos de rodio (I)</u>	81
3.3.1-<u>Hidroformilación de estireno con complejos de rodio y los difosfitos con</u> <u>esqueleto isoftálico</u>	82
3.3.2-<u>Hidroformilación de estireno con complejos de rodio y los difosfitos con</u> <u>esqueleto tartárico</u>	89
3.3.3-<u>Hidroformilación de 1-octeno con complejos de rodio y los difosfitos [5], [6],</u> <u>[13] y [14]</u>	90
3.3.4-<u>Hidroformilación de 6-metoxi-2-vinilnaftaleno con complejos de rodio y el</u> <u>difosfito [6]</u>	92
3.3.5-<u>Hidroformilación de sustratos naturales con complejos de rodio y los</u> <u>difosfitos [6], [42] y [33]</u>	93

3.3.5.1-Hidroformilación de safrol e isosafrol	95
3.3.5.2-Hidroformilación de estragol y <i>trans</i> -anetol.....	101
3.3.6- <u>Hidroformilación de otros sustratos con complejos de rodio y el difosfito [6].</u>	106
<u>3.4-Relación entre la estructura y el comportamiento catalítico de los ligandos difosfito con esqueleto isoftálico.....</u>	108
<u>3.5-Caracterización de los complejos de platino (II) y los difosfitos [5], [6], [13], [14], [24] y [25].....</u>	113
<u>3.6-Hidroformilación con los complejos de platino (II) y los difosfitos [5], [6], [13] y [14].....</u>	117
<u>3.7-Caracterización de los complejos de rutenio (0) y los difosfitos [5], [6], [13] y [14].....</u>	118
<u>3.8-Caracterización de los complejos de iridio (I) y los difosfitos [5] y [6].....</u>	119
4-RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	123
5-EXPERIMENTAL:	
<u>5.1-Aparatos utilizados en la caracterización de los productos.....</u>	125
<u>5.1.1-Análisis elemental.....</u>	125
<u>5.1.2-Espectroscopia de absorción infrarroja.....</u>	125
<u>5.1.3-Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.....</u>	125
<u>5.1.4-Cromatografía de gases.....</u>	125
<u>5.1.5-Espectrometría de masas.....</u>	126
<u>5.1.6-Polarimetría.....</u>	126
<u>5.2-Manipulación de los productos y purificación de los disolventes.....</u>	126
<u>5.3-Procedimiento e instalación para la reacción de hidroformilación.....</u>	126
<u>5.3.1-Reactor.....</u>	126
<u>5.3.2-Instalación de gases.....</u>	126
<u>5.3.3-Procedimiento de hidroformilación.....</u>	127
<u>5.3.4-Determinación de la conversión, quimio y regioselectividad.....</u>	130
<u>5.3.5-Determinación del exceso enantiomérico.....</u>	136
5.3.5.1-Determinación del exceso enantiomérico para los ácidos derivados de los aldehídos del: estireno, 1-octeno, norborneno y productos naturales.....	137
5.3.5.2-Intentos de determinación del exceso enantiomérico para los ácidos del 6-metoxi-2- vinilnaftaleno.....	143
5.3.5.2-Purificación y caracterización de los ácidos obtenidos a partir de los	

productos naturales.....	148
5.4-Síntesis de los ligandos.....	150
5.4.1-Síntesis de (S)-Me₄ftabinfos [5].....	150
5.4.1.1-Síntesis de 2-(1-etoxi-etoxi)-2-metilpropanoato de metilo [2].....	150
5.4.1.2-Síntesis de 2-(1-etoxi-etoxi)-2metilpropan-1-ol [3].....	151
5.4.1.3-Síntesis de isoftalato de 2-hidroxi-2-metilpropilo [4].....	152
5.4.1.4-Síntesis del cloruro de (S)-2,2binaftilfosfito [15].....	153
5.4.1.5-Síntesis de (S)-Me ₄ ftabinfos [5].....	154
5.4.2-Síntesis de (R)-ftabinfos [6].....	154
5.4.2.1-Síntesis de (2S)-(1-etoxietoxi)propanoato de etilo [8].....	154
5.4.2.2-Síntesis de (2S)-(1-etoxietoxi)propanol [9].....	155
5.4.2.3-Síntesis de isoftalato de (2S)-hidroxipropilo [10].....	156
5.4.2.4-Síntesis de (R)-Ftabinfos [6].....	157
5.4.3-Síntesis de (S)-Ph₄ftabinfos [13] y (R)-Ph₄ftabinfos [14].....	158
5.4.3.1-Síntesis de (R,R)-hidroxibenzoína [11].....	158
5.4.3.2-Síntesis de isoftalato de (2R)-(3R)-2-hidroxi-2,3-difeniletilo [12].....	158
5.4.3.3-Síntesis de (S)-Ph ₄ ftabinfos [13] y (R)-Ph ₄ ftabinfos [14].....	159
5.4.4- Síntesis de (S)-Ph₂ftabinfos [24] y (R)-Ph₂ftabinfos [25].....	160
5.4.4.1-Síntesis de (2R)-(1-etoxietoxi)-2-feniletanoato de etilo [21].....	160
5.4.4.1-Síntesis de (2R)-(1-etoxietoxi)-2-feniletan-1-ol [22].....	161
5.4.4.2-Síntesis de isoftalato de (2R)-2-hidroxi-2-feniletilo [23].....	162
5.4.4.3-Síntesis de (S)-Ph ₂ ftabinfos [24] y (R)-Ph ₂ ftabinfos [25].....	163
5.4.5- Síntesis de (R)-Me₂ftabinfosil [30].....	164
5.4.5.1 -Síntesis de (R)-2,2-dimetoxi-1,1-dinaftil [26].....	164
5.4.5.2-Síntesis de (R)-2,2-dimetoxi-3,3-ditrimetilsil-1,1-dinaftilo [27].....	165
5.4.6- Síntesis de ftabibufos [34].....	166
5.4.6.1-Síntesis de 6,6'-di-tert-butil-4,4'dimetoxi-2,2'bisfenol [31].....	166
5.4.6.2-Síntesis de 6,6'-di-tert-butil-4,4'dimetoxi-2,2'bisfenilclorofosfito[32]166	
5.4.6.3-Síntesis de ftabibufos [34].....	167
5.4.7- Síntesis de (isoBHA-P)₂-2R,4R-pentanediol [33].....	168
5.4.8-Síntesis de (R)-tartbinfos [41].....	168
5.4.8.1-Síntesis de (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-succinato de dietilo [37].....	168
5.4.8.2-Síntesis de (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [39].....	169
5.4.8.3- Síntesis de (R)-tartbinfos [41].....	169

<u>5.4.9-Síntesis de (R)-diopbinfos [42].</u>	170
5.4.9.1-Síntesis de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-tartrato de dietilo [38].	170
5.4.9.2-Síntesis de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [40].	171
5.4.9.3-Síntesis de (R)-diopbinfos [42].	171
<u>5.5- Síntesis de los complejos de rodio (I)</u>	172
<u>5.5.1-Síntesis de bis[(1,5-ciclooctadieno)(μ-cloro)rodio(I)], [Rh₂(μ-Cl)₂(cod)₂].</u>	172
<u>5.5.2-Síntesis de bis[(1,5-ciclooctadieno)(μ-metoxi)rodio(I)],</u> <u>[Rh₂(μOMe)₂(cod)₂].</u>	172
<u>5.5.3-Síntesis de carbonilhidrogenotris(trifenilfosfina) rodio(I),</u> <u>[RhH(CO)(PPh₃)₃].</u>	173
<u>5.6-Síntesis de los complejos de platino (II)</u>	173
<u>5.6.1-Síntesis de dicloro (μ⁴-1,5-ciclooctadieno)platino (II), [PtCl₂(cod)].</u>	173
<u>5.6.2-Síntesis de los complejos de platino (II) con los ligandos [5], [6], [13] y</u> <u>[14].</u>	174
<u>5.7-Síntesis de los complejos de rutenio (0) con los ligandos [5], [6], [13] y [14].</u>	174
<u>5.8-Síntesis de los complejos de iridio</u>	174
<u>5.8.1-Síntesis de [Ir₂(μ-Cl)₂(cod)₂].</u>	174
<u>5.8.2-Síntesis de [Ir₂(μ-OMe)₂(cod)₂].</u>	175
<u>5.8.3-Síntesis de complejos de iridio (I) con los ligandos [5] y [6].</u>	175

ABREVIATURAS:

Abreviaturas generales:

cod: 1,5-ciclooctadieno

ee: exceso enantiomérico

GC: cromatografía de gases

IR : infrarrojo

TOF: frecuencia de rotación (*turn over frequency*)

t_R: tiempo de retención

Abreviaturas utilizadas en los espectros de RMN:

Harom.: protones aromáticos

Carom.: carbonos aromáticos

δ: desplazamiento químico

s: singulete

ds: doble singulete

d: doblete

dd: doble doblete

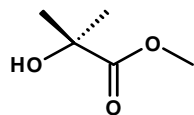
t: triplete

c: cuadruplete

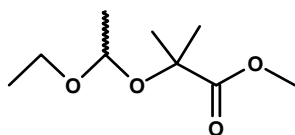
m: multiplete

J: constante de acoplamiento

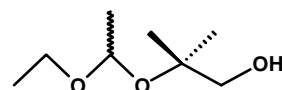
CÓDIGOS Y ESTRUCTURA DE LOS PRODUCTOS SINTETIZADOS:



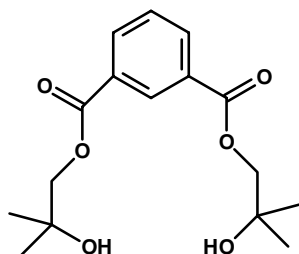
[1]



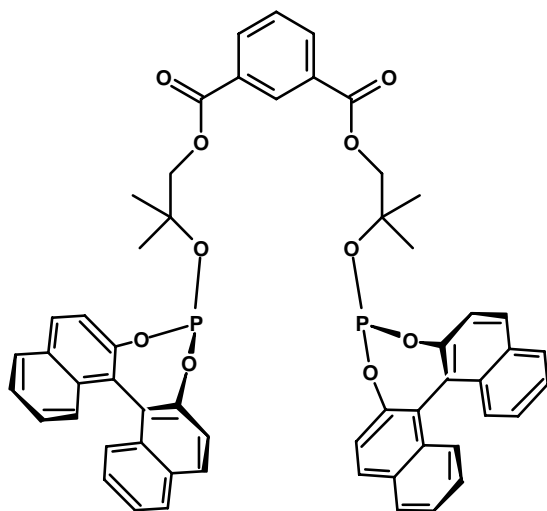
[2]



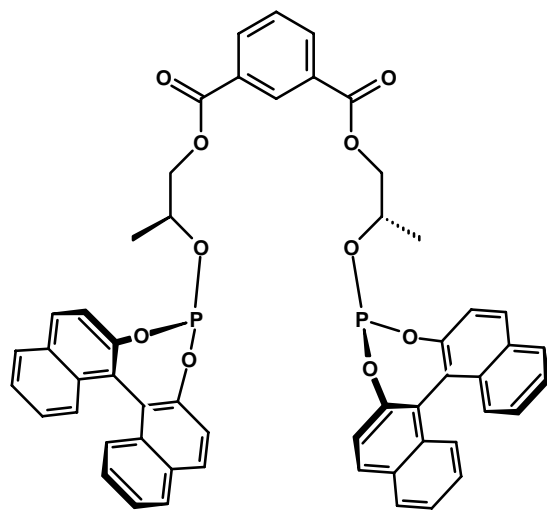
[3]



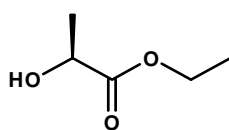
[4]



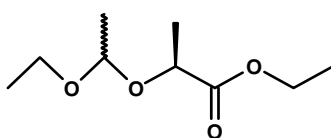
(*S*)-Me₄ftabinfos [5]



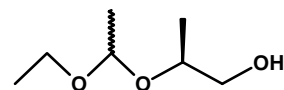
(*R*)-ftabinfos [6]



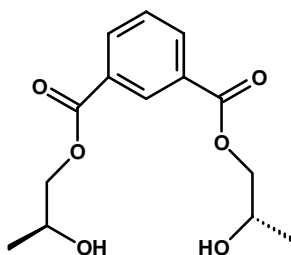
[7]



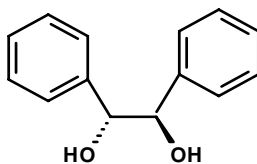
[8]



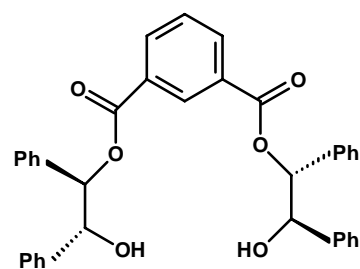
[9]



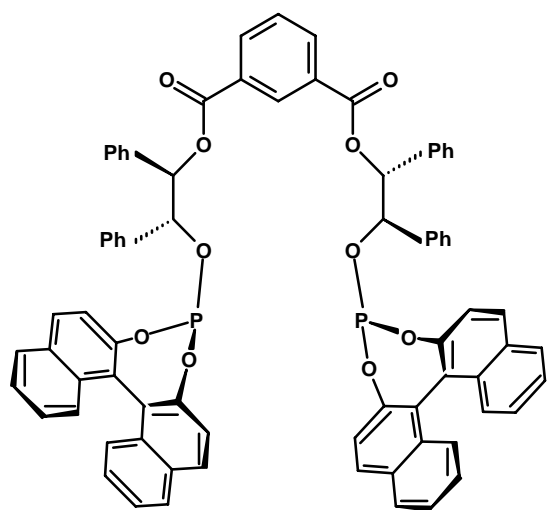
[10]



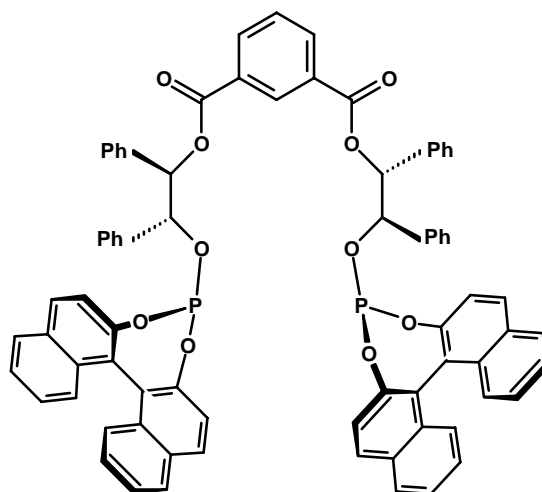
[11]



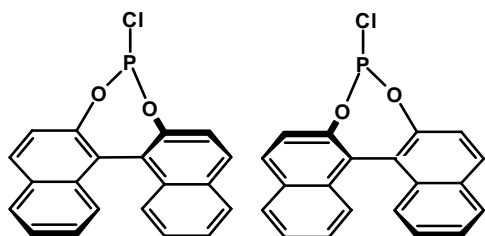
[12]



(S)-Ph₄ftabinfos [13]

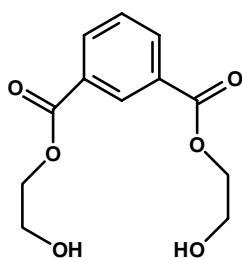


(R)-Ph₄ftabinfos [14]

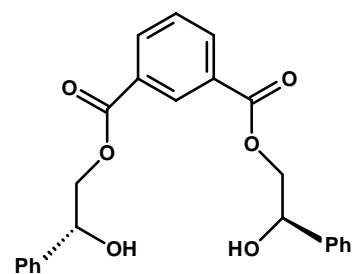


[15]

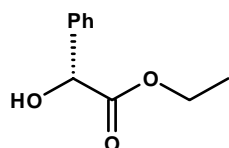
[16]



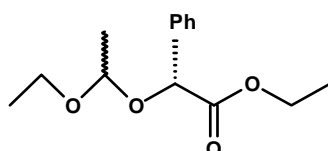
[18]



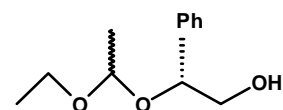
[23]



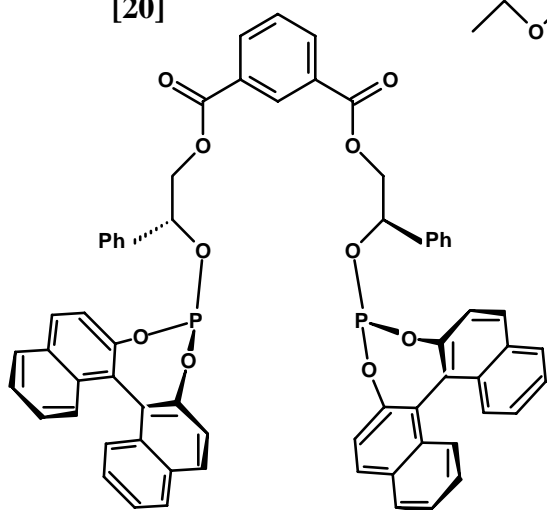
[20]



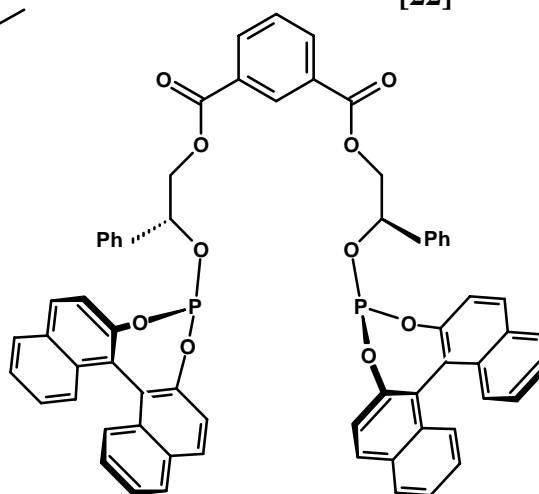
[21]



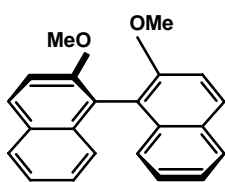
[22]



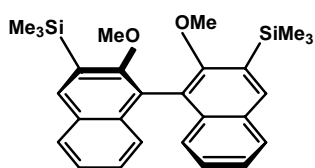
(S)-Ph₂ftabinfos [24]



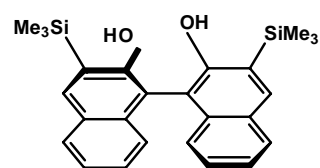
(R)-Ph₂ftabinfos [25]



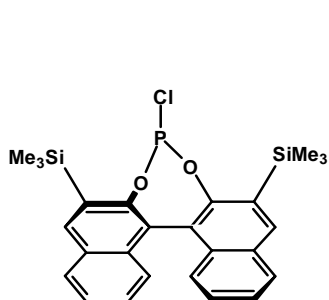
[26]



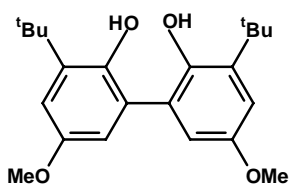
[27]



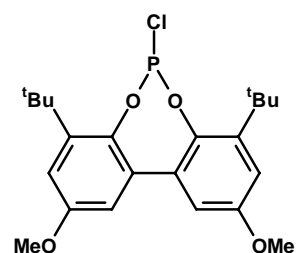
[28]



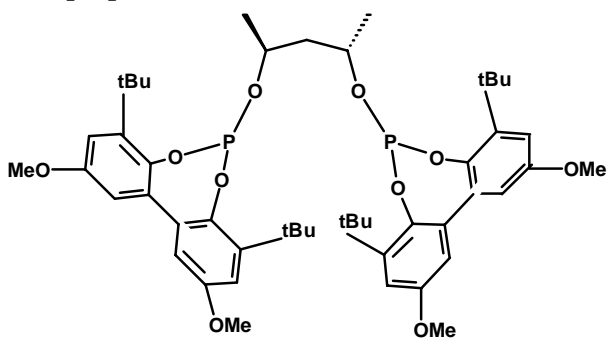
[29]



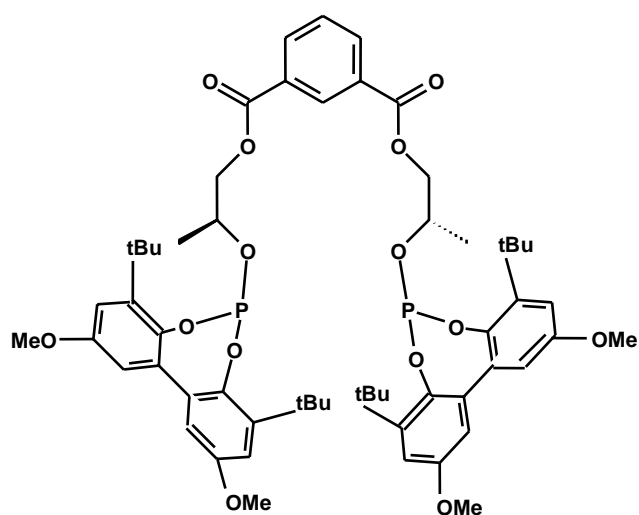
[31]



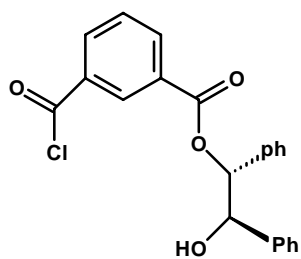
[32]



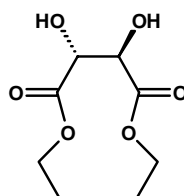
[33]



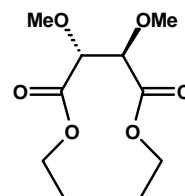
ftabibufos [34]



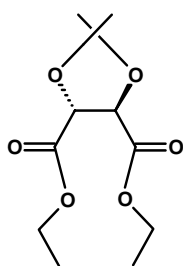
[35]



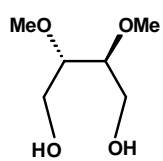
[36]



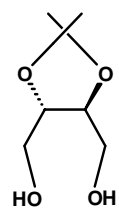
[37]



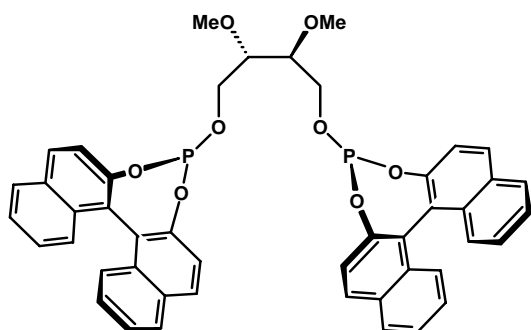
[38]



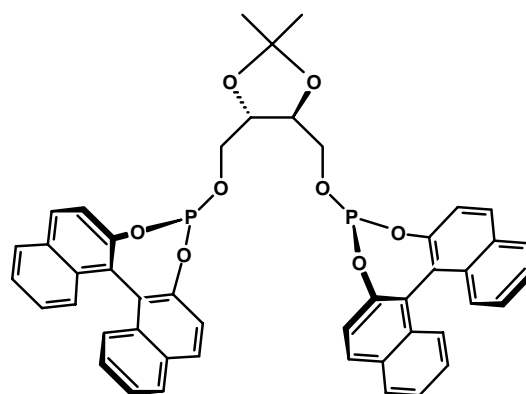
[39]



[40]



(R)-tartbinfos [41]



(R)-diopbinfos [42]

1- INTRODUCCIÓN

1-INTRODUCCIÓN

1.1-CATÁLISIS

Muchos siglos antes que se conocieran los fundamentos de la catálisis, ya se empleaban procesos catalíticos tales como la fermentación de hidratos de carbono para la obtención de bebidas alcohólicas, un proceso en el que hoy día se sabe que participan hasta 10 enzimas.¹ Los enzimas son catalizadores biológicos que se caracterizan por su elevada eficacia; son efectivos en condiciones muy suaves de reacción ya que son compatibles con los seres vivos, son extremadamente selectivos en el proceso en el que operan y a la vez son muy específicos para el substrato objetivo del proceso.

Los efectos de la presencia del platino y otros metales nobles en la combustión del hidrógeno fueron quizás la primera evidencia científica de que ciertas sustancias influían en la velocidad en que transcurrían las reacciones químicas. Así, Dobereiner, alrededor de 1820, demostró que la combustión de hidrógeno no tiene lugar apreciablemente al mezclarse oxígeno e hidrógeno, pero que estos gases reaccionan explosivamente en presencia de un catalizador de platino. Algún tiempo después, Berzelius acuñó el término catálisis (del griego *Katalyein*, que significa disminuir la fuerza o ablandar y que en este contexto, se refiere a la resistencia que ofrece la sustancia a sufrir transformación en un proceso). Por último, Ostwald, a finales del siglo XIX, definió un catalizador como una sustancia capaz de modificar la velocidad de una reacción química, sin alterar el equilibrio termodinámico de los reactivos, ni modificar la estequiometría de la reacción. Esta definición, todavía vigente, puede considerarse como el inicio de la catálisis como disciplina científica.

El primer estudio sistemático para una aplicación industrial de la catálisis se produjo pocos años antes de la Primera Guerra Mundial. En aquellos años, la demanda de nitratos para la producción de explosivos era muy superior a la producción de nitratos minerales del salitre chileno. Por este motivo, Haber y Bosch, empezaron a desarrollar en BASF la síntesis catalítica del amoníaco a partir de nitrógeno e hidrógeno. Mediante un proceso de oxidación del NH_3 , que había descubierto Ostwald unos años antes, era posible obtener HNO_3 en grandes cantidades, si se disponía de una ruta eficiente para preparar el NH_3 . Después de muchos ensayos (se cree que se ensayaron más de 4000 catalizadores), Haber encontró que el catalizador más efectivo para la síntesis del NH_3 era el hierro y que su actividad podía ser mejorada substancialmente mediante aditivos. Los resultados de Haber permitieron poner en marcha las primeras plantas de amoníaco y de ácido nítrico.² Estos procesos, con algunas

¹ J.D. Raw, *Bioquímica*, Interamericana Mc Graw-Hill, 1989, pag. 289.

² R.A. van Santen y P.W.N.M. van Leeuwen en *Catalysis: an Integrated Approach*, eds. J.A. Moulin y B.A. Averill, Elsevier, 2000, pag. 5.

mejoras tecnológicas, se emplean todavía hoy día para preparar estos productos básicos en la industria química. Aunque la demanda de explosivos aceleró el desarrollo de la síntesis NH_3 , actualmente la mayor parte de la producción actual se dedica a la fabricación de abonos, que permiten producir alimentos para una población mundial en continuo crecimiento. Ostwald recibió en 1909 el premio Nóbel por su contribución al desarrollo de la catálisis, Haber lo recibió en 1919 por sus estudios en la síntesis del amoníaco y Bosch en 1931 por el desarrollo de la tecnología en alta presión. Paul Sabatier recibió también en esa época (1912) el premio Nóbel por el descubrimiento de la hidrogenación catalítica de alquenos.

Se puede concluir, por tanto, que hace aproximadamente cien años se produjeron una serie de avances en el terreno de la catálisis, que sentaron las bases de una disciplina que es central hoy día para el desarrollo de la industria química. Más del 80% de los productos químicos manufacturados se obtienen mediante procesos que requieren una etapa catalítica. Los productos sintetizados mediante algún proceso catalítico son muy variados; desde los que se producen a gran escala y a precio bajo (*commodities*), como el H_2SO_4 , hasta los producidos en cantidades pequeñas y precios elevados (*fine chemicals*), como los fármacos, agroquímicos, fragancias, etc.

La catálisis es importante para la industria química por varias razones. En primer lugar, permite aumentar la velocidad de las reacciones, que aun siendo termodinámicamente favorables, son cinéticamente muy lentas y por lo tanto, inviables industrialmente. En segundo lugar, los procesos se pueden llevar a cabo en condiciones más suaves de reacción (presión, temperatura), lo que frecuentemente conduce a procesos más selectivos, puesto que es posible en principio, mediante una cuidadosa selección del catalizador, acelerar sólo la reacción deseada. Finalmente, muchas de las reacciones catalíticas muestran una perfecta economía atómica, lo que combinada con la selectividad antes mencionada, permite llevar a cabo procesos sin residuos, tolerables medioambientalmente y compatibles con las legislaciones actuales.³

Hoy día, existen diversos procesos industriales que utilizan metales de transición como catalizadores en fase homogénea.^{3,4} Los más importantes son la polimerización, isomerización, oxidación, oligomerización, hidrocianación, hidrosililación y metátesis de olefinas, la carbonilación de olefinas y alcoholes y la hidrogenación de olefinas, cetonas e iminas.⁵

³ J.C. Bayón en *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*, eds. L. Oro y E. Sola, CYTED, Reproducciones S.A. Zaragoza, 2000, pag. 11.

⁴ G. W. Parshall y S. D. Ittel, *Homogeneous Catalysis*, Wiley Interscience, 1992, pag. 2.

1.2- CATÁLISIS HOMOGÉNEA Y HETEROGÉNEA

A pesar de que todavía existen más procesos industriales en fase heterogénea, debido sobretodo a la fácil separación del catalizador y de los productos de reacción, el estudio de las reacciones catalizadas por metales de transición en fase homogénea es una área en continua expansión tanto en la academia como en la industria química. Las ventajas de los catalizadores homogéneos respecto a los heterogéneos son diversas, siendo las más importantes su mayor actividad y selectividad y la posibilidad de modificar, de manera relativamente simple y a menudo racional, las propiedades del catalizador mediante el cambio de los ligandos. En general, los procesos industriales heterogéneos son los que se utilizan para obtener productos a gran escala y a precio bajo (*commodities*) sin embargo en la obtención de productos en cantidades pequeñas y con precios elevados (*fine chemicals*), la utilización de catalizadores homogéneos está cada vez más extendida.^{6,5b} La **Tabla 1-1** resume las ventajas más importantes de estos dos tipos de catalizadores.

Tabla 1-1

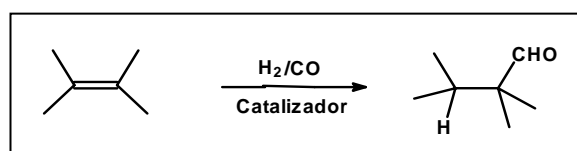
Catalizadores Homogéneos	Catalizadores Heterogéneos
<ul style="list-style-type: none"> - Mayor actividad por centro metálico y condiciones más suaves de reacción. - Mayor selectividad y menos subproductos. - Mayor facilidad para la modificación del catalizador adaptando el ligando. - Mejor conocimiento de los mecanismos de reacción. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor estabilidad térmica. - Mejor separación del catalizador y los productos de reacción.

Atendiendo a la naturaleza del catalizador, se puede considerar que existen tres tipos de catalizadores homogéneos: compuestos de metales de transición, ácido-base y enzimáticos. Como ya se mencionó anteriormente, la hidroformilación es uno de los procesos más importantes de entre los que requieren catalizadores basados en compuestos de metales de transición en fase homogénea.

⁵ a) B. Cornils y W.A. Herrman en *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, VCH, **1996**, pag. 19. b) A.M. Trzeciak, J.J. Ziolkowski, *Coord.Chem. Rev.*, **1999**, 883, 190.

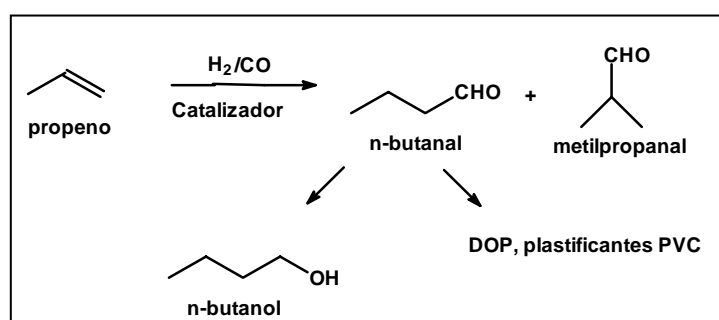
1.3- HIDROFORMILACIÓN

La hidroformilación, denominada también industrialmente proceso “oxo”, consiste en la adición de hidrógeno y un grupo formil a un doble enlace C=C, para obtener los aldehídos correspondientes con un carbono más que la olefina de partida, como se observa en el **Esquema 1-1**. El proceso fue descubierto en 1938 por Otto Roelen, mientras trabajaba en Ruhchemie AG desarrollando el proceso Fischer-Tropsch.⁷



Esquema 1-1

Desde el punto de vista del volumen de producción, la hidroformilación es hoy día uno de los procesos industriales más importantes de entre los que se utilizan complejos metálicos de metales de transición en fase homogénea como catalizadores. Los aldehídos obtenidos mediante la hidroformilación se utilizan como intermedios en la síntesis de alcoholes, dioles, ésteres, aminas, etc., tanto en la industria química de gran tonelaje (*commodities*) como en la de química fina (*fine chemicals*).⁸ En términos de tonelaje, el proceso industrial más importante es la hidroformilación de propeno para obtener el *n*-butanal, a partir del cual se obtiene el 2-etilhexanol, que se emplea en la síntesis del éster ftálico, denominado industrialmente DOP (“dioctilftalato”) que es el plastificante habitual del PVC, **Esquema 1-2**.



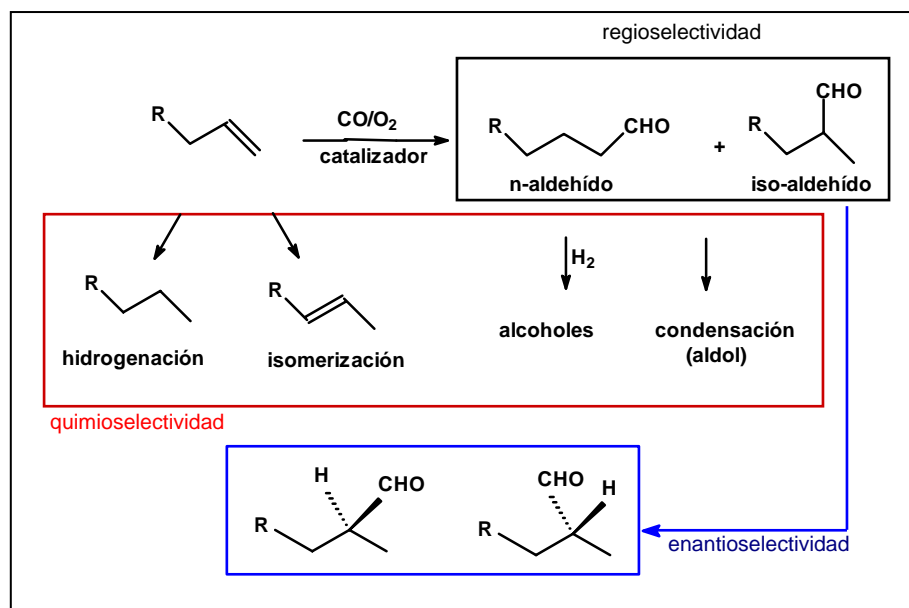
Esquema 1-2

En el caso más frecuente de la hidroformilación de un 1-alqueno, se pueden obtener dos aldehídos; el lineal (*n*-aldehído) y el ramificado (*iso*-aldehído), **Esquema 1-3**. Al mismo tiempo pueden obtenerse subproductos no deseados que disminuyen el rendimiento de la reacción. Estos subproductos pueden derivar de la olefina de partida, como serían productos

⁶ a) C. Botteghi, M. Marchetti y S. Paganelli en *Transition metals for Organic Synthesis*, eds. M. Beller y Boleem, Wiley-VCH, **1998**, 1, pag. 25. b) S. Castellón y E. Fernandez en *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, eds. P.W.N. van Leeuwen y C.Claver, Kluwer Academic Publisher, **2000**, pag. 145.

⁷ C. Masters, *Homogeneous Transition-metal Catalysis*, Chapman and Hall Ltd., **1981**, pag. 103.

de su hidrogenación o de su isomerización o bien de los aldehídos obtenidos, tales como alcoholes o productos de condensación (denominados industrialmente *heavy ends*). Existen diversos parámetros para cuantificar la relación entre los productos y subproductos. La cantidad formada de los dos aldehídos se expresa como regioselectividad y la relación entre aldehídos quirales del iso-aldehído se denomina enantioselectividad. Finalmente la relación entre alquenos isomerizados, productos de hidrogenación de la olefina, alcoholes y productos de condensación de los aldehídos se expresa como quimioselectividad.



Esquema 1-3

Los primeros catalizadores conocidos y usados industrialmente en reacciones de hidroformilación fueron los carbonilos de cobalto. La especie activa en este caso es el complejo [CoH(CO)₄], que opera a temperaturas y presiones elevadas (160-180°C y 200-350 bar). En los años 60, en los laboratorios Shell en California, Slaugh y Mullineaux, descubrieron que la adición de fosfinas terciarias en los sistemas carbonílicos de cobalto conducía a la formación de complejos del tipo [CoH(CO)₃(PR₃)], que son en presencia de CO e H₂ catalizadores activos para la conversión de alquenos en alcoholes homologados a presiones relativamente bajas (50-100 atm).⁹ Este sistema cobalto-fosfina se aplica industrialmente en la hidroformilación-reducción de las olefinas internas y terminales obtenidas en el proceso SHOP. Se obtienen así alcoholes lineales de cadena larga, que se utilizan como tensoactivos no-iónicos. A pesar de que la actividad y selectividad de este sistema es baja, no existe actualmente ninguna alternativa para el mismo.

⁸ a) C.D. Frohning, C.W. Kohlpaintner y H.W. Bohnen en *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic compounds*, eds. B.Cornils y W.Altermann, Wiley-VCH, 2002, 2, pag. 31.

⁹ a) L.H. Slaugh, R.D. Mullineaux, *US Patent* por Shell Oil, 3, 239, 569, 1966, 260632000. b) L.H. Slaugh, R.D. Mullineaux, *US Patent* por Shell Oil, 3, 239, 570, 1966, 260632000. c) L.H. Slaugh, R.D. Mullineaux, *J. Organomet. Chem.*, 1968, 13, 469.

Wilkinson y colaboradores, a mediados de los 70, introdujeron los catalizadores de rodio/fosfina, también denominados catalizadores de rodio modificados.¹⁰ Estos catalizadores son muy activos en condiciones suaves (15-20 bar, 100-120°C) y producen una regio- y quimioselectividad muy superior a los anteriormente mencionados. La elevada actividad, por otra parte, permite trabajar a concentraciones muy bajas de catalizador-metal, hecho que compensa el elevado precio del rodio con respecto al cobalto. A causa de todas estas ventajas, hoy en día, todas las nuevas plantas de hidroformilación de propeno que se construyen, operan con catalizadores de rodio modificados con fosfinas.

Independientemente del precursor utilizado, $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12} + \text{PPh}_3$, $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4 + \text{PPh}_3$, todos estos sistemas forman la especie $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]$, que en solución existe como mezcla de dos isómeros, ecuatorial-ecuatorial **Figura 1-1a** y axial-ecuatorial **Figura 1-1b**, siendo el primer isómero el mayoritario.¹¹ A partir de las especies anteriores, y según sea la concentración de PPh_3 y la presión de CO, se forman diferentes especies insaturadas de 16 electrones, cada una de ellas con diferente actividad y selectividad. Las especies catalíticas monoméricas que se forman si el ligando es bidentado se muestran en la **Figura 1-1c** y **Figura 1-1d** y se comentaran posteriormente.

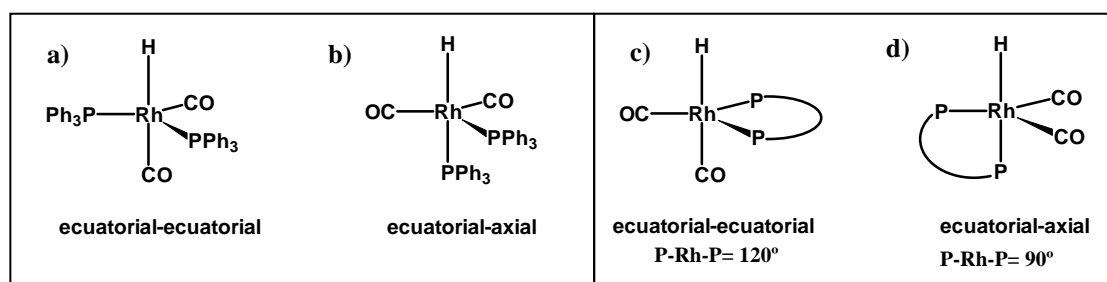


Figura 1-1: Isómeros en el ciclo catalítico del Rh **a**) y **b**) e isómeros con ligandos bidentados, **c**) y **d**).

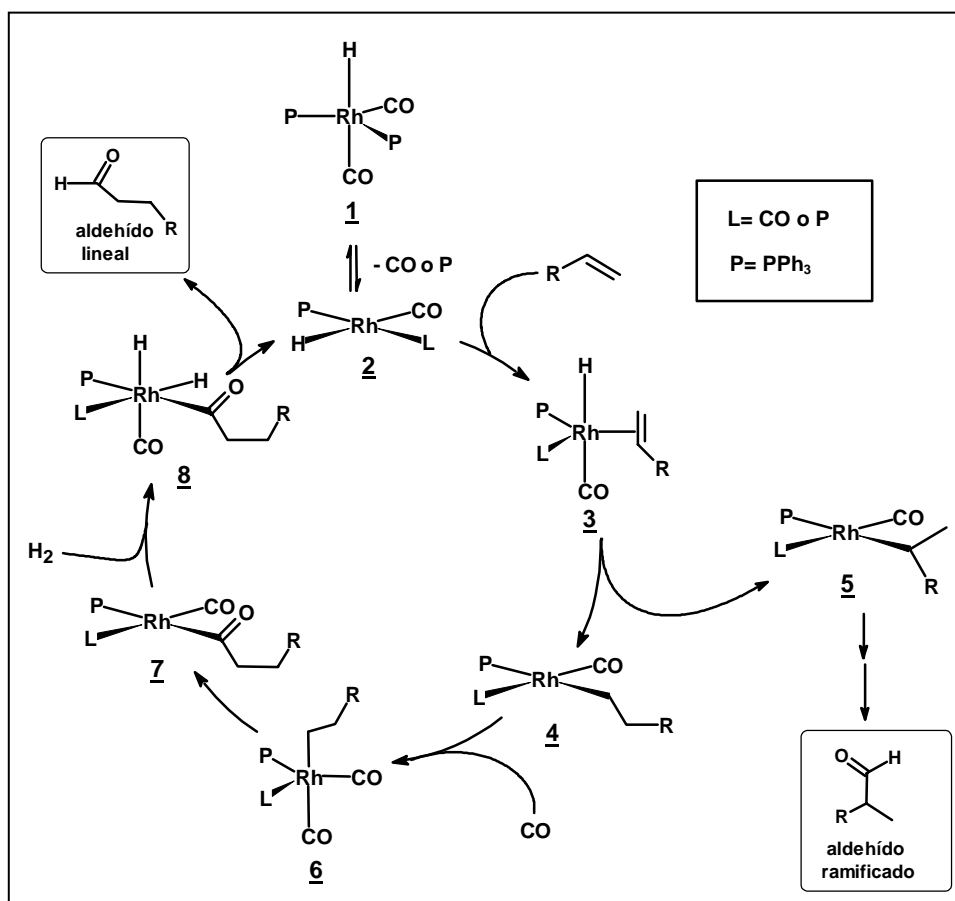
El ciclo catalítico comúnmente aceptado para esta reacción,¹² se muestra de forma simplificada en el **Esquema 1-4**. La especie **2** se puede mostrar en forma de 4 intermedios de 16 electrones capaces de activar la olefina. Éstos variaran según las concentraciones de CO y de PPh_3 , generando diferentes proporciones de aldehído lineal y ramificado como se puede observar en el **Esquema 1-5**. Partiendo de la especie **1a** que se forma cuando la concentración de PPh_3 es elevada, la disociación de una PPh_3 conduce a la especie **2a**, que por razones estéricas fácilmente genera el aldehído lineal. A concentraciones bajas de PPh_3 se forman las

¹⁰ J.A. Osborn, J.F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1965**, 17.

¹¹ a) J. Brown, A.G. Kent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, **1987**, 2, 1597. b) C. Bianchini, H.M. Lee, A. Moli, F. Vizza, *Organometallics*, **2000**, 19, 849.

¹² P.W.N.M van Leeuwen, C.P. Casey y G.T. Whiteker en *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, eds. P.W.N.M. van Leeuwen y C. Claver, Kluwer Academic Publishers, **2000**, pag. 63.

especies **1b** y **1c** que por pérdida de CO o de PPh₃ genera las especies **2a**, **2b**, **2c** y **2d**, donde las tres últimas generan menor producción del aldehído lineal a causa de su menor impedimento estérico. Por tanto, si el objetivo fuera obtener aldehído lineal, es preciso trabajar a presiones de CO bajas y concentración de PPh₃ elevada a pesar de que en estas condiciones la reacción es algo más lenta y se obtiene también una pequeña fracción de olefina hidrogenada.

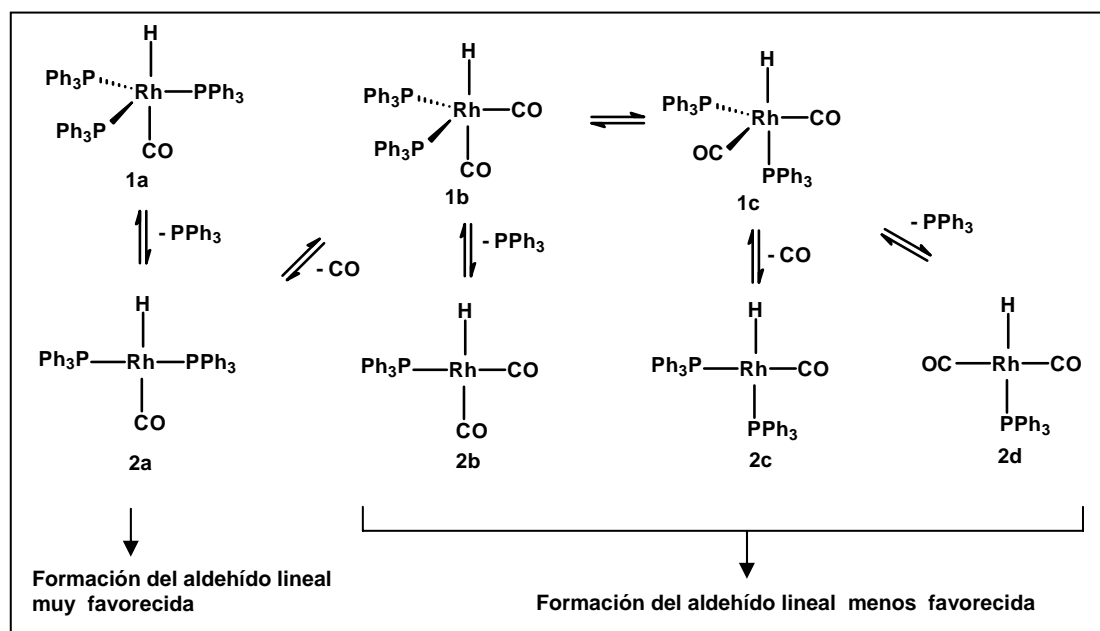


Esquema 1-4

Una ventaja fundamental de los catalizadores de rodio modificados es la posibilidad de mejorar las prestaciones del sistema catalítico mediante modificaciones del sistema P-dador. Por este motivo gran parte de la investigación actual en la reacción de hidrometilación, y en la catálisis homogénea en general, se centra en el diseño de nuevos ligandos y en especial los P-dadores. Las modificaciones de los ligandos pueden afectar tanto a sus propiedades estéricas, como a las electrónicas. Por otro lado, para facilitar la recuperación del catalizador una vez finalizada la reacción, una posibilidad es trabajar con sistemas bifásicos con el catalizador solubilizado en agua y separar los productos en continuo.¹³ Ruhrchemie emplea desde hace unos años un catalizador de rodio y la fosfina trisulfonada Na₃[P(C₆H₄SO₃)₃] para

¹³ a) W.A. Herrmann, C.W. Kohlpainther, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1524. b) B. Cornils, W.A. Herrmann, M. Rash, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2144.

la hidroformilación de propeno y 1-buteno. El inconveniente es que no se puede utilizar esta técnica para la hidroformilación de olefinas de mayor peso molecular, puesto que son menos solubles en agua y se obtienen velocidades de reacción muy bajas.



Esquema 1-5

Si nos centramos en modificaciones estéricas y electrónicas, cuando en los catalizadores de Rh se substituye la PPh₃ por difosfinas bidentadas clásicas (dppe, chiraphos, dppp, dppb, diop), **Figura 1-2**, en la hidroformilación de 1-alquenos se observa una disminución en la selectividad de la reacción en el aldehído lineal. Es conocido que estas especies forman complejos del tipo **d** en **Figura 1-1**, coordinación ecuatorial-axial. Sin embargo, cuando se emplea un tipo especial de difosfina, u otro ligando P-dador bidentado, capaz de coordinar en dos posiciones ecuatoriales de la bipirámide trigonal, complejos del tipo **c** en **Figura 1-1**, se consiguen elevadas regioselectividades.

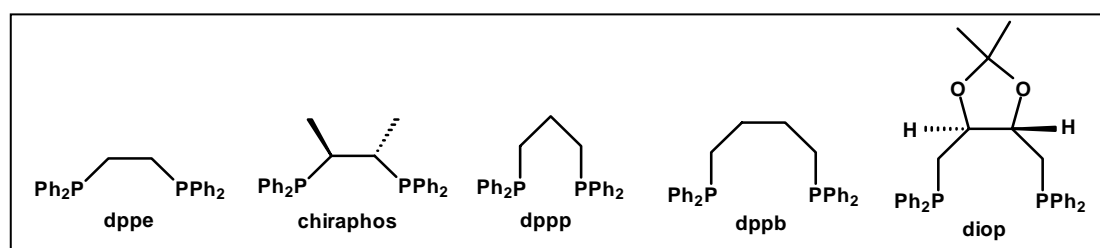


Figura 1-2

En otras palabras, los ligandos bidentados con ángulos de quelatación naturales (*natural bite angles*)¹⁴ próximos a 90° como la dppe, chiraphos, dppp, diop no producen

¹⁴ C.P. Casey, G.T. Whiteker, *Isr. J. Chem.*, **1990**, 30, 229.

catalizadores regioselectivos para esta reacción, mientras que aquellos con ángulos de quelatación natural próximos a 120° son mucho más regioselectivos en la hidroformilación de 1-alquenos.

Así, los ligandos bisbi¹⁵ y xantphos,¹⁶ **Figura 1-3**, ambos con ángulos de quelatación próximos a 120° , y que por lo tanto forman complejos del tipo **c** en **Figura 1-1**, producen relaciones *n*-aldehído/*iso*-aldehído > 50. Se han realizado algunos estudios para comprender el motivo de la diferente selectividad asociada al ángulo quelato natural y la conclusión es que el origen de la selectividad parece estar asociado a la estereoquímica de la especie de 16 electrones $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{difosfina})]$.¹⁷

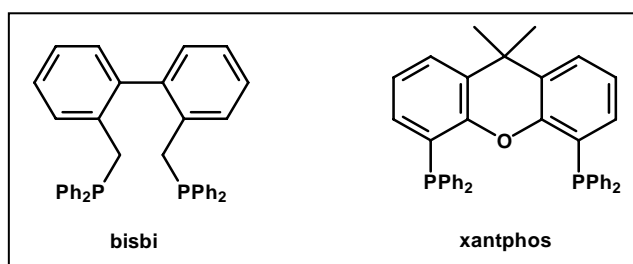


Figura 1-3

1.4-HIDROFORMILACIÓN ASIMÉTRICA

La mayoría de los productos naturales que contienen uno o más centros estereogénicos aparecen en una forma enantioméricamente pura. Los carbohidratos y los aminoácidos son ejemplos de este tipo de moléculas. Este hecho se debe a que el material biológico de los seres vivos es quiral y estereoespecífico, es decir, es capaz de diferenciar los enantiómeros de una molécula quiral y a la vez reaccionar de forma diferente con cada uno de ellos.¹⁸ Por ejemplo el isómero (*2S,3R*) del propoxifeno es un analgésico, **Figura 1-4**, mientras que su isómero óptico (*2R,3S*) es un antitusivo. En otros casos uno de los enantiómeros es activo (eutómero) y el otro es inactivo (distómero) o bien provoca efectos indeseables. Ésta es principalmente la causa de que en la actualidad haya una demanda creciente de productos enantioméricamente puros, en especial para las industrias farmacéutica, pero también para la agroquímica y la de aromas y fragancias.¹⁹

¹⁵ C.P. Casey, G.T. Whiteker, M.G. Melville, L.M. Petrovich, J. Gavney, D.R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5535.

¹⁶ M. Kranenburg, Y.E.M. Van der Burgt, P.C. J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *Organometallics*, **1995**, *14*, 3085.

¹⁷ a) T. Matsubara, N. Koga, Y. Ding, D.G. Musaev, K. Morokuma, *Organometallics*, **1997**, *16*, 1065. b) D. Gleich, R. Schmid, W.A. Herrmann, *Organometallics*, **1998**, *17*, 4828. c) P.W.N.M. van Leeuwen, C.P. Casey y G.T. Whiteker en *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, eds. P.W.N.M. van Leeuwen y C. Claver, Kluwer Academic Publishers, **2000**, pag. 87.

¹⁸ A.L. Lehninger, *Principios de Bioquímica*, Ediciones Omega, **1998**, pag. 98.

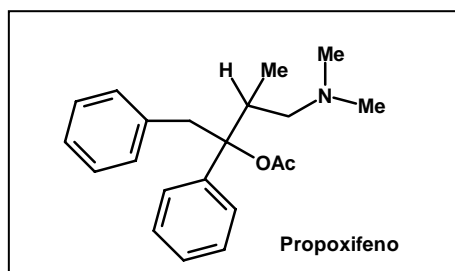


Figura 1-4

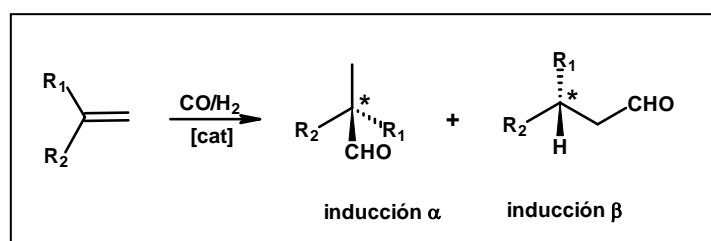
Además de los procesos biotecnológicos, que emplean enzimas, que son catalizadores enantioselectivos naturales, existen diferentes vías químicas para obtener un producto enantioméricamente puro. Las más importantes son la funcionalización de productos homoquirales, la síntesis diastereoselectiva, la resolución de mezclas racémicas, la síntesis asimétrica y la catálisis asimétrica. La funcionalización y la síntesis diastereoselectiva permiten obtener moléculas homoquirales a partir de productos que ya lo son y, como se emplean cantidades estequiométricas de substratos o reactivos quirales, son técnicas costosas. Mediante la resolución de mezclas racémicas, suponiendo que sólo interesa uno de los enantiómeros y que el auxiliar ópticamente puro no se recupera, se consigue obtener una molécula de producto homoquiral por cada dos de reactivo auxiliar; es decir como máximo el 50% de rendimiento puesto que debe separarse el isómero deseado. Realmente, sólo mediante síntesis asimétrica o catálisis asimétrica se puede considerar que tiene lugar la formación de una molécula homoquiral a partir de una no quiral. Ambos procedimientos tienen en común la formación de intermedios de reacción y de estados de transición diastereoisoméricos, que son químicamente diferentes y presentan entonces diferentes energías de activación por lo que se forman y evolucionan a velocidades diferentes a partir de los mismos reactivos. Al reaccionar el reactivo o el catalizador enantioméricamente puro con el producto de partida proquiral (con caras o grupos enantiotópicos), obtenemos los productos quirales deseados. En la catálisis asimétrica, el catalizador es quiral y actúa como inductor asimétrico para multiplicar la quiralidad; de este modo, una vez finalizado el ciclo catalítico, se regenera el catalizador, que vuelve a reaccionar con otro substrato proquiral, repitiéndose este proceso un número de veces (ciclos catalíticos), hasta la degradación del catalizador. El número de ciclos producidos (TON) o número de rotación es el número de moléculas de producto obtenidos por molécula de catalizador. Desde el punto de vista económico, esta multiplicación de la quiralidad es muy atractiva, debido al elevado precio de los productos homoquirales o enantiopuros.²⁰ En el caso concreto de las reacciones catalizadas por metales de transición, la información quiral se

¹⁹ a) A.N. Collins, G.N. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry*, Wiley, **1992**. b) R.A. Sheldon, *Chirotechnology*, M. Bekker, **1993**.

²⁰ a) S. Kotha, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3639. b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley and sons, **1994**, pag. 2.

introduce mediante los ligandos. Por este motivo, se ha preparado en los últimos años un número muy elevado de ligandos homoquirales, adecuados para cada metal y reacción catalítica.²¹ Desde los años 70, la industria química emplea metales de transición en procesos catalíticos enantioselectivos para la síntesis de productos ópticamente puros. La relevancia de este tipo de estudios ha merecido el reconocimiento de la concesión del Premio Nóbel de Química del año 2001 a Barry Sharpless, Ryoji Noyori y William S. Knowles, por sus trabajos relacionados con la catálisis asimétrica.²²

La reacción de hidroformilación asimétrica es una potente herramienta sintética, puesto que permite obtener aldehídos ópticamente puros, a partir de olefinas proquirales. Estos aldehídos homoquirales pueden posteriormente transformarse en otros grupos funcionalizados, dando lugar a un amplio rango de productos ópticamente activos. En el caso de una olefina proquiral, mediante hidroformilación asimétrica, pueden crearse dos tipos de centros estereogénicos: por formación de un enlace C-C (inducción α) o de un enlace C-H (inducción β) o ambos, **Esquema 1-6**. A pesar del potencial de la reacción de hidroformilación asimétrica, existen varios problemas asociados a esta reacción, como la necesidad de optimizar no sólo la enantioselectividad, sino también la quimioselectividad (se pueden obtener productos hidrogenados e isomerizados) y la regioselectividad. También es posible una racemización de los aldehídos, en especial en reacciones catalíticas lentas.

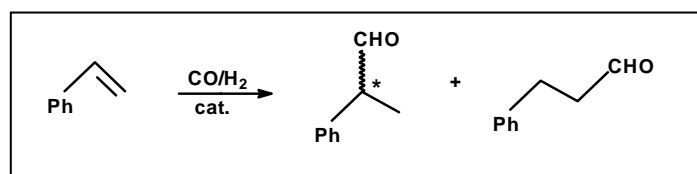


Esquema 1-6

Un tipo de sustrato clásico para medir la eficiencia de un catalizador asimétrico de hidroformilación es el estireno, que muestra en muchos casos una buena regioselectividad en el aldehído ramificado, que es el producto deseado en hidroformilación asimétrica, puesto que es el producto quiral.²³ **Esquema 1-7**.

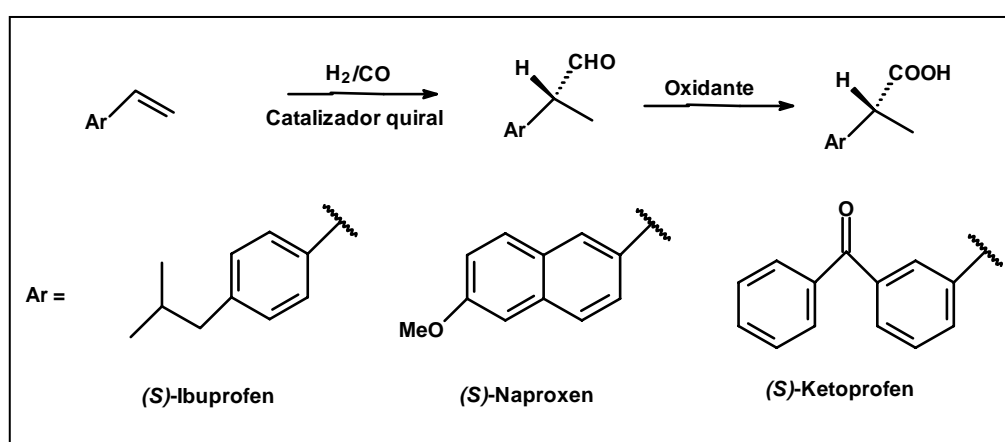
²¹ H. Brunner y W. Zettlmeier en *Handbook of enantioselective Catalysis with Transition metal Compounds*, VCH, 1993.

²² The Nobel Foundation, *Nobel Prize in Chemistry*, 2001-Press Release. <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/2001/press.html>.



Esquema 1-7

El estireno es un modelo para otros vinilarenos, a partir de los cuales se pueden obtener, a través de hidroformilación y posterior oxidación, ácidos 2-arylpropanoicos enantioméricamente puros.²⁴ Estos ácidos son antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), ejemplos de los cuales son el (*S*)-*Naproxeno*, el (*S*)-*Ibuprofen* y el (*S*)-*Ketoprofen*. **Esquema 1-8.**



Esquema 1-8

La reacción de hidroformilación transcurre en un medio con una elevada concentración de CO, que es un excelente ligando para el Rh (I). No es extraño, por lo tanto, que solo los ligandos P-dadores no sean desplazados por el CO. Por este motivo, y dado que para que se produzca transferencia de quiralidad del complejo al sustrato el ligando debe permanecer unido al metal; con los catalizadores de rodio sólo los ligandos P-dadores quirales se han mostrado efectivos en hidroformilación asimétrica, mientras que los ligandos N-, O- o S-dadores no conducen a discriminación enantioselectiva.

En los primeros estudios de hidroformilación asimétrica, se usaron catalizadores de rodio con fosfinas monodentadas quirales NMDPP y BzMePhP con rodio, **Figura 1-5**. Estos catalizadores producían en todos los casos excesos enantioméricos (ee's) muy bajos (<10 %).²⁵ Casi paralelamente, se publicaron algunos resultados utilizando catalizadores de Pt-SnCl₂ con difosfinas quirales clásicas (chiraphos y diop, por ejemplo, **Figura 1-2**). Se observó

²³ A. Van Rooy, E.N.Orij, P.C.J.Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *Organometallics*, **1995**, *14*, 34.

²⁴ C. Botteghi, S. Paganelli, A. Schionato, M. Marchetti, *Chirality*, **1991**, *3*, 355.

²⁵ a) I. Ogata, Y. Ikeda, *Chem. Lett.* **1972**, *6*, 487. (b) M. Tanaka, Y. Watanabe, T. A. Mitsudo, K. Yamamoto, Y. Takegami, *Chem. Lett.* **1972**, *6*, 483.

que con estas difosfinas los catalizadores de Pt/Sn mostraban mejor estereoselectividad que los catalizadores de Rh.

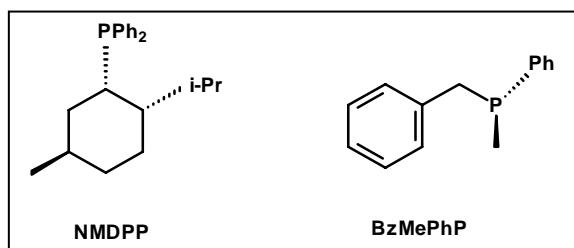
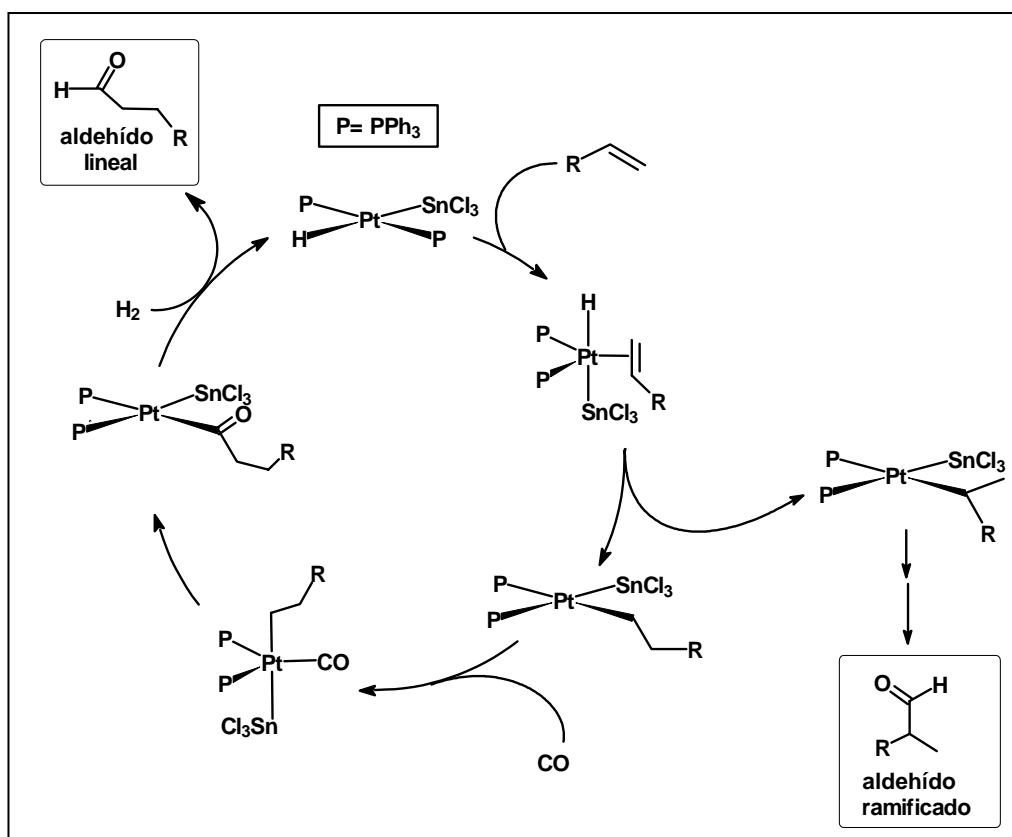


Figura 1-5

Por este motivo, la mayoría de trabajos en hidroformilación asimétrica, hasta el inicio de los 90, hacían uso de catalizadores de Pt-Sn, aunque éstos son menos activos y necesitan presiones de gas más elevadas (mayores de 60 bar). Las especies activas de Pt pueden formarse *in situ* a través de la reacción del complejo de platino PtCl_2L_2 (L= fósfinas o 1/2 difosfina) y SnCl_2 . Se forma así el ligando aniónico SnCl_3^- , cuya presencia en la esfera de coordinación del metal favorece algunas etapas del ciclo catalítico.^{26,27} Un esquema simplificado del mismo se muestra en el **Esquema 1-9**.



Esquema 1-9

²⁶ M. Gómez, G. Muller, D. Sainz, J. Sales, *Organometallics*, **1991**, *10*, 4036.

²⁷ I. Toth, T. Kégl, C. J. Elsevier, L. Kollár, *Inorg. Chem.*, **1994**, *13*, 5708.

Los mejores resultados en la hidroformilación de estireno ($ee \approx 90\%$) se obtuvieron al inicio de la década de los 90.²⁸ Tres de los ligandos difosfina más eficientes empleados con los catalizadores de platino son BPPM,^{28a} BCO-DPB^{28b} y BPPM-DPB,^{28a} **Figura 1-6**. Los ligandos BCO-DPB y BPPM-DPB muestran dos características comunes: la presencia del fragmento difenilfosfol, indispensable para mejorar la selectividad en aldehído ramificado y contrarrestar la tendencia de los catalizadores de Pt/Sn a formar el aldehído lineal no quiral y la formación de anillos quelato de siete miembros. No obstante la buena estereoselectividad obtenida, los catalizadores de Pt son mucho menos activos que los Rh y su regioselectividad y en especial su quimioselectividad es poco satisfactoria, ya que forman cantidades importantes del producto de hidrogenación de la olefina.

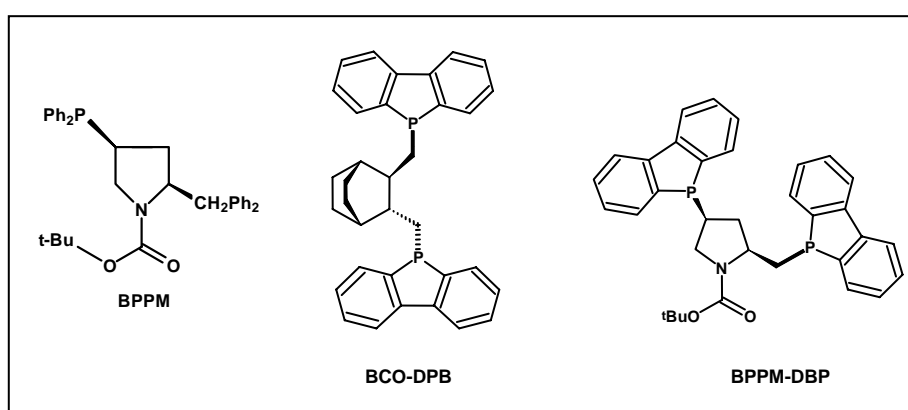


Figura 1-6

Una diferencia importante entre los catalizadores de Pt y los de Rh es que los primeros muestran en algún caso un aumento significativo del ee con la temperatura. Este comportamiento fue atribuido en principio a una modificación de la conformación del anillo quelato Pt-difosfina,²⁹ pero estudios posteriores, con ligandos con un esqueleto más rígido, parecen indicar que este efecto se debe a una variación relativa de las velocidades de reacción de los intermedios diastereoisoméricos.³⁰ Este resultado sugiere que la inserción de la olefina en el enlace Pt-H sería reversible y que la etapa irreversible y determinante de la selectividad es posterior. Por el contrario, en el caso de los catalizadores de rodio se ha observado que en algunos casos la etapa de coordinación de la olefina o su inserción al enlace Rh-H son irreversibles y por tanto son las etapas que determinan la selectividad del proceso.³¹

²⁸ a) J.K. Stille, H. Su, P. Brechot, G. Parrinello, L.S. Hegedus, *Organometallics*, **1991**, *10*, 1183. b) G. Consiglio, S.C.A. Nefkens, A. Borer, *Organometallics*, **1991**, *10*, 2046.

²⁹ I. Tóth, I. Guo, B. Hanson, *Organometallics*, **1993**, *12*, 848

³⁰ T. Sturm, W. Weissensteiner, K. Mereiter, T. Kégl, G. Jeges, G. Petóly, L. Kóllar, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *595*, 93.

³¹ T. Horiuchi, E. Shirakawa, K. Nozaki, H. Takaya, *Organometallics*, **1997**, *16*, 2981

Los primeros catalizadores de rodio efectivos para la hidroformilación asimétrica se describen en varias patentes de *Union Carbide* desde 1992.³² De entre todos los ligandos descritos en esta patente, el que produce mejores resultados es el difosfito denominado (*R,R*)-UC-P₂^{*}, **Figura 1-8**. Este ligando, que Strem ha comercializado recientemente con el nombre de chiraphite, coordina a la especie catalítica [RhH(CO)₂(PP)] en dos posiciones ecuatoriales,³³ produce un ee próximo a 90% en la hidroformilación de estireno, pero es mucho menos efectivo en otros tipos de sustratos como 1-hexeno o acetato de vinilo produciendo enantioselectividades del 50% y 20% respectivamente. Los difosfitos que coordinan al metal en dos posiciones ecuatoriales, deberían en principio producir mejores enantioselectividades que los que adoptan una coordinación axial-ecuatorial, porque sólo existe un intermedio diastereoisomérico de coordinación, que deriva de la sustitución del único CO ecuatorial, **Figura 1-7**. Para los difosfitos con coordinación axial-ecuatorial, la sustitución de uno u otro CO no equivalentes conduce a dos diastereoisómeros de coordinación, que podrán favorecer la coordinación del alqueno por caras opuestas, que conducirían a enantiómeros de configuración inversa.

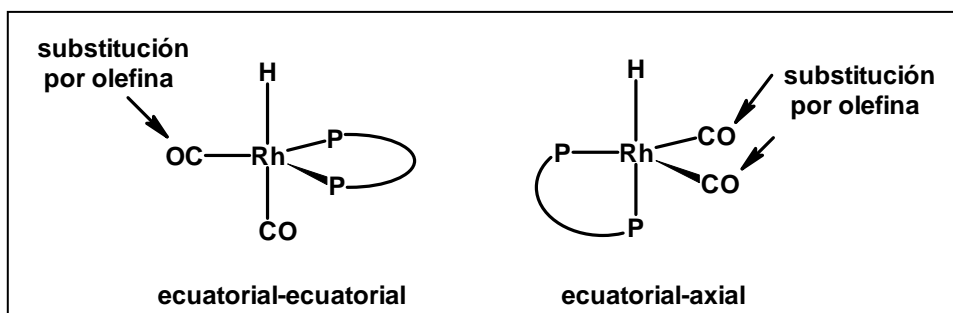


Figura 1-7

Posteriormente al estudio del difosfito (*R,R*)-UC-P₂^{*} (chiraphite), ha crecido la síntesis y estudio de ligandos difosfito para la hidroformilación asimétrica de olefinas puesto que tienen una mayor capacidad aceptora electrónica que las fosfinas, lo que genera un centro metálico más electrofílico, en el que es más fácil la sustitución de CO por el alqueno.³⁴ Adicionalmente, los fosfitos son menos propensos a la oxidación que las fosfinas, aunque son más sensibles a la hidrólisis.³⁵ Es interesante también destacar que los ligandos análogos al (*R,R*)-UC-P₂^{*} (chiraphite), pero con un fragmento central de 2 o 4 carbonos, en vez de los tres de este ligando que forma un anillo quelato de 8 miembros, conducen a catalizadores mucho menos enantioselectivos,³³ debido a que parece ser que una combinación de la rigidez en el

³² a) J.E. Babin, G.T. Whiteker, *PCT Int. Appl., Union Carbide*, 9.303.839, **1993**, B01J031-24. b) J.E. Babin, G.T. Whiteker, *US Patent, Union Carbide*, 5.360.938, **1994**, 568449000.

³³ a) G.J.H. Buisman, E.J. Vos, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans*, **1995**, 409.

b) G.J.H. Buisman, E.J. Vos, P.C. J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *Tetrahedrom Asymmetry*, **1993**, 4, 1625.

³⁴ P.W.N.M. van Leeuwen, C.F. Roobek, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 258, 343.

³⁵ T.J. Knok, D.J. Wink, *Organometallics*, **1993**, 12, 1954.

esqueleto puente junto con la presencia de grupos terminales voluminosos son factores necesarios, aunque no siempre suficientes, en la discriminación asimétrica. Basado en el mismo esqueleto que el difosfito de Union Carbide, se han descrito recientemente otros ligandos difosfitos; con el que se obtienen mejores enantioselectividades con vinilarenos (hasta del 90 %) es el que el fragmento 2,4-pentanodiol ha sido substituido por el fragmento de D-glucofuranosa ((1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)),³⁶ y donde los grupos t-Bu tienen un importante efecto en la inducción asimétrica. **Figura 1-8.**

Otros, los ligandos en los que se ha mantenido el esqueleto puente del ligando (*R,R*)-UC-P₂* (chiraphite) y se ha variado el grupo fosfito, como los ligandos **A** y **B** de la **Figura 1-9**; se obtienen enantioselectividades en la hidroformilación de estireno del 87% para el ligando **A** y del 69% para **B**.³⁷ Estos resultados demuestran que ligeras modificaciones en la estructura del ligando pueden variar considerablemente los resultados.

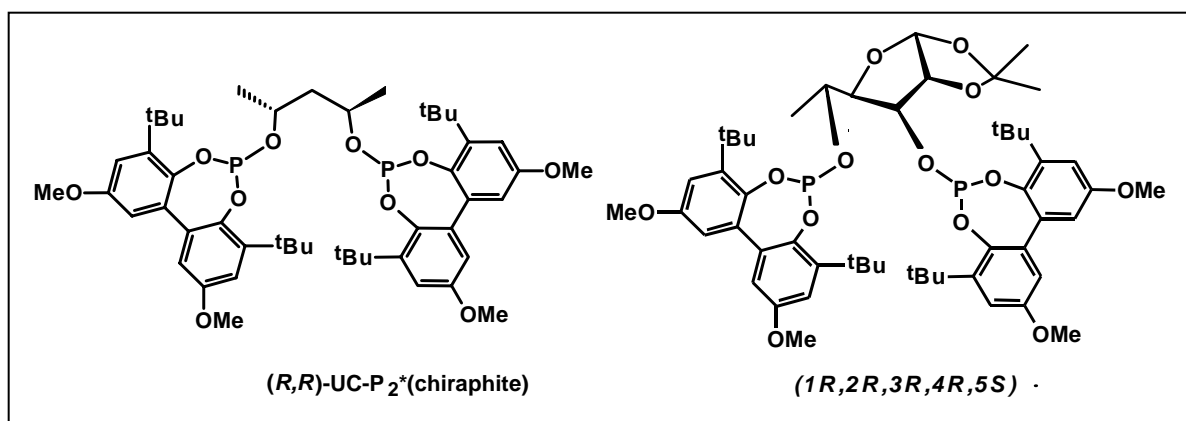


Figura 1-8

El ligando **B** tiene un fragmento atropoisomérico binaftilo y por este motivo existen dos diastereoisómeros de este ligando, siendo el diastereoisómero que presenta la configuración (2*R*,*S*_{ax},*S*_{ax},4*R*) el que produce enantioselectividades del 69 %. El otro diastereoisómero produce enantioselectividades mucho menores; debido a un efecto de *mismatching*.³⁸ Este efecto de contribución-cancelación que consiste en una cooperación entre centros asimétricos del ligando se ha observado en una gran variedad de ligandos. La coordinación de los ligandos **A** y **B** al metal, es en posiciones ecuatorial-ecuatorial pero el ligando **A** al contener grupos bifenilo que no son atropoisoméricos, adoptan una

³⁶ a) M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, S. Castellón, C. Claver, *Chem. Comm.*, **2000**, 1607. b) O. Pàmies, G. Net, A. Ruiz, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1097. c) M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, S. Castellón, C. Claver, *J. Chem. Eur.*, **2001**, *7*, 3086.

³⁷ G.J.H. Buisman, L.A. van der Veen, A. Klootwijk, W.G.J. de Lange, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, D. Vogt, *Organometallics*, **1997**, *16*, 2929.

³⁸ K. Nozaki, N. Sakai, T. Nanno, T. Higashijima, S. Mano, T. Horiuchi, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4413.

conformación única, obteniéndose así un único isómero que induce a una mayor enantioselectividad.

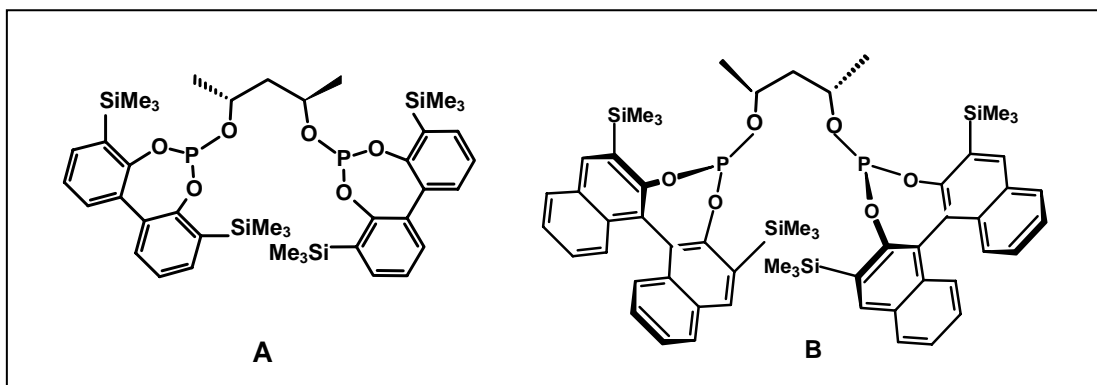


Figura 1-9

Otros difosfitos con fragmento espaciador de tres carbonos entre los fragmentos fosfito, han sido descritos recientemente³⁹ como el de la **Figura 1-10**, con los que se han observado enantioselectividades máximas del 45 %.

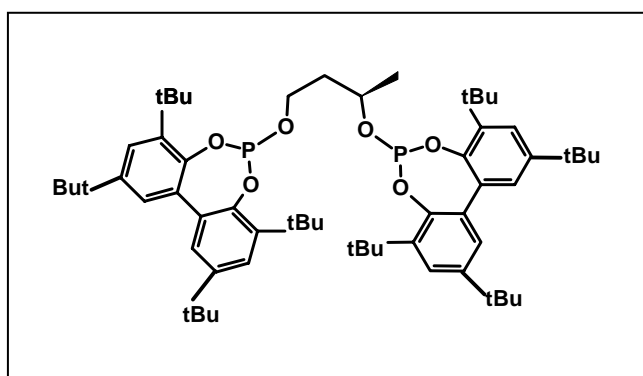


Figura 1-10

El punto de inflexión en el desarrollo de la hidroformilación asimétrica se produjo en 1993 con la publicación del catalizador de Rh y el ligando fosfina-fosfito binaphos,⁴⁰ **Figura 1-11**. Este catalizador es efectivo en diferentes familias de sustratos, obteniéndose en diferentes sustratos buenas o excelentes enantioselectividades, alta regioselectividad y completa quimioselectividad.⁴¹ El ligando binaphos contiene dos fragmentos atropisoméricos binaftílicos y se ha observado un efecto cooperativo de *matching-mismatching* entre ambos, ya que el isómero con configuración *R* en el fragmento binaftílico central y *S* en el binaftílico muestra excelente estereoselectividad, pero el (*S,S*) conduce a

³⁹ R. Abdallah, J.A.J. Breuzard, M.C. Bonet, M. Lemaire, *J. of Molec. Catal.*, **2006**, 249, 218.

⁴⁰ N. Sakai, S. Mano, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7033.

⁴¹ a) T. Horiuchi, T. Otha, K. Nozaki, H. Takaya, *Chem. Commun.*, **1996**, 155. b) T. Horiuchi, T. Otha, E. Shiraka, K. Nozaki, H. Takaya, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 7795.

enantioselectividades muy pobres.³⁸ El ligando binaphos coordina al metal en posición axial y ecuatorial, esta última ocupada por la fosfina. La razón por la cual, a pesar de este modo de coordinación, produce una excelente discriminación enantioselectiva ha sido investigada teóricamente,⁴² deduciendo que aparentemente solamente uno de los dos CO de la especie catalítica puede ser remplazado por la olefina entrante. El efecto de *matching-mismatching* también fue observado en ligandos como (*S*,3*R*,4*R*), **Figura 1-11**, donde se obtuvieron enantioselectividades del 44% en hidroformilación de acetato de etilo y con su diastereoisómero (*R*,3*R*,4*R*), fueron del 14%.⁴³

Posteriormente fueron sintetizados y estudiados otros ligandos fosfina-fosfito⁴⁴ estrechamente relacionados estructuralmente con la binaphos y con los que se consiguieron enantioselectividades máximas del 95% con la biphemphos, **Figura 1-11**. Recientemente ha sido descrito el ligando fosfina-fosforoamidito, yanphos (**Figura 1-11**), basada en una estructura parecida al binaphos y que muestra un comportamiento en hidroformilación asimétrica de estireno mejor que (*R,S*)-binaphos.⁴⁵ En la misma línea fueron sintetizados y estudiados ligandos aminofosfano-fosfinitos (**Figura 1-12**⁴⁶) con los que se han observado enantioselectividades de hasta 75 % también en hidroformilación asimétrica de estireno.

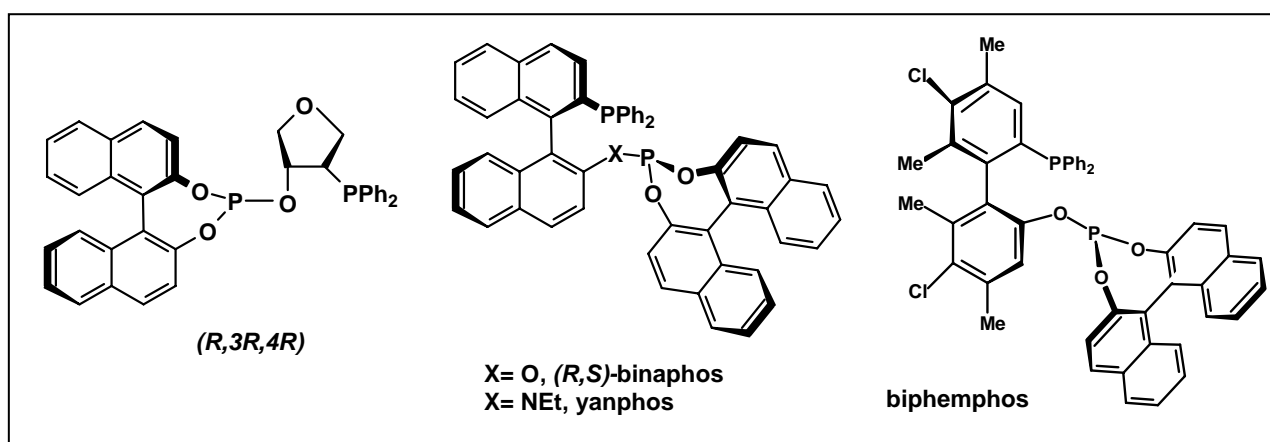


Figura 1-11

⁴² D. Gleich, R. Schmid, W.A. Herman, *Organometallics.*, **1998**, *17*, 2141.

⁴³ A. Kless, J.Holz, D. Heller, R. Kadyrov, R. Selke, C. Fisher, A. Börner, *Tetrahedron Asymetry*, **1996**, *7* (1), 33.

⁴⁴ a) K. Nozaki, N. Sakai, T. Nanno, T. Higashijima, S. Mano, T. Horiuchi, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4413. b) K. Nozaki, T. Matsuo, F. Shibahara, T. Hiyama, *Adv. Synth Catal.*, **2001**, *343*, 61. c) G. Franciò, W. Leitner, *Chem Commun.*, **1999**, 1663. d) S. Deeremberg, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen *Organometallics*, **2000**, *19*, 2065.

⁴⁵ Y. Yan, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7198.

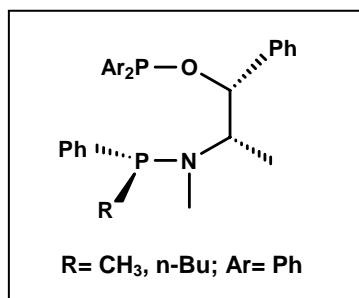


Figura 1-12

En los últimos años y especialmente a partir del 2004, se han desarrollado una nueva generación de ligandos extremadamente efectivos en la hidroformilación asimétrica con rodio. Las características generales de estos nuevos ligandos son dos: un conector muy rígido de 1,2-difosfano y que los dos fósforos forman parte de un anillo de cinco miembros. Tres ejemplos de este tipo de ligandos son: (*S,S*)-esphos,⁴⁷ (*R,R*)-Ph-bpe⁴⁸ y el ligando bis-3,4-diazofosfolano;⁴⁹ su estructura se muestra en la **Figura 1-13**. El ligando bis-3,4-diazofosfolano muestra en la hidroformilación de estireno, acetato de vinilo y cianuro de etilo, enantioselectividades del 82%, 87% y 96% respectivamente.⁴⁹ El ligando (*S,S*)-esphos muestra una excelente enantioselectividad en la hidroformilación de acetato de vinilo (ee= 90%, ramificado/lineal = 16/1), pero muy baja en la hidroformilación de estireno.⁴⁷ Finalmente el ligando tangphos se ha utilizado con éxito en la hidroformilación de norborneno.⁵⁰

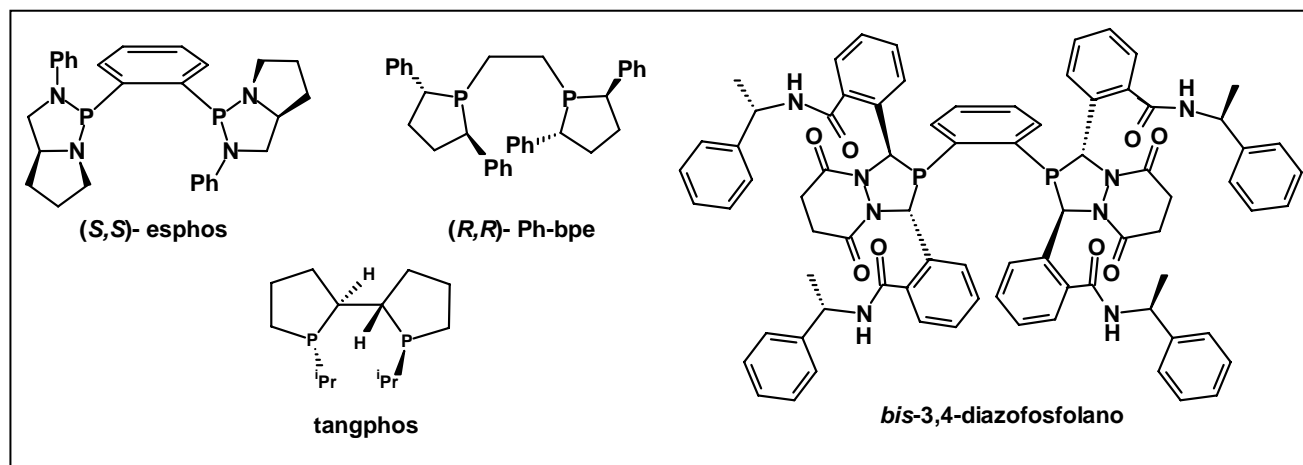


Figura 1-13

⁴⁶ R. Ewalds, E.B. Eggeling, C.H. Alison, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. vanLeeuwen, D. Vogt, *Chem. Eur.J.*, **2000**, 6, 1496.

⁴⁷ S. Breeden, D.J. Cole-Hamilton, D.F. Foster, G.J. Schwarz, M. Wills, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 4106.

⁴⁸ A.T. Axtell, C.J. Cobley, J.Klosin, G.T. Whiteker, A. Zanotti-Gerosa, K.A. Abboud, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 5834.

⁴⁹ T.P. Clark, C.R. Landis, S.L. Freed, J. Klosin, K.A. Abboud, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 5040.

⁵⁰ J. Huang, E. Bunel, A. Allgeier, J. Tedrow, T. Storz, J. Preston, T. Correll, D. Manley, T. Soukup, R. Jensen, R. Syed, G. Moniz, R. Larsen, M. Martineli, P.J. Reider, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 7831.

En el estudio de estos ligandos diazofosfolanos también se ha observado el efecto de *matching-mismatching* demostrando en este caso que la estereoquímica del anillo fosfolano controla la configuración del producto final y no el sustituyente de la amida. Aunque no se conoce el modo de coordinación de este ligando, la formación de un anillo quelato de 5 miembros sugiere la formación de una coordinación axial-equatorial.

En los últimos dos años han sido también descritos un nuevo tipo de difosfitos con 4 átomos de carbono en el esqueleto;⁵¹ siendo el (*S,S*)-kelliphite⁵² el más representativo, su estructura se muestra en la **Figura 1-14**. Este ligando produce buenos resultados en hidroformilación de cianuro de etilo (ee= 75 %, ramificado/lineal= 16/1) y acetato de vinilo (ee= 88 %, ramificado/lineal = 56/1).

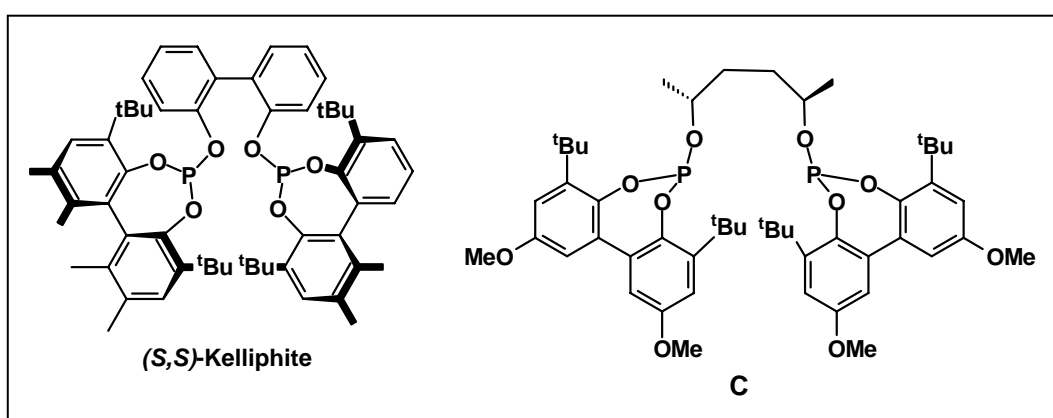


Figura 1-14

Es importante señalar que en un estudio sobre la influencia en la longitud del fragmento conector en ligandos chiraphite, se ha demostrado que el ligando **C** de la **Figura 1-14**, con cuatro carbonos entre el fragmento fosfito, produce baja estereoselectividad. Ésta se ha atribuido a la elevada flexibilidad conformacional (no más que el chiraphite) del quelato formado.^{33a} Es evidente que el ligando (*S,S*)-kelliphite debe ser conformacionalmente más rígido que **C** a causa del fragmento bifenilo también con cuatro carbonos en el esqueleto.

Para concluir el apartado dedicado a los catalizadores para hidroformilación asimétrica, se puede señalar que, desde el inicio de estos estudios en los años 70, se han descrito un número de sistemas catalíticos muy elevado para esta reacción, en la mayoría de los cuales se han utilizado ligandos especialmente diseñados, porque los ligandos P-dadores clásicos (los únicos que son compatibles con las condiciones de reacción) no son frecuentemente efectivos. Es importante señalar aquí la considerable aportación, en relación a

⁵¹ C.J. Copley; K. Gardner; J. Klosin, C. Praquin, C. Hill, G.T. Whiteker, A. Zanotti-Gerosa, J.L. Petersen, K.A. Abboud, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 4031.

⁵² C.J. Copley., J. Klosin, Ch. Qin, G.T. Whiteker, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3277.

otras áreas, de los laboratorios industriales (Union Carbide, Merck, etc.) en el desarrollo de estos sistemas, lo que quizás es un reflejo de la potencialidad sintética de la reacción.

De entre los muchos sistemas catalíticos descritos, sólo un número muy reducido se ha demostrado efectivo, es decir ha mostrado una enantioselectividad apreciable en la hidroformilación de por lo menos algún sustrato. A grandes rasgos estos sistemas efectivos pueden dividirse en cinco familias, que se describen en orden cronológico a modo de resumen.

Los primeros sistemas que permitieron obtener una estereoselectividad apreciable (> 50 %) fueron los catalizadores de Pt-SnCl_3^- con ligandos difosfina,²⁸ esencialmente con algunas que forman anillos quelato de siete miembros. Estos catalizadores, sin embargo, muestran una baja actividad y, a menudo, una pobre regio- y quimioselectividad.

La segunda familia desarrollada corresponde a los catalizadores Rh/difosfito con un esqueleto de tres carbonos, el modelo del cual es el chiraphite.³³ Algunos de estos catalizadores conducen, en condiciones especiales a ee elevados, pero a casi siempre restringido a sustratos vinilaromáticos.³⁶⁻³⁹

El tercer grupo de catalizadores, que se ha desarrollado casi al mismo tiempo que el anterior, son los de Rh y los derivados del ligando fosfina-fosfito binaphos.⁴⁰⁻⁴⁴ La característica de estos ligandos es que contienen dos fragmentos atropoisoméricos, que deben ser de configuración opuesta, uno de los cuales actúa como esqueleto y otro corresponde al fragmento fosfito o fosforoamidito. Con estos catalizadores se han obtenido buenos resultados en una variedad relativamente amplia de sustratos, pero no han dado lugar a ninguna aplicación industrial conocida.⁴⁶

Tras un periodo de moderada inactividad en el área, en los últimos dos años un cuarto grupo de catalizadores de Rh ha aparecido en escena. Estos se caracterizan por estar formados por ligandos P-dadores con esqueleto de dos carbonos, es decir, forman anillos quelato clásicos de cinco miembros, pero además el átomo de fósforo forma parte a su vez de un anillo de cinco miembros, lo que da lugar a una estructura del complejo de rodio conformacionalmente muy rígida.⁴⁷⁻⁴⁹ Estos catalizadores se han aplicado fundamentalmente a la hidroformilación de sustratos, como el cianuro de etilo, que conducen a intermedios para la preparación de moléculas biológicamente activas.

La quinta y última familia de catalizadores correspondería también a catalizadores de Rh con ligandos que no guardan una relación estructural entre sí. Entre estos cabría mencionar los amino fosfato-fosfinitos, los difosfitos con un esqueleto de 4 átomos de carbono, pero con conformación restringida, tal como el (*S,S*)-kelliphite⁵² mencionado anteriormente y el ligando (*R*)-ftabinfos sintetizado por Zoraida Freixa en su tesis doctoral.⁵³

El difosfito (*R*)-ftabinfos, **Figura 1-15**, forma un anillo quelato de 16 miembros y produce un $ee > 70\%$ en la hidroformilación de vinilarenos.⁵³ Existen algunos ejemplos de ligandos efectivos en catálisis asimétrica, que forman quelatos macrocíclicos, los ejemplos pero son escasos.⁵⁴ Cabe señalar que el producto diastereoisomérico (*S*)-ftabinfos (con los grupos *S*-binaftoxi), conduce a una enantioselectividad residual y que, experimentos de RMN, demuestran que este último ligando no forma quelatos, sino que actúa como un ligando puente. Es decir, que existe un marcado efecto cooperativo o contrapuesto entre la configuración del carbono estereogénico del esqueleto y la del fragmento binaftílico (*matching/mismatching*), que conduce a la quelatación o no del ligando y, consecuentemente, a la obtención o no de estereoselectividad.

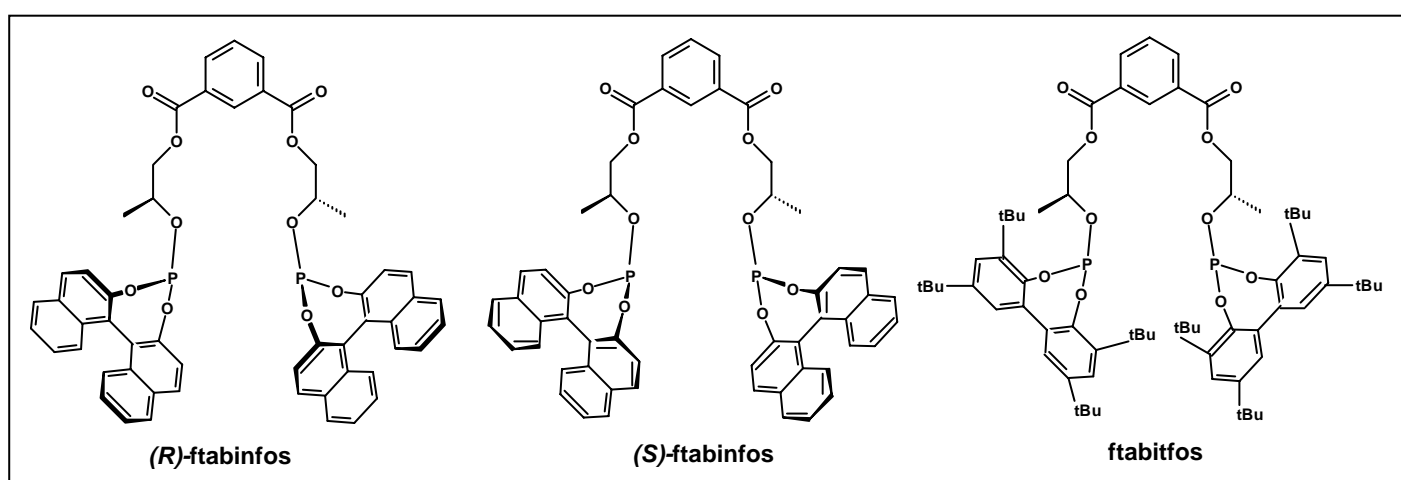


Figura 1-15

Es también importante señalar, que la presencia de un fragmento binaftílico es crucial en este tipo de ligandos, ya que cuando se substituye éste por ejemplo por un fragmento bifenilo (ligando ftabitfos, **Figura 1-15**), el ee obtenido es nulo.

Un análisis de mecánica molecular del fragmento Rh-difosfito permite interpretar la diferente tendencia de los ligandos (*R*)- y (*S*)-ftabinfos a la quelatación.^{53a} La configuración más estable del quelato (*R*)-ftabinfos/Rh, se puede observar la disposición pseudoecuatorial de los grupos metilo de carbono estereogénico que provoca la disposición en “hélice” de los binaftilos, apropiada para crear un entorno quiral al metal. Cuando se invierte la configuración de los binaftilos, manteniendo la configuración del esqueleto central del ligando, se observa que los pares de electrones de coordinación de los átomos de fósforo cambian su orientación hacia el interior del anillo, que hace inviable la formación del quelato, **Figura 1-16**.

⁵³ a) Z. Freixa, *Tesis doctoral*, **2000**, Universidad Autónoma de Barcelona. b) Z. Freixa, J. C. Bayón, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, **2001**, 2067.

⁵⁴ L. David, D.L. van Vranken, B.M. Trost, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 395.

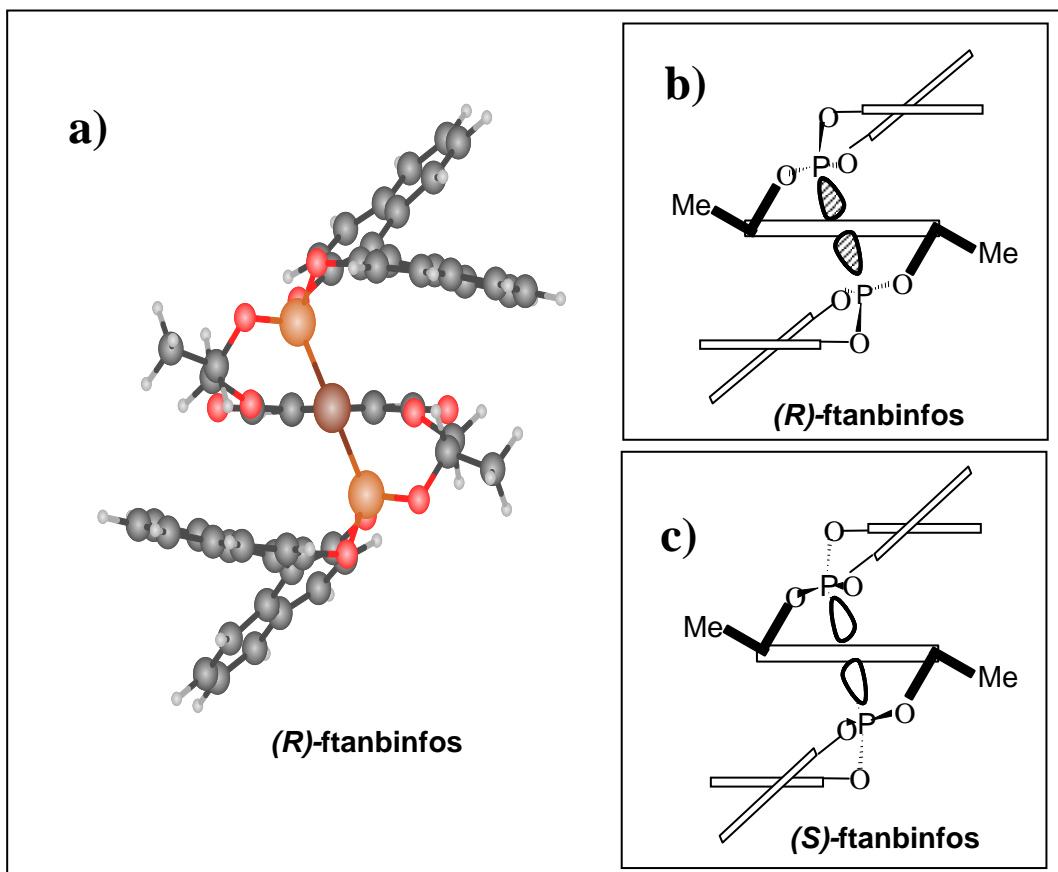


Figura 1-16: a) Estructura por mecánica molecular del fragmento Rh/*(R)*-ftabinfos; b) Esquema del fragmento anterior, donde los pares de electrones sombreados apuntan hacia fuera; c) Esquema del fragmento Rh/*(S)*-ftabinfos, donde los pares de electrones no sombreados apuntan hacia dentro.

2- ESTADO DE LA CUESTIÓN Y OBJETIVOS

2- ESTADO DE LA CUESTIÓN Y OBJETIVOS

La presente tesis es un estudio sobre la hidroformilación asimétrica de olefinas catalizada por complejos de rodio y nuevos ligandos quirales difosfito. A pesar de que se han evaluado una gran cantidad de ligandos para la hidroformilación asimétrica de alquenos, al inicio de esta tesis solamente se habían conseguido buenos resultados con catalizadores de rodio y el difosfito de Unión Carbide, chiraphite¹ (90% ee en el aldehído ramificado del estireno) y con la fosfina- fosfito (*R,S*)-binaphos, con el que se obtienen hasta un ee del 95 % en la hidroformilación de estireno y también algunos buenos resultados con otros substratos.² Es de destacar que ambos ligandos forman anillos quelatos de 8 miembros, bastante inusuales en reacciones con catalizadores metálicos enantioselectivos. Con anterioridad a estos ligandos, ambos sintetizados en la década de los 90, sólo se habían obtenido enantioselectividades apreciables mediante el empleo de catalizadores de Pt/SnCl₂ con algunas difosfinas, pero en general estos catalizadores son poco activos, requieren presiones muy elevadas y producen bajas quimioselectividades en aldehídos y regioselectividades pobres en los productos ramificados quirales.³

Como se ha comentado en la introducción, a lo largo de los últimos tres o cuatro años ha aumentado considerablemente el número de ligandos sintetizados que producen buenas enantioselectividades en la hidroformilación de algunos alquenos catalizada por complejos de rodio, aunque no existe ninguno que de resultados aceptables con todo tipo de substratos. Entre los nuevos ligandos descritos en los últimos años en la literatura, cabe destacar los relacionados estructuralmente con el chiraphite y la (*R,S*)-binaphos, así como los basados en anillo quelato de cinco miembros, en los que el fósforo a su vez forma parte de un heterociclo también de cinco miembros, tal como se ha descrito en la introducción. En resumen, cabe considerar que durante el desarrollo de la presente tesis se han producido avances significativos en el campo de la hidroformilación asimétrica, estimulada por la posible aplicación de algunos aldehídos quirales a la síntesis de productos con actividad biológica.

Como se ha comentado en la introducción, el ligando (*R*)-ftabinfos [6], **Figura 2-1**, sintetizado en nuestro laboratorio, forma anillos quelato de 16 miembros y produce ee >70 % en la hidroformilación de vinilarenos. Este tipo de metalamacrociclos es inusual en catálisis

¹ J.E. Babin, G.T. Whiteker, *US Patent, Union Carbide*, 5.360.938, **1994**, 568449000.

² a) N. Sakai, S. Mano, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7033. b) K. Nozaki, N. Sakai, T. Nanno, T. Higashijima, S. Mano, T. Horiuchi, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4413.

³ a) J.K. Stille, H. Su, P. Brechot, G. Parrinello, L.S. Hegedus, *Organometallics*, **1991**, *10*, 1183. b) G. Consiglio, S.C.A. Nefkens, A. Borer, *Organometallics*, **1991**, *10*, 2046.

asimétrica, siendo quizás el único otro precedente un tipo de ligandos difosfina empleados con éxito en la reacción de sustitución alílica catalizada por paladio.⁴

El diastereoisómero del ligando (*R*)-ftabinfos [6], el difosfito (*S*)-ftabinfos no forma quelatos y con toda probabilidad por esta causa produce sólo una ee marginal.⁵ Este resultado indica un efecto cooperativo entre el centro estereogénico del esqueleto del ligando y el fragmento binaftilo, que también se pone de manifiesto en el hecho de que los ligandos en los que se substituyó el grupo binaftilo por un biarilo no quiral no inducen enantioselectividad.⁶ Este efecto cooperativo entre centros estereogénicos también ha sido observado en otros ligandos, como por ejemplo en el caso de la binaphos antes mencionado. Así, mientras el ligando (*R,S*)-binaphos produce buenas estereoselectividades, su diastereoisómero (*S,S*)-binaphos produce enantioselectividades muy pobres.^{2b}

El ligando (*R*)-ftabinfos [6] coordina al metal en posiciones ecuatoriales en la especie catalítica [RhH(CO)₂(difosfito)].⁵ En principio, cabe suponer que la flexibilidad del anillo quelato puede permitir una geometría plano-cuadrada *trans* cuando el complejo pentacoordinado desplaza un ligando CO para coordinar al alqueno. Es razonable suponer que la flexibilidad del ligando, así como su grado de substitución y la configuración de los centros estereogénicos, son cruciales, ya que pueden afectar a la capacidad quelatante del difosfito. Es decir, un ligando conformacionalmente demasiado flexible podría favorecer la formación de especies polinucleares no quelato; si esto sucede, como es el caso del ligando (*S*)-ftabinfos, los ee serán probablemente nulos o muy bajos. En este contexto, se propone en esta tesis la preparación de una serie de nuevos ligandos derivados del esqueleto isoftálico presente en los ligandos (*R*)- y (*S*)-ftabinfos. Estos ligandos pueden considerarse formados por un fragmento espaciador (en este caso isoftálico que no será modificado), uno conector, formado por un diol y uno fosfito. El objetivo será evaluar los diferentes efectos producidos en las selectividades al variar los fragmentos conector y fosfito. A pesar de que estos difosfitos deben formar un anillo quelato mucho mayor que los ligandos mayoritariamente descritos, la presencia en el esqueleto de varios carbonos sp² puede aumentar la rigidez conformacional, orientando en la dirección apropiada los átomos de fósforo y favoreciendo la formación de un quelato. En el marco de esta estrategia se han sintetizado los nuevos ligandos [5], [13], [14], [24], [25] y [34], la estructura de los cuales se muestra en la **Figura 2-1**.

⁴ L. David, D.L van Vranken, B. M. Trost, *Chem.Rev.*, **1996**, 96, 395.

⁵ Z. Freixa, J.C. Bayon, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans*, **2001**, 2067.

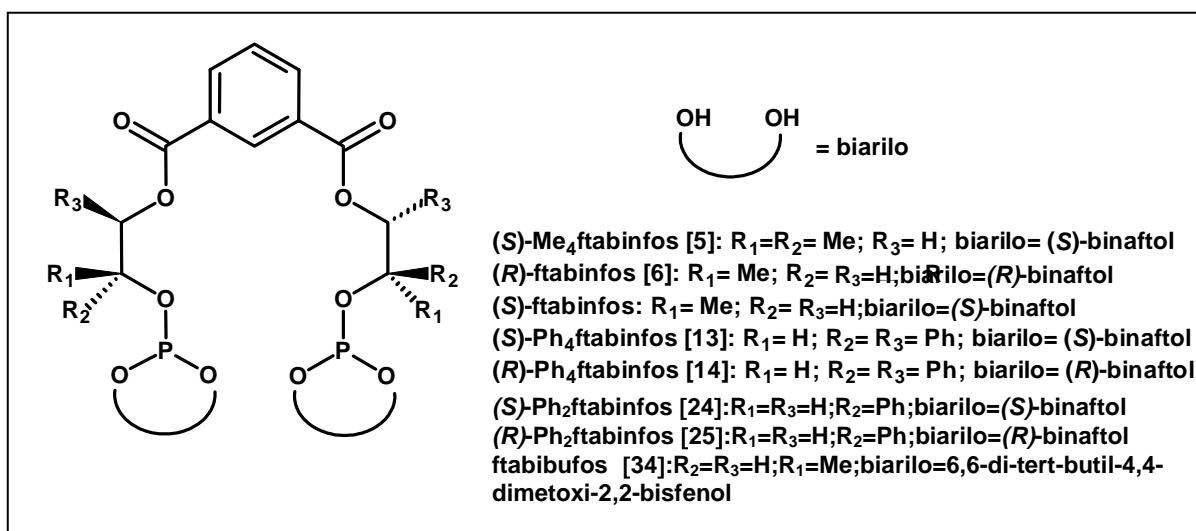


Figura 2-1

El ligando (S)-Me₄ftabinfos [5] debe permitir poner de manifiesto cual es la estereoselectividad debida exclusivamente al fragmento atropoisomérico del binaftilo, ya que se ha eliminado en este ligando el carbono asimétrico del esqueleto y por tanto el efecto cooperativo antes mencionado. Por otra parte, los ligandos [13], [14], [24] y [25], contienen centros estereogénicos en el fragmento conector y también quiralidad en el fragmento fosfito. Se ha pretendido analizar en este caso la influencia de la sustitución del carbono α respecto al fosfito, en el caso de los ligandos (S)- y (R)-Ph₂ftabinfos, [24] y [25] respectivamente, que son análogos a los ligandos ftabinfos, pero con un sustituyente fenilo en lugar de un metilo. Se ha analizado la influencia de un centro estereogénico en el carbono β , además de en α , mediante la síntesis de los ligandos (S)-Ph₄ftabinfos [13] y (R)-Ph₄ftabinfos [14]. Finalmente, en el ligando ftabibufos [34], se ha mantenido el esqueleto de los ligandos ftabinfos, substituyendo en el fragmento fosfito el binaftol por el mismo bifenilo no quiral que se emplea en el fosfito chiraphite de Union Carbide. En el ligando [34], por tanto, la quiralidad reside exclusivamente en el fragmento conector y no en el fosfito, lo que debe permitir evaluar de nuevo la influencia del efecto cooperativo entre los dos fragmentos. Con los complejos de rodio y todos estos ligandos se ensayarán la hidroformilación asimétrica de estireno, como substrato modelo. Con el mejor de los ligandos se ensayarán también otros substratos. En particular, se ha llevado a cabo un estudio relativamente exhaustivo en la hidroformilación de dos alilarenos (el estragol y el safrol), y dos propenilarenos, (el anetol y el isosafrol), todos ellos de origen natural, comparando los resultados con los obtenidos con el ligando chiraphite de Union Carbide. Se analizarán también, mediante estudios de RMN, las

⁶ Z. Freixa, *Tesis doctoral*, 2000, Universidad Autónoma de Barcelona.

propiedades coordinantes de los nuevos ligandos difosfitos sintetizados en complejos de Rh(I) relacionados con la especie presentes en el proceso catalítico. Por último, con estos nuevos ligandos difosfito, se ensayará también la hidroformilación asimétrica con catalizadores Pt/SnCl₂.

Se ha sintetizará también una segunda serie de dos ligandos, los difosfitos (*R*)-tartbinfos [41] y (*R*)-diopbinfos [42], **Figura 2-2**, formados por un grupo espaciador de 4 carbonos, ambos con un esqueleto derivado del ácido tartárico y un fragmento fosfito binaftílico, Este trabajo se ha realizado en colaboración con el grupo de investigación de la UNAM dirigido por la Dra. Erika Martin. En este grupo se han sintetizado los ligandos diastereoisoméricos obtenidos con el fragmento (*S*)-binaftílico con estos mismos esqueletos, obteniéndose sólo un ee del 12 % en la hidroformilación de estireno. El objetivo del presente estudio será, por tanto, establecer si una inversión de la configuración del fragmento binaftílico, en los ligandos [41] y [42] que contienen el fragmento (*R*)-binaftílico, produce un efecto cooperativo positivo (*matching*) que mejore la enantioselectividad. Por tanto, una vez sintetizados estos ligandos, sus complejos de Rh serán también ensayados en la hidroformilación asimétrica de estireno y se compararán con los resultados de los catalizadores formados con sus correspondientes ligandos diastereoisoméricos y, finalmente, se investigarán las propiedades coordinantes de los ligandos [41] y [42] en complejos de rodio.

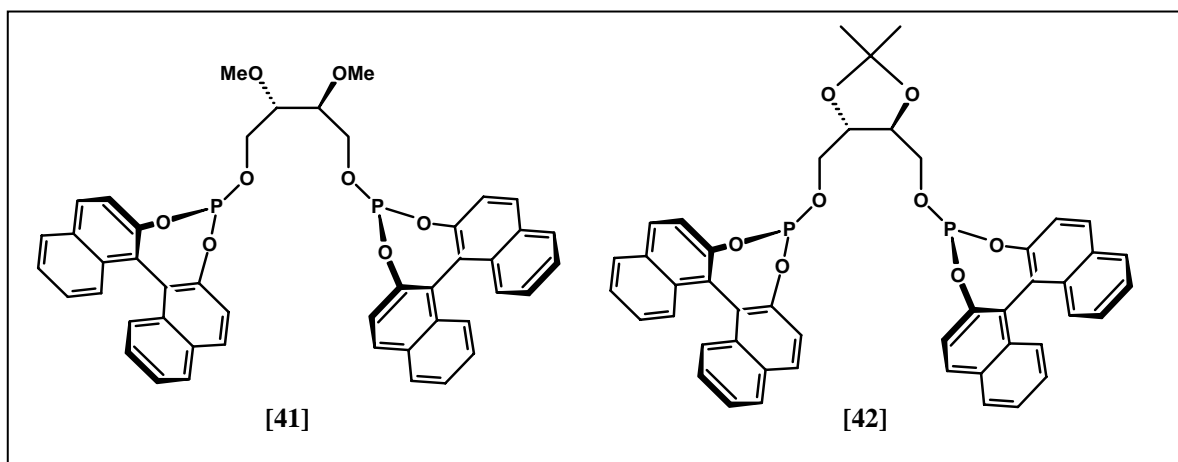


Figura 2-2

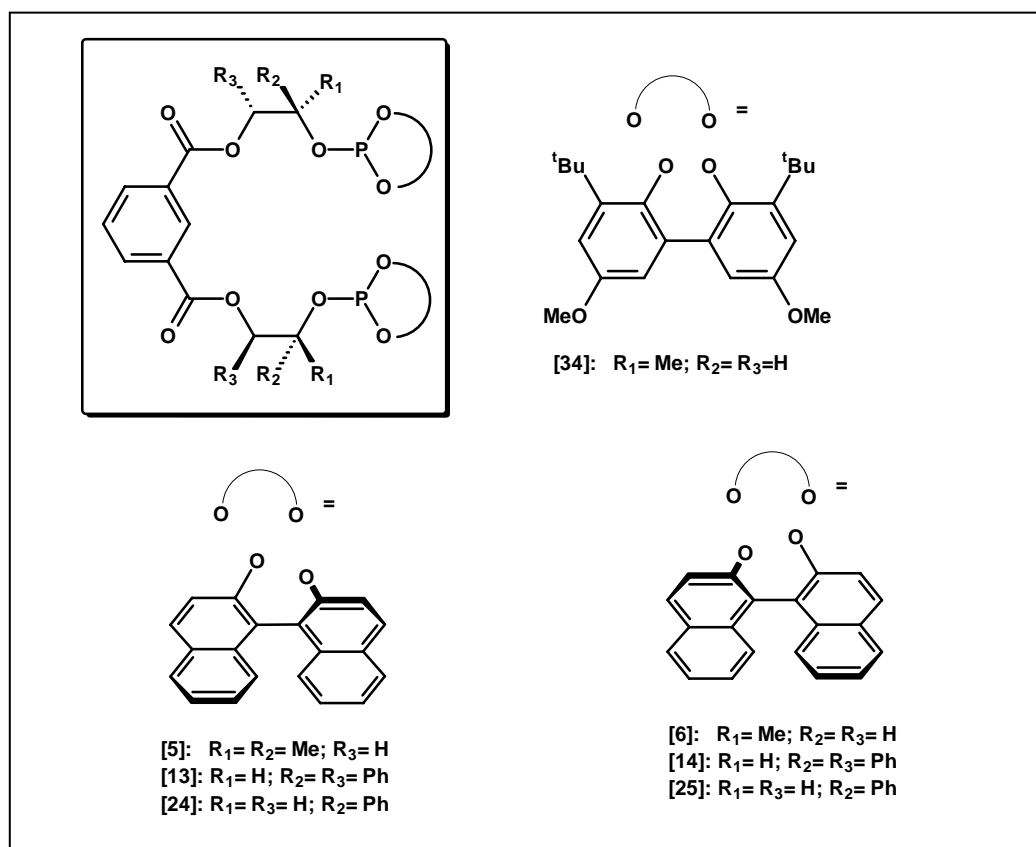
3- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1- SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS

3.1.1-Descripción sintética general

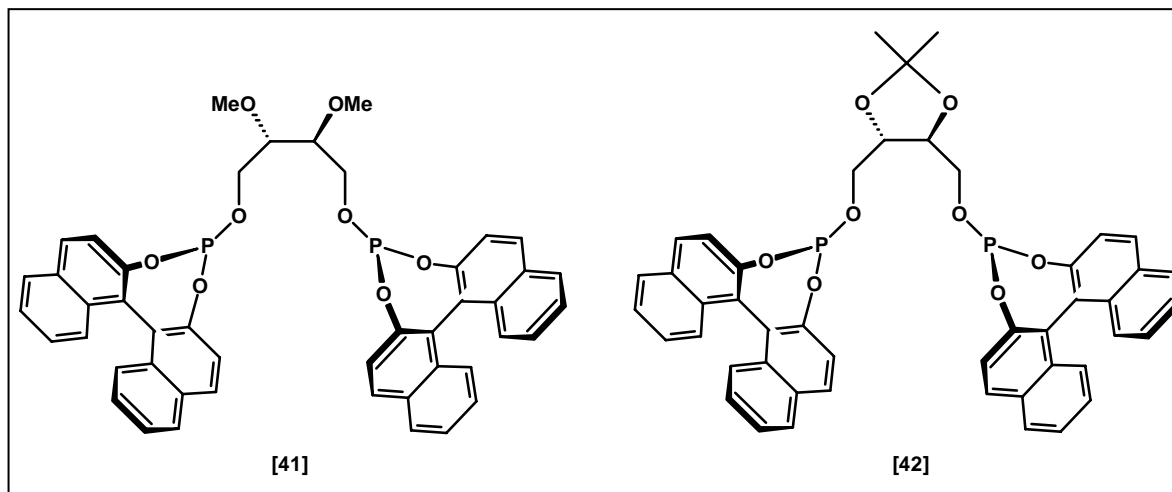
En este capítulo se describe la síntesis y aspectos más significativos de la caracterización de los ligandos usados en este trabajo. Tal como se ha comentado en el capítulo anterior, se han sintetizado dos series de ligandos que se representan de forma genérica en el **Esquema 3-1** y en el **Esquema 3-2**. Los primeros ligandos están constituidos por un fragmento espaciador, que es en todos los casos el ácido isoftálico, dos fragmentos conectores y dos fragmentos fosfito. El segundo grupo de ligandos están formados por un esqueleto de cuatro carbonos derivado del ácido tartárico y dos fragmentos fosfito.



Esquema 3-1: Ligandos derivados del ácido isoftálico.

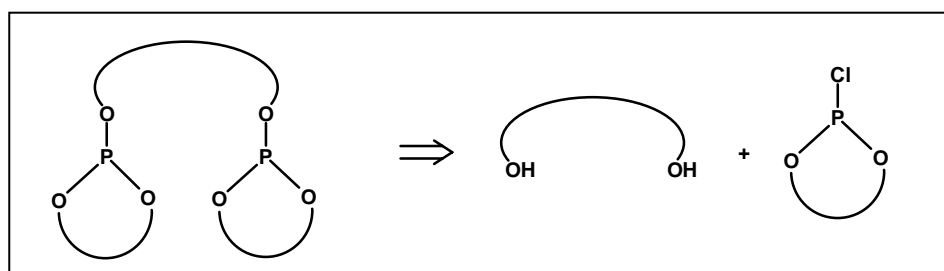
Para realizar un estudio comparativo, también se ha sintetizado el ligando de Unión Carbide, chiraphite [33], mediante la ruta sintética que difiere en algún aspecto a la descrita en la literatura.¹

¹ J.E. Babin, G.T. Whiteker, *PCT Int. Appl., Union Carbide*, WO 93/03839, 1993, US92/06808.



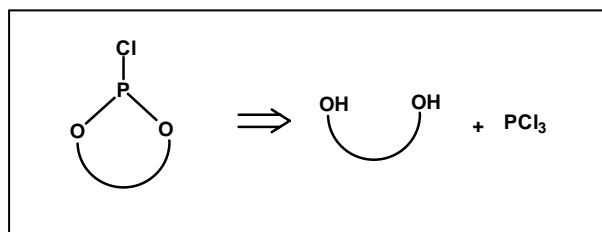
Esquema 3-2: Ligandos derivados del ácido tartárico.

El **Esquema 3-3** muestra la desconexión fundamental en la síntesis de todos los ligandos preparados. Como se puede observar todos los difosfitos se han obtenido por reacción de un diol y la correspondiente biarildioxiclorofosfina comúnmente denominadas clorofosfitos.



Esquema 3-3: Representación genérica de la síntesis de los difosfitos.

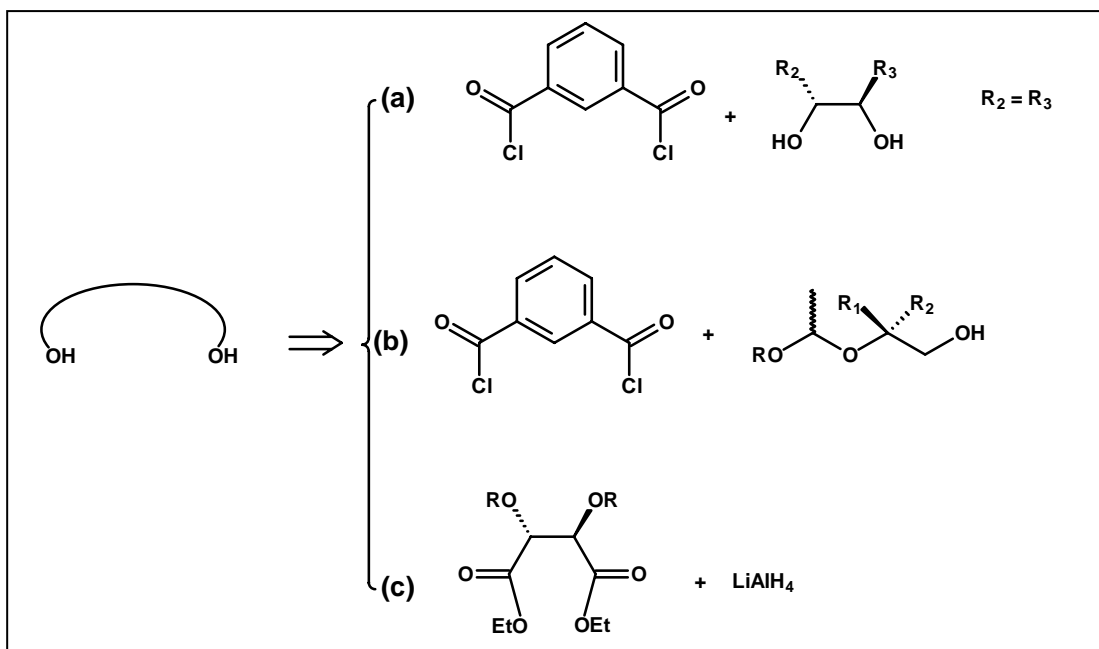
Las biarildioxiclorofosfinas se obtienen por reacción del biarilo correspondiente con tricloruro de fósforo, **Esquema 3-4**. Los dos isómeros del binaftol son comerciales, pero los otros biarilos deben ser sintetizados tal como se describe posteriormente.



Esquema 3-4: Representación genérica de la síntesis de las biarildioxoclorofosfinas.

Los dioles utilizados en este trabajo, se han sintetizado a través de tres rutas bien diferenciadas, **Esquema 3-5**. La primera ruta (**a**), consiste en esterificar el cloruro del ácido isoftálico con un diol con simetría C_2 . Esta ruta se ha utilizado en la síntesis de los

dihidroxiésteres [12] y [18] correspondientes a los ligandos [13], [14] y [19]. La segunda ruta (b), es también una esterificación con el cloruro de ácido isoftálico pero el diol, que en este caso no es simétrico, debe ser previamente protegido para dirigir la reacción hacia la formación de los dihidroxiésteres deseados [4], [10] y [23], que se han empleado en la síntesis de los ligandos [5], [6], [24] y [25].



Esquema 3-5: Rutas sintéticas para la síntesis de los dihidroxiésteres. Los R_1 , R_2 y R_3 en relación al Esquema 3-1.

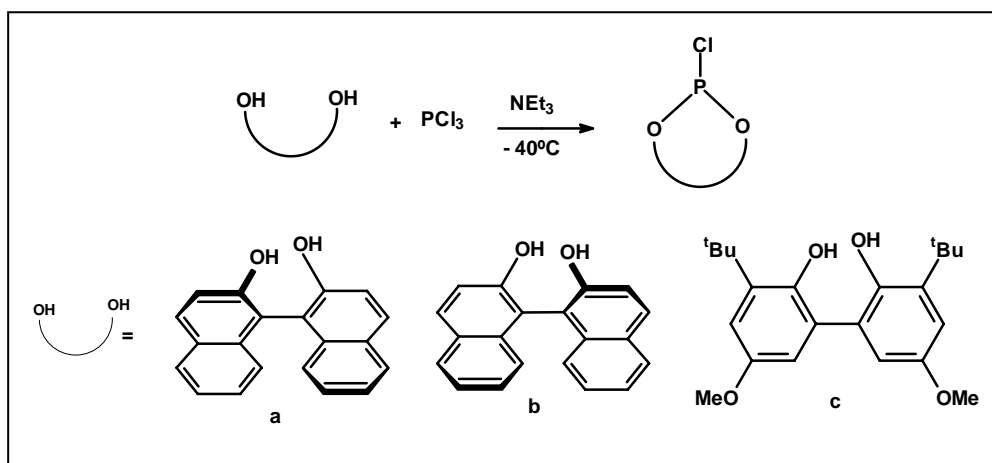
La tercera ruta (c), se ha empleado en la síntesis de los dioles [39] y [40] utilizados en la síntesis de los ligandos [41] y [42] respectivamente. Esta ruta es una de las más clásicas en la síntesis de ligandos quirales, ya que fue empleada por Kagan en la síntesis de la DIOP.² Consiste en la reducción del acetal ($R = \frac{1}{2} \text{CMe}_2$) o éter metílico ($R = \text{Me}$) del tartrato de etilo.

3.1.2-Síntesis de las biarildioxoclorofosfinas

Como se ha comentado anteriormente, la síntesis de las biarildioxoclorofosfinas se realiza mediante la reacción entre un dihidroxibiarilo y el tricloruro de fósforo, tal como se detalla en el Esquema 3-6. Para ello se hace reaccionar a -40°C cantidades de PCl_3 , NEt_3 y el biarilo correspondiente en las proporciones 10/2/1 respectivamente.³

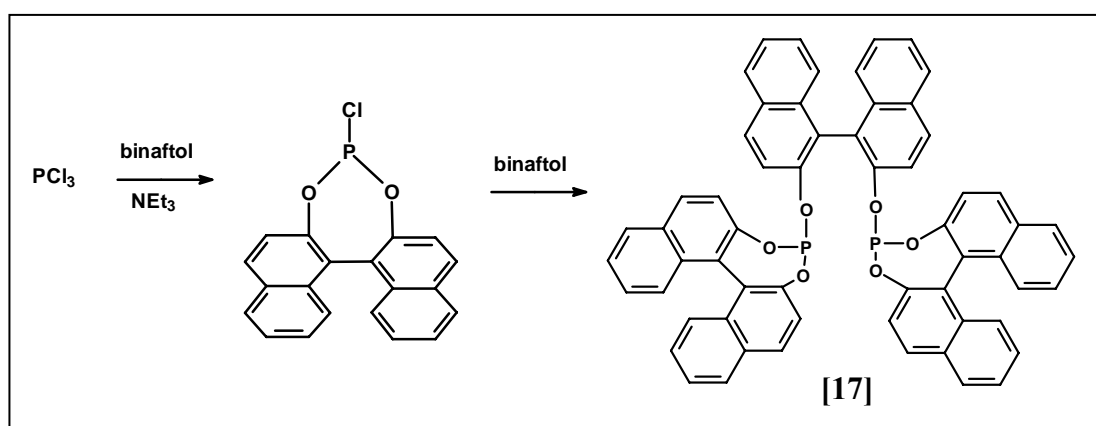
² H.B. Kagan, T.P. Dang, *J.Am.Chem.Soc.*, **1972**, *94*, 6429.

³ Z. Freixa, *Tesis doctoral*, **2000**, Universidad Autónoma de Barcelona.



Esquema 3-6: Síntesis de las biarildioxoclorofosfinas.

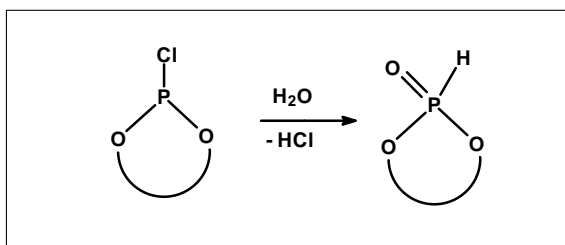
Es necesario adicionar lentamente la disolución de biarilo y de NEt_3 sobre un exceso de PCl_3 . Si se realiza la síntesis en defecto de PCl_3 (por ejemplo, en una relación $\text{PCl}_3 < 10$ o añadiendo los reactivos en orden inverso), la biarildioxoclorofosfina formada reacciona con el diol no reaccionado para formar un difosfito no deseado que contiene el mismo fragmento biarilo en el fosfito y en el puente. Por ejemplo en el caso del binaftol, se obtiene el producto [17] de acuerdo con el Esquema 3-7, que muestra una señal característica en el espectro de RMN de ^{31}P a 128 ppm. Con este procedimiento se obtienen rendimientos entre un 75 y 90 % de biarilclorofosfina. Como se ha comentado anteriormente los biarilos **a** y **b** son comerciales pero el **c** debe sintetizarse, tal como se indicará posteriormente.



Esquema 3-7

Dado que los clorofosfitos son productos muy sensibles a la hidrólisis, un factor crucial para su síntesis y manipulación es trabajar en estricta ausencia de humedad. Por ello, la síntesis debe realizarse mediante técnicas de atmósfera inerte y es necesario eliminar la humedad de los disolventes y reactivos. En especial, los dioles que suelen ser muy

higroscópicos y con los que es necesario eliminar el agua mediante destilación azeotrópica con tolueno inmediatamente antes de la reacción, tal como se describe en la parte experimental. Además todo el material de vidrio y cánulas deben secarse 24 horas en la estufa a una temperatura superior a 130°C. Si no se toman estas precauciones, el producto de reacción aparece siempre contaminado en mayor o menor grado por el producto de hidrólisis correspondiente, **Esquema 3-8**.

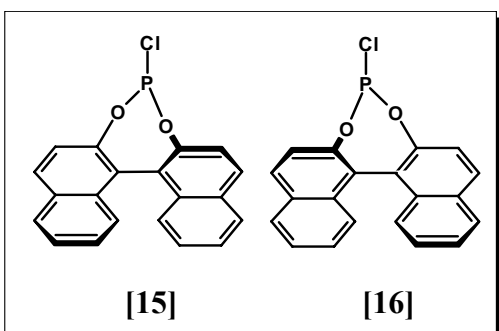


Esquema 3-8

Los productos de hidrólisis son fácilmente reconocibles en el espectro de RMN de ^{31}P de los productos, ya que además de la señal del clorofosfito entre 160 y 180 ppm, aparece otra entre 5 y 15 ppm que corresponde a la especie hidrolizada. En el espectro de RMN de ^1H , es además visible también la señal del H unido al P, centrada a 7 ppm aproximadamente y con una $J_{\text{P-H}}$ entre 490 y 790 Hz.

Seguidamente se comenta la síntesis de las biarildioxoclorofosfinas [15], [16], [32] y [29].

3.1.2.1-Síntesis de (*S*) ó (*R*)-1,1'-binaftil-2,2'-dioxoclorofosfina [15] y [16]



Con el procedimiento general descrito anteriormente, se obtienen las biarildioxoclorofosfinas [15] y [16] con un rendimiento del 78 %. El producto de hidrólisis es reconocible por sus espectros de RMN de ^{31}P y de ^1H , **Figura 3-1**. En el espectro de RMN de ^{31}P si no se trabaja en condiciones estrictamente anhidras, se

observa una señal a 14.7 ppm y la señal de la biarildioxoclorofosfina a 179.2 ppm. En el espectro de RMN de ^1H se ve la señal del H unido al P a 7.3 ppm, con una $J_{\text{P-H}} = 730\text{Hz}$.

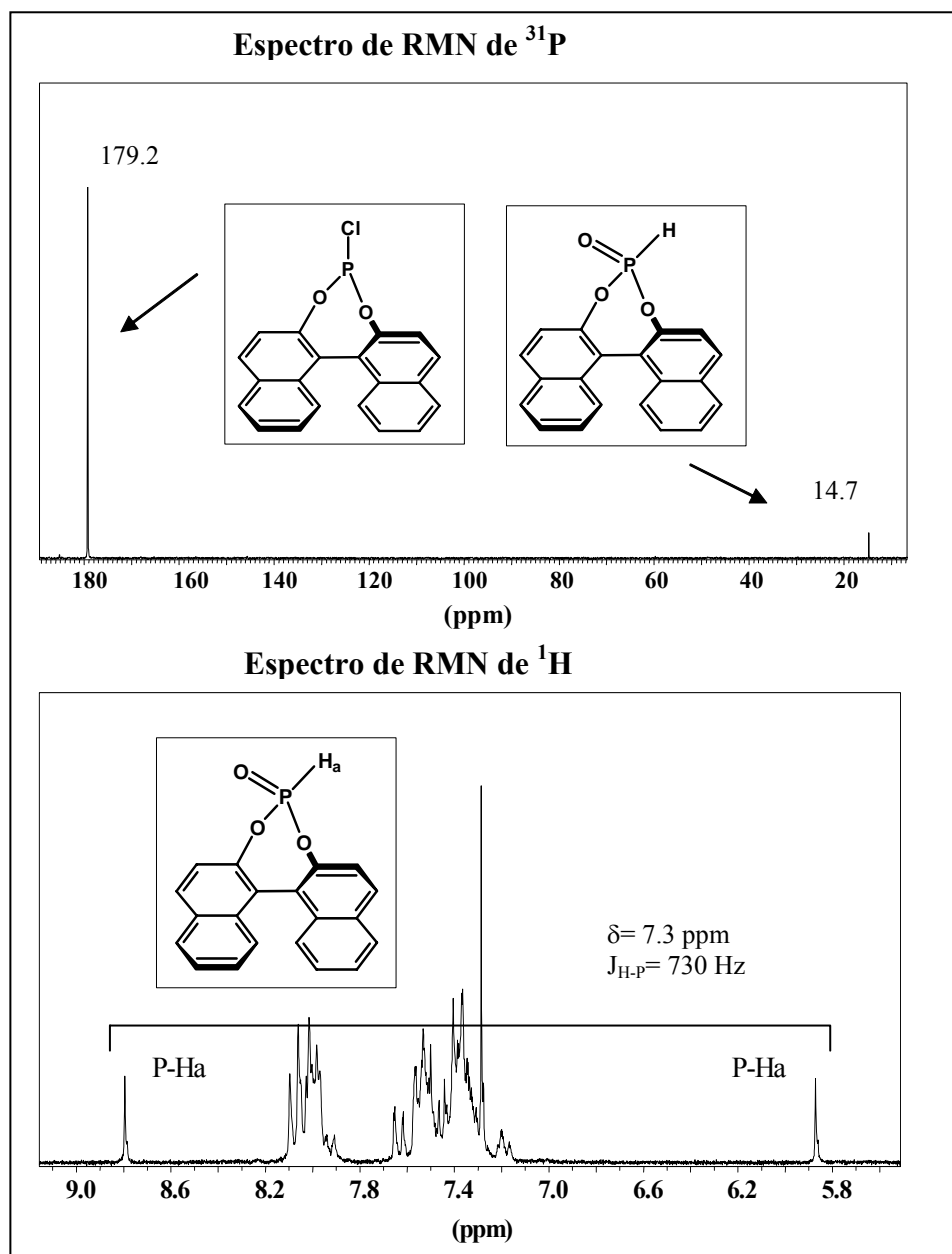
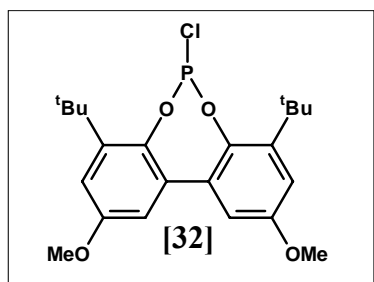


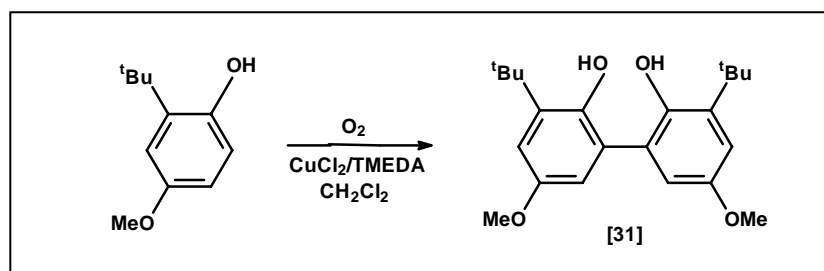
Figura 3-1: Espectros de RMN de ^{31}P y de ^1H de un crudo de reacción en la síntesis de la biarildioxoclorofosfina [15] donde se aprecia la presencia de hidrólisis.

3.1.2.2-Síntesis de 1,1'-bifenil-3,3'-ditertbutil-5,5'-dimetoxi-2,2'-dioxoclorofosfina [32]



Para la síntesis de esta biarildioxoclorofosfina, es necesario en primer lugar sintetizar el bifenol de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía,⁴ que se ha modificado ligeramente. El producto se obtiene mediante la oxidación catalítica del 3-tert-butil-4-hidroxianisol con O_2 , **Esquema 3-9**.

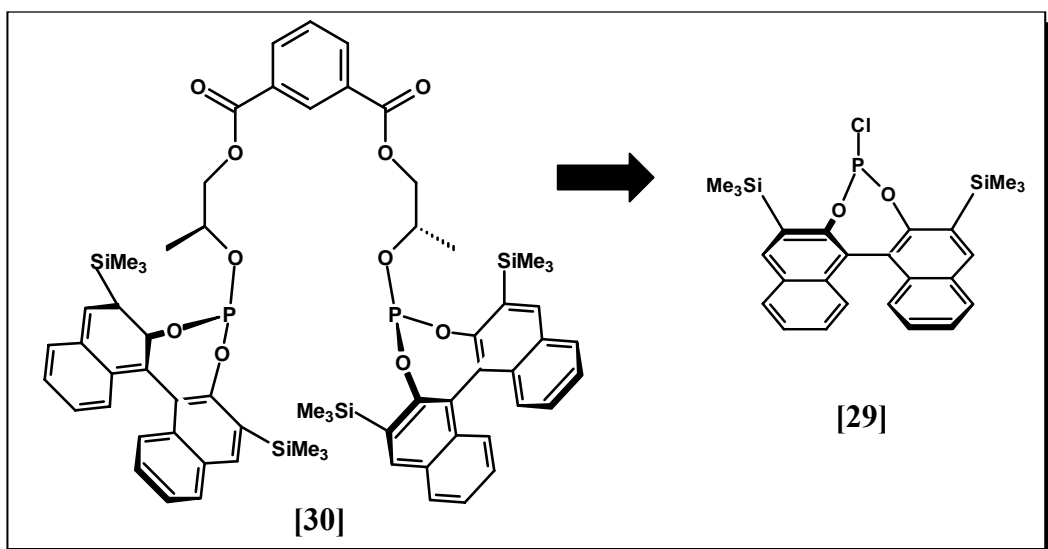
⁴ a) T. Jongsma, M. Fossen, G. Challa, P.W.N.M. van Leeuwen, *J.Mol.Cat.*, **1993**, 83, 17. b) M. Nakajima, I. Miyoshi, K. Kanayama, S. Hashimoto, *J.Org.Chem.*, **1999**, 64, 2264.



Esquema 3-9: síntesis de 6,6'-diterbutil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bisfenol

Una vez obtenido el bisfenol [31], la síntesis de la biarildioxoclorofosfina [32] se realiza por el mismo procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose un rendimiento del 80%. En el espectro de RMN de ^{31}P , al igual que sucedía con los clorofosfitos [15] y [16], el producto [32] puede aparecer contaminado por el producto de hidrólisis que aparece una señal a 11.9 ppm, además de la señal del clorofosfito a 173.5 ppm. El producto de hidrólisis muestra también en el espectro de RMN de ^1H la señal del H unido al P centrada a 6.9 ppm, con una $J_{\text{P-H}} = 727 \text{ Hz}$, **Figura 3-2**.

3.1.2.3- Intento de síntesis de (*R*)-1,1'-binaftil-3,3-trimetilsilil-2,2-dioxoclorofosfina [29]



Se ha intentado la síntesis del binaftol con un grupo SiMe_3 en la posición orto [28], para obtener el ligando (*R*)- $\text{Me}_2\text{ftabinfosil}$ [30]. A pesar de que el binaftol [28] es un producto descrito, no ha sido posible obtenerlo por ninguna de las tres rutas que se describen brevemente a continuación. La primera ruta que es la más comúnmente utilizada para la obtención de [28] se muestra en el **Esquema 3-10**.⁵

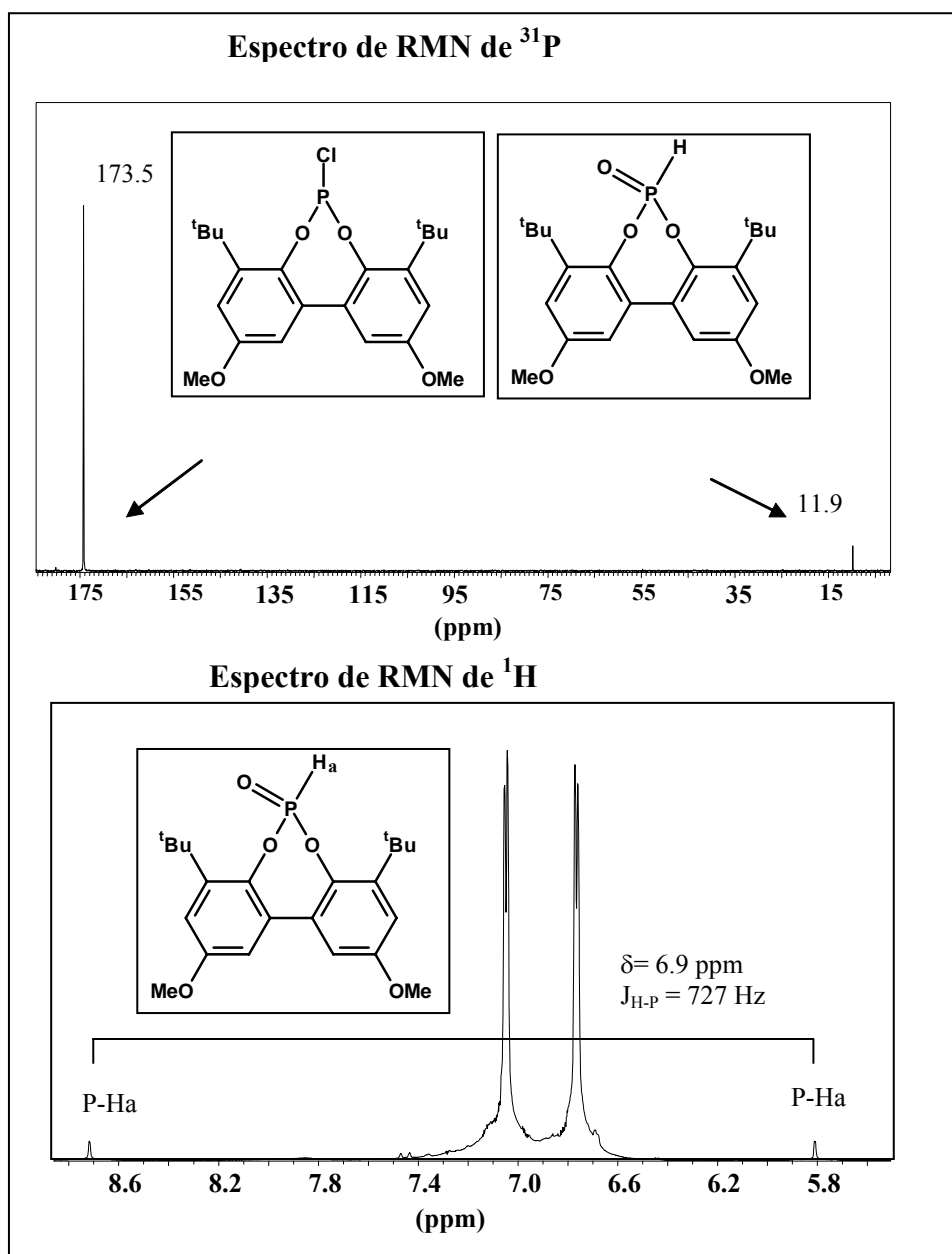
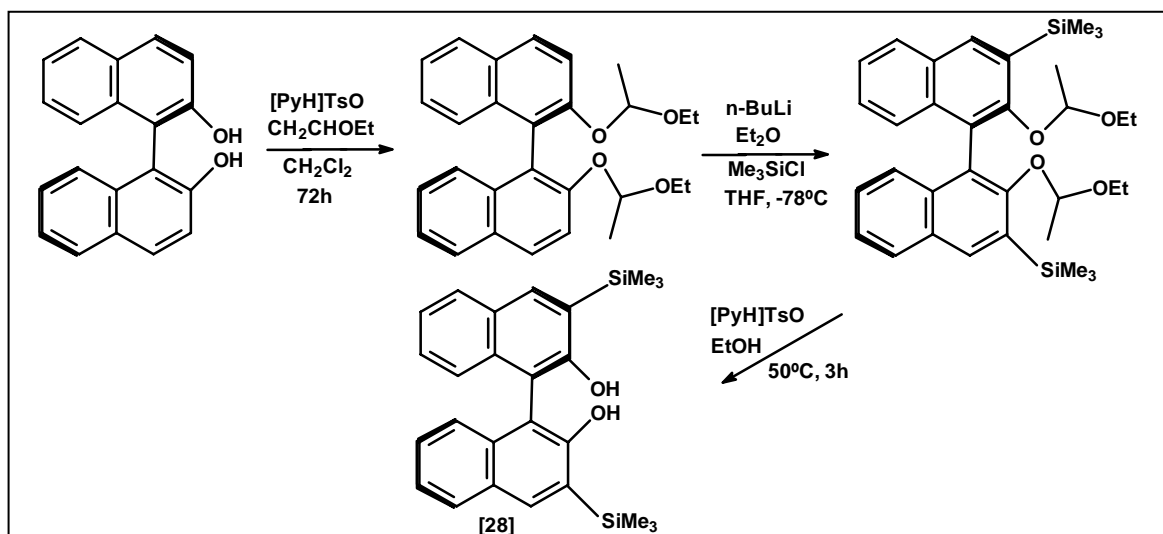


Figura 3-2: Espectros de RMN de ^{31}P y de ^1H de un crudo de reacción en la síntesis de la biarildioxoclorofosfina [32] donde se aprecia la presencia de hidrólisis.

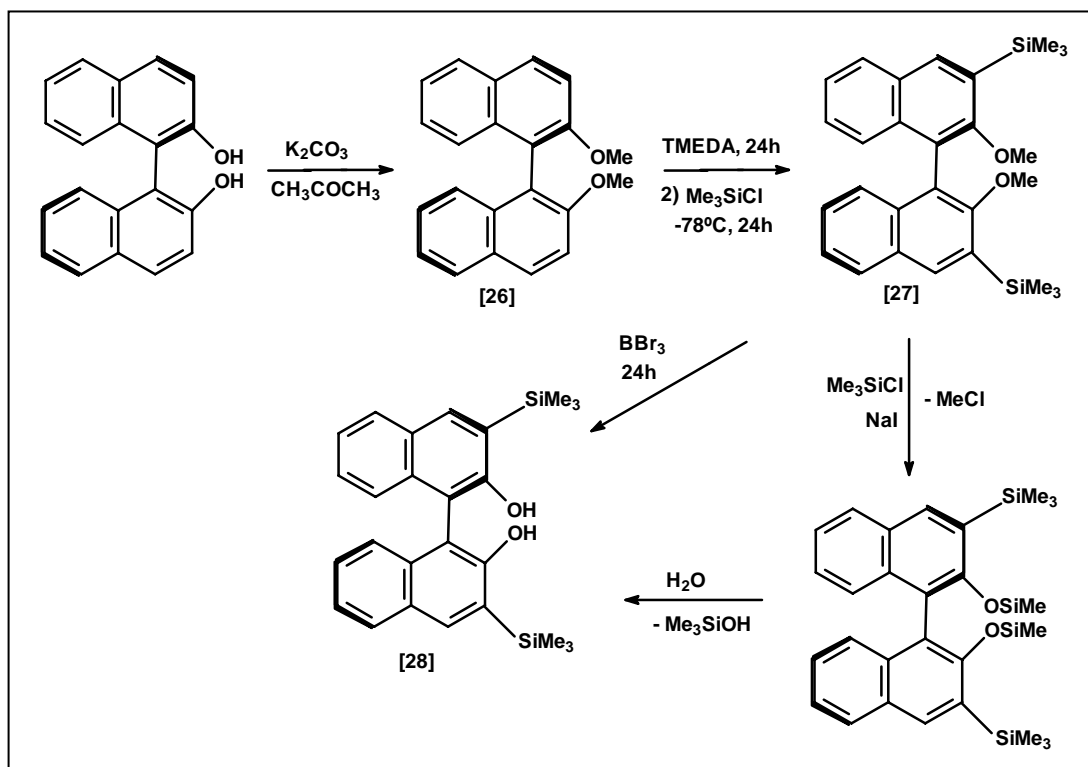
Se intentó reproducir esta ruta, pero en el primer paso de protección del diol con etilviniléter, el rendimiento fue muy bajo. Se intentó entonces optimizar la reacción variando varios parámetros como disolventes y temperatura de reacción, pero no mejoró el rendimiento. En el procedimiento descrito para esta síntesis se indica que es necesario purificar mediante cromatografía preparativa, todos los productos intermedios. A causa de estos inconvenientes se intentó una segunda ruta que se muestra en el **Esquema 3-11**.

⁵ G.J.H. Buisman, L.A. van der Veen, A. Klootwijk, W.G. J. de Lange, P.C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, D. Vogt, *Organometallics*, **1997**, *16*, 2929.

Mediante esta segunda ruta,⁶ tampoco fue posible la obtención del binaftol [28], debido a los problemas que se presentaron en la última etapa de desprotección del producto [27].



Esquema 3-10: Primera ruta sintética ensayada para la obtención de [28].



Esquema 3-11: Segunda y tercera rutas sintéticas ensayadas para la obtención de [28].

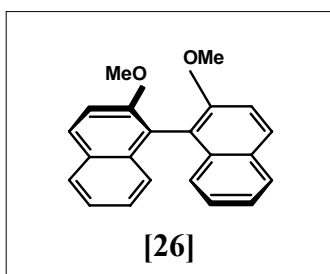
Así al usar BBr_3 como reactivo de desprotección, se obtuvo el binaftol con un solo grupo SiMe_3 en una de las posiciones orto; a pesar de que existen referencias en la bibliografía. La protección del binaftol descrita para esta ruta,⁷ para obtener el producto [26] es muy eficiente y también la sililación para obtener el producto [27]. Aún así, se comentará a

⁶ P. Wipf, Jae-Kyu Jung, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6319.

continuación la síntesis del compuesto [26] y [27] aunque no se haya obtenido el compuesto [28].

Finalmente se ensayó una tercera ruta que se muestra también en el **Esquema 3-11**, en la que la desprotección se lleva a cabo mediante NaI,⁸ pero por esta vía se obtiene el binaftol de partida y no el producto [28]. La tercera ruta se escogió conociendo que para el anisol (PhOMe) en proporciones 1/2/2 (PhOMe/SiMe₃Cl/NaI), 48 horas de reacción y 82°C se obtenía un 100% de fenol (PhOH) pero los grupos SiMe₃ de la posición orto del producto [27] no se mantienen en estas condiciones de reacción, produciéndose la desprotección y obteniendo el binaftol de partida.

3.1.2.3.1 -Síntesis de (*R*)-2,2-dimetoxi-1,1-dinaftil [26]



La síntesis de [26] se ha realizado según el procedimiento descrito en la bibliografía.⁶ Una suspensión de (*R*)-1,1-bi-2-naftol se refluje en acetona con carbonato de potasio y ioduro de metilo para obtener el producto con un rendimiento del 98 %. Mediante el empleo de técnicas bidimensionales y de simulación de los

protones aromáticos del espectro de RMN, se han podido asignar todas las señales del espectro de ¹H y ¹³C. La **Figura 3-3**, muestra la simulación de la región aromática con las constantes recogidas en la **tabla 3-1**.

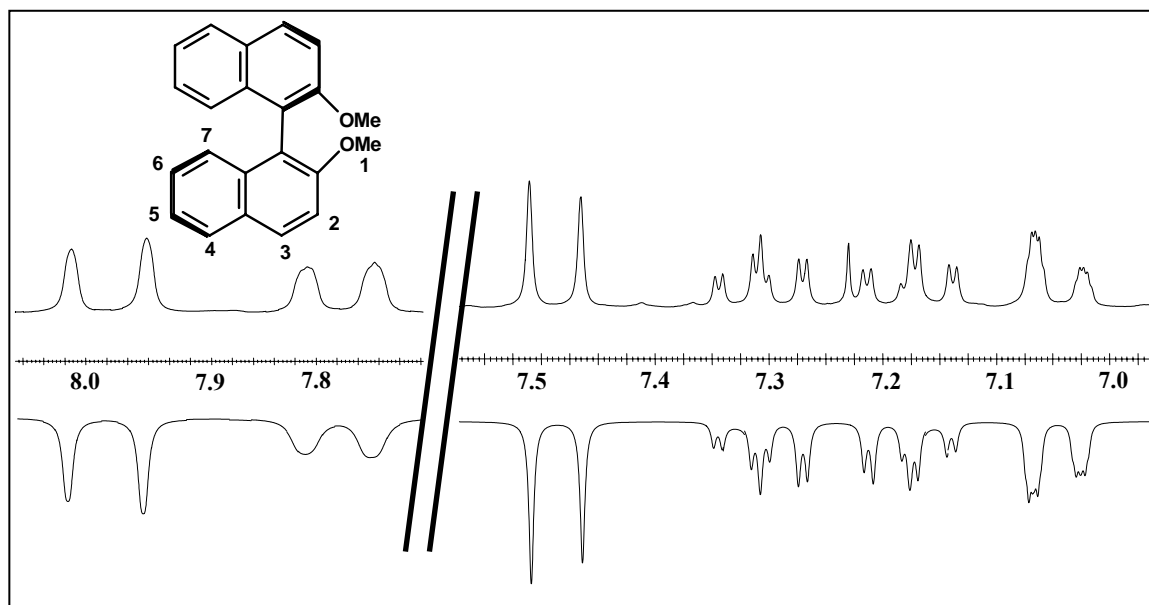


Figura 3-3: Espectro de RMN de ¹H de la zona aromática, experimental (parte superior) y simulado (parte inferior), del compuesto [26], simulado con los datos de la **tabla 3-1**.

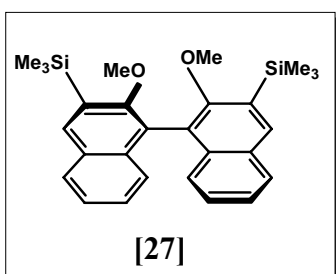
⁷ K.B. Simonsen, K.V. Gothelf, K.A. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7536.

⁸ G.A. Olah, S.C. Narang., B.G.B. Gupta, R.Malhotra, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44* (8), 1247.

Tabla 3-1: Datos para la simulación del espectro del compuesto [26].

	δ (ppm)	J (Hz)
H2	7.46	$^3J_{H2-H3} = 9.0$
H3	7.98	$^3J_{H3-H2} = 9.0, ^4J_{H3-H4} = 0.5$
H4	7.10	$^4J_{H4-H3} = 0.5, ^3J_{H4-H5} = 8.5, ^4J_{H4-H6} = 1.4, ^5J_{H4-H7} = 0.7$
H5	7.31	$^3J_{H5-H4} = 8.5, ^3J_{H5-H6} = 6.6, ^3J_{H5-H7} = 1.4$
H6	7.21	$^4J_{H6-H4} = 1.4, ^3J_{H6-H5} = 6.6, ^3J_{H6-H7} = 8.0$
H7	7.86	$^5J_{H7-H4} = 0.7, ^3J_{H7-H5} = 1.4, ^3J_{H7-H6} = 8.0$

3.1.2.3.2 -Síntesis de (*R*)-2,2-dimetoxi-3,3-ditrimetilsilano-1,1-dinaftil [27]

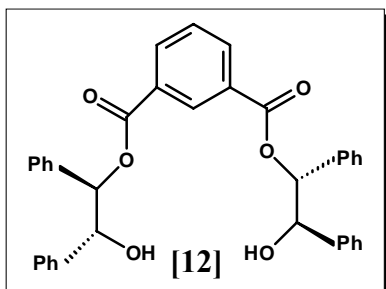


La litiación y posterior sililación del compuesto [26] se ha realizado según el procedimiento descrito.⁶ A una solución de TMEDA disuelto en éter, se le añade *n*-BuLi y se deja 1 hora en agitación. Seguidamente se añade el diol protegido [26] y se deja reaccionar 24 horas, la solución resultante se enfría a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se le añade ClMe_3Si y se deja en agitación durante 24 horas más. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa en columna de sílica para obtenerse el producto [27] con un rendimiento del 60 %.

3.1.3-Síntesis de los dioles

Como se ha comentado en la descripción general de las síntesis, para la preparación de los dioles utilizados en este trabajo, existen tres rutas bien diferenciadas según el diol que se quiera sintetizar, como se recoge en el **Esquema 3-5**. Se describen a continuación los aspectos esenciales de la síntesis de los dioles [4], [12], [23], [39], [40] y [18], empezando por los dioles con simetría C_2 .

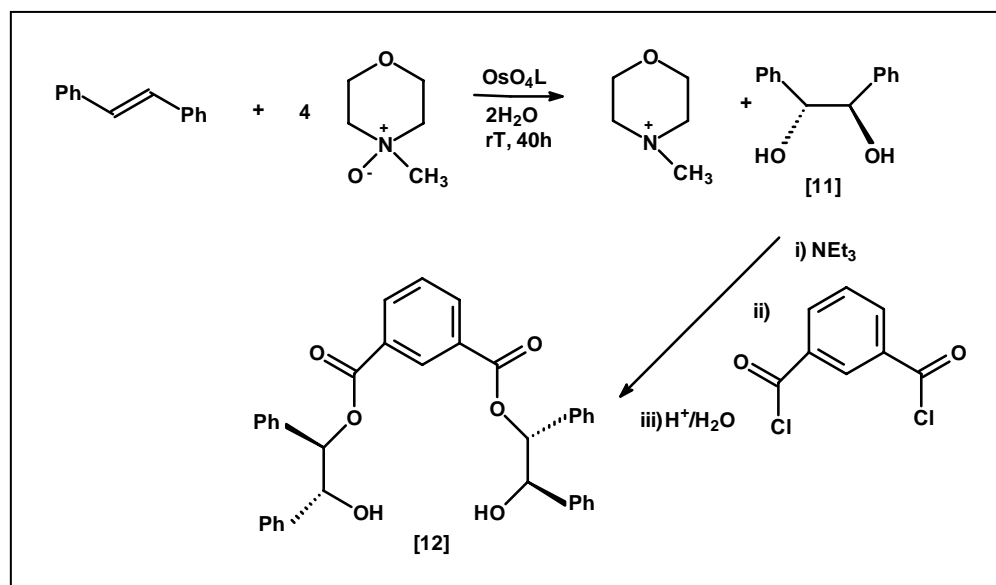
3.1.3.1-Síntesis de isoftalato de (*2R*)-(*3R*)-2-hidroxi-2,3-difeniletilo [12]



La ruta seguida para la obtención del dihidroxiéster [12] es la indicada como (a) en el **Esquema 3-5** y en principio sintéticamente es la más simple dado que se emplea como diol el (*R,R*)-1,2-dihidroxi-1,2-difeniletilo [11], que tiene simetría C_2 , **Esquema 3-12**. Se puede llevar a cabo la reacción

de este diol con el cloruro de ácido isoftálico en presencia de una base. Sin embargo, la obtención y purificación del dihidroxiéster [12] ha sido especialmente complicada. El bajo

carácter nucleófilo del alcoholato requiere el empleo de un gran exceso de este reactivo. Este exceso ayuda también a prevenir la formación de poliésteres (la reacción con el segundo alcohol). Desafortunadamente, en estas condiciones la separación del exceso de diol del dihidroxiéster es difícil. Se han ensayado diferentes combinaciones de disolventes (tolueno, THF), bases (NEt_3 , BuLi) y relaciones diversas diol/cloruro del ácido isoftálico/base. Finalmente, las mejores condiciones de reacción encontradas fueron usar NEt_3 como base, tolueno como disolvente y las proporciones diol/cloruro del ácido isoftálico/base (5/1/10).



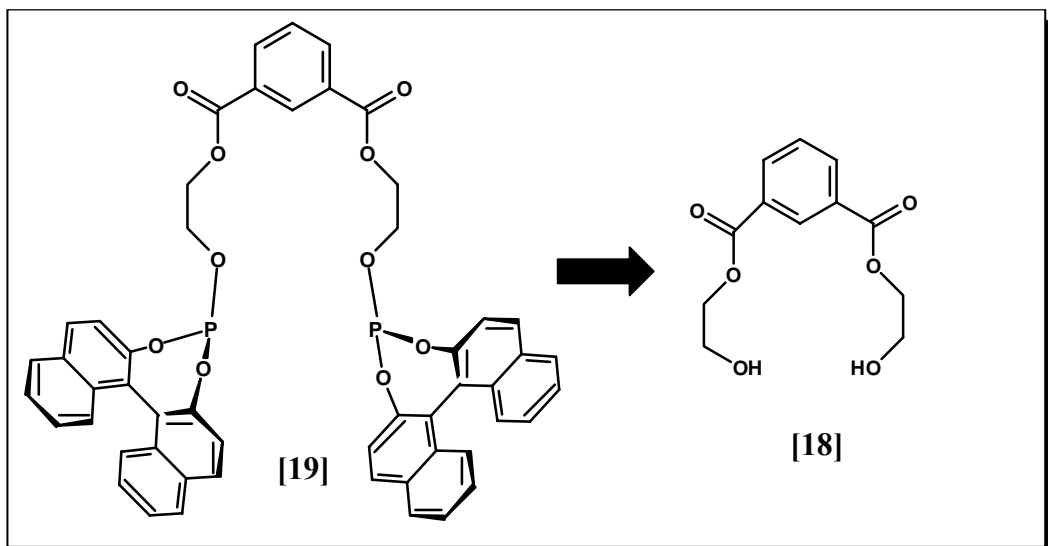
Esquema 3-12: Síntesis del dihidroxiéster [12]

La purificación del producto [12] se lleva a cabo mediante dos recristalizaciones en tolueno. De este modo se consigue la separación de la mayor parte del diol [11] no reaccionado, más insoluble en este disolvente. Finalmente, el dihidroxiéster [12] se separa del resto de diol [11] y del producto de monoesterificación [35] (ver códigos y abreviación de los productos), mediante una columna cromatográfica en sílica, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/tolueno (1/2.5), ($R_{f[11]} = 0.42$, $R_{f[12]} = 0.63$, $R_{f[35]} = 0.87$). El rendimiento de la reacción es del 66 %.

Previamente a la síntesis del dihidroxiéster [12] fue necesario sintetizar el diol [11]. Aunque este reactivo es comercial, resulta significativamente más económico prepararlo según el procedimiento descrito en la bibliografía,⁹ en el que se han incluido algunas ligeras modificaciones. Este procedimiento consiste en la dihidroxilación asimétrica del *trans*-estilbeno, Esquema 3-12, catalizada por OsO_4 y el ligando quiral $\text{L} = (\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$, siendo el agente oxidante es el 1-óxido de 4-metilmorfolina. De esta forma se obtiene el producto [11] con un rendimiento del 96 % y un exceso enantiomérico del 99 %.

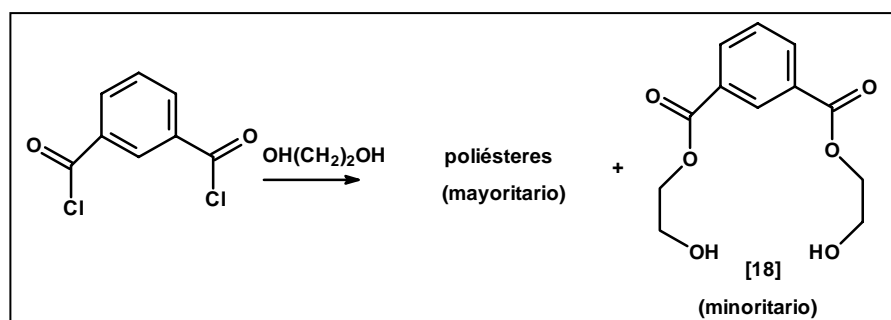
⁹ Z. M. Wang, K. Barry Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 8302.

3.1.3.2-Intento de síntesis de isoftalato de hidroxietilo [18]



Se ha intentado la síntesis del dihidroxiéster [18] mediante diferentes estrategias. En primer lugar se ensayó la esterificación del cloruro del ácido isoftálico con etilenglicol.¹⁰ La reacción produce poliésteres cuando se lleva a cabo a baja relación molar diol/cloruro de ácido. Cuando se empleó un exceso de etilenglicol no fue posible la separación del producto en la mezcla de reacción.

Los intentos de destilación condujeron a la obtención de poliésteres, **Esquema 3-13**. La dificultad en la obtención del dihidroxiéster [18] se debe posiblemente al hecho de que los alcoholes de esta molécula són más reactivos que los del etilenglicol.³ Por tanto, la formación de poliésteres está favorecida incluso en exceso de diol.

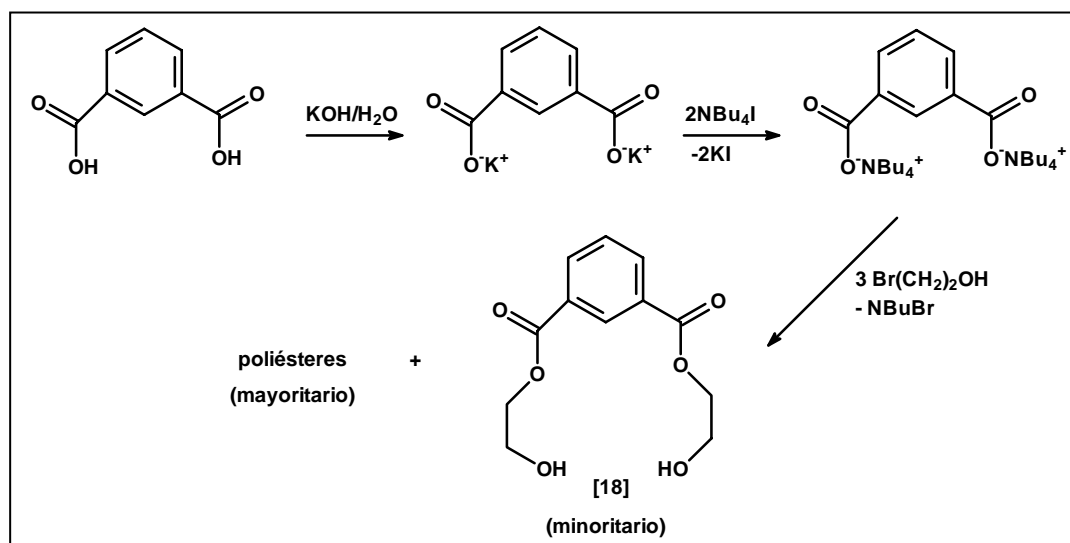


Esquema 3-13: Intento de síntesis del dihidroxiéster [18] a partir del cloruro de ácido.

Se ensayó también la reacción del isoftalato de potasio con 2-bromoetanol en diferentes disolventes y con NBu_4I , pero también en este caso se obtuvieron polímeros y un muy bajo rendimiento del dihidroxiéster [18], **Esquema 3-14**. No está clara la razón por la cual en estas condiciones de reacción se favorece la obtención de polímeros, pero debe tener

¹⁰ S. G. Hovenkamp, *J. Polym. Sci.*, Part A-1, **1971**, 9, 3617.

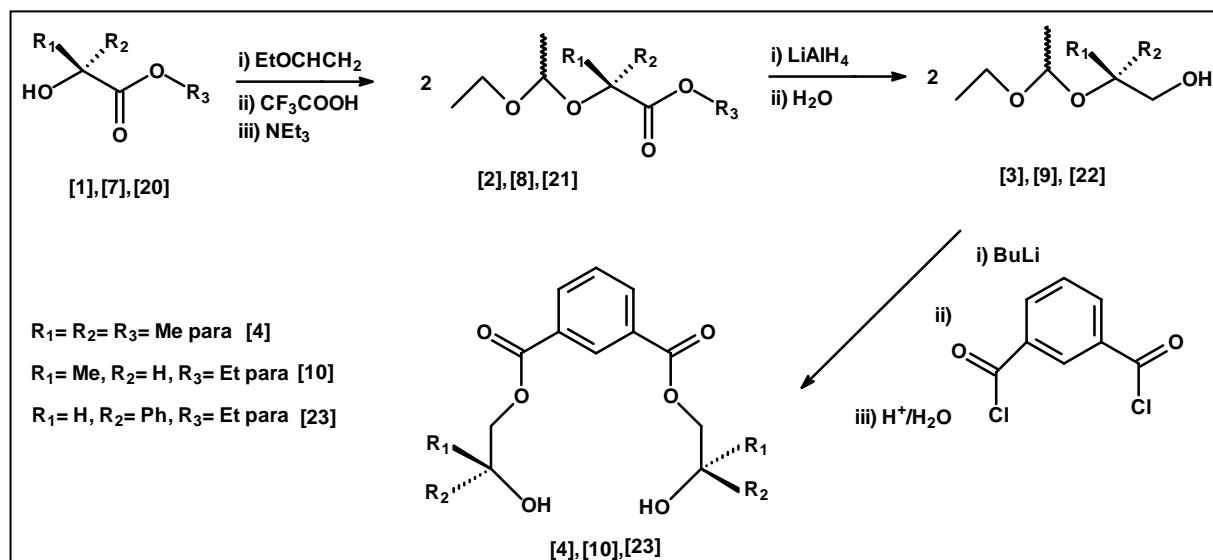
su origen en la transesterificación entre dos moléculas de dihidroxiéster. De hecho este procedimiento se emplea en la preparación de algunos poliésteres.¹¹



Esquema 3-14: Intento de síntesis del dihidroxiéster [18] a partir de la sal del ácido.

3.1.3.3- Síntesis de dihidroxiésteres de dioles C₁: [4], [10], y [23]

La ruta seguida para la obtención de los dihidroxiésteres [4], [10], y [23] es la indicada como (b) en el Esquema 3-5. Consiste en una esterificación del cloruro de ácido isoftálico con un diol no simétrico que puede conducir a dos productos de reacción. Para dirigir la reacción hacia el producto deseado, es necesario proteger uno de los alcoholes y esto se consigue en tres etapas; se parte en los tres casos del hidroxíéster [1], [7], y [20], como se muestra en el Esquema 3-15.

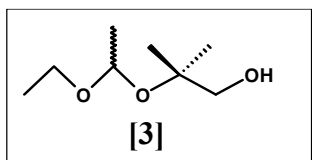


Esquema 3-15: Ruta sintética para la obtención de los dihidroxiésteres [4], [10] y [23]

¹¹ J. Otton, S. Ratton, *J. Polym. Sci., Part A*, **1991**, 29 (3), 377.

Se describen a continuación las etapas que conducen los dihidroxiesteres [4] y [23], así como los productos intermedios aislados. La síntesis del dihidroxiester [10], fue descrita en la tesis de Zoraida Freixa.³

3.1.3.3.1-Síntesis de 2-(1-etoxietoxi)-2-metilpropan-1-ol [3]



Este producto se ha sintetizado en dos etapas a partir de 2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo [1], mediante un procedimiento modificado respecto al descrito, en la bibliografía.¹²

En primer lugar se ha protegido el alcohol por reacción con etilvinileter, en una reacción catalizada por el ácido trifluoroacético. Se obtiene así el 2-(1-etoxi-etoxi)-2-metilpropanoato de metilo [2]. El producto [2] se reduce con LiAlH_4 en éter etílico. La hidrólisis posterior conduce al alcohol [3], tal como se puede observar en el **Esquema 3-15**. El rendimiento de la reacción es prácticamente cuantitativo. El alcohol [3] se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros. En el espectro de RMN de ^1H , **Figura 3-4**, se puede observar que los dos metilos geminales son diastereotópicos y aparecen como dos singuletes, tanto en la especie [2] como en la [3].

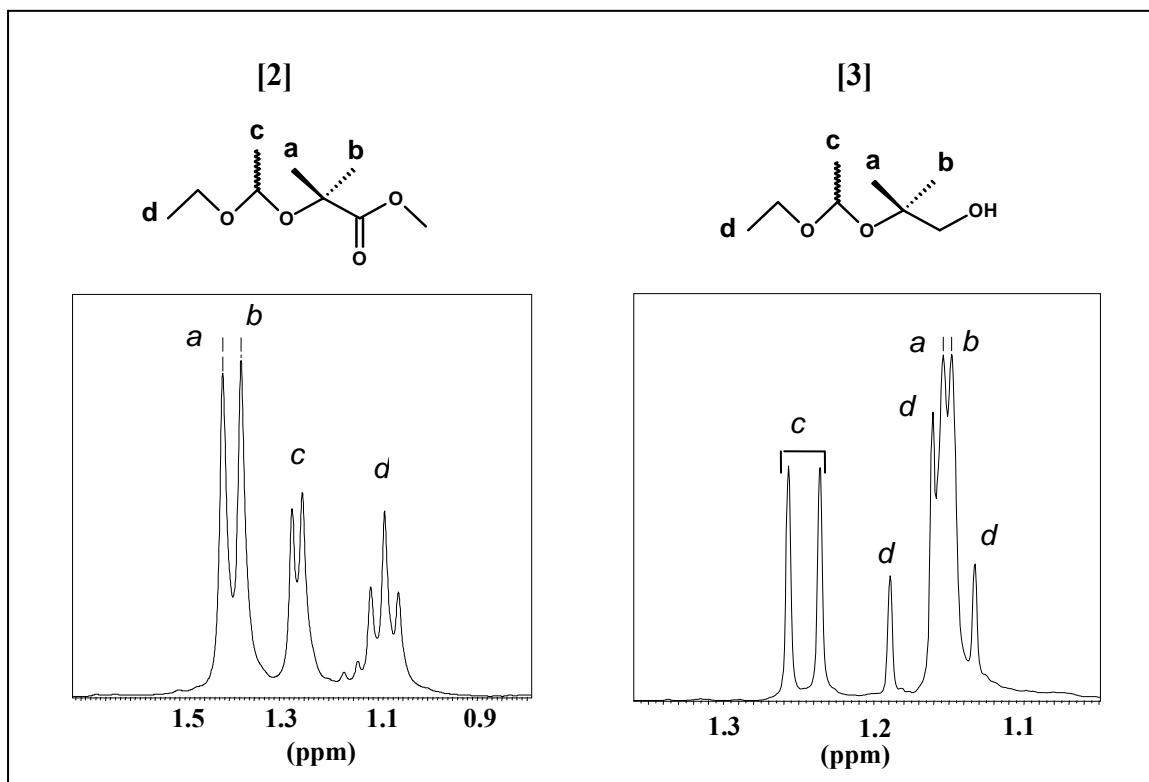
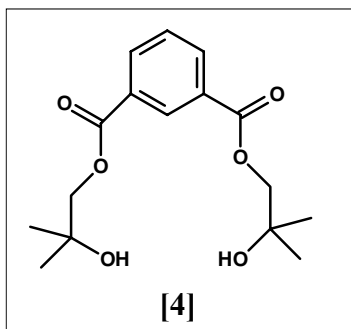


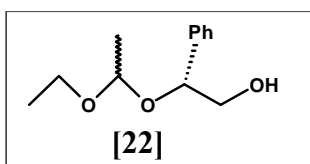
Figura 3-4: Zona de metilos de los espectros de RMN de ^1H de los productos [2] y [3]

3.1.3.3.2-Síntesis de isoftalato de 2-hidroxi-2-metilpropilo [4]



La obtención del dihidroxiéster [4] se ha realizado siguiendo un procedimiento apropiado para la obtención de ésteres en presencia de grupos funcionales sensibles a medios ácidos,¹³ ya que los acetales descomponen en presencia de agua y de cantidades catalíticas de ácido. Este procedimiento se ha modificado para conseguir en una sola etapa la esterificación y la

posterior desprotección del alcohol. En la etapa de esterificación es muy importante conseguir condiciones anhidras en el medio de reacción; para ello los disolventes deben estar recientemente destilados y desgasados y la reacción debe realizarse en atmósfera inerte. El método consiste en convertir el alcohol en el correspondiente alcoholato de litio por reacción con el *n*-BuLi y reacción posterior con el cloruro del ácido isoftálico en cantidades estequiométricas. La reacción transcurre en medio básico o neutro, evitándose la desprotección del alcohol que daría lugar a mezclas de ésteres. Una vez formado el éster se hidroliza el acetal mediante la reacción con una disolución acuosa de ácido clorhídrico, tal como se indica en el **Esquema 3-15**. Mediante este procedimiento se obtiene el dihidroxiéster [4] en forma de aceite naranja rojizo con un rendimiento del 96 %. El producto no pudo ser recristalizado, pero se purificó mediante destilación al vacío con un horno de bolas, obteniéndose así un aceite naranja claro, analíticamente puro.

3.1.3.3.3- Síntesis de (2*R*)-(1-etoxietoxi)-2-feniletan-1-ol [22]

Este producto se ha sintetizado en dos etapas a partir de (*R*)-mandelato de etilo [20].¹² Se protege el alcohol con etilvinileter y catalizado por ácido trifluoroacético y se obtiene el compuesto [21],

que se reduce con LiAlH₄ en eter etílico. Finalmente se hidroliza para obtener el alcohol [22] con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

Los productos [21] y [22] se obtienen como una mezcla de diastereoisómeros y si bien una vez se desprotege el alcohol la reacción conduce al dihidroxiéster ópticamente puro. En el espectro de RMN de ¹H de estos productos, **Figura 3-5**, se pueden observar claramente los dos cuádrupletes del protón metínico.

¹² K. Hinzter, B. Koppenhoefer, V. Schuring, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3850.

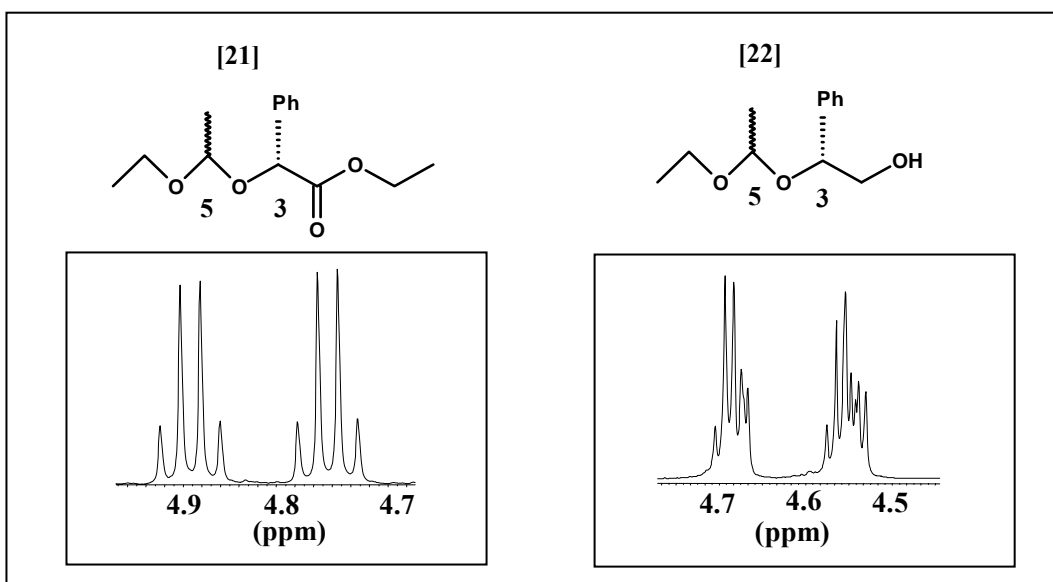
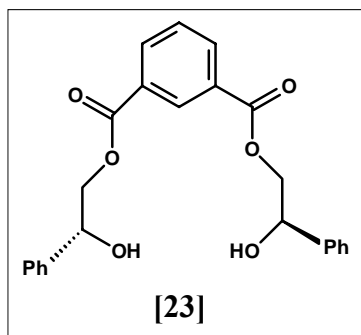


Figura 3-5: Evolución de los espectros de RMN de ¹H, de los productos [21] y [22].

En el producto [22], el protón metínico 5 se acopla también con con el protón metínico 3 de tal modo que observamos dos dobles cuadrupletes. Esta diferencia quizás pueda ser debida a la formación de algún puente de hidrógeno en el producto [22].

3.1.3.3.4- Síntesis de isoftalato de (2*R*)-2-hidroxi-2-feniletilo [23]



La obtención del dihidroxiéster [23] se ha realizado de forma análoga a la descrita previamente para [4].¹³ El producto se purifica recristalizándolo en acetato de etilo/hexano, obteniéndose así un sólido blanco con un rendimiento del 82%. Los protones metilénicos son diastereotópicos y aparecen en el espectro de RMN de ¹H en forma de multiplete.

Para determinar sus desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento en el espectro de RMN de ¹H, se ha realizado la simulación que se muestra en la Figura 3-6, la tabla 3-2 recoge los parámetros empleados en la simulación.

Tabla 3-2: Datos para la simulación del espectro del compuesto [23].

	δ (ppm)	J(Hz)
CHaHb	4.42	³ J _{CHaHbCH} = 3.0, ² J _{CHaHb} = 11.4
CHaHb	4.50	³ J _{CHaHbCH} = 8.1, ² J _{CHaHb} = 11.4
CH	5.10	³ J _{CHaHbCH} = 3.0, ³ J _{CHaHbCH} = 8.1

¹³ E.M. Kaiser, R.A. Wooduf, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1198.

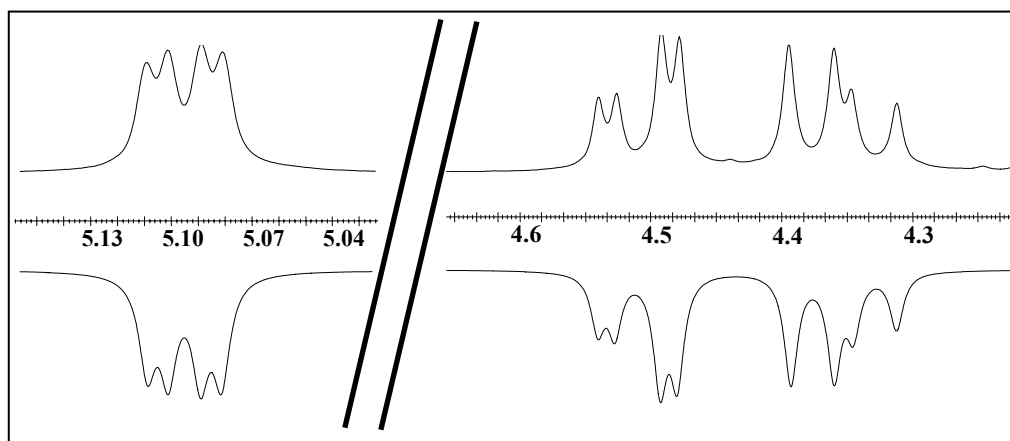
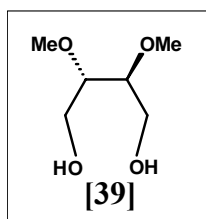


Figura 3-6: Espectro de RMN de ^1H , experimental (parte superior) y simulado (parte inferior), del compuesto [23], simulado con los datos de la tabla 3-2.

3.1.3.4-Síntesis de los dioles derivados del ácido tartárico: [39] y [40]

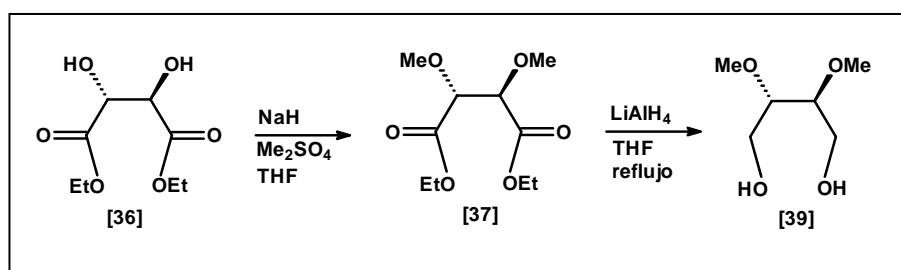
Para la obtención de la segunda familia de fosfitos sintetizados, que están basados en un esqueleto derivado del ácido tartárico, como se describe en la ruta (c) del **Esquema 3-5**, se describen a continuación los aspectos más importantes de la síntesis de estos dioles.

3.1.3.4.1-Síntesis de (2*S*,3*S*)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [39]



La síntesis del diol [39] se ha realizado siguiendo procedimientos descritos en la literatura,¹⁴ con alguna modificación,¹⁵ La ruta sintética consiste en la formación del diéster [37] y posterior reducción de los grupos ésteres para dar el diol [39], como se muestra en el **Esquema 3-16**.

El producto se obtiene finalmente como un sólido blanco con un rendimiento del 73 %.

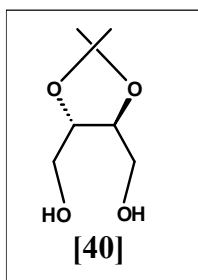


Esquema 3-16: Síntesis del diol [39]

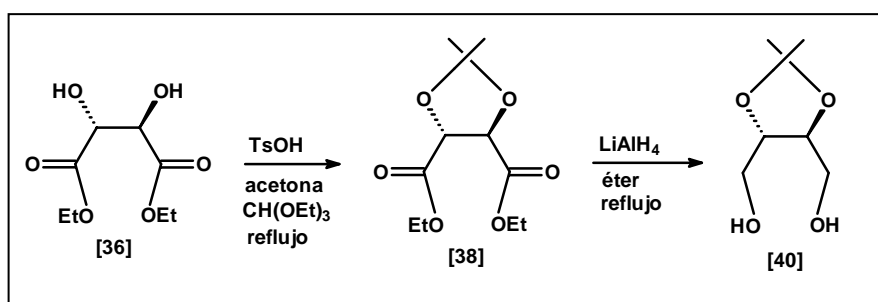
¹⁴ a) D. Seebach, H.O. Kalinowski, B. Bastani, G. Grass, H. Daum, H. Dörr, N.P. DuPreez, V. Ehring, W. Langer, C. Nüssler, H.A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *60*, 301. b) K. Mori, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 4223.

¹⁵ a) L. Flores, *Tesis de doctorado*, **2002**, Universidad Nacional Autónoma de México. b) P.X. Garcia, *Tesis de Licenciatura*, **2002**, Universidad Nacional Autónoma de México.

3.1.3.4.2-Síntesis de (2R,3R)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [40]



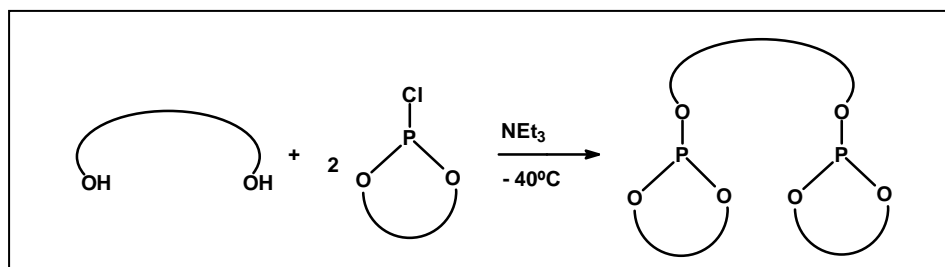
Para la preparación del diol [40] se emplea un procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁶ La reacción consiste en formar el acetal [38], como se puede observar en el **Esquema 3-17**; para ello se puede utilizar acetona como reactivo y disolvente¹⁷ o bien, de forma menos eficaz, se pueden emplear 2,2-dimetoxipropano en cloroformo o benceno.¹⁸ Como la reacción es reversible, si se emplea acetona y se adiciona trietilortoformiato para eliminar el agua, que es subproducto de la reacción, se mejora el rendimiento. El producto [38] se reduce con LiAlH_4 en THF para obtener un líquido amarillo que se purifica por destilación a presión reducida, para obtener un rendimiento del 61 %.



Esquema 3-17: Síntesis del diol [40]

3.1.4-Síntesis de los difosfitos

El procedimiento de síntesis más habitual para ligandos difosfito es la reacción de un diol con el clorofosfito correspondiente, en presencia de una base, tal como muestra en el **Esquema 3-18**. La reacción es muy exotérmica y por ello se lleva a cabo habitualmente a bajas temperaturas. Debido a la facilidad con la que los fosfitos, y especialmente los clorofosfitos, sufren reacciones de hidrólisis, en estas reacciones es indispensable trabajar en condiciones estrictamente anhidras.



Esquema 3-18: Síntesis general de difosfitos.

¹⁶ a) M.E. Da Silva, **1997**, *Tesis de doctorado Universidad de Coimbra*. b) W.P. Feit, *J.Med.Chem*, **1964**, 7,14.

¹⁷ B.A. Murrer, J.M. Brown, P.A. Chaloner, P.N. Nicolson, D. Parker, *Synthesis*, **1979**, 350.

Es importante señalar que en el espectro de RMN de ^{13}C los difosfitos que contienen binaftol en el fragmento fosfito, se observa que los carbonos de los dos naftilos aparecen diferentes. Así para el binaftol, aparecen 10 señales en el espectro de RMN de ^{13}C y para estos ligandos aparecen 20 señales. Esto es debido a que al formarse el difosfito, el binaftilo pierde su simetría C_2 y el enlace entre anillos queda fijado, como se representa en la **Figura 3-7**. A título de ejemplo, la **Figura 3-9**, muestra el desdoblamiento de señales en el espectro de RMN de ^{13}C para el ligando [6] comparado con la del binaftol. Por otro lado para los difosfitos derivados del clorofosfito [32], aparecen el mismo número de señales en el espectro de RMN de ^{13}C del difosfito que en el biarilo correspondiente. Esto es debido a que en este caso, en el difosfito, a pesar de que igualmente se ha perdido la simetría C_2 del biarilo, es posible la rotación parcial entorno al enlace que conecta los dos fenilos no equivalentes, lo que produce un entorno muy similar para los dos anillos del mismo fosfito, **Figura 3-8** y **Figura 3-10**.

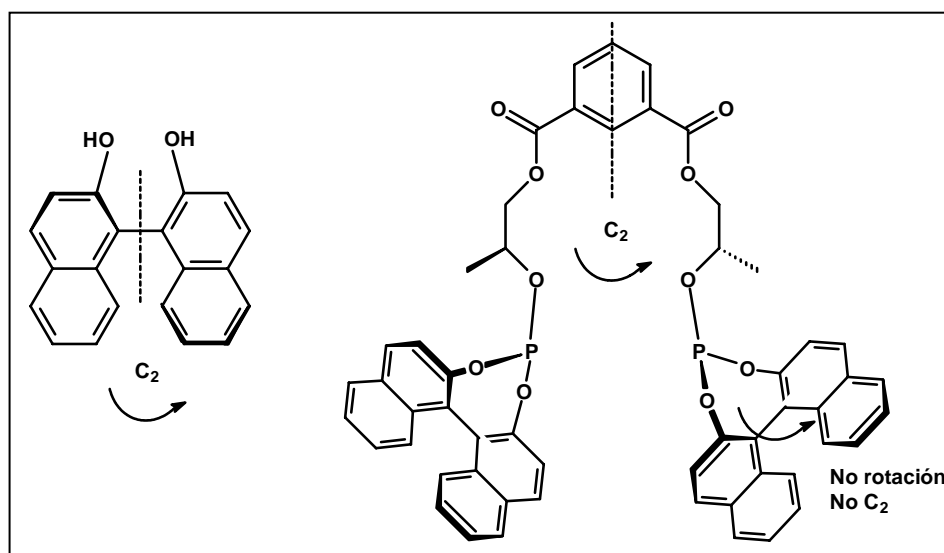


Figura 3-7: Pérdida de simetría del binaftol al formar el ligando [6].

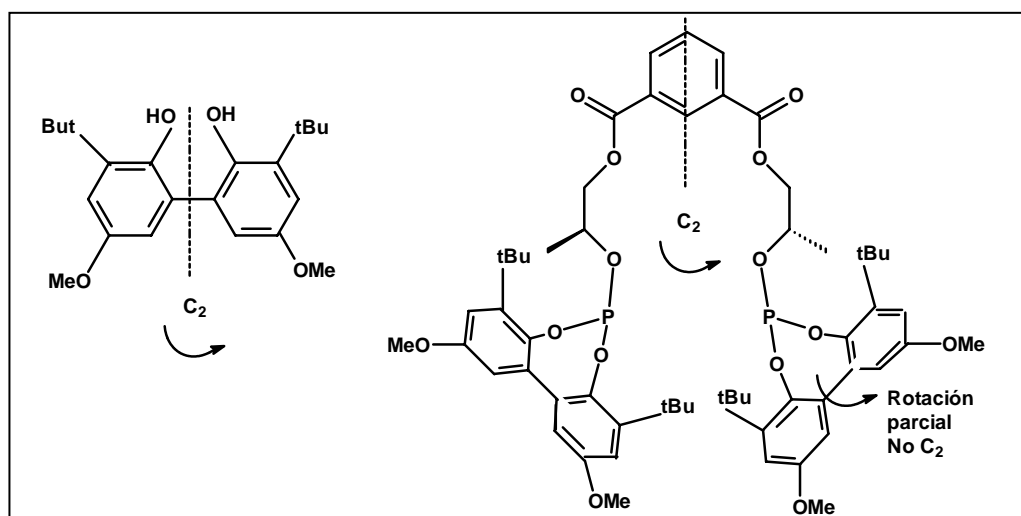


Figura 3-8: Sin pérdida de simetría del biarilo al formar el ligando [34].

¹⁸ M. Carmack, C.J. Kelley, *J.Org.Chem.*, **1968**, *33* (5), 2171.

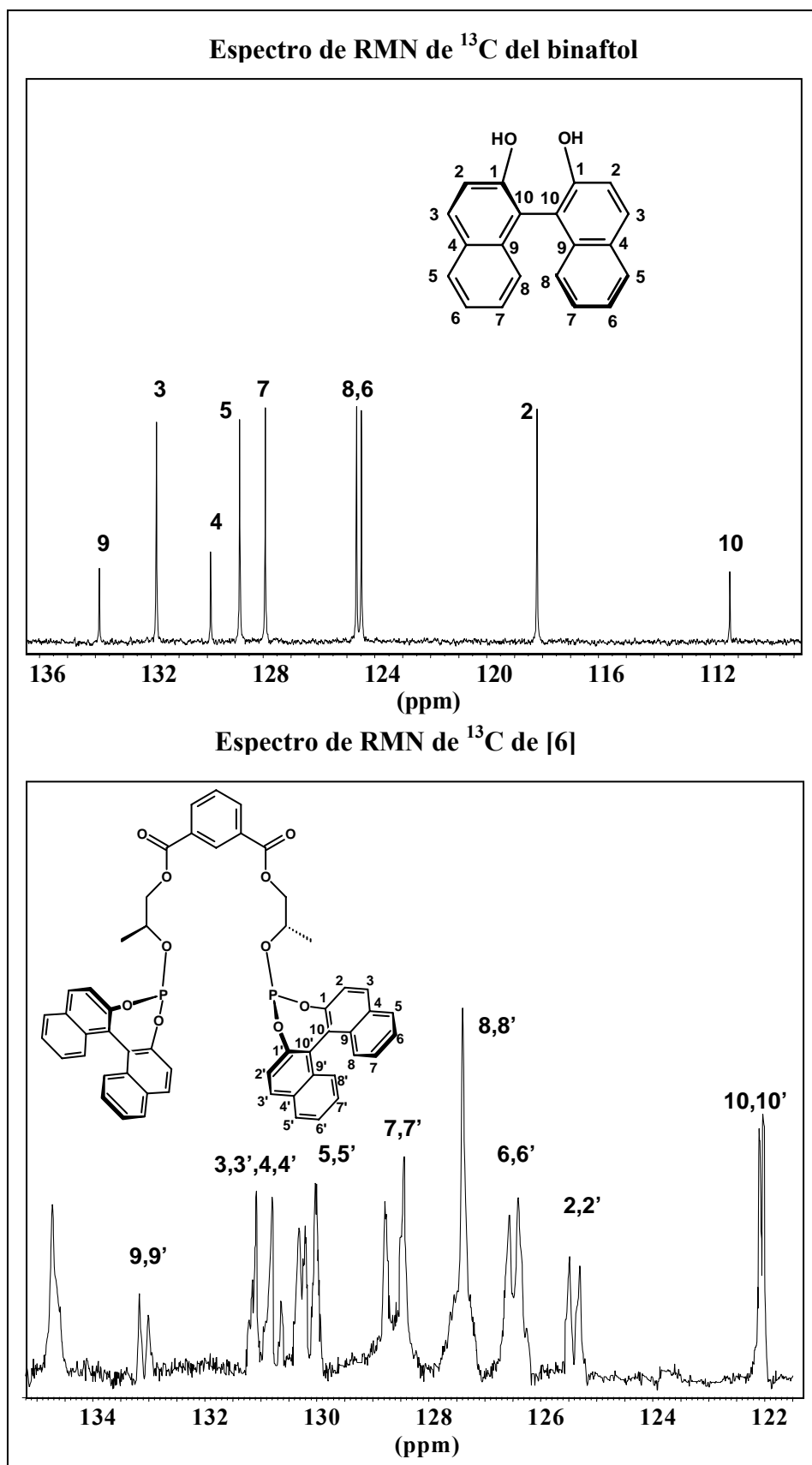


Figura 3-9: Espectros de RMN de ^{13}C del ligando [6] y del binaftol.

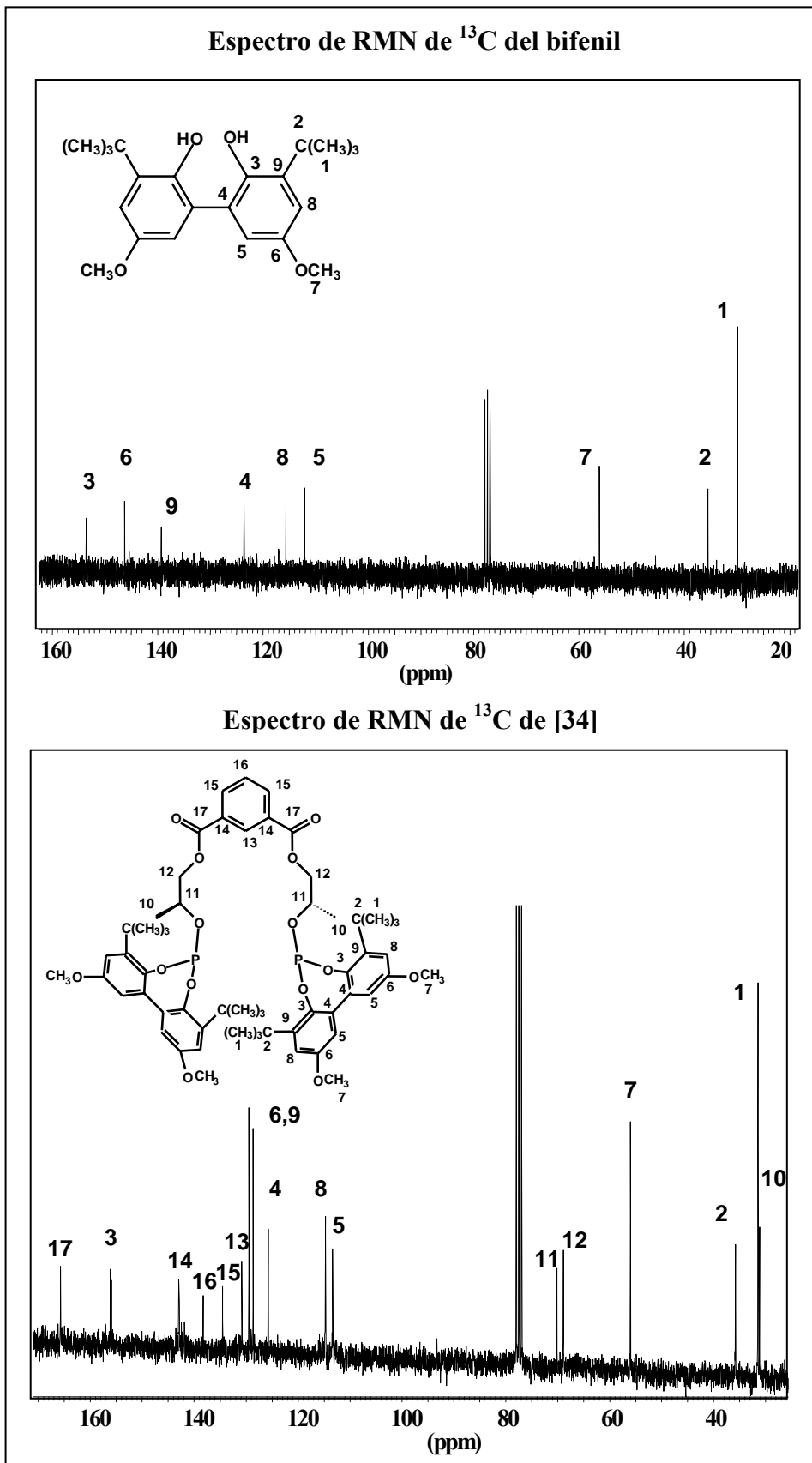
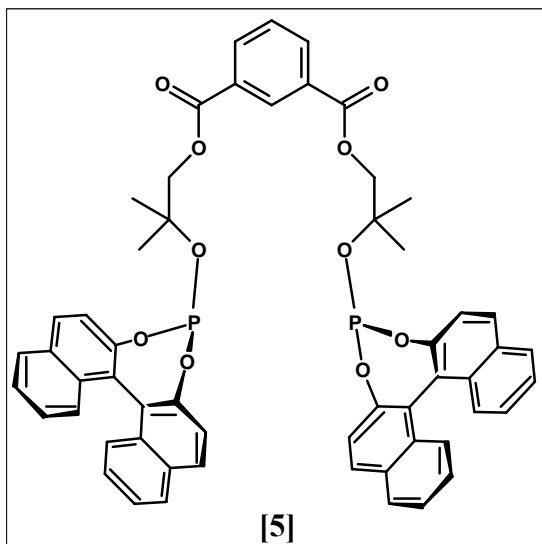


Figura 3-10: Espectros de RMN de ^{13}C del ligando [34] y del bifenilo.

3.1.4.1-Síntesis de (*S*)-Me₄ftabinfos [5]

En el caso del ligando (*S*)-Me₄ftabinfos [5] es necesario en primer lugar sintetizar el cloruro de (*S*)-2,2-binaftilfosfito [15] y seguidamente hacerlo reaccionar con el dihidroxiéster [4]. La reacción se va a cabo a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, **Esquema 3-18**. La reacción descrita permite obtener el difosfito [5] con un rendimiento del 86 %, después de purificarlo pasándolo por una pequeña columna de sílica, que elimina las trazas de producto de hidrólisis. El producto se conserva bajo atmósfera

de nitrógeno a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. En el espectro de RMN de ^{31}P la señal del difosfito aparece a 151.7 ppm y las trazas del producto de hidrólisis aparecen a 15 ppm.

Es interesante notar el cambio de simetría del dihidroxiéster [4] y el difosfito [5]. Este cambio se puede apreciar en las señales de los protones de los metilos geminales que aparecen como un singlete a $\delta = 1.32\text{ ppm}$ en el dihidroxiéster [4], correspondientes a protones equivalentes, mientras que se muestran como dos singletes a $\delta = 1.60\text{ y }1.64\text{ ppm}$ en el difosfito [5] correspondientes a dos metilos que son diastereotópicos, por el efecto del fragmento quiral binaftilo, **Figura 3-11**.

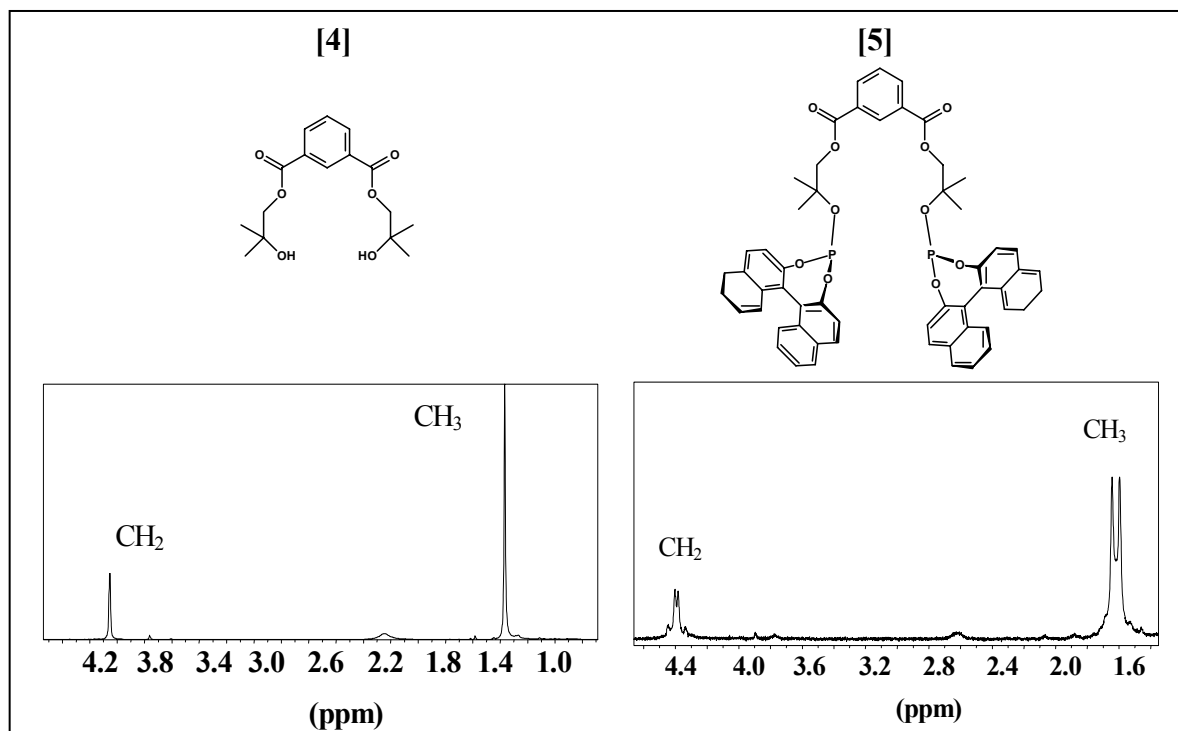
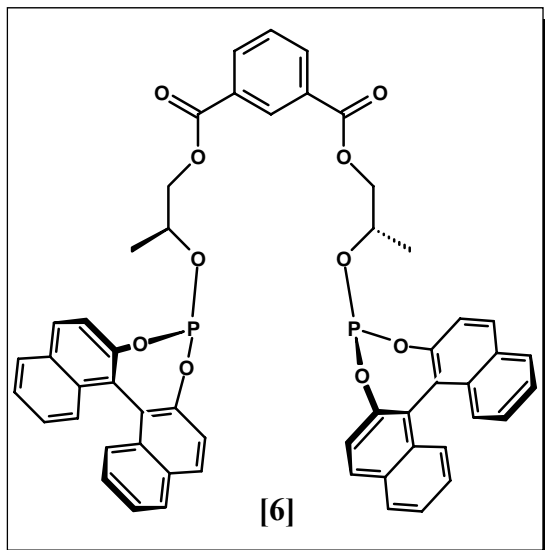


Figura 3-11: Fragmento de los espectros de RMN de ^1H de los productos [4] y [5] donde se muestran las señales correspondientes a los protones metílicos y las del CH_2 .

Al mismo tiempo, los protones del grupo CH₂ son equivalentes en el [4] y aparecen como un singulete a $\delta = 4.14$ ppm pero, por la misma razón que los metilos, son diastereotópicos en el difosfito [5] por lo que aparecen como un falso cuadruplete a $\delta = 4.40$ ppm, correspondiente a un sistema AB.

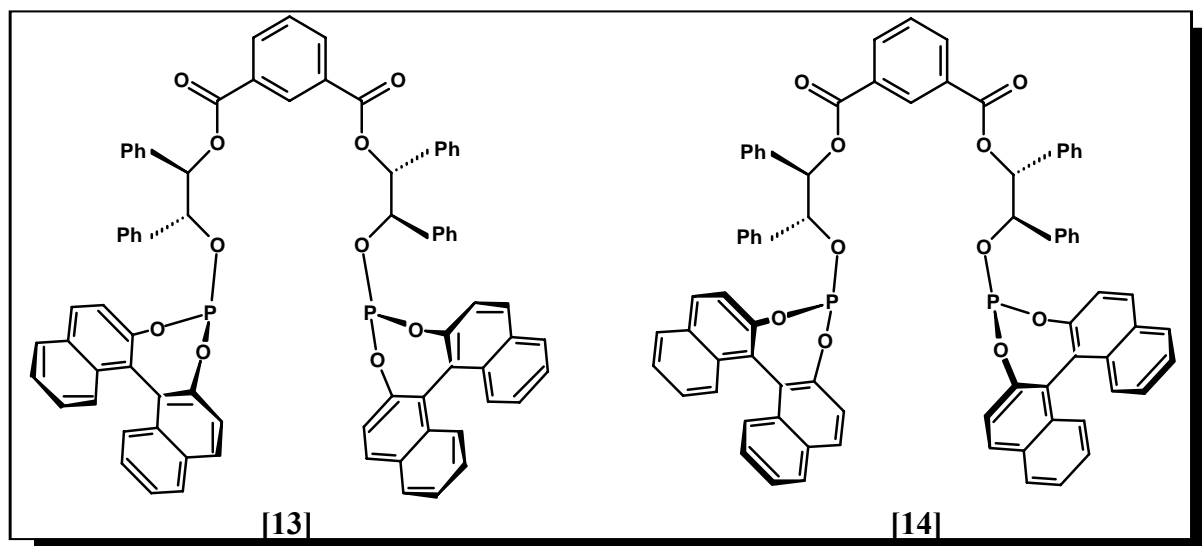
3.1.4.2-Síntesis de (*R*)-ftabinfos [6]



Este difosfito [6] ha sido sintetizado siguiendo el procedimiento descrito en la tesis de Zoraida Freixa³ partiendo de (*R*)-2,2-binaftilfosfito [16] y el isoftalato de (*2S*)-hidroxipropilo [10]. Se obtiene un rendimiento del 80 % empleando un procedimiento análogo al del ligando [5]. En el espectro de RMN de ³¹P la señal del difosfito aparece a 145.8 ppm y las trazas del producto de hidrólisis aparecen a 15 ppm. La **Figura 3-12** muestra una simulación del sistema CHCH₂ del

dihidroxiester [10] y el difosfito [6]. En ambos casos los protones del metileno son diastereotópicos.

3.1.4.3-Síntesis de (*S*)-Ph₄ftabinfos [13] y (*R*)-Ph₄ftabinfos [14]



Los difosfitos [13] y [14] se obtienen por reacción del dihidroxiester [12] y las biarildioxoclorofosfinas [15] y [16] respectivamente. Para esta síntesis se ha seguido el mismo procedimiento descrito para los difosfitos precedentes. Se obtienen como sólidos blancos con un rendimiento del 90 %. En el espectro de RMN de ³¹P la señal del difosfito [13]

aparece a 146.4 ppm y para [14] a 146.2 ppm, las trazas del producto de hidrólisis aparecen a 15 ppm para ambos.

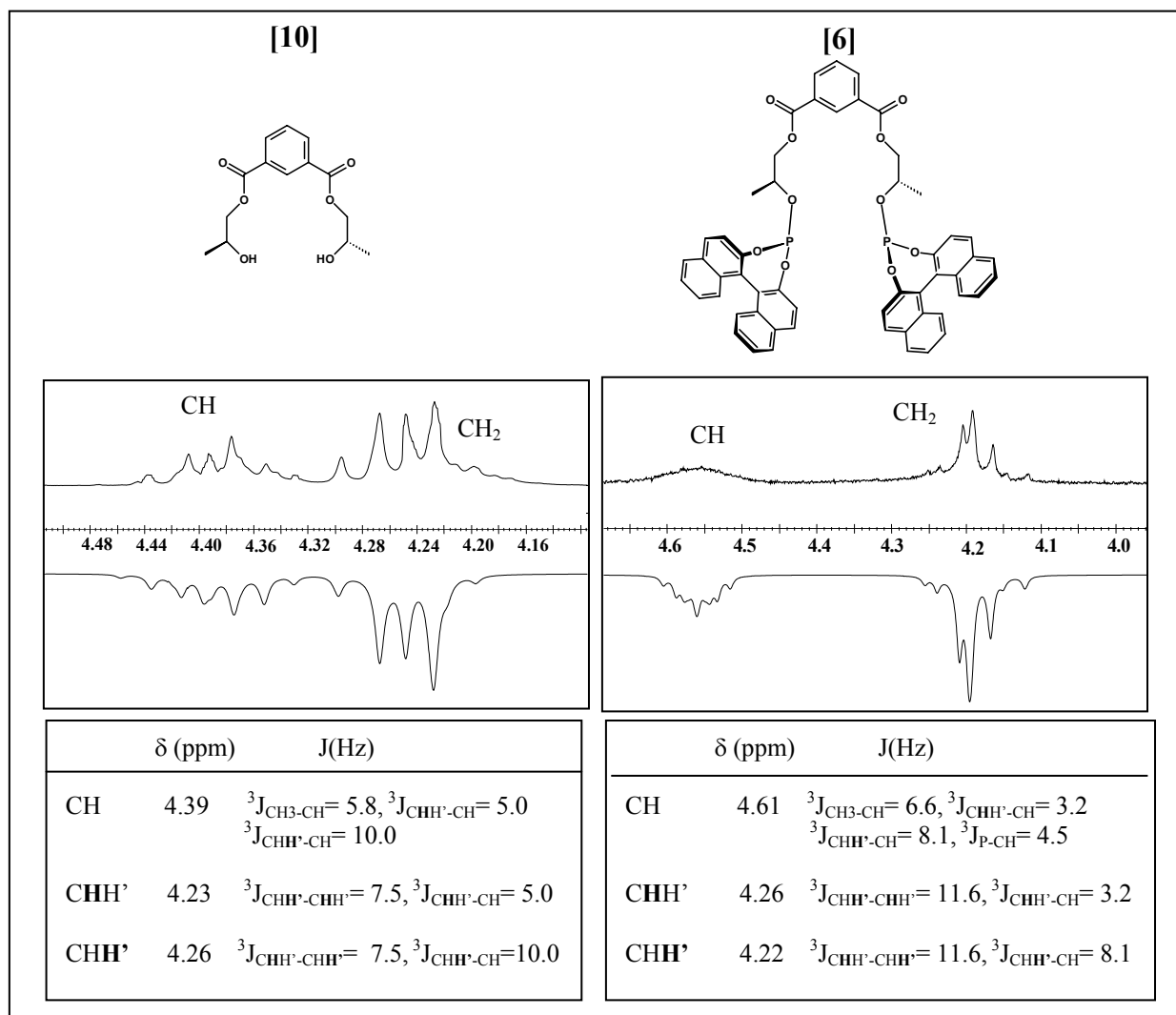


Figura 3-12: Fragmento de los espectros de RMN de ^1H de los productos [10] y [6] donde se muestran las señales correspondientes a los CH y las del CH_2 .

Es destacable el cambio de acoplamiento que sufren los H metínicos al pasar del diol [12] a los difosfitos [13] y [14]. Estos protones aparecen también diferentes en [13] y [14] debido a la diferente configuración espacial, tal como se puede observar en la **Figura 3-13**.

En el espectro de ^1H del diol [12] pueden observarse dos dobletes correspondientes a cada CH acoplado uno con otro. En cambio para el ligando [13] se observa como el protón 1 del CH, que está más cerca del fósforo, se acopla con el otro protón 2 del CH, con el fósforo y con un protón del fenilo, dando un falso quintuplete. Para el ligando [14] el protón 1 del CH se acopla también con el protón 2 del CH y con el fósforo, con el mismo acoplamiento de 9 Hz por este motivo aparece como un triplete. En la **Figura 3-13** se muestra una simulación

de las señales de los protones 1 y 2 para el ligando [13] y [14], con sus correspondientes constantes de acoplamiento.

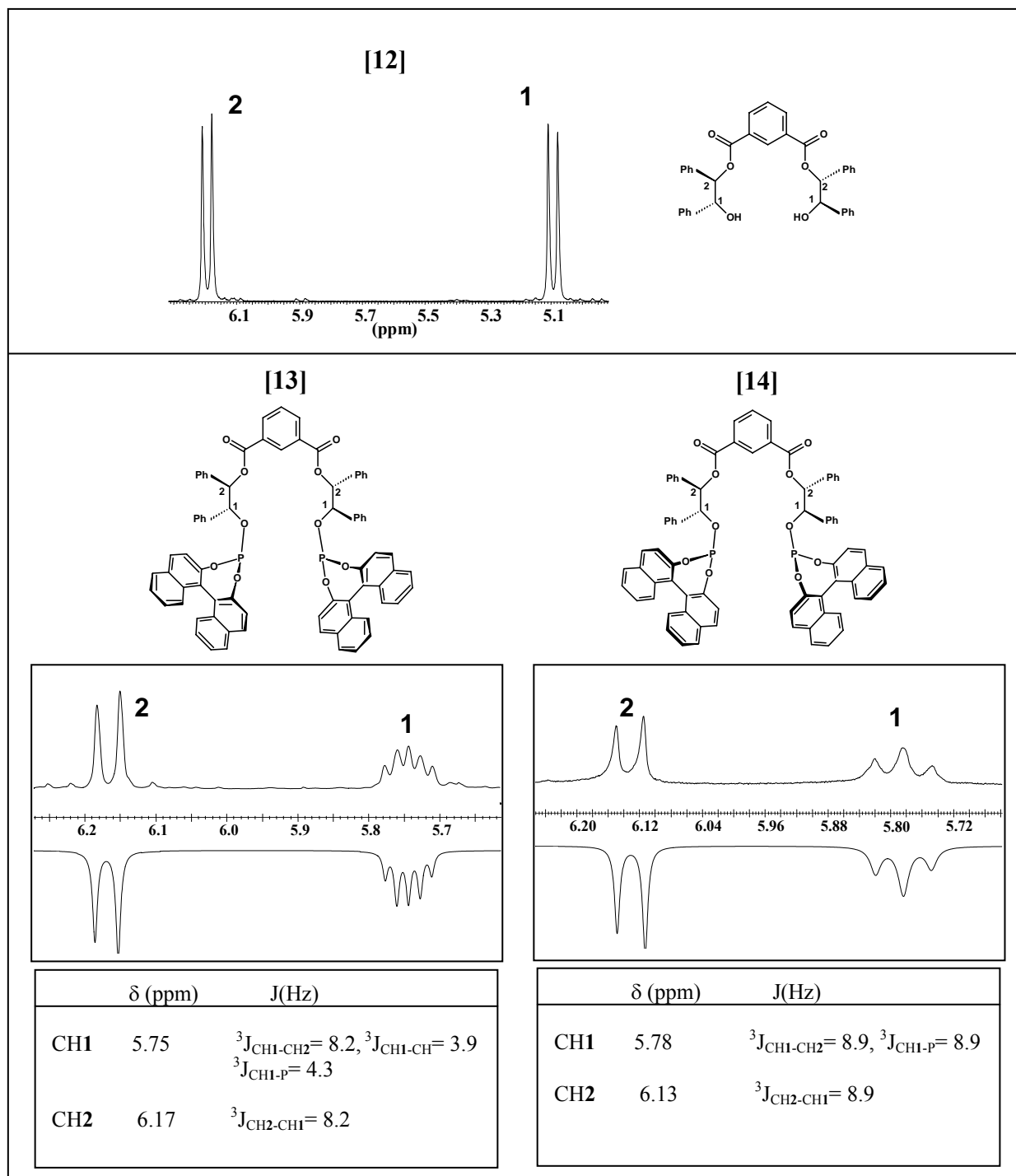
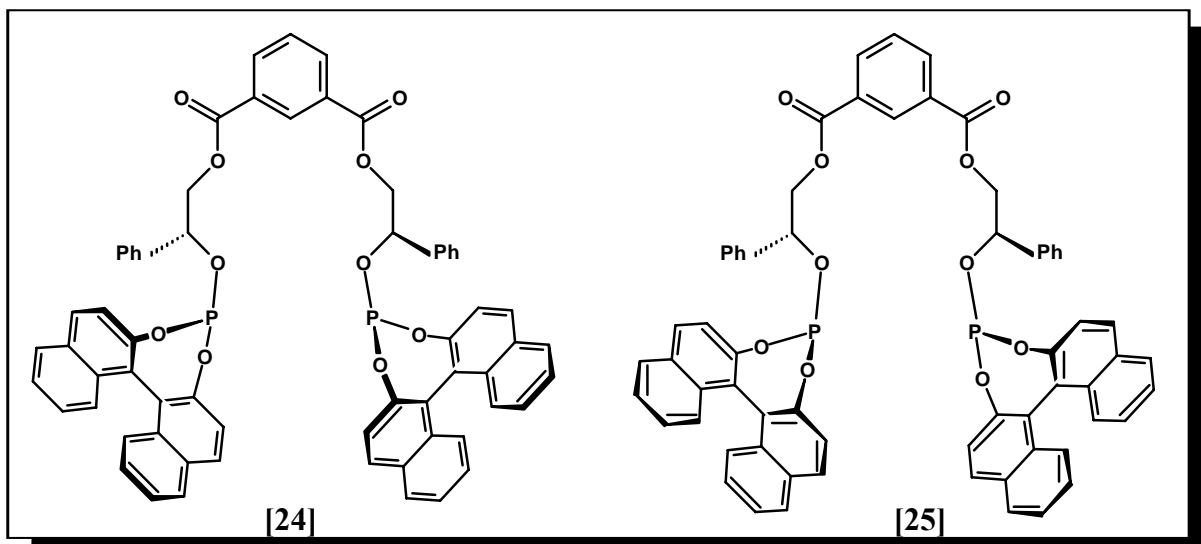


Figura 3-13: Fragmento de los espectros de RMN de ^1H de los productos [12], [13] y [14] donde se muestran las señales correspondientes a los protones 1 y 2 de los CH.

3.1.4.4- Síntesis de (*S*)-Ph₂ftabinfos [24] y (*R*)-Ph₂ftabinfos [25]

La síntesis de [24] y [25] se realiza partiendo de las biarildioxoclorofosfinas [15] y [16] respectivamente, igual que para la síntesis de [13] y [14]; haciéndolo reaccionar con el dihidroxiéster [23]. Así se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 91 % en ambos casos. En el espectro de RMN de ³¹P la señal del difosfito [24] aparece a 141.8 ppm y para [25] a 146.9 ppm. Las trazas del producto de hidrólisis aparecen a 15 ppm para ambos. Es interesante notar el cambio de simetría del dihidroxiéster [23] y los difosfitos [24] y [25]. El protón del carbono asimétrico aparece como un doble doblete en [23], puesto que se acopla de forma diferente con los 2 protones diastereotópicos (CH₂) como se observa en la **Figura 3-14**.

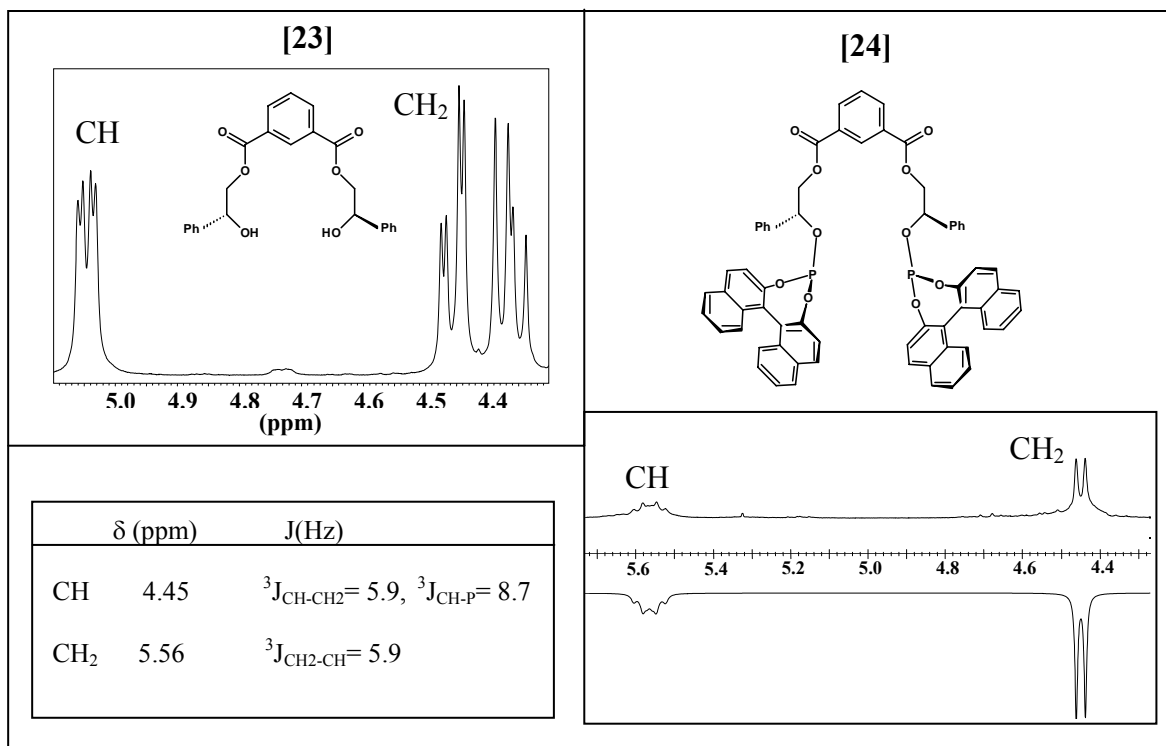
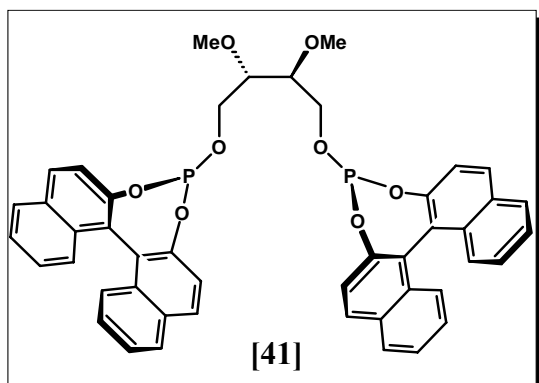


Figura 3-14: Fragmento de los espectros de RMN de ¹H de los productos [23] y [24] donde se muestran las señales correspondientes a los CH y CH₂.

En cambio en el difosfito [24] y [25] el protón del carbono asimétrico, aparece como un doble triplete porque se sigue acoplando con los CH₂ diastereotópicos que aparecen como isocronos (en el mismo desplazamiento químico) y además con el fósforo. La simulación del difosfito [24] y las constantes de acoplamiento se muestran en la **Figura 3-14**, pero la simulación del dihidroxiéster [23] ha sido comentada anteriormente y se puede observar en la **Figura 3-6**.

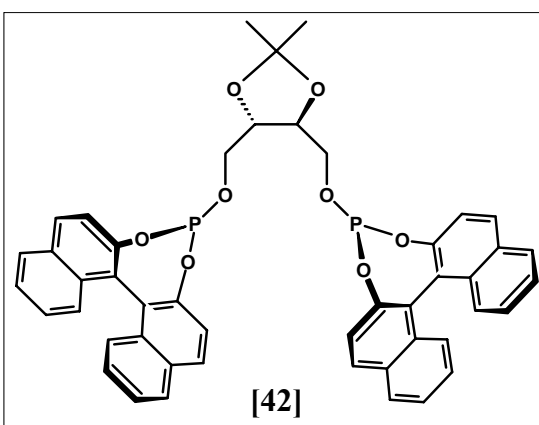
3.1.4.5-Síntesis de (*R*)-tartbinfos [41]



La síntesis de [41] se realiza a partir de la biarildioxoclorofosfina [16], como en las síntesis anteriores, haciéndolo reaccionar con el diol [39]. Así se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 79 %. En el espectro de RMN de ³¹P la señal del difosfito [41] aparece a 142.9 ppm y las trazas del producto de hidrólisis aparecen a

11.2 ppm. La simulación y comparación del difosfito [41] con el diol de partida [39], no ha sido posible realizarla debido a la compliación de las señales.

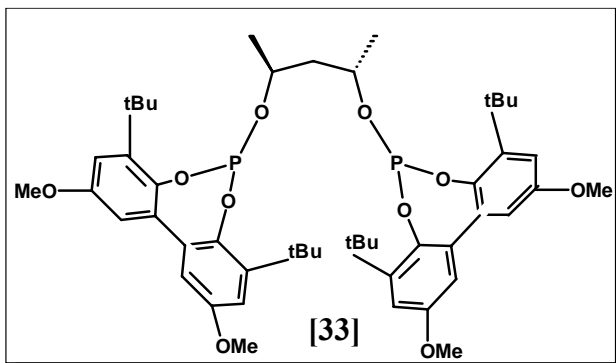
3.1.4.6-Síntesis de (*R*)-diopbinfos [42]



Este producto se preparó con el mismo procedimiento sintético que [41], pero partiendo de [40]. Así se obtiene el producto deseado con un rendimiento del 68 %. En el espectro de RMN de ³¹P la señal del difosfito [42] aparece a 139.5 ppm y las trazas del producto de hidrólisis aparecen a 10.3 ppm. La simulación y comparación del difosfito [42] con el diol de partida [40], no ha

sido posible realizarla debido a la compliación de las señales igual que sucede con el difosfito [41] y su correspondiente diol de partida.

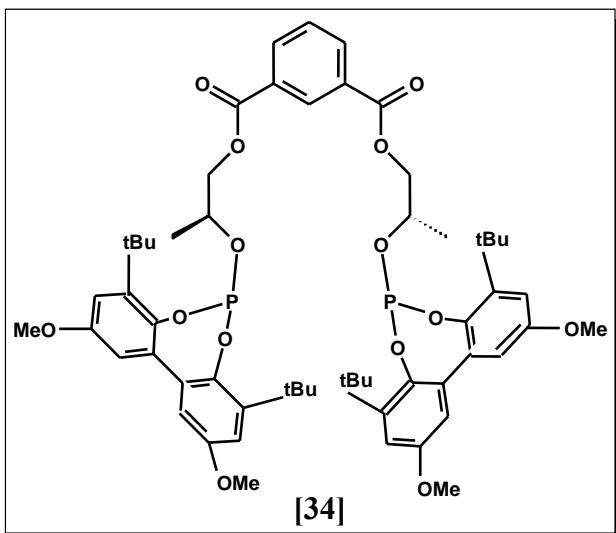
3.1.4.7-Síntesis de chiraphite [33]



La síntesis del producto [33] se ha realizado mediante el procedimiento general de síntesis de fosfitos aplicado en esta tesis, que difiere ligeramente del que describe la patente original.¹ Se obtiene el producto deseado con un rendimiento del 82 %. La señal de RMN de ³¹P aparece a 147 ppm y las pequeñas

impurezas del producto de hidrólisis aparece una señal en el espectro de RMN de ³¹P a 11.8 ppm. La simulación y comparación del difosfito [33] con el diol de partida, no ha sido posible realizarla debido a la compliación de las señales.

3.1.4.8-Síntesis de ftabibufos [34]



La síntesis de [34] se ha realizado del mismo modo que para la síntesis general de los difosfitos pero partiendo de la biaril dioxifosfina [32] correspondiente y haciendo reaccionar con el dihidroxiéster [10]. Se obtiene así un sólido blanco con un rendimiento del 81 %. En el espectro de RMN de ³¹P la señal del difosfito [34] aparece a 145.8 ppm y las trazas del producto de hidrólisis aparecen a 12 ppm. Es

importante destacar la diferencia observada en el espectro de ¹H entre el diol [10] y el ligando [34], **Figura 3-15**. En el diol [10] las señales de los protones del CH₂ diastereotópicos son complejas puesto que aparecen a desplazamientos químicos diferentes (su simulación se ha comentado anteriormente en la discusión sobre el ligando [6], **Figura 3-11**). Por el contrario al formarse el ligando [34], éstos siguen siendo diastereotópicos pero isocronos, puesto que aparecen a la misma δ y se acoplan con el protón 1, con el metilo y con el fósforo; igual que sucede con los ligandos [24] y [25], su simulación se puede observar en la **Figura 3-15**.

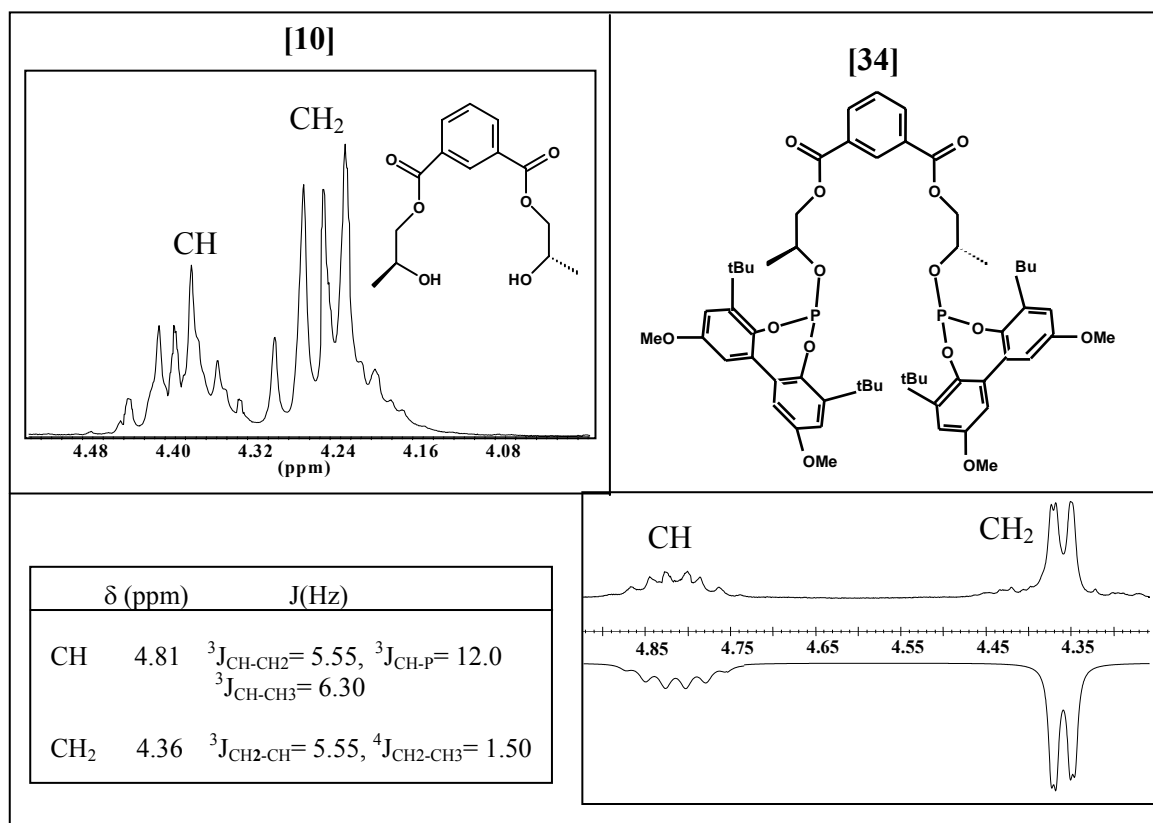


Figura 3-15: Fragmento de los espectros de RMN de ^1H de los productos **[10]** y **[34]** donde se muestran las señales correspondientes a los CH y CH₂.

3.2-CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE RODIO (I) Y LOS DIFOSFITOS

La caracterización de las especies catalíticas de rodio y los difosfitos sintetizados se llevó a cabo mediante dos series de experimentos. Por una parte, se realizaron experimentos de RMN bajo presión de CO e H₂ (HPNMR) en un tubo de RMN de zafiro con cabeza de titanio, en condiciones similares a las de los experimentos catalíticos, excepto por la ausencia de sustrato¹⁹ y por la mayor concentración requerida para el registro de los espectros, respecto a los experimentos catalíticos. En estos RMN se empleó una relación molar difosfito/Rh= 1, con objeto de minimizar los problemas de intercambio de ligandos, mientras que esta relación fue normalmente de 2 en los experimentos catalíticos. Los espectros fueron registrados por la Dra. Zoraida Freixa en el *Institute of Molecular Catalysis* de la Universidad de Amsterdam (UNA) y en el *Institut Català d'Investigacions Químiques* en Tarragona (ICIQ).

En una segunda serie de experimentos, se estudió la reacción del complejo [RhH(CO)(PPh₃)₃] con cada uno de los difosfitos a diferentes relaciones molares. Estos experimentos se realizaron en un tubo de RMN convencional bajo atmósfera de N₂. En esta reacción, no se forman las especies catalíticas que se generan bajo CO e H₂, ya que en los experimentos catalíticos no existe PPh₃ en el medio de reacción. Sin embargo, la similitud estructural de las especies formadas y las especies catalíticas, permite obtener una información valiosa sobre la tendencia de los ligandos difosfitos a formar especies quelato o especies en las que el ligando actúa como puente, un aspecto que es determinante en la estereoselectividad de los procesos catalíticos.³ Se presentan en primer lugar los resultados de los experimentos realizados a presión atmosférica y en presencia de PPh₃.

3.2.1-Estudio de RMN de la reacción de los difosfitos con el complejo [RhH(CO)(PPh₃)₃]

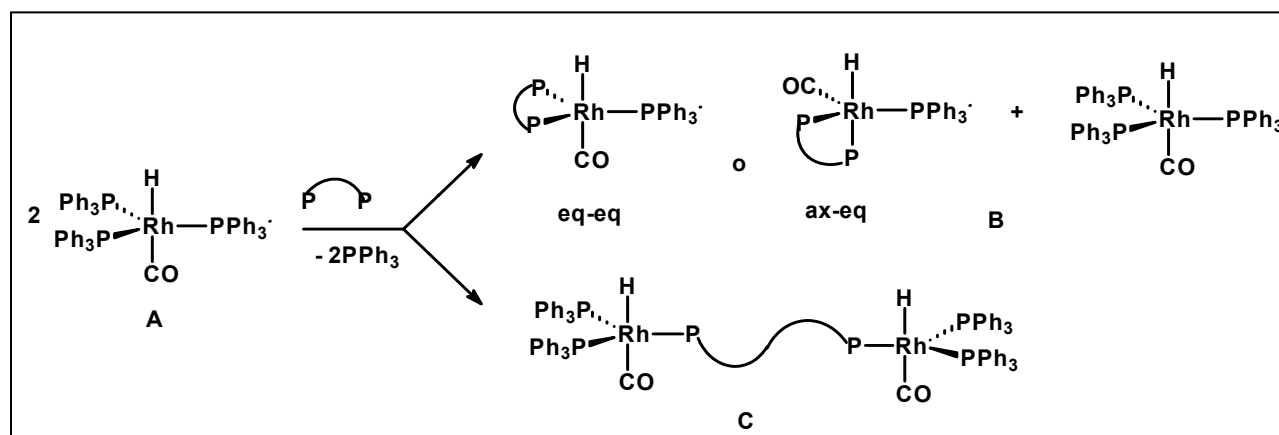
Estos experimentos permiten obtener información sobre los modos de coordinación de los ligandos difosfito sintetizados. Si bien la situación en la que se realizan los experimentos no es la misma que la de las reacciones catalíticas, ya que en éstas no existe ligando PPh₃ y se llevan a cabo en exceso de CO, es muy probable que las especies formadas en ambos casos sean similares siendo la diferencia previsible de la sustitución de los ligandos PPh₃ por CO.²⁰ La coordinación del difosfito se puede suponer que es similar en ambos casos, sin embargo el

¹⁹ No es posible emplear sustrato porque la cantidad de gas disponible en un tubo de RMN se consumiría rápidamente.

²⁰ (a) Z. Freixa, J.C. Bayón, *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, **2001**, 14, 2067. (b) Z. Freixa, M.M. Pereira, A.A.C.C. Pais, J.C. Bayón, *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, **1999**, 3245.

mayor impedimento estérico del ligando PPh_3 respecto CO , podría dar origen a algún cambio en el modo de coordinación del ligando bidentado.

Si se realiza un experimento en relación molar difosfito/ $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3] = 0.5/1$ la reacción debe evolucionar hacia las especies **B** o **C** dependiendo de la tendencia del ligando a actuar o no como quelato, **Esquema 3-19**. El estudio de la reacción de los difosfitos con el complejo $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ permite también en muchos casos, mediante el cálculo de las constantes de acoplamiento Rh-P y P-P, determinar las posiciones de coordinación ecuatorial o axial, de los ligandos fosforados en el complejo de rodio con geometría de bipirámide trigonal, opción **B**.

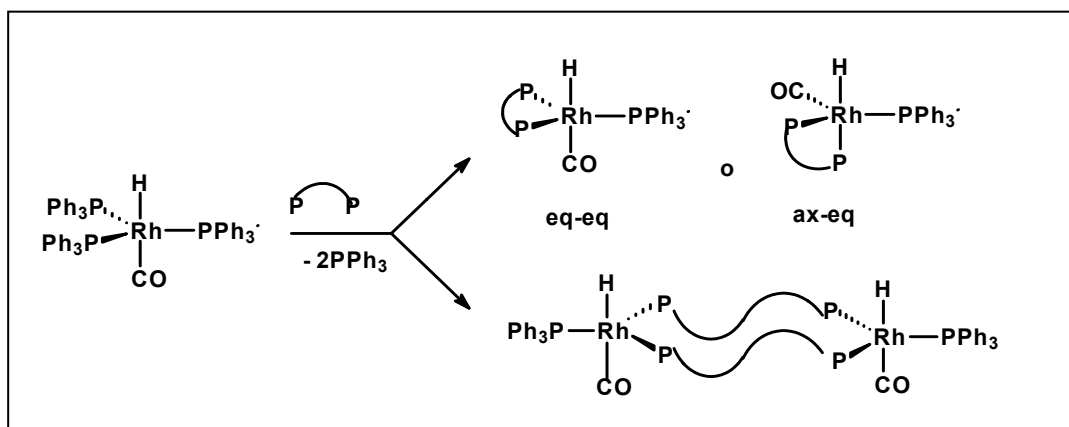


Esquema 3-19

Las dos situaciones son en principio fácilmente distinguibles mediante espectroscopia de RMN de ^{31}P , ya que la especie $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{difosfito})(\text{PPh}_3)]$ de la opción **B** contiene dos P de difosfito por cada P de fosfina; mientras que en la especie binuclear de la opción **C**, la relación entre los dos tipos de fósforos es la inversa. Como es sabido, fosfinas y fosfitos aparecen a campos muy diferentes en los espectros de RMN de ^{31}P , por lo que la simple observación de la intensidad de señales a uno y otro campo permite determinar si el difosfito forma o no un quelato en esta reacción.

Es interesante señalar que el uso de la relación molar difosfito/ $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3] = 0.5/1$ es más útil entonces como diagnóstico de la capacidad quelatante del ligando, que emplear una relación molar igual a 1, aunque a primera vista parecería la más recomendable. En este último caso es más difícil diferenciar, mediante espectroscopia de RMN de ^{31}P , la formación de especies quelato de la de especies binucleares con ligandos puente, **Esquema 3-20**, ya que la relación entre fósforos de fosfina y fosfito es la misma en ambas situaciones.

En algunos casos se han realizado experimentos a diversas relaciones molares difosfito/ $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$. Estos resultados se comentarán a continuación.



Esquema 3-20

3.2.1.1-Reacción de $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ con el ligando (*S*)- $\text{Me}_4\text{ftabinfos}$ [5]

Se han registrado los espectros de RMN de ^{31}P {H} y de ^1H de la mezcla de reacción del $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ con el difosfito (*S*)- $\text{Me}_4\text{ftabinfos}$ [5] a diferentes relaciones molares. En todos los casos se obtiene el mismo espectro, consistente en un multiplete alrededor de 168.5 ppm, correspondiente a los fósforos del difosfito y un multiplete centrado a 38.2 ppm correspondiente a la trifenilfosfina coordinada al Rh. La relación de integración de las señales P difosfito/P fosfina es 2 en todos los casos, lo que de acuerdo con la discusión precedente indica la formación de una especie con el difosfito actuando como quelato.

La **Figura 3-16** muestra el espectro de RMN de ^{31}P experimental y simulado de la reacción entre el difosfito (*S*)- $\text{Me}_4\text{ftabinfos}$ [5] y el complejo $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ a una relación molar difosfito [5]/ $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ = 0.5/1. Las constantes empleadas en la simulación se recogen en la **Tabla 3-3**.

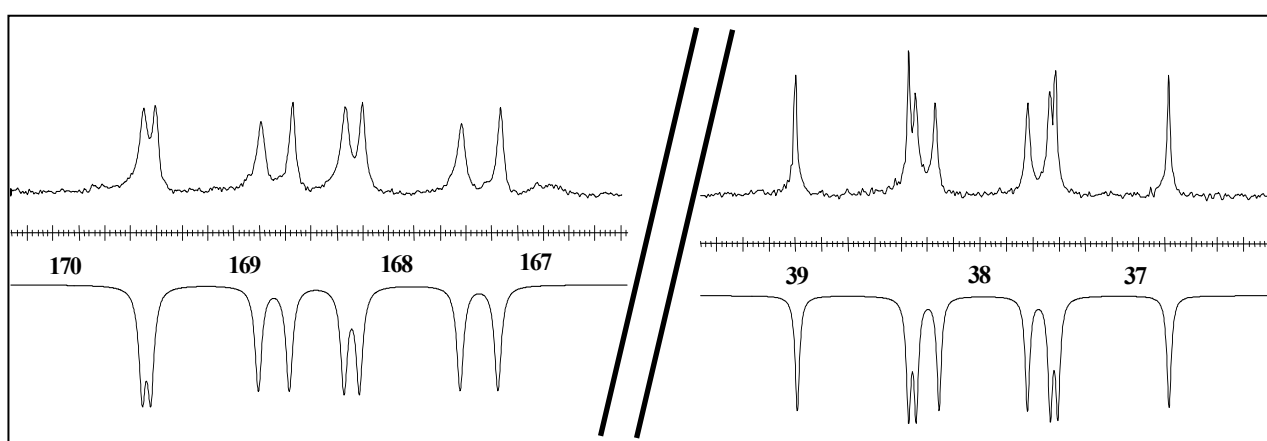


Figura 3-16: Espectro de RMN de ^{31}P {H}, experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-3** (parte inferior), de la especie $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PP})(\text{PPh}_3)]$, (PP)= [5] (162.08 MHz, CDCl_3) en relación molar difosfito/ $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ = 0.5/1.

Los datos de la **Tabla 3-3** muestran que los dos P del ligando difosfito aparecen a δ casi idénticas (168.7 y 168.5 ppm) y con constantes de acoplamiento Rh-P muy similares (253

y 262 Hz) y características de una coordinación ecuatorial. Es significativo el hecho de que la constante entre estos dos átomos de P es casi nula (0.2 Hz), en contraste con lo observado con el difosfito (*R*)-ftabinfos [6], con el que se obtienen buenas enantioselectividades.³ Con el difosfito (*R*)-ftabinfos [6], los dos P fosfito aparecen a δ diferentes (180.6 y 175.3 ppm) y con constantes de acoplamiento Rh-P (237 y 251 Hz), menores que para el ligando (*S*)-Me₄ftabinfos [5], la constante entre estos dos átomos de P es (271 Hz), mucho mayor que la del ligando (*S*)-Me₄ftabinfos [5]. La constante Rh-P para la PPh₃ también indica que ésta ocupa una posición ecuatorial, hecho que se ve corroborado por las tres constantes P-P.

Tabla 3-3: Datos de RMN de ³¹P {H} y de ¹H (zona de hidruro) de la especie [RhH(CO)(PP)(PPh₃)], (PP)=[5]

	$\delta(\text{ppm})$	$J(\text{Hz})$
P1 (difosfito)	168.7	¹ J _{Rh-P1} = 253, ² J _{P2-P1} = 0.2, ² J _{P3-P1} = 146
P2 (difosfito)	168.5	¹ J _{Rh-P2} = 262, ² J _{P1-P2} = 0.2, ² J _{P3-P2} = 174
P3 (PPh ₃)	38.2	¹ J _{Rh-P3} = 136, ² J _{P1-P3} = 146, ² J _{P2-P3} = 174
H	-10.4	² J _{H-P} (cis)= ² J _{H-Rh} = 6 Hz

La **Figura 3-17** muestra el espectro experimental y simulado de la zona de hidruro del RMN de ¹H. Las constantes H-P determinadas (**Tabla 3-3**), casi idénticas para los tres fósforos (\cong 6 Hz) son características de una disposición *cis* entre los P y el H, lo que es consistente con la coordinación ecuatorial de los tres átomos de fósforo. Por el contrario el ¹H para el ligando (*R*)-ftabinfos [6] muestra un doblete de dobletes con constantes diferentes para los tres fósforos: 2.7, 6.5 y 13.0 Hz.

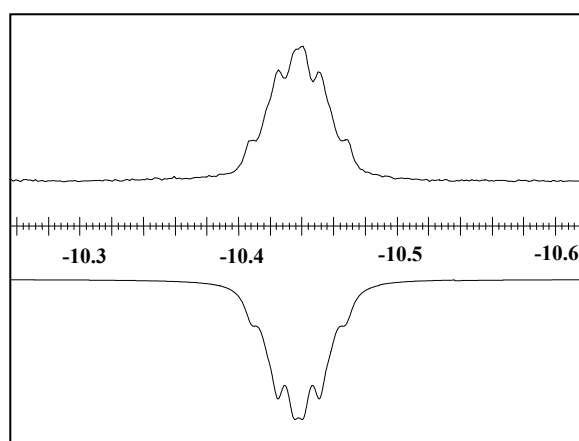


Figura 3-17: Espectro de RMN de ¹H, experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-3** (parte inferior), de la especie [RhH(CO)(PP)(PPh₃)], (PP)= [5] (162.08 MHz, CDCl₃) en relación molar difosfito [5] / [RhH(CO)(PPh₃)₃]= 0.5/1.

En resumen, el difosfito (*S*)-Me₄ftabinfos [5] forma un complejo mononuclear quelato con coordinación del difosfito ecuatorial-ecuatorial (**Figura 3-18**), al igual que el ligando

estructuralmente relacionado (*R*)-ftabinfos [6]. Sin embargo, a diferencia del ligando (*R*)-ftabinfos [6], que produce buena estereoselectividad, los dos P del ligando (*S*)-Me₄ftabinfos [5] muestran en este complejo de rodio, entornos prácticamente equivalentes. Este aspecto de discutirá en el apartado 3.4.

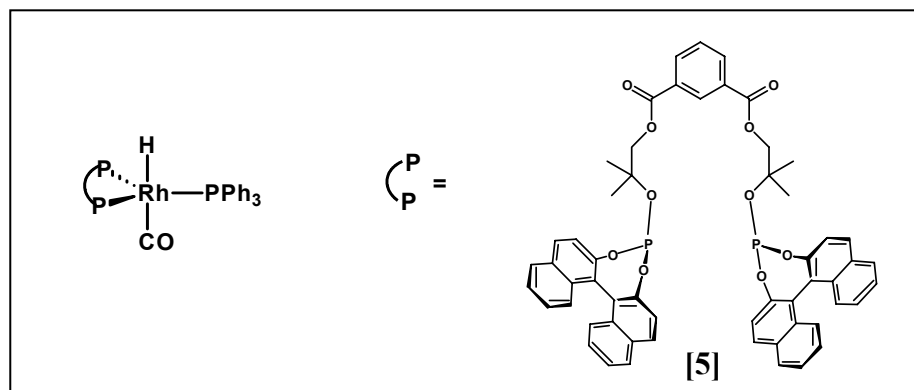


Figura 3-18

3.2.1.2-Reacción de [RhH(CO)(PPh₃)₃] con el ligando (*S*)-Ph₄ftabinfos [13] y (*R*)-Ph₄ftabinfos [14]

Se han registrado los espectros de RMN de ³¹P{H} de la reacción del complejo [RhH(CO)(PPh₃)₃] con el difosfito (*S*)-Ph₄ftabinfos [13] a diferentes relaciones molares (difosfito [13]/[RhHCO(PPh₃)₃]= 0.25/1 , 0.5/ y 1/1), **Figura 3-19**.

La presencia de tres multipletes en la zona de fosfito coordinado que se convierten en dos al aumentar la concentración y de dos grupos de señales, que colapsan en una sola, en la zona de PPh₃ coordinada al metal, sugieren la presencia de una o más especies en equilibrio dinámico. En todo caso, el hecho de que la señal de PPh₃ es notablemente más intensa que la de fosfito parece descartar que el difosfito actúe como quelato. Se trata de una mezcla de isómeros de coordinación de especies binucleares con uno o dos ligandos puente y una coordinación en ecuatorial-ecuatorial para los fósforos de fosfina y fosfito. En el espectro **a)** en relaciones molares [13]/[RhHCO(PPh₃)₃]= 0.25/1, se observa una mezcla de especies que han podido ser simuladas por separado y que corresponden a una especie dimérica con un puente difosfito (simulación en **Figura 3-20** y **Tabla 3-4**) y otra con dos puentes difosfito; tal como muestra la **Figura 3-22** (especie A un solo puente difosfito, especie B dos puentes difosfito). Al aumentar la proporción de ligando, en el espectro **b)** en relaciones molares [13]/[RhHCO(PPh₃)₃]= 0.5/1, se observa solamente la especie dimérica con dos puentes difosfito (simulación en **Figura 3-21** y **Tabla 3-5**); que se mantiene en relaciones molares [13]/[RhHCO(PPh₃)₃]= 0.75/1, espectro **c)** aunque el exceso de ligando genera un espectro con peor resolución.

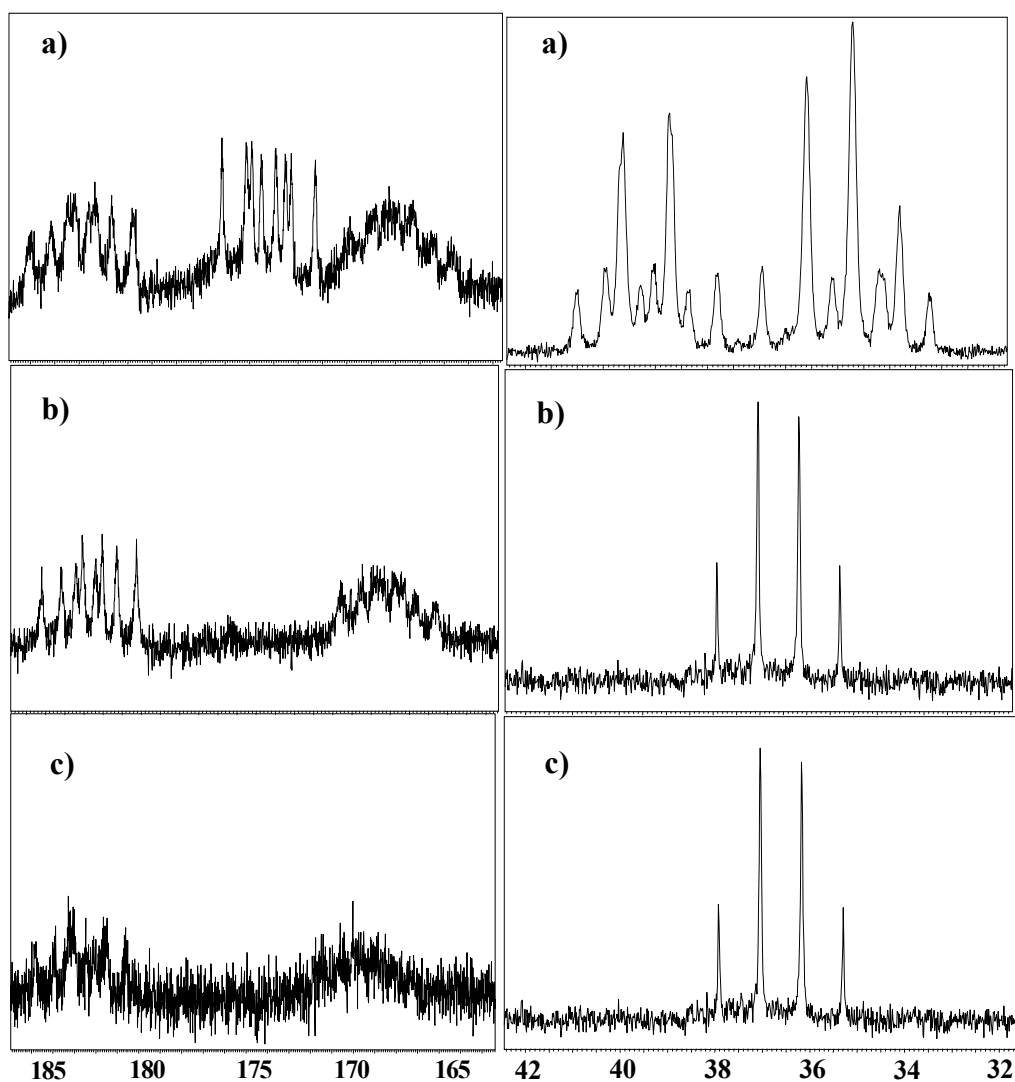


Figura 3-19: Espectro de RMN de ^{31}P {H} de una disolución de [13] con $[\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3]$, (162.08MHz, CDCl_3), en relaciones molares 0.25/1 (espectro a), 0.5/1 (espectro b) y 1/1 (espectro c). Región difosfito (185-165 ppm), región trifenilfosfina (40-32 ppm).

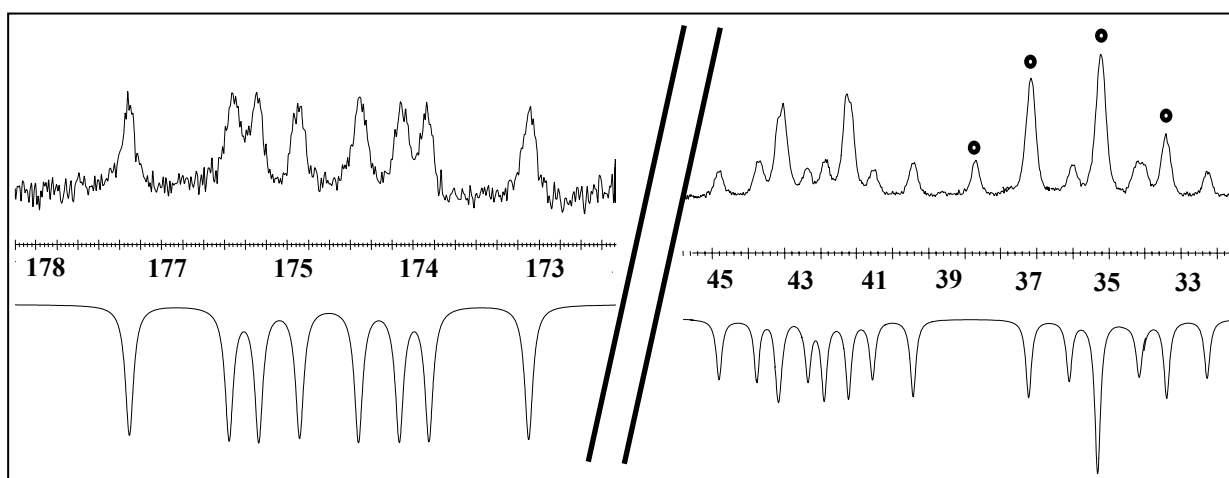


Figura 3-20: Espectro de RMN de ^{31}P {H}, experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-4** (parte inferior), de la especie $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PP})(\text{PPh}_3)_4]$, (PP)= [13] (162.08 MHz, CDCl_3) en relación molar 0.25/1. Las cuatro señales marcadas corresponden a la especie dimérica con dos puentes difosfito.

Tabla 3-4: Datos de RMN de ^{31}P {H} de la especie $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PP})(\text{PPh}_3)_4]$, (PP)=[13] en relaciones molares $[\text{13}]/[\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3]=0.25/1$.

	$\delta(\text{ppm})$	$J(\text{Hz})$
P1 (PPh_3)	35.0	$^1J_{\text{Rh-P1}}=156, ^2J_{\text{P3-P1}}=154, ^2J_{\text{P2-P1}}=91$
P2 (PPh_3)	42.5	$^1J_{\text{Rh-P2}}=145, ^2J_{\text{P1-P2}}=91, ^2J_{\text{P3-P2}}=200$
P3 (difosfito)	174.9	$^1J_{\text{Rh-P3}}=263, ^2J_{\text{P1-P3}}=175, ^2J_{\text{P2-P3}}=200$

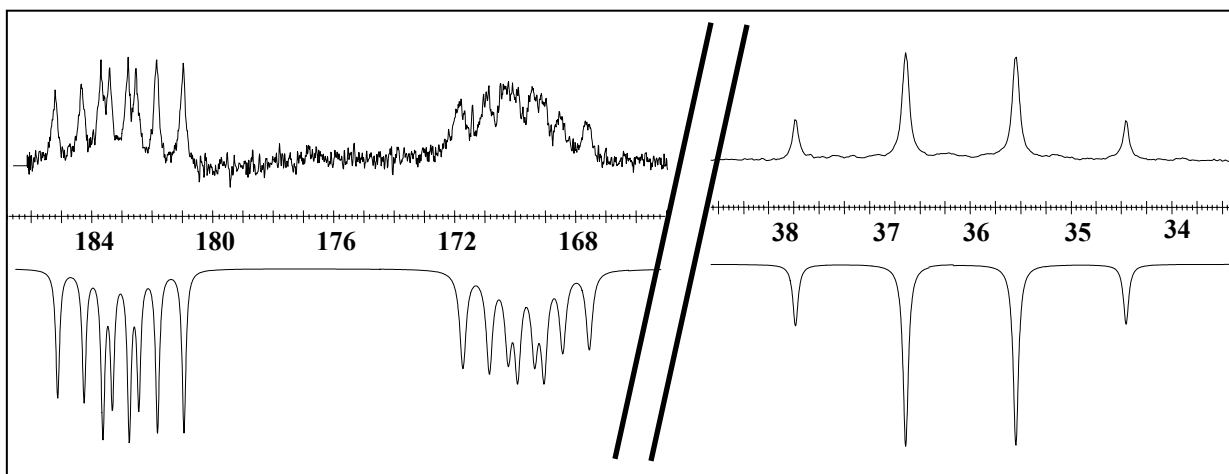


Figura 3-21: Espectro de RMN de ^{31}P {H}, experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-5** (parte inferior), de la especie $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PP})_2(\text{PPh}_3)_2]$, (PP)= [13] (162.08 MHz, CDCl_3) en relación molar 0.5/1.

Tabla 3-5: Datos de RMN de ^{31}P {H} de la especie $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PP})_2(\text{PPh}_3)_2]$, (PP)= [13] en relaciones molares $[\text{13}]/[\text{RhHCO}(\text{PPh}_3)_3]=0.5/1$.

	$\delta(\text{ppm})$	$J(\text{Hz})$
P1 (PPh_3)	36.3	$^1J_{\text{Rh-P1}}=^2J_{\text{P3-P1}}=^2J_{\text{P2-P1}}=175$
P2 (difosfito)	169.7	$^1J_{\text{Rh-P2}}=362, ^2J_{\text{P1-P2}}=175, ^2J_{\text{P3-P2}}=299$
P3 (difosfito)	183.0	$^1J_{\text{Rh-P3}}=362, ^2J_{\text{P1-P3}}=175, ^2J_{\text{P2-P3}}=299$

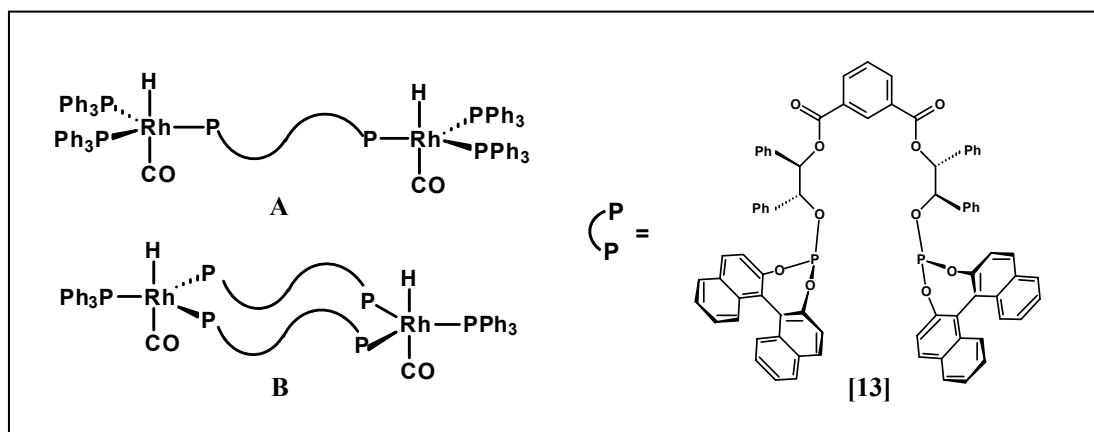


Figura 3-22

Por otro lado los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ de la reacción entre el complejo $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ y el difosfito (*R*)-Ph₄ftabinfos **[14]** muestran una clara evolución al variar la relación molar entre los reactivos. Los espectros con mejor resolución se obtienen a una relación difosfito **[14]**/ $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ = 0.25/1. A medida que se incrementa la proporción de ligando, las señales en los espectros de RMN se ensanchan y la dificultad de estudio y simulación del espectro aumenta. Este hecho es debido seguramente a la baja capacidad de coordinación o quelatación del ligando y a la labilidad e inestabilidad relativa de la especie puente, comparada con la especie quelato formada por el ligando (*S*)-Me₄ftabinfos **[5]**. Así, al no existir la estabilidad adicional del quelato, el intercambio de ligandos fosfina libre-fosfito coordinado es más rápida. Por otra parte, al aumentar la relación molar de difosfito, probablemente comienzan a aparecer las señales correspondientes a la especie binuclear con dos ligandos puente (especie B de la **Figura 3-22**) o simplemente se produce una rotura del puente formándose una especie monomérica.

Con el ligando (*R*)-Ph₄ftabinfos **[14]** ha sido posible simular el espectro de ^{31}P obtenido de la reacción con relación molar difosfito **[14]**/ $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ = 0.25/1, que se puede observar en la **Figura 3-23** que muestra los espectros de RMN de ^{31}P experimental y simulado, con las constantes de la **Tabla 3-6**. El espectro de RMN de ^1H ha mostrado siempre una señal ancha y sin estructura fina, de la que no es posible extraer ninguna información.

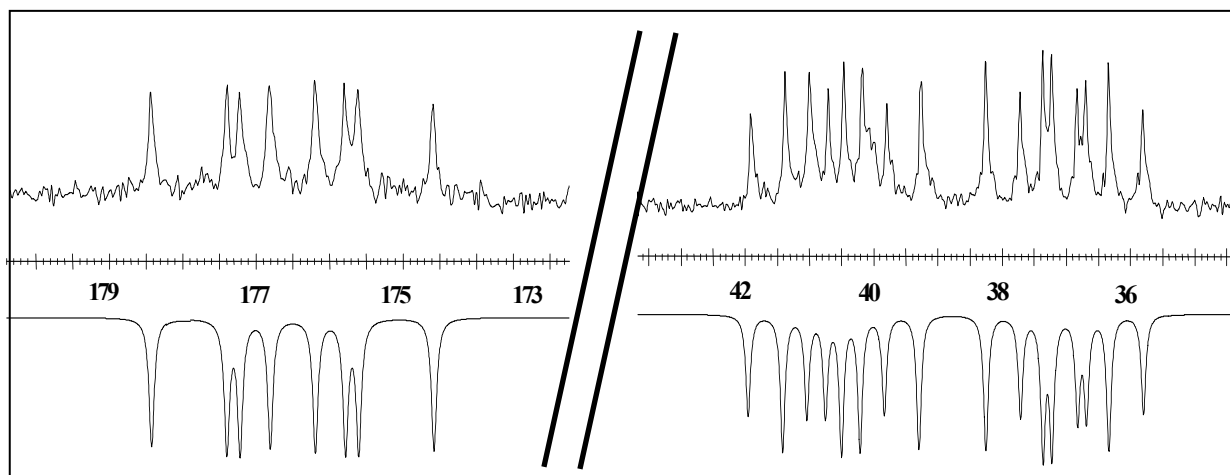


Figura 3-23: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$, experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-6** (parte inferior), de la especie $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PP})(\text{PPh}_3)_4]$, (PP) = **[14]** (162.08 MHz, CDCl_3) en relación molar 0.25/1.

El espectro muestra un multiplete centrado a 177.0 ppm correspondiente a los fósforos del difosfito coordinado y dos señales complejas con intensidad doble que la anterior, centrada a 37.5 ppm y 40.6 ppm correspondiente a las PPh_3 coordinadas. Esta situación corresponde a la formación de una especie binuclear con un ligando difosfito puente como se puede observar en la **Figura 3-24**. De nuevo en este caso, las constantes de acoplamiento P-

Rh y P-P son características de la coordinación de los ligandos fosforados en posiciones ecuatoriales.

Tabla 3-6: Datos de RMN de ^{31}P {H} de la especie $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PP})(\text{PPh}_3)_4]$, (PP)= [14]

	$\delta(\text{ppm})$	J(Hz)
P1 (PPh_3)	37.5	$^1J_{\text{Rh-P1}} = 144$, $^2J_{\text{P2-P1}} = 87$, $^2J_{\text{P3-P1}} = 166$
P2 (PPh_3)	40.6	$^1J_{\text{Rh-P2}} = 148$, $^2J_{\text{P1-P2}} = 87$, $^2J_{\text{P3-P2}} = 195$
P3 (difosfito)	177.0	$^1J_{\text{Rh-P3}} = 262$, $^2J_{\text{P1-P3}} = 166$, $^2J_{\text{P2-P3}} = 195$

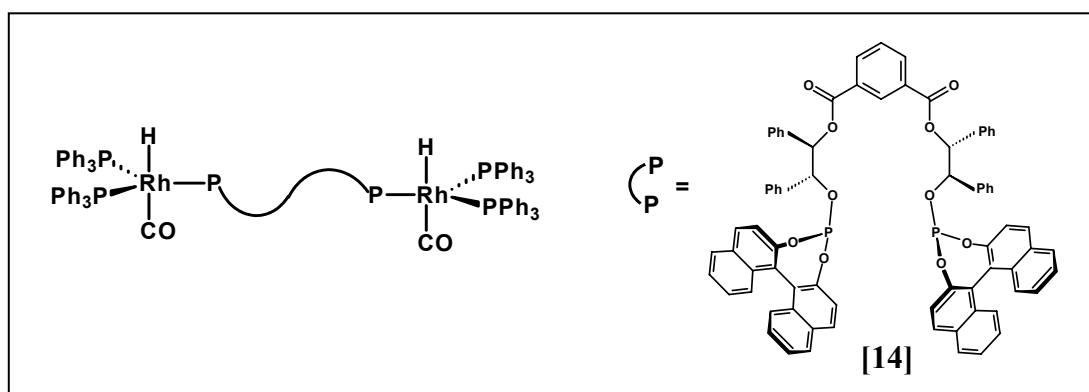


Figura 3-24

3.2.1.3- Reacción de $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ con el ligando (*S*)- $\text{Ph}_2\text{ftabinfos}$ [24] y (*R*)- $\text{Ph}_2\text{ftabinfos}$ [25]

Los espectros de RMN de ^{31}P {H} de la reacción entre el complejo $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ y el difosfito (*S*)- $\text{Ph}_2\text{ftabinfos}$ [24] muestran una clara evolución al variar la relación molar entre los reactivos. Los espectros con mejor resolución se obtienen a una relación difosfito [24]/ $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3] = 0.25/1$, al igual que sucedía con el ligando (*R*)- $\text{Ph}_4\text{ftabinfos}$ [14]. También en este caso, ha sido posible su simulación. A medida que se incrementa la proporción de ligando, las señales en los espectros de RMN se ensanchan y la dificultad de estudio y simulación de las especies aumenta. La **Figura 3-25** muestra los espectros de RMN de ^{31}P experimental y simulado, con las constantes de la **Tabla 3-7**, de la reacción con relación molar difosfito [24]/ $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3] = 0.25/1$.

El espectro es muy parecido al del difosfito (*R*)- $\text{Ph}_4\text{ftabinfos}$ [14], muestra un multiplete centrado a 173.7 ppm que corresponde a los fósforos del difosfito coordinado y dos señales complejas que en conjunto integran el doble que la anterior, centradas a 38.3 ppm y 40.6 ppm correspondientes a las PPh_3 coordinadas y se observa también el doblete característico del complejo de partida $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ y en exceso, a $\delta = 40.8$ ppm y ($^1J_{\text{Rh}}$ -

$\nu = 150$ Hz); por lo tanto nos encontramos ante la misma especie que forma el difosfito (*R*)-Ph₄ftabinfos [14] con el [RhH(CO)(PP)(PPh₃)₃], una especie binuclear con un ligando difosfito puente como puede verse en la **Figura 3-26**. Así pues las constantes de acoplamiento son características de la coordinación de los ligandos fosfito en posiciones ecuatoriales. En el espectro de RMN de ¹H en la zona del hidruro que se obtuvo, no tiene la resolución suficiente para ser simulado.

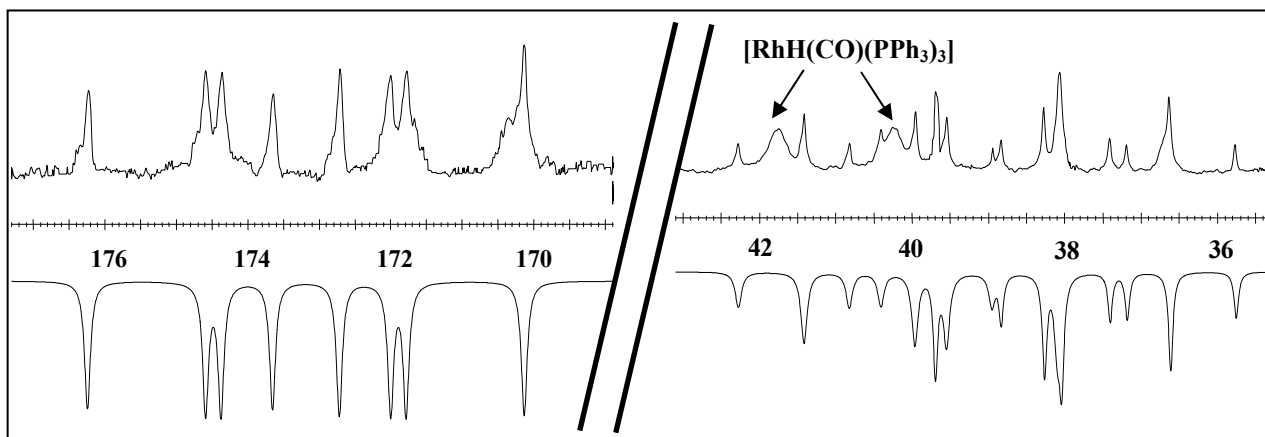


Figura 3-25: Espectro de RMN de ³¹P {H}, experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-7** (parte inferior), de la especie [Rh₂H₂(CO)₂(μ-PP)(PPh₃)₄], (PP)= [24] (162.08 MHz, CDCl₃) en relación molar 0.25/1.

Tabla 3-7: Datos de RMN de ³¹P {H} de la especie [Rh₂H₂(CO)₂(μ-PP)(PPh₃)₄], (PP)= [24]

	δ(ppm)	J(Hz)
P1 (PPh ₃)	38.3	¹ J _{Rh-P1} = 144, ² J _{P2-P1} = 87, ² J _{P3-P1} = 167
P2 (PPh ₃)	40.6	¹ J _{Rh-P2} = 147, ² J _{P1-P2} = 87, ² J _{P3-P2} = 189
P3 (difosfito)	173.7	¹ J _{Rh-P3} = 262, ² J _{P1-P3} = 167, ² J _{P2-P3} = 189

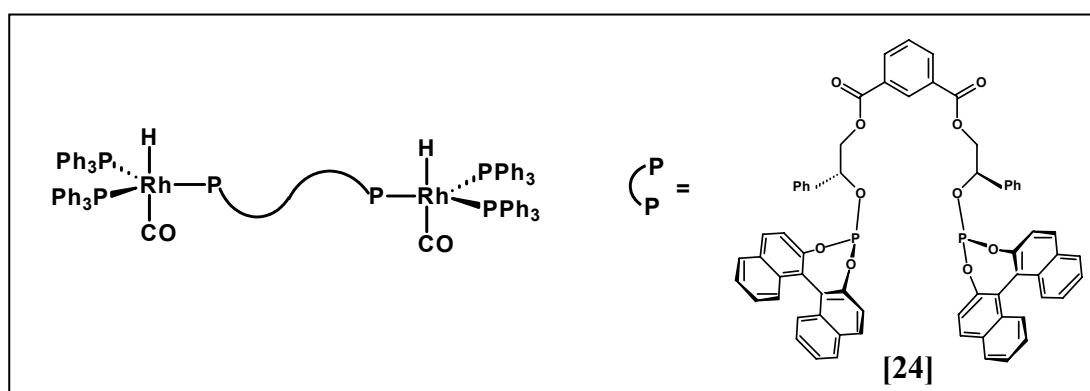


Figura 3-26

En relación al ligando (*R*)-Ph₂ftabinfos [25], el mejor espectro de de RMN de ³¹P se ha obtenido en las proporciones difosfito [25]/[RhH(CO)(PPh₃)₃] = 0.75/1. El hecho que el mejor espectro se haya obtenido a proporciones de ligando mayores que para el ligando (*S*)-Ph₂ftabinfos [24], podría indicar una mejor capacidad de coordinación del ligando (*R*)-

Ph₂ftabinfos [25] al metal, aunque no suficiente para llegar a quelatar. La **Figura 3-27** muestra los espectros de RMN de ³¹P experimental y simulado, con las constantes de la **Tabla 3-8**, de la reacción con relación molar difosfito [25] / [RhH(CO)(PPh₃)₃] = 0.75/1. El espectro es muy parecido al de los difosfitos (*S*)-Ph₂ftabinfos [24] y (*R*)-Ph₄ftabinfos [14], muestra un multiplete centrado a 178.7 ppm que corresponde a los fósforos del difosfito coordinado y dos señales complejas con intensidad doble que la anterior, centradas a 38.1 ppm y 40.5 ppm correspondientes a las PPh₃ coordinadas. Por tanto el difosfito (*R*)-Ph₂ftabinfos [25] forma la misma especie que ya se ha descrito para los ligandos (*S*)-Ph₂ftabinfos [24] y (*R*)-Ph₄ftabinfos [14], una especie binuclear con un ligando difosfito puente (**Figura 3-29**). También en este caso las constantes de acoplamiento son características de la coordinación de los ligandos fosfito en posiciones ecuatoriales.

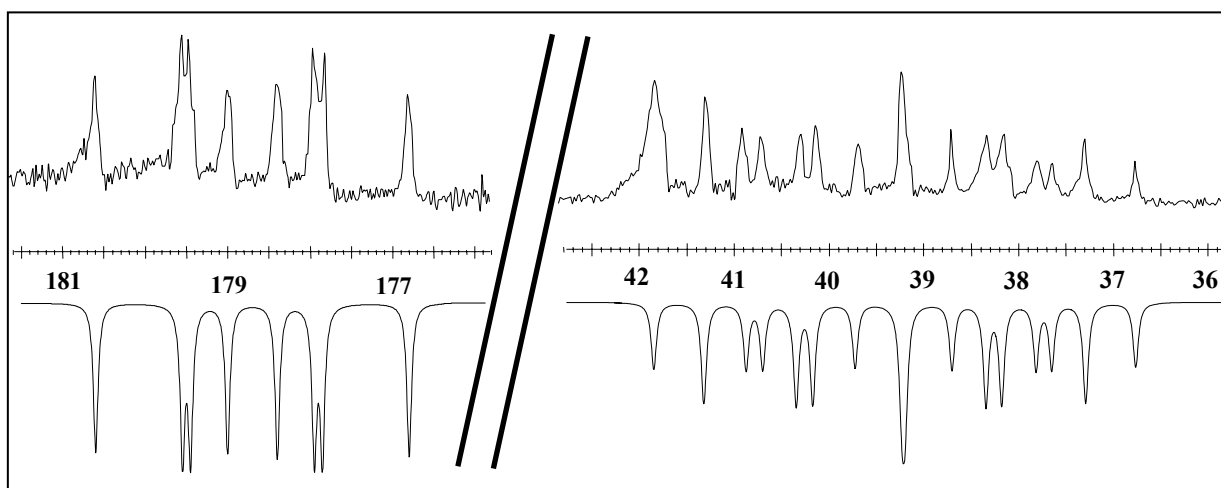


Figura 3-27: Espectro de RMN de ³¹P {H}, experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-8** (parte inferior), de la especie [Rh₂H₂(CO)₂(μ-PP)(PPh₃)₄], (PP)= [25] (162.08 MHz, CDCl₃) en relación molar 0.75/1.

Tabla 3-8: Datos de RMN de ³¹P {H} de la especie [Rh₂H₂(CO)₂(μ-PP)(PPh₃)₄], (PP)=[25]

	δ(ppm)	J(Hz)
P1 (PPh ₃)	38.0	¹ J _{Rh-P1} = 143, ² J _{P2-P1} = 85, ² J _{P3-P1} = 170
P2 (PPh ₃)	40.5	¹ J _{Rh-P2} = 158, ² J _{P1-P2} = 85, ² J _{P3-P2} = 186
P3 (difosfito)	178.7	¹ J _{Rh-P3} = 259, ² J _{P1-P3} = 170, ² J _{P2-P3} = 186
H	-9.94	² J _{H-P1/2} (cis) = 9 Hz, ² J _{H-P3} (cis) = 6 Hz ² J _{H-Rh} = 2 Hz

La **Figura 3-28** muestra el espectro experimental y simulado de la zona de hidruro del RMN de ¹H. Aunque la resolución no es buena, se puede asegurar que las constantes H-P determinadas (**Tabla 3-8**), tanto del fósforo del fosfito (6 Hz) como la del las fosfinas (9 Hz)

son características de una disposición *cis* entre los P y el H, lo que es consistente con la coordinación ecuatorial de los P. En resumen, el difosfito (*R*)-Ph₂ftabinfos [25] forma un complejo dinuclear con coordinación del difosfito ecuatorial (**Figura 3-29**), al igual que el ligandos estructuralmente relacionados (*R*)-Ph₄ftabinfos [14] y (*S*)-Ph₂ftabinfos [24].

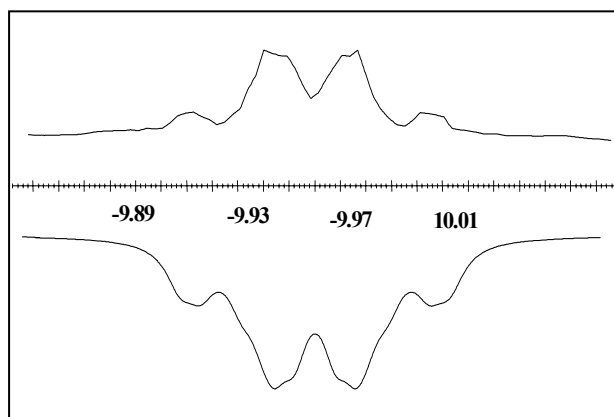


Figura 3-28: Espectro de RMN de ¹H, experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-8** (parte inferior), de la especie [Rh₂H₂(CO)₂(μ-PP)(PPh₃)₄], (PP)= [25] (162.08 MHz, CDCl₃) en relación difosfito/[RhH(CO)(PPh₃)₃]= 0.75/1.

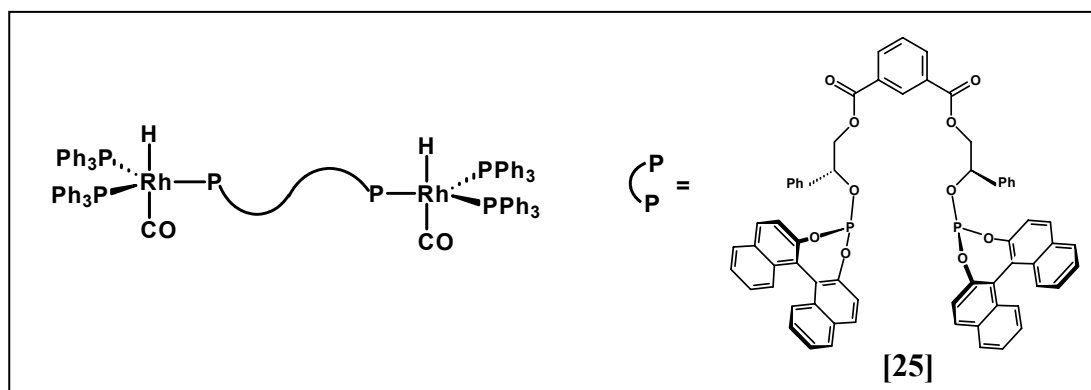


Figura 3-29

3.2.1.4- Reacción de [RhH(CO)(PPh₃)₃] con el ligando ftabibufos [34]

Los espectros de RMN de ³¹P {H} de la mezcla de reacción del [RhH(CO)(PPh₃)₃] con el difosfito ftabibufos [34] a relaciones molares: difosfito [34]/[RhH(CO)(PPh₃)₃]= 0.25/1 y 0.5/1 son similares. En ambos casos el espectro consiste en un multiplete alrededor de 156.9 ppm, correspondiente a los fósforos del difosfito y un multiplete centrado a 39.2 ppm correspondiente a dos trifenilfosfinas coordinadas al Rh. La **Figura 3-30** muestra el espectro de RMN de ³¹P experimental y simulado de la reacción entre el difosfito ftabibufos [34] y el complejo [RhH(CO)(PPh₃)₃] a una relación molar 0.25/1. Las constantes empleadas en la simulación se recogen en la **Tabla 3-9**. La relación de integración de las señales de fósforo fosfina/ difosfito es 2, lo que indica la formación de una especie con el difosfito actuando como puente (**Figura 3-31**).

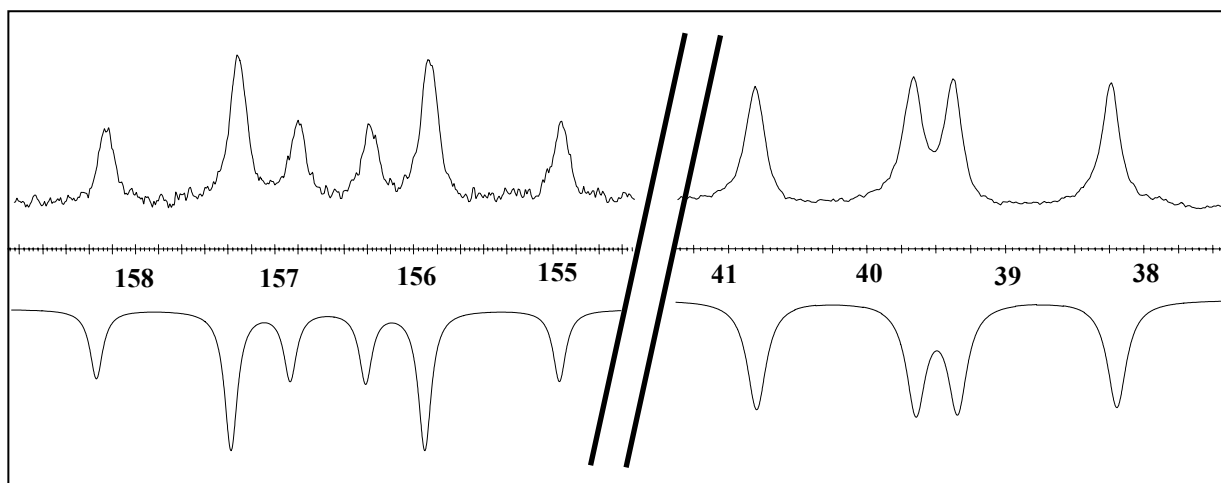


Figura 3-30: Espectro de RMN de ^{31}P {H}, experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-9** (parte inferior), de la especie $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PP})(\text{PPh}_3)_4]$, (PP)= **[34]** (162.08 MHz, CDCl_3) en relación molar 0.25/1.

Tabla 3-9: Datos de RMN de ^{31}P {H} de la especie $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PP})(\text{PPh}_3)_4]$, (PP)= **[34]**

	$\delta(\text{ppm})$	J(Hz)
2 x P1 (PPh_3)	39.2	$^1J_{\text{Rh-P1}} = 149$, $^2J_{\text{P1-P2}} = 188$
P2 (difosfito)	156.9	$^1J_{\text{Rh-P2}} = 271$, $^2J_{\text{P2-P1}} = 188$

Es importante señalar que mientras que en los ligandos con un fragmento biarilo quiral (en el fosfito, es decir los binaftilos), las dos fosfinas de este tipo de complejos binucleares aparecían como no equivalentes. Por el contrario en el caso del ligando ftabibufos **[34]** en el que el binaftilo se ha substituido por un fragmento no quiral, aunque en su conjunto el ligando continúa siendo quiral, las dos fosfinas resultan ser equivalentes, si bien la anchura de las bandas observadas sugiere algún tipo de fenómeno de intercambio conformacional.

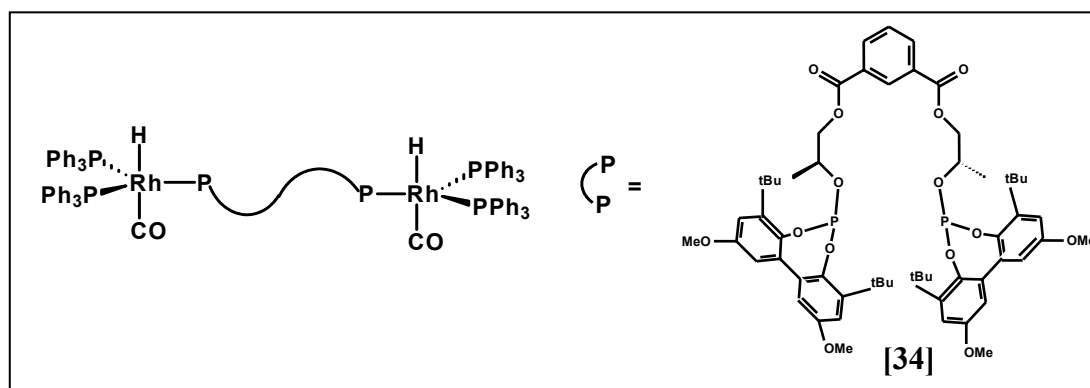


Figura 3-31

3.2.1.5-Reacción de $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ con los ligandos (*R*)-tartbinfos [41] y (*R*)-diopbinfos [42]

Se han registrado los espectros de RMN de ^{31}P {H} de la reacción entre el $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ y el difosfito (*R*)-tartbinfos [41], con varias relaciones molares. La **Figura 3-32** muestra el espectro obtenido en relaciones difosfito $[\text{41}]/[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]=0.5/1$.

El espectro ha sido simulado con los datos de la **tabla 3-10** y muestra un multiplete centrado a 181.0 ppm, correspondiente a los fósforos del difosfito coordinado, y unas señales más complejas y que integran el doble que la anterior, centradas a 44.3 ppm y 47.2 ppm, correspondientes a las PPh_3 coordinadas. De nuevo este resultado indica que el ligando (*R*)-tartbinfos [41] binuclear con un ligando puente difosfito como se muestra en la **Figura 3-34**. Las constantes de acoplamiento P-Rh y P-P son características de la coordinación de los ligandos fosfito en posiciones ecuatoriales.

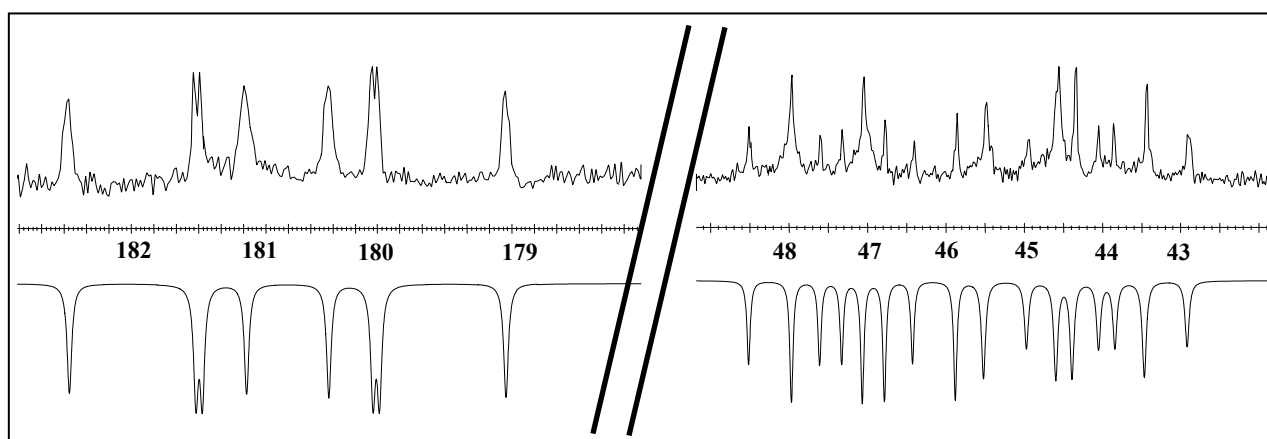


Figura 3-32: Espectro de RMN de ^{31}P {H}, experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-10** (parte inferior), de la especie $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PP})(\text{PPh}_3)_4]$, (PP)= [41] (162.08 MHz, CDCl_3) en relación molar (PP)/ $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]=0.5/1$.

En la **Figura 3-33**, se puede observar el espectro experimental y simulado de la zona del hidruro del RMN de ^1H obtenido en relaciones difosfito $[\text{41}]/[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]=0.5/1$. Las constantes H-P determinadas (**tabla 3-10**) son características de una disposición *cis* entre los P y el H.

Tabla 3-10: Datos de RMN de ^{31}P {H} de la especie $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PP})(\text{PPh}_3)_4]$, (PP)= [41]

	$\delta(\text{ppm})$	$J(\text{Hz})$
P1 (PPh_3)	44.3	$^1J_{\text{Rh-P1}}=149$, $^2J_{\text{P1-P2}}=88$, $^2J_{\text{P1-P3}}=183$
P2 (PPh_3)	47.2	$^1J_{\text{Rh-P2}}=146$, $^2J_{\text{P2-P1}}=88$, $^2J_{\text{P2-P3}}=192$
P3 (difosfito)	181.0	$^1J_{\text{Rh-P3}}=256$, $^2J_{\text{P3-P1}}=183$, $^2J_{\text{P3-P2}}=192$
H	-9.9	$^2J_{\text{H-P1/2/3}}(\text{cis})=8$, $^2J_{\text{H-Rh}}=9$

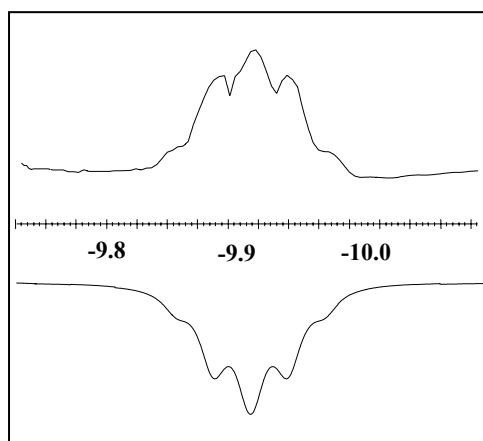


Figura 3-33: Espectro de RMN de ^1H , experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-10** (parte inferior), de la especie $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PP})(\text{PPh}_3)_4]$, (PP)= **[41]** (400 MHz, CDCl_3) en relación molar 0.5/1.

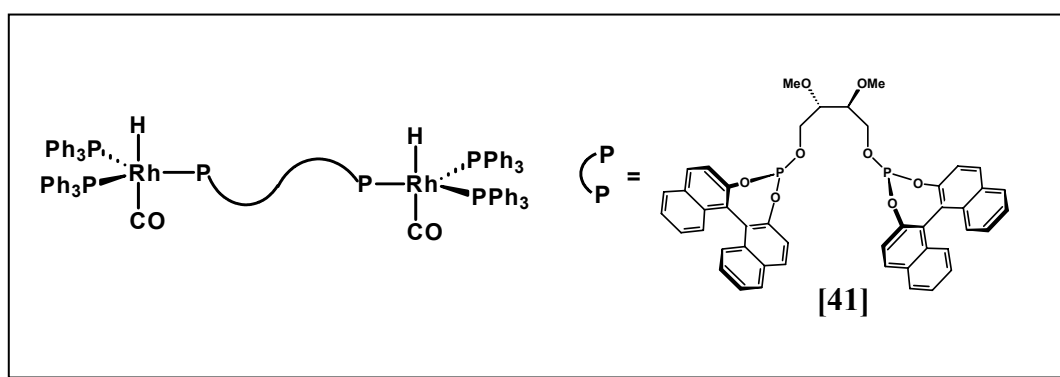


Figura 3-34

De forma similar al caso anterior se han registrado los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ de la reacción entre el $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ y el difosfito (*R*)-diopbifos **[42]**. El espectro con las señales más claras se ha obtenido con una relación difosfito $[\text{42}]/[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]=0.5/1$, este espectro se muestra en la **Figura 3-35**.

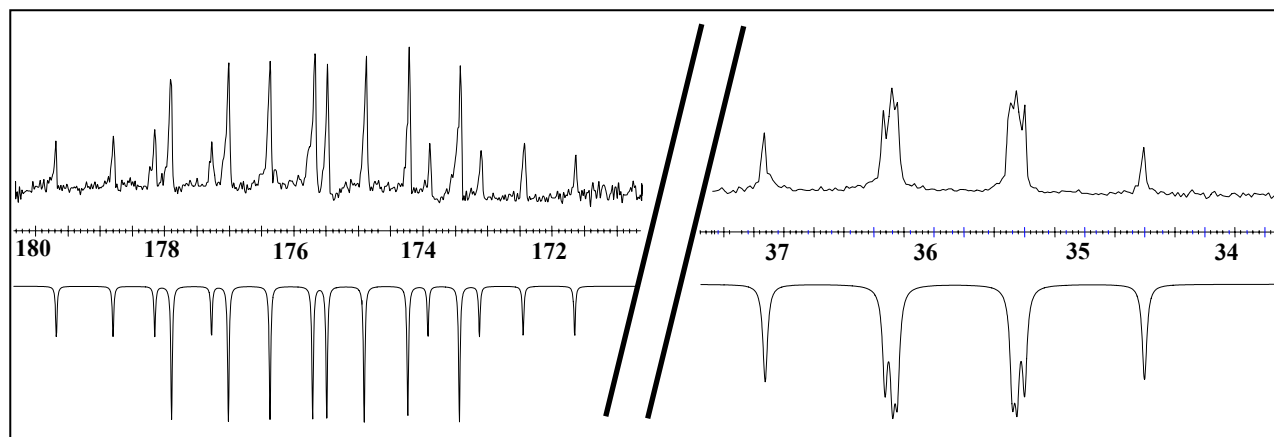


Figura 3-35: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$, experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-11** (parte inferior), de la especie $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PP})(\text{PPh}_3)_3]$, (PP)= **[42]** (162.08 MHz, CDCl_3) en relación molar $(\text{PP})/[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]=0.5/1$.

En el espectro de RMN de ^{31}P del difosfito (*R*)-diopbinfos [42] que se muestra en la **Figura 3-35**, se observa un multiplete centrado alrededor de 175.0 ppm correspondiente a los fósforos del difosfito y que integra el doble del multiplete centrado a 35.8 ppm que corresponde a la trifenilfosfina coordinada al rodio. La **tabla 3-11** resume los datos correspondientes a la simulación. Estos datos indican que la especie formada por el ligando (*R*)-diopbinfos [42] en el complejo $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PP})(\text{PPh}_3)]$, el difosfito actúa como quelato.

Tabla 3-11: Datos de RMN de ^{31}P {H} de la especie $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PP})(\text{PPh}_3)]$, (PP)= [42]

	$\delta(\text{ppm})$	$J(\text{Hz})$
P1 (PPh_3)	35.8	$^1J_{\text{Rh-P1}} = 137$, $^2J_{\text{P1-P2}} = 128$, $^2J_{\text{P1-P3}} = 143$
P2 (difosfito)	173.9	$^1J_{\text{Rh-P2}} = 238$, $^2J_{\text{P2-P1}} = 128$, $^2J_{\text{P2-P3}} = 289$
P3 (difosfito)	177.4	$^1J_{\text{Rh-P3}} = 247$, $^2J_{\text{P3-P1}} = 143$, $^2J_{\text{P3-P2}} = 289$
H	-9.99	$^2J_{\text{H-P1}} (\text{cis}) = 8$, $^2J_{\text{H-P2/3}} (\text{cis}) = 9$, $^2J_{\text{H-Rh}} = 9$

Las constantes del quelato formado por el difosfito (*R*)-diopbinfos [42] en el complejo $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PP})(\text{PPh}_3)]$, nos indican que el difosfito quelata en posiciones ecuatorial-ecuatorial tal como se puede observar en la **Figura 3-37**.

En la **Figura 3-36** se muestra el espectro experimental y simulado de la zona del hidruro del RMN de ^1H . En la **tabla 3-11** se pueden observar las constantes de H-P que son características de una disposición *cis* entre los P y el H lo que comporta una coordinación ecuatorial de los fósforos, corroborando la especie quelato.

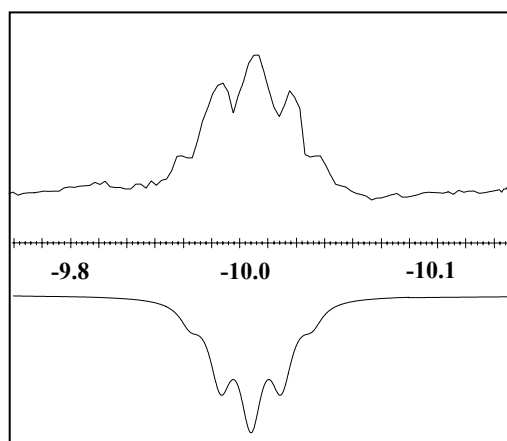


Figura 3-36: Espectro de RMN de ^1H , experimental (parte superior) y simulado con los datos de la **Tabla 3-11** (parte inferior), de la especie $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PP})(\text{PPh}_3)]$, (PP)= [42] (400 MHz, CDCl_3) en relación molar 0.5/1.

En resumen el difosfito (*R*)-tartbinfos [41], forma una especie binuclear puente con el complejo $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ y por el contrario el difosfito (*R*)-diopbinfos [42] forma una especie mononuclear quelato posiblemente a causa de la mayor rigidez de este último, con el

difosfito quelatando en posiciones ecuatorial-ecuatorial. En este último caso los fósforos se encuentran en entornos bastante diferentes, al igual que sucedía con el ligando (*R*)-ftabinfos [6].

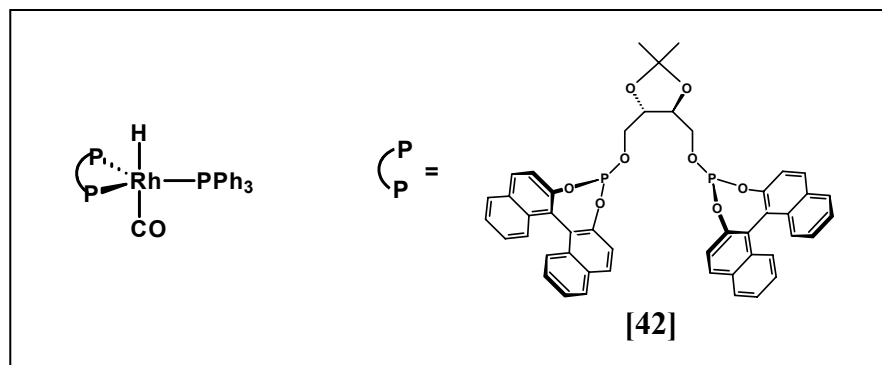
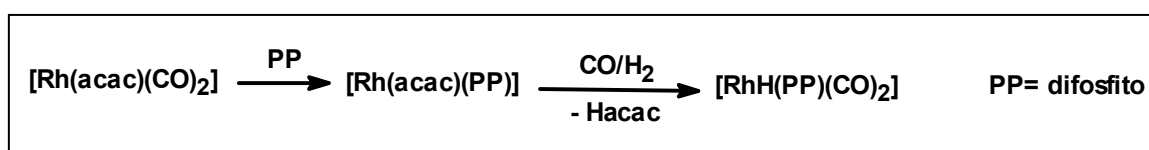


Figura 3-37

3.2.2-Estudio de las especies catalíticas de Rh y difosfitos derivados del ácido isoftálico mediante RMN bajo presión de CO e H₂

Estos experimentos se realizaron bajo una presión de 20-40 bars de CO/H₂, en un tubo de RMN de zafiro de 10 mm de sección externa (en UNA) y 5 mm (en ICIQ) con cabeza roscada de titanio de simetría axial, que contiene una válvula que permite la carga del gas. Se registraron los espectros de RMN de ³¹P y ¹H de disoluciones preparadas a partir de [Rh(acac)(CO)₂] y los difosfitos correspondientes a diferentes temperaturas, con una relación molar difosfito/Rh= 1 en tolueno deuterado. Las condiciones experimentales son muy parecidas a las condiciones catalíticas, excepto porque las concentraciones necesarias para el registro del espectro son más elevadas que en las reacciones catalíticas. Los espectros fueron registrados por la Dra. Zoraida Freixa en el *Institute of Molecular Catalysis* de la Universidad de Amsterdam y en el *Institut Català d'Investigacions Químiques* en Tarragona.

Una vez preparadas las muestras y cargado el tubo con la mezcla de gases, es necesario dejar la mezcla en incubación, normalmente a 40°C, por tiempos que varían entre una y varias horas, ya que la difusión del gas en la disolución es lenta y consecuentemente la formación de la especie catalítica no se observa desde el inicio del experimento, **Esquema 3-21**.



Esquema 3-21

Todos los ligandos estudiados en este trabajo tienen simetría C₂, lo que comporta la equivalencia de los átomos de fósforo en el ligando libre. Sin embargo, cuando se forma el

complejo pentacoordinado de rodio $[\text{RhH}(\text{PP})(\text{CO})_2]$ (PP= difosfito), actúe el difosfito como quelato o puente ecuatorial-ecuatorial o ecuatorial-axial, los dos átomos de fósforo dejan de ser equivalentes ya que se obtiene una especie con simetría C_1 , como ya se ha comentado en el capítulo anterior. Sin embargo en las condiciones de registro, estos fósforos sólo aparecen como magnéticamente no equivalentes a temperaturas bajas en algunos casos, mientras que a temperatura ambiente se observa a menudo un solo tipo de fósforo, a causa de un intercambio rápido de las posiciones de coordinación de los átomos de fósforo. Este intercambio está probablemente favorecido por la presencia de un exceso de ligando CO.²¹ El hecho de que en los espectros de las especies $[\text{RhH}(\text{PP})(\text{PPh}_3)(\text{CO})]$, antes discutidos, que se registran en atmósfera de N_2 , los átomos de fósforo de los difosfitos aparezcan como no equivalentes vendría a corroborar esta hipótesis.

Para fosfitos coordinados en posiciones ecuatoriales, los espectros de RMN de ^{31}P muestran constantes de acoplamiento Rh-P comprendidas entre 220 y 260 Hz, aunque los valores más frecuentes son próximos a 235 Hz.²² En estos compuestos, las constantes H-P en *cis* suelen tener valores inferiores a 20 Hz. Existen muy pocos ejemplos en la bibliografía de especies con ligandos difosfito coordinados en las posiciones ecuatorial-axial. También en este caso, a temperatura ambiente, se observa un solo tipo de fósforo. Los valores característicos de la constante de acoplamiento Rh-P y P-H son valores promedio entre las posiciones axial y ecuatorial y son próximos a 200 Hz para la constante Rh-P y a 100 Hz para la constante P-H, lo que representan valores promedio para fosfitos en posiciones axial y ecuatorial.²³

En este estudio se han investigado las especies formadas por los difosfitos [5], [13], [14], [24] y [25]. Todos ellos podrían formar anillos quelato de 16 miembros que son poco frecuentes, pero como se ha comentado en la introducción, este tipo de quelato se ha observado en el ligando (*R*)-ftabinfos [6], estructuralmente relacionado con los anteriores.³ Este ligando, cuando reacciona con $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ en las condiciones descritas anteriormente, muestra un espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ en el que aparece un doblete a $\delta = 177.6$ ($^1J_{\text{Rh-P}} = 231$ Hz). La posición y el valor de la constante de acoplamiento Rh-P son característicos de una especie en la que el ligando bidentado ocupa posiciones ecuatoriales,

²¹G.J.H. Buisman, L.A. van der Veen, A. Klootwijk, W.G.J. Lange, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, D. Vogt, *Organometallics*, **1997**, *16*, 2929.

²² a) G.J.H. Buisman L.A. van der Veen, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *Organometallics*, **1997**, *16*, 5681. b) A. Castellanos-Paez, S. Castellón, C. Claver, W.G.J. Lange, P.W.N.M. van Leeuwen, *Organometallics*, **1998**, *17*, 2543. c) G.J.H. Buisman, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *Tetrahedrom Asymmetry*, **1993**, *4*, 1625.

²³ a) G.J.H. Buisman, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, A. Van Rooy, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *11*, 61. b) G.J.H. Buisman, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, E.J. Vos, *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, **1995**, 409.

formando una especie mononuclear quelato $[\text{RhH}(\text{PP})(\text{CO})_2]$ (PP= difosfito).³ También las constantes de acoplamiento $J_{\text{P-H}}$ son pequeñas (< 20 Hz), lo que corrobora la disposición *cis* entre los dos átomos de fósforo y el ligando hidruro. Sin embargo, la reacción del diastereoisómero (*S*)-ftabinfos (ligando con el mismo esqueleto, pero con el fragmento (*S*)-binaftol), en las mismas condiciones, muestra en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ un conjunto complejo de señales que se alteran al variar la temperatura, lo que es indicativo de la existencia de un equilibrio dinámico entre varias especies presentes en la disolución, cuya estructura no ha podido ser elucidada. Este hecho podría interpretarse si se considerase que el ligando forma especies binucleares $[\text{Rh}_2\text{H}_2(\mu\text{-PP})_2(\text{CO})_4]$ (PP= difosfito), en las que el ligando coordina al metal en posiciones ecuatoriales o bien en posiciones axial y ecuatorial.³

3.2.2.1-Reacción de (*S*)-Me₄ftabinfos [5] con $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ bajo presión de CO e H₂.

El espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ de la disolución de (*S*)-Me₄ftabinfos [5] con $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$, **Figura 3-38 a**, muestra a temperatura ambiente, y en la zona de los 166-180 ppm, característica de los quelatos de este tipo de ligandos, un conjunto de señales que indica la presencia de varias especies en equilibrio. Las señales pueden ser interpretadas considerando dos especies, en las que el difosfito quelataría en posiciones ecuatorial-ecuatorial, cuyas características espectroscópicas, utilizadas en la simulación de la **Figura 3-38**, son: especie 1= [$\delta\text{P}_1= 172.85$ ($^1J_{\text{Rh-P}_1}= 244$ Hz), $\delta\text{P}_2= 173.69$ ($^1J_{\text{Rh-P}_2}= 242$ Hz) y ($^1J_{\text{P}_1\text{-P}_2}= 160$ Hz)] y especie 2= [$\delta\text{P}_1= 168.5$ ($^1J_{\text{Rh-P}_1}= 234$ Hz), $\delta\text{P}_2= 169.0$ ($^1J_{\text{Rh-P}_2}= 233$ Hz) y ($^1J_{\text{P}_1\text{-P}_2}= 145$ Hz)].

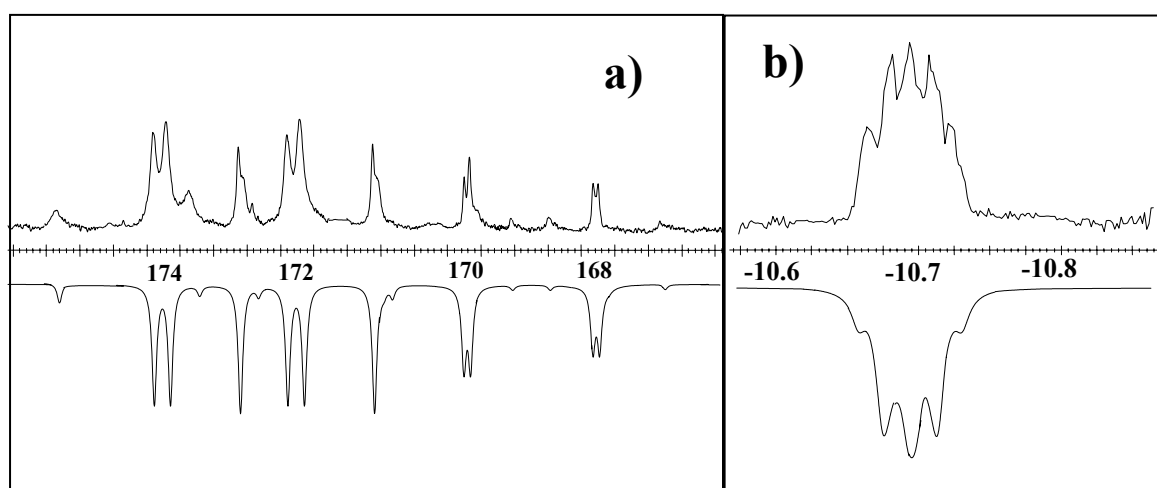


Figura 3-38: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (121.6 MHz) (a) y ^1H (300 MHz) (b) a 40 °C, de una disolución en tolueno- d^8 de $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ y [5]; relación molar difosfito/rodio= 1 y 20 bar CO/H₂.

Se ha registrado también el espectro de ^1H de la disolución anterior, **Figura 3-38 b**. La zona del hidruro del espectro muestra dos multipletes uno para cada especie, solapados y centrados a $\delta = -10.68$ y -10.70 ppm con ($^2J_{\text{P1-H}} = ^2J_{\text{P2-H}} = 7.3$, $^1J_{\text{Rh-H}} = 7.1$ Hz). El valor de acoplamiento correspondería a una disposición en *cis* para P1 y P2 respecto al hidruro, lo que correspondería a la especie quelato ecuatorial-ecuatorial.

3.2.2.2-Reacción de (*S*)-Ph₄ftabinfos [13] y (*R*)-Ph₄ftabinfos [14] con [Rh(acac)(CO)₂] bajo presión de CO e H₂.

El espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ de la disolución de (*S*)-Ph₄ftabinfos [13] con [Rh(acac)(CO)₂], muestra a 40°C un doblete a $\delta = 176.3$ ($^1J_{\text{Rh-P}} = 230$ Hz) como se muestra en la **Figura 3-39 a**. La posición y el valor de la constante de acoplamiento Rh-P son característicos de una especie en la que el ligando bidentado ocuparía posiciones ecuatoriales. A pesar de que el complejo tiene simetría C₁, los fósforos se observan como magnéticamente equivalentes a temperatura ambiente y hasta -80 °C, aunque a esta temperatura se puede observar que la señal se ensancha considerablemente.

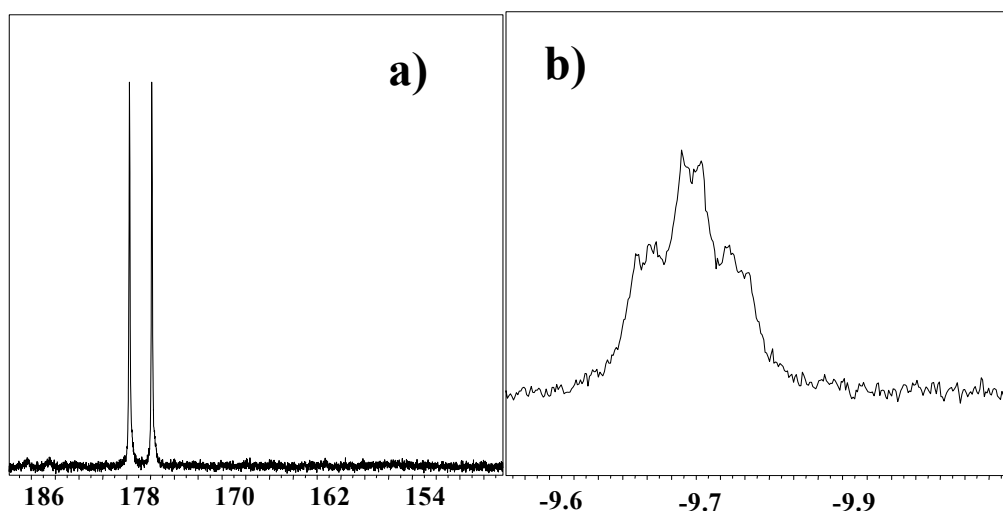


Figura 3-39: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (121.6 MHz) (a) y ^1H (300 MHz) (b) a 40 °C, de una disolución en tolueno- d^8 de [Rh (acac)(CO)₂] y [13]; relación molar difosfito/rodio= 1 y 30 bar CO/H₂.

Se ha registrado también el espectro de ^1H de la disolución anterior. La zona del hidruro del espectro muestra un triplete de dobletes centrado a $\delta = -9.80$ ($^2J_{\text{P-H}} = 10$ Hz; $^1J_{\text{Rh-H}} = 4$ Hz), **Figura 3-39 b**, que corresponde a una especie en la que el hidruro se acopla a dos átomos de fósforo en *cis* y al átomo de rodio y por tanto el difosfito ocupa posiciones ecuatoriales. Este difosfito tiene la configuración opuesta al ligando (*R*)-ftabinfos [6], es decir el carbono α del fragmento conector tiene de configuración absoluta *R* y el binaftol es el (*S*)-binaftol, contrariamente a lo que sucede con el ligando ftabinfos [6]. Es decir, las

configuraciones del carbono α y el binaftilo corresponden a la situación de *matching* comentado en la introducción, para el ligando (*R*)-ftabinfos [6]. En los estudios descritos anteriormente con $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ y el difosfito (*S*)- $\text{Ph}_4\text{ftabinfos}$ [13], se obtuvieron especies diméricas puente. El diferente comportamiento observado para este ligando en estos dos experimentos debería estar relacionado con el mayor impedimento estérico de las PPh_3 , en relación al CO, que desfavorecería la formación del quelato en el primer caso.

Los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ y de ^1H de la disolución del difosfito (*R*)- $\text{Ph}_4\text{ftabinfos}$ [14] con $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$, se muestran en la **Figura 3-40**. El espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$, muestra un doblete intenso a $\delta = 162.0$ ($^1J_{\text{Rh-P}} = 238$ Hz) y el espectro de ^1H muestra un multiplete centrado a $\delta = -9.60$ ppm ($^2J_{\text{P1-H}} = ^2J_{\text{P2-H}} = ^1J_{\text{Rh-H}} = 5$ Hz). Es significativo el hecho de que el doblete intenso aparece 16 ppm por debajo de la señal del ligando diastereoisomérico (*S*)- $\text{Ph}_4\text{ftabinfos}$ [13]. Esta diferencia considerable podría atribuirse a la formación de quelato en el caso de este último, mientras que en el caso del ligando (*R*)- $\text{Ph}_4\text{ftabinfos}$ [14], cuya señal aparece a campo más bajo, debería tratarse de una especie en que los ligandos actúan como puente. Es bien conocido que las señales de los ligandos bidentados P-dadores se desplazan a δ más altas por efecto de quelatación.²⁴

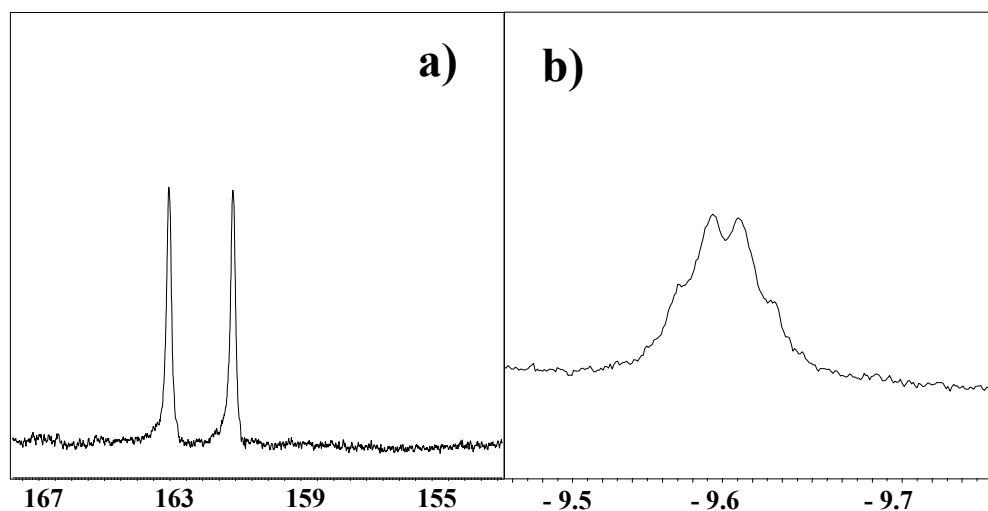


Figura 3-40: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (121.6M Hz) (a) a 40°C y ^1H (300 MHz) (b) a 0 °C, de una disolución en tolueno- d^8 de $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ y [14], relación molar difosfito/rodio= 1 y 30 bar CO/H_2 .

3.2.2.3-Reacción de (*S*)- $\text{Ph}_2\text{ftabinfos}$ [24] y (*R*)- $\text{Ph}_2\text{ftabinfos}$ [25] con $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ bajo presión de CO e H_2 .

Se han registrado varios espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ de la disolución de (*S*)- $\text{Ph}_2\text{ftabinfos}$ [24] con $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ a diferentes temperaturas. El mejor espectro de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$

²⁴ P.E. Garrou, *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 229.

se ha obtenido a -40°C , **Figura 3-41 a**. A temperaturas más altas se observan espectros con señales muy anchas. En este caso y durante el periodo de incubación ha sido posible detectar la especie $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{difosfito})]$, que aparece como un doblete en la zona característica de estas especies ($\delta = 153.2$, $^1J_{\text{Rh-P}} = 284$ Hz). Es singular el hecho de que esta especie persista como una señal intensa, incluso después de un periodo de incubación similar a la del resto de ligandos investigados. En la zona de las especies rodio-hidruro pentacoordinadas se observa lo que a primera vista parecen dos tripletes a $\delta = 186.5$ ($^1J_{\text{Rh-P}} = ^2J_{\text{P1-P2}} = 238$ Hz) y $\delta = 177.9$ ($^1J_{\text{Rh-P}} = ^2J_{\text{P1-P2}} = 214$ Hz). No se ha encontrado ninguna explicación razonable para explicar estas señales, por lo que se puede sugerir de la anchura de las bandas, que se trata de un espectro más complejo, como lo reflejaría la presencia de las pequeñas señales que acompañarían a los dos tripletes. En esta hipótesis podría tratarse de un espectro de segundo orden debido a dos fósforos no equivalentes acoplados entre sí y cada uno de ellos con el rodio. Sin embargo la baja resolución del espectro no ha permitido avanzar más en esta hipótesis. En todo caso la posición de las señales sugiere la formación de una especie quelato. No ha sido posible obtener espectros de RMN de ^1H con la calidad suficiente para obtener información estructural.

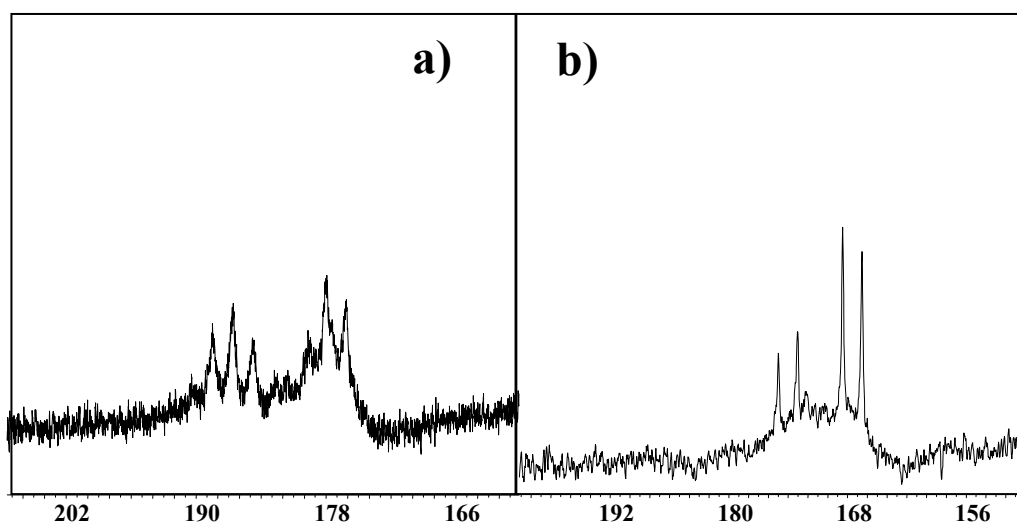
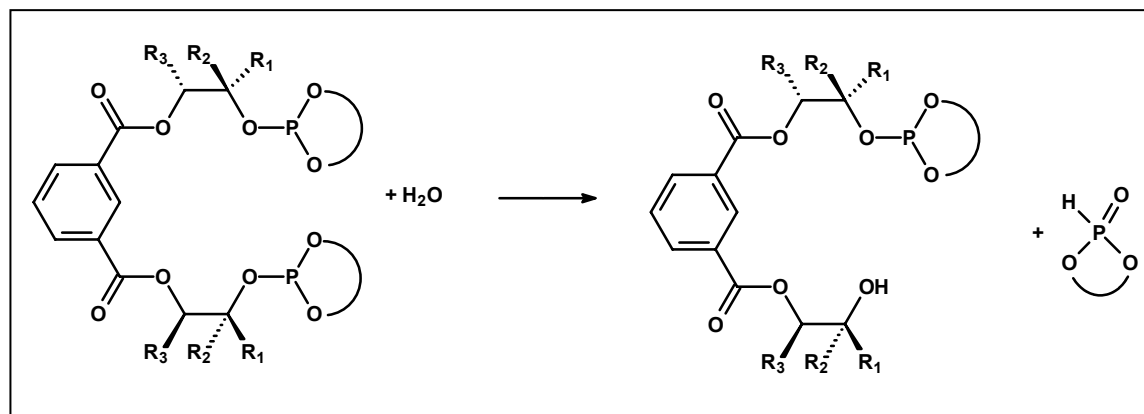


Figura 3-41: **a)** Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (121.6M Hz) a -40°C de una disolución en tolueno- d^8 de $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ y **[24]**, relación molar difosfito/rodio= 1 y 20 bar CO/H_2 . **b)** Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (121.6M Hz) a 25°C de una disolución en tolueno- d^8 de $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ y **[25]**, relación molar difosfito/rodio= 1 y 20 bar CO/H_2 .

Del mismo modo han sido registrados varios espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ de la disolución de (*R*)- $\text{Ph}_2\text{ftabinfos}$ **[25]** con $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$, bajo presión de CO e H_2 , a diferentes temperaturas. La **Figura 3-41 b** muestra el espectro registrado a 25°C , puesto que a temperaturas inferiores las señales aparecen mucho más anchas. También ha sido observada

monodentado y es conocido que la formación de ligandos P-dadores monodentados no son efectivos en la hidroformilación asimétrica,²⁶ por este motivo se ha trabajado en condiciones estrictamente anhidras. Aunque los resultados disponibles en la literatura confirman esta hipótesis; el hecho de que en la reacción de hidrogenación de alquenos para la que se aceptaba esta hipótesis, se haya probado recientemente que algunos fosfitos monodentados son efectivos en procesos asimétricos, no permite descartar ninguna hipótesis.

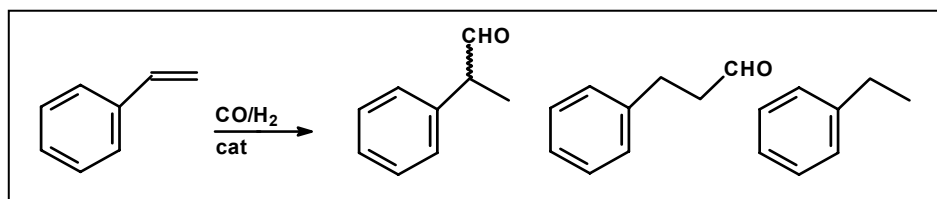


Esquema 3-23

Se describen a continuación los ensayos catalíticos realizados con las dos series de ligandos sintetizados en esta tesis. La primera serie está constituida por los ligandos derivados del esqueleto isoftálico que potencialmente formarían anillos quelato de 16 eslabones. La segunda serie deriva de esqueletos con cuatro átomos de carbono, entre los fragmentos fosfito y que derivan del ácido tartárico y que podrían formar quelatos de 9 eslabones.

3.3.1-Hidroformilación de estireno con complejos de rodio y los difosfitos con esqueleto isoftálico

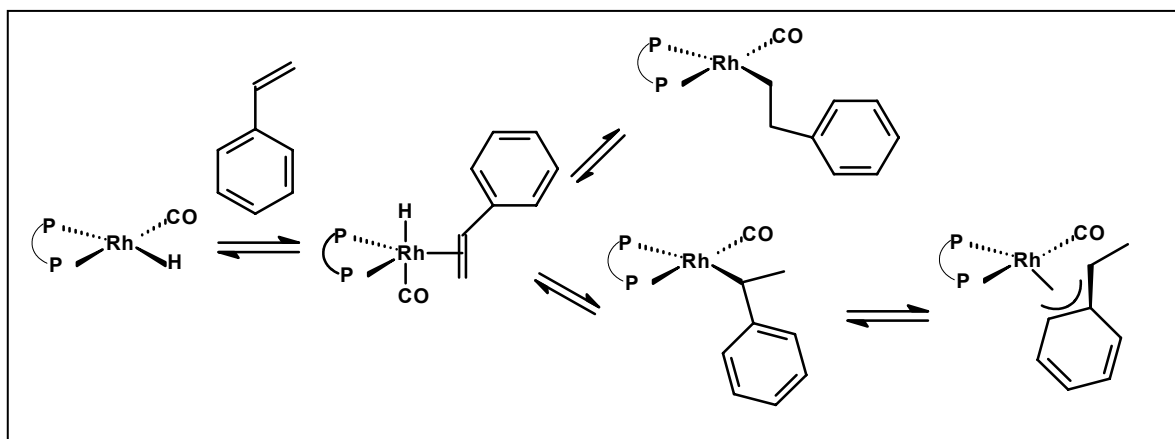
Se describen en este apartado los resultados de la hidroformilación de estireno con los catalizadores de rodio y los difosfitos: [5], [13], [14], [24] y [25], todos ellos con esqueleto isoftálico. En la reacción de hidroformilación de estireno se pueden obtener el aldehído lineal (3-fenilpropanal), el ramificado (2-fenilpropanal) y el producto de hidrogenación (etilbenceno), **Esquema 3-24**. Este último no se ha obtenido en ninguna de las reacciones realizadas, puesto que la quimioselectividad ha sido en todos los casos >99 %, como es característico en los catalizadores de rodio.



Esquema 3-24

²⁶ C.G. Arena, F. Nicolò, D. Dormì, G. Bruno, F. Faraone, *J.Chem.Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 4357.

Antes de proceder a estudiar los resultados catalíticos obtenidos, es importante destacar que en las reacciones de hidroformilación de estireno, catalizadas por complejos de rodio, se observa la formación preferencial de aldehído ramificado, denominado también como isoaldehído. Este hecho se atribuye normalmente a que el intermedio alquil-complejo ramificado del ciclo catalítico es más estable que el alquil-complejo lineal (introducción, **Esquema 1-4**). Esta estabilidad puede explicarse por dos factores: a) el intermedio alquil-complejo ramificado está estabilizado por la formación de una especie η^3 -alílica que involucra los electrones del sistema aromático y se encuentra en equilibrio con la especie η^1 , lo que le da mayor estabilidad, y b) en el intermedio ramificado, el carbono α al anillo aromático estabiliza mejor la carga negativa que el intermedio lineal, a causa de la presencia del anillo en posición α , **Esquema 3-25**.



Esquema 3-25: Estabilización del intermedio alquil-complejo.

La **Tabla 3-12** muestra los resultados catalíticos de la hidroformilación de estireno con catalizadores de Rh y el difosfito (*S*)-Me₄ftabinfos **[5]**. Con este ligando no se ha observado ningún exceso enantiomérico, resultados que contrastan con los obtenidos en con el difosfito **[6]**, que permite obtener valores de ee superiores al 70 %.³ Se ha estudiado también el efecto de las variables de reacción en la selectividad. El comportamiento es el característico de estos sistemas Rh/difosfito: la selectividad en aldehído ramificado aumenta con la presión y disminuye al aumentar la temperatura.

Las velocidades de reacción y regioselectividades de este catalizador son similares a las descritas para el ligando (*R*)-ftabinfos **[6]**.³ Al aumentar la presión de 15 a 30 bar, se observa como el TOF disminuye, lo que podría estar de acuerdo con que la etapa lenta del ciclo catalítico es la disociación de CO inicial para formar la especie insaturada.

El hecho de que al aumentar la temperatura aumente la actividad y disminuya la regioselectividad, es congruente con las observaciones hechas en una gran variedad de

sistemas catalíticos.²⁷ Esto se debe a que a temperaturas altas los estados de transición del primer proceso irreversible (es decir en el que se decide la selectividad), son accesibles a un mayor número de moléculas debido a un aumento de la energía total del sistema, lo que se traduce también en una mayor actividad del sistema catalítico.

Tabla3-12: Hidroformilación de estireno con catalizadores de Rh y el ligando [5].

L/Rh	T(°C)	P(bar)	Conv(%)	t(h)	regio(%)	ee(%)	TOF(h ⁻¹)
2	60	15	88	30	70	< 5	12
2	80	15	98	17	67	< 5	23
2	40	30	26	28	78	< 5	4
2	60	30	23	23	76	< 5	4
1.25	60	15	52	20	83	< 5	10

conv. es la conversión calculada como $[\text{aldehídos}/(\text{aldehídos} + \text{estireno})] \times 100$; **t** es el tiempo de reacción; **regio.** es la regioselectividad en el aldehído ramificado calculada como $[\text{iso}/(\text{iso} + \text{n})] \times 100$; **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado y **ee.** es la enantioselectividad calculada como $[(R-S)/(R+S)] \times 100$. La quimioselectividad en todos los casos es > 99%. Las condiciones de reacción son: precursor de Rh= 0.0125 mmol como $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$, estireno= 5 mmol, $P(\text{CO})= P(\text{H}_2)$ y disolvente 7.5 mL de tolueno. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H_2 1/1.

Al aumentar la presión se observa un ligero aumento de la regioselectividad que ha sido anteriormente descrito en la hidroformilación de estireno con otros catalizadores de rodio.^{27,28} Es conocido que a bajas presiones la reacción de formación de los intermedios alquílicos puede ser reversible. En concreto, en la hidroformilación de estireno con catalizadores de $\text{RhH}(\text{CO})_4$ se ha observado que al aumentar la presión mejora la selectividad en el aldehído ramificado.²⁹ Este hecho se explica porqué sólo el alquilcomplejo ramificado revierte de forma significativa al complejo hidruro, a través de un proceso de β -eliminación. Un aumento de la presión y en particular de la presión de CO, bloquea la posición libre que se genera en la inserción de la olefina, reduciendo el proceso de β -eliminación del alquilcomplejo ramificado, es decir la reversibilidad mencionada, lo que favorece la inserción de CO que conduce al aldehído ramificado. El **Esquema 3-26**, muestra simplificada este proceso para un catalizador mononuclear, que en sus aspectos esenciales debe su análogo para otras especies catalíticas (dinucleares, por ejemplo).

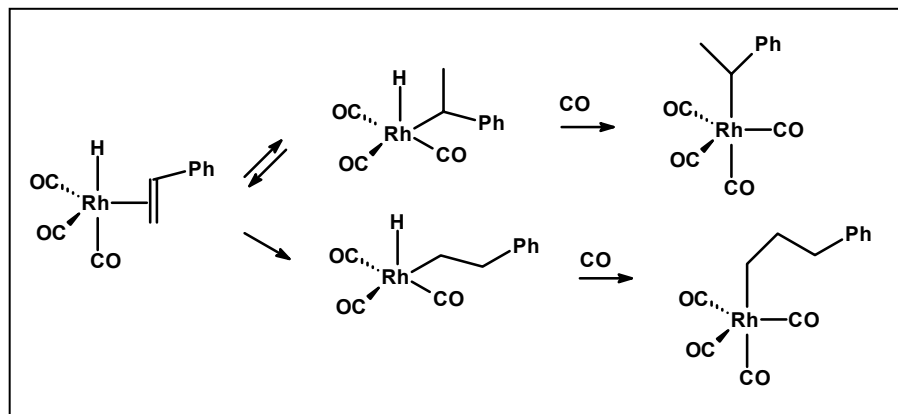
En la **Tabla 3-13** se pueden observar los resultados catalíticos de la hidroformilación de estireno con catalizadores de Rh y los difosfitos (*S*)- $\text{Ph}_4\text{ftabinfos}$ [13] y (*R*)- $\text{Ph}_4\text{ftabinfos}$ [14].

²⁷ (a) F. Agbossou, J.F. Carpentier, A. Morteux, *Chem.Rev.*, **1995**, 85, 2485. b) A. van Roy, E. N. Orij, P.C. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *Organometallics*, **1995**, 14, 34.

²⁸ T. Horiuchi, E. Shirakawa, Nozaki, H. Takaya, *Organometallics*, **1997**, 16, 2981.

²⁹ R. Lazzaron, A. Raffaelli, R. Settambolo, S. Bertozzi, G. Vituli, *J. Mol. Catal.*, **1989**, 50, 1.

Con estos ligandos diastereoisoméricos tampoco se han obtenido excesos enantioméricos y las velocidades de reacción y regioselectividades de éstos son similares a las del ligando (*R*)-ftabinfos [6]. El único resultado anómalo en este sentido es la baja regioselectividad en aldehído ramificado (57 %) obtenida con el difosfito (*S*)-Ph₄ftabinfos [13].



Esquema 3-26: Efecto de la β eliminación en la selectividad de la hidroformilación de estireno.

Tabla 3-13: Hidroformilación de estireno con catalizadores de Rh y los ligandos [13] y [14].

L	L/Rh	T(°C)	P(bar)	Conv(%)	t(h)	regio(%)	ee(%)	TOF(h ⁻¹)
[13]	2	60	15	95	21	57	< 5	18
[13]	2	50	15	88	21	61	< 5	17
[14]	2	60	15	94	18	70	< 5	21

conv. es la conversión calculada como [aldehídos / (aldehídos + estireno)]x100; **t** es el tiempo de reacción; **regio.** es la regioselectividad en el aldehído ramificado calculada como [iso/(iso+n)]x100; **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado y **ee.** es la enantioselectividad calculada como [(R-S)/(R+S)]x100. La quimioselectividad en todos los casos es > 99%. Las condiciones de reacción son: precursor de Rh= 0.0125 mmol como [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂], estireno= 5 mmol, P(CO)= P(H₂) y disolvente 7.5 mL de tolueno. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H₂ 1/1.

La Tabla 3-14 muestra los resultados catalíticos de la hidroformilación de estireno con catalizadores de Rh y los difosfitos (*S*)-Ph₂ftabinfos [24] y (*R*)-Ph₂ftabinfos [25]. Con los ligandos diastereoisoméricos (*S*)-Ph₂ftabinfos [24] y (*R*)-Ph₂ftabinfos [25] se han observado solamente excesos enantioméricos como máximo de 13 % para el ligando (*S*)-Ph₂ftabinfos [24]. La configuración de los centros estereogénicos de este ligando, presenta el mismo efecto de matching que el ligando (*R*)-ftabinfos [6], si bien las configuraciones son inversas. Se puede considerar por lo tanto un ‘falso enantiómero’ del (*R*)-ftabinfos [6] en el que el grupo metilo del carbono estereogénico se ha sustituido por un fenilo. Por este motivo no es sorprendente que se obtenga alguna discriminación enantioselectiva, aunque mucho menor que en el caso del (*R*)-ftabinfos [6] y que el aldehído mayoritario tenga la configuración opuesta. Las regioselectividades y su comportamiento frente a la temperatura también son similares a las del ligando (*R*)-ftabinfos [6].

Tabla3-14: Hidroformilación de estireno con catalizadores de Rh y los ligandos [24] y [25].

L	L/Rh	subs/Rh	T(°C)	P(bar)	Conv(%)	t(h)	regio(%)	ee(%)	TOF(h ⁻¹)
[24]	2	400/1	40	15	60	30	85	13(S)	8
[24]	2	400/1	50	15	63	27	80	9(S)	9
[24]	2	400/1	60	15	77	22	79	8(S)	11
[24]	2	4000/1	50	15	38	24	78	11(S)	63
[24]	2	4000/1	60	15	41	26	73	10(S)	82
[25]	2	400/1	60	15	85	30	80	< 5	11

conv. es la conversión calculada como $[\text{aldehídos}/(\text{aldehídos} + \text{estireno})] \times 100$; **t** es el tiempo de reacción; **regio.** es la regioselectividad en el aldehído ramificado calculada como $[\text{iso}/(\text{iso} + \text{n})] \times 100$; **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado y **ee.** es la enantioselectividad calculada como $[(R-S)/(R+S)] \times 100$. La quimioselectividad en todos los casos es > 99%. Las condiciones de reacción son substr/Rh= 400: precursor de Rh= 0.0125 mmol como $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$, estireno= 5 mmol, $P(\text{CO}) = P(\text{H}_2)$ y disolvente 7.5 mL de tolueno. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H_2 1/1. Se indica entre paréntesis el enantiómero mayoritario.

La velocidad de la reacción de hidroformilación, además de depender de la temperatura, depende frecuentemente de las concentraciones de sustrato y catalizador, el orden de reacción respecto a ellos es positivo. Por tanto, un aumento de la concentración de ambos puede producir un aumento de la velocidad. En el caso del ligando (*R*)-ftabinfos [6], se produce también un ligero aumento de la enantioselectividad al aumentar la relación sustrato/ligando.³ Así para intentar mejorar la enantioselectividad en el ligando (*S*)-Ph₂ftabinfos [24] se multiplicó por diez la relación sustrato/ligando, pasando de 400/1 a 4000/1, pero la enantioselectividad no mejoró ni al aumentar la temperatura en estas condiciones y la regioselectividad disminuye de igual modo con la temperatura. La enantioselectividad en el ligando (*S*)-Ph₂ftabinfos [24] disminuye ligeramente al aumentar la temperatura, de igual modo a lo que sucede con el ligando (*R*)-ftabinfos [6].³

Con el ligando (*S*)-Ph₂ftabinfos [25], se ha realizado un solo experimento de hidroformilación con las mejores condiciones obtenidas para su diastereoisómero (*R*)-Ph₂ftabinfos [24] pero la enantioselectividad obtenida ha sido nula.

En la **Tabla 3-15** se pueden observar los resultados catalíticos de la hidroformilación de estireno con catalizadores de Rh y los difosfitos ftabibufos [34], chiraphite [33] y (*R*)-ftabinfos [6].

El ligando chiraphite [33] se describió por primera vez en una patente de Unión Carbide³⁰ y se ha sintetizado y ensayado para compararlo con los difosfitos objeto de esta tesis. Este fue el primer ligando descrito en la literatura que permitió obtener excesos

³⁰ a) J. E. Babin, G.T. Whiteker, *PCT Int. Appl., Union Carbide*, 9.303.839, **1993**, B01J031-24. b) J. E. Babin, G.T. Whiteker, *US Patent, Union Carbide*, 5.360.938, **1994**, 568449000.

enantioméricos significativos en la hidroformilación de vinilarenos con catalizadores de rodio. Este difosfito que forma un quelato de ocho eslabones, poco frecuente, aunque menor que el previsto para los ligandos derivados del esqueleto isoftálico. Se ha realizado un pequeño estudio comparativo entre este ligando de Unión Carbide y el mejor ligando de la familia de difosfitos isoftálicos. Se ha probado en primer lugar en las mismas condiciones de hidroformilación en las que el ligando (*R*)-ftabinfos [6] produce las mejores enantioselectividades del 70 % (P= 15 bar, T= 40C), en estas condiciones el difosfito de Unión Carbide solamente alcanza valores de ee del 55 %. Se han intentado reproducir las mejores condiciones de la patente y se ha obtenido una enantioselectividad del 83 % (en la patente del 90 %).³⁰ A efectos comparativos se ha realizado un experimento de hidroformilación en las mejores condiciones descritas de la patente (subs/Rh= 2000/1, 25 °C y 35 bar CO/H₂) usando el ligando (*R*)-ftabinfos [6], pero la enantioselectividad se mantuvo a 69 %.

Tabla 3-15: Hidroformilación de estireno con catalizadores de Rh y los ligandos [34], [33] y [6].

L	L/Rh	subs/Rh	T(°C)	P(bar)	Conv(%)	t(h)	regio(%)	ee(%)	TOF(h ⁻¹)
[34]	2	400	50	15	52	4	99	< 5	52
[33]	2	400	40	15	25	2.75	96	55(R)	40
[33]	4	2250	25	35	74	19	96	83(R)	87
[6]	4	2250	25	35	65	45	82	69 (R)	32
[6] ¹	2	400	40	15	30	35.5	80	70 (R)	3.4

conv. es la conversión calculada como [aldehídos / (aldehídos + estireno)]x100; **t** es el tiempo de reacción; **regio.** es la regioselectividad en el aldehído ramificado calculada como [iso/(iso+n)]x100; **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado y **ee.** es la enantioselectividad calculada como [(R-S)/(R+S)]x100. La quimioselectividad en todos los casos es > 99%. Las condiciones de reacción son para substr/Rh= 400: precursor de Rh= 0.0125 mmol como [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂], estireno= 5 mmol, P(CO)= P(H₂) y disolvente 7.5 mL de tolueno. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H₂ 1/1. ¹Resultado descrito en la tesis doctoral de Zoraida Freixa (UAB, 2000). Se indica entre paréntesis el enantiómero mayoritario.

Finalmente el ligando ftabibufos [34] se sintetizó por su similitud en el fragmento biarílico con el ligando chiraphite [33]. Como en otros difosfitos con esqueleto isoftálico, que no contienen el fragmento binaftilo, sintetizados previamente por Zoraida Freixa³, el exceso enantiomérico obtenido con el ligando ftabibufos [34] fue nulo.

Resumiendo los resultados obtenidos en la hidroformilación de estireno con los ligandos con esqueleto isoftálico, [5], [13], [14], [24], [25] y [34], podemos concluir que a todos les sucede como al ligando (*R*)-ftabinfos [6], al aumentar la presión aumenta la regioselectividad en aldehído ramificado al igual que sucede al disminuir la temperatura. Las velocidades de reacción son también similares a las del ligando (*R*)-ftabinfos [6], excepto las

del (*S*)-Ph₂ftabinfos [24] y (*R*)-Ph₂ftabinfos [25] que son ligeramente menores y las del chiraphite [33] y ftabibufos [34] que son mayores. Las enantioselectividades obtenidas con los ligandos [5], [13], [14], [25] y [34] han sido nulas, aunque con el ligando (*S*)-Ph₂ftabinfos [24] se ha obtenido una ee de 13 % y con el chiraphite [33] la ee máxima obtenida ha sido del 83 % que es menor que la descrita en la patente de Unión Carbide.³⁰ Finalmente destacar la baja regioselectividad (57 %) obtenida en el aldehído ramificado con el ligando (*S*)-Ph₄ftabinfos [13], que contrasta con la de los demás ligandos que muestran regioselectividades en este aldehído entre 70-99 %.

En la **Figura 3-42** se puede observar una gráfica donde se muestra la evolución de la regioselectividad frente la temperatura para varios de los ligandos aquí estudiados. En todos los casos la regioselectividad disminuye al aumentar la temperatura, hecho comentado anteriormente.

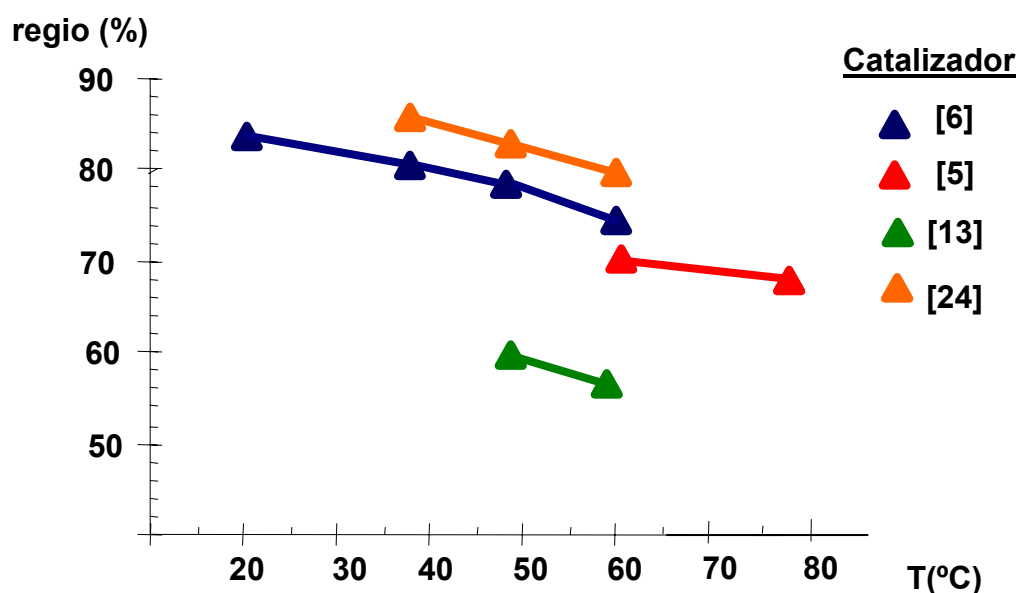


Figura 3-42: Variación de la regioselectividad versus temperatura a P= 15 bar para los ligandos [5], [6], [13] y [24] en hidroformilación de estireno con rodio.

3.3.2-Hidroformilación de estireno con complejos de rodio y los difosfitos con esqueleto tartárico

En relación a la segunda serie de ligandos sintetizados en colaboración con el grupo de la UNAM dirigido por la Dra. Erika Martín, en la **Tabla 3-16** se resumen los resultados catalíticos de la hidroformilación de estireno con catalizadores de Rh y los difosfitos (*R*)-tartbinfos [41] y (*R*)-diopbinfos [42] comparándolos con los de los ligandos (*S*)-tartbinfos [41'] y (*S*)-diopbinfos [42'], obtenidos por Edgar Vargas en su tesis de maestría y que son diastereoisómeros de los anteriores. Ambas familias de ligandos, han sido estudiados en las mismas condiciones de presión y temperatura (T=40°C, P=15bar). Se ha investigado también el efecto del complejo precursor de Rh, [Rh(acac)(CO)₂] o [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂], así como las condiciones de incubación del catalizador. Para ello se han realizado experimentos en las condiciones de reacción durante 18 horas o bien 60°C y 30 bar durante 2 horas. Se ha observado que ni el precursor ni las condiciones de incubación tienen efecto sobre el resultado de la reacción. Sin embargo, si que se observa alguna diferencia en la velocidad de la reacción y aunque menos significativa también en la selectividad del proceso al variar la relación molar difosfito/Rh.

Tabla3-16: Hidroformilación de estireno con catalizadores de Rh y los ligandos [41], [41'], [42] y [42']

L	L/Rh	Conv(%)	t(h)	regio(%)	ee(%)	TOF(h ⁻¹)
[41]	2	94	20	88	9(R)	18
[41'] ¹	2	40	24	85	9 (S)	7
[41]	1.25	98	19	89	10(R)	21
[41'] ¹	1.25	86	24	87	12 (S)	15
[42]	2	66	20	90	12(R)	13
[42'] ¹	2	19	24	84	8 (S)	3
[42]	1.25	95	22	89	10 (R)	18
[42'] ¹	1.25	85	24	89	9 (S)	15

T 40°C, P. 15 bar, **conv.** es la conversión calculada como [aldehídos/(aldehídos + estireno)]x100; **t** es el tiempo de reacción; **regio.** es la regioselectividad en el aldehído ramificado calculada como [iso/(iso+n)]x100; **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado y **ee.** es la enantioselectividad calculada como [(R-S)/(R+S)]x100. La quimioselectividad en todos los casos es > 99%. Las condiciones de reacción son: Rh= 0.025 mmol [Rh(acac)(CO)₂] como precursor, estireno= 10.36 mmol, P(CO)= P(H₂) y disolvente 15 mL de tolueno. Se indica entre paréntesis el enantiómero mayoritario. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H₂ 1/1.

¹Resultados reproducidos de la tesis de maestría Edgar Vargas (UNAM, 2004).

En general, se puede decir que los ligandos (*R*)-tartbinfos [41] y (*R*)-diopbinfos [42] son más activos que sus diastereoisómeros (*S*)-tartbinfos [41'] y (*S*)- diopbinfos [42'], puesto que en condiciones iguales el TOF es mayor. También se observa que para los cuatro ligandos

en relaciones L/Rh= 1.25 tienen todas velocidades mayores y regioselectividades ligeramente superiores a las de relaciones L/Rh= 2. Las velocidades de reacción y regioselectividades de éstos son similares a las del ligando (*R*)-ftabinfos [6], aunque ligeramente superiores.

Las enantioselectividades producidas por estos cuatro ligandos son parecidas y oscilan entre el 8 y el 12 %. La configuración de los enantiómeros mayoritarios obtenidos son opuestos para cada pareja de diastereoisómeros. Los ligandos (*R*)-tartbinfos [41] y (*R*)-diopbinfos [42] que contienen el fragmento binaftilo *R* producen un ligero ee en el enantiómero *R* del 2-fenilpropanal, mientras que con los diastereoisómeros de los ligandos que contienen el fragmento (*S*)-binaftílico se obtiene un ligero exceso enantiomérico del isómero *S* del aldehído. Por tanto, la estereoquímica del aldehído mayoritario viene controlada por la configuración del fragmento binaftílico y no por la del esqueleto. Este resultado también pone de manifiesto que, contrariamente a lo observado en el caso del ligando isoftálico ftabinfos, con los ligandos derivados del ácido tartárico no hay efectos cooperativos entre los fragmentos quirales del ligando.

Finalmente, es interesante notar que los difosfitos con grupos bisfenol, que es un fragmento no atropoisomérico, (ligandos chiraphite [33] y ftabibufos [34]) son más activos y muestran mejores regioselectividades que los que tienen grupos binaftol. La mayor actividad podría estar relacionada con la rotación libre existente entre los dos fenilos lo que permite que se adopten más fácilmente las conformaciones necesarias para la coordinación del alqueno o en otras etapas del ciclo catalítico, pero no existe una explicación evidente para justificar la mayor regioselectividad de los ligandos bifenólicos.

3.3.3-Hidroformilación de 1-octeno con complejos de rodio y los difosfitos [5], [6], [13] y [14]

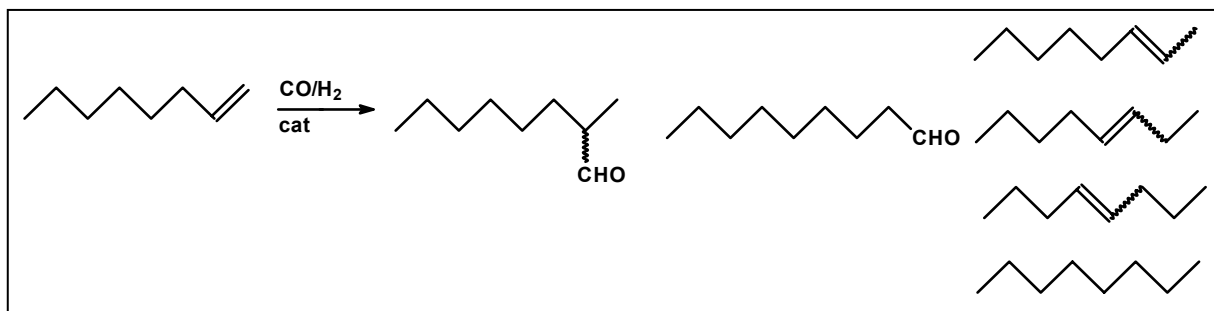
El 1-octeno se ha utilizado como modelo de 1-alqueno no funcionalizado, para conocer la regioselectividad de los catalizadores con este tipo de sustratos, en los que es conocido que ligandos con *bite angles* (ángulos de quelatación) próximos a 120° producen buenas regioselectividades en aldehído lineal. Este sustrato ha sido solamente ensayado con los difosfitos [5], [6], [13] y [14], como trabajo complementario a la tesis realizada por Zoraida Freixa.³ En el caso del ligando (*R*)-ftabinfos [6], se ha investigado también la hidroformilación del norborneno que será comentado posteriormente.

Los ligandos bisbi³¹ y xantphos³² son difosfinas que se coordinan al rodio en posiciones ecuatorial-ecuatorial (ángulo de quelatación de 120°), tal como se ha comentado en

³¹ C.P. Casey, G.T. Whiteker, M.G. Melville, L.M. Petrovich, J. J. A. Gavney, D.R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5535.

la introducción, producen relaciones *n*-aldehído/*iso*-aldehído próximas a 50. Por este motivo se consideró en probar algunos de los difosfitos sintetizados en esta tesis.

En la reacción de hidroformilación de 1-octeno se puede obtener el aldehído lineal (nonanal), el ramificado (2-nonanal), así como los productos de isomerización e hidrogenación del 1-alqueno. **Esquema 3-27.**



Esquema 3-27

La **Tabla 3-17** muestra los resultados catalíticos de la hidroformilación de 1-octeno con catalizadores de Rh y los difosfitos [5], [6], [13] y [14]. Los aspectos más destacables de estos resultados son por una parte, la actividad observada, que es superior a la obtenida con el estireno, posiblemente debido a la facilidad de coordinación del 1-alqueno. El ligando (*R*)-ftabinfos [6] es el que produce el mayor TOF (70 h^{-1}) y los ligandos (*S*)-Me₄ftabinfos [5] y (*S*)-Ph₄ftabinfos [13] el menor TOF (55 h^{-1}).

Tabla 3-17: Hidroformilación de 1-octeno con catalizadores de Rh y los ligandos [5], [6], [13] y [14].

L	Conv(%)	t(h)	quimio(%)	regio(%)	TOF(h ⁻¹)
[5]	96	7	92	80	55
[13]	96	7	71	79	55
[14]	97	6	88	87	65
[6]	88	5	60	75	70

conv. es la conversión calculada como [(olefina convertida)/(olefina inicial)]x100; **t** es el tiempo de reacción; **quimio** es la quimioselectividad calculada como [(aldehídos)/(olefina convertida)]x100; **regio.** es la regioselectividad en el aldehído lineal calculada como [n/(iso+n)]x100; **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado. Las condiciones de reacción son: Rh= 0.0125 mmol como [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂], difosfito= 0.0250 mmol, 1-octeno= 5 mmol, P(CO)= P(H₂)= 15 bar, T= 60°C y disolvente 7.5 ml de tolueno. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H₂ 1/1.

En segundo lugar, la moderada regioselectividad en aldehído lineal (de 75% obtenida con el ligando (*R*)-ftabinfos [6] a 87 % obtenida con el ligando (*R*)-Ph₄ftabinfos [14]), significativamente inferior a la descrita para los ligandos bisbi y xantphos.

³² M. Kranenburg, Y.E.M. van der Burgt, P.C. J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *Organometallics*, **1995**, *14*, 3081.

Es destacable que la quimioselectividad en todas las reacciones es debida solamente a la isomerización del 1-alqueno, no se ha observado hidrogenación, y además los ligandos (*R*)-ftabinfos [6] y (*S*)-Ph₄fbinfos [13] tienen una elevada capacidad de isomerización (quimioselectividad = 60% y 71% respectivamente).

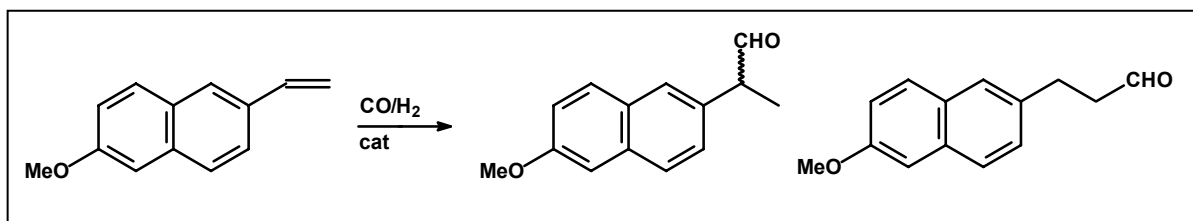
En resumen, estos sistemas catalíticos no muestran las selectividades en aldehído lineal que son características de algunos catalizadores de Rh y ligandos P-dadores bidentados, que coordinan al metal en dos posiciones ecuatoriales.^{31,31,33} La flexibilidad del ligando no supone por tanto, ninguna ventaja en este sentido. Por otra parte la elevada isomerización encontrada en algun caso debe estar relacionada con un comportamiento como ligando monodentado de alguno de los fosfitos empleados.³⁴

3.3.4- Hidroformilación de 6-metoxi-2-vinilnaftaleno con complejos de rodio y el difosfito (*R*)-ftabinfos [6]

En la tesis doctoral de Zoraida Freixa³, el ligando (*R*)-ftabinfos [6] se utilizó en la hidroformilación asimétrica del vinilnaftaleno, obteniéndose un 75 % de exceso enantiomérico. A la vista de este resultado se consideró la hidroformilación del sustrato 6-metoxi-2-vinilnaftaleno, que es el precursor del (*S*)-Naproxeno, un antiinflamatorio no esterooidal muy utilizado. La idea sería sintetizar el aldehído ramificado 2-(6-metoxi-2-naftil)propanal mediante hidroformilación y posteriormente oxidarlo para obtener el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico, cuyo enantiómero *S* tiene de nombre genérico (*S*)-Naproxeno.

En la reacción de hidroformilación de 6-metoxi-2-vinilnaftaleno se puede obtener el aldehído lineal (3-(6-metoxi-2naftil)propanal) y el ramificado (2-(6-metoxi-2naftil)propanal),

Esquema 3-28.



Esquema 3-28

Los mejores resultados que se han obtenido en la bibliografía se obtuvieron con el catalizador PtCl(SnCl₃) y el ligando (*S,S*)-BPPM obteniendo iso/normal= 41/59, ee> 96 %, ³⁵ pero la velocidad de la reacción y la regio- y quimioselectividad son muy bajas.

³³ T.G. Devon, G.W. Phillips, T.A. Puckette, J.L. Stavino, J.J. Vanderbilt, **1986**, patente (873,918); (4,694,109).

³⁴ a) P.W.N.M. van Leeuwen, C.F. Roobeck, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 258, 342. b) A. van Rooy, J.N.H. de Bruijn, K.F. Roobeck, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *J. Organomet. Chem.*, **1996**, 507, 69.

³⁵ G.Parrinello, J.K. Stile, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7122.

La **Tabla 3-18** muestra los resultados catalíticos de la hidroformilación de 6-metoxi-2-vinilnaftaleno con catalizadores de Rh y el difosfito (*R*)-ftabinfos [6]. La enantioselectividad no se ha podido determinar por ninguno de los métodos ensayados. Estos métodos se describen en la parte experimental. Se intentó la determinación mediante cromatografía de gases equipada con columna quiral pero la separación de los enantiómeros no fue óptima. En segundo lugar se intentó la separación mediante RMN y un agente de resolución quiral, pero tampoco se logró su separación y finalmente utilizando un instrumento de HPLC equipado con una columna quiral, pero tampoco se logró separar los enantiómeros. Solamente se puede comentar que la regioselectividad es moderada y ligeramente superior a presiones elevadas; la velocidad de reacción aumenta con la temperatura y ligeramente con la presión y es del mismo orden que para otros vinilarenos descritos.⁴⁰

Tabla 3-18: Hidroformilación de 6-metoxi-2-vinilnaphaleno con catalizadores de Rh y el ligando [6].

T(°C)	P(bar)	Conv(%)	t(h)	regio(%)	TOF(h ⁻¹)
50	30	99	17	86	12
60	30	75	4.5	83	33
40	15	76	20	85	15
60	15	66	5	77	26

conv. es la conversión calculada como $[\text{aldehídos} / (\text{aldehídos} + \text{p.partida})] \times 100$; **t.** es el tiempo de reacción; **regio.** es la regioselectividad en el aldehído ramificado calculada como $[\text{iso} / (\text{iso} + \text{n})] \times 100$; **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado. La quimioselectividad en todos los casos es > 99%. Las condiciones de reacción son subs/Rh= 200: precursor de Rh= 0.0125 mmol como $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$, 6-metoxi-2-vinilnaftaleno= 2.5 mmol, P(CO)= P(H₂)= y disolvente 7.5 mL de tolueno. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H₂ 1/1.

3.3.5-Hidroformilación de sustratos naturales con complejos de rodio y los difosfitos [6], [42] y [33]

En este estudio se han utilizado el estragol (1-(3-metoxifenil)-3-propeno) y el safrol (1-(3,4-metilendioxfenil)-3-propeno) como ejemplos de alilaromáticos y el trans-anetol (1-(3-metoxifenil)-2-propeno) y el iso-safrol (1-(3,4-metilendioxfenil)-2-propeno) como 2-propenilarenos, **Figura 3-43**.

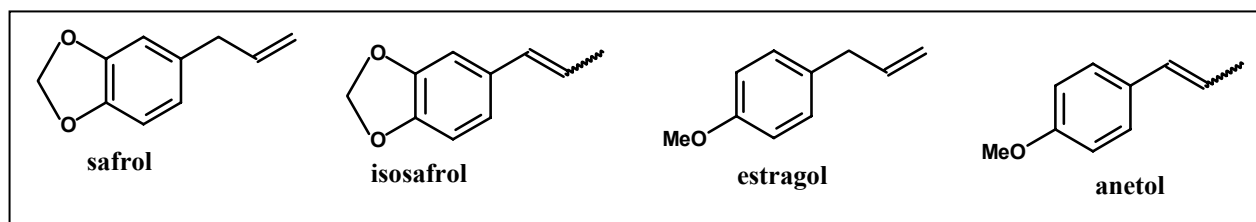


Figura 3-43

La conversión de terpenos en *fine chemicals* es una estrategia atractiva porque estos productos son renovables y a menudo abundantes y baratos y también por la buena economía atómica y selectividad asociada a los procesos catalíticos.³⁶

Los ligandos elegidos para estos experimentos fueron tres; el difosfito con esqueleto isoftálico (*R*)-ftabinfos [6] que es el que produce mejores enantioselectividades en la hidroformilación de estireno; el difosfito chiraphite [33] descrito en la patente de Unión Carbide y que no ha sido nunca ensayado en este tipo de sustratos y finalmente el difosfito (*R*)-diopbinfos [42], como representante de la familia de los ligandos sintetizados en esta tesis con esqueleto de cuatro carbonos entre los fragmentos fosfito, del que existen evidencias espectroscópicas que muestra tendencia a la quelatación.

Sobre los sustratos objeto de este estudio existe muy poca bibliografía sobre hidroformilación asimétrica. Se ha descrito la hidroformilación de 1-(4-metoxifenil)-propeno con Rh/diop y 3-(4-metoxifenil)-propeno con Pt-SnCl₃/bdpp, pero las enantioselectividades obtenidas fueron bajas: 7.5 % y 27.5 % respectivamente.³⁷ La única información recogida en la bibliografía sobre la hidroformilación con safrol y estragol era en hidroformilación no asimétrica con fosfinas y difosfinas.³⁸ Recientemente se ha publicado un estudio de hidroformilación arilarenos y propenilarenos con ligandos carbohidrato difosfito quirales, pero solamente se han obtenido enantioselectividades del 15 % en aldehído β para el trans-anetol.³⁹ En la aplicación de la hidroformilación asimétrica en la síntesis de *fine chemicals*, es conocido que los catalizadores de rodio son los más eficientes puesto que en condiciones suaves se consigue la mayor actividad y selectividad. Por lo tanto la hidroformilación de los productos naturales planteados en esta tesis con difosfitos y rodio es un hecho muy novedoso.

Es destacable que algunos aldehídos obtenidos en la hidroformilación de terpenos insaturados han sido investigados y producidos especialmente por sus aplicaciones en la industria de las fragancias. Por ejemplo el tropional, que es el aldehído β -arílico (1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanal) que se obtiene en la hidroformilación del safrol e isosafrol⁴⁰

³⁶ J.L.F. Monteiro, C.G. Veloso, *Topics in Catalysis*, **2004**, 27(1-4), 169.

³⁷ L. Kóllar, E. Fargs, J. Batiu, *J. of Mol. Catal.*, **1997**, 115, 283.

³⁸ a) A.C. da Silva, K.C.B. de Oliveira, E.V. Gusevskaya, E.N. dos Santos, *J. of Mol. Catal.*, **2002**, 179, 133.

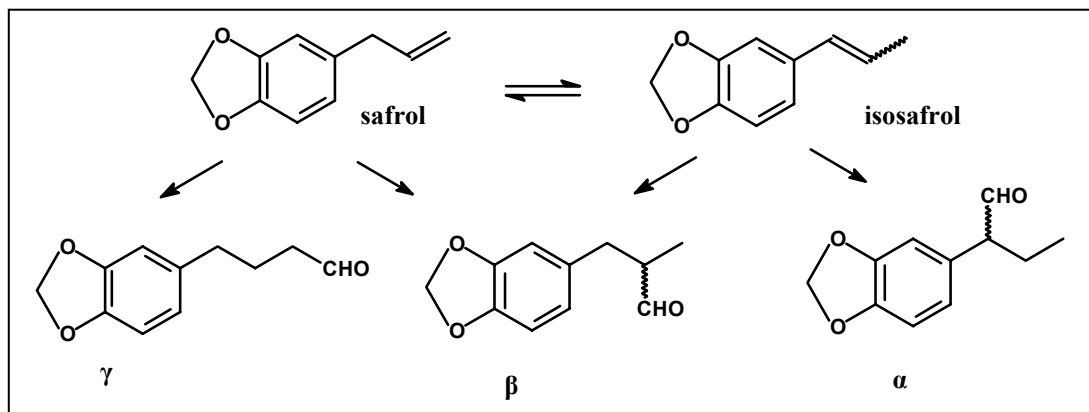
b) D.P. Michael, M.S. Shanklin, M.V. Mikhail, *Synlett*, **1994**, 8, 615. c) P. Kalck, D.C. Park, F. Serein, A. Thorez, *J. of Mol. Catal.*, **1986**, 36(3), 349. d) J.M. Frances, A. Thorez, P. Kalck, *Mol. Chemistry*, **1985**, 1(3), 213. e) J.M. Frances, A. Thorez, P. Kalck, *N. J. Chimie*, **1984**, 8(4), 213.

³⁹ M.R. Aixet, S. Castellón, C. Claver, *Inog. Chim. Acta*, **2006**, 359, 2973.

⁴⁰ a) C.M. Foca, H.J.V. Barros, E.N. dos Santos, E.V. Gusevskaya, J.C. Bayon, *New J. Chem.*, **2003**, 27, 533. b) L. Kollar, G. Bodi, *Chirality*, **1995**, 7, 121. c) I. Cipres, P. Kalck, D.C. Park, F. Serein-Spirau, *J. Mol. Catal.*, **1991**, 66, 399. d) A. J. Chalk, *Flavours and Fragrances: A world Perspective*, eds. B.M. Lawrence, B.D. Mookherjee, B.J. Willis, Elsevier Science, **1988**.

3.3.5.1-Hidroformilación de safrol e isosafrol

En primer lugar serán comentadas las reacciones de hidroformilación del safrol. En la reacción de hidroformilación de este sustrato se pueden obtener el aldehído ramificado β -arílico, el ramificado α -arílico, el lineal que es el γ -arílico, productos de isomerización del producto de partida (*cis*-isosafrol y *trans*-isosafrol) y el producto de hidrogenación, si bien éste último no se ha obtenido en ninguno de los experimentos realizados. **Esquema 3-29**.



Esquema 3-29

La **Tabla 3-19** muestra los resultados catalíticos de la hidroformilación de safrol con catalizadores de Rh y el difosfito (*R*)-ftabinfos [6]. Los productos observados en las reacciones catalíticas con safrol han sido el aldehído ramificado β -arílico, el γ -arílico y productos de isomerización del producto de partida (*cis*-isosafrol y *trans*-isosafrol).

Se puede observar como al aumentar la presión, la actividad (TOF) aumenta. Este efecto se observa normalmente hasta un límite de presión, ya que al sobrepasar este, se propiciaría la formación de especies percarboniladas poco activas.⁴¹ Este aumento podría explicarse si se considera que la etapa lenta de reacción es la inserción del CO. La regioselectividad en el aldehído β -arílico disminuye al aumentar la temperatura (de 35 a 20 % al pasar de 60 °C a 95 °C), y la quimioselectividad también disminuye porque se produce más isomerización pues se favorece la β -eliminación.⁴² Dado que la isomerización de safrol a isosafrol es reversible y que éste último se hidroformila más lentamente que el primero, la cantidad de isosafrol y por tanto la quimioselectividad depende del tiempo de reacción ya que una vez consumido el sustrato alílico, el isosafrol se isomeriza a safrol que es hidroformilado. La hidroformilación directa de isosafrol no tiene lugar, como se pone de manifiesto por la ausencia de aldehído α -arílico. Para reducir los productos de isomerización se realizaron una

⁴¹B. Cornils, *New Synthesis with carbon monoxide*, eds. J. Falbe, Springer-Verlag, **1980**, 17.

⁴² P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver, *Rodium Catalyzed Hydroformylation*, Kluwer Academic, **22**, **2000**.

serie de experimentos aumentando la presión y se consiguió disminuir la isomerización hasta 3 % (a 75 °C, 15 bar, 15 % isosafrol y a 75 °C, 30 bar, 3 % isosafrol).

Tabla 3-19: Hidroformilación de safrol con catalizadores de Rh y el ligando [6].

T(°C)	P(bar)	conv(%)	t (h)	isosafrol (%)	(E/Z)	regio β (%)	ee β (%)	TOF (h ⁻¹)
60	15	69	18	8	7.9	35	11 (-)	15
75	15	93	6	15	6.6	26	31 (-)	61
85	15	97	6	9	5.1	20	50 (-)	157
95	15	96	1.5	60	9.3	20	34 (-)	258
60	30	92	6	9	6.1	34	22 (-)	61
75	30	91	2.5	3	11.0	29	54 (-)	145
85	30	99	1.5	10	9.5	29	30 (-)	264
75	40	> 99	1.5	14	11.5	39	10 (-)	258
85	50	94	0.5	14	10.9	39	< 5	368
75 ¹	15	76	5.5	23	9.4	15	31 (-)	409

conv. es la conversión calculada como [(olefina convertida)/(olefina inicial)]x100; **t.** es el tiempo de reacción; **isosafrol** es la cantidad de safrol convertido en isosafrol calculada como [% c-iso + % t-iso]; **E/Z** es la relación entre t-iso y c-iso; **regio β.** es la regioselectividad en el aldehído ramificado calculada como [ramif/(ramif+lin)]x100; **ee β.** es la enantioselectividad calculada como [(R-S)/(R+S)]x100 y **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado. Las condiciones de reacción son subst/Rh= 400: Rh= 0.0125 mmol como [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂], difosfito= 0.0250 mmol, safrol= 5 mmol, P(CO) = P(H₂) y disolvente 7.5 ml de tolueno.

¹La relación subst/Rh= 3000. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H₂ 1/1.

La enantioselectividad obtenida con el ligando (*R*)-ftabinfos [6] y safrol, aumenta con la temperatura, contrariamente a lo que sucedía utilizando estireno como sustrato. Este aumento podría explicarse considerando que la etapa lenta de la reacción es inserción del CO. La enantioselectividad aumenta con la temperatura hasta 85 °C a 15 bar (ee= 50 %) y 75 °C a 30 bar (ee= 54 %). A temperaturas superiores a las indicadas, la discriminación enantioselectiva disminuye de ee del 50 a 30 %. En la misma línea se observa como al aumentar la presión la enantioselectividad aumenta ligeramente, disminuyendo la temperatura al que se produce la caída de ee. Sin embargo si se aumenta la presión hasta 40 bar se observa como la enantioselectividad disminuye drásticamente hasta 10%, a pesar de que la regioselectividad aumenta hasta 39 %. Se realizó un experimento final de hidroformilación de safrol, con el ligando (*R*)-ftabinfos [6] a proporción subst/Rh= 3000 para analizar el efecto de la concentración de sustrato, pero el ee disminuyó hasta el 30 %.

En la **Figura 3-44** se puede observar la variación de la enantioselectividad respecto a la temperatura a dos presiones para el catalizador Rh/(*R*)-ftabinfos [6] en la hidroformilación del safrol.

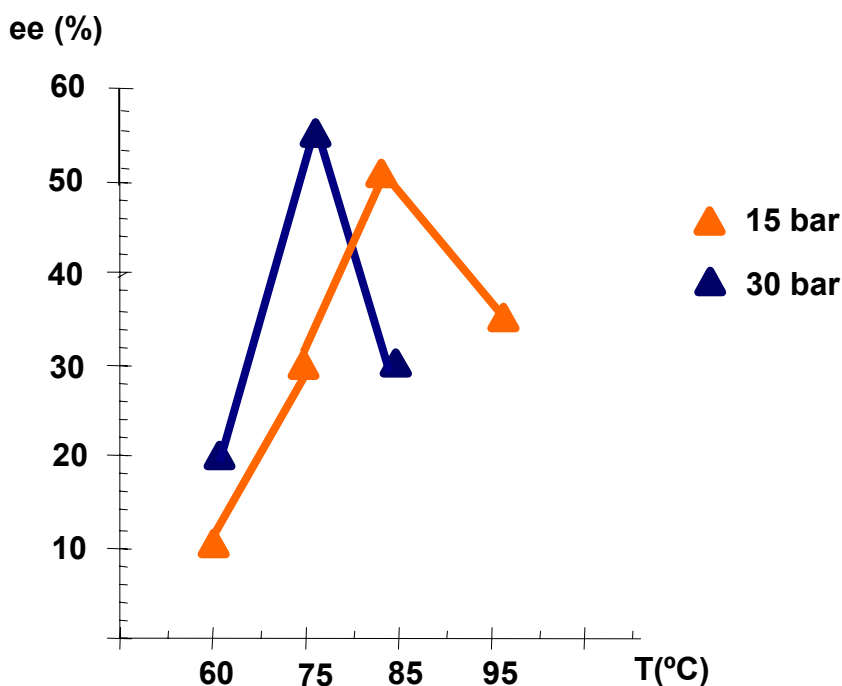


Figura 3-44: Variación de la enantioselectividad respecto a la temperatura para el catalizador Rh/(*R*)-ftabinfos [6] a dos presiones, en hidroformilación de safrol con rodio.

La **Tabla 3-20** muestra los resultados catalíticos de la hidroformilación de safrol con catalizadores de Rh y los difosfitos chiraphite [33] y (*R*)-diopbinfos [42].

Las mismas características generales descritas para la catálisis con el ligando (*R*)-ftabinfos [6], respecto al efecto de la presión y temperatura, se observan con el ligando chiraphite [33]. A pesar de que la regioselectividad observada con el ligando chiraphite [33] es mayor (67 %) y que la reacción es tres veces más rápida, con este ligando solo se alcanza un ee del 30 % y con el ligando (*R*)-diopbinfos [42] la ee obtenida es del 11 %, menor que las obtenidas con el ligando (*R*)-ftabinfos [6] y chiraphite [33]. En la **Figura 3-45** se puede observar la disminución de la regioselectividad en el aldehído β respecto a la temperatura para los ligandos [6], [33] y [42]. En la comparación se observa como la regioselectividad es mayor para el ligando chiraphite [33], seguido del ligando (*R*)-diopbinfos [42] y finalmente el (*R*)-ftabinfos [6].

Tabla 3-20: Hidroformilación de safrol con catalizadores de Rh y los ligandos [33] y [42].

L	T(°C)	P(bar)	conv(%)	t(h)	iso (%)	(E/Z)	regio β (%)	ee β (%)	TOF (h ⁻¹)
[33]	60	15	99	6.0	10	2.6	60	11 (-)	66
[33]	75	15	99	3	10	2.8	53	20 (-)	132
[33]	40	30	78	5.5	2	1.3	67	25 (-)	57
[33]	50	30	84	4.0	3	1.3	60	30 (-)	85
[33]	75	30	96	0.7	20	1.0	57	16 (-)	132
[42]	60	30	99	4.5	2	7.0	38	11 (-)	80
[42]	80	30	98	2.0	5	14.0	37	11 (-)	196

conv. es la conversión calculada como [(olefina convertida)/(olefina inicial)]x100; **t.** es el tiempo de reacción; **iso** es la cantidad de safrol convertido en isosafrol calculada como [% c-iso + % t-iso]; **E/Z** es la relación entre t-iso y c-iso; **regio β .** es la regioselectividad en el aldehído ramificado calculada como [ramif/(ramif+lin)]x100; **ee β .** es la enantioselectividad calculada como [(R-S)/(R+S)]x100 y **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado. Las condiciones de reacción son subst/Rh= 400; L/Rh=2: Rh= 0.0125 mmol como [Rh₂(μ -OMe)₂(cod)₂], difosfito= 0.0250 mmol, safrol= 5 mmol, P(CO)= P(H₂) y disolvente 7.5 ml de tolueno.

¹La relación subst/Rh= 3000. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H₂ 1/1.

Los resultados de la hidroformilación de una mezcla *trans-cis*- isosafrol (91/9) con los ligandos [6], [33] y [42], se resumen en la **Tabla 3-21**. Los productos obtenidos en la reacción son el aldehído ramificado β , el ramificado α y el lineal γ . **Esquema 3-29**.

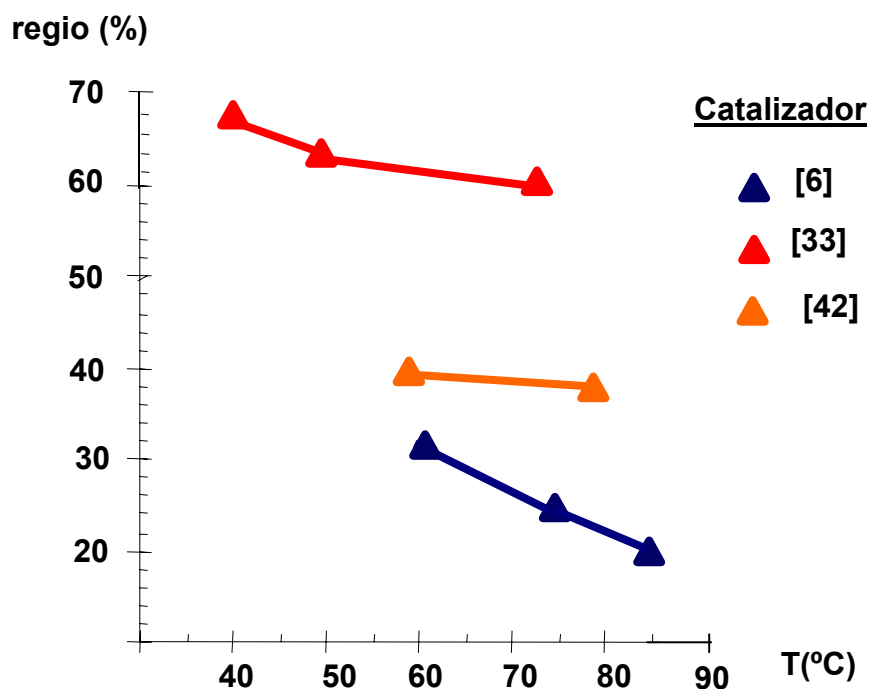


Figura 3-45: Variación de la regioselectividad de β respecto a la temperatura a P= 30 bar para los ligandos [6], [33] y [42] en hidroformilación de safrol con rodio.

Como era de esperar para una olefina interna, la velocidad de hidroformilación del isosafrol es menor que para el safrol porque para las olefinas internas es más difícil su

coordinación al metal. En todos los casos se obtiene mayoritariamente el aldehído α , y como máximo un 35 % del β . En algunos experimentos se obtienen pequeñas cantidades de aldehído lineal. Esto último es debido a la isomerización del isosafrol a safrol, que aumenta con la temperatura, pero como la hidroformilación del safrol es más rápida que la del isosafrol, no se detecta este sustrato alílico. El ligando chiraphite [33] es el más activo de los tres aquí estudiados, al igual que sucedía en el caso del safrol.

La regioselectividad obtenida en aldehído α es del 83 % a 50 °C para el ligando (*R*)-ftabinfos [6], pero con una conversión baja. Un valor muy similar se alcanza a 75 °C con el ligando chiraphite [33], pero con una conversión del 85 %. La regioselectividad, tal como sucedía con el safrol, disminuye al aumentar la temperatura y también al aumentar la relación substr/Rh= 3000.

Tabla 3-21: Hidroformilación de *trans-cis* isosafrol (91/9) y catalizadores de Rh y ligandos [6], [33] y [42]

L	T(°C)	conv(%)	t(h)	(E/Z)	lin (%)	β (%)	α (%)	ee β (%)	ee α (%)	TOF
[6]	50	15	44	6.7	< 1	17	83	< 5	9 (-)	1
[6] ¹	60	12	42	12.0	3	33	64	12 (-)	16 (-)	8
[6]	85	13	6	9.3	<1	23	77	< 5	30 (-)	8
[33]	75	85	29	14.0	1	17	82	5 (-)	20 (-)	13
[33]	85	95	21	13.0	2	20	78	13 (-)	19 (-)	18
[42]	85	31	28	17.0	8	35	57	< 5	< 5	5

conv. es la conversión calculada como [(olefina convertida)/(olefina inicial)]x100; **t.** es el tiempo de reacción; **E/Z** es la relación entre t-iso y c-iso; **lin, β , α** es la regioselectividad de los aldehídos respecto al total de ellos; **ee β .** y **ee α** es la enantioselectividad calculada como [(R-S)/(R+S)]x100 y **TOF. (h^{-1})** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado. Las condiciones de reacción son substr/Rh= 400, L/Rh=2: Rh= 0.0125 mmol como [Rh₂(μ -OMe)₂(cod)₂], difosfito= 0.0250 mmol, safrol= 5 mmol, P(CO) = P(H₂)= 15 bar y disolvente 7.5 ml de tolueno. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H₂ 1/1. ¹La relación substr/Rh= 3000, 3.75mmol isosafrol.

Es destacable que con el catalizador formado con el ligando (*R*)-diopbinfos [42], el sustrato que no ha reaccionado está enriquecido en el isómero *trans* (*trans/cis*= 17) respecto a la relación inicial (*trans/cis*= 10). Esto sugiere que la hidroformilación del isómero *cis* es más rápida que para el isómero *trans* y que la isomerización de *trans* a *cis* debe ser lenta en relación a la hidroformilación. En el caso del ligando (*R*)-ftabinfos [6] que es menos activo, la relación *trans/cis* de sustrato no reaccionado, permanece cerca del valor inicial de 10.

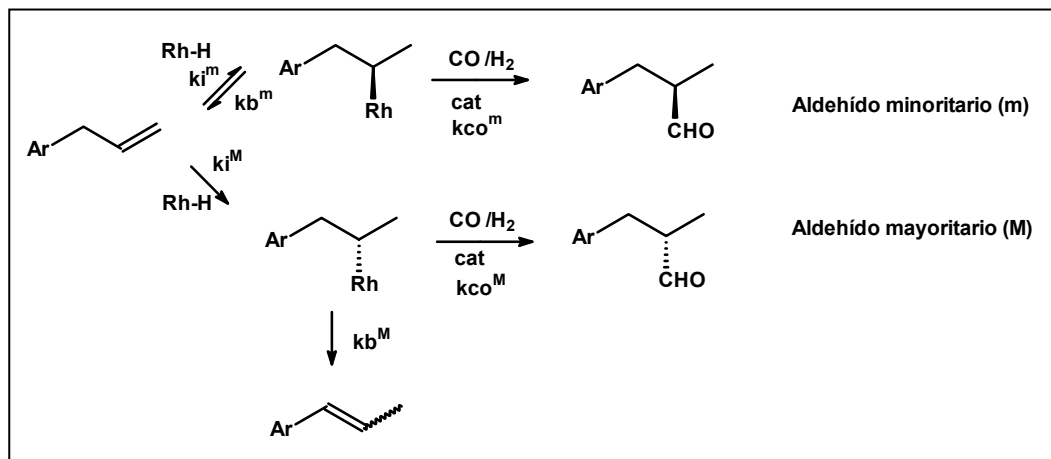
Las enantioselectividades obtenidas en los aldehídos α y β son < 30 %, siendo mayor para el aldehído α . Nuevamente, el ligando (*R*)-ftabinfos [6] muestra mejores enantioselectividades que el ligando chiraphite [33]. A pesar de que el aldehído β puede obtenerse a partir del safrol o del isosafrol, las enantioselectividades obtenidas son mejores

para el safrol. Por esta razón, en las reacciones de hidroformilación de safrol, cuando este sustrato está prácticamente consumido, si se empezara a hidroformilar el isosafrol que provenía de la isomerización, la enantioselectividad en β debería decrecer. Sin embargo, no llega a producirse, ya que no se detecta aldehído α .

Sin duda el resultado más singular en la hidroformilación de safrol, es un aumento significativo del ee del isómero β con la temperatura, tanto con los ligandos (*R*)-ftabinfos [6] y chiraphite [33], aunque con este último el efecto es menos marcado. También se observa el mismo efecto con estos catalizadores en los ee de los aldehídos α y β obtenidos a partir del isosafrol, pero de nuevo este efecto es menos significativo que en el caso de la hidroformilación del safrol. Este es un comportamiento inesperado para los sistemas Rh/difosfito conocidos hasta el momento en hidroformilación asimétrica. Los catalizadores de rodio formados con estos difosfitos muestran mejores enantioselectividades en la hidroformilación de estireno a bajas temperaturas, tal como se ha observado en el apartado anterior. Es bien conocido que la velocidad de los diferentes pasos de la reacción de hidroformilación es muy sensible a las condiciones de reacción y naturaleza del catalizador. También está demostrado que la inserción del alqueno en el enlace Rh-H en el catalizador Rh/difosfito en algunos casos, es un proceso reversible.⁴³ Si este fuera el caso, la selectividad de la reacción con estos catalizadores sería determinada en la coordinación o inserción de la olefina, sin embargo el incremento de la enantioselectividad con la temperatura en el caso de la hidroformilación del safrol podría indicar un equilibrio previo al primer paso irreversible, similar al bien conocido mecanismo de hidrogenación de de amidoacrilatos con catalizadores Rh/difosfina. En esta situación los dos intermedios alquílicos pueden producir mediante β -eliminación a diferentes velocidades el producto de partida, mientras que el primer paso irreversible sería la inserción de CO. En esta hipótesis el mayor enantiómero β podría provenir del alquil-intermedio menos propenso a la β -eliminación y este proceso podría incrementarse con la temperatura, aumentando así la enantioselectividad. A temperaturas bajas la β -eliminación y la inserción de CO tendrían velocidades parecidas, pero temperaturas demasiado elevadas permitirían la β -eliminación sobre el carbono α , produciendo isosafrol. También a temperaturas bajas la inserción de alqueno es irreversible y como $k_i^m \approx k_i^M$ el ee observado es bajo. Al aumentar la temperatura la β -eliminación se hace significativa y el proceso controlado por la k_b^m produce una disminución del alquilcomplejo que conduce al aldehído minoritario. Sin embargo, a temperaturas más altas un segundo proceso de β -eliminación que convierte el alquilcomplejo del aldehído mayoritario a isosafrol, entra en juego, reduciendo el ee. Así los intermedios alquílicos tienen una inestabilidad inversa

⁴³ B. Moasser, W.L. Gladfelter, D.C. Roe, *Organometallics*, **1995**, *14* (8), 3832.

respecto a esta β -eliminación, lo que produce la caída de la ee a temperaturas elevadas. La disminución de la enantioselectividad observada al aumentar la presión sería debida a la supresión de la β -eliminación, puesto que a mayor presión se favorece la inserción de CO. En este caso la inserción del alqueno sería un paso irreversible, y la selectividad será determinada por la baja estereoinducción de esta primera etapa. **Esquema 3-30.**



Esquema 3-30

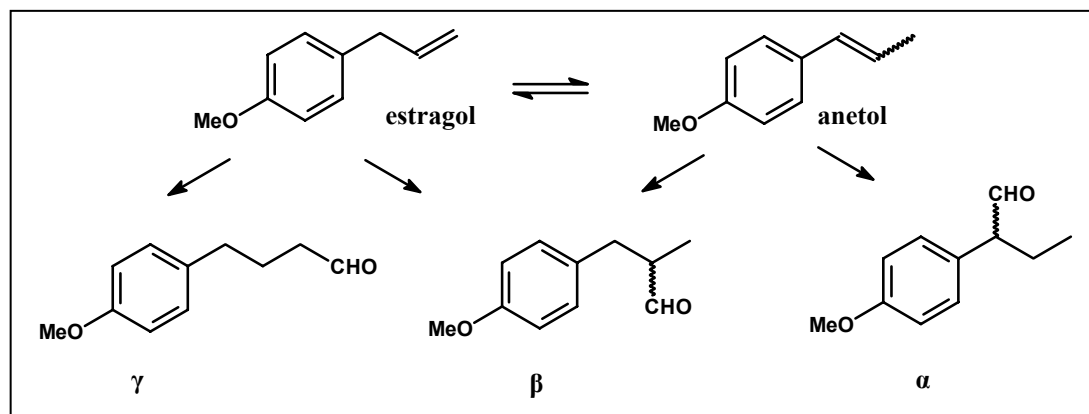
Esta hipótesis tiene alguna similitud al mecanismo controlando la regioselectividad en la hidrogenación de diferentes sustratos con RhH(CO)_4 .⁴⁴ En este caso a bajas presiones de CO y temperaturas suficientemente altas, la regioselectividad viene determinada por la relativa estabilidad de los dos intermedios regioestereoisoméricos alquílicos con respecto al proceso de β -eliminación; mientras que en caso del safrol este pre-equilibrio tiene lugar entre los dos intermedios alquílicos diastereoisoméricos.

3.3.5.2-Hidrogenación de estragol y trans-anetol

La hidrogenación de estragol y anetol han sido investigadas para conocer si el efecto previamente descrito de la temperatura en la estereoselectividad de la reacción es una tendencia general en sustratos alilaromáticos y propenilarenos utilizando catalizadores Rh/difosfita.

En primer lugar serán comentadas las reacciones de hidrogenación del estragol. En la reacción de hidrogenación de este sustrato se pueden obtener el aldehído ramificado β , el ramificado α , el lineal, productos de isomerización del producto de partida (*cis* y *trans*) y el producto de hidrogenación, aunque éste último no se ha obtenido en ninguno de los experimentos realizados. **Esquema 3-31.**

⁴⁴ R. Lazaroni, R. Settambolo y A. Caiazzo en *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, eds. P.W.N.M. van Leeuwen y C. Claver, Kluwer Academic Press, 2000.



Esquema 3-31

La **Tabla 3-22** muestra los resultados catalíticos de la hidroformilación de estragol con catalizadores de Rh y los difosfitos [6], [33] y [42]. Los productos observados en las reacciones catalíticas con estragol han sido el aldehído ramificado β , el lineal γ y productos de isomerización del producto de partida (*cis*-anetol y *trans*-anetol).

Tabla 3-22: Hidroformilación de estragol con catalizadores de Rh y los ligandos [6], [33] y [42].

L	T(°C)	P(bar)	conv(%)	t(h)	iso (%)	(E/Z)	regio β (%)	ee β (%)	TOF (h ⁻¹)
[6]	50	15	81	23	14	38	39	< 5	14
[6]	60	15	98	21	14	66	33	19 (-)	19
[6]	75	15	99	6	24	13	24	18 (-)	66
[6]	60	30	76	4	11	40	38	13 (-)	75
[6] ¹	60	15	92	25	39	12	32	12 (-)	115
[33]	50	15	99	3.5	6	1.8	60	< 5	113
[33]	60	15	99	3	12	1.9	55	27 (-)	132
[33]	75	15	99	2	15	3.0	51	19 (-)	198
[42]	60	15	92	20	1	2.3	35	< 5	20

conv. es la conversión calculada como [(olefina convertida)/(olefina inicial)]x100; **t.** es el tiempo de reacción; **iso** es la cantidad de safrol convertido en isosafrol calculada como [% c-iso + % t-iso]; **E/Z** es la relación entre t-iso y c-iso; **regio β .** es la regioselectividad en el aldehído ramificado calculada como [ramif/(ramif+lin)]x100; **ee β .** es la enantioselectividad calculada como [(R-S)/(R+S)]x100 y **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado. Las condiciones de reacción son subst/Rh= 400, L/Rh=2: Rh= 0.0125 mmol como [Rh₂(μ -OMe)₂(cod)₂], difosfito= 0.0250 mmol, safrol= 5 mmol, P(CO)= P(H₂) y disolvente 7.5 ml de tolueno.

¹La relación subst/Rh= 3000. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H₂ 1/1.

Como se observa en la **tabla 3-22**, los resultados de la hidroformilación de estragol con estos ligandos muestran las mismas tendencias que para el sustrato homólogo, safrol. La regioselectividad disminuye al aumentar la temperatura aunque sigue siendo mayor para el ligando chiraphite [33], (de 39 a 24 % al pasar de 50 °C a 75 °C) para el ligando (*R*)-ftabinfos

[6] y (de 60 a 51 % al pasar de 50 °C a 75 °C) para el ligando chiraphite [33]. En la **Figura 3-46** se puede observar esta variación de la regioselectividad respecto la temperatura para el ligando (*R*)-ftabinfos [6] y el chiraphite [33] en la hidroformilación de estragol. Un aumento de la presión disminuye la isomerización, pero no tan drásticamente como sucedía con el safrol, (a 60 °C, 15 bar, 14 % isosafrol y a 60 °C, 30 bar, 11 % isosafrol) para el ligando (*R*)-ftabinfos [6].

Como es habitual la actividad aumenta al aumentar la temperatura para todos los ligandos y con el ligando (*R*)-ftabinfos [6] se ha estudiado también el aumento de presión, que produce un aumento ligero de la actividad y regioselectividad. El ligando chiraphite [33] es también el más activo con estragol.

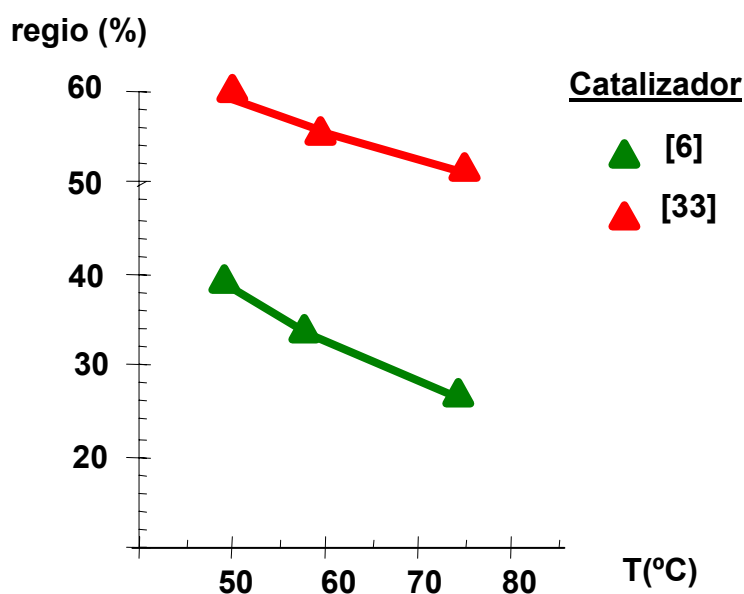


Figura 3-36: Variación de la regioselectividad respecto la temperatura a P= 15 bar para los ligandos [6] y [33] en hidroformilación de estragol con rodio.

La enantioselectividad obtenida con el ligando (*R*)-ftabinfos [6] y chiraphite [33] en la hidroformilación de estragol también aumenta con la temperatura hasta un límite de temperatura que para el safrol y el ligando (*R*)-ftabinfos [6] era de 85 °C a 15 bar (ee= 50 %) y 75 °C a 30 bar (ee= 54 %) y para estragol el límite es menor, son 60 °C a 15 bar (ee= 19 %) y 60 °C a 30 bar (ee= 13 %). Las mejores enantioselectividades en hidroformilación de estragol se han obtenido con el ligando chiraphite [33] hasta 27 % a 60 °C, 15 bar, en cambio para el safrol las mejores enantioselectividades del 54 % se obtuvieron con el ligando (*R*)-ftabinfos [6]. En la **Figura 3-37** se puede observar esta variación de la enantioselectividad versus la temperatura para el ligando (*R*)-ftabinfos [6] y el chiraphite [33] en la hidroformilación de estragol.

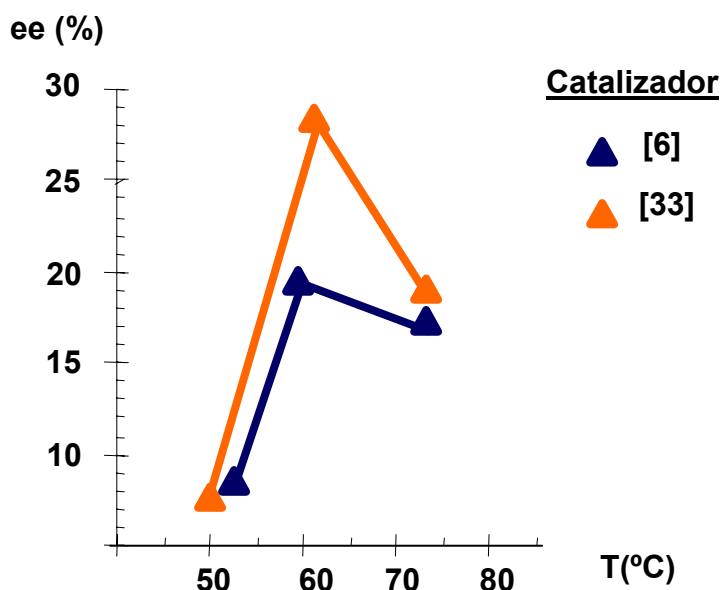


Figura 3-47: Variación de la enantioselectividad versus temperatura para el ligando [6] y [33] a 15 bar, en hidroformilación de estragol con rodio.

Se realizó también un experimento final de hidroformilación de estragol y el ligando (*R*)-ftabinfos [6] con proporciones subst/Rh= 3000, pero la selectividad empeoró significativamente respecto al experimento realizado en la relación habitual subst/Rh= 400.

Con el ligando (*R*)-diopbinfos [42] se ha realizado una reacción de hidroformilación en las condiciones de presión y temperatura en que se producen las enantioselectividades más elevadas para el ligando (*R*)-ftabinfos [6] y chiraphite [33], pero se ha obtenido un exceso enantiomérico nulo.

La **tabla 3-23** muestra los resultados obtenidos con los ligandos [6], [33] y [42] en relación a la hidroformilación del *trans*-anetol. Los productos de esta reacción son el aldehído α y el β . No se ha observado aldehído lineal γ , ni tampoco *cis*-anetol; hecho que contrasta con el sustrato homólogo isosafrol; **Esquema 3-31**. Es posible que la velocidad de hidroformilación del *cis*-anetol sea mayor que la del *trans*-anetol y por lo tanto si se forman cantidades pequeñas de *cis*, rápidamente son hidroformiladas y no pueden detectarse en la reacción.

En líneas generales, en la hidroformilación del *trans*-anetol se obtiene mayoritariamente el aldehído α , como sucede con el isosafrol, pero la enantioselectividad es aproximadamente igual para el aldehído α y β . En cambio para el isosafrol siempre es mayor la enantioselectividad en aldehído α . Es posible que esta diferencia sea debida a que para el isosafrol se utiliza una mezcla de *cis-trans* (9/91), mientras que para el anetol se ha utilizado el isómero puro.

Tabla3-23: Hidroformilación de *trans*-anetol con catalizadores de Rh y los ligandos [6], [33] y [42]

L	T(°C)	P (bar)	conv(%)	t(h)	α (%)	β (%)	ee α (%)	ee β (%)	TOF (h ⁻¹)
[6]	40	15	10	40	90	10	< 5	< 5	1
[6]	50	15	20	40	88	12	< 5	< 5	2
[6]	60	15	40	46	82	18	15 (-)	11 (-)	4
[6]	75	15	21	7	67	33	12 (-)	10 (-)	15
[6] ¹	60	15	19	42	84	16	19 (-)	24 (-)	14
[6] ²	60	15	10	40	78	22	20 (-)	26 (-)	10
[6]	60	30	29	40	86	14	7 (-)	12 (-)	3
[33]	60	15	56	29	88	12	7 (-)	< 5	9
[33]	75	15	50	16	87	13	21 (-)	17 (-)	12
[33]	85	15	94	22	80	20	12 (-)	< 5	17
[42]	60	15	18	28	83	17	< 5	< 5	3

conv. es la conversión calculada como [(olefina convertida)/(olefina inicial)]x100; t. es el tiempo de reacción; β , α es la regioselectividad de los aldehídos respecto al total de ellos; ee β . y ee α es la enantioselectividad calculada como [(R-S)/(R+S)]x100 y TOF. (h⁻¹) es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado. Las condiciones de reacción son subst/Rh= 400, L/Rh=2: Rh= 0.0125 mmol como [Rh₂(μ -OMe)₂(cod)₂], difosfito= 0.0250 mmol, safrol= 5 mmol, P(CO)= P(H₂) y disolvente 7.5 ml de tolueno.
¹La relación subst/Rh= 3000, 3.75mmol *trans*-anetol. ²La relación subst/Rh= 4000.
 La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H₂ 1/1.

Se han obtenido valores de enantioselectividades sólo del 20 % para el aldehído α y 26 % para β en relación substr/Rh= 4000 (P= 15 bar y T= 60 °C) y el ligando (*R*)-ftabinfos [6]. En relaciones de substr/Rh= 400 se ha observado como la enantioselectividad aumenta con la temperatura hasta valores de 15 % para α y 11% para β (P= 15 bar y T= 60 °C). Cuando la temperatura es superior a 60 °C, la enantioselectividad disminuye, siendo entonces éste el límite de temperatura, igual que para estragol. En la **Figura 3-48** se puede observar esta variación de la enantioselectividad en el aldehído α respecto la temperatura para el ligando (*R*)-ftabinfos [6] y el chiraphite [33] en la hidroformilación de *trans*-anetol. Con el ligando chiraphite [33] las máximas enantioselectividades se han obtenido a 75°C, 15 bar y han sido del 21 % para el aldehído α y 17 % para β . El ligando (*R*)-diopbinfos [42] no ha producido ninguna discriminación enantioselectiva en las mismas condiciones que producían buenas enantioselectividades los ligandos (*R*)-ftabinfos [6] y chiraphite [33]. Se ha observado también con el ligando (*R*)-ftabinfos [6], que al aumetar la presión la enantioselectividad disminuye, siendo 15 bar el límite de presión; en cambio para safrol a 30 bar se obtenían mejores enantioselectividades que a 15 bar.

La regioselectividad, de igual modo como sucedía con otros sustratos estudiados, disminuye al aumentar la temperatura, pero muy ligeramente, y al aumentar la relación sustrato/Rh la proporción de regioisómeros casi no se ve afectada, contrariamente a lo que sucedía para la hidroformilación de safrol e isosafrol. Como era de esperar la velocidad de hidroformilación del anetol es inferior a la del estragol, siendo de nuevo el ligando chiraphite [33] el catalizador más activo.

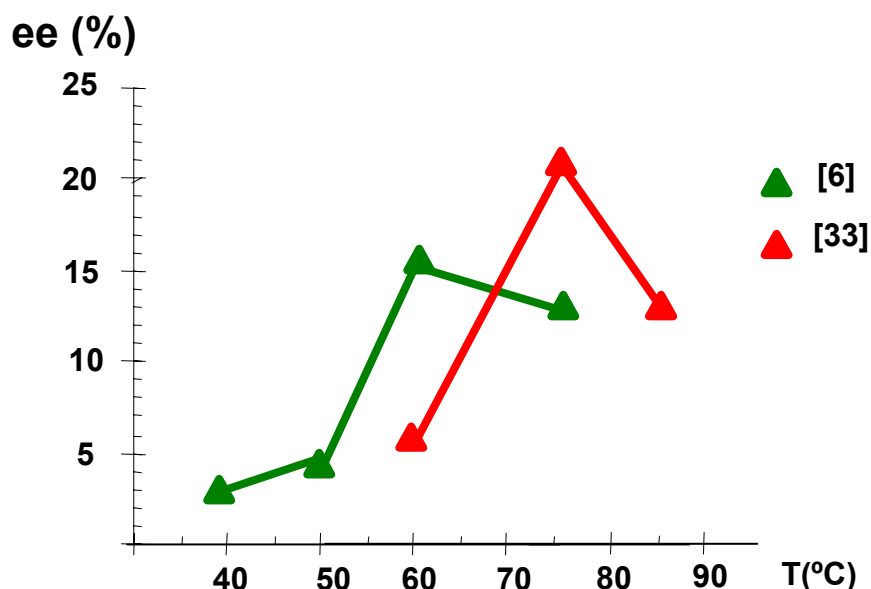
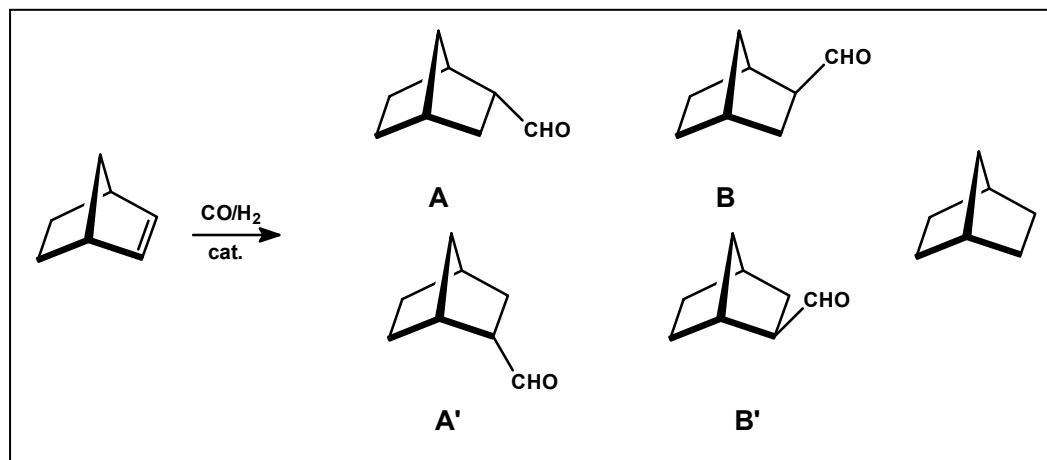


Figura 3-48: Variación de la enantioselectividad en aldehído α respecto la temperatura para el ligando [6] y [33] a 15 bar, en hidroformilación de *trans*-anetol con rodio.

3.3.6-Hidroformilación de otros sustratos con complejos de rodio y el difosfito (*R*)-ftabinfos [6]

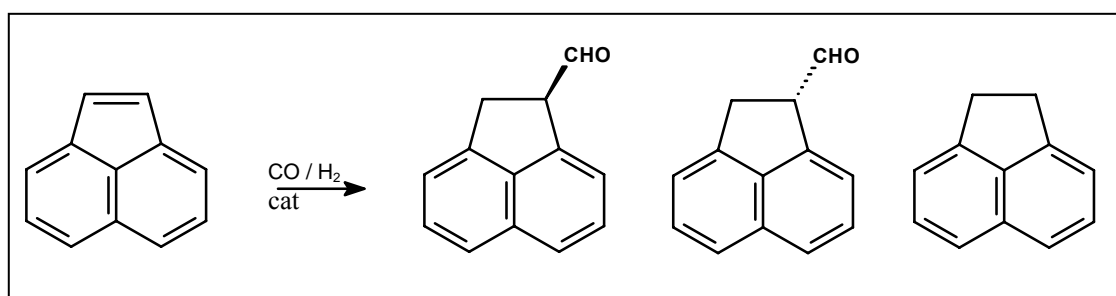
Se ha ensayado el catalizador de Rh/(*R*)-ftabinfos [6], en la hidroformilación de norborneno, acenaftileno y 1-octeno que se recogen en la **tabla 3-24**. La hidroformilación de norborneno puede formar cuatro isómeros: los enantiómeros *R* y *S* de los diastereoisómeros endo (*A*, *A'*) y exo (*B*, *B'*) y el producto de hidrogenación, que no se ha observado, **Esquema 3-32**. Los aldehídos que provienen del ataque por la cara del doble enlace impedida por el puente metílico (*B*, *B'*) no se observan, obteniéndose en este caso una mezcla racémica del otro diastereoisómero (*A*, *A'*). Es decir, el catalizador con el ligando (*R*)-ftabinfos [6] no es capaz de discriminar entre los dos carbonos enantiotópicos, aunque produce una completa discriminación diastereoselectiva. Recientemente se han obtenido excelentes

enantioselectividades en la hidroformilación del norborneno con catalizadores de rodio y ligandos tipo duphos.⁴⁵



Esquema 3-32

La hidroformilación del acenaftileno, **Esquema 3-33**, sólo puede producir un único regioisómero y el producto de hidrogenación que tampoco se ha observado en este sustrato. Desafortunadamente en este sustrato no ha sido posible medir la enantioselectividad.



Esquema 3-33

Tabla 3-24: Hidroformilación de norborneno, acenaftileno y 1-octeno con catalizadores de Rh y el ligando [6]

Substrato	T (°C)	P(bar)	quimio(%)	regio (%)	Conv (%)	t(h)	ee(%)	TOF (h ⁻¹)
norborneno	60	30	99	-	99	3	< 5	132
norborneno	60	15	99	-	98	2.5	< 5	158
acenaftileno	60	15	99	-	55	28	Nm.	9
1-octeno	60	15	60	25	88	5	< 5	70

t. es el tiempo de reacción; **quimio.** es la quimioselectividad calculada como [(aldehídos)/(olefina convertida)]x100; **regio.** Solo para 1-octeno, es la regioselectividad en el aldehído ramificado calculada como [ramif/(olefina convertida)]x100; **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora en promedio para el tiempo de reacción indicado; **conv.** Es la conversión a tiempo t y se calcula como [(olefina convertida)/(olefina inicial)]x100 y **ee.** es la enantioselectividad calculada como [(R-S)/(R+S)]x100. Las condiciones de reacción son subst/L= 400/1, L/Rh=2: Rh= 0.0125 mmol como [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂], difosfito= 0.0250 mmol, sustrato= 5 mmol, P(CO)= P(H₂) y disolvente 7.5 ml de tolueno. Nm= ee no medida. La incubación se ha realizado durante 2 horas a 60°C y 30 bar de CO/H₂ 1/1.

⁴⁵ j. Huang, E. Bunel, A. Allgeier, J. tedrow, T. Storz, J. Preston, T. Correl, D. Manley, T. Soukup, R. Jensen, R. Syed, G. Moniz, R. Larsen, M. Martineli, P.J. Reider, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 7831.

La hidroformilación de 1-octeno, **Esquema 3-26**, mostrado en el apartado **3.3.3**, el ee obtenido para el isómero ramificado ha sido nulo. Este isómero se ha obtenido con una regioselectividad del 25%, con este sustrato además se ha obtenido una baja quimioselectividad a causa de la formación de productos de isomerización del alqueno.

3.4-RELACIÓN ENTRE LA ESTRUCTURA Y EL COMPORTAMIENTO CATALÍTICO DE LOS LIGANDOS DIFOSFITO CON ESQUELETO ISOFTÁLICO

Estudios de mecánica molecular realizados por Zoraida Freixa en su tesis doctoral revelaron que la conformación más estable para el fragmento quelato Rh/(*R*)-ftaninfos es el que se muestra en la **Figura 3-49**.

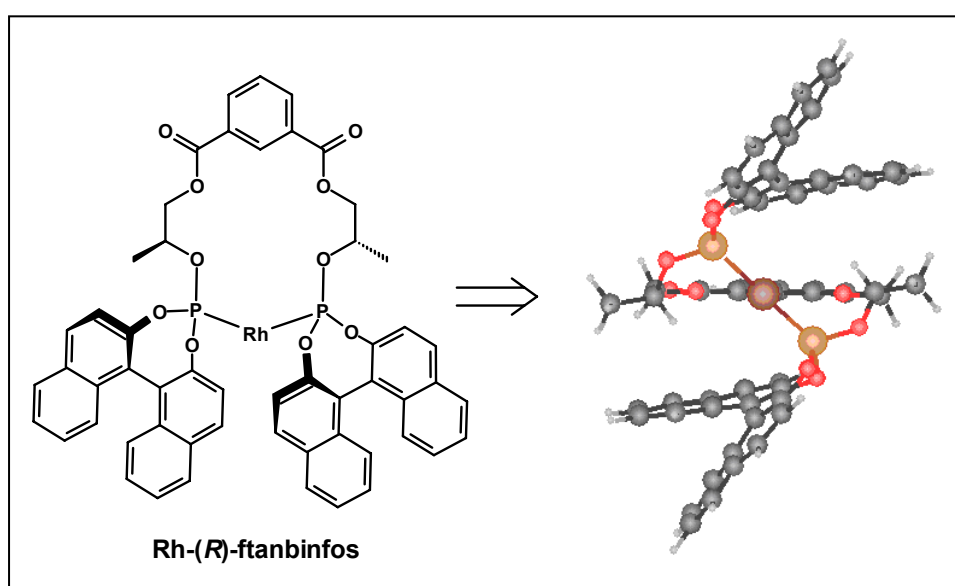


Figura 3-49

En esta disposición, el fragmento central adopta una disposición casi planar (perpendicular al plano del papel en la vista de la imagen de la derecha en la **Figura 3-49**), los metilos del carbono estereogénico se disponen ecuatorialmente, mientras que los hidrógenos, menos voluminosos, lo hacen axialmente. La configuración puede ser representada esquemáticamente según el dibujo de la **Figura 3-50**, en la que el rectángulo horizontal representa el fragmento central del ligando visto de perfil y los rectángulos más delgados representan los fragmentos naftilos.

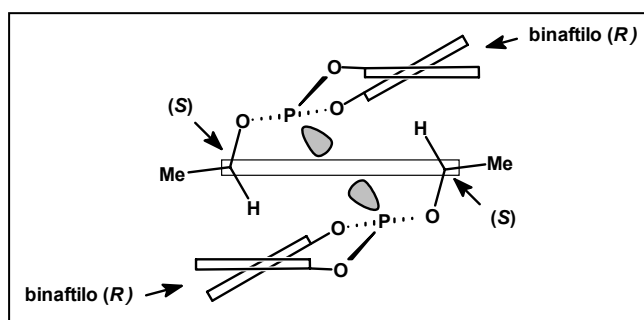


Figura 3-50

Puede observarse como los fragmentos (*R*)-binaftilo orientan los pares de electrones de los átomos del fósforo (sombreados) hacia fuera del anillo, como se requiere para la formación de un quelato. El ángulo de quelatación natural calculado (*bite angle*) es próximo a 120° , lo que justifica una disposición ecuatorial-ecuatorial para los compuestos pentacoordinados $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{L})(\text{difosfite})]$ ($\text{L} = \text{CO}, \text{PPh}_3$), tal como se corrobora en los espectros RMN de estas especies. Por el contrario, en el caso del ligando (*S*)-ftabinfos, en el que se invierte la configuración de los fragmentos binaftilos, los pares de electrones (en blanco) se orientan hacia el interior del anillo, **Figura 3-51**, lo que no permite la formación de un quelato estable.

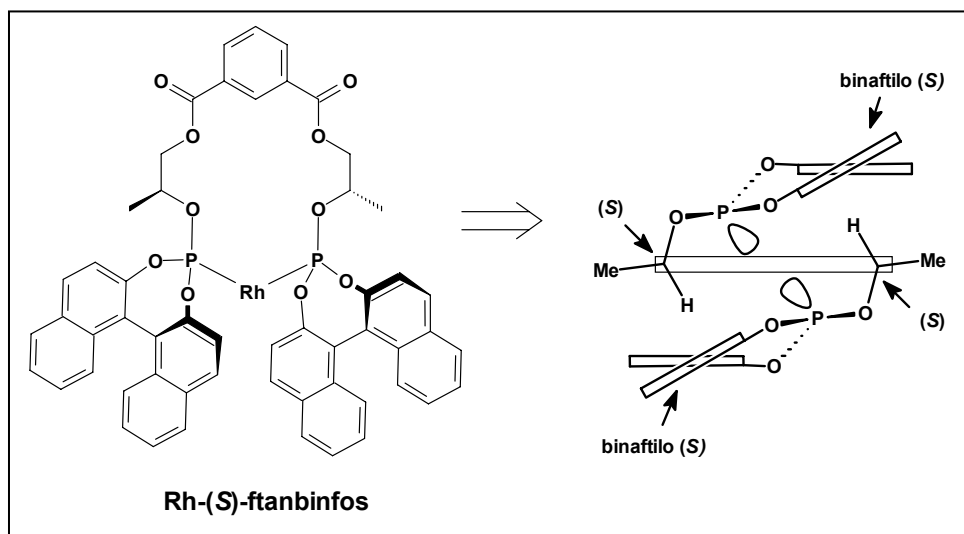


Figura 3-51

Por la tanto, la combinación del carbono estereogénico (*S*) del esqueleto con los binaftilo origina un efecto cooperativo de *matching* en el ligando (*R*)-ftabinfos que favorece la quelatación, mientras que la combinación de este mismo centro estereogénico (*S*) con los binaftilos (*S*) en el ligando (*S*)-ftabinfos da lugar a una situación de *mismatching*, que no favorece la quelatación.⁴⁶ La disposición de los pares de electrones de los átomos de fósforo

⁴⁶ Z. Freixa, *Tesis doctoral*, 2000, Universidad Autónoma de Barcelona. En esta tesis doctoral se describe una conformación para el fragmento Rh-(*S*)-ftabinfos en el que la orientación de los pares de electrones permiten la

con respecto al anillo quelato, para los dos ligandos mencionados, se muestran esquemáticamente en la **Figura 3-52**.

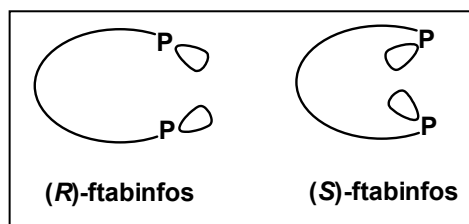


Figura 3-52

La diferencia conformacional en la estabilidad de los quelatos de los ligandos (*R*)- y (*S*)-ftabinfos ha sido corroborada por estudios de RMN y se ha propuesto que está en el origen de la marcada diferente enantioselectividad obtenida por los catalizadores preparados con estos dos difosfitos diastereoisoméricos.

Usando estos resultados previamente descritos como punto de partida, es posible una cierta racionalización de los resultados estructurales y catalíticos obtenidos con los ligandos con esqueleto isoftálico, relacionados con los anteriores, y que se han descrito en los apartados anteriores de esta tesis.

Como se ha comentado anteriormente, se ha observado que el ligando (*S*)-Me₄ftabinfos **[5]** forma una especie quelato [RhH(CO)(PPh₃)(difosfito)], pero en el que, la diferencia de lo que ocurre en el caso del complejo homólogo con el ligando (*R*)-ftabinfos **[6]**, los dos átomos de fósforo del difosfito son casi equivalentes en el espectro de RMN de ³¹P ($\delta = 168.7, 168.5$ ppm para **[5]**; $\delta = 180.6, 175.3$ ppm para **[6]**). Una diferencia entre las dos señales de los átomos de fósforo del ligando es razonable en una simetría C₁, ya que uno de los binaftilos debe apuntar hacia el hidruro, mientras que el otro está orientado hacia el ligando CO axial, **Figura 3-53**.

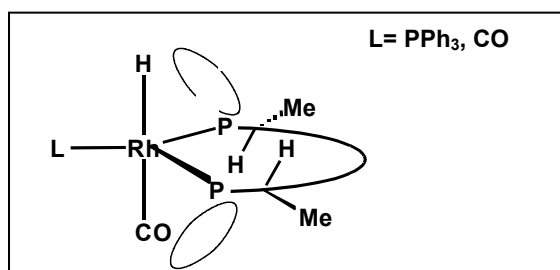


Figura 3-53

La similitud en el desplazamiento químico de las señales de RMN de ³¹P en el espectro a temperatura ambiente del complejo obtenido con el ligando (*S*)-Me₄ftabinfos **[5]** y la anchura de de las mismas sugiere un fenómeno de intercambio rápido entre dos

quelatación, pero esta disposición tiene una energía conformacional significativamente más elevada que la representada en el fragmento Rh-(*R*)-ftabinfos de la Figura 3-51.

conformaciones similarmente estables. Este hecho se ve corroborado por el espectro obtenido a baja temperatura para el compuesto $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{difosfito})]$, (difosfito= **[5]**) en el que se observan un conjunto de señales correspondientes a dos especies. Éstas serían posibles por la presencia de un carbono substituido por dos metilos, igualmente voluminosos, en el lugar de un carbono asimétrico substituido por H y Me del ligando (*R*)-ftabinfos **[6]**. En el caso del ligando (*S*)- $\text{Me}_4\text{ftabinfos}$ **[5]**, cualquiera de los dos metilos de estos carbonos puede ocupar la posición axial o ecuatorial, dando lugar a más de un estereoisómero estable. La **Figura 3-54**, muestra una de estas especies, que resulta de la substitución de hidrógeno por metilo, en los ligandos del tipo ftabinfos. No es posible proponer con cierta garantía la conformación del quelato en la segunda especie presente en el equilibrio antes descrito sin realizar cálculos de mecánica molecular.

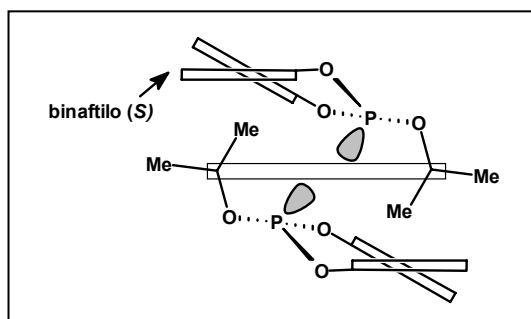


Figura 3-54

La presencia de estas dos especies catalíticas $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{difosfito})]$ (difosfito= **[5]**), detectadas en los espectros de HPNMR, previsiblemente orientan la estereoquímica de la reacción en sentido opuesto. Éste debe probablemente el origen de la nula discriminación enantioselectiva observada con este ligando.

Por otra parte, la mayor tendencia a la quelatación observada en los estudios de RMN para los ligandos (*S*)- $\text{Ph}_4\text{ftabinfos}$ **[13]** y (*S*)- $\text{Ph}_2\text{ftabinfos}$ **[24]**, respecto a sus diastereoisómeros (*R*)- $\text{Ph}_4\text{ftabinfos}$ **[14]**, (*R*)- $\text{Ph}_2\text{ftabinfos}$ **[25]**, respectivamente, puede ser también racionalizada en términos similares. Los dos primeros ligandos presentan una combinación de un centro estereogénico (*R*) en la posición en el que los ligandos con esqueleto ftabinfos presentan un centro (*S*), si bien el substituyente metilo de éstos ha sido reemplazado por un fenilo en los ligandos **[13]** y **[24]**. Por tanto, para estos ligandos la disposición *matching* para la formación de quelato corresponde a los ligandos con binaftilos (*S*), tal como se muestra en la **Figura 3-55**.

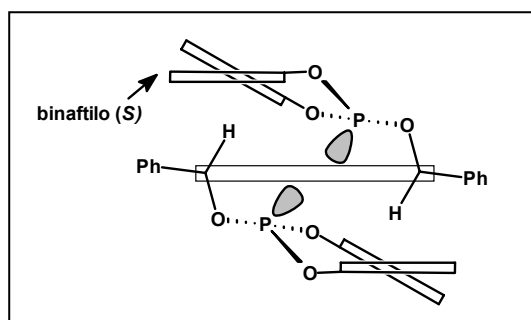


Figura 3-55

Obviamente la combinación con el binaftilo (*R*), es decir los ligandos (*R*)-Ph₄ftabinfos [14], (*R*)-Ph₂ftabinfos [25] daría lugar una situación de *mismatching* similar a la descrita por el ligando (*S*)-ftabinfos y, por tanto, estos ligandos, como se ha observado en, los estudios de RMN, no muestran ninguna tendencia a formar quelatos.

Aunque los ligandos (*S*)-Ph₄ftabinfos [13] y (*S*)-Ph₂ftabinfos [24] presentan la combinación adecuada de centros estereogénicos para formar quelatos, esta tendencia se manifiesta de forma menos marcada que el caso de del ligandos (*R*)-ftabinfos. Así los dos primeros ligandos no forman especies quelato del tipo [RhH(CO)(PPh₃)(difosfito)], aunque si parece formar especies quelato [RhH(CO)₂(difosfito)] el ligando [13] y quizás también el [24]. Esta diferencia podría deberse al mayor impedimento producido por la presencia de los grupos fenilo en la posición de los metilos y, aun más, por la presencia de sustituyentes fenilo adicionales en el caso del ligando [13]. Dado que el ligando PPh₃ es notablemente más voluminoso que un CO, es en los complejos del tipo [RhH(CO)(PPh₃)(difosfito)] en los que la dificultad de quelatación debería ponerse más de manifiesto. Así, aunque el complejo genuinamente catalítico es la especie [RhH(CO)₂(difosfito)] y en esta es posible la formación de quelato con los ligandos [13] y [24], la substitución del CO por un alqueno, alquilo o acilo, más voluminosos, durante el proceso catalítico podría desestabilizar el quelato, produciendo los bajos excesos enantioméricos observados con estos ligandos. Sin embargo resulta destacable el hecho de que con el ligando menos impedido de los dos comentados, el (*S*)-Ph₂ftabinfos [24], cuya estructura, esquemáticamente representada en la **Figura 3-55**, se puede considerar como un “pseudoenantiómero” del ligando (*R*)-ftabinfos (**Figura 3-50**), produce un ligero exceso enantiomérico en 2-fenilpropanal (ee= 11%) en la hidroformilación de estireno, pero con la configuración *S*, opuesta a la que se obtiene con el catalizador del ligando (*R*)-ftabinfos [6].

3.5-CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE PLATINO (II) Y LOS DIFOSFITOS [5], [6], [13], [14], [24] Y [25]

Con objeto de obtener información acerca de la estructura de las especies catalíticas de platino, cuyos resultados catalíticos se comentarán en el apartado siguiente, se han realizado una serie de reacciones del complejo $[\text{PtCl}_2(\text{cod})_2]$ y los difosfitos [5], [6], [13], [14], [24] y [25] en relación molar 1:1. Del estudio de los espectros de RMN de ^{31}P de las especies formadas se ha intentado elucidar el modo de coordinación de estos fosfitos y en particular, si se forman especies mono- o binucleares y si la coordinación del difosfito se produce en posiciones *cis* o *trans*.

La **Figura 3-56** muestra de forma simplificada las posibles especies derivadas de la reacción del $[\text{PtCl}_2(\text{cod})_2]$ con los difosfitos, supuesto que es el ligando diénico el que es desplazado por el difosfito, como sugieren los precedentes bibliográficos, y limitando la nuclearidad a dos átomos de platino.⁴⁹

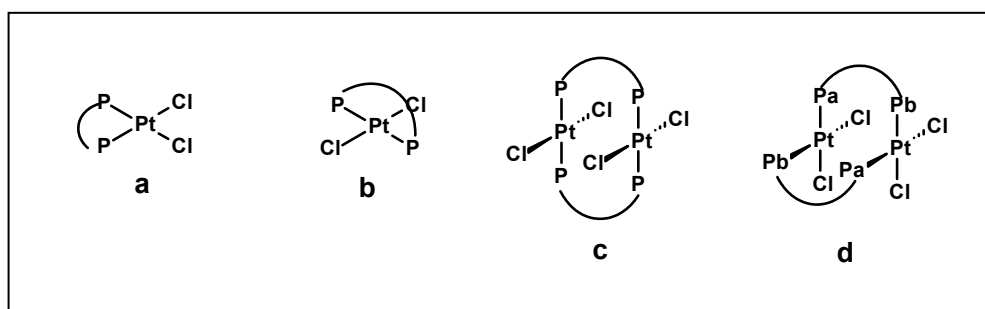


Figura 3-56

En los compuestos tipo **a**, **b** o **c** existe un único tipo de fósforo, por lo que el espectro de RMN de ^{31}P debe consistir en un singulete correspondiente a los átomos de fósforo unidos a Pt con spin $I \neq 1/2$ y un doblete correspondiente a los átomos de fósforo unidos a ^{195}Pt ($I = 1/2$). Sin embargo, el compuesto *cis* binuclear **d**, muestra dos tipos de fósforos P_1 y P_2 (el plano de simetría que podría relacionarlos no existe a causa de la quiralidad de los ligandos), por lo que aparecerá como un sistema AB, con constantes características $J_{\text{P}_1-\text{P}_2} = 10-30$ Hz, con los correspondientes satélites debidos al ^{195}Pt . No es posible distinguir entre el compuesto mono- y binuclear *trans*, **b** y **c** respectivamente en la **Figura 3-56**, pero se podrían distinguir estos compuestos del compuesto mononuclear *cis* mediante la constante de acoplamiento P-Pt. Sin embargo, si bien existen bastantes precedentes de compuestos de Pt(II) *cis* difosfito, que presentan constantes $J_{\text{Pt-P}}$ en el intervalo 5000-6000 Hz,⁴⁷ no existen valores en la literatura para compuestos *trans* fosfito. Se conoce, no obstante, que los compuestos *cis* fosfina

⁴⁷ a) S. Cserepi-Szucs, H. Gottfried, L. Zsolnai, J. Bakos, *J. Organometallic Chem.*, **1999**, 586, 70. b) S. Cserepi-Szucs, I. Toth, L. Parkanyi, J. Bakos, *Tetrahedron Asymetry*, **1998**, 9, 3135. c) S. Cserepi-Szucs, J. Bakos, *Chem. Com.*, **1997**, 635.

presentan constantes J_{Pt-P} entre 3500 y 4500 Hz,⁴⁸ mientras que para los compuestos *trans* la (J_{Pt-P}), el valor de la constante oscila entre 2400 y 3000 Hz.⁴⁹ Sabiendo que la diferencia de constantes de acoplamiento entre fosfinas y fosfitos es de unos 1500 Hz,^{50,49c} y teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, cabe suponer, que la constante de acoplamiento J_{Pt-P} en los compuestos *trans* difosfito es inferior al valor observado para los compuestos *cis*, aunque la ausencia de datos experimentales respecto al primer tipo de compuestos no permite una asignación inequívoca de una estructura a partir de los espectros de RMN de ³¹P. Un resumen de los resultados de estas simulaciones se recoge en la **Tabla 3-25**, junto con una posible asignación de una de las estructuras de la **Figura 3-56** para cada uno de los casos.

Tabla 3-25: Especies formadas por reacción de [Pt(cod)Cl₂] con los ligandos [5], [6], [13], [14], [24] y [25] deducidas a partir del estudio de los espectros de RMN de ³¹P {H} (162.08MHz, CDCl₃), y las constantes de acoplamiento correspondientes.

[Pt(cod)Cl ₂] + Ligando	Especies formadas y ctes de acoplamiento
[5]	1) Especie a , $\delta_p = 86.3$ ppm con $^1J_{Pt-P} = 6060$ Hz 2) Especie d , $\delta_{p1} = 90.8$ ppm y $\delta_{p2} = 91.1$ ppm con $^1J_{Pt-P1} = ^1J_{Pt-P2} = 5710$ Hz, $^2J_{P1-P2} = 19$ Hz
[6]	1) Especie a , $\delta_p = 87.4$ ppm con $^1J_{Pt-P} = 5677$ Hz 2) Otra especie minoritaria sin definir.
[13]	1) Especie d , $\delta_{p1} = 82.4$ ppm con $^1J_{Pt-P1} = 5517$ Hz y $\delta_{p2} = 89.5$ ppm con $^1J_{Pt-P2} = 5937$ Hz, $^2J_{P1-P2} = 24$ Hz 2) Otra especie minoritaria sin definir.
[14]	1) Especie a , $\delta_p = 81.1$ ppm con $^1J_{Pt-P} = 5672$ Hz 2) Otra especie minoritaria sin definir.
[24]	1) Especie a , $\delta_p = 92.3$ ppm con $^1J_{Pt-P} = 5811$ Hz 2) Otra especie minoritaria sin definir.
[25]	1) Especie a , $\delta_p = 98.25$ ppm con $^1J_{Pt-P} = 6200$ Hz 2) Especie d , $\delta_{p1} = 75.45$ ppm con $^1J_{Pt-P1} = 5799$ Hz y $\delta_{p2} = 71.20$ ppm con $^1J_{Pt-P2} = 5301$ Hz, $^2J_{P1-P2} = 24$ Hz

Los resultados de la **Tabla 3-25** muestran la existencia de un mínimo de dos especies para cada disolución aunque en algunos casos, una de ellas es muy mayoritaria. Las

⁴⁸ a) G. G. Mather, A. Pitcock, G.J.N. Rapsey, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, **1973**, 295. b) T.T. Derencseny, *Inorg. Chem.*, **1981**, 20, 665. c) J. A. Rahm, L. Baltusis, J. H. Nelson, *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 750. d) T. Sturn, W. Weissensteiner, K. Mereiter, T. Kégl, G. Jeges, G. Petolz, L. Kollar, *J. Organometalic. Chem.*, **2000**, 55, 93. e) C. Hegedüs, J. Madarasz, H. Gulyas, A. Szollosy, J. Bakos, *Tetrahedron Asymetry*, **2001**, 12, 2867.

⁴⁹ J. J. Brunet, M. Gomez, H. Hajouji, D. Neibecker, *J. Organometalic. Chem.*, **1993**, 463, 205.

⁵⁰ C.J. Copley, P.G. Pringle, *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 265, 107.

constantes de acoplamiento Pt-P en casi todos los compuestos son similares a la de otros compuestos Pt-fosfito con geometría *cis* descritos en la bibliografía.⁴⁷ Por este motivo, se propone una estructura tipo **a** o **d**, **Figura 3-56**, para los mismos.

La **Figura 3-58** muestra los espectros de RMN de ^{31}P obtenidos en la reacción de $[\text{PtCl}_2(\text{cod})]$ con los fosfitos **[5]**, **[6]**, **[13]** y **[14]** con las correspondientes simulaciones; para los ligandos (*S*)- $\text{Ph}_2\text{ftabinfos}$ **[24]** y (*R*)- $\text{Ph}_2\text{ftabinfos}$ **[25]** se muestran en la **Figura 3-57**.

En resumen, los ligandos difosfito preparados en este trabajo forman una mezcla de especies de Pt(II) mono- y binucleares. Cabe añadir que los difosfitos (*R*)-ftabinfos **[6]** y (*R*)- $\text{Ph}_4\text{ftabinfos}$ **[14]**, que son los que muestran una pequeña enantioselectividad en los experimentos de hidroformilación de estireno con Pt(II), y que se comentaran posteriormente, son los que presentan un espectro más simple y significativamente no aparece una cantidad apreciable de especie binuclear. La presencia de esta especie, conformacionalmente muy flexible y probablemente catalíticamente más activa que la especie mononuclear, puede generar un sistema con nula discriminación estereoselectiva.

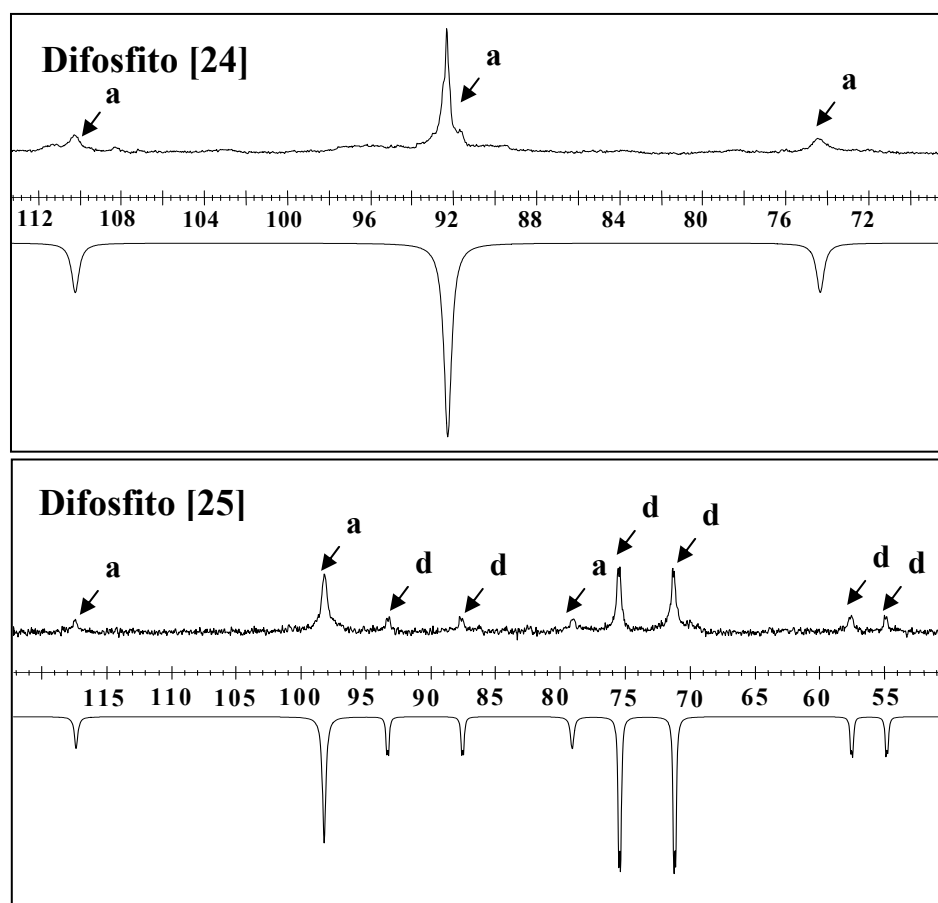


Figura 3-57: Espectros de RMN de ^{31}P {H}, experimental (parte superior) y simulado (parte inferior), de los complejos formados al mezclar la especie $[\text{Pt}(\text{cod})\text{Cl}_2]$ con los difosfitos **[24]** y **[25]** (162.08 MHz, CDCl_3).

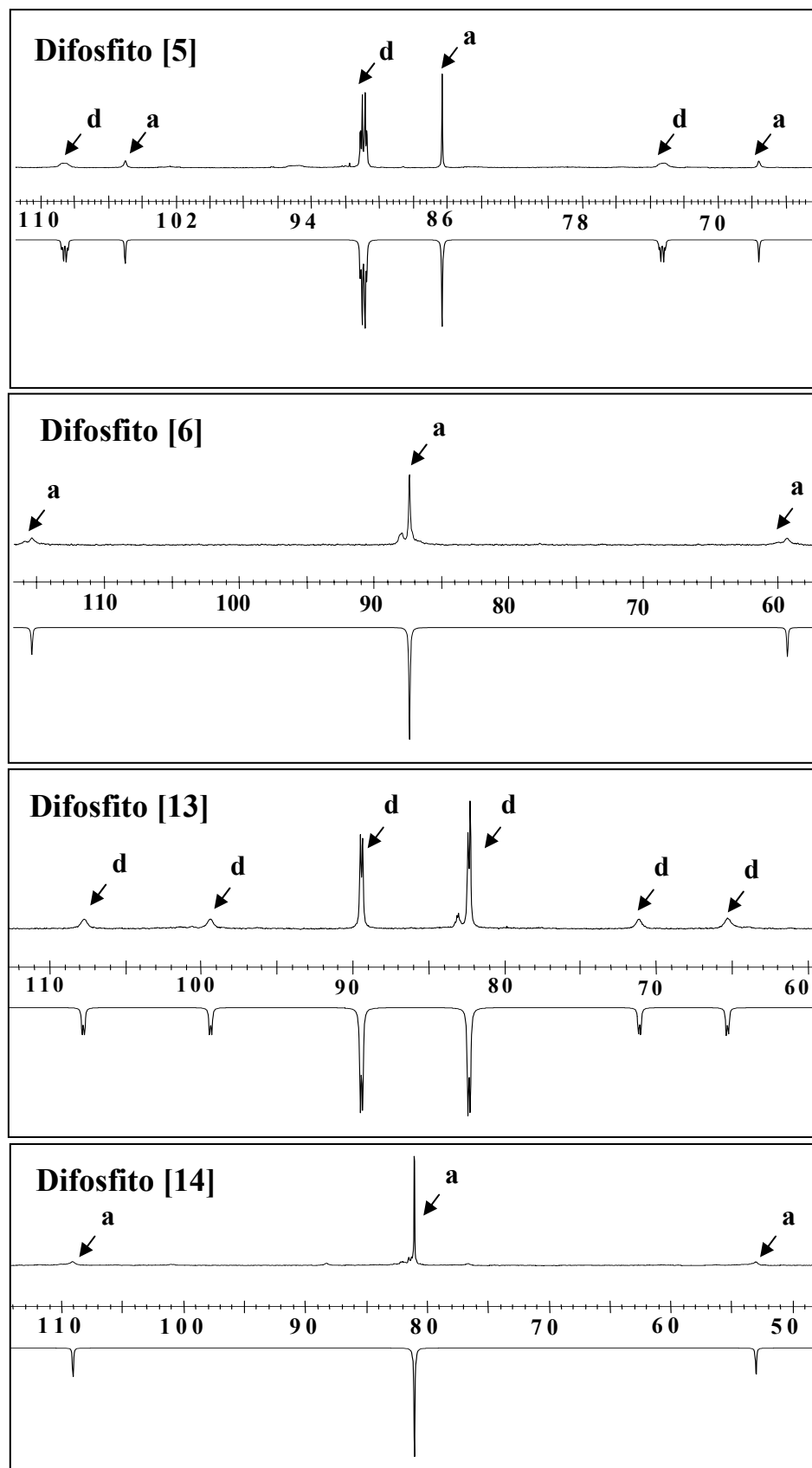


Figura 3-58: Espectros de RMN de ^{31}P {H}, experimental (parte superior) y simulado (parte inferior), de los complejos formados al mezclar la especie $[\text{Pt}(\text{cod})\text{Cl}_2]$ con los difosfitos [5], [6], [13] y [14] (162.08 MHz, CDCl_3).

3.6-HIDROFORMILACIÓN CON LOS COMPLEJOS DE PLATINO (II) Y LOS DIFOSFITOS [5], [6], [13] Y [14]

Se ha estudiado la hidroformilación de estireno con catalizadores Pt/SnCl₂/difosfito, siendo los difosfitos los ligandos [5], [6], [13] y [14]. Como se ha comentado en la introducción, los complejos de platino con algún tipo de ligandos bidentados pueden ser más enantioselectivos que los de Rh, pero para estos últimos, la selectividad en aldehído ramificado (que en el caso del estireno es el contiene un centro estereogénico) y especialmente la quimioselectividad, es siempre superior a la de los catalizadores de Pt/SnCl₂.

La especie catalítica se ha preparado a partir del compuesto [PtCl₂(difosfito)]_n, que se obtiene de la reacción del [PtCl₂(cod)] y el difosfito correspondiente. Los resultados catalíticos se muestran en la **Tabla 3-26**. Los ee obtenidos son en todos los casos nulos o muy bajos (<15 %). Las regioselectividades en aldehído ramificado y la quimioselectividad es similar a otros sistemas catalíticos Pt/difosfito descritos en la bibliografía.⁵¹ Sólo el difosfito (*R*)-ftabinfos [6] muestra una selectividad mayoritaria por el aldehído lineal, si bien curiosamente este es uno de los dos ligandos que produce una ligera discriminación enantioselectiva.

Tabla 3-26: Hidroformilación de estireno con Pt y los ligandos [5], [6], [13] y [14].

L	Conv(%)	t(h)	regio(%)	quimio(%)	ee(%)	TOF(h ⁻¹)
[6]	30	40	42	79	11 (S)	8
[5]	21	52	73	74	< 5	4
[13]	24	30	64	65	< 5	8
[14]	17	33	59	64	12 (R)	5

conv. es la conversión calculada como [(olefina convertida)/(olefina inicial)]x100; **t** es el tiempo de reacción; **regio.** es la regioselectividad en el aldehído ramificado calculada como [iso/(iso+n)]x100; **TOF.** es el número de ciclos catalíticos por hora; **quimio** es la quimioselectividad calculada como [(aldehídos)/(olefina convertida)]x100 y **ee** es la enantioselectividad calculada como [(R-S)/(R+S)]x100 se indica entre paréntesis el enantiómero mayoritario. Las condiciones de reacción son: Pt = 0.025 mmol como [PtCl₂(difosfito)]_n, estireno= 25 mmol, SnCl₂= 0.025 mmol, decano= 5 mmol, P= 95 bar, P(CO)= P(H₂), T= 60°C y disolvente 10 mL de tolueno.

⁵¹ a) S. Cserépi-Szücs, G. Huttner, L. Zsolnai, A. Szölösy, C. Hegedüs, J. Bakos, *Inorg. Chem. Acta*, **1999**, 296, 222. b) S. Naili, I. Suisse, A. Mortreux, F. Agbossou-Niedercorn, G. Nowogrocki, *J. Org. Chem.*, **2001**, 628, 114.

3.7 – CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE RUTENIO (0) Y LOS DIFOSFITOS [5], [6], [13] Y [14]

La caracterización más concluyente de la estereoquímica de los compuestos catalíticos $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{difosfito})]$ se podría obtener mediante la difracción de rayos X de un monocristal de estas especies. Sin embargo, muchos de los compuestos $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P}_2)]$ ($\text{P}_2=$ ligando fosforado bidentado o dos ligandos fosforados monodenados) son inestables en ausencia de gas de síntesis, ya que pierden CO y/o H_2 para dar especies complejas. Aunque se ha aislado y caracterizado estructuralmente alguna especie $[\text{RuH}(\text{CO})(\text{difosfito})]$,⁵² todos los intentos de obtener sólidos cristalinos con los difosfitos preparados en esta tesis, han sido infructuosos.

Con objeto de obtener información estructural indirecta de las especies catalíticas de Rh y los difosfitos, se intentó la caracterización de las especies $[\text{Ru}(\text{CO})_3(\text{difosfito})]$, que son en principio más estables que las especies catalíticas de Rh, y que presentan también una geometría de bipirámide trigonal.⁵³ Considerando además la similitud de los radios de los dos metales, se puede aceptar que el motivo estructural que adopte el difosfito en el compuesto de Rh y Ru debe ser similar.⁵⁴

La reacción se llevó a cabo mediante la reacción de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ y el difosfito (relación molar Ru/difosfito= 1/3) en tolueno a reflujo. La evolución de la reacción se realizó mediante espectroscopia IR de la zona carbonílica ($1800\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$) y se consideró que la reacción había finalizado cuando la posición e intensidad relativa de las bandas carbonílicas permanecía constante con el tiempo.

Desafortunadamente, no fue posible obtener monocristales de estos complejos de Ru(0) en ninguno de los múltiples intentos de recristalización. Más aun, los productos de la reacción precipitan como un polvo muy fino y difícilmente filtrable, por lo que el estudio se limitó a un análisis preliminar de la zona de los carbonilos del espectro IR. La **Figura 3-59** muestra los espectros IR de la zona de CO de los complejos de Ru(0) obtenidos con los difosfitos [5], [6], [13] y [14].

Se conocen algunos compuestos $[\text{Ru}(\text{CO})_3(\text{difosfito})]$ en los que el difosfito coordina al metal en posiciones ecuatoriales. En estos compuestos se observan dos bandas intensas aproximadamente a 1998 y 1964 cm^{-1} y en algunos casos, otras dos de mucha menor intensidad entre $2068\text{-}2050\text{ cm}^{-1}$, cuya forma recuerda a las más intensas. Los espectros de la **Figura 3-59** muestran en todos los casos un conjunto de bandas en esta zona.

⁵² A. van Rooy, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, N. Veldman, A.L. Spek, *J. of Organomet. Chem.*, **1995**, *494*, C-15.

⁵³ B. Moasser, C. Gross, W.L. Gladfelter, *Organometalis*, **1994**, *471*, 201.

⁵⁴ La diferencia más significativa sería la sustitución de un ligando H en la posición axial del complejo de rodio, por un ligando CO, más voluminoso en el caso del complejo de Ru.

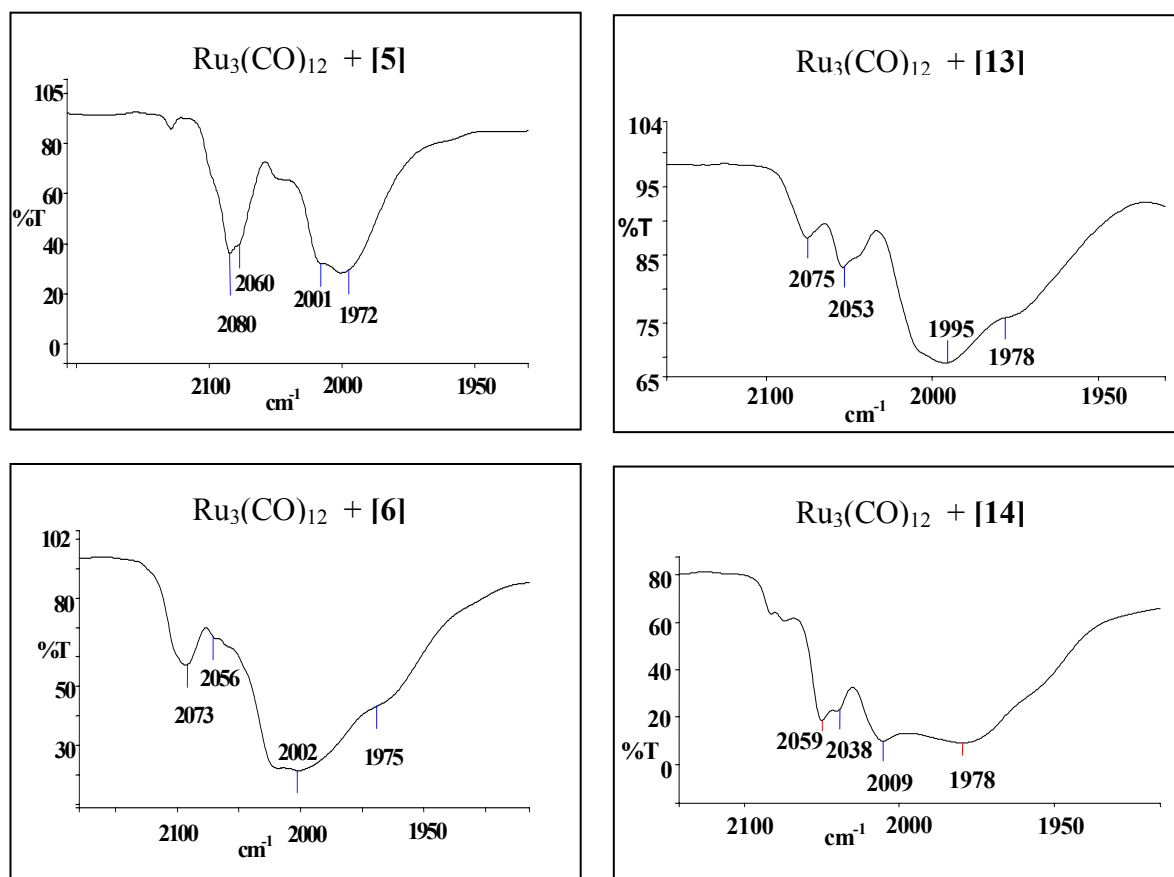


Figura 3-45: Espectros de IR de la zona de ν (CO) de los complejos formados por reacción de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ con los difosfitos [5], [6], [13] y [14].

3.8-CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE IRIDIO (I) Y LOS DIFOSFITOS [5] Y [6]

Como se ha comentado en el apartado anterior, la caracterización más concluyente de la estereoquímica de los compuestos catalíticos $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{difosfito})]$ se podría obtener mediante la difracción de rayos X de un monocristal de estas especies. Con objeto de obtener información estructural indirecta de las especies catalíticas de Rh y los difosfitos, se intentó la caracterización de las especies $[\text{IrH}(\text{CO})_2(\text{difosfito})]$, que son en principio más estables que las especies catalíticas de Rh y tienen la misma coordinación del metal de bipirámide trigonal. Se han descrito en la bibliografía algunos complejos de este tipo, pero sólo con ligandos difosfinas.⁵⁵

La reacción se llevó a cabo mediante la reacción entre $[\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ y el ligando (*R*)-ftabinfos [6] o bien (*S*)- $\text{Me}_4\text{ftabinfos}$ [5], dejándolos reaccionar en un reactor a alta presión durante dos horas a 60 °C y 30 bar de presión de CO/H_2 . Posteriormente se vacía la solución en un balón schlenck, se deja pasar parte de la mezcla de gas. La disolución en

⁵⁵ C.P. Casey, G.T. Whiteker, M.G. Melville, L.M. Petrovich, J.A. Gavney, D.R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 5535.

esta atmosfera se deja cristalizar en el congelador a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se obtiene un sólido amarillo que se analiza mediante RMN.

En la figura **Figura 3-60**, se puede observar el espectro de ^{31}P obtenido en la reacción del complejo $[\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ con el ligando (*S*)- $\text{Me}_4\text{ftabinfos}$ **[5]**, donde se observan dos señales de intensidades similares a 117.6 y 68.3 ppm, que corresponden a dos especies. Solamente se observa una señal de fósforo para cada especie, aunque los fósforos de estas dos especies no son equivalentes (debido a la quiralidad del ligando), al producirse un intercambio fluxional, aparecen como equivalentes. Estas señales se han asignado tentativamente a la especie monomérica con el difosfito coordinado en las dos posiciones ecuatoriales y una especie dimérica con dos difosfitos puentes, respectivamente.

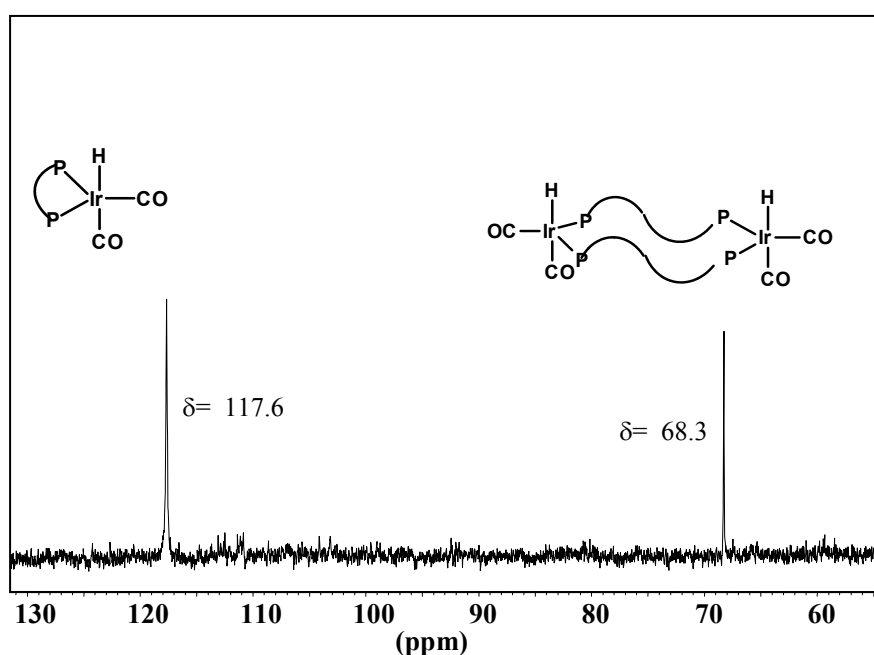


Figura 3-60: Espectro de RMN de ^{31}P {H}, de los complejos formados al mezclar la especie $[\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ con el difosfito **[5]** en relaciones 1/1.25, (101.3 MHz, CDCl_3).

En la figura **Figura 3-61**, se puede observar el espectro de ^1H obtenido en la reacción del complejo $[\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ con el ligando (*S*)- $\text{Me}_4\text{ftabinfos}$ **[5]**, donde se observa una mezcla de dos especies. Se observa en cada señal el acoplamiento de hidruro con los átomos de fósforo, produciendo un triplete en cada caso. El primero a $\delta = -10.5$ ppm con $J_{\text{P-H}} = 15$ Hz y otro a $\delta = -12.1$ ppm con $J_{\text{P-H}} = 6$ Hz correspondientes a la especie monomérica con el difosfito coordinado en las dos posiciones ecuatoriales y la especie dimérica con dos difosfitos puente, respectivamente. Las constantes de acoplamiento P-H son coherentes con una disposición *cis* entre los fósforos y el hidruro.⁵⁵

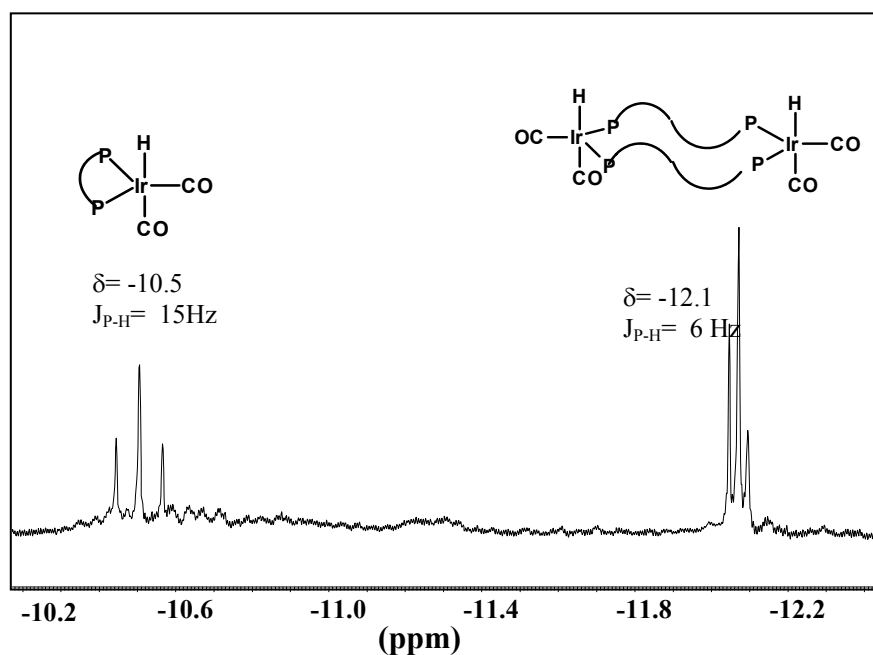


Figura 3-61: Espectro de RMN de ^1H , de los complejos formados al mezclar la especie $[\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ con el difosfito **[5]** en relaciones 1/1.25, (250 MHz, CDCl_3).

En la **Figura 3-62**, se muestra el espectro de ^{31}P obtenido en la reacción del complejo $[\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ con el ligando (*R*)-ftabinfos **[6]**, donde se observa una mezcla de tres especies. Aparecen cuatro singletes a $\delta = 132.8$ ppm, 111.3 ppm, 108.0 ppm y otro a 71.6 ppm; que se han asignado a la especie monomérica con el difosfito coordinado en las dos posiciones ecuatoriales, para la señal a 132.8 ppm y a la especie dimérica con dos difosfitos puentes, para la señal a 71.6 ppm. Las señales a 111.3 ppm y 108.0 ppm no han podido ser asignadas a ninguna especie.

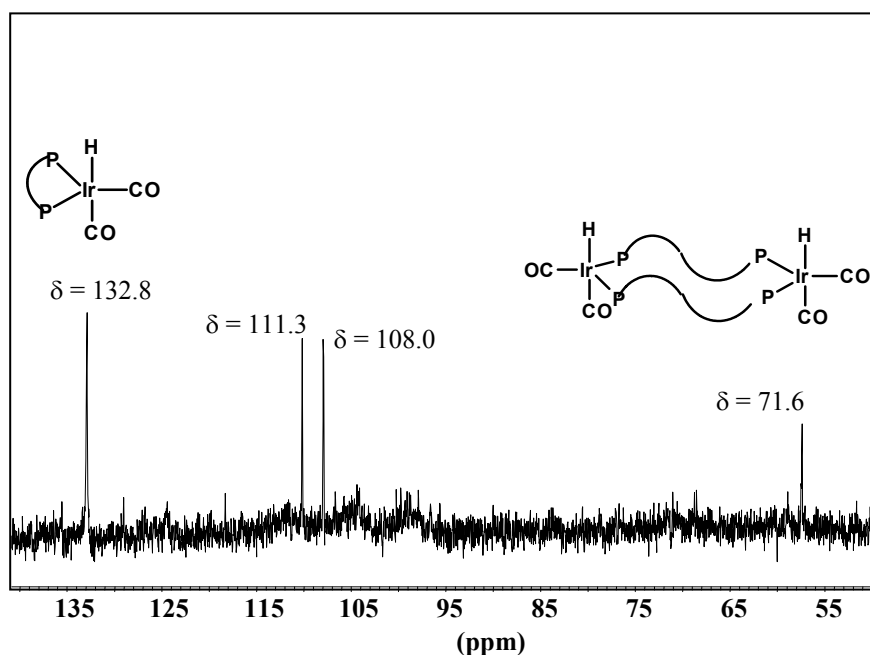


Figura 3-62: Espectro de RMN de ^{31}P {H}, de los complejos formados al mezclar la especie $[\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ con el difosfito **[6]** en relaciones 1/1.25, (101.3 MHz, CDCl_3).

En la figura **Figura 3-63**, se muestra el espectro de ^1H obtenido en la reacción del complejo $[\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ con el ligando (*R*)-ftabinfos **[6]**, donde se observa una mezcla de cuatro especies y una señal ancha correspondiente a un hidruro fluxional de una especie minoritaria. Se observan dos tripletes a $\delta = -8.5$ ppm y -8.6 ppm con $J_{\text{P-H}} = 17$ y 18 Hz respectivamente, un triplete a $\delta = -10.3$ ppm con $J_{\text{P-H}} = 15$ Hz y finalmente otro triplete a $\delta = -12.1$ ppm con $J_{\text{P-H}} = 10$ Hz. Tentativamente los dos primeros tripletes corresponden a dos especies sin determinar y los siguientes se han asignado a la especie monomérica con el difosfito coordinado en las dos posiciones ecuatoriales y la especie dimérica con dos difosfitos puentes, respectivamente. Si bien la asignación no es unívoca, las constantes de acoplamiento P-H son coherentes con una disposición *cis* en complejos de iridio y fosfinas.⁵⁵

Desafortunadamente no ha sido posible obtener cristales aptos para la difracción de rayos X de ninguna de estas especies.

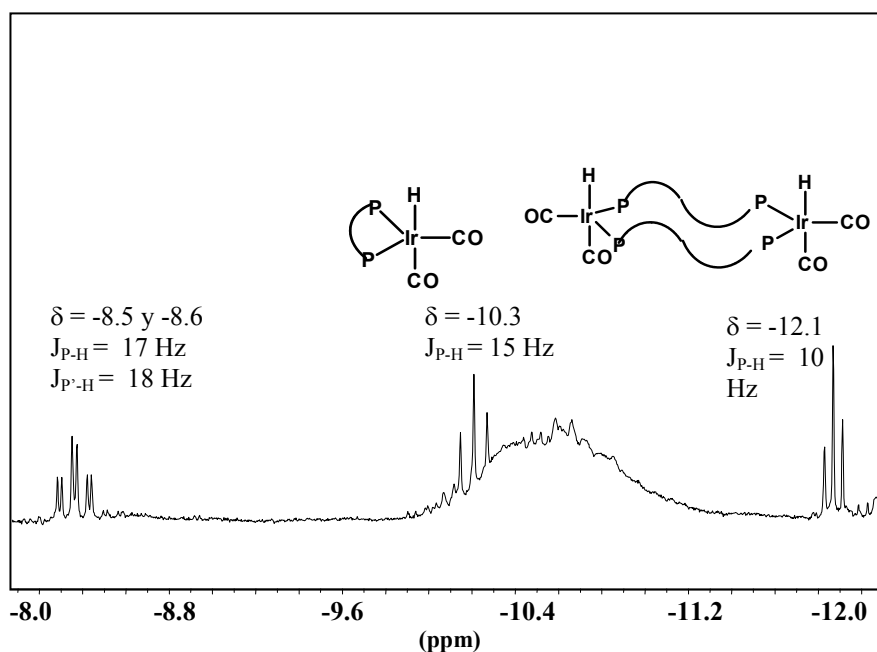


Figura 3-63: Espectro de RMN de ^1H , de los complejos formados al mezclar la especie $[\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ con el difosfito **[6]** en relaciones 1/1.25, (250 MHz, CDCl_3).

4- RESUMEN Y CONCLUSIONES

4- RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se han sintetizado ocho nuevos ligandos difosfito (*S*)-Me₄ftabinfos [5], (*S*)-Ph₄ftabinfos [13], (*R*)-Ph₄ftabinfos [14], (*S*)-Ph₂ftabinfos [24], (*R*)-Ph₂ftabinfos [25], ftabibufos [34], (*R*)-tartbinfos [41] y (*R*)-diopbinfos [42]. Los seis primeros contienen un esqueleto central o fragmento espaciador isoftálico y están estructuralmente relacionados con el ligando (*R*)-ftabinfos [6], previamente sintetizado en nuestro laboratorio, y que muestra una buena enantioselectividad en la hidroformilación de vinilarenos catalizada por rodio (ee > 70 %). Los dos últimos ligandos formados por un esqueleto de 4 carbonos, derivado del ácido tartárico, y un fragmento fosfito binaftílico, también fueron sintetizados e investigados en un trabajo en colaboración con el grupo de investigación de la UNAM dirigido por Erika Martín. El ligando difosfito chiraphite [33], descrito en una patente de Unión Carbide ha sido sintetizado para realizar un estudio comparativo en la hidroformilación de productos naturales. En esta patente se indica que con el catalizador Rh-chiraphite se alcanzan ee en la hidroformilación de estireno del 90%. Sin embargo, al intentar reproducir estos resultados en nuestro laboratorio en idénticas condiciones a las de la patente, sólo se ha alcanzado un ee del 83 %.

Todos los ligandos han sido ensayados en la hidroformilación de estireno catalizada por rodio, pero con los únicos ligandos que se ha conseguido alguna discriminación enantioselectiva han sido los ligandos (*S*)-Ph₂ftabinfos [24], (*R*)-tartbinfos [41] y (*R*)-diopbinfos [42], si bien en ningún caso el ee supera el 15%, en el enantiómero *R* para el primer ligando y en el *S* para los dos últimos. Comparando los ligandos (*R*)-tartbinfos [41] y (*R*)-diopbinfos [42] con sus diastereoisómeros (*S*)-tartbinfos [41'] y (*S*)-diopbinfos [42'] se observa que los valores de ee son similares, pero los enantiómeros mayoritarios obtenidos son los de configuración opuesta.

Se ha investigado la hidroformilación de sustratos de origen natural, los alilarenos (safrol y estragol) y los propenil arenos (isosafrol y estragol) con catalizadores de Rh y los difosfitos (*R*)-ftabinfos [6], chiraphite [33] y (*R*)-diopbinfos [42]. Se han obtenido buenas enantioselectividades con el ligando (*R*)-ftabinfos [6] de hasta 54 % en aldehído β-arílico en la hidroformilación del safrol y con el ligando [33] del 27 % en aldehído β-arílico en la hidroformilación de estragol. El resultado más singular de este estudio es el hecho de que la enantioselectividad obtenida aumenta con la temperatura hasta un valor crítico, contrariamente a lo observado en la hidroformilación de estireno en la que un aumento de la temperatura va acompañado de una caída en la estereoselectividad. Este resultado sugiere que para los alil- y propenilarenos la etapa lenta del ciclo catalítico es la inserción de CO y no la

coordinación de la olefina/migración de hidruro, que es previsiblemente la etapa irreversible del ciclo catalítico en la hidroformilación del estireno con estos catalizadores.

La hidroformilación de 1-octeno y norborneno con el catalizador Rh/(*R*)-ftabinfos [6] produjo una nula discriminación enantioselectiva.

Estudios estructurales mediante RMN revelan que el ligando (*S*)-Me₄ftabinfos [5] forma especies quelato del tipo [RhH(difosfito)(PPh₃)(CO)] al igual que el ligando (*R*)-ftabinfos [6], que es el que forma catalizadores enantioselectivos. Sin embargo, el ligando [5] forma dos especies [RhH(difosfito)(CO)₂], lo que debe ser el origen de la nula discriminación enantioselectiva obtenida con los catalizadores de este ligando en la hidroformilación de estireno.

El resto de ligandos sintetizados con esqueleto isoftálico forman complejos dinucleares del tipo [Rh₂H₂(μ-difosfito)(PPh₃)₄(CO)₂] por reacción del difosfito con [RhH(CO)(PPh₃)₃] en la relación apropiada, lo que pone de manifiesto una menor tendencia a la quelatación que el ligando (*R*)-ftabinfos [6]. Sin embargo en los experimentos de HPNMR con los difosfitos que presentan la combinación de centros estereogénicos enantiomérica del (*R*)-ftabinfos (es decir, una situación de *matching* análoga) se ha observado la formación de la especie mononuclear quelato [RhH(difosfito)(CO)₂]. Ésta se observa claramente en el caso del ligando (*S*)-Ph₄ftabinfos [13] y aunque con menos claridad en el caso del ligando (*S*)-Ph₂ftabinfos [24]. Este último, es el único de los ligandos sintetizados que muestra una cierta enantioselectividad en la hidroformilación de estireno. Los ligandos distereoisoméricos de los anteriores (*R*)-Ph₄ftabinfos [14] y (*R*)-Ph₂ftabinfos [25] forman especies dinucleares no quelato, de forma, análogamente al ligando (*S*)-ftabinfos.

De los dos ligandos con esqueleto derivado del ácido tartárico, sólo (*R*)-diopbinfos [42] forma especies quelato del tipo [RhH(difosfito)(PPh₃)(CO)] por reacción con [RhH(CO)(PPh₃)₃], mientras que el ligando (*R*)-tartbinfos [41], en las mismas condiciones forma especies en los que el ligando actúa como puente. Sin embargo, ambos producen enantioselectividades similares en la hidroformilación de estireno.

Se han ensayado también los ligandos (*S*)-Me₄ftabinfos [5], (*R*)-ftabinfos [6], (*S*)-Ph₄ftabinfos [13] y (*R*)-Ph₄ftabinfos [14] en la hidroformilación de estireno catalizada por complejos de Pt y SnCl₂ como co-catalizador, obteniéndose en todos los casos ee <15 %. Estudios de RMN demuestran que las especies de fórmula [PtCl₂(difosfito)], obtenidas a partir de estos ligandos, y que son precursoras de la especie catalítica, forman diferentes isómeros (*cis* y *trans*) y/o agregados (compuestos mono- y binucleares) en disolución.

5-EXPERIMENTAL

5-EXPERIMENTAL

5.1-APARATOS UTILIZADOS EN LA CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS

5.1.1-Análisis elemental

Los análisis de carbono e hidrógeno se han realizado en un analizador elemental *Carlo Erba CHN EA-1108* del Servicio de Análisis elemental de la UAB.

5.1.2-Espectroscopia de absorción infrarroja

En el caso de los espectros en disolución se utilizaron celdas con ventanas de KBr. Los espectros de los productos viscosos se han registrado depositando una película sobre un disco de KBr. Se utilizó un espectrofotómetro FT, *Perkin-Elmer FT-2000*, con el software correspondiente.

5.1.3-Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se han registrado en un espectrómetro *Bruker Avance-250*, y en algún caso en un *Bruker ARX-400*. Los aparatos pertenecen al Servicio de RMN de la UAB. Los desplazamientos químicos de los espectros de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se dan con relación a las señales del tetrametilsilano (TMS). En el caso del $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ los desplazamientos químicos se han determinado respecto a la señal de H_3PO_4 al 85 %. Para atribuir las señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y ^1H se han realizado algunos experimentos de HMQC, COSY y DEPT, y se ha utilizado también el paquete gráfico ACD/NMR.¹ Para la simulación de algunos espectros de ^1H y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se ha utilizado el programa gNMR4.²

5.1.4-Cromatografía de gases

Para analizar la conversión de algunas reacciones de síntesis de ligandos, así como para el análisis de las mezclas de las reacciones catalíticas se ha utilizado un cromatógrafo *HP5890 de Hewlett Packard* equipado con un detector de ionización de llama (FID), con una columna capilar *HP-5 de Hewlett Packard* de 30 m de longitud y 0.32 mm de diámetro interno y el software de *Hewlett Packard* correspondiente. Las enantioselectividades de las reacciones catalíticas se han determinado, con previo tratamiento de la muestra según se describe posteriormente, mediante cromatografía de gases con un equipo *Konik HRGC-3000C*, equipado con una columna capilar quiral *Supelco β -Dex 120* (20 % de β -ciclodextrinas), de 30 m de longitud y 0.25 mm de diámetro interno y un detector de ionización de llama (FID) conectado a un ordenador con el software *Milenium de Waters*.

¹ Advanced Chemistry development Inc., version 2.5, Toronto (Canada).

² NMR Simulation program, P.H.M.Budzelaar, version 5.0, N500-000696-795.

5.1.5-Espectrometría de masas

Los espectros de masas se han realizado en un cromatógrafo de gases *G1800A Hewlett Packard* que dispone de un detector de ionización por impacto electrónico y una columna *HP-5* de *Hewlett Packard* de 30 m de longitud y 0.25 mm de diámetro interno.

5.1.6-Polarimetría

La actividad óptica de los productos quirales se determina con un polarímetro PROPOL de Hucoa-Erlos S.A. de la Unidad de Química Orgánica de la UAB. Todas las medidas se realizan a temperatura ambiente y a la longitud de onda correspondiente a la línea D del sodio.

5.2- MANIPULACIÓN DE LOS PRODUCTOS Y PURIFICACIÓN DE LOS DISOLVENTES

La manipulación de todos los productos sensibles al aire se ha realizado en atmósfera de nitrógeno utilizando las denominadas técnicas de Schlenk o modificaciones de las mismas. Los disolventes utilizados en las síntesis de los ligandos y catalizadores han sido presecados y destilados según el procedimiento descrito en la bibliografía.³

5.3-PROCEDIMIENTO E INSTALACIÓN PARA LA REACCIÓN DE HIDROFORMILACIÓN

5.3.1-Reactor

El reactor utilizado en las reacciones catalíticas es un autoclave modelo *Bellaterra* diseñado y construido en los talleres de la UAB. Es de acero AISI-316 y tiene una capacidad de 80 mL. En la **Figura 5-2** se muestra un esquema de este reactor. Como sistema de calentamiento se utilizó un termostato de agua que circula a través de una camisa del reactor con un margen de error de temperatura de ± 1.5 °C. En las reacciones catalíticas a temperaturas elevadas (a partir de 70 °C) se utilizó un reactor como el anterior pero con termostato eléctrico, que permite un margen de error de temperatura menor que el reactor de agua (± 0.5 °C).

5.3.2-Instalación de gases

En la **Figura 5-1** se muestra un esquema de la instalación de gases utilizada, que alimenta el reactor y permite trabajar a presión constante. La instalación consta de un pulmón

³ A. J. Gordon y A. F. Richard en *The chemist's companion*, eds. John Wiley & Sons, 1972, 445.

que se carga con la mezcla deseada de CO/H₂ con ayuda de un manómetro de presión (4). El pulmón actúa como reservorio de gases para la reacción. El manómetro de presión (4) indica la presión de gas en el reservorio en cada momento y permite evaluar el consumo durante la hidroformilación. El reactor se conecta a la salida de baja presión y la presión de gases en su interior se mantiene constante a lo largo de un experimento mediante el manoreductor.

5.3.3- Procedimiento de hidroformilación

Para la hidroformilación con catalizadores de rodio, se prepara en un matraz Schlenk y en atmósfera de nitrógeno, una disolución con las cantidades necesarias del precursor catalítico [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂] y la cantidad de ligando correspondiente, en el volumen necesario de tolueno seco y desgasado. En el interior del reactor se coloca un vaso de PYREX[®] y un imán teflonado y a continuación se cierra el autoclave.

Se procede a cargar el pulmón de la instalación de gases con la mezcla correspondiente a una presión suficientemente superior a la presión de trabajo. Para la carga, primeramente deben purgarse las conexiones mediante tres ciclos vacío-H₂, la entrada de H₂ se consigue abriendo la válvula (1). Después de purgar el sistema, se carga el pulmón de H₂ abriendo la válvula (3) hasta que alcance la presión deseada, que se controla por el manómetro (4). Seguidamente, se repite la misma operación, pero ahora abriendo las válvulas (2) y (3) para cargar con CO, **Figura 5-1**.

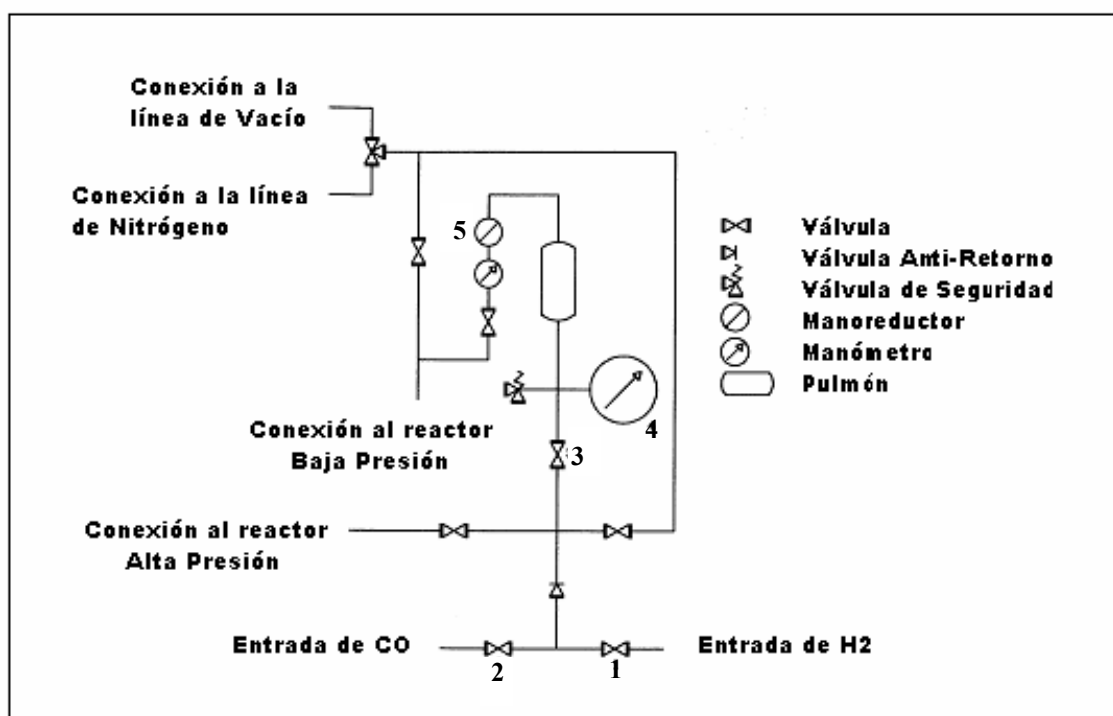


Figura 5-1: Esquema de la instalación de gases utilizada en los experimentos de hidroformilación.

Una vez cargado el pulmón, se conecta el reactor a la salida de baja presión y se purga mediante tres ciclos vacío-mezcla deseada CO/H₂, dejando finalmente el reactor con vacío. Se cierra la válvula de entrada de gases (A) del reactor **Figura 5-2** y, con una jeringa, se introduce la disolución anteriormente preparada a través de la conexión (B), manteniendo abierta la válvula (C). Se introduce de la misma manera 1 mL más de tolueno para arrastrar los restos de muestra que pudiesen quedar en la cánula de entrada.

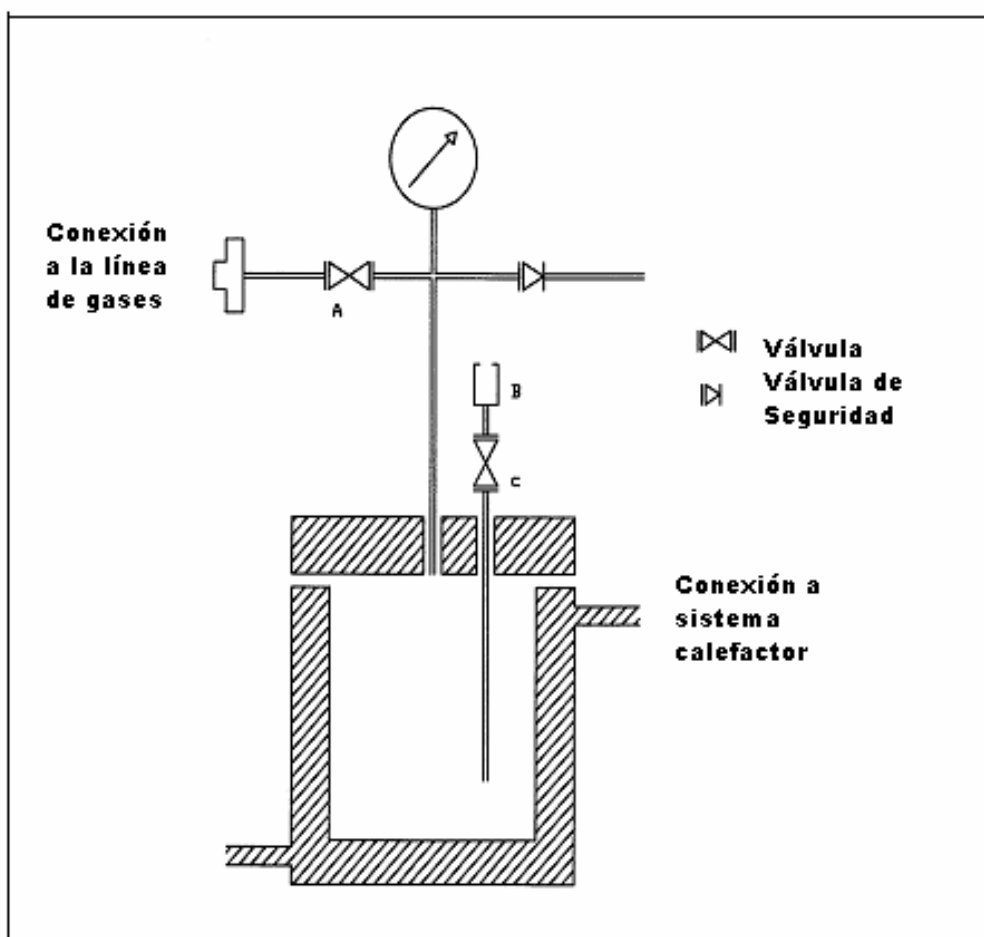


Figura 5-2: Esquema del reactor utilizado.

Una vez cargado el reactor, se abre la válvula (A) de entrada de gases y mediante el manómetro (5), se aumenta la presión en el interior del reactor hasta aproximadamente el 80% de la presión de trabajo deseada. Se conecta el sistema de circulación de agua, previamente calentado a la temperatura de trabajo, a la camisa del reactor y se espera hasta que la presión interior se estabilice por el aumento de temperatura. Cuando la presión se haya estabilizado (5-10 min), se ajusta la presión de trabajo con el manómetro (5) y se conecta la agitación.

Tal como se ha comentado, para las reacciones de hidroformilación con catalizadores de rodio es necesario un periodo de incubación para obtener resultados reproducibles. Así pues una vez realizado el proceso de carga de gas, se deja la mezcla de catalizador durante dos horas a 30 bar y 60°C. Pasado este tiempo, se enfría el reactor y se despresuriza, a continuación se prepara una disolución que contiene el sustrato disuelto en tolueno y se añade al reactor con el catalizador incubado. Esta adición se realiza de igual forma que la descrita para la introducción del catalizador y posteriormente se realiza la carga del reactor con la mezcla de gases igual que anteriormente. Una vez que el sistema alcanza la P y T deseados, se inicia la agitación y se toma este punto como tiempo cero de la reacción.

Durante las reacciones es posible tomar muestras a través de la conexión (B), manteniendo cerrada la válvula (A) de entrada de gases y abriendo la válvula (C). En cada muestra retirada se desprecia el volumen inicial extraído (0.5 mL), porque se considera que en la cánula de entrada del reactor existe una cantidad de solución que no está en contacto con la mezcla de gases. En la **Figura 5-3** se muestra una fotografía del sistema utilizado para la hidroformilación: el reactor con el agitador magnético, la línea de gases y el baño calefactor de agua.

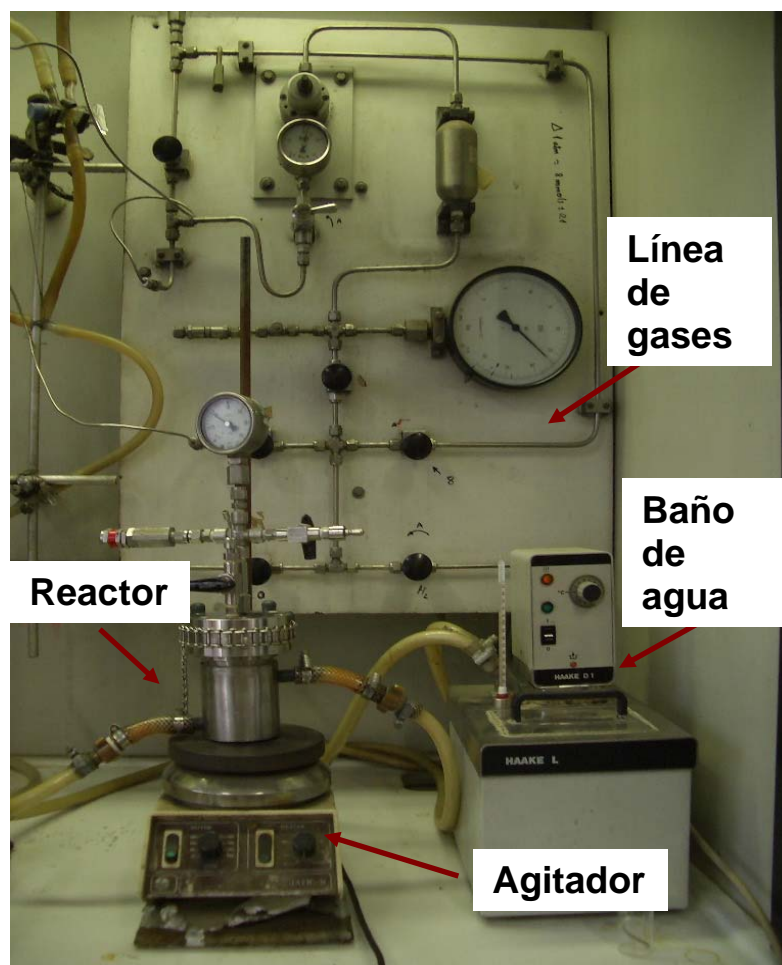


Figura 5-3: Fotografía del sistema real utilizado en los experimentos de hidroformilación.

Para la hidroformilación con catalizadores de platino, que son mucho más lentas, no es necesario incubar la mezcla catalítica. Por tanto, se prepara en un matraz Schlenk y en atmósfera de nitrógeno una solución del patrón interno (n-decano) y el disolvente requerido. Por otro lado en un vaso de PYREX[®] se coloca un imán teflonado y la cantidad en fase sólida de precursor catalítico $[\text{Pt}(\text{difosfito})\text{Cl}_2]_n$ deseada y de SnCl_2 . A continuación, se cierra el autoclave y se procede a cargar el reactor tal como se ha descrito anteriormente.

5.3.4-Determinación de la conversión, quimio y regioselectividad

Una vez finalizada la reacción o bien durante la misma, se puede determinar la conversión, quimio- y regioselectividad del ensayo catalítico mediante cromatografía de gases. Para ello se inyectó 1 μl de una disolución 1:1 de la muestra de reacción y tolueno. Previamente se realizó un calibrado de la respuesta del detector frente a los diferentes componentes de la mezcla de reacción. Éste se realiza inyectando concentraciones conocidas de cada sustrato, de los productos esperados y del patrón interno en el caso de las reacciones con platino. En estas últimas es necesario el uso de un patrón interno (n-decano), porque a causa de las condiciones más drásticas necesarias en estos catalizadores, la mezcla de reacción contiene otros productos además de los aldehídos. La respuesta del detector FID de los vinilarenos, aldehídos y el producto de hidrogenación correspondiente, es prácticamente idéntica, por lo que es posible determinar conversiones, quimio y regio definidas directamente de las áreas de las señales cromatográficas.

Las condiciones de trabajo del cromatógrafo *HP5890* para las reacciones con estireno, sustratos naturales, 6-metoxi-2-vinilnaftaleno, norborneno, acenaftileno y 1-octeno se detallan en la **Tabla 5-1**. Los tiempos de retención para los productos obtenidos en las reacciones de hidroformilación con los complejos de rodio y de platino con sustrato estireno se muestran en la **Tabla 5-2**. Para los otros sustratos los tiempos de retención se muestran en la **Tabla 5-3** (1-octeno), en la **Tabla 5-4** (safrol e isosafrol), en la **Tabla 5-5** (estragol y anetol), en la **Tabla 5-6** (6-metoxi-2-vinilnaftaleno), en la **Tabla 5-7** (norborneno) y en la **Tabla 5-8** (acenaftileno).

Tal como se ha comentado anteriormente para la hidroformilación con rodio y estireno no se obtienen productos de hidrogenación (etilbenceno), que si se obtienen con los experimentos catalíticos utilizando platino como metal. También es importante comentar que en los experimentos catalíticos con rodio y 1-octeno se obtienen productos de isomerización de este sustrato. Se ha utilizado un espectrómetro de masas *G1800A Hewlett Packard* para determinar estos isómeros. Los resultados de conversión y selectividad presentados en este

trabajo se calculan a partir de las áreas del cromatograma, tal como se muestra en las tablas en el apartado de hidroformilación en la discusión de resultados.

Tabla 5-1: Condiciones en los experimentos de hidroformilación de: a) estireno, sustratos naturales y 6-metoxi-2-vinilnaftaleno; b) 1-octeno y norbornene y c) acenaftileno.

Temperatura del inyector	220°C
Temperatura del detector	280°C
Temperatura de la columna	a) Isotema a 100°C durante 8 min Rampa 50 °C/min hasta 280 °C (10 min) b) Isotema a 60°C durante 8 min Rampa 50 °C/min hasta 280 °C (5 min) c) Isotema a 100°C durante 10 min Rampa 20 °C/min hasta 280 °C (5 min)
Presión en cabeza de columna	1 bar
Flujo de gas portador en columna (He)	1.5 mL/min
Relación de split	1/100

Tabla 5-2: Tiempos de retención de los productos presentes en las mezclas de reacción de hidroformilación de estireno y el patrón interno en las condiciones de análisis de la **Tabla 5-1**.

PRODUCTO	t_R (min)
Etilbenceno	2.6
Estireno	2.8
n-decano	3.7
2-fenilpropanal	5.7
3-fenilpropanal	7.5

Tabla 5-3: Tiempos de retención de los productos presentes en las mezclas de reacción de hidroformilación de 1-octeno en las condiciones de análisis de la **Tabla 5-1**.

PRODUCTO	t_R (min)
1-octeno	3.9
Isómero (3-octeno)	4.1
Isómero (2-trans-octeno)	4.2
Isómero (2-cis-octeno)	4.4
2-nonanal	10.2
1-nonanal	10.5

Tabla 5-4: Tiempos de retención de los productos presentes en las mezclas de reacción de hidroformilación de safrol e isosafrol en las condiciones de análisis de la **Tabla 5-1**.

PRODUCTO	t_R (min)
safrol	9.7
cis-isosafrol	10.1
trans-isosafrol	10.4
1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanal	11.2
1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanal	11.3
1-(3,4-metilendioxfenil)-4-butanal	11.5

Tabla 5-5: Tiempos de retención de los productos presentes en las mezclas de reacción de hidroformilación de estragol y *trans*-anetol en las condiciones de análisis de la **Tabla 5-1**.

PRODUCTO	t_R (min)
estragol	8.6
cis-anetol	9.3
trans-anetol	9.7
1-(3-metoxifenil)-2-butanal	10.9
1-(3-metoxifenil)-3-butanal	11.2
1-(3-metoxifenil)-4-butanal	11.3

Tabla 5-6: Tiempos de retención de los productos presentes en las mezclas de reacción de hidroformilación de 6-metoxi-2-vinilnaftaleno en las condiciones de análisis de la **Tabla 5-1**.

PRODUCTO	t_R (min)
6-metoxi-2-vinilnaftaleno	11.6
2-(6-metoxi-2naftil)propanal	12.2
3-(6-metoxi-2naftil)propanal	12.4

Tabla 5-7: Tiempos de retención de los productos presentes en las mezclas de reacción de hidroformilación de norbornene en las condiciones de análisis de la **Tabla 5-1**.

PRODUCTO	t_R (min)
2-norborneno	2.9
2-formilnorbornano	9.7

Tabla 5-8: Tiempos de retención de los productos presentes en las mezclas de reacción de hidroformilación de acenaftileno en las condiciones de análisis de la **Tabla 5-1**.

PRODUCTO	t_R (min)
acenaftileno	14.1
acenafteno	14.4
1-formilacenafteno	16.3

Seguidamente, se muestra un cromatograma de cada una de estas separaciones cromatográficas: hidroformilación de estireno en la **Figura 5-4**, del 1-octeno en la **Figura 5-5**, del safrol en la **Figura 5-6**, del isosafrol en la **Figura 5-7**, del estragol-anetol en la **Figura 5-8**, del acenaftileno en la **Figura 5-9**, del 6-metoxi-2-vinilnaftaleno en la **Figura 5-10** y del norborneno en la **Figura 5-11**.

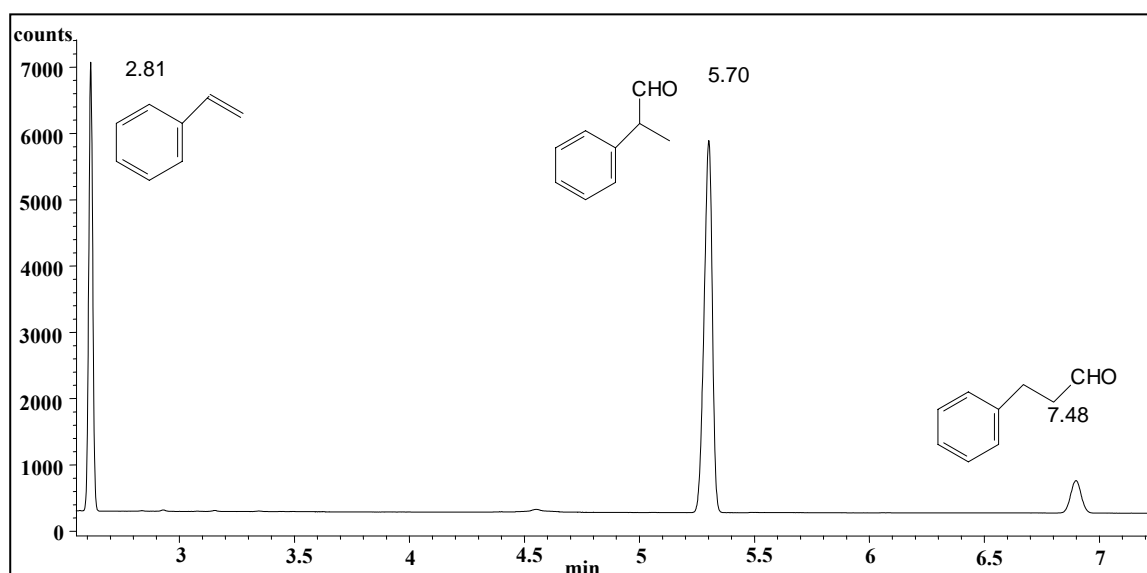


Figura 5-4: Cromatograma de un experimento de hidroformilación catalítica de estireno.

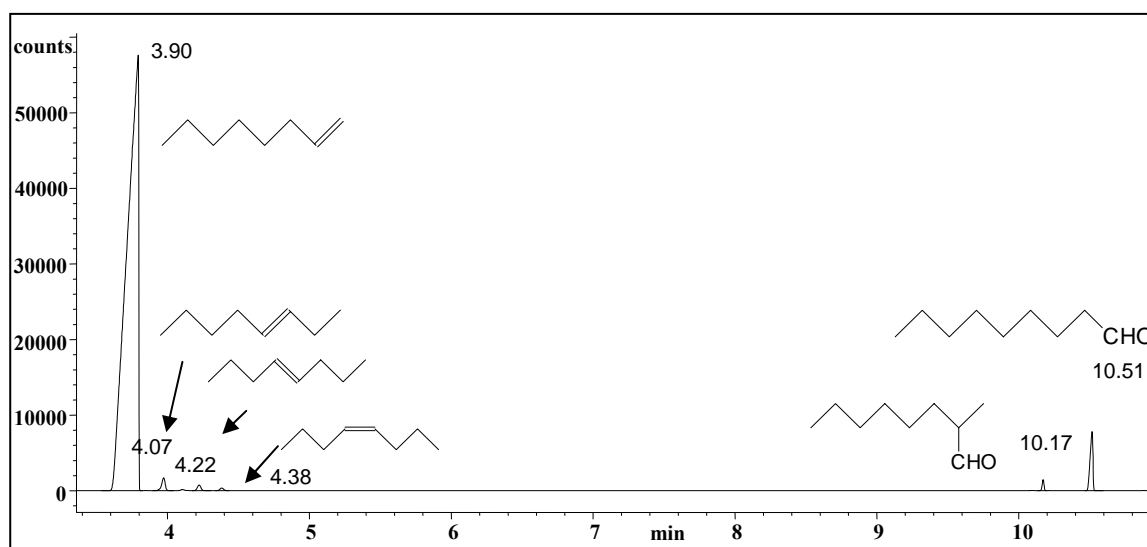


Figura 5-5: Cromatograma de un experimento de hidroformilación catalítica de 1-octeno.

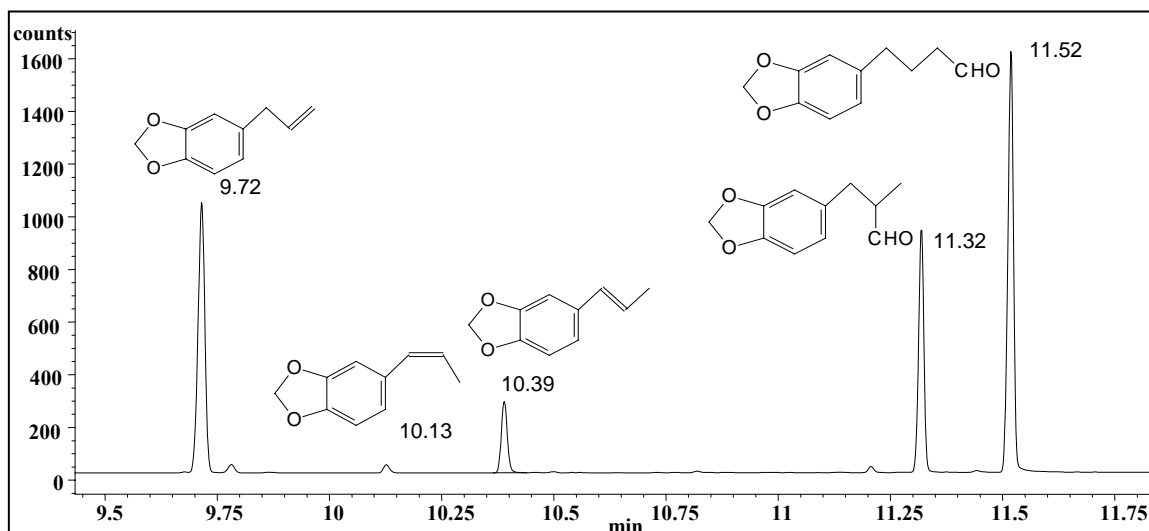


Figura 5-6: Cromatograma de un experimento de hidroformilación catalítica de safrol.

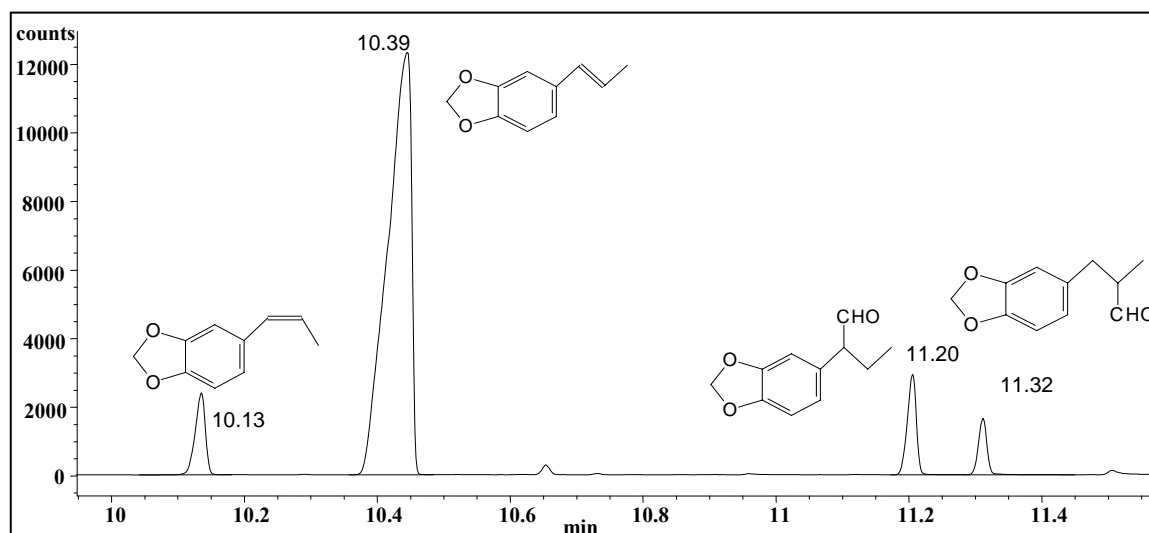


Figura 5-7: Cromatograma de un experimento de hidroformilación catalítica de isosafrol.

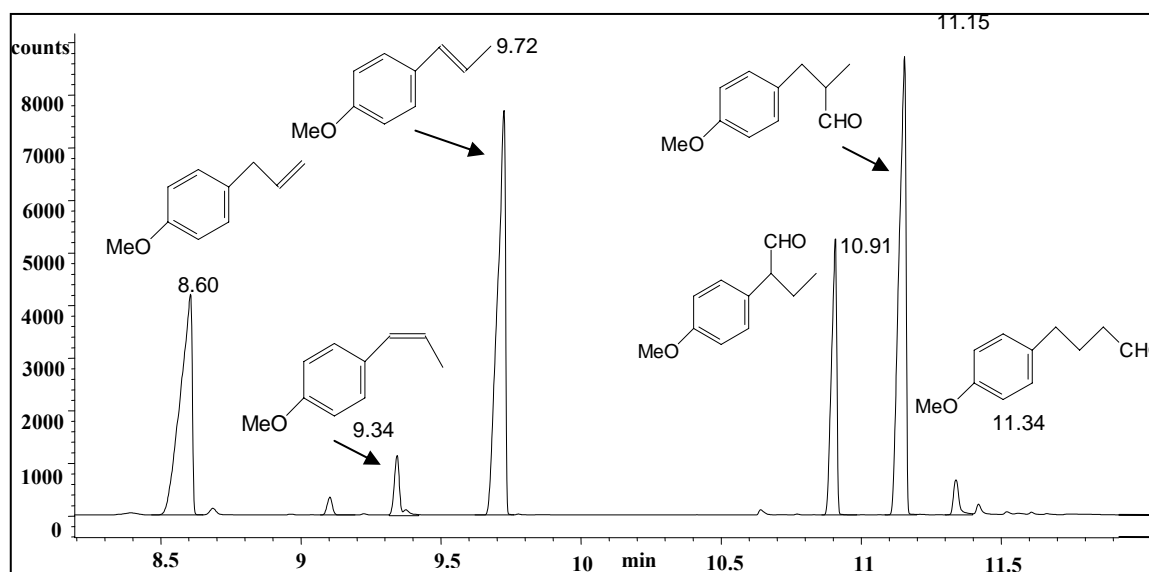


Figura 5-8: Cromatograma de un experimento de hidroformilación catalítica de estragol.

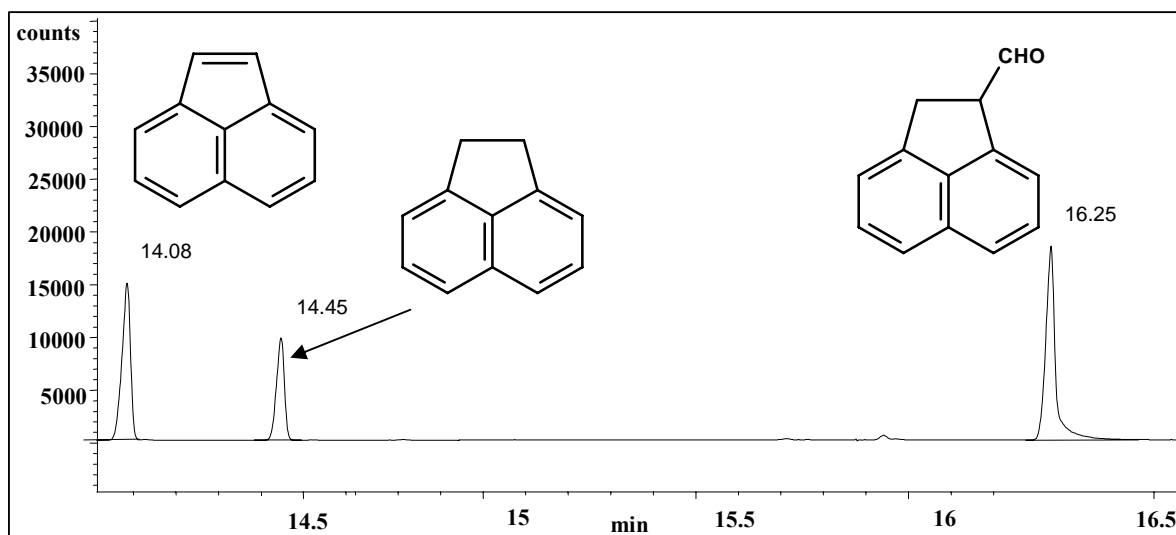


Figura 5-9: Cromatograma de un experimento de hidroformilación catalítica de acenaftileno.

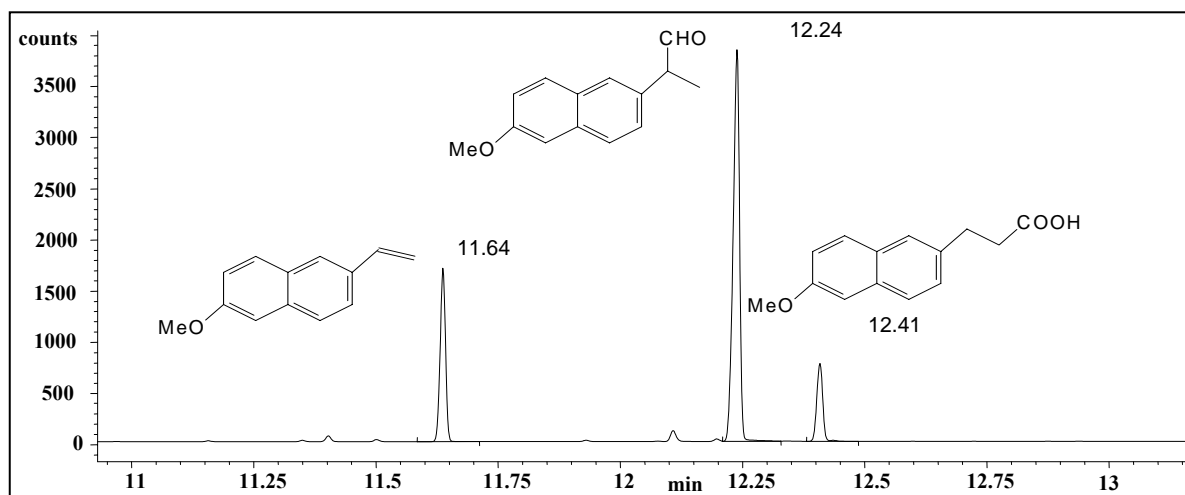


Figura 5-10: Cromatograma de un experimento de hidroformilación catalítica de 6-metoxi-2-vinilnaftaleno.

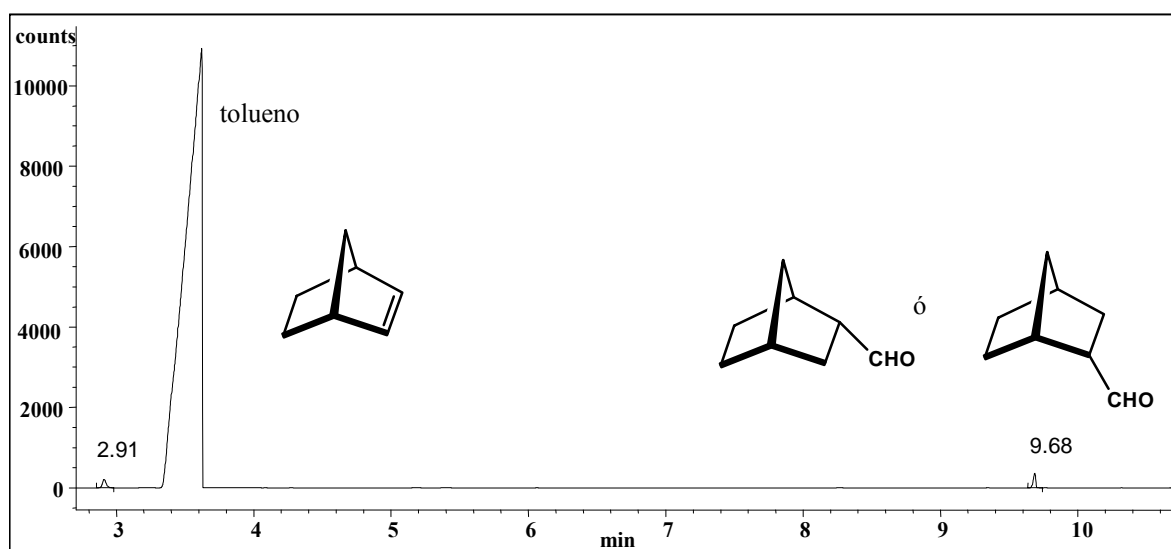


Figura 5-11: Cromatograma de un experimento de hidroformilación catalítica de norborneno.

5.3.5-Determinación del exceso enantiomérico

La determinación de los excesos enantioméricos (ee) de los productos de reacción quirales se ha realizado mediante la separación de los enantiómeros en un cromatógrafo de gases equipado con una columna quiral. Dado que los aldehídos quirales, productos de las reacciones catalíticas, son lábiles estereoquímicamente y que pueden racemizar a través de los enoles correspondientes, se ha optado por determinar los ee de los ácidos derivados de los aldehídos. Estos ácidos son estereoquímicamente inertes y se separan mejor en la columna quiral que otros derivados tales como los alcoholes.⁴ A continuación se describe el procedimiento empleado para la oxidación de los aldehídos a ácidos.⁵

Se toma una muestra de la mezcla de reacción y se adicionan sobre una disolución de 400 mg de KMnO_4 en 40 mL de acetona, que contiene también 400 mg de MgSO_4 anhidro. La mezcla se deja en agitación durante 30 min, observándose rápidamente la formación de MnO_2 y la pérdida de coloración violeta del KMnO_4 . El disolvente es eliminado mediante un rotavapor y el residuo sólido se extrae con 100 mL de agua caliente. La disolución acuosa obtenida se extrae con 50 mL de CH_2Cl_2 para eliminar el alqueno que no ha sido hidroformilado y algunos posibles restos de aldehído no oxidados. En el caso del sustrato 6-metoxi-2-vinilnaftaleno, es muy importante dejar el residuo en agua hirviendo unos 10 min antes de filtrar porque las sales producidas de los ácidos son poco solubles en agua. Seguidamente, se acidifica con una solución acuosa de HCl al 10 % para protonar los carboxilatos formados y se extrae con 3 x 50 mL de CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor. El sólido blanco o aceite obtenido se diluye en 1 mL de CH_2Cl_2 seco y seguidamente se inyectan 0.5 μL de la anterior disolución en el cromatógrafo de gases equipado con una columna quiral. En el caso de los ácidos provenientes de los sustratos naturales (safrol, isosafrol, anetol y estragol) se han disuelto en THF seco, en lugar de CH_2Cl_2 seco, porque en este disolvente los ácidos correspondientes son más solubles.

Los excesos enantioméricos se determinan de acuerdo con la expresión :

$$\% \text{ ee} = (|R-S| / (R+S)) \times 100$$

Para determinar el error de esta técnica en la determinación de los ee de los productos mencionados, se determinó el ee de una mezcla racémica obtenida mediante un proceso catalítico en el que se usó un catalizador no quiral. De este modo se encontró que el error en la determinación del ee es $< 4 \%$.

⁴ Z. Freixa, *Tesis doctoral*, 2000, Universidad Autónoma de Barcelona.

⁵ J. E. Babin, G. T whiteker, WO Patente, 1992, 93/03839.

Los ácidos que provienen de la oxidación de los sustratos acenaftileno y 6-metoxi-2-vinilnaftaleno, no han podido ser determinados sus excesos enantioméricos mediante cromatografía de gases con columna quiral. En el caso del acenaftileno porqué al realizar la oxidación de igual modo que para los otros sustratos, se obtuvo una mezcla de productos compleja en vez del ácido 1-acenaftenocarboxílico. Raffaelli et al. han descrito que la oxidación del 1-formilacenafteno mediante procesos convencionales no da buenos resultados.⁶ En el caso del 6-metoxi-2-vinilnaftaleno, la oxidación por el método habitual produce los ácidos correspondientes pero no fue posible separar los enantiómeros del producto ramificado mediante cromatografía de gases a causa de la baja volatilidad del producto. El ácido fue convertido en el éster metílico y aunque éste pudo ser detectado mediante esta técnica, tampoco en este derivado se pudieron separar los dos enantiómeros. Tampoco fue posible separar los ácidos mediante cromatografía líquida de alta resolución HPLC (columna Chiralcel OD-H de Daicel Chemical).⁷ Finalmente se ensayó la determinación del ee mediante RMN, usando un agente de desplazamiento quiral, pero tampoco esta técnica permitió la separación de las señales de los enantiómeros.

En relación a los ácidos obtenidos a partir de los productos naturales (safrol, isosafrol, estragol y anetol), posteriormente a la determinación del exceso enantiomérico, se procedió a la separación y purificación de los ácidos α , β y lineal (γ), para poder caracterizarlos mediante RMN y polarimetría tal como se comentará posteriormente.

5.3.5.1-Determinación del exceso enantiomérico para los ácidos derivados de los aldehídos del: estireno, 1-octeno, norborneno y productos naturales

En primer lugar una vez oxidados los aldehídos a ácidos, se disuelven en el disolvente más soluble y se inyecta 1 μ l en el cromatógrafo de gases-masas G1800A *Hewlett Packard* para comprobar su correcta oxidación. Las condiciones de trabajo se detallan en la **tabla 5.1** anterior y son las mismas que las del cromatógrafo de gases HP5890, los t_R obtenidos se pueden observar en la **Tabla 5-9**.

Las condiciones de trabajo del cromatógrafo quiral y los ácidos de todos los sustratos se detallan en la **Tabla 5-10**. Los tiempos de retención de los ácidos del estireno en las condiciones indicadas anteriormente se muestran en la **Tabla 5-11**, para los del 1-octeno en la **Tabla 5-12**, para los del safrol e isosafrol en la **Tabla 5-13**, para los del estragol y anetol en la **Tabla 5-14** y para los del norborneno en la **Tabla 5-15**.

⁶ A. Raffaelli, C. Rossini, M. Dini, P. Salvadori, *Synthesys Communications*, **1998**, 843.

⁷ C-S. Shang, C-S. Hsu, *Biotechnology Letters*, **2003**, 25, 413.

Tabla 5-9: Tiempos de retención de los ácidos derivados de la oxidación de los aldehídos, en las condiciones de análisis de la **tabla 5-1**.

PRODUCTO	t_R (min)
Ácido 2-fenilpropanoico	9.7
Ácido 3-fenilpropanal	9.9
Ácido 2-nonanoico	11.2
Ácido 1-nonanoico	11.4
Ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanoico	11.6
Ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanoico	11.7
Ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-4-butanoico	11.8
Ácido norborneno-2-carboxílico	10.7
Ácido 1-(3-metoxifenil)-2-butanoico	11.4
Ácido 1-(3-metoxifenil)-3-butanoico	11.4
Ácido 1-(3-metoxifenil)-4-butanoico	11.6

Tabla 5-10: Condiciones de análisis para determinar por cromatografía de gases la enantioselectividad en los experimentos de hidroformilación de a) estireno, 1-octeno, norbornene b) estragol y anetol y c) saffrol e isosaffrol.

Temperatura del inyector	220°C
Temperatura del detector	240°C
Temperatura de la columna	a) Isotema a 150°C durante 60 min b) Isotema a 170°C durante 80 min c) Isotema a 180°C durante 100 min
Presión en cabeza de columna	1.4 bar
Flujo make-up (N ₂)	25 ml/min
Flujo de gas portador en columna (He)	0.8 ml/min
Relación de split	1/60

Tabla 5-11: Tiempos de retención de los ácidos derivados del 2-fenilpropanal en la reacción de hidroformilación de estireno, en las condiciones de análisis de la **tabla 5-10**.

PRODUCTO	t_R (min)
Ácido (<i>S</i>)-2-fenilpropanoico	36.5
Ácido (<i>R</i>)-2-fenilpropanoico	38.8
Ácido 3-fenilpropanal	46.2

Tabla 5-12: Tiempos de retención de los ácidos derivados del 2-nonanal en la reacción de hidroformilación de 1-octeno, en las condiciones de análisis de la **tabla 5-10**.

PRODUCTO	t_R (min)
Ácido (<i>S</i>)-2-nonanoico	11.9
Ácido (<i>R</i>)-2-nonanoico	12.5
Ácido 1-nonanoico	15.8

Tabla 5-13: Tiempos de retención de los ácidos derivados del 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanal y 1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanal en la reacción de hidroformilación de safrol e isosafrol, en las condiciones de análisis de la **tabla 5-10**.

PRODUCTO	t_R (min)
Ácido (+)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanoico	58.5
Ácido (-)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanoico	60.0
Ácido (+)-1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanoico	65.3
Ácido (-)-1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanoico	66.3
Ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-4-butanoico	82.5

Tabla 5-14: Tiempos de retención de los ácidos derivados del 1-(3-metoxifenil)-2-butanal y 1-(3-metoxifenil)-3-butanal en la reacción de hidroformilación de estragol y anetol, en las condiciones de análisis de la **tabla 5-10**.

PRODUCTO	t_R (min)
Ácido (+)-1-(3-metoxifenil)-2-butanoico	50.4
Ácido (-)-1-(3-metoxifenil)-2-butanoico	54.1
Ácido (+)-1-(3-metoxifenil)-3-butanoico	57.6
Ácido (-)-1-(3-metoxifenil)-3-butanoico	58.7
Ácido 1-(3-metoxifenil)-4-butanoico	72.9

Tabla 5-15: Tiempos de retención de los ácidos derivados del aldehído del norborneno en la reacción de hidroformilación del norborneno, en las condiciones de análisis de la **tabla 5-10**.

PRODUCTO	t_R (min)
Ácidos norborneno-2-carboxílicos	44.3 y 45.5

Seguidamente se puede observar un ejemplo de cromatograma para cada sustrato estudiado. Para estireno se puede ver en la **Figura 5-12**, para 1-octeno en la **Figura 5-13**, para isosafrol en la **Figura 5-14**, para anetol en la **Figura 5-15**, para estragol en la **Figura 5-16** y para norborneno en la **Figura 5-17**.

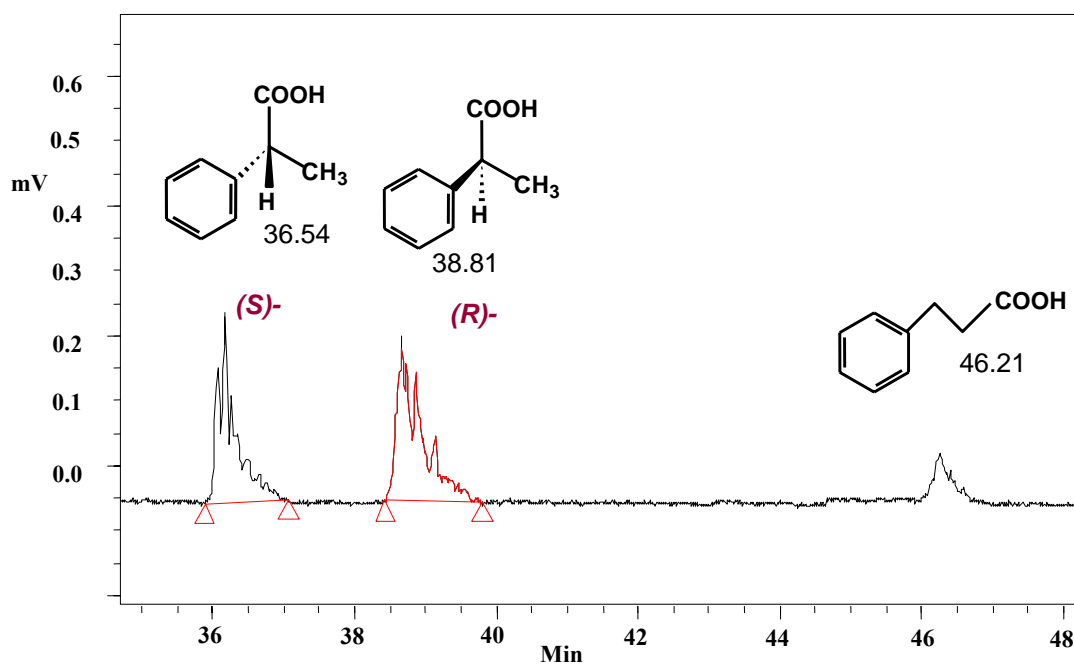


Figura 5-12: Cromatograma de la determinación del exceso enantiomérico para los ácidos obtenidos de la oxidación de los aldehídos obtenidos de la hidroformilación de estireno.

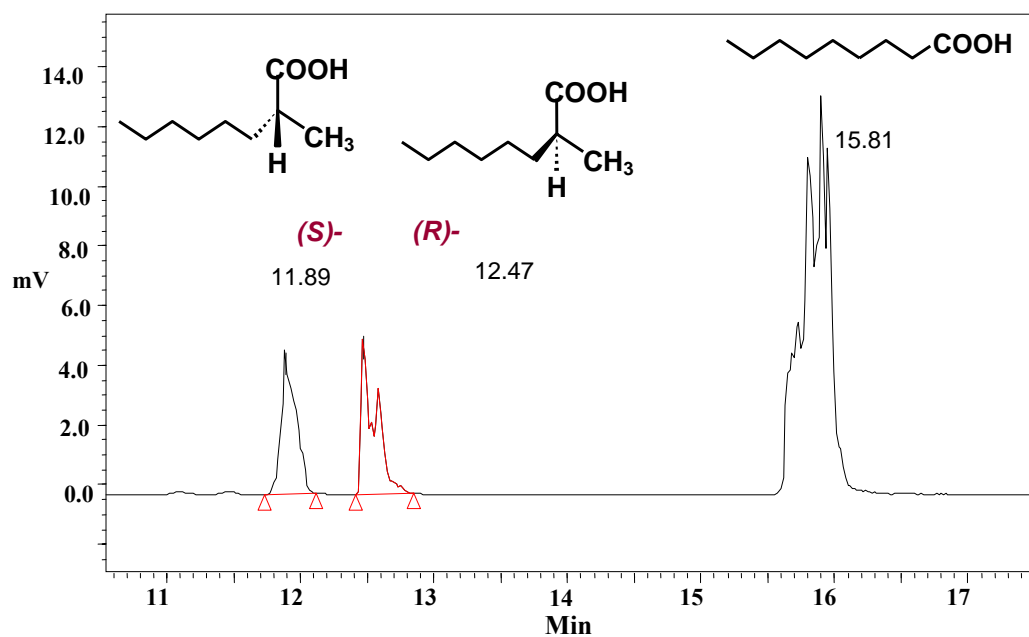


Figura 5-13: Cromatograma de la determinación del exceso enantiomérico para los ácidos obtenidos de la oxidación de los aldehídos obtenidos de la hidroformilación de 1-octeno.

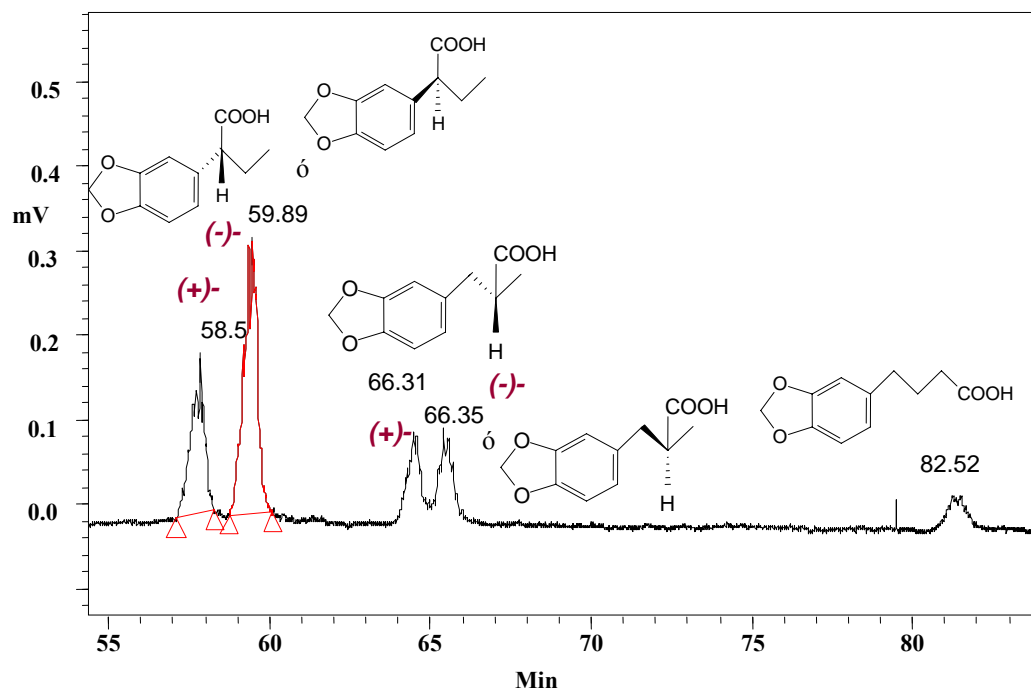


Figura 5-14: Cromatograma de la determinación del exceso enantiomérico para los ácidos obtenidos de la oxidación de los aldehídos obtenidos de la hidroformilación de isosafrol

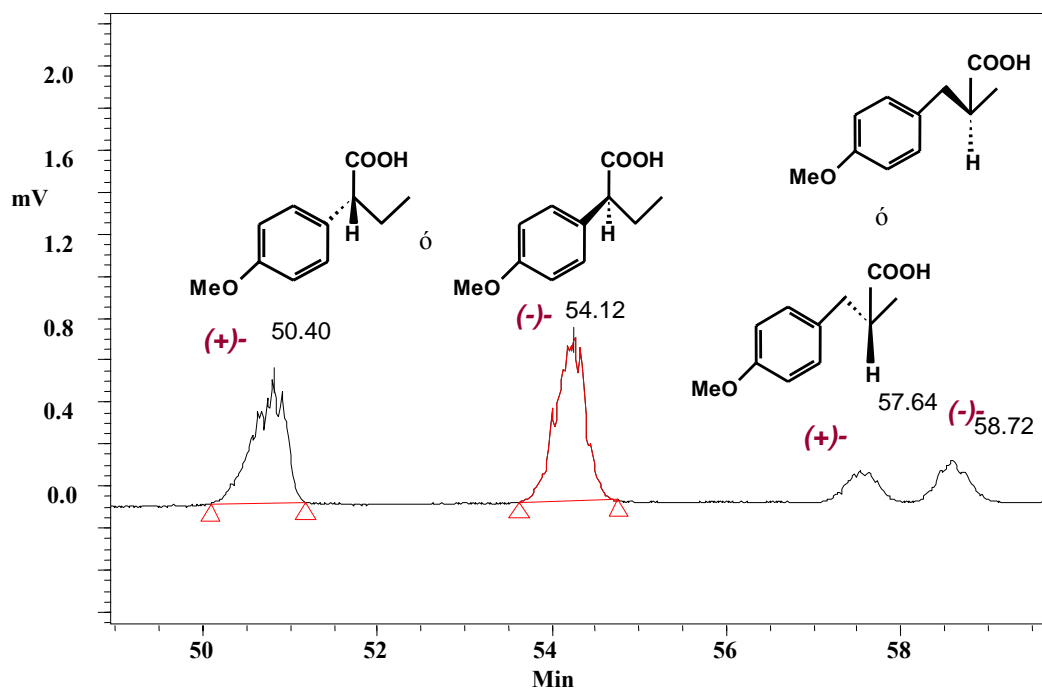


Figura 5-15: Cromatograma de la determinación del exceso enantiomérico para los ácidos obtenidos de la oxidación de los aldehídos obtenidos de la hidroformilación de anetol.

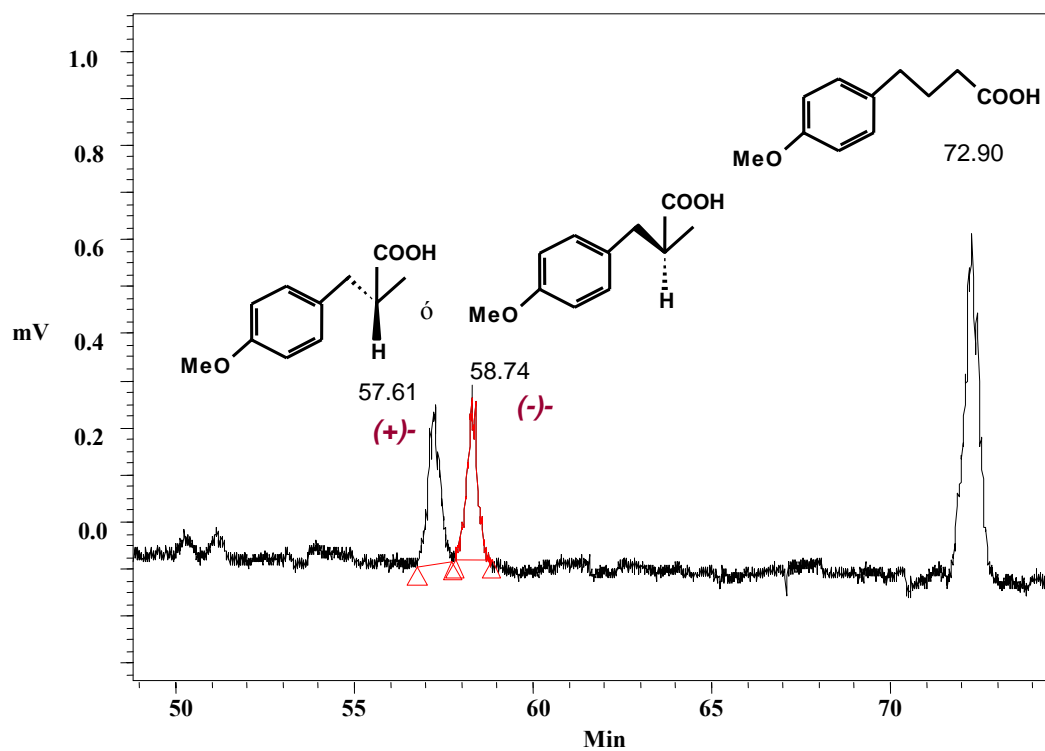


Figura 5-16: Cromatograma de la determinación del exceso enantiomérico para los ácidos obtenidos de la oxidación de los aldehídos obtenidos de la hidroformilación de estragol.

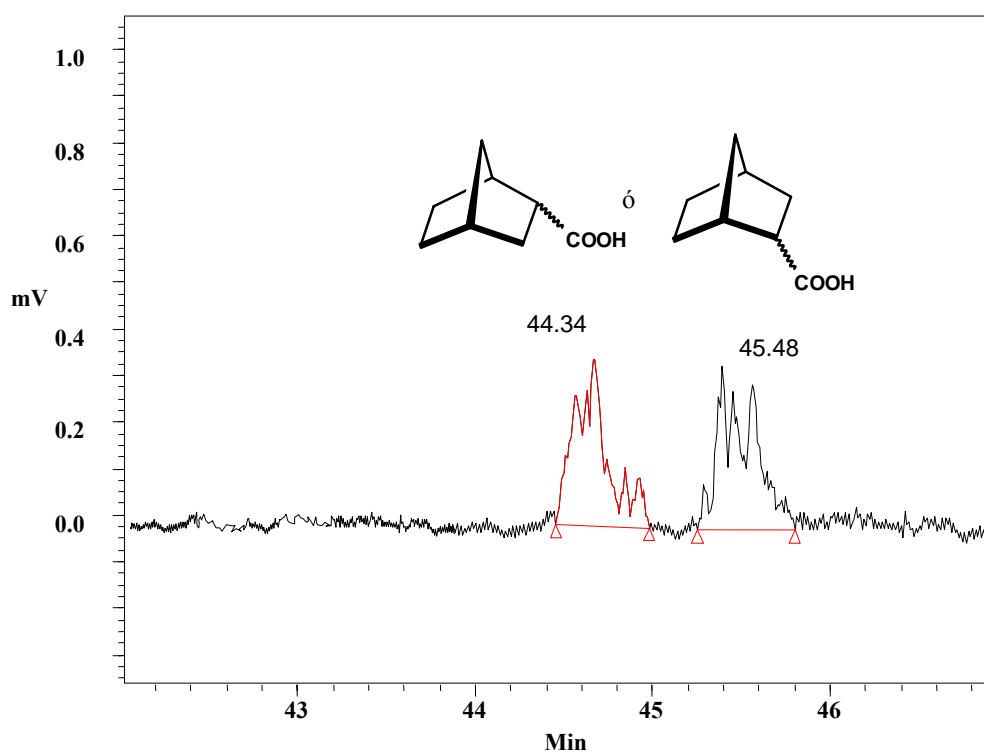


Figura 5-17: Cromatograma de la determinación del exceso enantiomérico para los ácidos obtenidos de la oxidación de los aldehídos obtenidos de la hidroformilación del norborneno.

5.3.5.2- Intentos de determinación del exceso enantiomérico para los ácidos del 6-metoxi-2-vinilnaftaleno.

Dado que no fue posible determinar el exceso enantiomérico del ácido del 6-metoxi-2-vinilnaftaleno mediante cromatografía de gases con columna quiral, se intentaron varias alternativas que se describen a continuación.

En primer lugar, se pensó en metilar el grupo ácido puesto que en general los ésteres se retienen menos que los ácidos en las columnas quirales de ciclodextrinas. Se probó la metilación del ácido puro (*S*)-Naproxen partiendo de 0.2g (0.9mmol) de este ácido, 15 ml de MeOH y el 5% de ácido p-toluensulfónico como catalizador; dejando la mezcla a reflujo durante 15 horas se obtuvo el 100% de producto metilado. La reacción fue seguida también mediante cromatografía de gases obteniendo un $t_R = 12.7$ min para el (*S*)-Naproxeno y un $t_R = 12.5$ min para el producto metilado. Seguidamente se inyectó 1 μ l de producto metilado disuelto en 2 mL de THF, en el cromatógrafo quiral en las condiciones c) de la anterior **tabla 5-10**, anterior. Así se obtuvo un cromatograma con un pico ancho a $t_R = 118$ min, como se puede observar en la **Figura 5-18**. Al obtener un pico tan ancho se pensó que metilar el racémico y probar su separación en la columna quiral no daría un buen resultado puesto que se solaparían los picos de los enantiómeros y efectivamente esto fue lo que sucedió tal como se puede observar en la **Figura 5-19**.

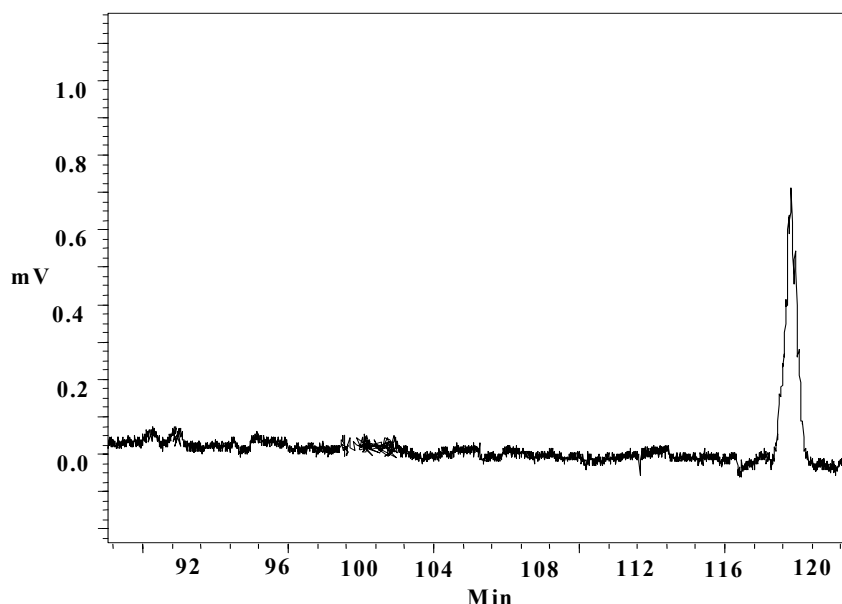


Figura 5-18: Cromatograma de la determinación del t_R para el producto metilado derivado del (*S*)-Naproxeno.

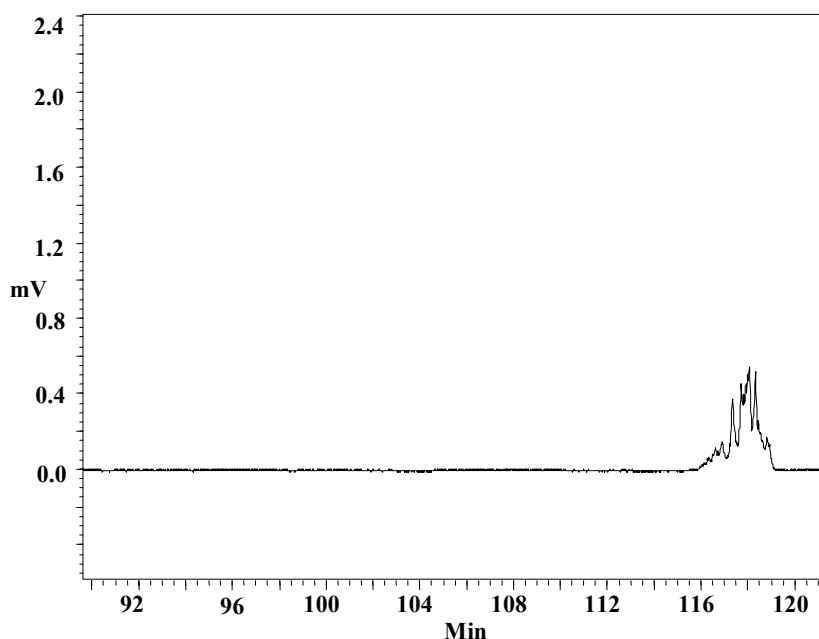


Figura 5-19: Cromatograma de la determinación del t_R para el racémico metilado derivado del Naproxeno.

Se decidió entonces utilizar un agente quiral para intentar la determinación del exceso enantiomérico mediante RMN. Un agente quiral se coordina de diferente manera con cada enantiómero produciendo un desdoblamiento de señales en el espectro de RMN de ^1H , que si pueden ser integradas, determinando la proporción de cada uno y por lo tanto el exceso enantiomérico. Como agente quiral se utilizó el (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)-etanol 98% conocido como alcohol de Pyrquel. El procedimiento consiste en realizar en primer lugar un espectro de RMN de ^1H del (S)-Naproxeno y también del racémico, para conocer las señales sin el agente de resolución quiral, éstos se muestran en la **Figura 5-20**. El espectro de RMN de ^1H del racémico, como se obtuvo mediante una reacción de hidroformilación, contiene un 10% del ácido lineal (3-(6-metoxi-2naftil)propanal). Los espectros de RMN de ^1H del (S)-Naproxeno y del racémico deberían iguales aunque en el del racémico al estar contaminado con el ácido lineal, aparecen las señales correspondientes.

Seguidamente se registran 3 espectros de RMN de ^1H , en diferentes proporciones, que se pueden observar en la **Figura 5-21**. Para obtener el primer espectro se hace reaccionar 1 equivalente de racémico (4mg) + 0.5 equivalentes de Pyrquel (2 mg) y se registra el espectro, para el segundo se añaden 2mg más de Pyrquel y para el registro del tercer espectro se añaden 2 mg más; al mismo tiempo se observa que la señal que se desdobra es la correspondiente al protón 9 (puede observarse en la **Figura 5-20**) pero no se puede integrar porque es ancha debido a que el racémico no está puro, tiene un poco de ácido lineal.

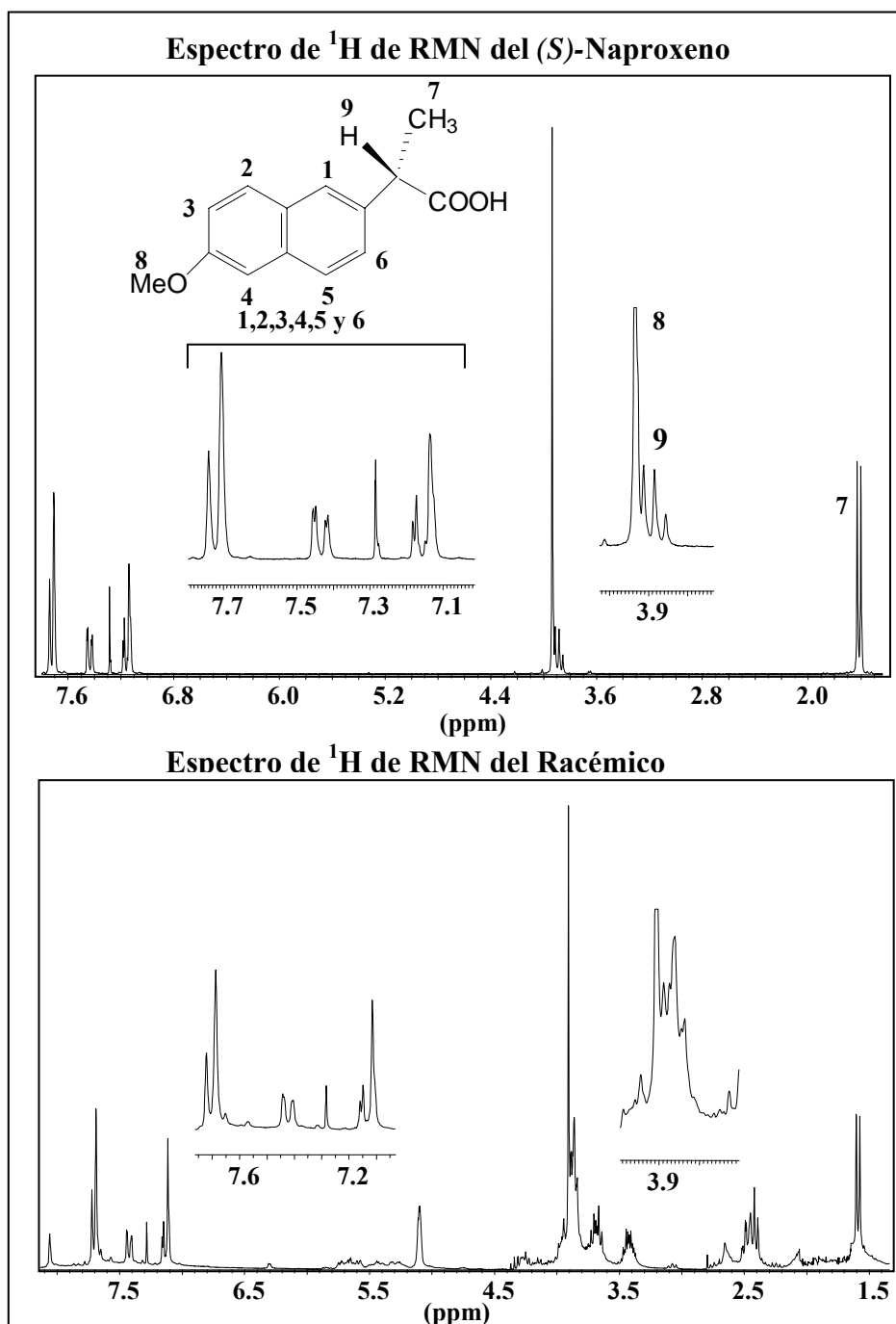


Figura 5-20: Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 (250MHz) del (*S*)-Naproxeno y del racémico.

Al no poder tampoco medir la enantioselectividad mediante RMN y un agente quiral, se optó por intentar la separación de los enantiómeros mediante HPLC. En la bibliografía se encontraron tres columnas quirales utilizadas para separar los enantiómeros *R* y *S*-Naproxeno; las tres son de la marca *Daicel Chemical*. De acuerdo con los datos disponibles la mejor columna para separar estos enantiómeros y recomendada por *Daicel Chemical*, es la *Chiralpak IA*, utilizando como eluyente *n*-hexano/ CH_2Cl_2 /isopropanol/ácido trifluoroacético (36/65/1/0.1), un flujo de 1 mL/min y detección UV con $\lambda = 254$ nm a 25 °C.

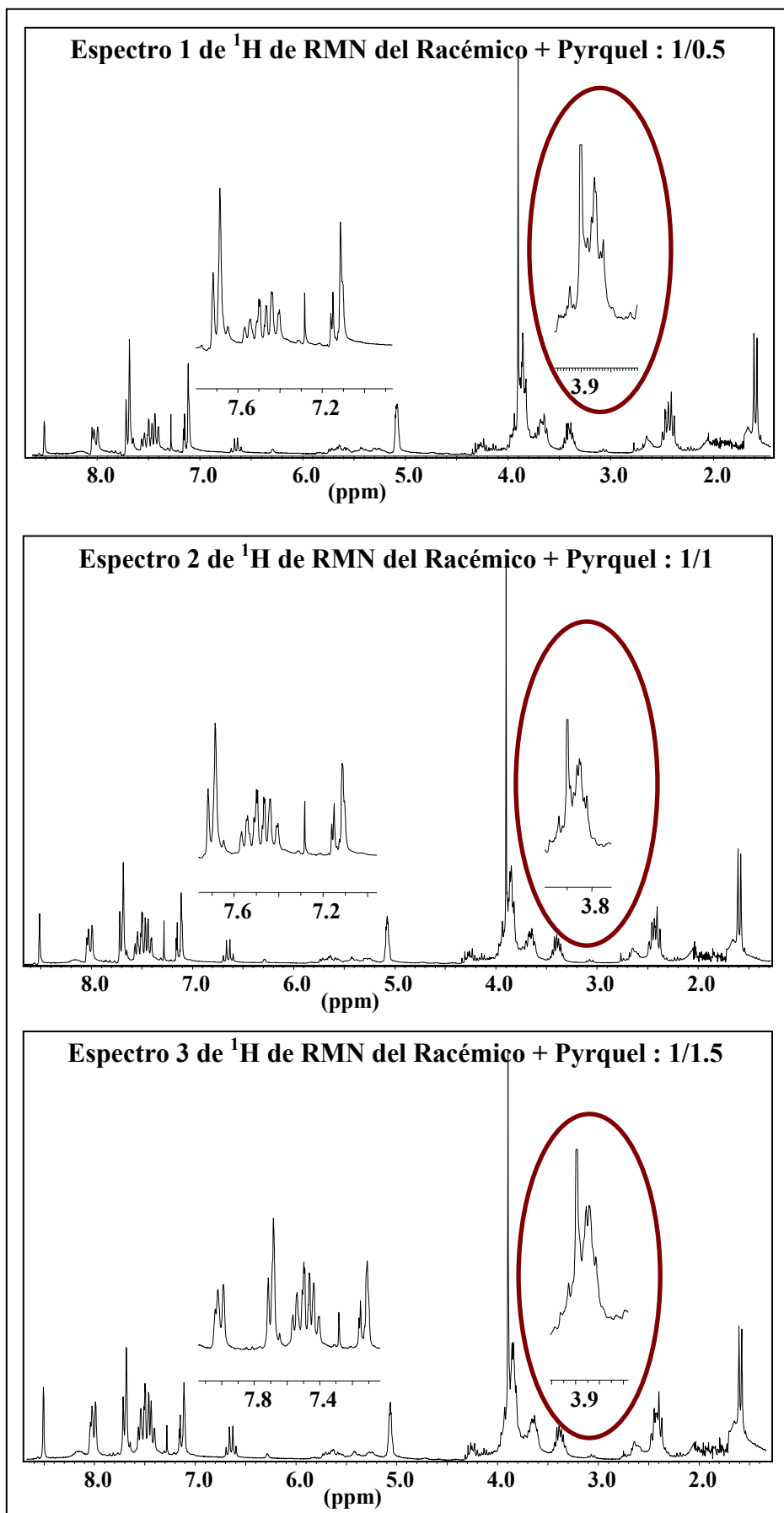


Figura 5-21: Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 (250MHz) del racémico con el pyrquel.

Como segunda opción se consideró la columna *Chiralcel OJ* que utilizando como eluyente isohehexano/isopropanol/ácido trifluoroacético (85/15/0.1), un flujo de 1 mL/min y detección UV con $\lambda = 220$ nm a 22 °C, se consigue separar los enantiómeros *R* y *S* Naproxeno.⁸ Está descrito que con la columna *Chiralcel OD-H* y utilizando como eluyente n-hexano/isopropanol/ácido trifluoroacético (97/3/0.05), un flujo de 1 mL/min y detección UV con $\lambda = 270$ nm a 27 °C, se separan estos enantiómeros pero con peor resolución que con las anteriores.⁷ Se consiguió utilizar un HPLC equipado con la columna *OD-H*, perteneciente al grupo de la UB (Universidad de Barcelona), dirigido por Guillermo Muller, los experimentos fueron realizados por Isabel Favier. Las condiciones utilizadas para la separación de los enantiómeros *R* y *S*-Naproxeno con HPLC y columna *OD-H* son las comentadas anteriormente.

Para la obtención de una muestra de (*S*)-Naproxeno se realizó una extracción de 5 comprimidos de 500 mg (Naproxeno Ratiopharm recubiertos de EFG). Mediante un mortero se trituraron los comprimidos y se disolvieron en 10 ml de NaOH 1M, posteriormente se acidifica la muestra con HCl 1M y se procede a una extracción con CH₂Cl₂, obteniéndose así un sólido blanco. Por otro lado la obtención de una muestra racémica se obtuvo hidroformilando el sustrato 6-metoxi-2-vinilnaftaleno utilizando rodio y PPh₃ como ligando a 60 °C y 15 bar, en esta muestra se obtuvo también el aldehído lineal. La oxidación de los aldehídos a ácidos se realizó con KMnO₄ de igual modo que para los otros sustratos, descrito en el apartado 5.3.5. Una vez obtenidas las dos muestras se prepararon para ser inyectadas en el HPLC del modo siguiente:

Se disuelven 2 mg de cada muestra en 5 ml de eluyente y se filtran 2 ml con una jeringa, de estos dos mililitros; uno se coloca en un tubo para ser inyectado directamente y del otro se utilizan solamente 0.5 mL, se diluyen con 0.5 mL de eluyente y se introduce en otro tubo. De los dos tubos preparados para cada muestra, se inyectaran 2 μ l, 5 μ l y 10 μ l para conocer con que volumen se obtiene el mejor resultado.

Desafortunadamente en ningún caso se pudo obtener una separación reproducible y por lo que no se pudo determinar el ee de la reacción de hidroformilación del 6-metoxi-2-vinilnaftaleno.

⁸ M.E. Anderson, D. Aslam, A. Clake, J. Roeraade, G. Hagman, *J. of Chromatography A*, **2003**, *1005*, 83.

5.3.5.3- Purificación y caracterización de los ácidos obtenidos a partir de los productos naturales.

En primer lugar se comentará la purificación de los ácidos obtenidos a partir del safrol e isosafrol. De las reacciones de hidroformilación del safrol se obtienen mezclas del aldehído β y el lineal γ y de las reacciones de hidroformilación del isosafrol se obtienen mezclas del aldehído α y β . Se han escogido las muestras con más enantioselectividad y regioselectividad mayor y posteriormente a su oxidación a ácidos, éstos se han purificado. La purificación se ha realizado mediante cromatografía en una columna (35 x 2.5 cm) con una fase móvil hexano/acetato de etilo (inicialmente 90:10) y se aumenta progresivamente la polaridad hasta llegar a 60:40. El orden de salida de los productos es α , β y lineal y se obtienen con una pureza del 99% (detectado por cromatografía de gases).

a) ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanoico

$^1\text{H-RMN}$: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

0.83 (t, 3H, $^3\text{J}_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.4$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.69 (m, 1H, $^2\text{J}_{\text{HCH}} = 13.6$, $^3\text{J}_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.4$, $^3\text{J}_{\text{CHCH}_2} = 7.9$, HCH-CH_3); 1.98 (m, 1H, $^2\text{J}_{\text{HCH}} = 13.6$, $^3\text{J}_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.4$, $^3\text{J}_{\text{CHCH}_2} = 7.9$, HCH-CH_3); 3.31 (t, 1H, $^3\text{J}_{\text{CHCH}_2} = 7.9$, HC-COOH); 5.87 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$); 6.68 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{Harom.6-Harom.4}} = 1.1$, **Harom.6**); 6.76 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{Harom.4-Harom.6}} = 1.1$, **Harom.4**); 7.2 (s, 1H, **Harom.7**).

$^{13}\text{C-RMN}$: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

11.9 (CH_3); 26.3 (CH_2); 52.9 (CH); 101.0 ($\text{O-CH}_2\text{-O}$); 108.2 (**Carom.7** y **8**); 121.5 (**Carom.6**); 132.0 (**Carom.11**); 146.9, 147.8 (**OCarom.9** y **10**); 180.6 (**CO**).

Espectro de Masas: (M/e, intensidad relativa): 208 (M^+), 47%; 179, 17%; 163, 100%; 149, 11%; 135, 39%; 105, 30%; 77, 16%.

b) ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanoico

$^1\text{H-RMN}$: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

1.17 (d, 3H, $^3\text{J}_{\text{CH}_3\text{CH}} = 5.6$, CH-CH_3); 2.60 (m, 1H, $^2\text{J}_{\text{HCH}} = 14$, $^3\text{J}_{\text{CH}_2\text{CH}} = 8.4$, HCH-CH); 2.70 (m, 1H, $^3\text{J}_{\text{CH}_3\text{CH}} = 5.6$, $^3\text{J}_{\text{CH}_2\text{CH}} = 8.4$, $^3\text{J}_{\text{CH}_2\text{CH}} = 7.0$, CH-COOH); 2.98 (dd, 1H, $^2\text{J}_{\text{HCH}} = 14$, $^3\text{J}_{\text{CH}_2\text{CH}} = 7.0$, HCH-CH); 5.93 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$); 6.63 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{Harom.4-Harom.6}} = 8.4$, **Harom.4**); 6.68 (s, 1H, **Harom.7**); 6.73 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{Harom.4-Harom.6}} = 8.4$, **Harom.6**).

$^{13}\text{C-RMN}$: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

16.4 (CH_3); 39.0 (CH_2); 41.4 (CH); 100.8 ($\text{O-CH}_2\text{-O}$); 108.3 (**Carom.7**); 109.3 (**Carom.8**); 121.9 (**Carom.6**); 132.8 (**Carom.11**); 146.1, 147.6 (**OCarom.9** y **10**); 180.4 (**CO**).

Espectro de Masas: (M/e, intensidad relativa): 208 (M^+), 15%; 135, 100%; 105, 5%; 77, 14%; 51, 7%.

c) ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-4-butanoico

$^1\text{H-RMN}$: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

1.95 (qt, 2H, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.5$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{COOH}$); 2.39 (t, 2H, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.5$, $\text{CH}_2\text{-COOH}$); 2.62 (t, 2H, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.5$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{COOH}$); 5.95 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$); 6.65 (dd, 1H, $^3J_{\text{Harom.4-Harom.6}} = 7.9$, $^4J_{\text{Harom.6-Harom.7}} = 1.6$, **Harom.6**), 6.70 (d, 1H, $^3J_{\text{Harom.6-Harom.7}} = 1.6$, **Harom.7**), 6.76 (d, 1H, $^3J_{\text{Harom.4-Harom.6}} = 7.9$, **Harom.4**).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

26.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 33.1 ($\text{CH}_2\text{-COOH}$); 34.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{COOH}$); 100.7 ($\text{O-CH}_2\text{-O}$); 108.1 (**Carom.4**), 108.8 (**Carom.7**), 121.2 (**Carom.6**), 134.9 (**Carom.11**); 145.7, 147.6 (**OCarom.9 y 10**); 180.1 (**CO**)

Espectro de Masas: (M/e, intensidad relativa): 208 (M^+), 30%; 148, 53%; 135, 100%; 105, 8%; 77, 23%; 51, 13%.

En segundo lugar se comentará la purificación de los ácidos obtenidos a partir del estragol y t-anetol. De las reacciones de hidroformilación del estragol se obtienen mezclas del aldehído β y el lineal γ y de las reacciones de hidroformilación del t-anetol se obtienen mezclas del aldehído α y β . Igual que para el safrol e isosafrol, se han escogido las muestras con más enantioselectividad y regioselectividad mayor y posteriormente a su oxidación a ácidos, éstos se han purificado. La purificación se ha realizado mediante cromatografía en una columna (35 x 2.5 cm) con una fase móvil éter/hexano (inicialmente 90:10) y se aumenta progresivamente la polaridad hasta llegar a 60:40. El orden de salida de los productos es α , β y lineal y se obtienen con una pureza del 99% (detectado por cromatografía de gases).

a) 1-(3-metoxifenil)-2-butanoico

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

0.88 (t, 3H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.3$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.75 (m, 1H, $^2J_{\text{HCH}} = 13.6$, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.3$, $^3J_{\text{CHCH}_2} = 7.7$, HCH-CH_3); 2.06 (m, 1H, $^2J_{\text{HCH}} = 13.6$, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.3$, $^3J_{\text{CHCH}_2} = 7.7$, HCH-CH_3); 3.38 (t, 1H, $^3J_{\text{CHCH}_2} = 7.7$, HC-COOH); 3.77 (s, 3H, O-CH_3); 6.84 (d, 2H, $^3J_{\text{Harom.-Harom.}} = 8.6$, **Harom. 6 y 7**); 7.21 (d, 2H, $^3J_{\text{Harom.-Harom.}} = 8.6$, **Harom. 4 y 8**).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

12.0 (CH_3); 26.3 (CH_2); 52.4 (CH); 55.2 (O-CH_3); 114.0 (**Carom.4 y 8**); 129.1 (**Carom.6 y 7**); 130.4 (**Carom.11**); 158.9 (**Carom.10**); 180.4 (**CO**).

Espectro de Masas: (M/e, intensidad relativa): 194 (M^+), 30 %; 165, 21 %; 149, 100 %; 121, 55 %; 91, 15 %; 77, 12 %.

b) 1-(3-metoxifenil)-3-butanoico

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

1.22 (d, 3H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 5.8$, CH-CH_3); 2.69 (m, 1H, $^2J_{\text{HCH}} = 14$, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}} = 8.5$, HCH-CH); 2.79 (m, 1H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 5.8$, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}} = 8.5$, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}} = 7.0$, CH-COOH); 3.15 (dd, 1H, $^2J_{\text{HCH}} = 14$,

$^3J_{\text{CH}_2\text{CH}} = 7.0$, HCH-CH); 4.05 (s, 3H, O-CH₃); 6.88 (d, 2H, $^3J_{\text{Harom.-Harom.}} = 8.7$, **Harom. 6 y 7**); 7.35 (d, 2H, $^3J_{\text{Harom.-Harom.}} = 8.7$, **Harom. 4 y 8**).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl, δ (ppm), J(Hz).

18.4 (CH₃); 39.5 (CH₂); 42.5 (CH); 57.8 (O-CH₃); 112.0 (Carom.4 y 8); 131.1 (Carom.6 y 7); 131.9 (Carom.11); 160.1 (Carom.10); 180.8 (CO).

Espectro de Masas: (M/e, intensidad relativa): 194 (M⁺), 30 %; 121, 100 %; 91, 10 %; 77, 12%.

c) 1-(3-metoxifenil)-4-butanoico

^1H -RMN: 250MHz, CDCl₃, δ (ppm), J(Hz).

1.93 (qt, 2H, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.5$, CH₂-CH₂-CH₂COOH); 2.36 (t, 2H, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.5$, CH₂-COOH); 2.62 (t, 2H, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.5$, CH₂-CH₂-CH₂COOH); 3.78 (s, 1H, O-CH₃); 6.85 (d, 2H, $^3J_{\text{Harom.-Harom.}} = 8.6$, **Harom. 6 y 7**); 7.10 (d, 2H, $^3J_{\text{Harom.-Harom.}} = 8.6$, **Harom. 4 y 8**).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl, δ (ppm), J(Hz).

26.8 (CH₂-CH₂-CH₂); 33.6 (CH₂-COOH); 34.5 (CH₂-CH₂-CH₂COOH); 100.8 (CH₃-O); 114.3 ((Carom.4 y 8); 129.8 (Carom.6 y 7); 133.7 (Carom.10); 158.4 (Carom.9); 180.4 (CO)

Espectro de Masas: (M/e, intensidad relativa): 194 (M⁺), 17 %; 134, 36 %; 121, 100 %; 91, 11%; 77, 12 %.

5.4- SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS

5.4.1-Síntesis de (S)-Me₄ftabinfos [5]

5.4.1.1-Síntesis de 2-(1-etoxi-etoxi)-2-metilpropanoato de metilo [2]

La protección de 2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo [1] se realiza mediante el procedimiento descrito en la bibliografía,⁹ con alguna ligera modificación. Se prepara una disolución de 15 mL (131 mmol) de [1] en 50 mL de etilviniléter recientemente destilado. En este punto la disolución es incolora. Ésta se mantiene a 0 °C en un baño de agua-hielo/NaCl y se añaden 0.3 mL (3.8 mmol) de CF₃COOH. La mezcla de reacción se deja en agitación en el baño de agua-hielo/NaCl y en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas y una hora adicional a temperatura ambiente. La disolución llegado a este punto es de color naranja.

La evolución de la reacción de puede controlar mediante cromatografía de gases, utilizando el cromatógrafo descrito anteriormente en la parte experimental 5.1, mediante una isoterma a 100 °C durante 20 min (T detector= 280 °C y T inyector= 220 °C). Así se han obtenido t_R= 2.9 min para [1] y t_R= 6.6 min para [2]. A continuación se neutraliza la disolución con 1.6 mL (11.5 mmol) de NEt₃ y se dejan reaccionar durante una hora;

⁹ K. Hinzter, B. Koppenhoefer, V. Schuring, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3850.

seguidamente se evapora en una línea de vacío el exceso de etilviniléter obteniéndose así un aceite de color amarillo fuerte. Este crudo de reacción se disuelve en 25 mL de éter y se lava tres veces con 15 mL de una solución acuosa saturada de NaCl. Es importante no añadir más agua que la cantidad indicada porque el producto es un poco soluble en ella y disminuiría el rendimiento. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se obtienen así 22.8 g del producto deseado que es un líquido amarillo intenso, con un rendimiento del 94 %.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.09 (t, 3H, ³J_{CH₃CH₂=} 7.0, CH₃CH₂O); 1.26 (d, 3H, ³J_{CH₃CH=} 5.1, OCH(CH₃)O); 1.38 (s, 3H, OCHCH₃CH₃COO); 1.41 (s, 3H, OCHCH₃CH₃COO); 3.41 (c, 2H, ³J_{CH₃CH₂=} 7.0, CH₃CH₂O); 3.66 (s, 3H, OCH₃); 4.78 (c, H, ³J_{CH₃CH=} 5.1, OCH(CH₃)O).

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

15.6 (CH₃CH₂O); 21.0 (OCH(CH₃)O); 25.3 (OCHCH₃CH₃COO); 25.9 (OCHCH₃CH₃COO); 52.4 (OCH₃); 59.6 (CH₃CH₂O); 77.1 (OCHCH₃CH₃COO); 96.5 (OCH(CH₃)O, 175.5 (OCHCH₃CH₃COO).

Análisis elemental: Experimental: C, 56.8 %; H, 9.42 %. Calculado: C, 56.8 %; H, 9.47 %.

5.4.1.2-Síntesis de 2-(1-etoxietoxi)-2metilpropan-1-ol [3]

La reducción del éster protegido se ha realizado según el procedimiento descrito en la bibliografía,³ con alguna modificación. Se prepara una suspensión de 3.1 g (81 mmol) de LiAlH₄ en 150 mL de éter previamente destilado sobre LiAlH₄, y se enfría en un baño de agua-hielo. Manteniendo la temperatura a 0°C con agitación continua, se añade gota a gota una disolución de 16.6 g (87.3 mmol) de [2] en 15 mL de éter dietílico destilado. Llegado este punto la disolución es incolora. Finalizada la adición, se refluye la mezcla a 40°C durante 5 horas obteniéndose así una solución amarilla fuerte. Pasado este tiempo, se enfría a temperatura ambiente y se hidroliza a 0 °C añadiendo 2 mL de agua, 2 mL de KOH al 15% y finalmente 3.5 mL de agua. Estas adiciones deben ser lentas, porque la reacción entre el agua y el LiAlH₄ es violenta. Se deja unos 30 min en agitación para que se complete la hidrólisis, hasta que finaliza el desprendimiento de hidrógeno y se observa también la precipitación de hidróxidos de aluminio y litio. Seguidamente se filtran los hidróxidos y se lavan varias veces con éter; se separa la fase etérea del filtrado mediante decantación y se seca sobre MgSO₄ anhidro. Se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se obtienen 12.6 g del producto deseado que es un líquido amarillo con un rendimiento del 89 %.

La reacción con LiAlH₄ puede también seguirse por cromatografía de gases, en las mismas condiciones que en el apartado anterior. Así se ha obtenido un t_R= 5.52 min para [3].

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.14 (ds, 6H, CH₃CCH₃); 1.15 (t, 3H, ³J_{CH₃CH₂}= 7.2, CH₃CH₂O); 1.24 (d, 3H, ³J_{CH₃CH}= 5.3, OCHCH₃O); 3.36 (s, 2H, CH₂OH); 3.37 (m, 2H, ³J_{CH₃CH₂}= 7.2, CH₃CH₂O); 4.8 (c, 1H, ³J_{CHCH₃}= 5.3 OCHCH₃O).

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

15.5 (CH₃CH₂O); 21.3 (OCHCH₃CH₃CH₂OH); 22.0 (OCHCH₃CH₃CH₂OH); 25.1 (OCH(CH₃)O); 59.6 (CH₃CH₂O); 69.8 (CH₂OH); 77.1 (OCHCH₃CH₃CH₂OH); 94.4 (OCH(CH₃)O).

Análisis elemental: Experimental: C, 59.2 %; H, 11.15 %. Calculado: C, 59.3 %; H, 11.11 %.

5.4.1.3-Síntesis de isoftalato de 2-hidroxi-2-metilpropilo [4]

La esterificación se ha realizado según el procedimiento descrito en la bibliografía para la síntesis de ésteres sensibles a medios ácidos,¹⁰ modificada para obtener directamente el dihidroxiéster.

Se prepara bajo nitrógeno una disolución de 5.0 g (31 mmol) de [3] en 30 mL de THF destilado seco sobre sodio y posteriormente sobre LiAlH₄. También en atmósfera inerte se añaden cuidadosamente 15 mL de una disolución comercial 2.5 M de n-butillitio en hexanos. Se deja agitando durante 4 horas y se observa un cambio de la solución de incolora a anaranjada. Pasado este tiempo se añaden 3.8 g (18.7 mmol) de cloruro de ácido isoftálico disueltos en 50 mL de THF destilado y se observa la formación de un precipitado blanco de LiCl. La mezcla de reacción se refluye en atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Pasado este tiempo se enfría la mezcla de reacción en un baño de agua-hielo y, mediante una fuerte agitación para mezclar las fases, se añaden 50 mL de agua y HCl 35 % gota a gota hasta pH=1. Así se deja en agitación durante 30 min a 60 °C y seguidamente se neutraliza con una solución saturada de NaHCO₃. Se elimina el THF en el rotavapor y se extrae el dihidroxiéster [4] con éter etílico (3x15 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor obteniéndose 4.6 g de un aceite anaranjado con un rendimiento del 96 %. El producto se purificó destilando las impurezas al vacío a 1 mmHg y 150 °C en un horno de bolas Büchi gKr-51 y se obtuvo un aceite anaranjado.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.32 (s, 12H, CH₃CCH₃); 2.08 (s, 2H, OH); 4.14 (s, 4H, OCH₂CH₃CCH₃); 7.52 (t, 1H, ³J_{Harom6-Harom5}= 7.5, **Harom.6**); 8.22 (dd, 2H, ³J_{Harom.5-Harom.6}= 7.5, ⁴J_{Harom.5-Harom.4}= 2.2, **Harom.5**); 8.67 (d, 1H, ⁴J_{Harom.5-Harom.4}= 2.2, **Harom.4**).

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

26.7 (CH₃CCH₃); 70.5 (OCH₂CH₃CCH₃); 73.2 (CH₃CCH₃); 129.2 (Carom.6); 130.9 (Carom.7); 131.2 (Carom.4); 134.4 (Carom.5); 166.1 (CO).

RMN-dept: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

26.7 (CH₃CCH₃); 70.5 (OCH₂CH₃CCH₃); 129.2 (Carom.6); 131.2 (Carom.4); 134.4 (Carom.5).

Análisis elemental: Experimental: C, 62.0 %; H, 7.08 %. Calculado: C, 61.9 %; H, 7.10 %.

5.4.1.4-Síntesis del cloruro de (S)-2,2binaftilfosfito [15]

El THF se destila sobre Na y después sobre LiAlH₄, la NEt₃ sobre KOH, el PCl₃ se destila directamente. Finalmente se destila el 2,2-(S)-binaftol con tolueno para eliminar azeotrópicamente el agua que contenga. El dihidroxiéster [4] se ha secado en la destilación al vacío antes mencionada. Los disolventes y reactivos destilados se guardan bajo N₂ y se utilizan para la síntesis el mismo día si es posible.

En un balón de 3 bocas se prepara en atmósfera inerte una disolución de 9 mL (101.2 mmol) de PCl₃ y 3.3 mL (23.4 mmol) de NEt₃ en 20 mL de THF. Es importante aquí utilizar un trap intermedio entre el balón y la línea de vacío, para proteger esta última de los vapores de PCl₃. Se enfría la mezcla de reacción a -40°C, mediante un baño criogénico de CH₃CN/N₂(l) y seguidamente mediante un embudo de adición de presión compensada se añade una disolución que contiene 2.9 g (10 mmol) de 2,2-(S)-binaftol en 10 mL de THF. Finalizada la adición se retira la mezcla frigorífica y se deja agitar durante 4 horas. Se observa la precipitación de la sal de amonio que se elimina por filtración al vacío mediante un filtro Schlenk que contenga celita secada en la estufa a 150 °C. Así se obtiene una disolución amarilla y evaporando el disolvente en la línea de vacío se obtienen 2.8 g de un sólido blanco con un rendimiento del 78%. Es muy importante guardar este producto en atmósfera inerte y no más de un día puesto que se hidroliza muy fácilmente. La pureza del producto se controla mediante su espectro de RMN de ³¹P donde se puede observar el producto de hidrólisis a 14.7 ppm y en el espectro de ¹H se puede observar una señal de hidrólisis centrada a 7.3 ppm, J_{P-H}= 730Hz.

³¹P{¹H}-RMN: 101.3MHz, CDCl₃, δ(ppm).

179.2.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

7.0-7.5, 7.8- 8.0 (m).

¹⁰ E. M.Kaiser, R. A Wooduf, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1198.

5.4.1.5 -Síntesis de (S)-Me₄ftabinfos [5]

En un balón de 3 bocas seco se prepara en atmósfera inerte una disolución de 2.22 g (6.3 mmol) de cloruro de 2,2-(S)-binaftilfosfito [15] y 2.45 mL (17.4 mmol) de NEt₃ en 20 mL de THF recientemente destilado. La mezcla se enfría a -40°C mediante un baño criogénico de CH₃CN /N₂(l) y se agita con una barra magnética. Seguidamente, utilizando un embudo de adición de presión compensada, se añade lentamente una disolución de 0.98 g (3.2 mmol) del dihidroxiéster [4] disueltos en 15 mL de THF. Finalizada la adición, se retira el baño frigorífico y se deja la mezcla en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se filtra la sal formada mediante un filtro Schlenck al vacío, con celita secada en la estufa a 150 °C. Se evapora en la línea de vacío la disolución resultante de color amarillo y se obtiene un sólido ligeramente amarillo.

El producto se purifica mediante una columna cromatográfica de sílica (2.5 cm diámetro, 10 cm de longitud), secada 24 horas en la estufa a 150°C; utilizando como eluyente diclorometano destilado sobre CaH₂. Se evapora el disolvente y así se obtienen 2.6 g del producto deseado con un rendimiento del 86%. Este producto debe guardarse en atmósfera inerte, preferentemente en el frigorífico. El producto de hidrólisis aparece en el espectro de ³¹P a 15.0 ppm.

³¹P{¹H}-RMN: 101.3MHz, CDCl₃, δ(ppm).

151.7.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.60-1.64 (ds, 6H, OCH₂CH₃CCH₃); 4.40 (fc, 2H, OCH₂CH₃CCH₃); 7.2- 7.5 y 7.8- 8.0 (m, 24H, H fragmento binaftoxi); 7.53 (t, 1H, ³J_{Harom.5-Harom.6} = 7.3, Harom.6); 8.35 (d, 2H, ³J_{Harom.5-Harom.6} = 7.3, Harom.5); 8.8 (s, 1H, Harom.4).

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

26.7, 26.9 (OCH₂CH₃CCH₃); 71.8 (OCH₂CH₃CCH₃); 78.7 (OCH₂CH₃CCH₃); 122.2-122.24, 122.6 (C19 y C19'); 125.2, 125.4 (C11 y C11'); 126.4, 126.6 (C15 y C15'); 127.4 (C17 y C17'); 128.6, 128.7 (C16 y C16'); 129.4 (C6); 129.9 (C14 y C14'); 130.6 (C7); 130.8 (C4); 131.5, 131.6 (C13 y C13'); 131.9, 132.0 (C12 y C12'); 133.2, 133.1 (C18 y C18'); 134.8 (C5); 148.1 (C10 y C10'); 165.5 (CO).

5.4.2-Síntesis de (R)-Ftabinfos [6]

5.4.2.1-Síntesis de (2S)-(1-etoxietoxi)propanoato de etilo [8]

La protección del (L)-(-)-lactato de etilo se ha realizado según el procedimiento descrito en la bibliografía.⁹ Se prepara una disolución de 34.3 mL (293 mmol) de L-(-)-lactato de etilo en 100 mL de etilviniléter recientemente destilado. Manteniendo la temperatura a 0°C

en baño de agua-hielo, se añaden 0.6 mL (7.6 mmol) de CF_3COOH . La mezcla de reacción se deja en agitación a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas y 1 hora adicional a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se agregan 3.2 mL (23 mmol) de NEt_3 y se deja reaccionar durante 1 hora. A continuación, se evapora el etilviniléter que no ha reaccionado en una línea de vacío, obteniéndose un líquido amarillento. Este residuo se disuelve en 50 mL de éter. Se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente con rotavapor. Se obtienen 53.3 g del producto deseado, que es un líquido incoloro, con un rendimiento del 95 %. El producto [8] se obtiene como mezcla racémica de diastereoisómeros (*S,R* y *S,S*). La evolución de la reacción puede seguirse mediante cromatografía de gases, utilizando el cromatógrafo descrito anteriormente en la parte experimental 5.1. Mediante una isoterma a 100 °C durante 8 min y una rampa de 50 °C/min hasta 280 °C y 10 min a esta temperatura ($T_{\text{detector}} = 280$ °C y $T_{\text{inyector}} = 220$ °C) se obtienen $t_{\text{R}} = 3.05$ min para (L)-(-)-lactato de etilo y $t_{\text{R}} = 5.9$ y 6.2 para [8].

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.

IR: En film líquido. 1751 cm^{-1} (f) (st. $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$).

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , δ (ppm), J(Hz).

1.13, 1.15 (t, t, 3H, 3H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.24 (t, 6H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.3$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1.27 (d, 6H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 5.1$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$); 1.32, 1.37 (d, d, 3H, 3H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 6.6$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COO}$); 3.6 (m, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.16 (c, 4H, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.3$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 4.14, 4.29 (c, c, 1H, 1H, $^3J_{\text{CHCH}_3} = 5.1$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COO}$); 4.74, 4.75 (c, c, 1H, 1H, $^3J_{\text{CHCH}_3} = 5.1$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , δ (ppm), J(Hz).

14.5 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 15.4, 15.6 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COO}$); 19.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 20.0, 20.2 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$); 60.5 (COOCH_2O); 70.0, 70.2 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COO}$); 99.6, 99.7 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$); 173.7, 174.0 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

5.4.2.2-Síntesis de (2S)-(1-etoxietoxi)propanol [9]

La reducción del éster protegido se ha realizado de igual modo que la síntesis de [3] descrito el procedimiento anteriormente y en la bibliografía.⁹ Las cantidades son 3.1 g (81 mmol) de LiAlH_4 en 150 mL de éter dietílico destilado, 16.6 g (87.3 mmol) de [8] en 15 mL de éter dietílico también destilado. Todo el procedimiento de adición, los tiempos de reacción, la hidrólisis, la filtración y secado del producto se realizan del mismo modo que para la síntesis de [3], menos el tiempo de reflujo de reacción que son 15 horas. Se obtienen 11.1 g de producto, que es un líquido incoloro con un rendimiento del 86 %. El producto [9] se obtiene

también al igual que el [8], como mezcla racémica de diastereoisómeros (*S,R* y *S,S*). La evolución de la reacción ha sido seguida nuevamente mediante cromatografía de gases, utilizando el mismo cromatógrafo descrito anteriormente y en las mismas condiciones que para [8], obteniéndose $t_R = 3.2$ y 3.5 para [9].

IR: En film líquido. 3413 cm^{-1} (f) (st. Sim. C=O).

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz).

1.07, 1.12 (d, d, 3H, 3H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 5.8$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$); 1.17 (t, 6H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 6.6$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.29, 1.30 (d, d, 3H, 3H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 5.1$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$); 2.60 (s, 2H, OH); 3.3-3.8 (m, 10H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$); 4.67, 4.75 (c, c, 1H, 1H, $^3J_{\text{CHCH}_3} = 5.1$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz).

14.7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 16.6, 17.2 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$); 20.0, 20.2 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$); 60.1, 60.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 66.0, 66.6 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$); 72.7, 74.3 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$); 98.8, 99.1 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$).

5.4.2.3-Síntesis de isoftalato de (2*S*)-hidroxipropilo [10]

La esterificación se ha realizado según el procedimiento descrito para la síntesis de [4]. Se prepara, bajo nitrógeno, una disolución de 10 g (67.6 mmol) de [9] en 75 mL de THF destilado. Se añaden cuidadosamente 30 mL de una disolución comercial 2.5 molar de *n*-butilitio en hexanos. Se deja agitando durante 4 horas. La mezcla de reacción se vuelve anaranjada y se observa la formación de un sólido blanco. Pasado este tiempo, se añaden 7.5 g (37.2 mmol) de cloruro de ácido isoftálico disueltos en 100 mL de THF destilado. Se observa la disolución total del precipitado. La mezcla de reacción de color amarillo se refluxa en atmósfera de nitrógeno a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 horas. Aparece un precipitado blanco de LiCl. A continuación, se enfría la mezcla de reacción con un baño de agua-hielo y se añaden 100 mL de agua destilada, HCl 35 % gota a gota hasta pH ácido se deja en agitación durante 2 horas a $60\text{ }^\circ\text{C}$ y se neutraliza añadiendo NaHCO_3 . Se elimina el THF de la mezcla de reacción en línea de vacío. El residuo se extrae con éter etílico (3x75 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente en un rotavapor. El crudo obtenido de color ligeramente amarillo se disuelve en el mínimo volumen de acetato de etilo y se precipita por adición de hexano a $0\text{ }^\circ\text{C}$. De esta manera se obtienen 3.5 g de producto, que es un sólido cristalino, con un rendimiento del 75 %.

IR: En pastilla de KBr. 3367 cm^{-1} (m) (st. O-H), 1717 cm^{-1} (f) (st. C=O).

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz).

1.28 (d, 6H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 5.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$: 2.3 (s, 2H, OH); 4.20 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHH}'$); 4.35 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHH}'$); 7.52 (t, 1H, $^3J_{\text{Harom.6-Harom.5}} = 8.0$, **Harom.6**); 8.22 (dd, 2H, $^3J_{\text{Harom.5-Harom.6}} = 8.0$, $^4J_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 2.2$, **Harom.5**); 8.67 (t, 1H, $^4J_{\text{Harom.4-Harom.5}} = 2.2$, **Harom.4**).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz).

19.3 (CH_3): 66.2 (CHCH_3); 70.4 (OCH_2); 128.7 (**Carom.6**); 130.4 (**Carom.7**); 130.8 (**Carom.4**); 134.1 (**Carom.5**); 165.8 (CO).

Análisis elemental: Experimental C, 59.40 %; H, 6.3 %. Calculado: C, 59.61 %; H, 6.4 %.

5.4.2.4-Síntesis de (*R*)-ftabinfos [6]

La síntesis del difosfito (*R*)-ftabinfos [6] se ha realizado mediante el procedimiento general de síntesis de fosfitos, de igual modo que el difosfito (*S*)-Me₄ftabinfos [5] pero partiendo del 2,2-(*R*)-binaftilfosfito [15]. Las cantidades utilizadas son: 2.7 g (6.3 mmol) [15], 3.0 mL (21.3 mmol) de NEt_3 en 20 mL de THF, 1.0 g (3.5 mmol) de [10] en 15 ml de THF. Terminada la reacción, filtración y purificación se obtienen 2.6 g del producto deseado como un sólido blanco con un rendimiento del 80 %. Este producto debe guardarse en atmósfera inerte, preferentemente en el frigorífico. El producto de hidrólisis aparece en el espectro de ^{31}P a 15.0 ppm.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN: 101.3MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$.

145.8

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz).

1.17 (d, 6H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 6.6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHH}'$); 4.20 (dd, 2H, $^3J_{\text{CHH}'\text{CHH}'} = 11.6$, $^3J_{\text{CHCHH}'} = 8.1$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHH}'$); 4.24 (dd, 2H, $^3J_{\text{CHH}'\text{CHH}'} = 11.6$, $^3J_{\text{CHCHH}'} = 3.2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHH}'$); 4.58 (m, 2H, $^3J_{\text{CHCH}_3} = 6.6$, $^3J_{\text{CHCHH}'} = 8.1$, $^3J_{\text{PH}} = 4.5$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHH}'$); 7.40 (t, 1H, $^3J_{\text{Harom.6-Harom.5}} = 7.8$, **Harom.6**); 8.22 (dd, 2H, $^3J_{\text{Harom.5-Harom.6}} = 7.8$, $^4J_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 1.6$, **Harom.5**); 8.80 (t, 1H, $^4J_{\text{Harom.4-Harom.5}} = 1.6$, **Harom.4**); 7.00-7.33 y 7.70-7.83 (m, 24H, **H** fragmento binaftoxi).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz).

18.8 (CH_3): 68.5 (CH_2); 70.3 (CH); 121.5, 121.7 (C18 y C18'); 124.8, 124.9 (C10 y C10'); 125.9, 126.2 (C14 y C14'); 126.9 (C16 y C16'); 127.9, 128.3 (C15 y C15'); 129.5 (C6); 129.7, 129.8 (C4); 130.3 (C12 y C12'); 130.6 (C11 y C11'); 130.6 (C7); 132.5, 132.6 (C17 y C17'); 134.2 (C5); 148.0, 147.4 (C9 y C9'); 165.4 (CO).

5.4.3-Síntesis de (S)-Ph₄ftabinfos [13] y (R)-Ph₄ftabinfos [14]

5.4.3.1-Síntesis de (R,R)-hidroxibenzoína [11]

La síntesis se ha realizado siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía,¹¹ pero con algunas modificaciones. En primer lugar, en un balón de dos bocas con capacidad de 250 mL se introducen sucesivamente 21.7 g (120.55 mmol) de *trans*-estilbena, 220 mg (0.275 mmol) de (DHQD)₂-PHAL, 26 mL de 1-óxido-4-metilmorfolina al 50 % en H₂O y 50 mL de *tert*-butanol. La mezcla se agita intensamente a temperatura ambiente durante 30 min y seguidamente se añaden 105 mg (0.275 mmol) de K₂OsO₄·2H₂O. Se sigue la evolución de la reacción por cromatografía de capa fina sobre sílica (CH₂Cl₂/éter 3:1). Después de 40 horas se da por finalizada la reacción. Es importante no superar este tiempo porque se puede producir sobreoxidación de la hidroxibenzoína a benzaldehído. El producto deseado se eluye con un R_f = 0.57. Seguidamente, se añaden 218 mg de TIRON (sal disódica monohidratada del ácido 4,5-dihidroxi-1,3-bencenodisulfónico) para eliminar el exceso de oxidante. Se deja 6 horas agitando y finalmente se añaden unos 20 mL de agua destilada y se deja agitando unos 5 min para lavar bien el producto. Finalmente se filtra con embudo büchner y se lava el sólido gris con agua hasta que quede de color blanco.

Se recrystaliza el producto disolviéndolo en la menor cantidad de metanol caliente, se filtra en caliente y se añade agua fría. De esta forma se obtiene el producto en forma de cristales blancos que se filtran en embudo büchner y se secan al vacío. Se obtienen 25 g del producto deseado con un rendimiento del 96 %.

Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

4.67 (s, 2H, H₄), 7.11 (m, 4H, **Harom.3**), 7.22 (m, 6H, **Harom.2** y **Harom.1**).

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

79.1 (C₅), 126.9 (Carom.3), 127.9 (Carom.1), 128.1 (Carom.2), 139.8 (Carom.4).

5.4.3.2-Síntesis de isoftalato de (2R)-(3R)-2-hidroxi-2,3-difeniletilo [12]

Esta síntesis se ha realizado partiendo de 3 g (14 mmol) del diol [11] que se introducen en un balón de 2 bocas bien seco, seguidamente se añaden 15 mL de tolueno destilado sobre Na/benzofenona y se destilan 5 mL para eliminar azeotrópicamente la posible humedad del diol [11]. Se deja enfriar la disolución hasta temperatura ambiente, se añaden 9.8 mL de NEt₃ y se deja 4 horas agitando. Seguidamente, se añade poco a poco, mediante un embudo de adición de presión compensada una disolución de 0.95 g (4.7 mmol) de cloruro isoftálico en 5 mL de tolueno. Posteriormente se monta un reflujo y se deja refluir la mezcla

durante 15 horas. Finalizado este tiempo se elimina el disolvente y se añaden 15 mL de éter, 5 mL de agua y unas gotas de HCl 35 % hasta pH ácido para neutralizar el exceso de NEt_3 y asegurarnos que tenemos el diol protonado. Se añade NaHCO_3 y se realizan tres extracciones con 15 mL de agua. Se seca la fase orgánica con MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en la línea de vacío obteniéndose un sólido ligeramente amarillo que se recrystaliza disolviéndolo en la mínima cantidad de tolueno caliente. La disolución resultante se deja enfriar en hielo y se filtra el precipitado que es el exceso del producto de partida [11]. La disolución resultante contiene producto [12] y mínimas cantidades del diol [11] y el monoéster [18] (ver códigos y estructuración de los productos sintetizados). Mediante cromatografía preparativa en columna de sílica de 2.5 cm de diámetro y 10 cm de longitud, utilizando como eluyente acetato de etilo/tolueno (1:2.5) se obtiene el producto [12] puro que se eluye con un $R_f = 0.63$. Así se obtienen 2.57 g con un rendimiento del 66 %.

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz).

5.09 (d, 2H, $^3J_{\text{CHCH}} = 7.7$, (Ph)CHCH(Ph)OH); 6.19 (d, 2H, $^3J_{\text{CHCH}} = 7.7$, (Ph)CHCH(Ph)OH); 7.26 (m, 24H, Ph); 7.5 (t, 1H, $^3J_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 7.9$, **Harom.5**); 8.26 (dd, 2H, $^3J_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 7.9$, $^4J_{\text{Harom.4-Harom.3}} = 1.7$, **Harom.4**); 8.85 (d, 1H, $^4J_{\text{Harom.4-Harom.3}} = 1.7$, **Harom.3**).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz).

77.5 ((Ph)CHCH(Ph)OH); 81.6 ((Ph)CHCH(Ph)OH); 125.7–129.2 (Ph); 130.9 (Carom.3); 131.6 (Carom.5); 134.5 (Carom.4); 137.1 (Carom.8); 139.5 (Carom.7); 165.5 (CO).

Análisis elemental: Experimental C, 78.1 %; H, 5.04 %. Calculado: C, 77.4 %; H, 5.42 %.

5.4.3.3-Síntesis de (S)-Ph₄ftabinfos [13] y (R)-Ph₄ftabinfos [14]

La síntesis de [13] y [14] se realiza partiendo de 2.44 g (7 mmol) de cloruro de (S)- ó (R)-2,2'-binaftilfosfito respectivamente [15] y [16] y haciéndolo reaccionar con 1.83 g (3.3 mmol) del dihidroxiéster [12]. Las otras cantidades son 2.72 mL de NEt_3 y 30 mL de THF, para cada difosfito. Para esta síntesis se ha seguido el mismo procedimiento descrito para la síntesis de [5] y [6], pero partiendo del dihidroxiéster [12]. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 90 % en ambos casos.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN: 101.3MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$.

146.4 para [13] y 146.2 para [14].

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz) para [13].

5.74 (m, 2H, $^3J_{\text{CHCH}} = 8.2$, $^3J_{\text{PH}} = 4.3$, $^3J_{\text{CHPh}} = 3.9$, (Ph)CHCH(Ph)O); 6.16 (d, 2H, $^3J_{\text{CHCH}} = 8.2$, (Ph)CHCH(Ph)O); 6.8–7.4 y 7.65–7.96 (m, 44H, H fragmento binaftoxi y 4Ph); 7.60 (t, 1H,

¹¹ Z. M. Wang, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 8302.

$^3J_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 7.5$, **Harom.5**); 8.43 (dd, 2H, $^3J_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 7.5$, $^4J_{\text{Harom.4-Harom.3}} = 1.9$, **Harom.4**); 9.29 (d, 1H, $^4J_{\text{Harom.4-Harom.3}} = 1.9$, **Harom.3**).

$^1\text{H-RMN: 250MHz, CDCl}_3$, $\delta(\text{ppm})$, J(Hz) para [14].

5.78 (t, 2H, $^3J_{\text{CHCH}} = 8.9$, $^3J_{\text{PH}} = 8.9$ (Ph)CHCH(Ph)O); 6.13 (d, 2H, $^3J_{\text{CHCH}} = 8.9$, (Ph)CHCH(Ph)O); 6.65–7.89 (m, 44H, Hfragmento binaftoxi y 4Ph); 7.70 (t, 1H, $^3J_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 7.7$, **Harom.5**); 8.51 (dd, 2H, $^3J_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 7.5$, $^4J_{\text{Harom.4-Harom.3}} = 1.8$, **Harom.4**); 9.30 (d, 1H, $^4J_{\text{Harom.4-Harom.3}} = 1.9$, **Harom.3**).

$^{13}\text{C-RMN: 63MHz, CDCl}_3$, $\delta(\text{ppm})$, J(Hz) para [13].

80.1 ((Ph)CHCH(Ph)OH); 80.7 ((Ph)CHCH(Ph)OH); 122.2 – 133.0 (Ph y C fragmento binaftoxi); 133.1 (Carom.5); 134.8 (Carom.3); 136.9 (Carom.4); 147.7 y 148.4 (Carom.8 y 8'); 165.0 (CO).

$^{13}\text{C-RMN: 63MHz, CDCl}_3$, $\delta(\text{ppm})$, J(Hz) para [14].

79.8 ((Ph)CHCH(Ph)OH); 80.6 ((Ph)CHCH(Ph)OH); 121.7 – 132.9 (Ph y C fragmento binaftoxi); 133.1 (Carom.5); 135.0 (Carom.3); 136.9 (Carom.4); 148.2 (Carom.8); 164.6 (CO).

5.4.4-Síntesis de (S)-Ph₂ftabinfos [24] y (R)-Ph₂ftabinfos [25]

5.4.4.1-Síntesis de (2R)-(1-etoxietoxi)-2-feniletanoato de etilo [21]

La protección de (R)-mandelato de etilo [20] se realiza mediante el procedimiento descrito en la bibliografía,⁹ con alguna pequeña modificación. Se prepara una disolución de 10 g (55.5 mmol) de [20] en 20 mL de etilviniléter recientemente destilado. El procedimiento es el mismo que para la síntesis de [2] pero con diferentes cantidades: 0.1 mL (1.46 mmol) de CF₃COOH y posteriormente para su neutralización 0.32 mL (2.4 mmol) de NEt₃.

La evolución de la reacción se puede controlar mediante cromatografía de gases, utilizando el cromatógrafo descrito anteriormente en la parte experimental 5.1, mediante una isoterma a 150 °C durante 10 min y dos rampas (1ª hasta 220 °C en 3min y 2ª hasta 280 °C en 5min, T detector= 280 °C y T inyector= 220 °C). Así se han obtenido $t_R = 5.5$ min para [20] y $t_R = 10.9$ y 11.0 min para [21]. Se obtienen así 13.29 g del producto deseado que es un líquido amarillo intenso, con un rendimiento del 95 %.

IR En pastilla de KBr. $1746\text{cm}^{-1}(\text{f})$ (st. C=O).

$^1\text{H-RMN: 250MHz, CDCl}_3$, $\delta(\text{ppm})$, J(Hz) .

1.12 (t, 6H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.1$, CH₃CH₂OCO); 1.18 (t, 3H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.2$, CH₃CH₂OCH(CH₃)O); 1.19 (t, 3H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.2$, CH₃CH₂OCH(CH₃)O); 1.35 (d, 6H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 5.4$, OCH(CH₃)O); 3.40- 3.66 (m, 4H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.2$, CH₃CH₂OCH(CH₃)O); 4- 4.21 (m, 4H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.1$, CH₃CH₂OCO); 4.78 (c, 1H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 5.4$, OCH(CH₃)O); 4.93 (c, 1H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 5.4$,

OCH'(CH₃)O); 5.16 (s, 1H, OCH(Ph)CO); 5.23 (s, 1H, OCH'(Ph)CO); 7.18- 7.37 (m, 6H, Ph); 7.42-7.48 (m, 4H, Ph).

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

14.2 (COOCH₂CH₃); 14.2 (COOCH₂C'H₃); 15.2 (CH₃CH₂OCH(CH₃)O); 15.3 (CH₃CH₂OCH(C'H₃)O); 19.9 (OCH(CH₃)O); 20.1 (OCH(C'H₃)O); 60.6 (CH₃CH₂OCH(CH₃)O); 60.0 (CH₃C'H₂OCH(CH₃)O); 61.2 (2x COOCH₂CH₃); 75.3 (OCH(Ph)CO); 75.5 (OC'H(Ph)CO); 98.9 (OCH(CH₃)O); 99.3 (OC'H(CH₃)O); 127.2 (Ph₁₀); 127.3 (Ph'₁₀); 128.5 (Ph₁₂); 128.6 (Ph'₁₂); 128.6 (Ph₁₁); 128.7 (Ph'₁₁); 137.0 (Ph₉); 137.4 (Ph'₉); 171.3 (CO); 171.4 (C'O).

RMN-dept: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

14.1 (COOCH₂CH₃); 14.2 (COOCH₂C'H₃); 15.2 (CH₃CH₂OCH(CH₃)O); 15.3 (CH₃CH₂OCH(C'H₃)O); 19.9 (OCH(CH₃)O); 20.1 (OCH(C'H₃)O); 60.6 (CH₃CH₂OCH(CH₃)O); 60.0 (CH₃C'H₂OCH(CH₃)O); 61.2 (2x COOCH₂CH₃); 75.3 (OCH(Ph)CO); 75.5 (OC'H(Ph)CO); 98.9 (OCH(CH₃)O); 99.3 (OC'H(CH₃)O); 127.2 (Ph₁₀); 127.3 (Ph'₁₀); 128.4 (Ph₁₂); 128.5 (Ph'₁₂); 128.6 (Ph₁₁); 128.7 (Ph'₁₁).

Análisis elemental: Experimental: C,66.6 %;H, 7.89 %; calculado: C, 66.6 %; H, 7.91 %.

5.4.4.2-Síntesis de (2R)-(1-etoxietoxi)-2-feniletan-1-ol [22]

La reducción del éster protegido se ha realizado según el procedimiento descrito para la síntesis de [3]. Las cantidades utilizadas que varían en relación a la síntesis de [3] son: 22.02 g (87.3 mmol) de [21] y 3.1 g (81 mmol) de LiAlH₄. Se obtienen 16 g del producto deseado que es un líquido amarillo con un rendimiento del 87 %. La reacción con LiAlH₄ puede también seguirse por cromatografía de gases, en las mismas condiciones que en el apartado anterior. Así se ha obtenido un t_R= 8.3 min para [22].

Este producto se encuentra descrito en la bibliografía¹² pero se ha mejorado su correlación estructural mediante RMN.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.00 (t, 3H, ³J_{CH₃CH₂= 7.0, CH₃CH₂O); 1.20 (t, 3H, ³J_{CH₃CH₂= 7.0, CH'₃CH₂O); 1.31 (d, 3H, ³J_{CH₃CH= 4.4, OCH(CH₃)O); 1.32 (d, 3H, ³J_{CH₃CH= 4.4, OCH(CH'₃)O); 2.7 (s, 2H, OH); 3.19 (c, 3H, ³J_{CH₃CH₂= 7.04, CH₃CH₂OCO); 3.21 (c, 3H, ³J_{CH₃CH₂= 7.0, CH₃CH'₂OCO); 3.46-3.73 (m, 6H, OCH(Ph)CH₂OH, OCH(Ph)CH₂OH); 4.61 (dc, 1H, ³J_{CH₃CH= 4.4, ³J_{CHCH= 1.76, OCH(CH₃)OCH(Ph)CH₂OH); 4.77 (dc, 1H, ³J_{CH₃CH= 4.4, ³J_{CHCH= 1.76, OCH(CH₃)OCH(Ph)CH₂OH); 7.26-7.36 (m, 10H, Ph).}}}}}}}}}}

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

14.9 (CH₃CH₂O); 15.3 (C'H₃CH₂O); 20.4 (OCH(CH₃)O); 20.5 (OCH(C'H₃)O); 60.7 (CH₃CH₂O); 61.7 (CH₃C'H₂O); 67.1 (CH₂OH); 67.3 (C'H₂OH); 78.9 (OCH(Ph)CH₂OH); 79.9 (OC'H(Ph)CH₂OH); 98.5 (OCH(CH₃)O); 99.8 (OC'H(CH₃)O); 126.9 (Ph₈); 127.0 (Ph'₈); 127.8 (Ph₁₀); 128.0 (Ph'₁₀); 128.3 (Ph₉); 128.5 (Ph'₉), 139.1 (Ph'₇), 140.0 (Ph'₇).

RMN-dept: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

14.9 (CH₃CH₂O); 15.3 (C'H₃CH₂O); 20.4 (OCH(CH₃)O); 20.5 (OCH(C'H₃)O); 60.7 (CH₃CH₂O); 61.7 (CH₃C'H₂O); 67.1 (CH₂OH); 67.3 (C'H₂OH); 78.9 (OCH(Ph)CH₂OH); 79.9 (OC'H(Ph)CH₂OH); 98.5 (OCH(CH₃)O); 99.8 (OC'H(CH₃)O); 126.9 (Ph₈); 127.0 (Ph'₈); 127.8 (Ph₁₀); 128.0 (Ph'₁₀); 128.4 (Ph₉); 128.5 (Ph'₉).

Análisis elemental: Experimental: C, 68.7 %; H, 8.71 %; calculado: C, 68.5 %; H, 8.62 %.

5.4.4.3-Síntesis de isoftalato de (2R)-2-hidroxi-2-feniletilo [23]

La esterificación se ha realizado según el procedimiento descrito en la bibliografía para la síntesis de ésteres sensibles a medios ácidos,¹⁰ con alguna modificación.

En atmósfera de nitrógeno se prepara una disolución de 3.5 g (16.6 mmol) de [22] en 30 mL de THF destilado seco sobre sodio y posteriormente sobre LiAlH₄. También en atmósfera inerte se añaden cuidadosamente 7.6 mL de una disolución comercial 2.5 M de n-butillitio en hexanos. Se deja agitando durante 4 horas y se observa un cambio de la solución de incolora a rojo. Pasado este tiempo se añaden 1.68 g (8.3 mmol) de cloruro de ácido isoftálico disueltos en 50 mL de THF destilado y se observa la formación de un precipitado blanco de LiCl. La mezcla de reacción se refluye en atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Pasado este tiempo se enfría la mezcla de reacción en un baño de agua-hielo y, mediante una fuerte agitación para mezclar las fases, se añaden 50 mL de agua y HCl 35 % gota a gota hasta pH=1. Así se deja en agitación durante una hora a 60 °C y seguidamente se neutraliza con una solución saturada de NaHCO₃. Se elimina el THF en el rotavapor y se extrae el dihidroxiéster [23] con éter etílico (3x15 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor. El producto se recristaliza, disolviéndolo en acetato de etilo y precipitándolo con hexano. Se obtienen así 2.8 g de un sólido blanco con un rendimiento del 82 %.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

3.03 (s, 2H, OH); 4.42, 4.50 (2dd, 4H, ³J_{CH₂CH}= 3.0, ³J_{CH₂'CH}= 8.1, ²J_{CHCH'}= 11.4, OH(Ph)CHCH₂O); 5.09 (dd, 2H, ³J_{CH₂CH}= 3.0, ³J_{CH₂'CH}= 8.1, OH(Ph)CHCH₂O); 7.24-7.38 (m, 10H, Ph); 7.48 (t, 1H, ³J_{Harom5-Harom4}= 7.6, **Harom.5**); 8.19 (dd, 1H, ³J_{Harom.5-Harom.4}= 7.6, ⁴J_{Harom.4-Harom.3}= 1.5, **Harom.4**); 8.68 (d, 1H, ⁴J_{Harom.4-Harom.3}= 1.5, **Harom.3**).

¹² J. Chistoffers, U. Roßler, *Tetrahedron Asymetry*, **1998**, 9, 2349.

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

70.4 (OH(Ph)CHCH₂O); 72.7 (OH(Ph)CHCH₂O); 126.5 (Carom.9); 128.7 (Carom.5); 129.0 (Carom.10); 129.1 (Carom.11); 130.6 (Carom.3); 131.3 (Carom.6); 134.5 (Carom.4); 140.1 (Carom.8); 166.1 (CO).

RMN-dept: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

70.4 (OH(Ph)CHCH₂O); 72.7 (OH(Ph)CHCH₂O); 126.5 (Carom.9); 128.7 (Carom.5); 129.0 (Carom.10); 129.1 (Carom.11); 130.6 (Carom.3); 134.5 (Carom.4).

Análisis elemental: Experimental: C, 70.9 %; H, 5.32 %; calculado: C, 70.9 %; H, 5.42 %.

5.4.4.4 -Síntesis de (S)-Ph₂ftabinfos [24] y (R)-Ph₂ftabinfos [25]

La síntesis de [24] y [25] se ha realizado partiendo de 1.47 g (4.2mmol) de de cloruro de 2,2-(S)-binaftilfosfito [15] o bien de cloruro de 2,2-(R)-binaftilfosfito [16] y haciéndolo reaccionar con 0.90 g (3.2 mmol) del dihidroxiester [23] disueltos en 15 mL de THF. El procedimiento de síntesis es el mismo que para la síntesis del difosfito [5] y [6] pero partiendo del dihidroxiester [23]. Las otras cantidades de reactivos son: 1.60 mL (11.36 mmol) de NEt₃ y 20 mL de THF recientemente destilado, para cada difosfito. Se obtiene así un sólido blanco con un rendimiento del 90 % en ambos casos.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN: 101.3MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$.

141.8 para [24] y 146.9 [25].

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$ para [24].

4.45 (d, 4H, $^3\text{J}_{\text{CH}_2\text{CH}} = 5.9$, CH₂CH(Ph)O); 5.56 (td, 2H, $^3\text{J}_{\text{CH}_2\text{CH}} = 5.9$, $^3\text{J}_{\text{PH}} = 3.4$, CH₂CH(Ph)O); 6.94- 7.91 (m, 34H, H fragmento binaftoxi y 2Ph); 7.62 (t, 1H, $^3\text{J}_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 7.7$, Harom.5); 8.35 (dd, 2H, $^3\text{J}_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 7.7$, $^4\text{J}_{\text{Harom.4-Harom.3}} = 1.1$, Harom.4); 8.95 (d, 1H, $^4\text{J}_{\text{Harom.3-Harom.4}} = 1.1$, Harom.3).

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$ para [25].

4.49 (d, 4H, $^3\text{J}_{\text{CH}_2\text{CH}} = 6.2$, CH₂CH(Ph)O); 5.67 (td, 2H, $^3\text{J}_{\text{CH}_2\text{CH}} = 6.2$, $^3\text{J}_{\text{PH}} = 3.6$, CH₂CH(Ph)O); 6.89- 7.86 (m, 34H, H fragmento binaftoxi y 2Ph); 7.63 (t, 1H, $^3\text{J}_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 7.8$, Harom.5); 8.37 (dd, 2H, $^3\text{J}_{\text{Harom.5-Harom.4}} = 7.8$, $^4\text{J}_{\text{Harom.4-Harom.3}} = 1.6$, Harom.4); 8.91 (d, 1H, $^4\text{J}_{\text{Harom.3-Harom.4}} = 1.6$, Harom.3).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$ para [24].

69.2 (CH₂CH(Ph)O); 75.3 (CH₂CH(Ph)O, $^2\text{J}_{\text{PC}} = 68.6$); 121.9-137.6 (C fragmento binaftoxi y Ph); 126.5 (Carom.9); 128.6 (Carom.5); 128.6 (Carom.10); 130.1 (Carom.11); 130.6 (Carom.3); 132.8 (Carom.6); 134.6 (Carom.4); 137.5 (Carom.8); 147.6 (Carom.12); 148.4 (Carom.12'); 165.6 (CO).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$ para [25].

68.1 (CH₂CH(Ph)O); 68.9 (C'H₂CH(Ph)O); 75.2 (CH₂CH(Ph)O); 75.6 (CH₂C'H(Ph)O); 121.7-137.1 (C fragmento binaftoxi y Ph); 126.9 (Carom.9); 128.7 (Carom.5); 128.9 (Carom.10); 129.0 (Carom.11); 129.7 (Carom.3); 132.7 (Carom.6); 134.5 (Carom.4); 137.2 (Carom.8); 147.4 (Carom.12); 147.9 (Carom.12'); 165.3 (CO).

Análisis elemental para [24]: Experimental: C, 74.5 %; H, 4.47 %; calculado: C, 74.4 %; H, 4.31 %.

Análisis elemental para [25]: Experimental: C, 74.5 %; H, 4.50%; calculado: C,74.3 %; H, 4.38 %.

5.4.5- Intento de síntesis de (R)-Me₂ftabinfosil [30]

5.4.5.1 -Síntesis de (R)-2,2-dimetoxi-1,1-dinaftil [26]

La síntesis de [26] se ha realizado según la bibliografía.¹³ Una suspensión de (R)-1,1-bi-2-naftol (5.1 g, 17.81 mmol) se calienta en acetona hasta obtener una solución homogénea. A esta solución se añaden (8.3g, 60 mmol) de carbonato de potasio y (9.94 g, 70 mmol) de yoduro de metilo y se refluje la mezcla durante 24 horas. Seguidamente se añaden (4.26 g, 30 mmol) de yoduro de metilo adicionales y se refluje 12 horas más. El solvente se evapora hasta 30 mL y se añaden a temperatura ambiente 100 mL de agua, se agita la mezcla durante 8 horas y el sólido blanco resultante se filtra y se lava con agua obteniéndose así 5.47 g con un rendimiento del 98 %.

La caracterización del compuesto se ha mejorado respecto a la bibliografía.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

3.77 (s, 6H, OCH₃); 7.10 (m, 2H, ³J_{Harom.4-Harom.5} = 8.5, ⁴J_{Harom.4-Harom.6} = 1.4, ⁴J_{Harom.4-Harom.3} = 0.5, ⁵J_{Harom.4-Harom.7} = 0.7, **Harom.4**); 7.21 (m, 2H, ³J_{Harom.6-Harom.5} = 6.6, ³J_{Harom.6-Harom.7} = 8.1, **Harom.6**); 7.31 (m, 2H, ³J_{Harom.5-Harom.6} = 6.6, ³J_{Harom.5-Harom.4} = 8.5, **Harom.5**); 7.46 (d, 2H, ³J_{Harom.2-Harom.3} = 9, **Harom.2**); 7.86 (dd, 2H, ³J_{Harom.7-Harom.6} = 8.1, ³J_{Harom.7-Harom.5} = 1.4, **Harom.7**); 7.98 (d, 2H, ³J_{Harom.3-Harom.2} = 9, **Harom.3**);

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

57.3 (OCH₃); 114.6 (Carom.2); 119.9 (Carom.10); 123.8 (Carom.5); 125.6 (Carom.6); 126.6 (Carom.4); 128.3 (Carom.7); 129.6 (Carom.8); 129.7 (Carom.3); 134.4 (Carom.9); 155.3 (Carom.11).

RMN-dept: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

57.3 (OCH₃); 114.6 (Carom.2); 123.8 (Carom.5); 125.6 (Carom.6); 126.6 (Carom.4); 128.3 (Carom.7); 129.7 (Carom.3).

Análisis elemental: Experimental: C, 84.2 %; H, 5.68 %; calculado: C, 84.1 %; H, 5.71 %.

5.4.5.2 -Síntesis de (R)-2,2-dimetoxi-3,3-ditrimetilsilil-1,1-dinaftilo [27]

La litiación y posterior sililación del compuesto [26] se ha realizado según la bibliografía.¹³ A una solución de TMEDA (2.5mL, 16.58 mmol) previamente destilado en KOH y disuelto posteriormente en 30mL de éter destilado sobre Na, se le añade BuLi 2.5 M en hexanos (10 mL, 25 mmol) y se deja 1 hora en agitación a temperatura ambiente. Seguidamente se añade el diol protegido [26] 1.82 g (5.79 mmol) destilado previamente en tolueno y se deja reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución marronosa resultante se enfría en un baño criogénico a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo/ $\text{N}_2(\text{l})$), se le añade ClMeSi_3 (2 mL, 15.3 mmol) y se deja nuevamente en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. De la solución amarilla resultante se realizan extracciones (3x20 mL) con agua y la solución etérea se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora obteniéndose un sólido amarillento que se purifica mediante cromatografía preparativa en columna de sílica de 2.5 cm de diámetro y 10 cm de longitud, utilizando como eluyente acetato de etilo/hexano (1:9). Así se obtienen 1.6 g del producto [26] puro con un rendimiento del 60 % y que se eluye con un $R_f = 0.78$.

La reacción ha sido seguida mediante cromatografía de gases, utilizando el cromatógrafo descrito anteriormente en la parte experimental 5.1, mediante un método de dos rampas y una isoterma (1^a: $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3 min, $40\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$; 2^a: $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5min, $50\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$; 3^a $280\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5min, $T_{\text{detector}} = 280\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $T_{\text{inyector}} = 220\text{ }^{\circ}\text{C}$) obteniéndose un $t_R = 16.7$ min para [27] y un $t_R = 12.5$ min para [26].

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz).

0.44 (s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 3.24 (s, 6H, OCH_3); 7.33 (m, 6H, **Harom.4-5-6**), 7.91 (d, 2H, $^3J_{\text{Harom.7-Harom.6}} = 8.05$, **Harom.7**); 8.08 (s, 2H, **Harom.3**)

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz).

0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 60.2 (OCH_3); 121.5 (**Carom.10**); 124.5 (**Carom.5**); 126.1 (**Carom.6**); 126.9 (**Carom.4**); 128.4 (**Carom.7**); 130.4 (**Carom.12**); 134.5 (**Carom.8**); 136.2 (**Carom.9**); 136.8 (**Carom.3**); 161.5 (**Carom.11**).

RMN-dept: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J(Hz).

0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 60.2 (OCH_3); 124.5 (**Carom.5**); 126.1 (**Carom.6**); 126.9 (**Carom.4**); 128.4 (**Carom.7**); 136.8 (**Carom.3**).

Análisis elemental: Experimental: C, 73.1 %; H, 7.91 %; calculado: C, 72.9 %; H, 7.82 %.

¹³ P. Wipf, Jae-Kyu Jung, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6319.

5.4.6-Síntesis de (R)-ftabibufos [34]

5.4.6.1-Síntesis de 6,6-di-tert-butil-4,4'dimetoxi-2,2'bisfenol [31]

La síntesis de [31] se ha realizado mediante un procedimiento descrito para la síntesis del binaftol con alguna modificación.¹⁴ En un balón schlenk se introducen 18.02g (100 mmol) de 3-tert-butil-4-hidroxianisol, 0.672 g (5 mmol) de CuCl₂, 1.51 mL (10 mmol) de TMEDA y se disuelven en CH₂Cl₂ destilado sobre CaH₂. Se deja reaccionar durante una hora en agitación y burbujeando oxígeno. La solución pasa de color negro a azul turquesa y puede seguirse mediante cromatografía de gases utilizando el cromatógrafo descrito anteriormente en la parte experimental 5.1, mediante una isoterma a 150 °C durante 3 min y dos rampas (1ª hasta 250 °C, 40°C/min y 250 °C 5 min; 2ª hasta 280 °C, 50 °C/min y 280 °C 5 min, T detector= 280°C y T inyector = 220 °C). Así se obtienen t_R= 4.6 min para 3-tert-butil-4-hidroxianisol y t_R= 10.45 min para [31]. Seguidamente se hacen 3 lavados de 10ml con agua ácida para eliminar el exceso de TMEDA, de CuCl₂ y tener el producto deseado protonado. Se filtra el sólido blanco lavándolo con agua y secándolo al vacío, obteniéndose así 16 g de [31], con un rendimiento del 89 %.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.43 (s, 18H, C(CH₃)₃); 3.77 (s, 6H, OCH₃); 5.05 (s, 2H, OH); 6.62 (d, 2H, ⁴J_{CHCH}= 2.8, C(CH₃)₃CHOCH₃); 6.96 (d, 2H, ⁴J_{CHCH}= 2.8, OCH₃CH).

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

29.8 (C(CH₃)₃); 35.5 (C(CH₃)₃); 56.1 (OCH₃); 112.1 (OCH₃CH); 115.6 (C(CH₃)₃CHOCH₃); 123.6 (Carom.9); 139.3 (CC(CH₃)₃); 146.3 (COCH₃); 153.6 (COH).

RMN-dept: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

29.8 (C(CH₃)₃); 56.1 (OCH₃); 112.1 (OCH₃CH); 115.6 (C(CH₃)₃CHOCH₃).

Análisis elemental: Experimental: C, 73.8 %; H, 8.38 %; calculado: C, 73.7 %; H, 8.43 %.

5.4.6.2-Síntesis de 6,6-di-tert-butil-4,4'dimetoxi-2,2'bisfenilclorofosfito [32]

La síntesis del clorofosfito [32], se ha realizado igual que la síntesis del producto [15]. Utilizando los disolventes destilados, en un balón de 3 bocas se prepara en atmósfera inerte una disolución de 9 mL (101.2 mmol) de PCl₃ y 3.3 mL (23.4 mmol) de NEt₃ en 20 mL de THF. Se enfría la mezcla de reacción a -40°C, mediante un baño criogénico de CH₃CN/N₂(l) y se añade una disolución que contiene 3.6 g (10 mmol) de [31] en 10 mL de THF. Se retira la mezcla frigorífica y se deja agitar durante 4 horas observándose la precipitación de la sal de amonio que se elimina por filtración al vacío mediante un filtro Schlenk que contenga celita secada en la estufa a 150 °C. Evaporando el disolvente en la línea de vacío se obtienen 4.10 g

de un sólido blanco con un rendimiento del 96 %. Es muy importante guardar este producto en atmósfera inerte y no más de un día puesto que se hidroliza muy fácilmente. La pureza del producto se controla mediante su espectro de RMN de ^{31}P donde se puede observar el producto de hidrólisis a 7.06 ppm y en el espectro de ^1H se puede observar una señal de hidrólisis centrada a 7.26 ppm, $J_{\text{P-H}} = 725\text{Hz}$.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN: 101.3MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$.

168.8

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$.

1.49 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.84 (s, 6H, OCH_3); 6.76 (d, 2H, $^4J_{\text{CHCH}} = 2.9$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{CHOCH}_3$); 7.04 (d, 2H, $^4J_{\text{CHCH}} = 2.9$, OCH_3CH).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$.

31.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 35.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 56.0 (OCH_3); 113.5 (OCH_3CH); 115.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{CHOCH}_3$); 134.1 (Carom.9); 141.8 ($\text{CC}(\text{CH}_3)_3$); 143.4 (COCH_3); 156.8 (COPCl).

5.4.6.3-Síntesis de ftabibufos [34]

La síntesis de [34] se ha realizado del mismo modo que para la síntesis de los difosfitos [5] y [6] pero con el hidroxiéster [10]. Partiendo de 0.5g (1.18mmol) de clorofosfito [32], y haciéndolo reaccionar con 0.17 g (0.59 mmol) de [10] disueltos en 15 mL. Las otras cantidades de reactivos son: 0.45 mL (3.25 mmol) de NEt_3 y 20 mL de THF recientemente destilado. Se obtienen así 0.62 g de un sólido blanco con un rendimiento del 81 %.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN: 101,3MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$.

145.8

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$.

1.27 (d, 6H, $^3J_{\text{CHCH}_3} = 6.3$, CHCH_3); 1.32 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.36 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}'_3)_3$); 3.71 (s, 6H, OCH_3); 3.72 (s, 6H, OCH'_3); 4.35 (dd, 4H, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}} = 5.5$, $^4J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 1.3$, CH_2CHCH_3); 4.81 (m, 2H, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}} = 5.5$, $^3J_{\text{CP-H}} = 12$, $^3J_{\text{CHCH}_3} = 6.3$, CH_2CHCH_3); 6.62 (d, 4H, $^4J_{\text{CHCH}} = 3.1$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{CHOCH}_3$); 6.88 (dd, 4H, $^4J_{\text{CHCH}} = 3.1$, $^5J_{\text{CHOCH}_3} = 1.1$, OCH_3CH); 7.41 (t, 1H, $^3J_{\text{Harom.10-Harom.9}} = 7.3$, **Harom.10**); 8.15 (dd, 1H, $^3J_{\text{Harom.9-Harom.10}} = 7.3$, $^3J_{\text{Harom.9-Harom.8}} = 1.8$, **Harom.9**); 8.62 (d, 1H, $^3J_{\text{Harom.8-Harom.9}} = 1.8$, **Harom.8**).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $J(\text{Hz})$.

31.3 (CHCH_3); 31.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 35.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 56.0 (OCH_3); 68.8 (CH_2CHCH_3); 60.1 (CH_2CHCH_3); 113.5 (OCH_3CH); 115.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{CHOCH}_3$); 134.1 (Carom.17); 128.6 (Carom.14); 129.4 (Carom.16); 130.8 (Carom.8); 134.3 (Carom.9); 138.3 (Carom.10); 142.8 (Carom.11); 156.1 (Carom.13); 165.7 (CO).

¹⁴ M.Nakajima, I. Miyoshi, K.Kanayama, S.Hashimoto, *J.Org.Chem.*, **1999**, *64*, 2264- 2271.

5.4.7- Síntesis de chiraphite [33]

La síntesis de [33] se ha realizado siguiendo el proceso general para la síntesis de los difosfitos [5] y [6] pero partiendo de 0.38 g (3.64 mmol) de 2*S*,4*S*-pentanediol disueltos en 10 mL de THF y haciéndolo reaccionar con 3.03 g (7.16 mmol) de [32]. Esta síntesis difiere minimamente de la bibliografía.¹⁵ Las otras cantidades de reactivos son: 2.78 mL (19.77 mmol) de NEt₃ y 20 mL de THF recientemente destilado. Se obtienen así 2.55 g de un sólido blanco con un rendimiento del 82 %. Si se produce hidrólisis en el espectro de ³¹P aparece una señal a 11.8 ppm.

³¹P{¹H}-RMN: 101.3MHz, CDCl₃, δ(ppm).

147.0

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.16 (d, 6H, ³J_{CH₃CH}= 6.3, CHCH₃); 1.36 (s, 36H, C(CH₃)₃); 1.78 (t, 2H, ³J_{CH₂CH}= 6.6, CHCH₂CH); 3.72 (s, 6H, OCH₃); 4.44 (m, 2H, ³J_{CHCH₂}= 6.6, ³J_{CHCH₃}= 6.3, CHCH₃); 6.60 (d, 2H, ⁴J_{CHCH}= 3.1, C(CH₃)₃CHOCH₃); 6.62 (d, 2H, ⁴J_{CHCH}= 3.1, C(CH₃)₃CH'OCH₃); 6.83 (d, 2H, ⁴J_{CHCH}= 3.1, OCH₃CH); 6.88 (d, 2H, ⁴J_{CHCH}= 3.1, OCH₃CH').

5.4.8- Síntesis de (R)-tartbinfos [41]**5.4.8.1-Síntesis de (2*S*,3*S*)-2,3-dimetoxi-1,4-succinato de dietilo [37]**

La síntesis de este compuesto se ha realizado mediante los procedimientos descritos en la literatura¹⁶ y ligeramente modificado en la tesis de L. Flores,¹⁷ dirigido por Erika Martín. Se prepara una suspensión de 11.79 g (60 % en aceite mineral, 7.07 g, 294.9 mmol) de NaH lavados con 4x15 mL de hexano seco, y posteriormente disueltos en 300 mL de THF seco. Esta suspensión se lleva a 0°C y lentamente se adiciona mediante un embudo de presión compensada, una mezcla de 25 mL (30.125 g, 146 mmol) de (S,S)-tartrato de dietilo [36] y 28.9 mL (38.30 g, 303.6 mmol) de Me₂SO₄. Durante la adición se observa un burbujeo de hidrógeno y la formación muy lenta de un precipitado blanco de Na₂SO₄. La suspensión se agita a 0°C durante 3 horas y posteriormente se deja 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, se lava con THF, se evapora el disolvente y el residuo se purifica mediante destilación a presión reducida (0.2 mmHg, 90°C) para obtener 27.52 g de un líquido incoloro, con un rendimiento del 80 %.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

¹⁵ J.E. Babin, G.T. Whiteker, *PCT Int. Appl.*, Union Carbide, WO 93/03839, **1993**, US92/06808.

¹⁶ a) D. Seebach, H.O. Kalinowski, B. Bastani, G. Grass, H. Daum, H. Dörr, N.P. DuPreez., V. Ehring, W. Langer, C. Nüssler, H.A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta*, **1997**, 60, 301. b) K. Mori, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 4223.

1.29 (t, 6H, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 7.2$, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}'} = 7.1$, OCHH'CH₃); 3.44 (s, 6H, OCH₃); 4.20 (s, 2H, CH); 4.29-4.22 (m, 4H, $^2J_{\text{CHHCH}'} = 10.7$, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}} = 7.2$, $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}'} = 7.1$, OCHH'CH₃)

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl₃, δ (ppm), J(Hz).

14. 0 (OCH₂CH₃); 59.4 (OCH₃); 61.1 (OCH₂CH₃); 80.9 (CH); 168.9 (CO).

5.4.8.2-Síntesis de (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [39]

Para la síntesis de [39] se siguieron los procedimientos descritos en la literatura,¹⁶ modificados según se describe en la tesis de L. Flores antes mencionada.¹⁷ Una disolución de 27.52 g (117.5 mmol) de [37] en 200 mL de THF seco se adiciona muy lentamente por goteo a 0°C y bajo nitrógeno a una suspensión de 12.20 g (305.5 mmol) de LiAlH₄ en 300 mL de THF. Finalizada la adición se lleva a temperatura de reflujo y se agita durante 4.5 horas, posteriormente se deja a temperatura ambiente y agitando durante 18 horas. Al terminar la agitación se enfría nuevamente la suspensión a 0 °C y se gotean sucesivamente con precaución 12 mL de agua, 12 mL de una disolución acuosa de NaOH al 15% (4 M) y finalmente 37 mL de agua. La mezcla se agita durante 4 horas observándose la formación de hidróxidos de litio y aluminio insolubles. Se filtra y se lava la solución con acetona, se seca el filtrado con MgSO₄ y se evapora el disolvente. El producto obtenido debe ser destilado a presión reducida (0.1 mmHg, 90°C), obteniéndose un aceite viscoso que se deja cristalizar durante aproximadamente 20 horas en la nevera y se obtienen 12.91 g del producto deseado con un rendimiento del 73 %.

^1H -RMN: 250MHz, CDCl₃, δ (ppm), J(Hz).

3.02 (s, 2H, OH); 3.41-3.45 (m, 2H, $^3J_{\text{CHCH}_2} = 4.2$, $^3J_{\text{CH}'\text{CH}_2} = 4.3$, $^2J_{\text{CHCH}'} = 5.03$, CH₂CHCH'CH₂); 3.46 (s, 6H, OCH₃); 3.62-3.82 (m, 4H, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}} = 4.2$, $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}'} = 4.3$, $^2J_{\text{CH}'\text{HCHH}'} = 12.0$, CH₂CHCH'CH₂)

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl₃, δ (ppm), J(Hz).

58.2 (OCH₃); 60.2 (CH₂); 81.0 (CH)

5.4.8.3- Síntesis de (R)-tartbinfos [41]

La síntesis del difosfito [41] se llevó a cabo de igual modo que los otros difosfitos descritos en esta tesis. Las cantidades son 0.214 g (1.423 mmol) de [39] en 5 mL de THF seco, 1g (2.845 mmol) del clorofosfito [16], 2.14 mL (15.39 mmol) de NEt₃ en 20 mL de THF. Así se obtienen 0.881 g de un sólido blanco con un rendimiento del 79 %. El producto de hidrólisis aparece en el espectro de ^{31}P a 11.2 ppm.

¹⁷ a) L. Flores, Tesis de doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México, 2002. b) P.X. Garcia, Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, 2002.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN: 101,3MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$.

142.9

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

3.24 (s, 6H, OCH_3); 3.39-3.58 (m, 2H, CHOCH_3); 3.81-4.08 (m, 4H, CH_2OP); 3.95-7.49, 7.71-7.98 (m, 24H, H binaftoxi).

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

60.1 (OCH_3); 62.1 ($\text{OCH}_3\text{CHCHOCH}_3$); 79.7 (CHCH_2OP); 118.7, 118.2 (Carom.2 y 2'); 124.7, 124.4 (Carom.1 y 1'); 125.5, 125.4 (Carom.8 y 8'); 126.9, 126.7 (Carom.6 y 6'); 127.8, 127.4 (Carom.7 y 7'); 129.0, 128.8 (Carom.5 y 5'); 130.1, 131.4 (Carom.4 y 4'); 131.8, 131.4 (Carom.3 y 3'); 133.9, 133.6 (Carom.9 y 9'); 153.2, 152.2 (Carom.10 y 10').

5.4.9- Síntesis de (R)-diopbinfos [42]

5.4.9.1-Síntesis de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-tartrato de dietilo [38]

La formación de este producto se realizó empleando un procedimiento descrito en la bibliografía,¹⁸ modificado según el procedimiento descrito en la tesis de licenciatura de P.X. Garcia. Se disuelven 35 mL (42.14 g, 204.3 mmol) de (S,S)-tartrato de dietilo [36] en 100 mL de acetona, se adicionan 40 mg (0.23 mmol) de ácido *p*-toluénsulfónico y 70 mL (62.3 g, 420.3 mmol) de ortoformiato de trietilo. Se deja refluir durante 24 horas. Seguidamente, se añaden 15 mL (13.35 g, 90.06 mmol) de ortoformiato de trietilo y se deja nuevamente durante 24 horas a reflujo y agitación. Se observa como la disolución pasa de amarilla a color oscuro. Finalmente, se evapora la acetona y el exceso de ortoformiato de trietilo y el residuo se disuelve en 135 mL de CH_2Cl_2 y se neutraliza el ácido *p*-toluensulfónico mediante lavados con 4x200 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , obteniéndose una disolución roja clara. Se seca con MgSO_4 y se evapora el disolvente, el producto se purifica mediante una destilación a presión reducida ($P=0.04$ mmHg, 85-96 °C) obteniéndose así 48.29 g del producto deseado, con un rendimiento del 96 %.

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

1.24 (t, 6H, $^3\text{J}_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.42 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 4.21 (c, 4H, $^3\text{J}_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.69 (s, 2H, CH)

^{13}C -RMN: 63MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, $\text{J}(\text{Hz})$.

13.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 61.7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 77.0 (CH); 113.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 169.5 (CO)

¹⁸ a) M.E. Da Silva, Tesis de doctorado Universidad de Coimbra, 1997. b) W.P.Feit, *J.Med.Chem*, 1964, 7, 14.

5.4.9.2-Síntesis de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [40]

Para la preparación del [40] se emplea un procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁸ En un schlenk bajo nitrógeno se trituran 17.23 g (431.4 mmol) de LiAlH₄ en 285 mL de éter seco y se coloca la suspensión en un baño de hielo. A esta disolución se adiciona otra preparada con 48.29 g (196 mmol) de [38] disueltos en 243 mL de éter seco. Esta mezcla se deja a reflujo durante 4 horas y posteriormente 18 horas en agitación a temperatura ambiente. Al finalizar este tiempo, la mezcla se enfría a 0 °C y con agitación y lentamente se adicionan por goteo lento 23 mL de acetato de etilo, 17 mL de agua, 17 mL de una disolución acuosa de NaOH al 15 % (4M) y finalmente 53 mL de agua. La mezcla se agita durante 8 horas y se filtra, lavando el sólido con acetona y éter. La solución se seca con MgSO₄ y se evapora el disolvente para obtener un líquido amarillo que debe ser purificado mediante presión reducida (0.1 mmHg, 80 °C), obteniéndose un aceite viscoso que se precipita con hexano para obtener 21.35 g de un sólido blanco con un rendimiento del 61 %.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.43 (s, 6H, CH₃); 2.17 (s, 2H, OH); 3.66-3.84 (m, 4H, ²J_{CHH'}= 11.7, CHH'CHCH'CHH'); 3.97-4.04 (m, 2H, ³J_{CHH'CH'}= ³J_{CHH'CH}= 4.2, ³J_{CHH'CH'}= ³J_{CHH'CH}= 4.1, ²J_{CHCH'}= 8.6, CHH'CHCH'CHH').

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

26.9 (C(CH₃)₂); 62.1 (CH₂); 78.2 (CH); 109.2 (C(CH₃)₂).

5.4.9.3- Síntesis de (R)-diopbinfos [42]

El difosfito [42] fue preparado de igual modo que los otros difosfitos descritos en esta tesis. Las cantidades son 0.231 g (1.422 mmol) de [41] en 5 mL de THF seco, 1g (2.845 mmol) del clorofosfito [16], 2.13 ml (15.36 mmol) de NEt₃ en 20 mL de THF. Así se obtienen 0.78 g de un sólido blanco con un rendimiento del 68 %. El producto de hidrólisis aparece en el espectro de ³¹P a 10.3 ppm.

³¹P{¹H}-RMN: 101.3MHz, CDCl₃, δ(ppm).

139.5

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.33 (s, 6H, CH₃); 3.80-3.65 (m, 4H, CH₂); 4.07-3.80 (m, 2H, CH); 7.10-7.56, 7.72-8.01 (m, 24H, H binaftoxi).

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

27.4 (CH₃); 64.1 (CH₂); 78.7 (CH); 110.6 (C(CH₃)₂); 121.9, 122.3 (Carom.2 y 2'); 122.8, 123.1 (Carom.10 y 10'); 125.4, 125.6 (Carom.8 y 8'); 126.6, 126.8 (Carom.6 y 6'); 127.1,

127.4 (Carom.7 y 7'); 128.7, 128.8 (Carom.5 y 5'); 130.7, 130.9 (Carom.4 y 4'); 131.1, 131.5 (Carom.3 y 3'); 133.0, 133.0 (Carom.9 y 9'); 147.3, 147.3 (Carom.1 y 1').

5.5-SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS DE RODIO(I)

5.5.1-Síntesis de bis[(1,5-ciclooctadieno)(μ-cloro)rodio(I)], [Rh₂(μ-Cl)₂(cod)₂]

Este producto se ha sintetizado según el procedimiento descrito en la bibliografía¹⁹. Se refluxe durante 10 horas una disolución de 500 mg (1.9 mmol) de RhCl₃·xH₂O y 1 mL de ciclooctadieno (cod), previamente purificado pasado por una columna de alúmina. Como disolvente se utiliza una mezcla H₂O-EtOH (1/5) previamente desgasada. Se observa la formación de un sólido cristalino de coloración anaranjada y la pérdida de color de la disolución, que inicialmente era roja. Una vez finalizado el reflujo, se elimina la mitad del disolvente mediante la línea de vacío. Se añaden 10 mL de agua y se deja 30 min a 0 °C. Así cristaliza un producto naranja brillante que se filtra, se lava con hexano y después 5 veces con una mezcla fría de H₂O-MeOH (5/1). Se obtienen 459 mg del producto (rendimiento 98 %).

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.55 (m, 8H, H alílicos); 2.40 (m, 8H, H alílicos); 3.46 (m, 8H, H vinílicos).

Análisis elemental: Experimental: C, 39.8 %; H, 4.80 %; calculado: C, 39.0 %; H, 4.83 %.

5.5.2-Síntesis de bis[(1,5-ciclooctadieno)(μ-metoxi)rodio(I)], [Rh₂(μ-OMe)₂(cod)₂]

Este producto se ha sintetizado modificando el método descrito en la bibliografía.¹⁹ En un balón Schlenk, en atmósfera de nitrógeno, se prepara una solución de 500 mg (1mmol) de [Rh₂(μ-Cl)₂(cod)₂] en 15 mL de CH₂Cl₂ seco y desgasado. Se añaden 10 mL de una disolución 0.20 M de NaOH en MeOH. Se observa como la disolución, inicialmente de color anaranjado, se vuelve de color amarillo y aparece un precipitado de NaCl. Después de 30 min, se evapora el disolvente en la línea de vacío. Se adicionan 15 mL de CH₂Cl₂ y la suspensión se filtra con celita en atmósfera de nitrógeno, para eliminar el NaCl formado. Se concentra la solución a 5-6 mL y se precipita adicionando MeOH, en un baño de hielo. Se filtra el precipitado amarillo formado, obteniéndose 554 mg del producto (rendimiento 99 %).

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.63 (m, 8H, H alílicos); 2.47 (m, 8H, H alílicos); 2.67 (s, 6H, OCH₃); 3.55 (m, 8H, H vinílicos).

Análisis elemental: Experimental: C, 44.9 %; H, 6.20 %; calculado: C, 44.6 %; H, 6.24 %.

¹⁹ R. Usón, L. A. Oro, J. Cabeza, *Inorg.Synth.*, **1985**, 23, 126.

5.5.3-Síntesis de carbonilhidrogenotris(trifenilfosfina) rodio(I), [RhH(CO)(PPh₃)₃]

Este producto se sintetizó según el método descrito en la bibliografía.²⁰ En un balón de 250 mL, se disuelven 1.32 g (5 mmol) de trifenilfosfina en 50 mL de EtOH, la disolución se calienta hasta ebullición y se añaden 0.13 g (0.5 mmol) de RhCl₃ xH₂O previamente disueltos en 10 mL de EtOH. Quince segundos después, se añaden 6.65 mL de una disolución acuosa al 30 % de H₂CO (6.6 mmol) y 0.4 g (7 mmol) de KOH en 10 mL de EtOH caliente. La mezcla de reacción se deja a reflujo durante 10 min y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se obtiene un sólido amarillo cristalino, que se filtra y se lava con EtOH/H₂O, EtOH y hexano; finalmente se seca al vacío. Se obtienen 0.41 g del producto (rendimiento 91 %).

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

-4.9 (s, 1H, hidruro); 7.52 (m, aromáticos).

³¹P-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

41.5 (d, PPh₃)

Análisis elemental: Experimental: C, 71.9 %; H, 5.05 %; P, 10.1 %; calculado: C, 72.1 %; H, 5.17 %; P, 9.8 %.

5.6 - SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS DE PLATINO (II)

5.6.1-Síntesis de dicloro(η⁴-1,5-ciclooctadieno)platino (II), [PtCl₂(cod)]

La síntesis se ha realizado como está descrito en la bibliografía.²¹ Se añaden en un balón 0.5 g (841 mmol) de ácido hexacloroplatínico hidratado (H₂PtCl₆ * 6H₂O) y se disuelve en 1.5 mL de ácido acético glacial. La solución se calienta hasta 75 °C, se añaden 0.6 mL de 1,5-ciclooctadieno pasado previamente por una columna de sílica y se agita suavemente. Se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 5 mL de agua. La solución de color negro se mantiene una hora a temperatura ambiente. Posteriormente se filtra con un embudo Büchner y se lava con 5 mL de agua y 10 mL de éter dietílico. El sólido se suspende en 40 mL de CH₂Cl₂ y se calienta la mezcla hasta el punto de ebullición, se mantiene a esta temperatura durante 5 min. Seguidamente se enfría la solución, se le añaden 0.5 g de sílica gel y se deja depositar; el líquido sobrenadante no debe tener color, si lo tuviera sería necesario añadir porciones de 0.1 g de sílica hasta que la solución sobrenadante quede incolora. Se filtra la mezcla y el residuo se lava con 2 porciones de 5 mL de CH₂Cl₂. La solución se evapora hasta que el producto empieza a cristalizar (aprox. 7.5 mL). La solución caliente se añade a 20 mL de hexano frío y así se obtiene un precipitado blanco finamente dividido. Se filtra el

²⁰ G. W. Parshall, *Inorg. Synth.*, **1974**, *15*, 59.

²¹ D. Drew, J. Rdoyle, *Inorg. Synth.*, **1972**, *13*, 47.

precipitado mediante un filtro de placa porosa y se lava con 2 o 3 mL de hexano. Se obtienen 0.25 g del producto deseado (rendimiento 80 %).

^1H -RMN: 250MHz, CDCl_3 , δ (ppm), J(Hz).

5.61 (d, 8H, $J_{\text{Pt-H}} = 65$, H olefinicos); 7.29 (H, metilénicos).

Análisis elemental: Experimental: C, 25.7 %; H, 3.41 %; calculado: C, 25.7 %; H, 3.23 %.

5.6.2-Síntesis de los complejos de platino (II) con los ligandos [5], [6], [13] y [14]

La síntesis de estos complejos se ha realizado de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía,²² ligeramente modificado. Se adicionan en atmósfera inerte 0.036 g (0.1 mmol) de $[\text{PtCl}_2(\text{cod})]$ en un balón Schlenck y se añaden 10 mL de CH_2Cl_2 previamente destilado sobre CaH_2 . Por otro lado se prepara en otro balón Schlenck y bajo las mismas condiciones de atmósfera inerte, una solución con 0.11 mmol del difosfito y se le añaden 5 mL de CH_2Cl_2 . Seguidamente se añade con cánula la segunda solución preparada, sobre la primera, y se deja en agitación durante 30 min. Finalmente se evapora el disolvente de la solución incolora y se obtiene un sólido blanco que se lava con 2 x 5mL de eter dietílico seco. Los productos se obtienen como sólidos microcristalinos blancos, pero no fue posible obtener cristales de calidad suficiente para difracción de rayos X de monocristal.

Los datos espectroscópicos han sido discutidos en el apartado de la discusión de resultados.

5.7 - SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS DE RUTENIO (0) CON LOS LIGANDOS [5], [6], [13] y [14]

Se introducen en un balón Schlenck en atmósfera inerte, 0.1 g (0.16 mmol) de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ y 4.7 mmol del difosfito correspondiente. Se añaden 5 mL de tolueno seco. La solución en este punto es de color naranja debido al $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$. Se deja refluir durante 24 horas hasta obtener un cambio de coloración de anaranjada a amarillo. Llegado a este punto se deja enfriar la solución y se filtra el precipitado. No fue posible obtener cristales de estos productos.

Los datos espectroscópicos han sido discutidos en el apartado de la discusión de resultados.

5.8 - SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS DE IRIDIO (I)

5.8.1-Síntesis de $[\text{Ir}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{cod})_2]$

Para la síntesis de este complejo se ha seguido la bibliografía²³ pero con alguna modificación. Se refluje durante 9 horas una mezcla formada por 4 mL de H_2O , 10 mL (0.171

²² S. Naili, I. Suisse, A. Mortreux, F. Agbossou-Niedercorn, G. Nowogrocki, *J. Org. Chem.*, **2001**, 628, 114 .

²³ G. Winkhaus, H. Siger, *Chem. Ber.*, **1966**, 99, 3610.

mol) de etanol (ambos previamente desgasados), 1 mL (8.13 mmol) de 1,5-C₈H₁₂, una punta de espátula de hidroquinona y 1 g (2.26 mmol) IrCl₃ en un balón schlenk de 100 mL. Se forma así un precipitado anaranjado o rojizo, se enfría la mezcla 0 °C, se filtra bajo nitrógeno y se lava con metanol, agua y acetona también a 0 °C. Así se obtienen 0.8 g del complejo deseado con un rendimiento del 75 %.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.52 (m, 8H, CHH', endo); 2.24 (m, 8H, CHH', exo); 4.23 (s, 8H, CH).

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

31.8 (CH₂); 62.2 (CH).

5.8.2-Síntesis de [Ir₂(μ-OMe)₂(cod)₂]

La síntesis de este complejo se ha realizado siguiendo la bibliografía²⁴ pero con alguna modificación. A una solución de 200 mg (0.298 mmol) de [Ir₂(μ-Cl)₂(cod)₂] en 10 mL de metanol se le añaden 3.12 mL (0.596 mmol) de una solución 0,191 M de NaOH en metanol. Inmediatamente empieza a precipitar un sólido amarillo, pero se deja la mezcla en agitación durante 30 min. Seguidamente se evapora el disolvente y se lava tres veces con 5 mL de H₂O y se deja secar al vacío. Se obtienen 177 mg del complejo deseado con un rendimiento del 91 %.

¹H-RMN: 250MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

1.60 (m, 8H, CHH', endo); 2.31 (m, 8H, CHH', exo); 3.10 (s, 6H, OCH₃); 4.28 (s, 8H, CH).

¹³C-RMN: 63MHz, CDCl₃, δ(ppm), J(Hz).

31.8 (CH₂); 63.1 (CH).

5.8.3-Síntesis de complejos de iridio (I) con los ligandos (S)-Me₄ftabinfos [5] y (R)-Ftabinfos [6]

Se ha introducido en un reactor de alta presión, 12 mg de [Ir₂(μ-OMe)₂(cod)₂] y 43.44 mg del ligando [6] o bien 44.9 mg del ligando [5], (relación 1:1.25) disueltos en 5mL de tolueno seco y desgasado. Se deja reaccionar durante dos horas a 60 °C y 30 bar de presión de CO/H₂ en relación 1:1. Posteriormente se vacía la solución en un schlenk con un septum incorporado, que deja pasar parte de la mezcla de gas, se sella y se deja en el congelador a -30 °C, así se obtiene un sólido amarillo que se analiza mediante RMN.

Los datos espectroscópicos han sido discutidos en el apartado de la discusión de resultados.

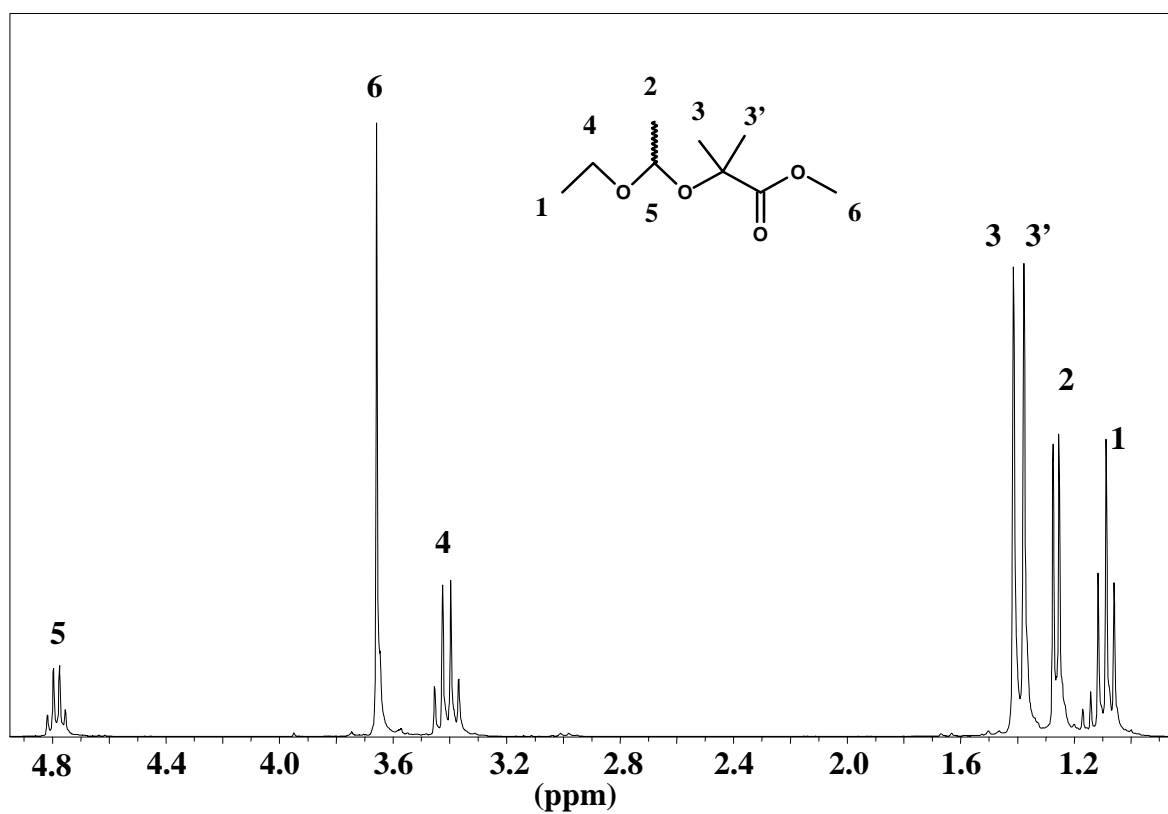
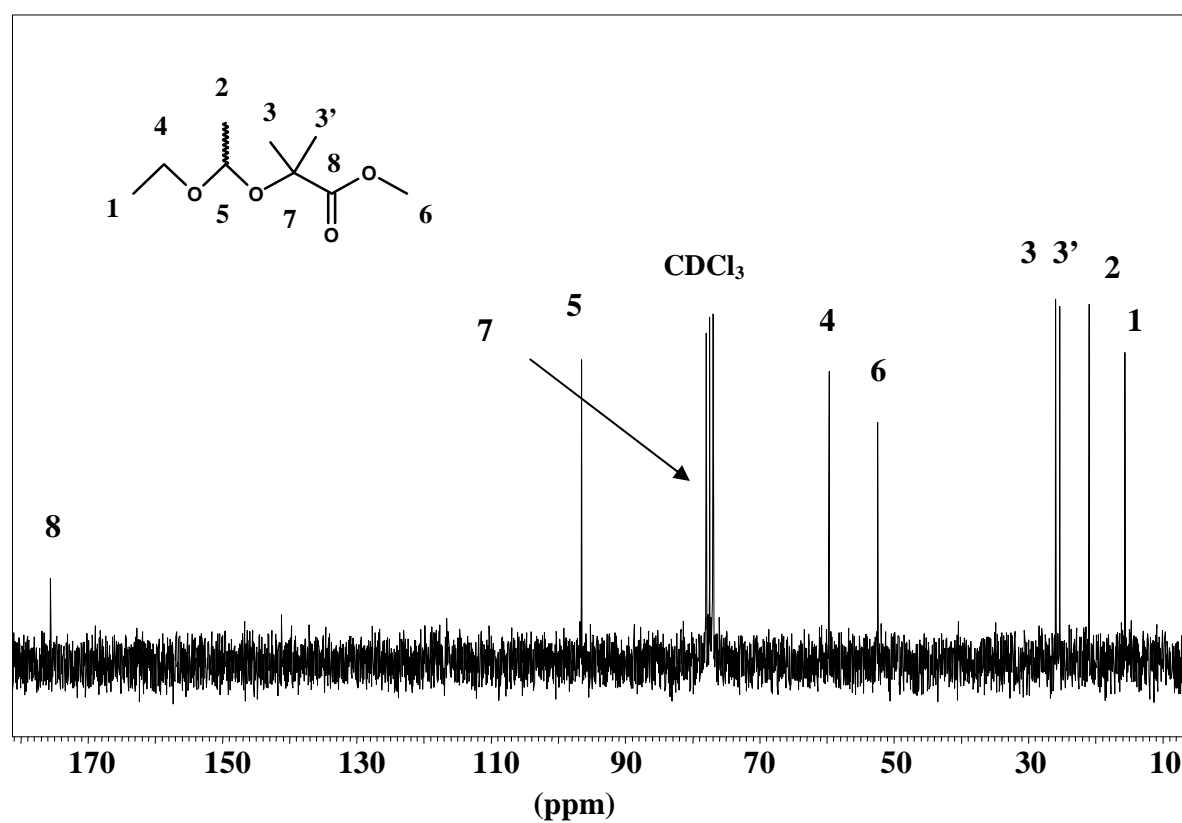
²⁴ R. Usón, L.A. Oro, J.A. Cabeza, *Inorg. Synth.*, **1985**, 23, 126.

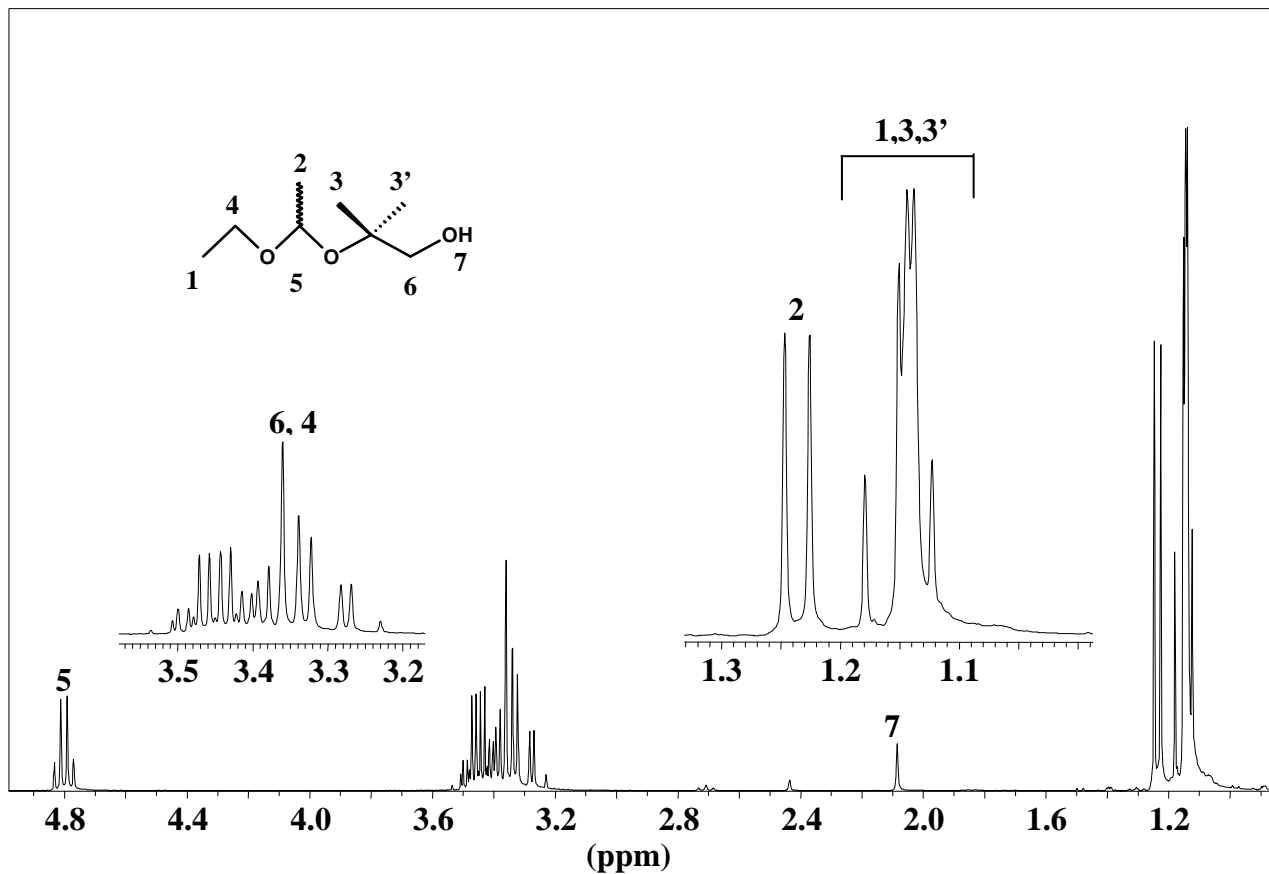
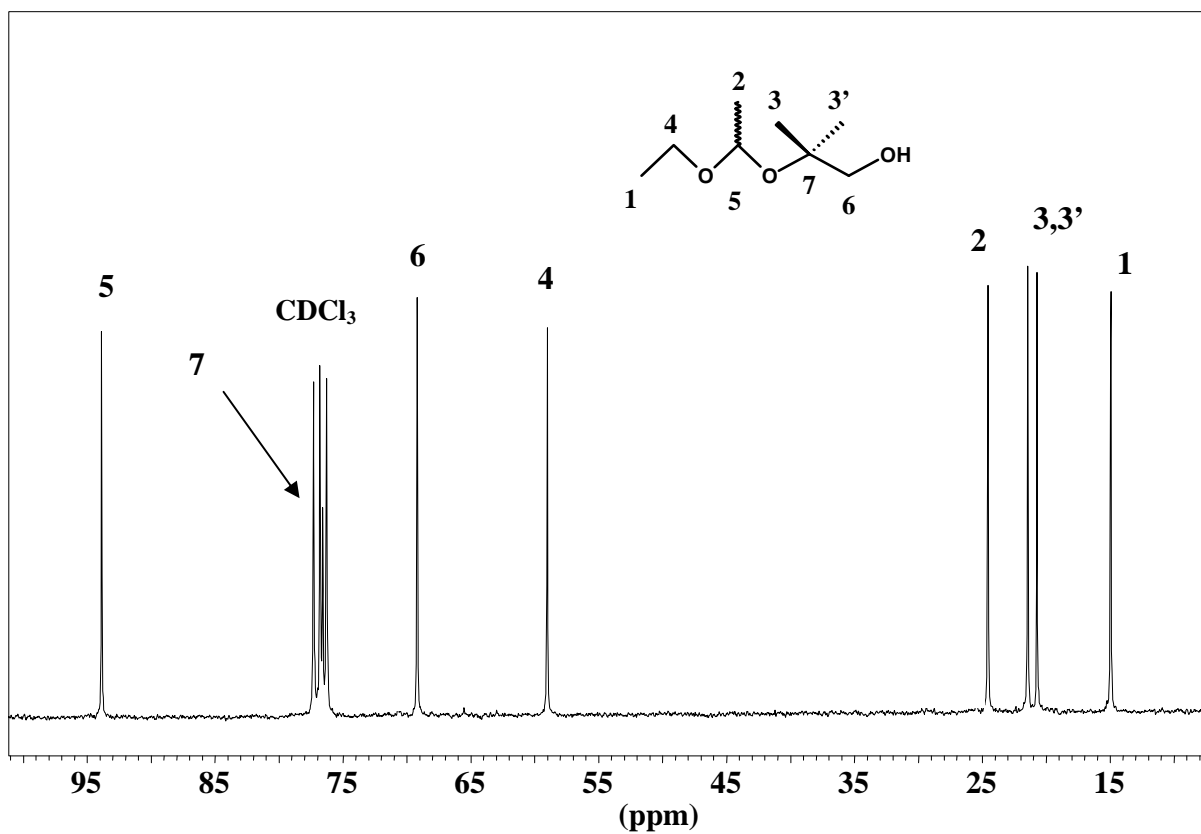
ANNEXO

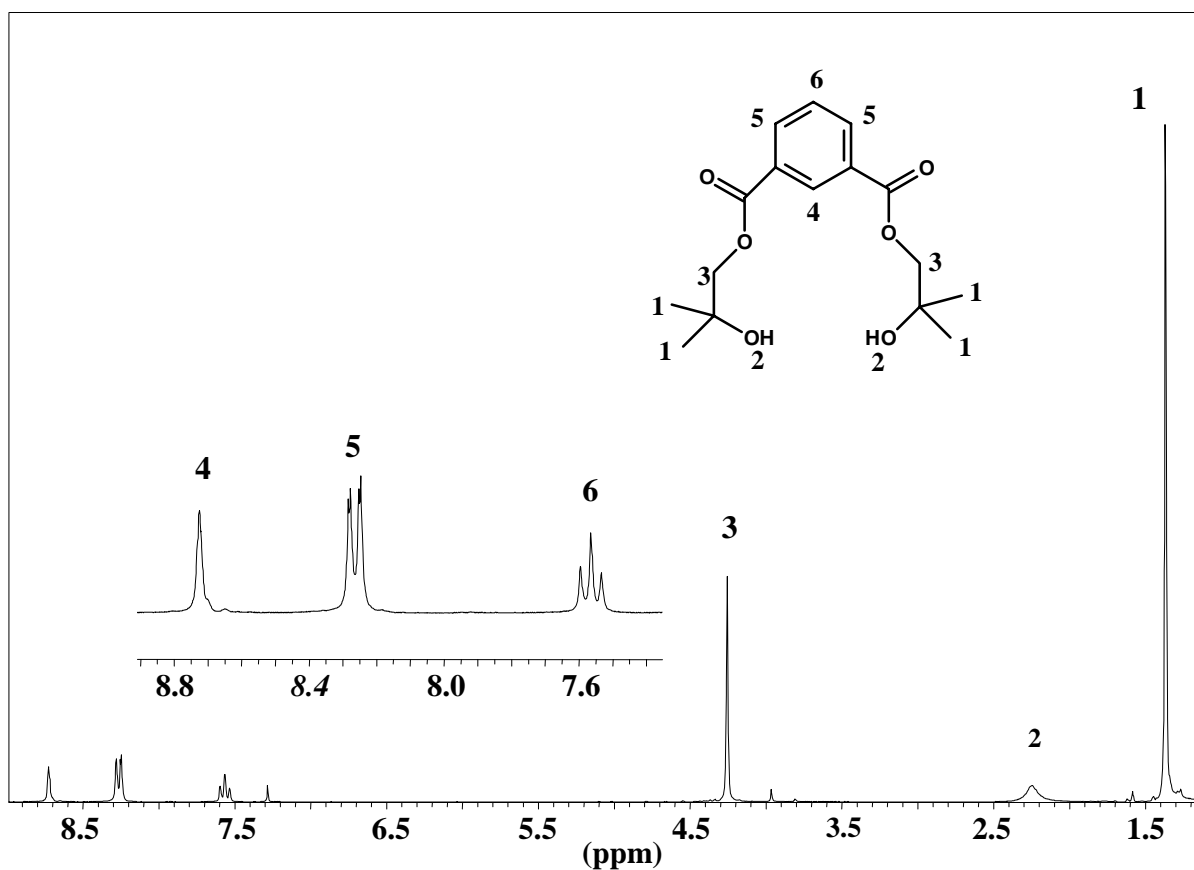
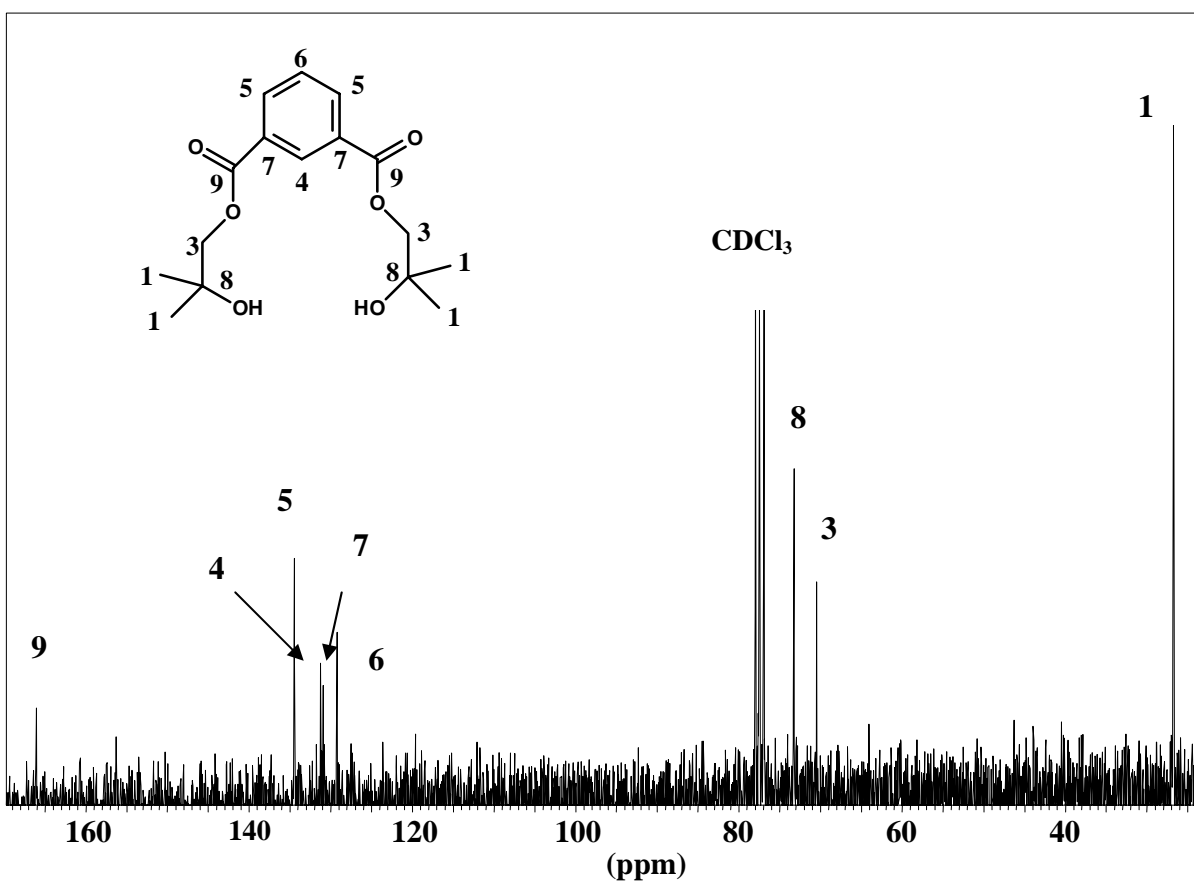
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [2].....	177
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [2].....	177
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [3].....	178
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [3].....	178
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [4].....	179
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [4].....	179
- Espectro de RMN de dept del compuesto [4].....	180
- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [5].....	180
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [5].....	181
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [5].....	181
- Ampliación de la zona aromática de RMN de ^{13}C del compuesto [5]	182
- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [6].....	182
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [6].....	183
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [6].....	183
- Ampliación de la zona aromática de RMN de ^{13}C del compuesto [6]	184
- Espectro de RMN de ^1H de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [8].....	184
- Espectro de RMN de ^{13}C de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [8].....	185
- Espectro de RMN dept de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [8].....	185
- Espectro de RMN de ^1H de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [9].....	186
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [10].....	186
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [10].....	187
- Espectro de RMN dept del compuesto [10].....	187
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [11].....	188
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [11].....	188
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [12].....	189
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [12].....	189
- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [13].....	190
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [13].....	190
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [13].....	191
- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [14].....	191
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [14].....	192
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [14].....	192

- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [15] y [16].....	193
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [15] y [16].....	193
- Espectro de RMN de ^1H de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [21].....	194
- Espectro de RMN de ^{13}C de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [21].....	194
- Espectro de RMN dept de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [21].....	195
- Espectro de RMN de ^1H de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [22].....	195
- Espectro de RMN de ^{13}C de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [22].....	196
- Espectro de RMN dept de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [22].....	196
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [23].....	197
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [23].....	197
- Espectro de RMN dept del compuesto [23].....	198
- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [24].....	198
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [24].....	199
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [24].....	199
- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [25].....	200
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [25].....	200
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [25].....	201
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [26].....	201
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [26].....	202
- Espectro de RMN dept del compuesto [26].....	202
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [27].....	203
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [27].....	203
- Espectro de RMN dept del compuesto [27].....	204
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [31].....	204
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [31].....	205
- Espectro de RMN dept del compuesto [31].....	205
- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [32].....	206
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [32].....	206
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [32].....	207
- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [33].....	207
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [33].....	208
- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [34].....	208
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [34].....	209

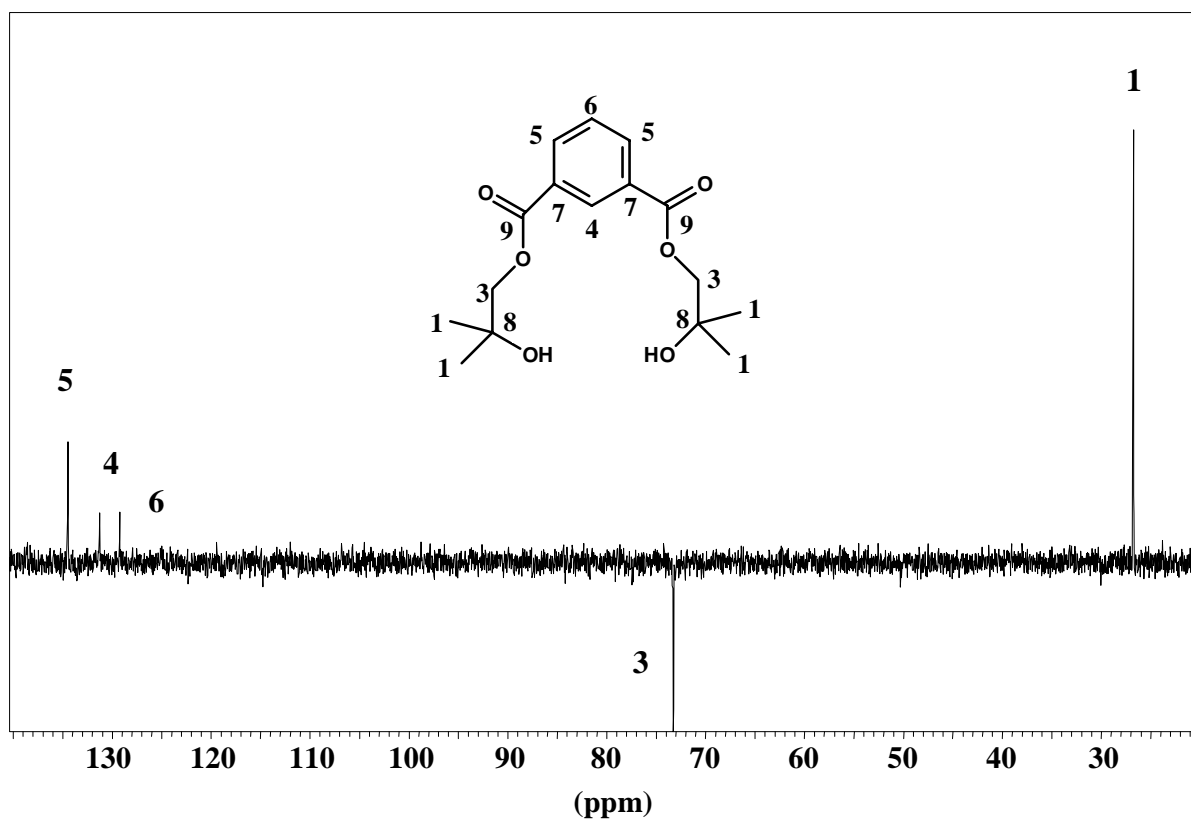
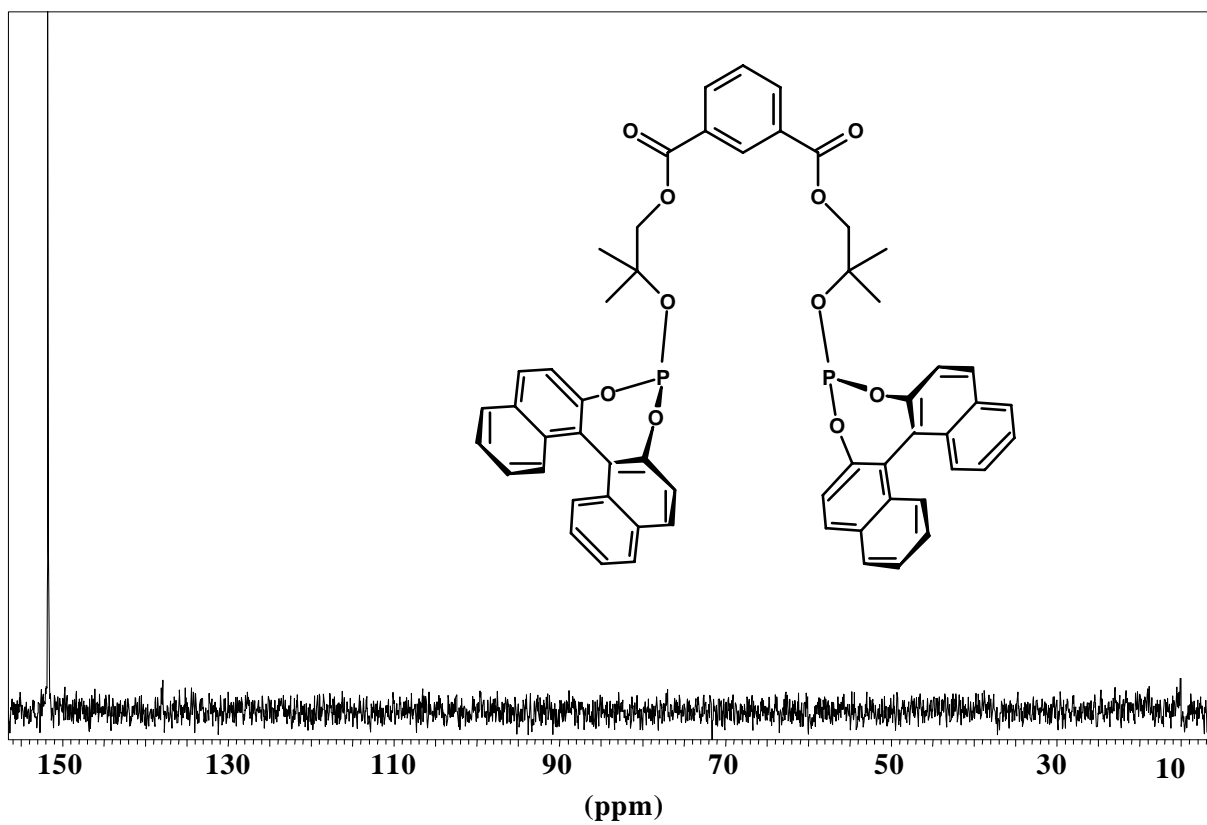
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [34].....	209
- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [41].....	210
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [41].....	210
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [41].....	211
- Ampliación de la zona aromática de RMN de ^{13}C del compuesto [41]	211
- Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [42].....	212
- Espectro de RMN de ^1H del compuesto [42].....	212
- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [42].....	213
- Ampliación de la zona aromática de RMN de ^{13}C del compuesto [42]	213
- Espectro de RMN de ^1H del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanoico.....	214
- Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanoico.....	214
- Espectro de masas del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanoico.....	215
- Espectro de RMN de ^1H del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanoico.....	215
- Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanoico.....	216
- Espectro de masas del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanoico.....	216
- Espectro de RMN de ^1H del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-4-butanoico.....	217
- Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-4-butanoico.....	217
- Espectro de masas del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-4-butanoico.....	218
- Espectro RMN de ^1H del ácido 1-(3-metoxifenil)-2-butanoico.....	218
- Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3-metoxifenil)-2-butanoico.....	219
- Espectro de masas del ácido 1-(3-metoxifenil)-2-butanoico.....	219
- Espectro RMN de ^1H del ácido 1-(3-metoxifenil)-3-butanoico.....	220
- Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3-metoxifenil)-3-butanoico.....	220
- Espectro de masas del ácido 1-(3-metoxifenil)-3-butanoico.....	221
- Espectro RMN de ^1H del ácido 1-(3-metoxifenil)-4-butanoico.....	221
- Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3-metoxifenil)-4-butanoico.....	222
- Espectro de masas del ácido 1-(3-metoxifenil)-4-butanoico.....	222

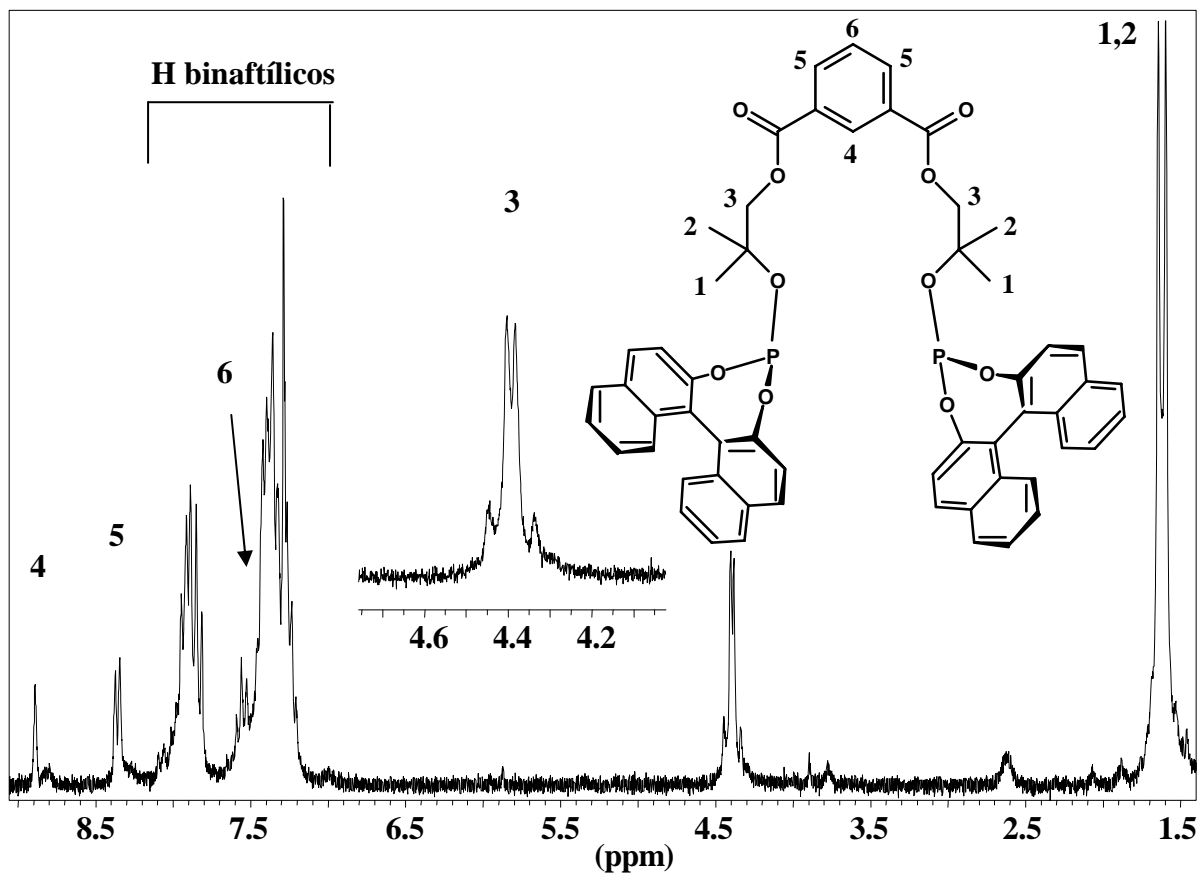
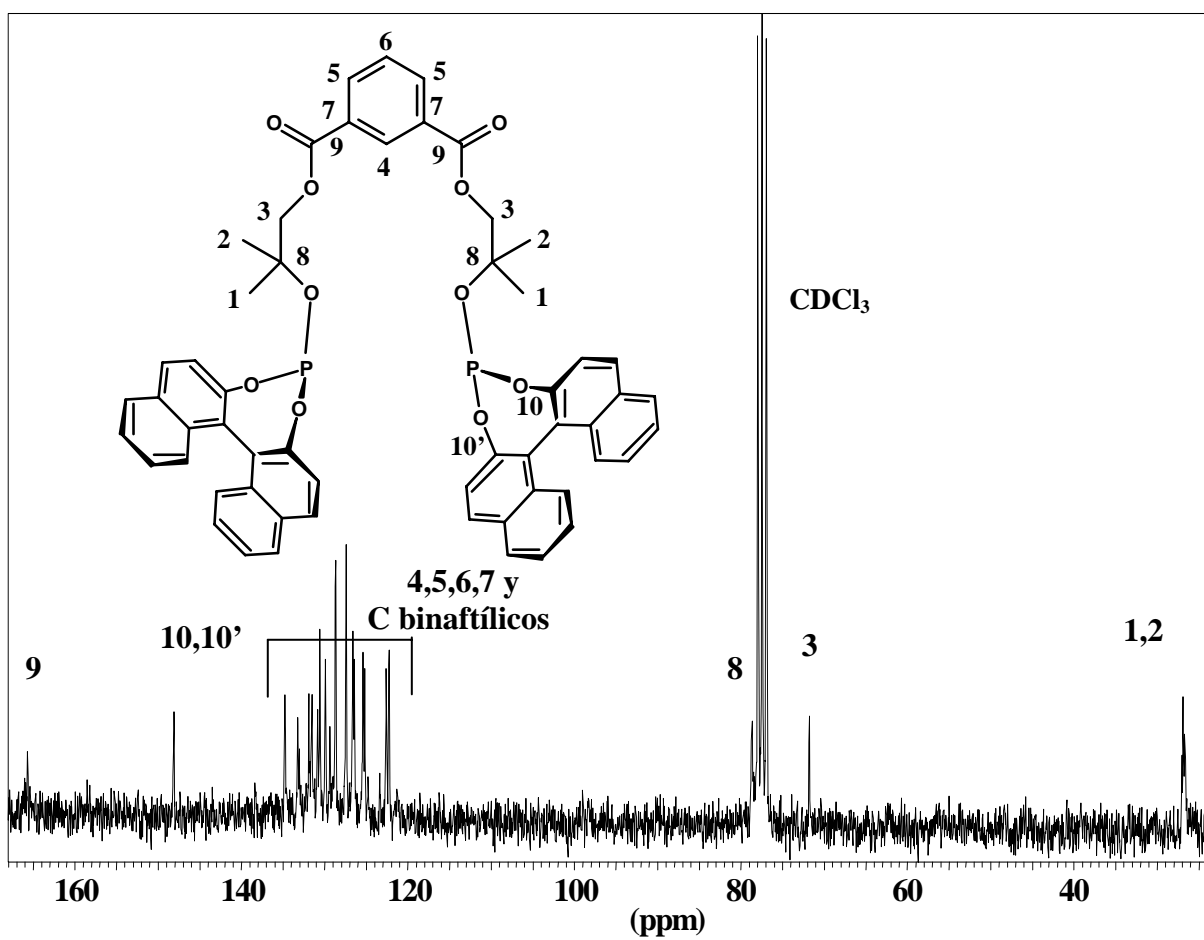
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [2]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [2]

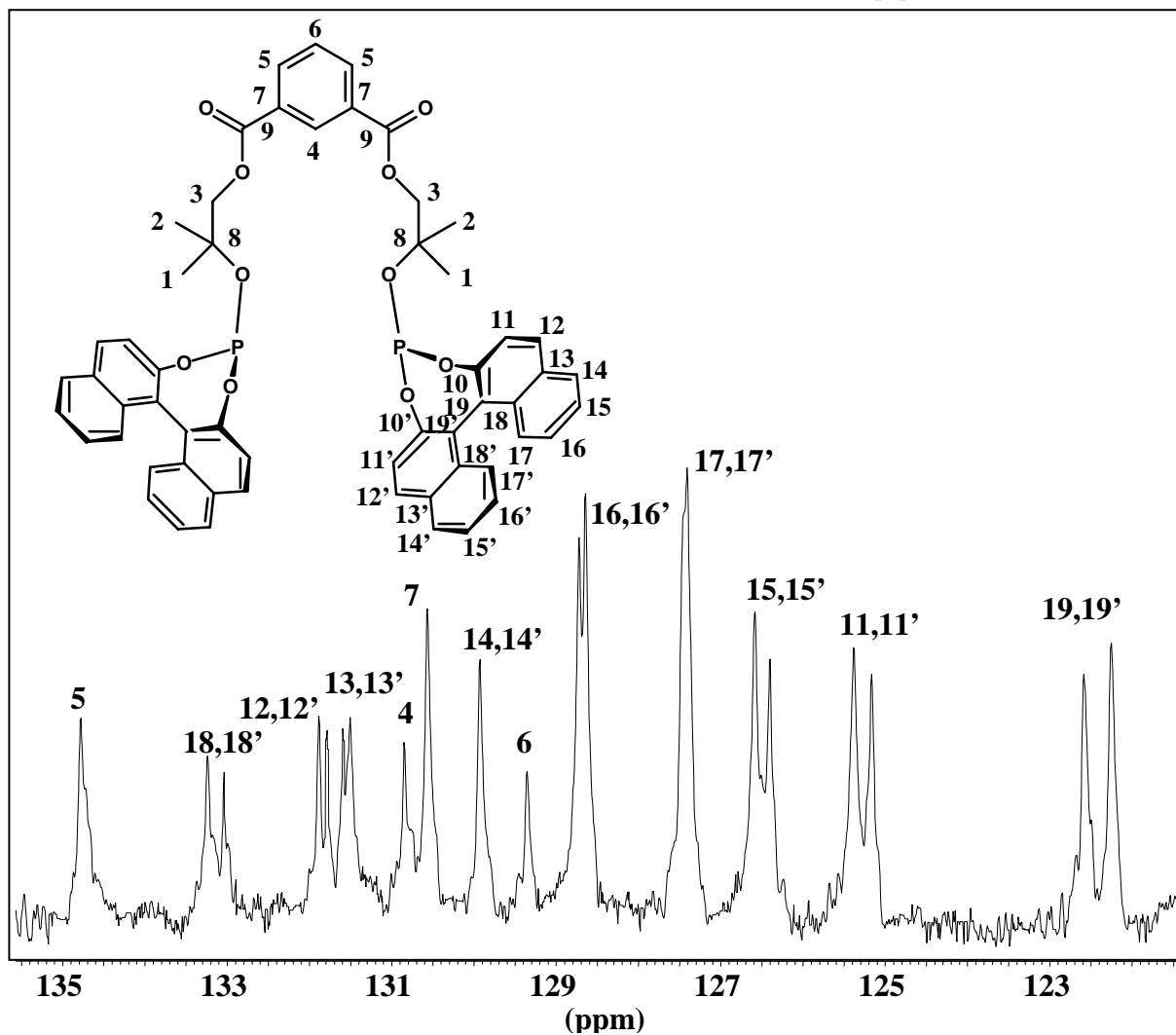
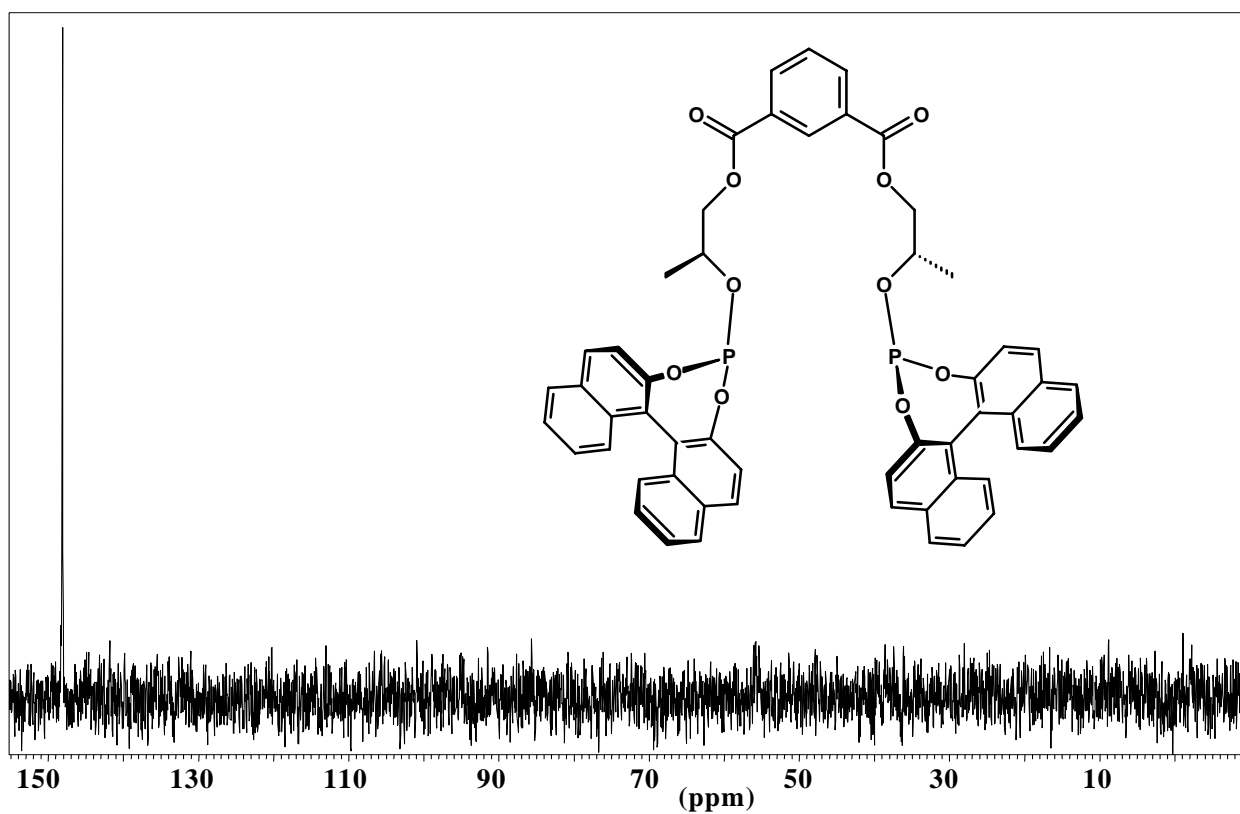
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [3]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [3]

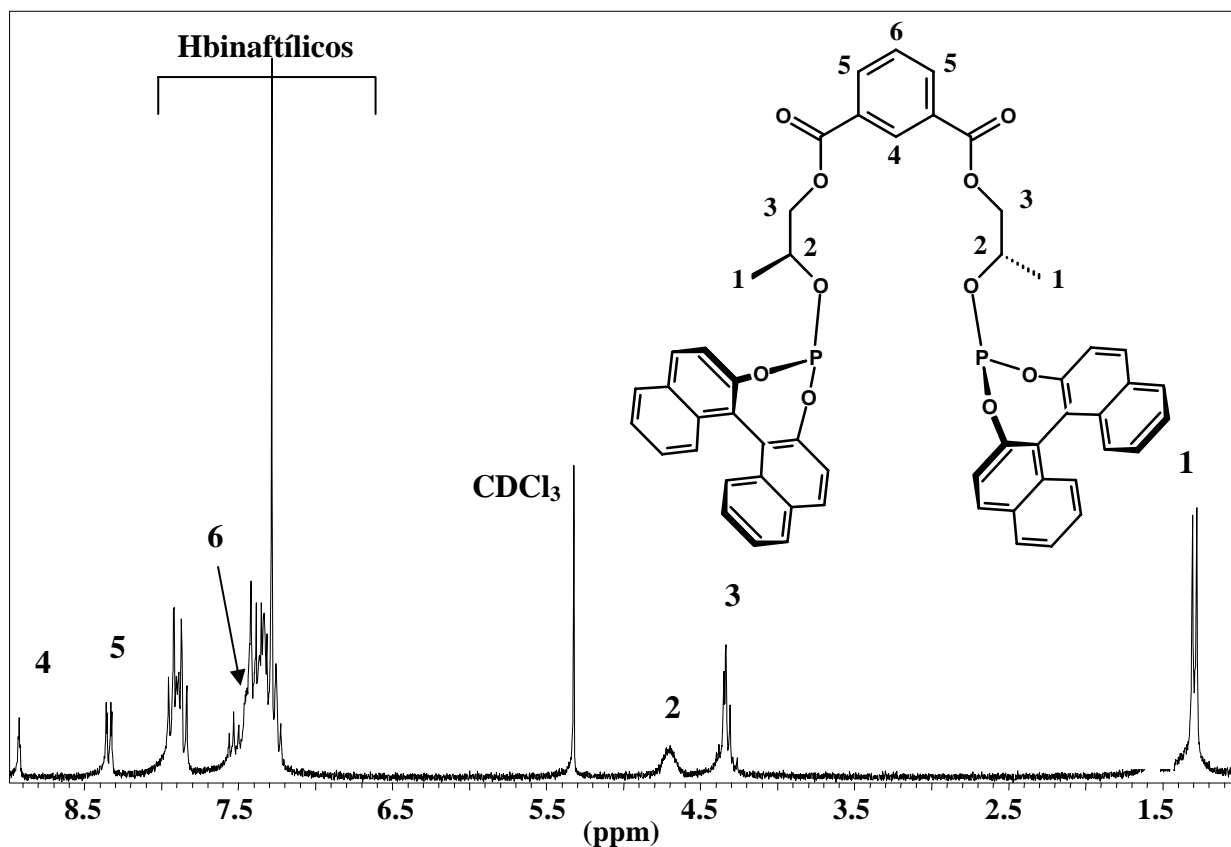
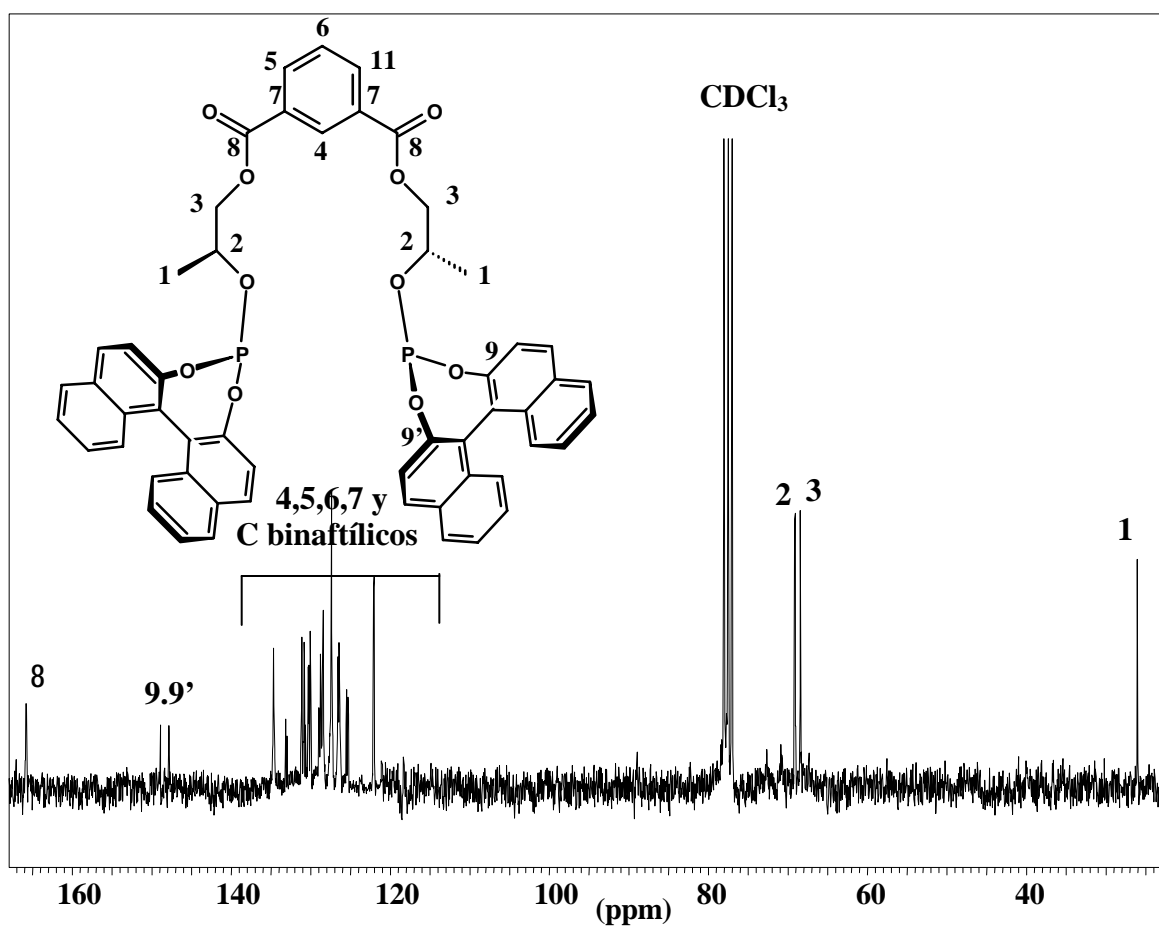
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [4]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [4]

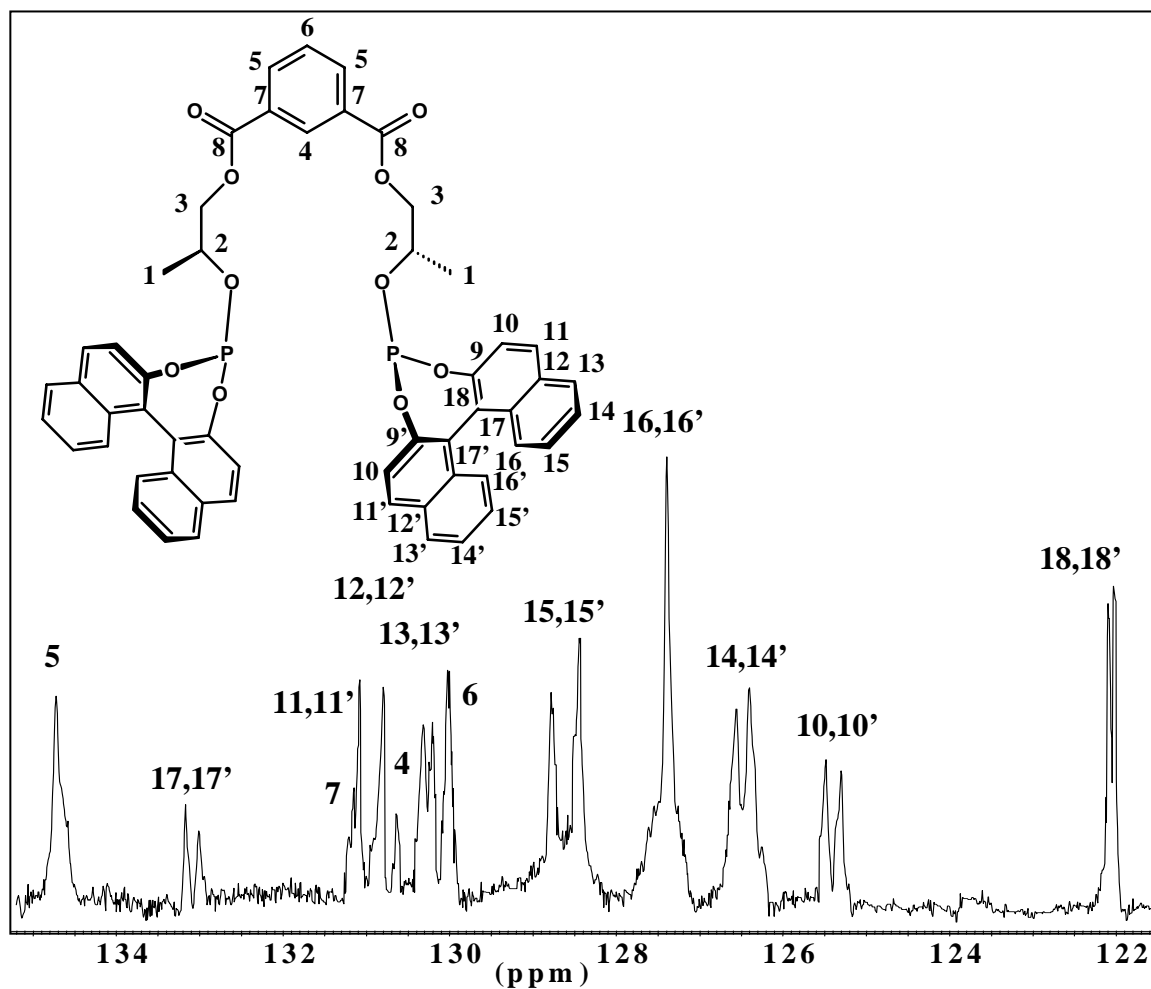
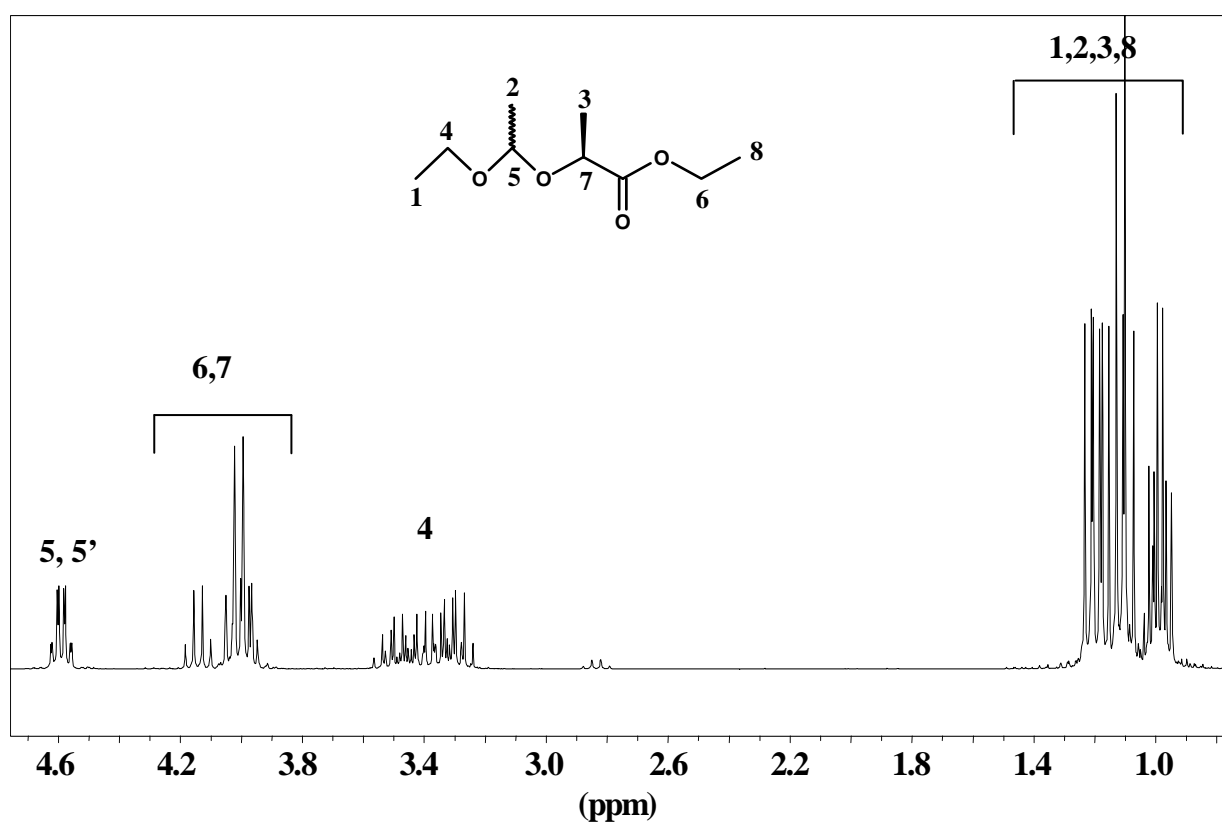
Espectro de RMN dept del compuesto [4]

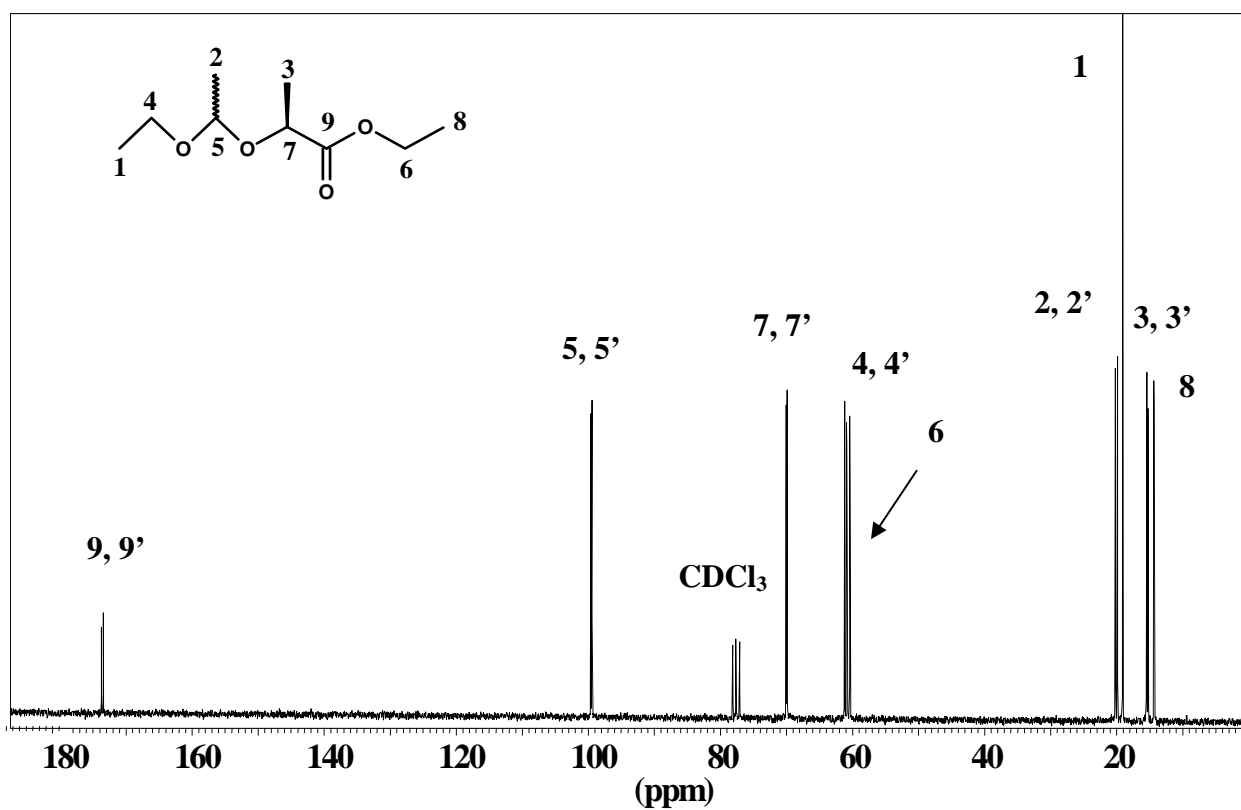
Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [5]

Espectro de RMN de ^1H del compuesto [5]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [5]

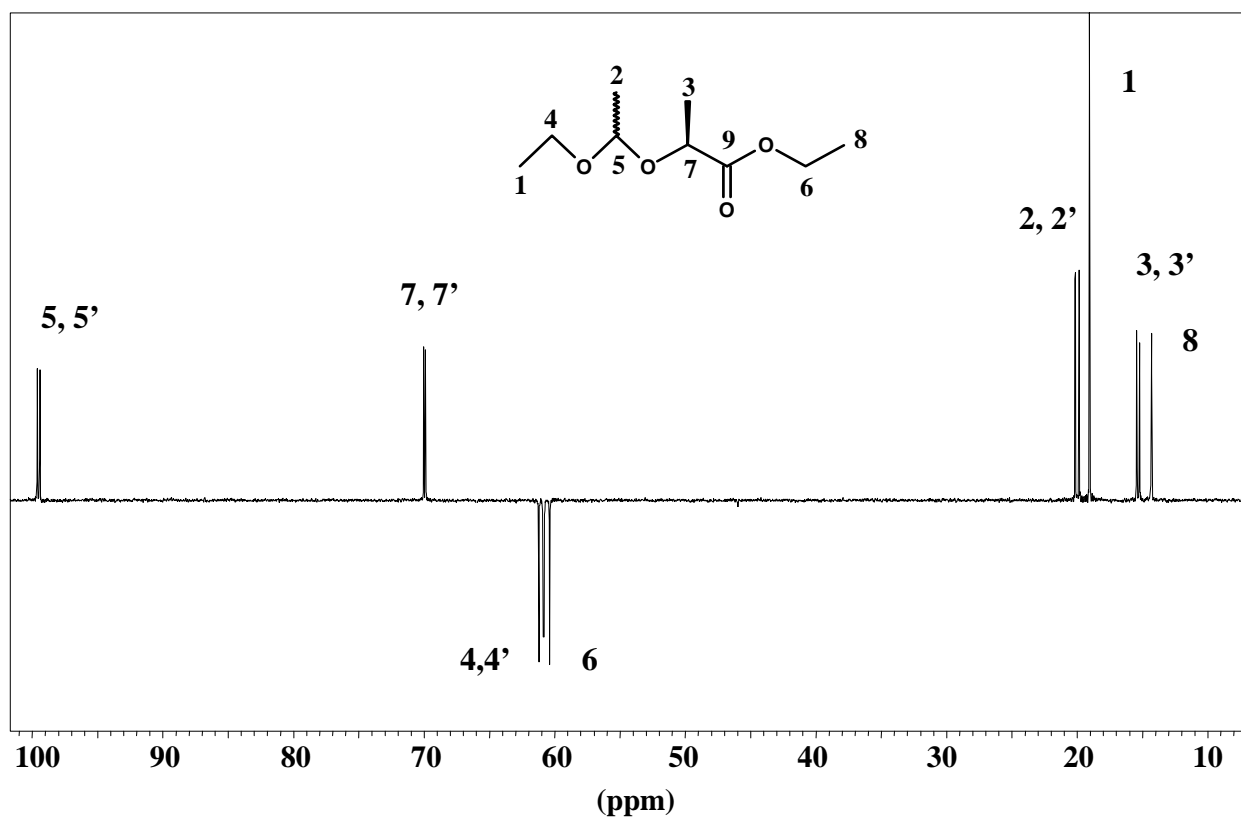
Ampliación de la zona aromática de RMN de ^{13}C del compuesto [5]Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [6]

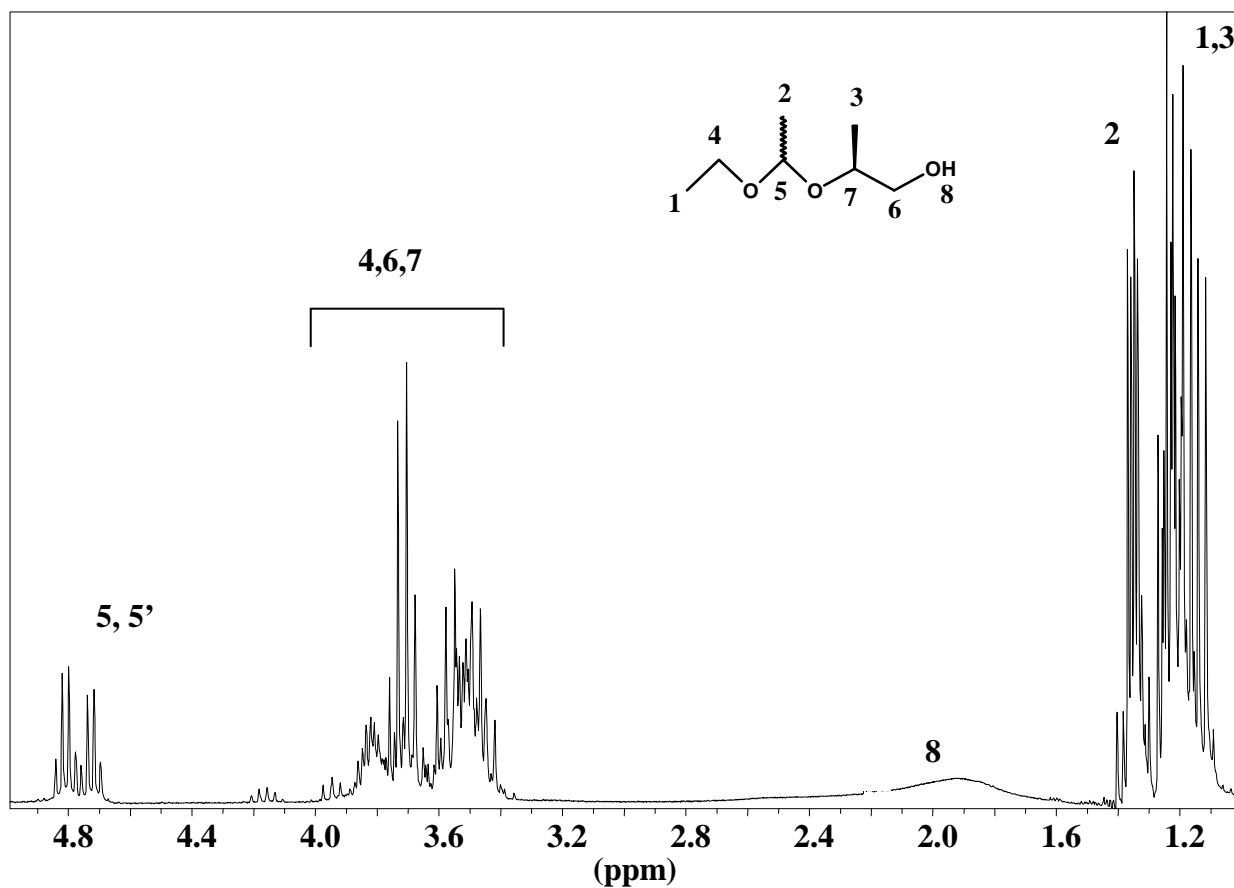
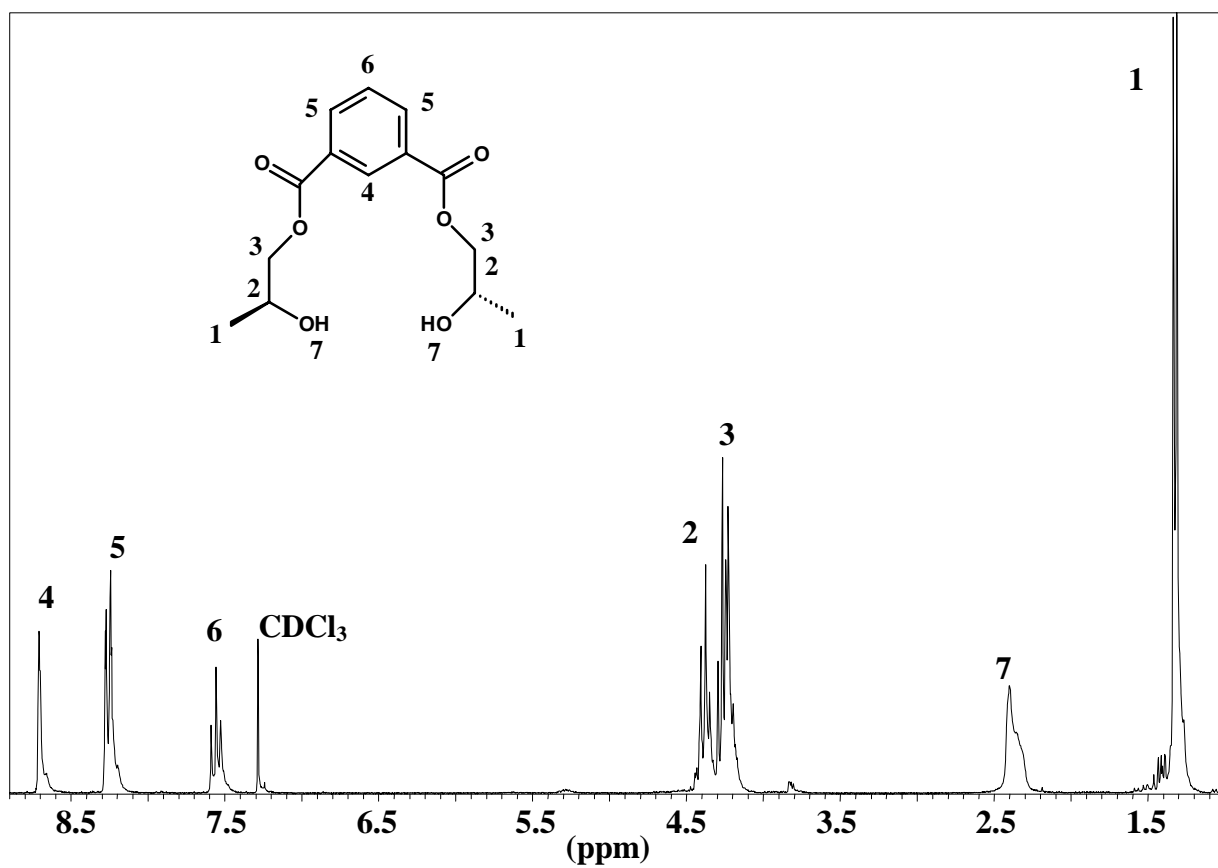
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [6]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [6]

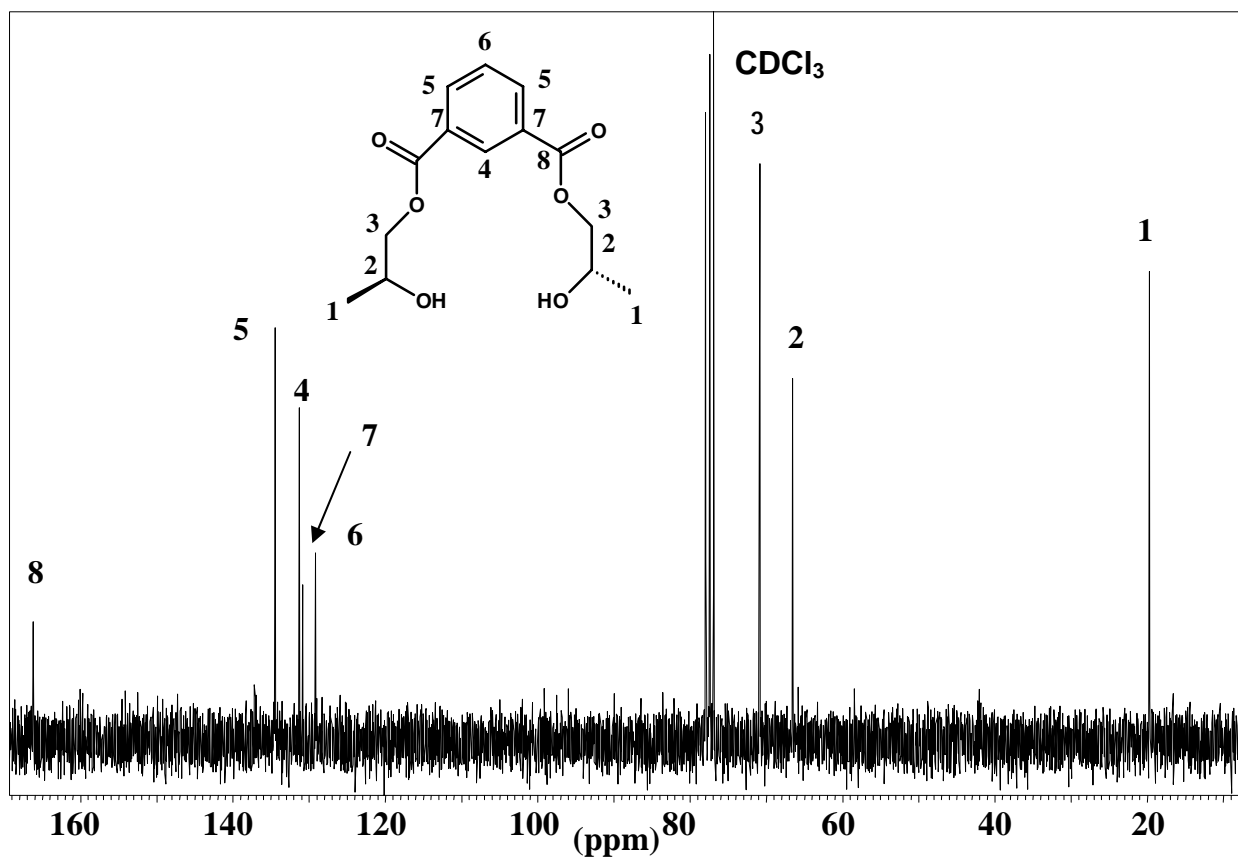
Ampliación de la zona aromática de RMN de ^{13}C del compuesto [6]Espectro de RMN de ^1H de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [8]

Espectro de RMN de ^{13}C de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [8]

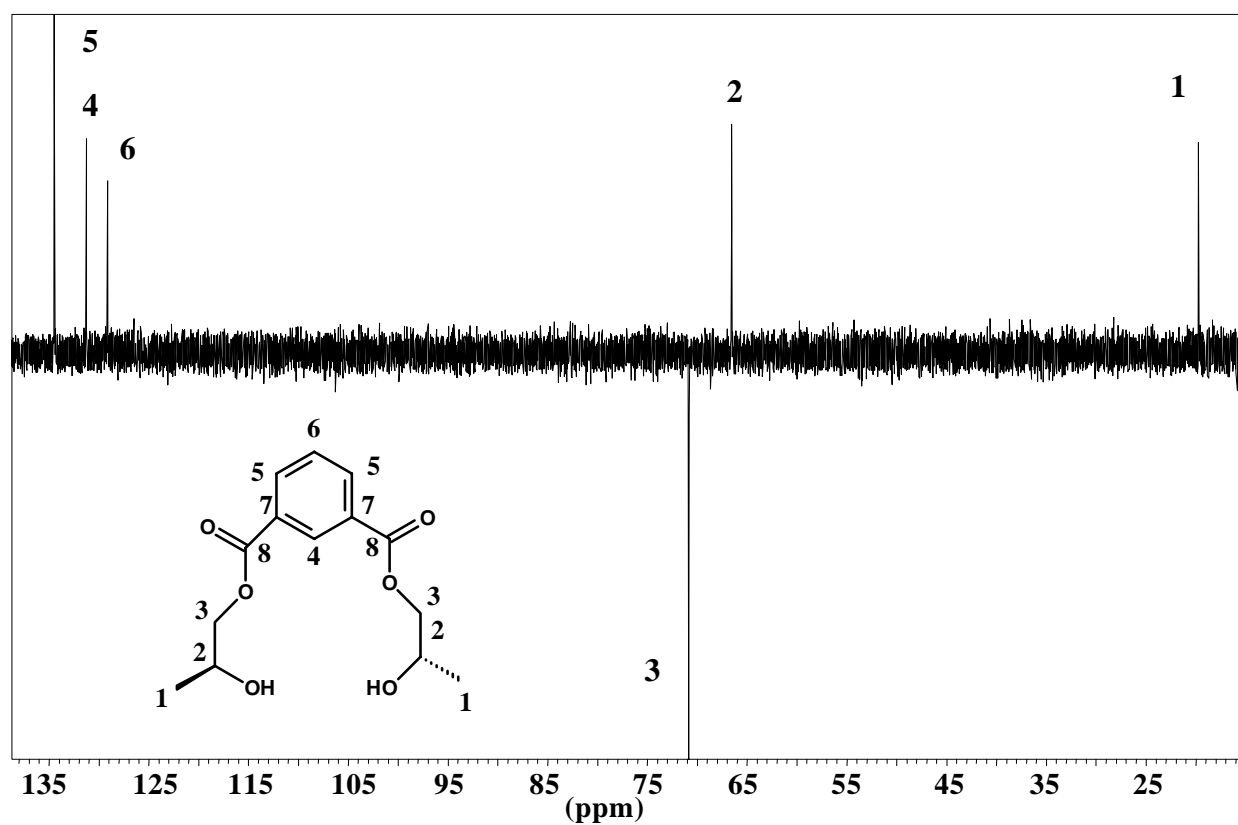
Espectro de RMN dept de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [8]

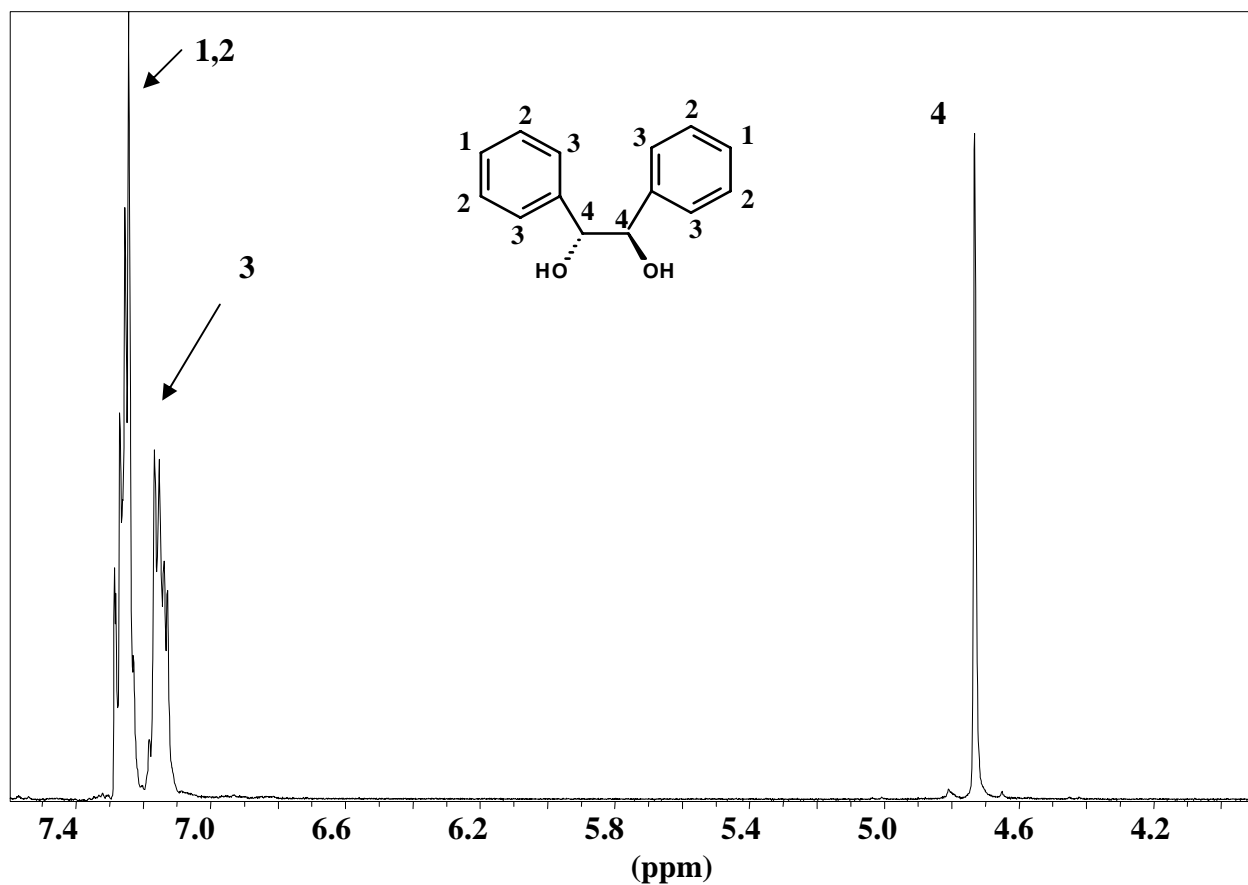
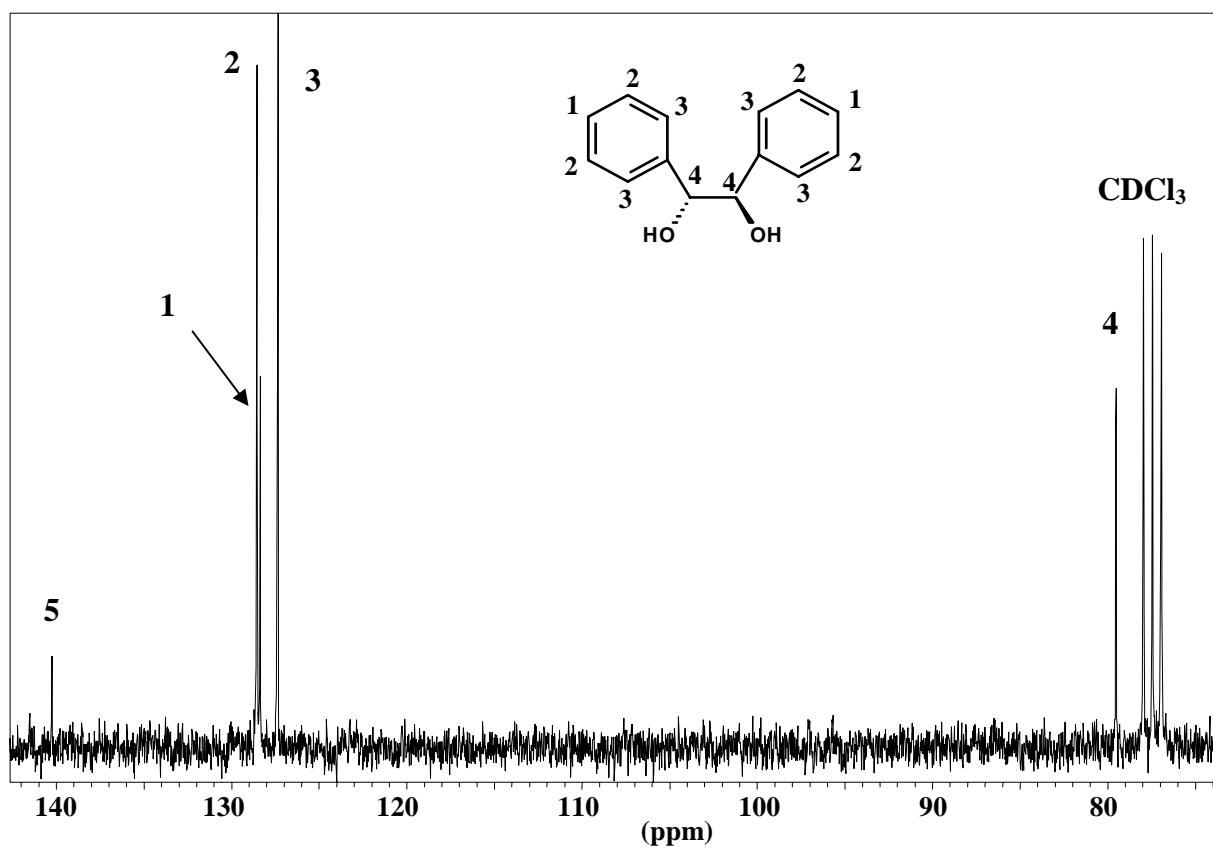


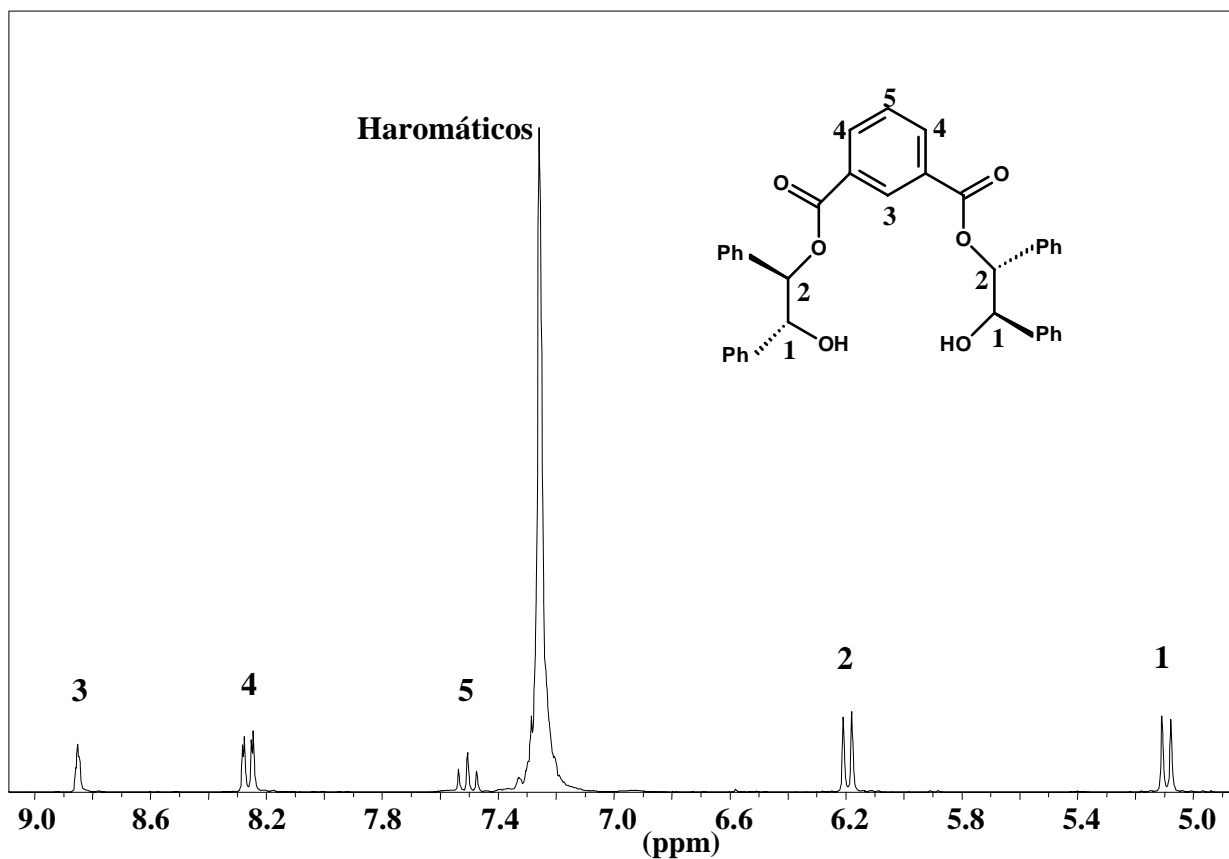
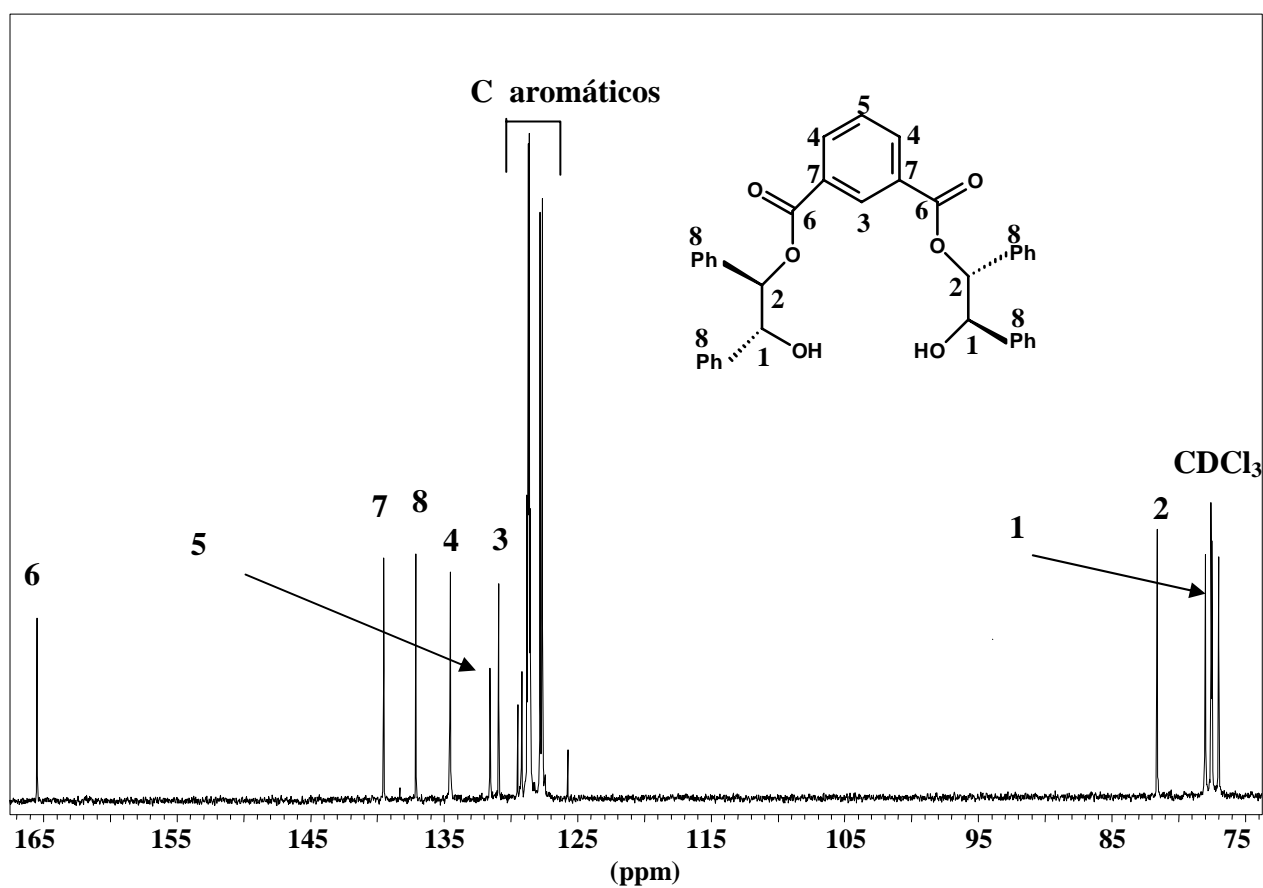
Espectro de RMN de ^1H de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [9]Espectro de RMN de ^1H del compuesto [10]

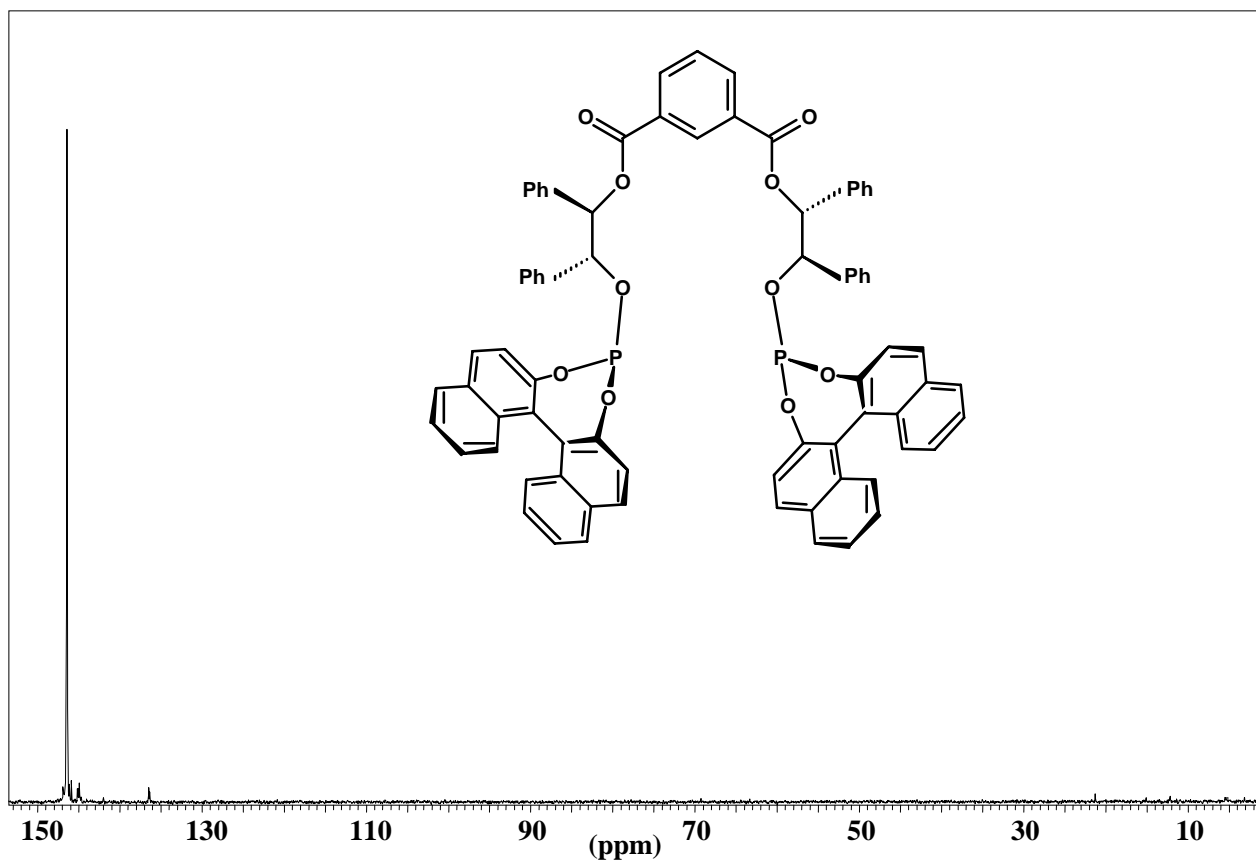
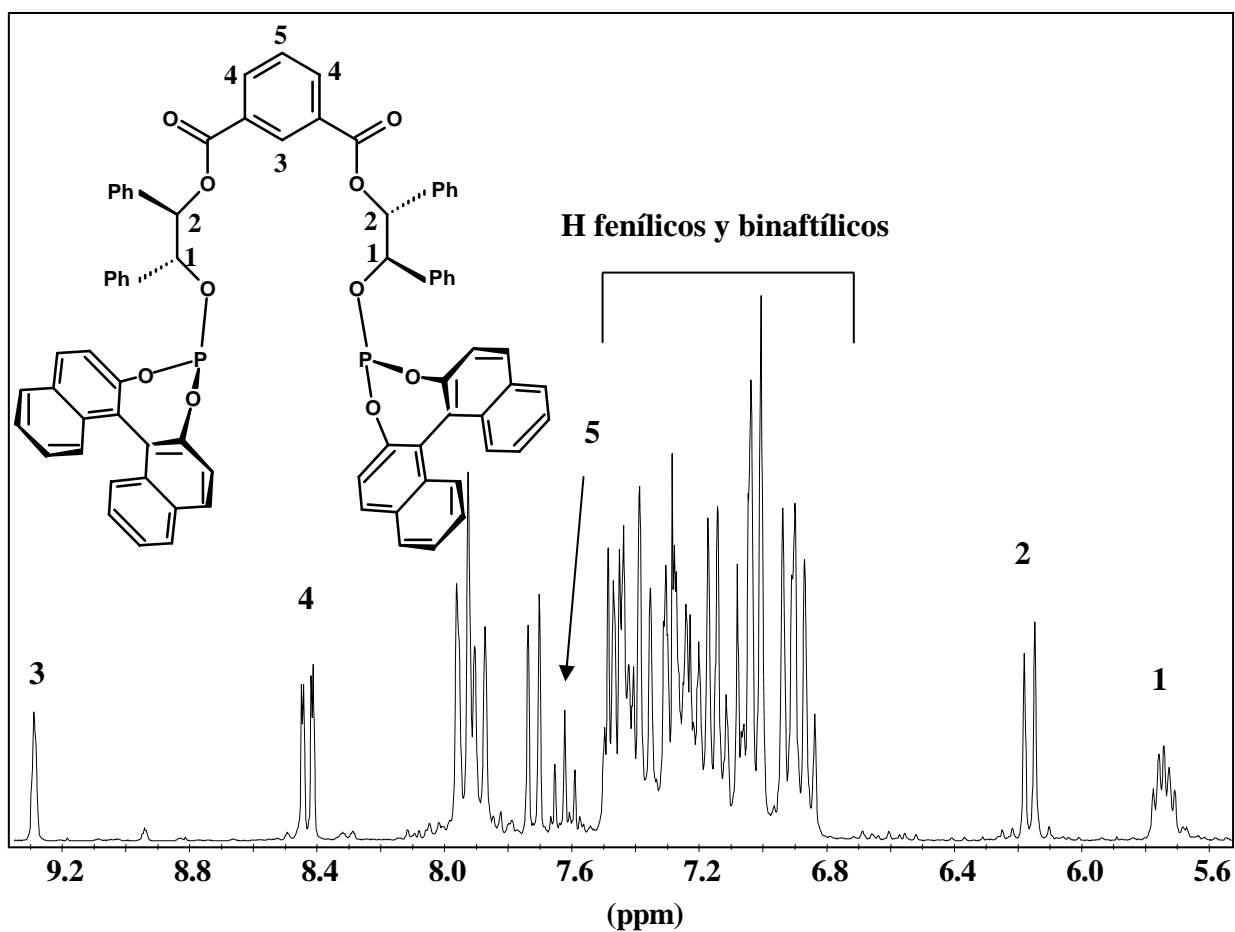
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [10]

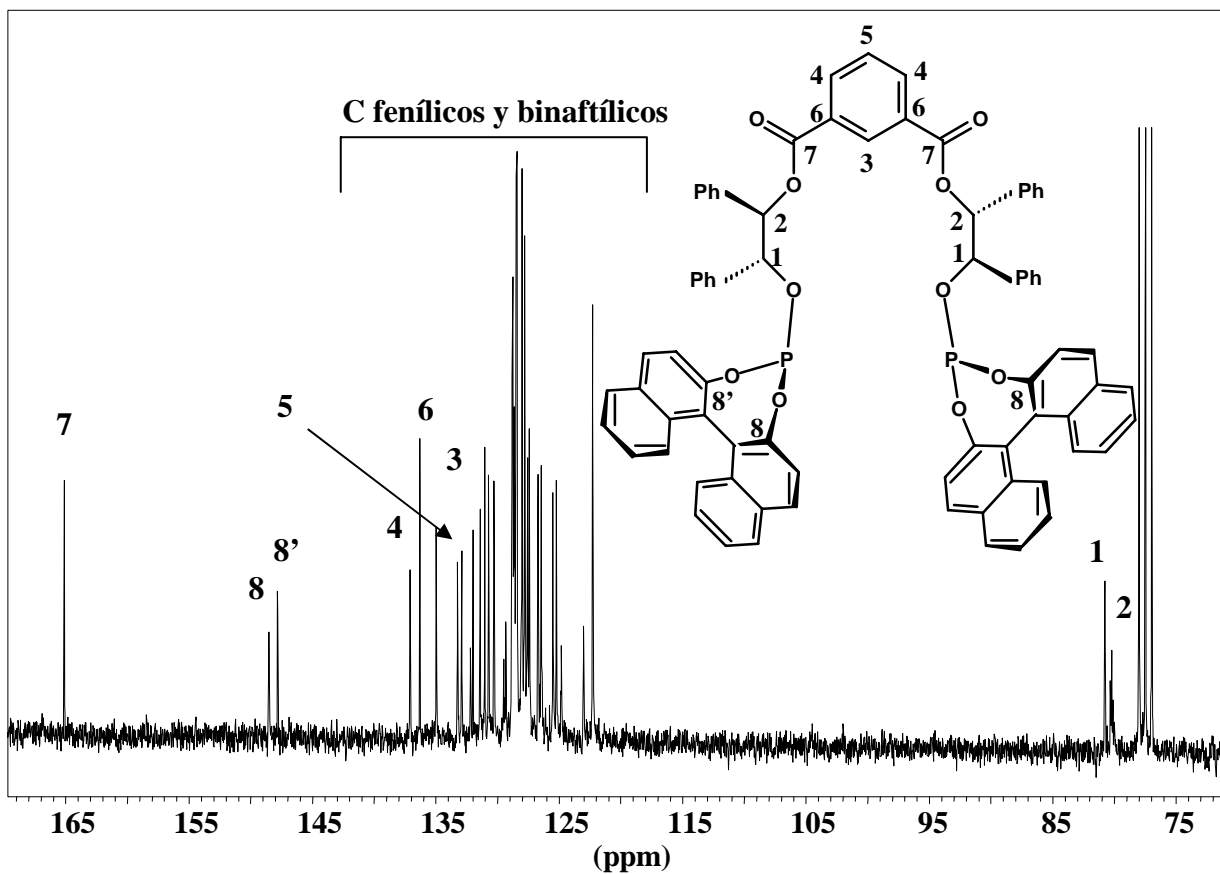
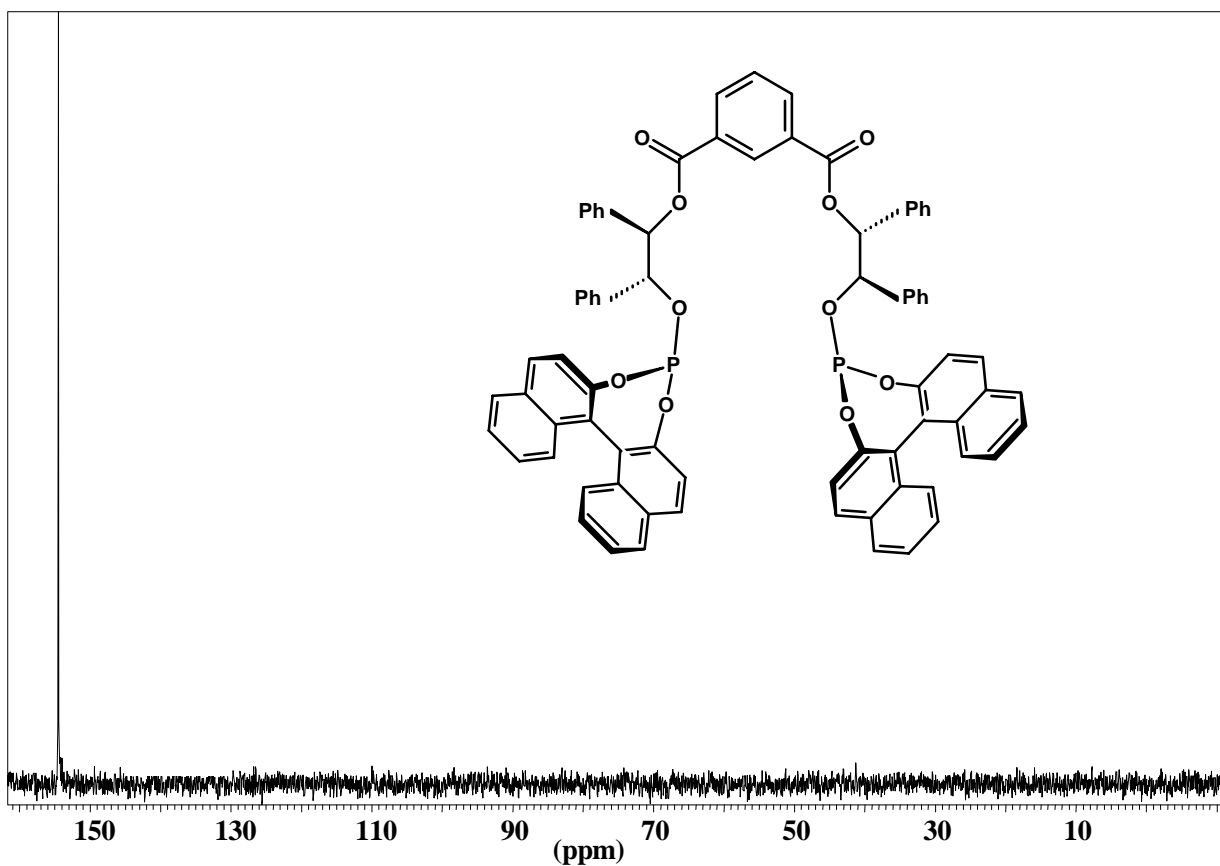
Espectro de RMN dept del compuesto [10]

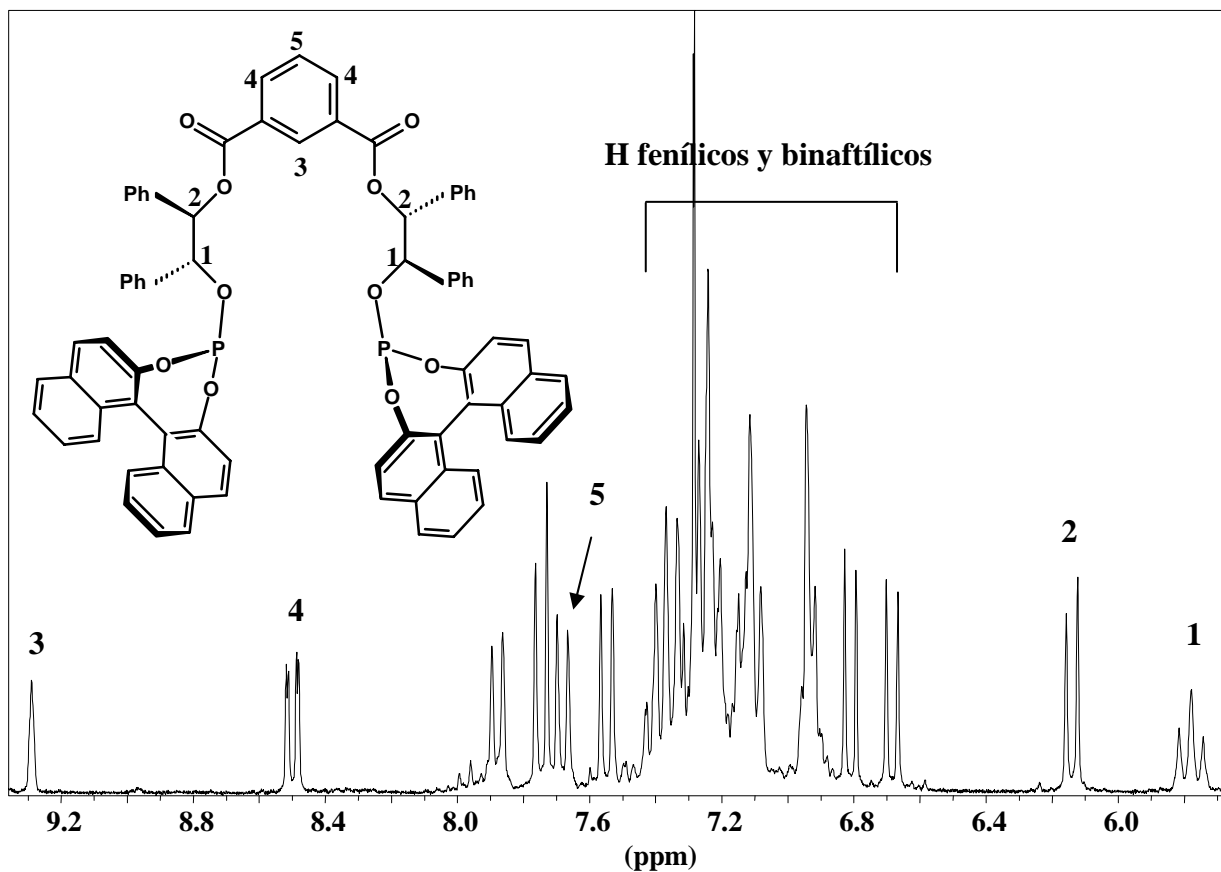
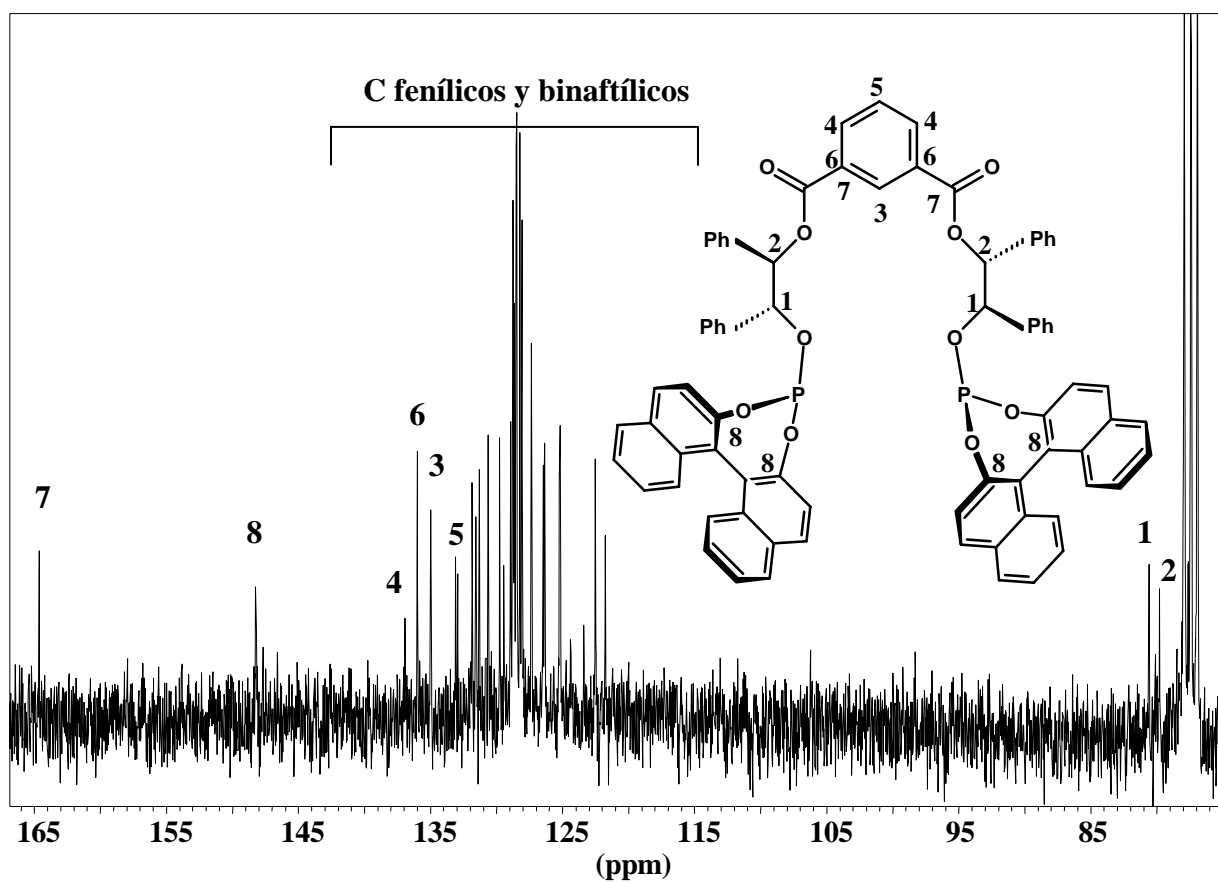


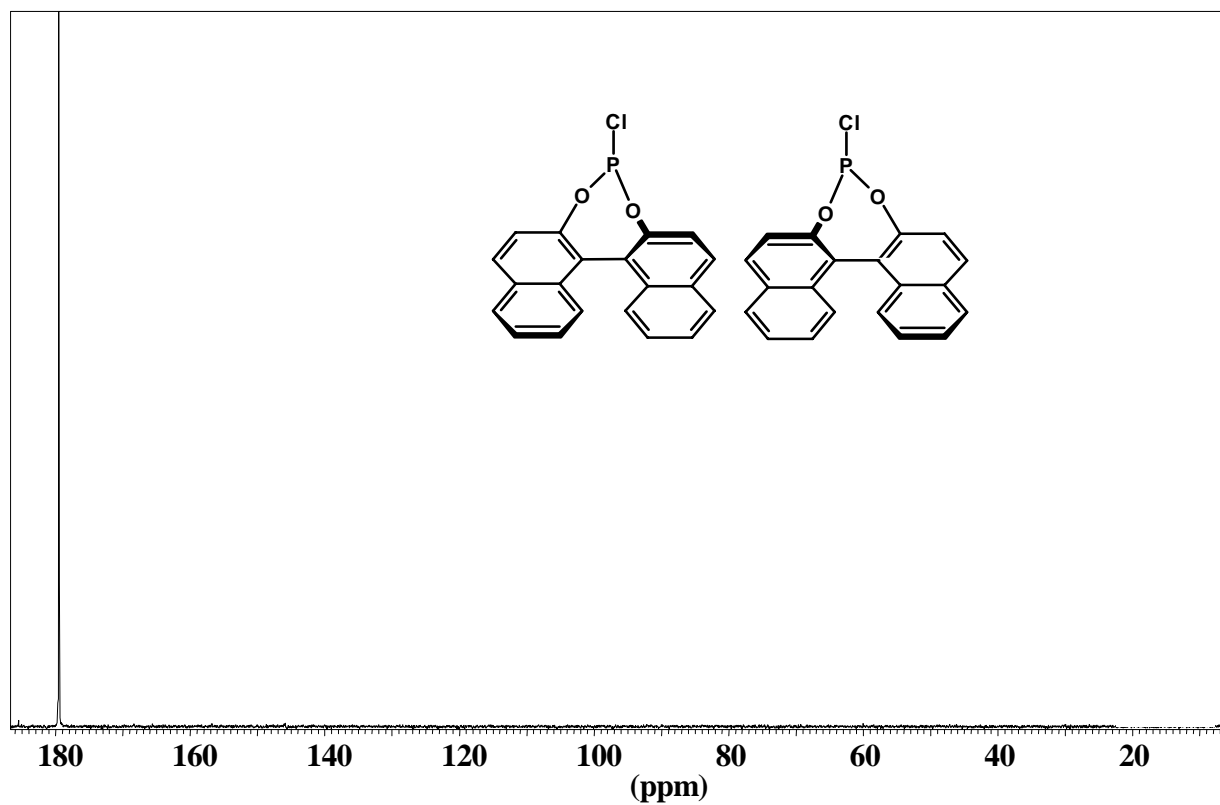
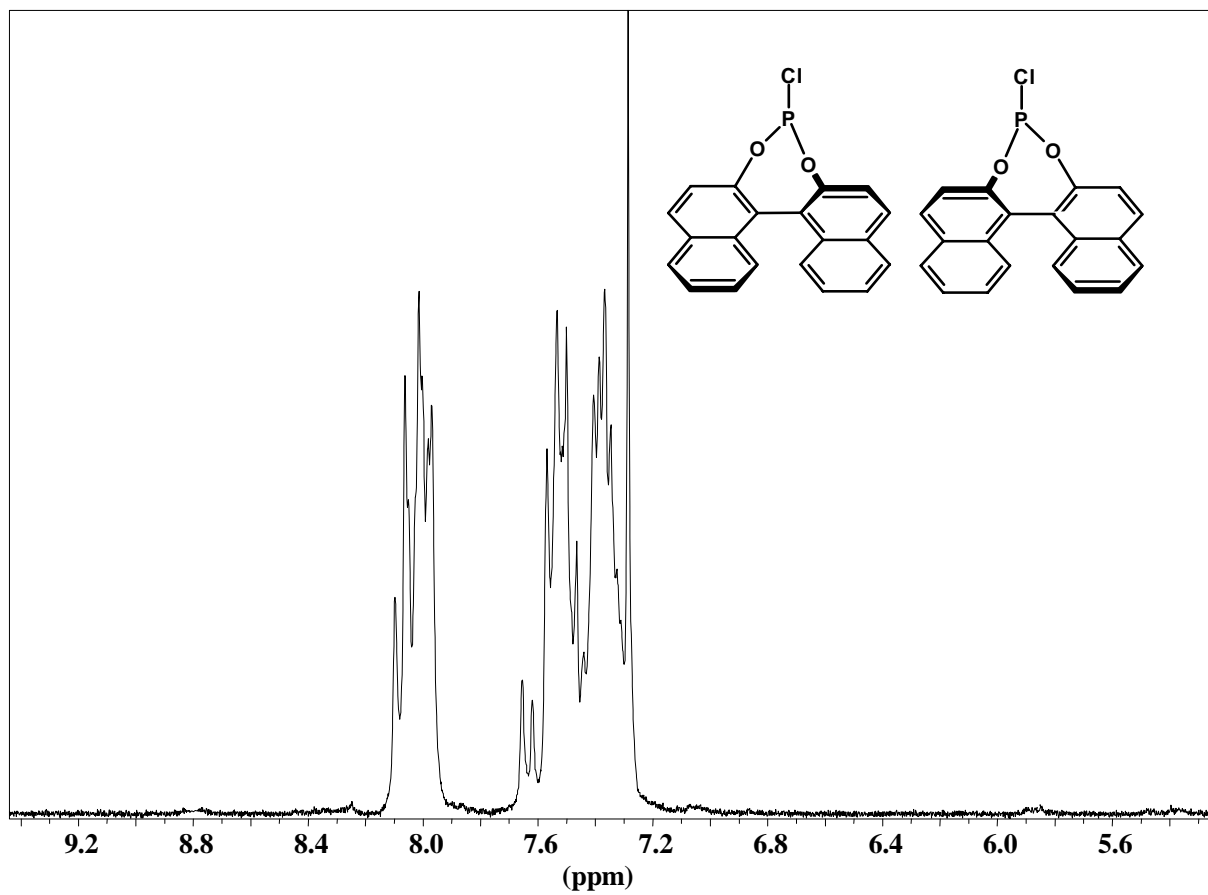
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [11]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [11]

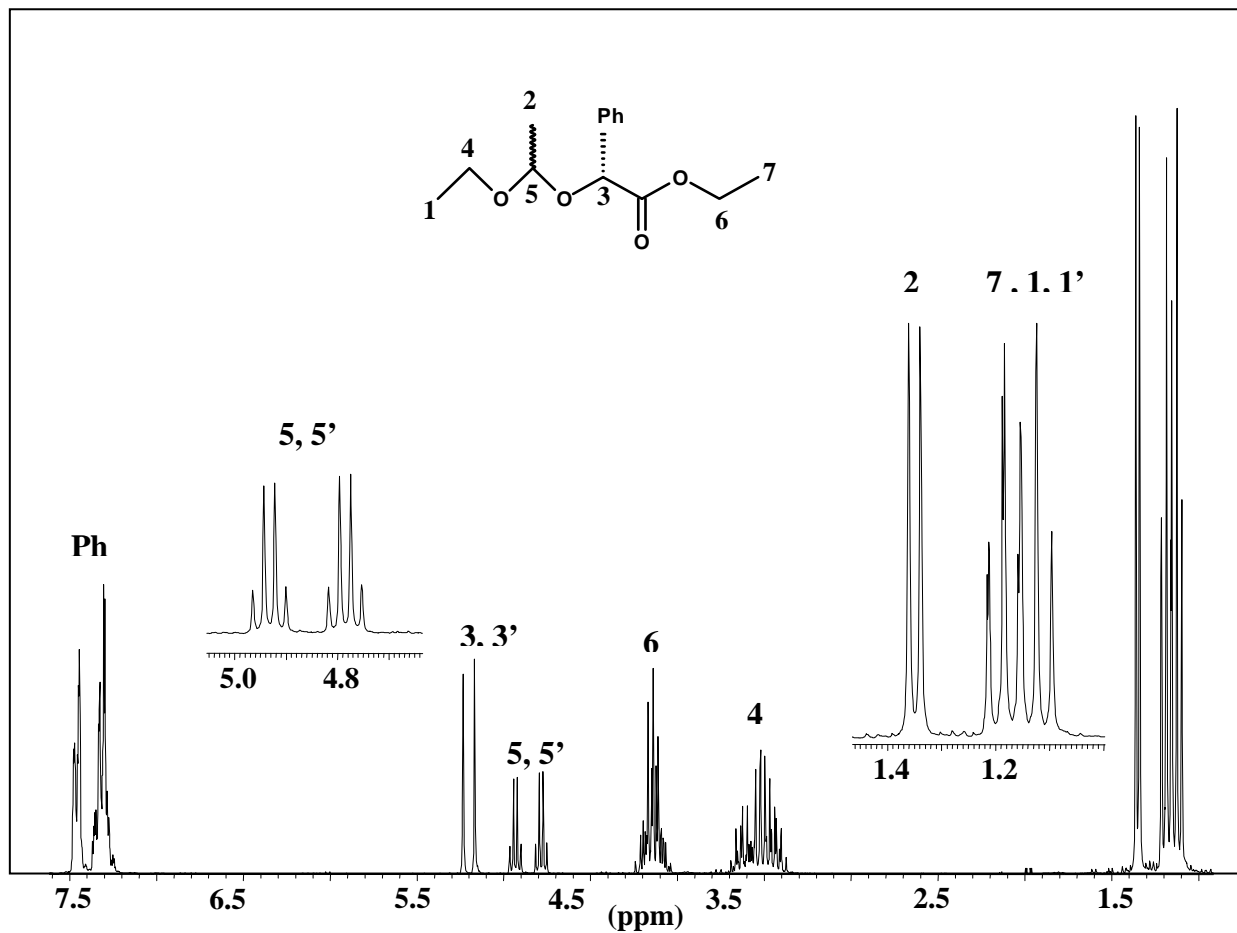
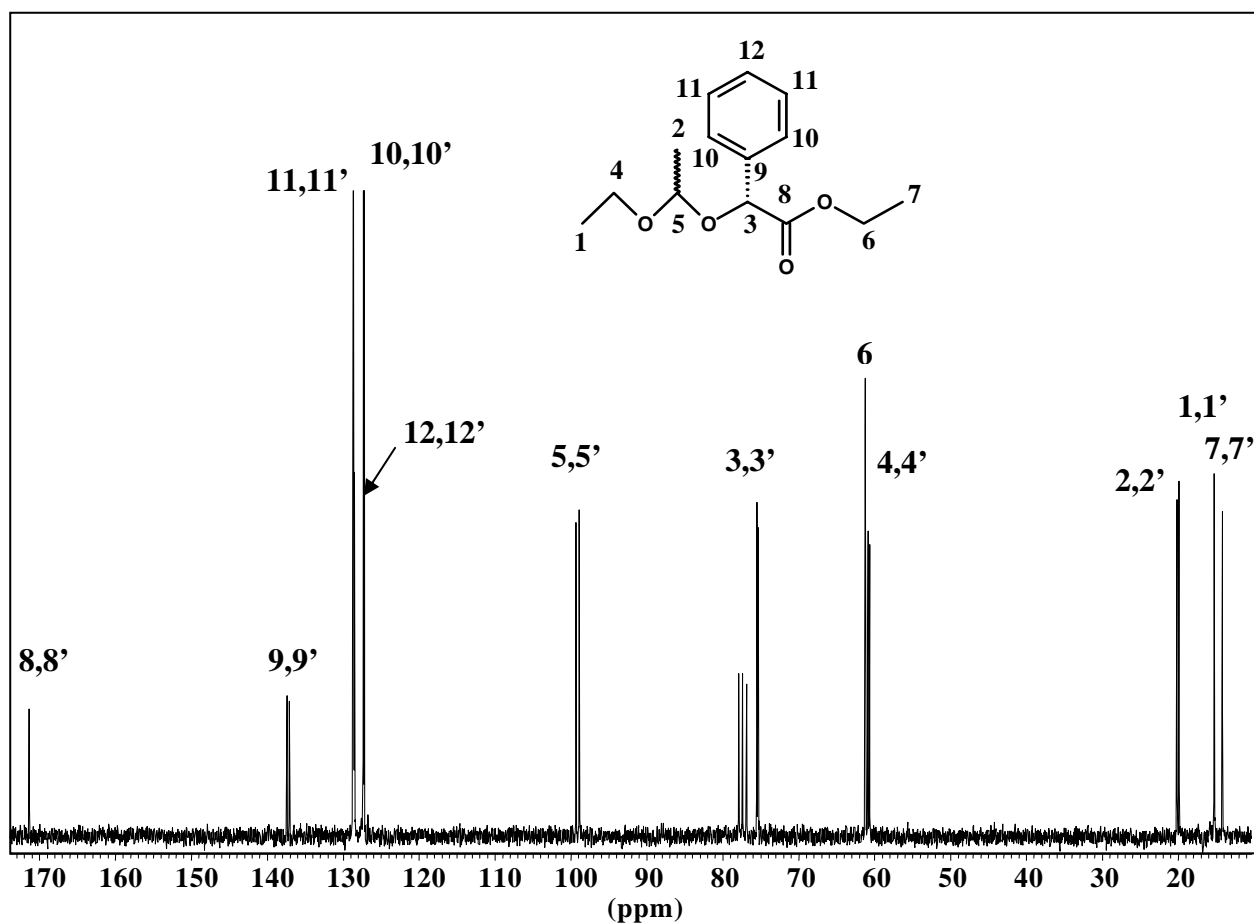
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [12]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [12]

Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [13]Espectro de RMN de ^1H del compuesto [13]

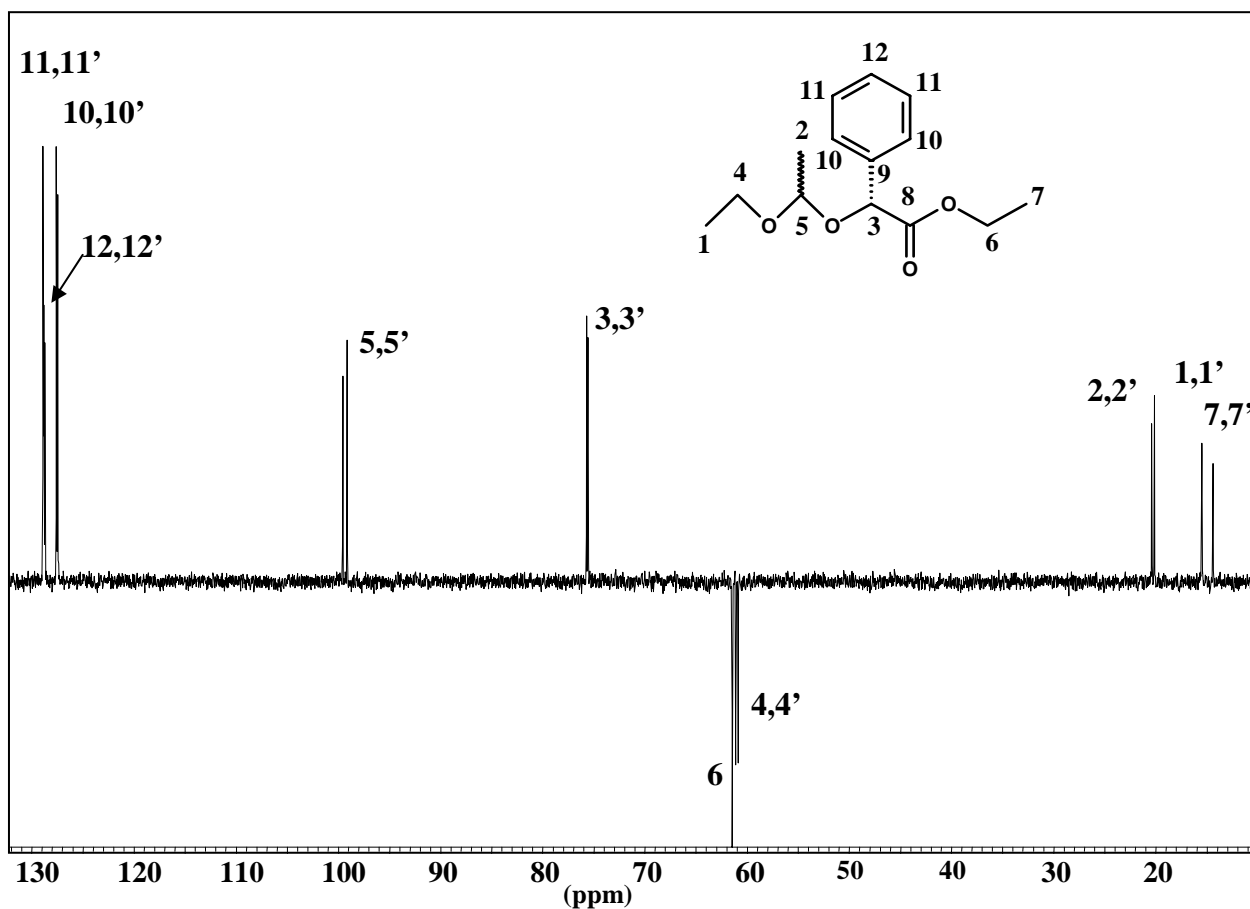
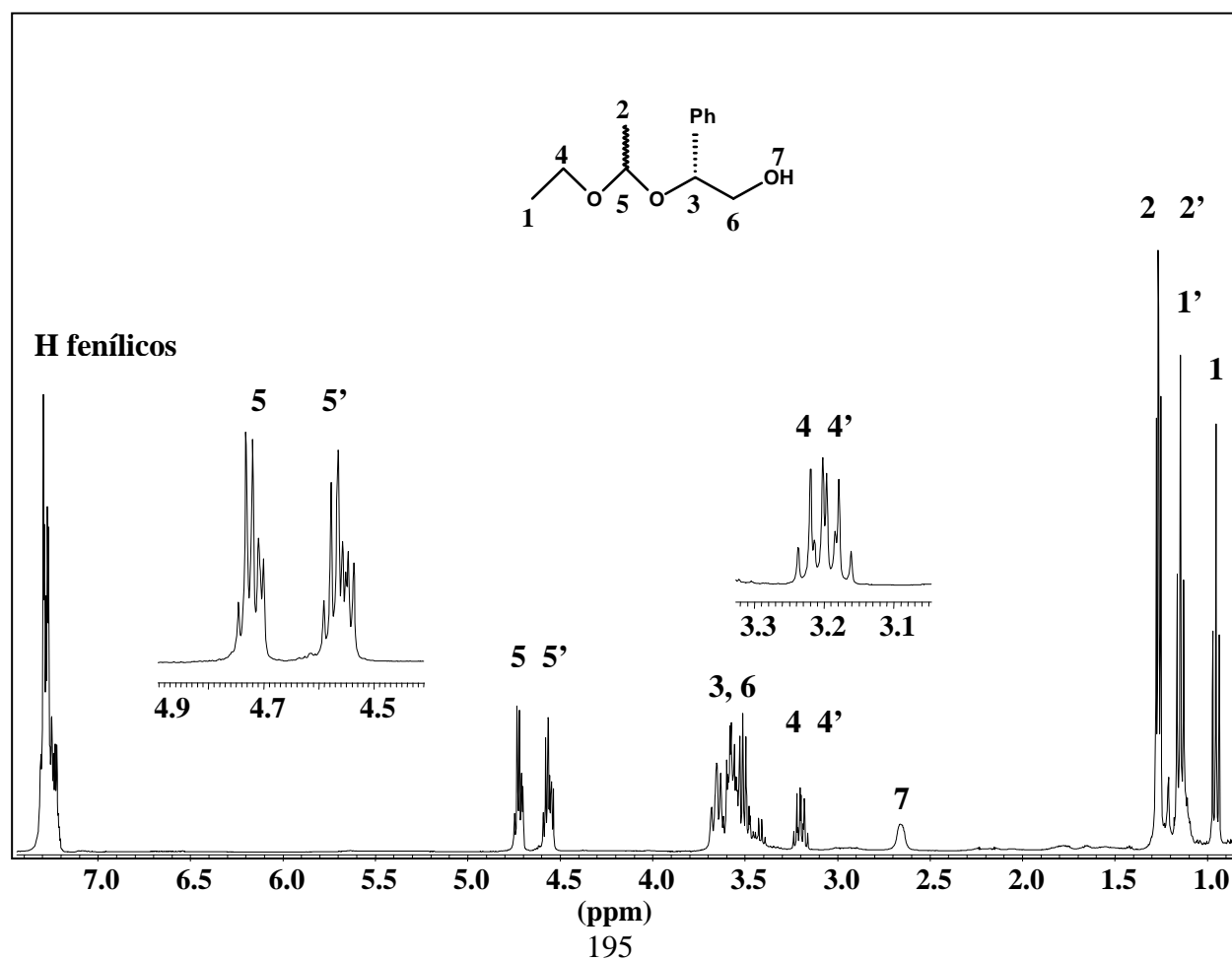
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [13]Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [14]

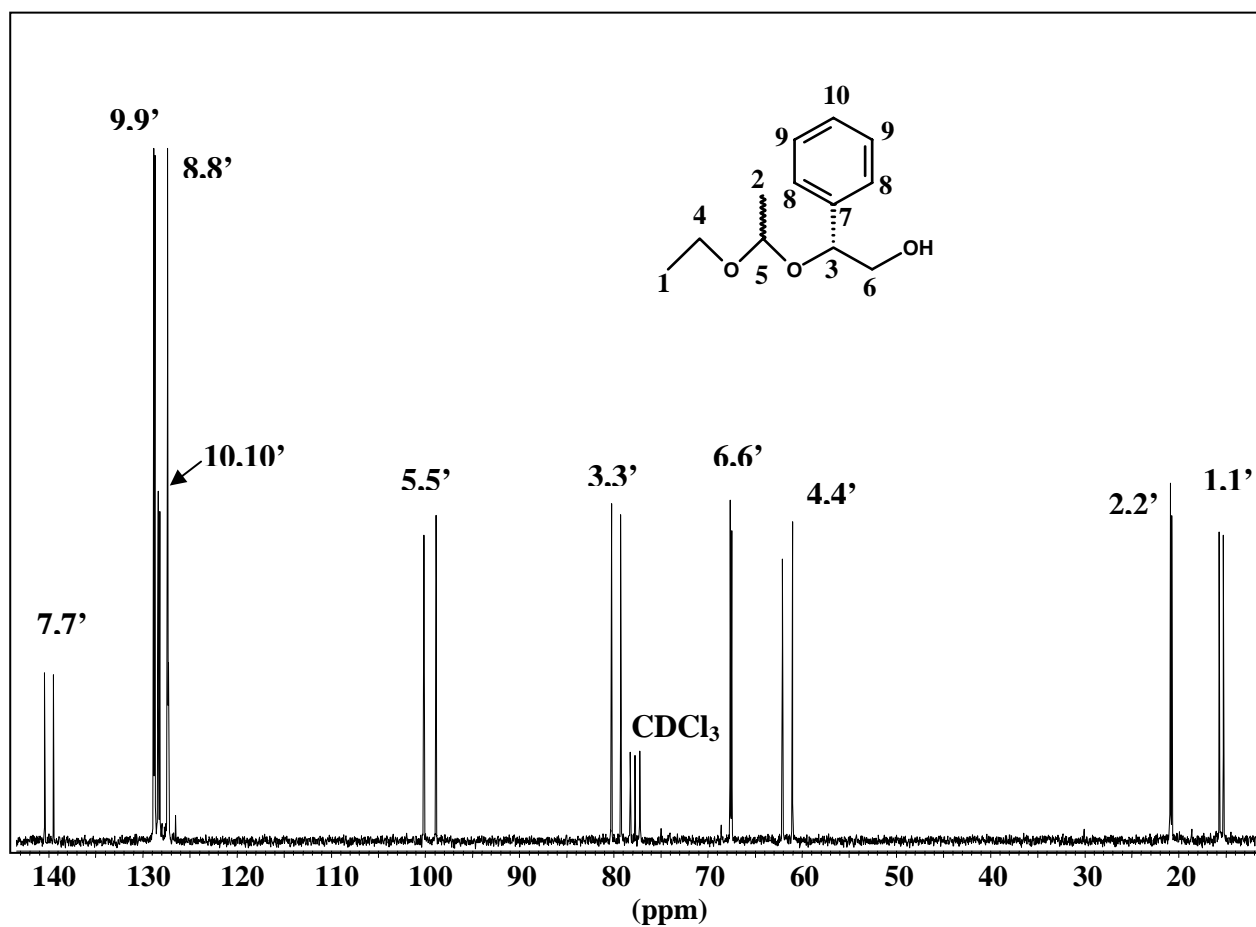
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [14]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [14]

Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [15] y [16]Espectro de RMN de ^1H del compuesto [15] y [16]

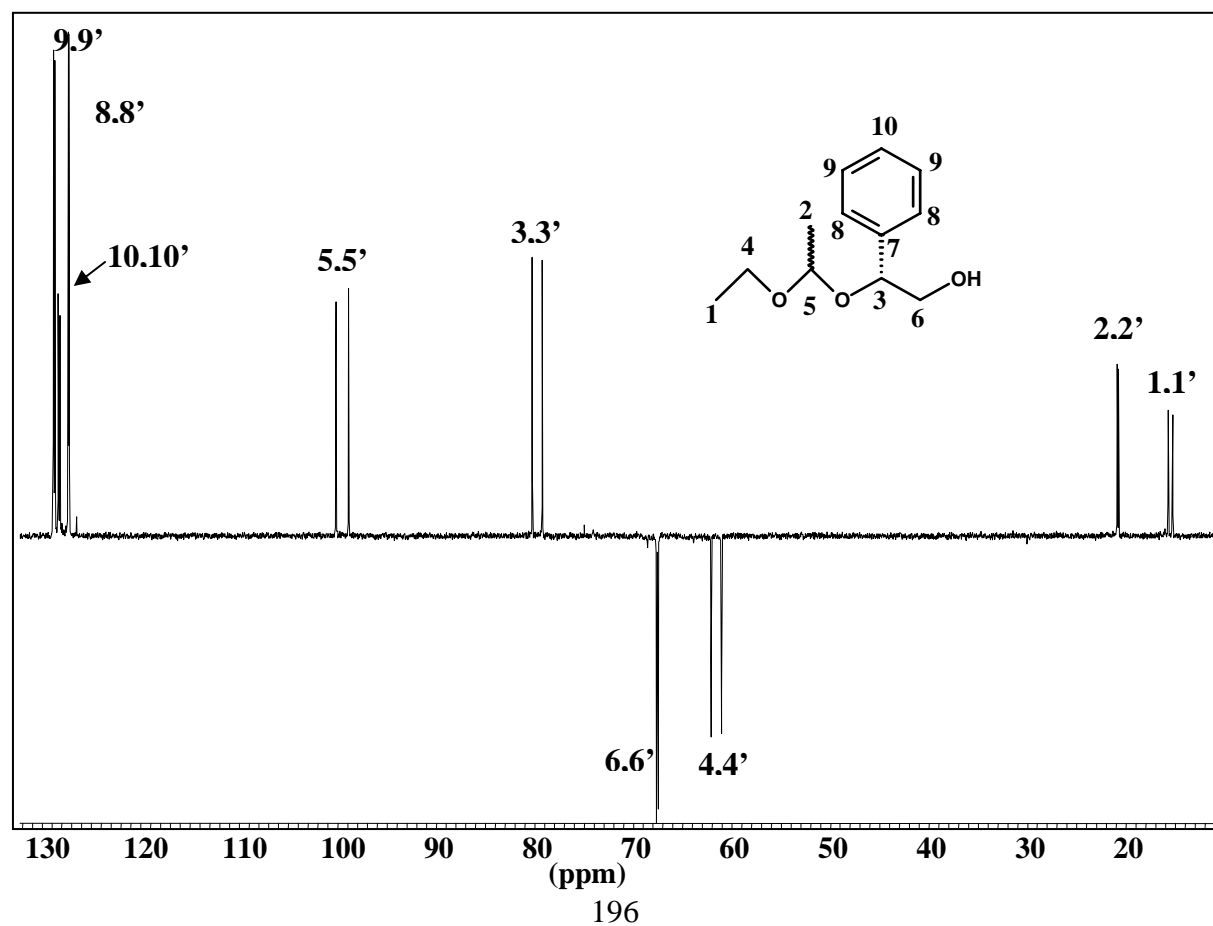
Espectro de RMN de ^1H de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [21]Espectro de RMN de ^{13}C de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [21]

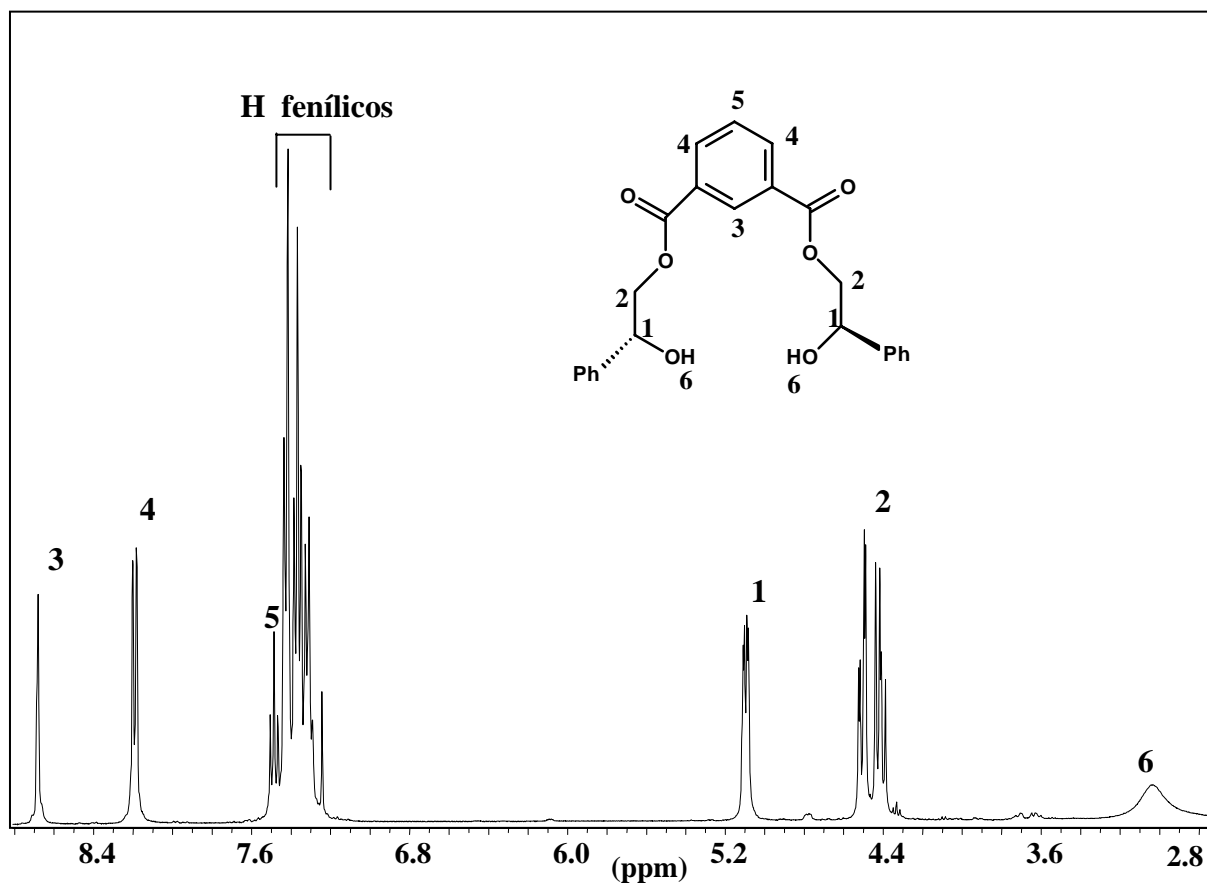
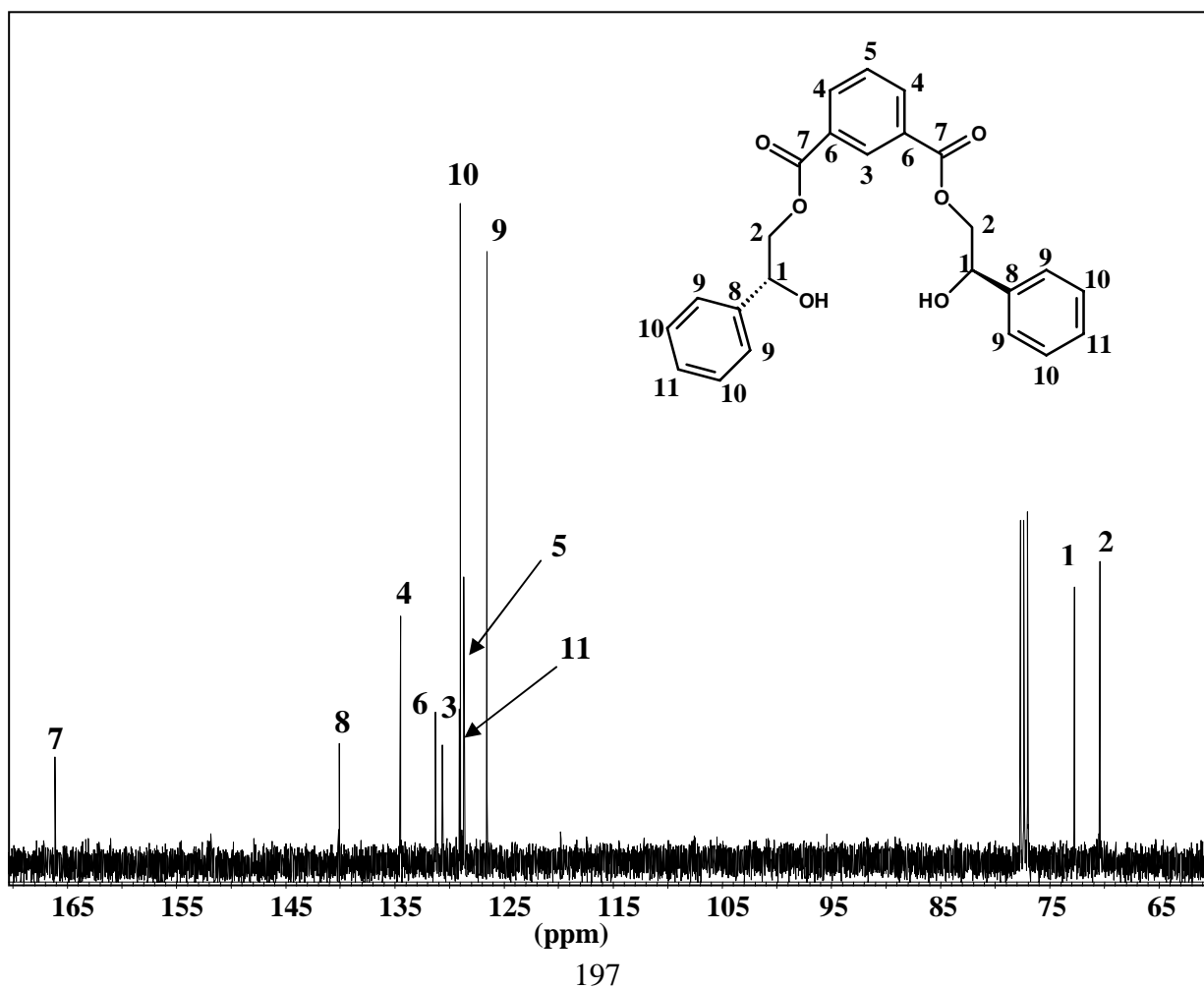
Espectro dept de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [21]

Espectro de RMN de ^1H de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [22]

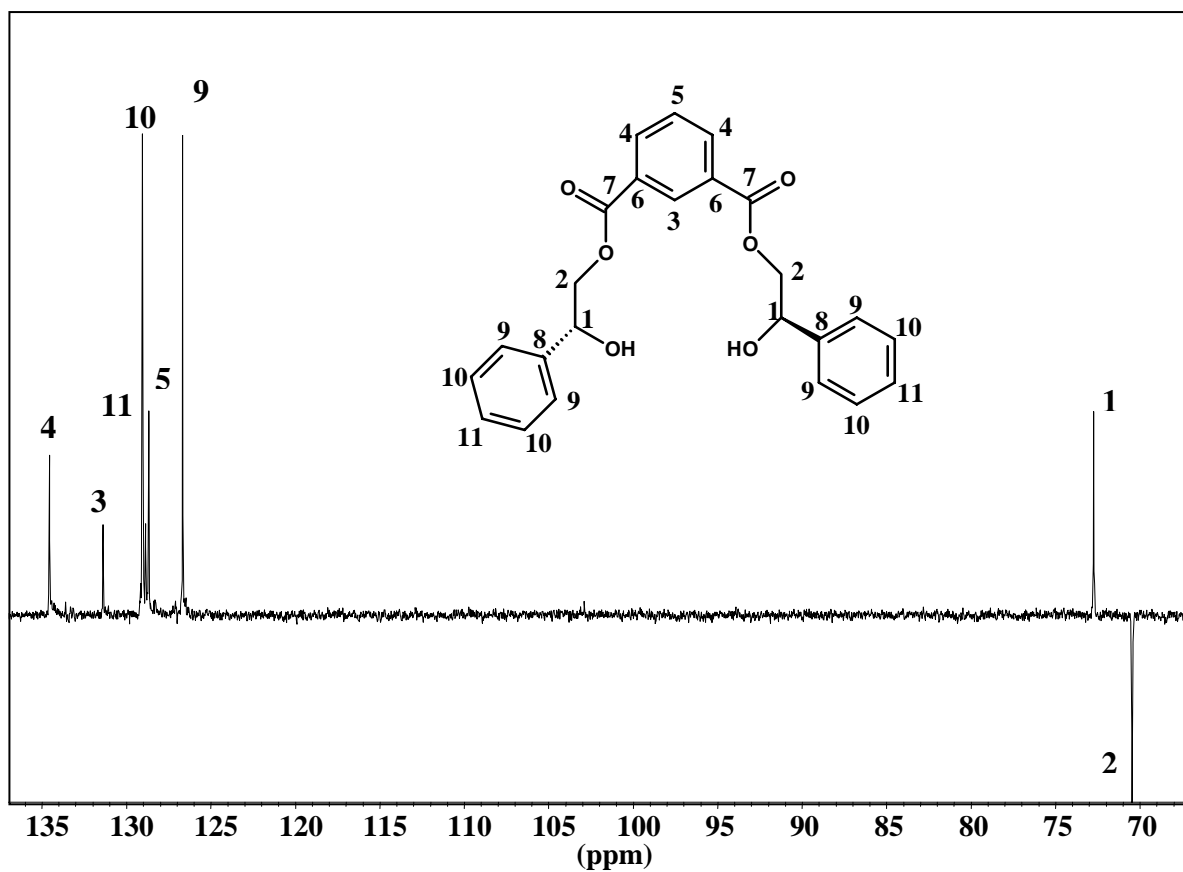
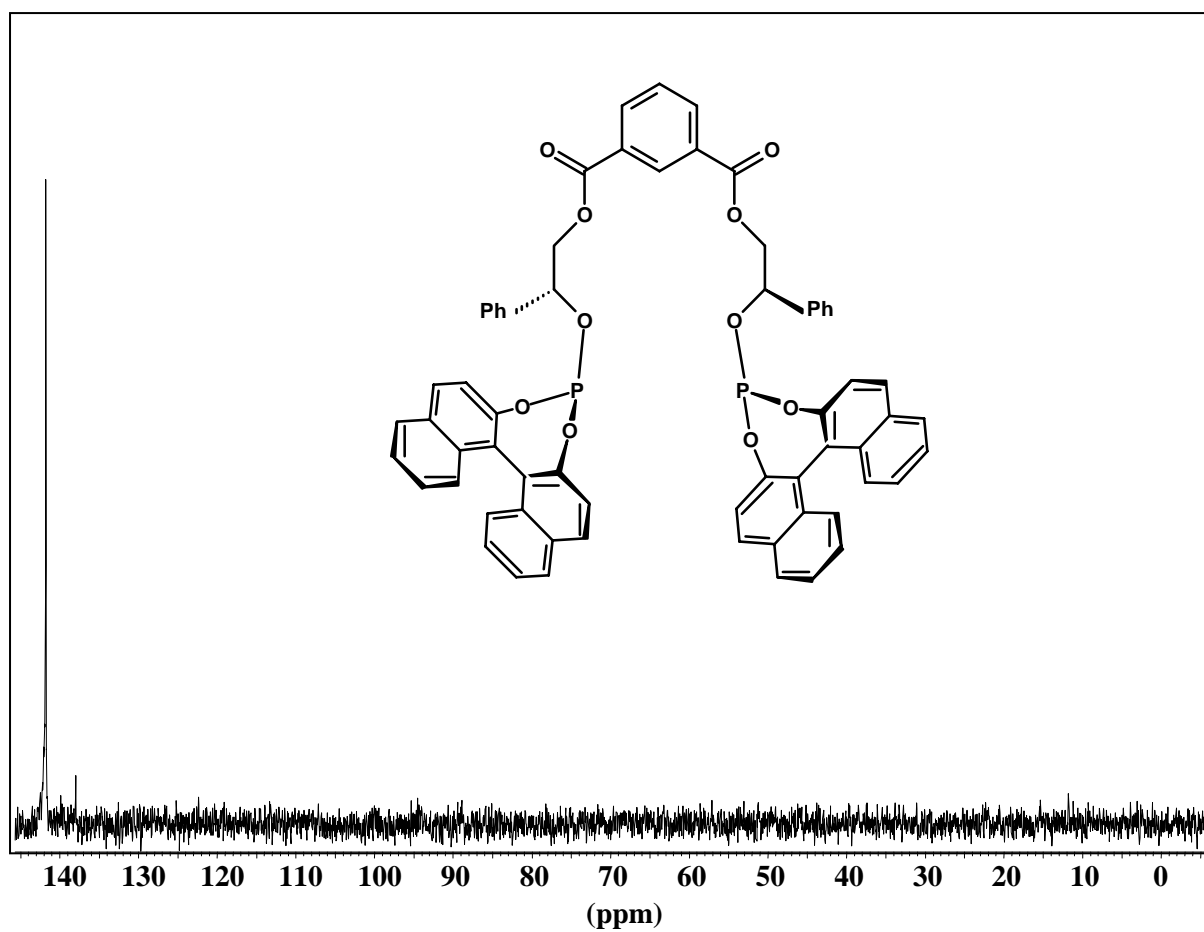
Espectro de RMN de ^{13}C de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [22]

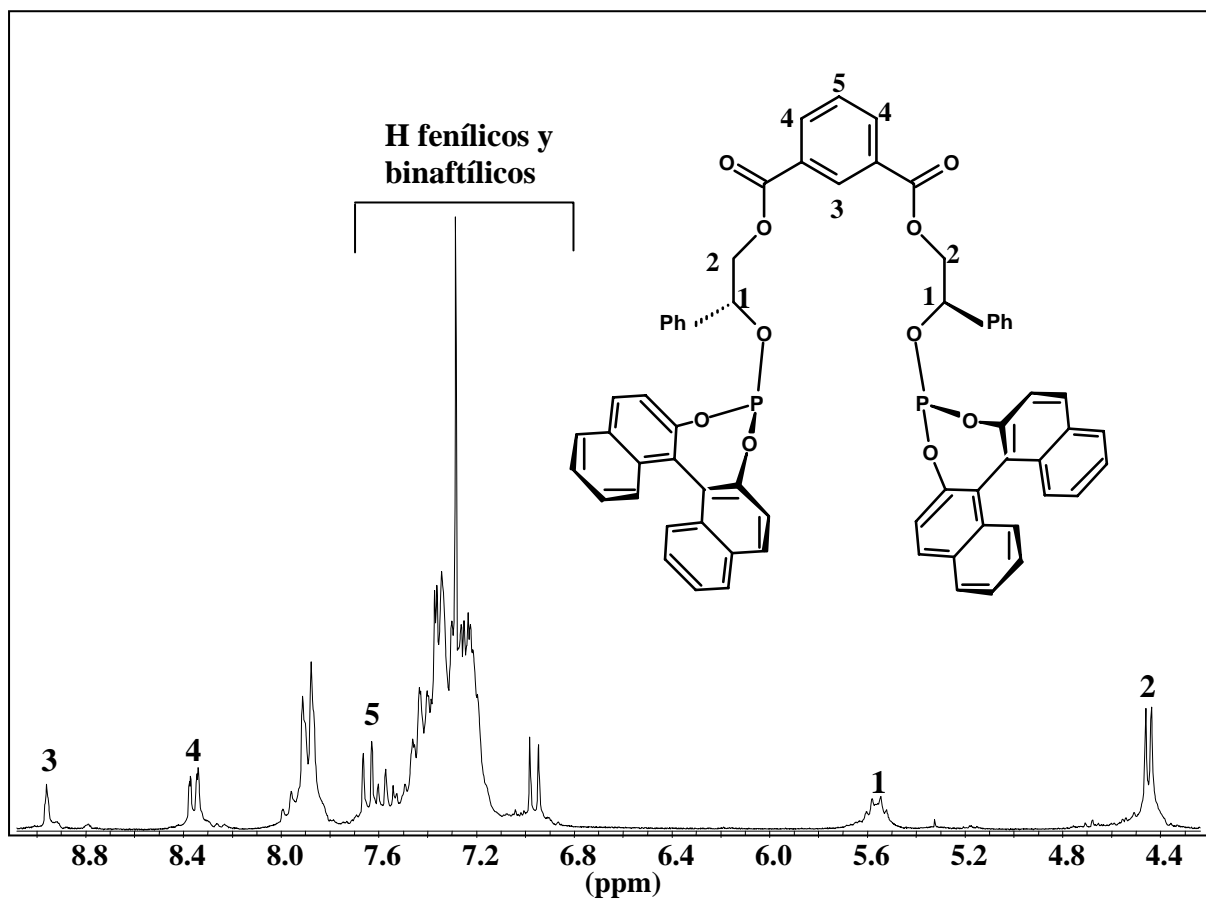
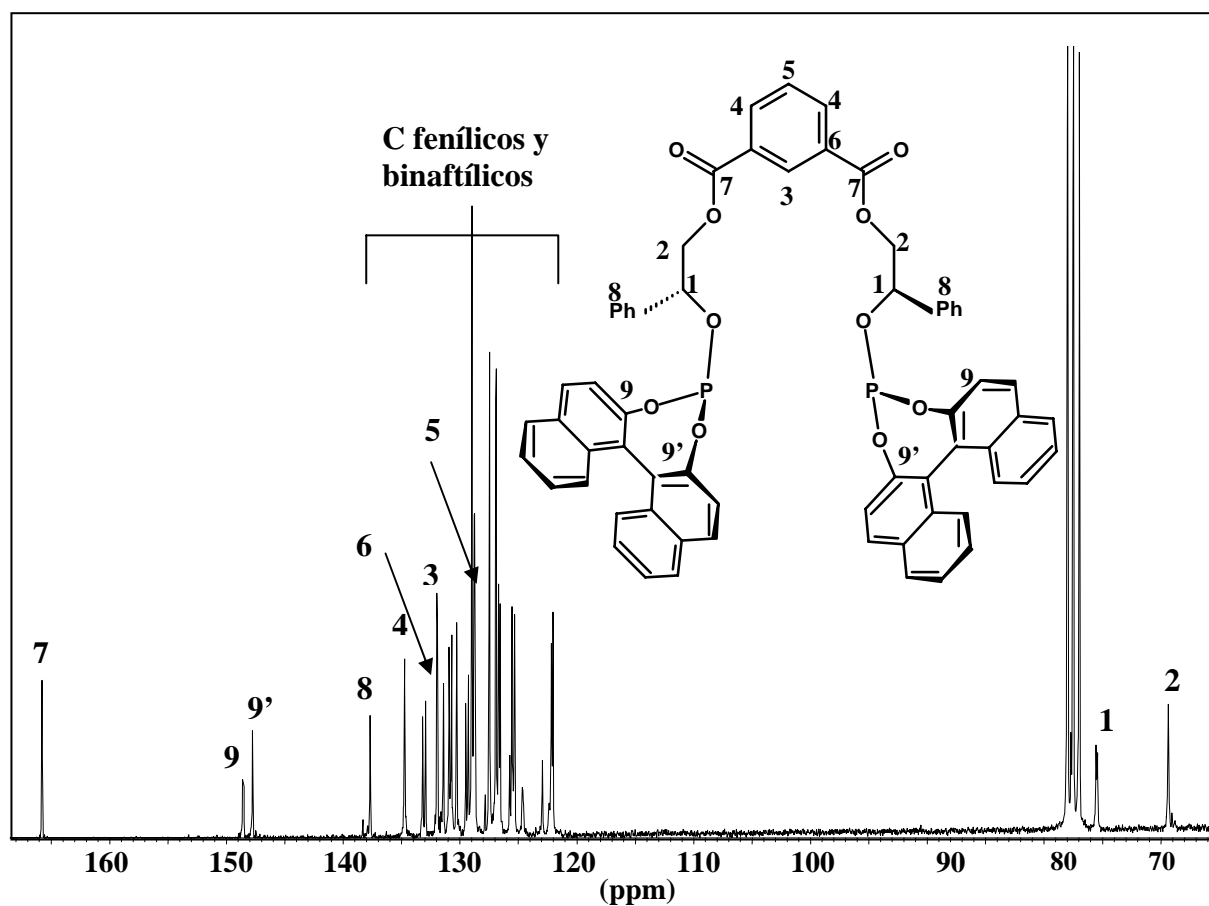
Espectro dept de una mezcla de diastereoisómeros del compuesto [22]

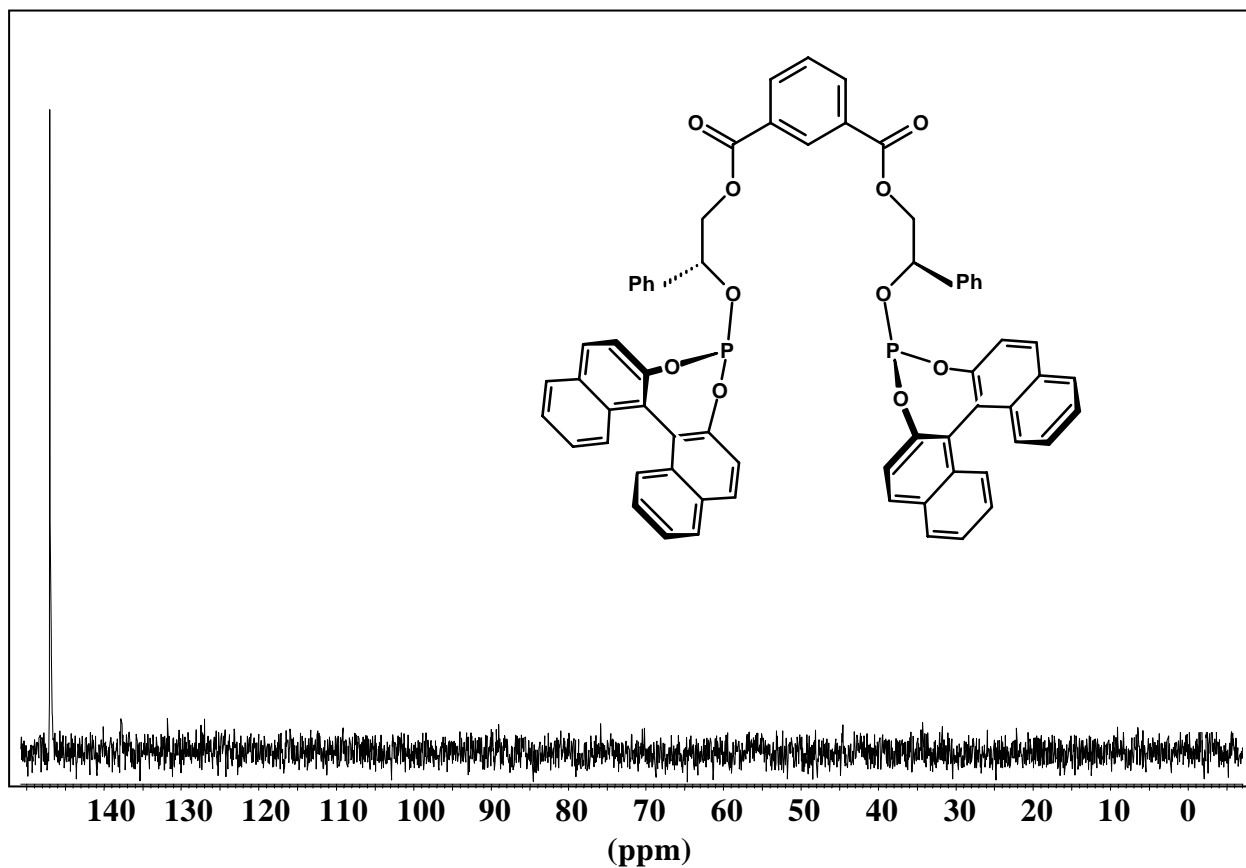
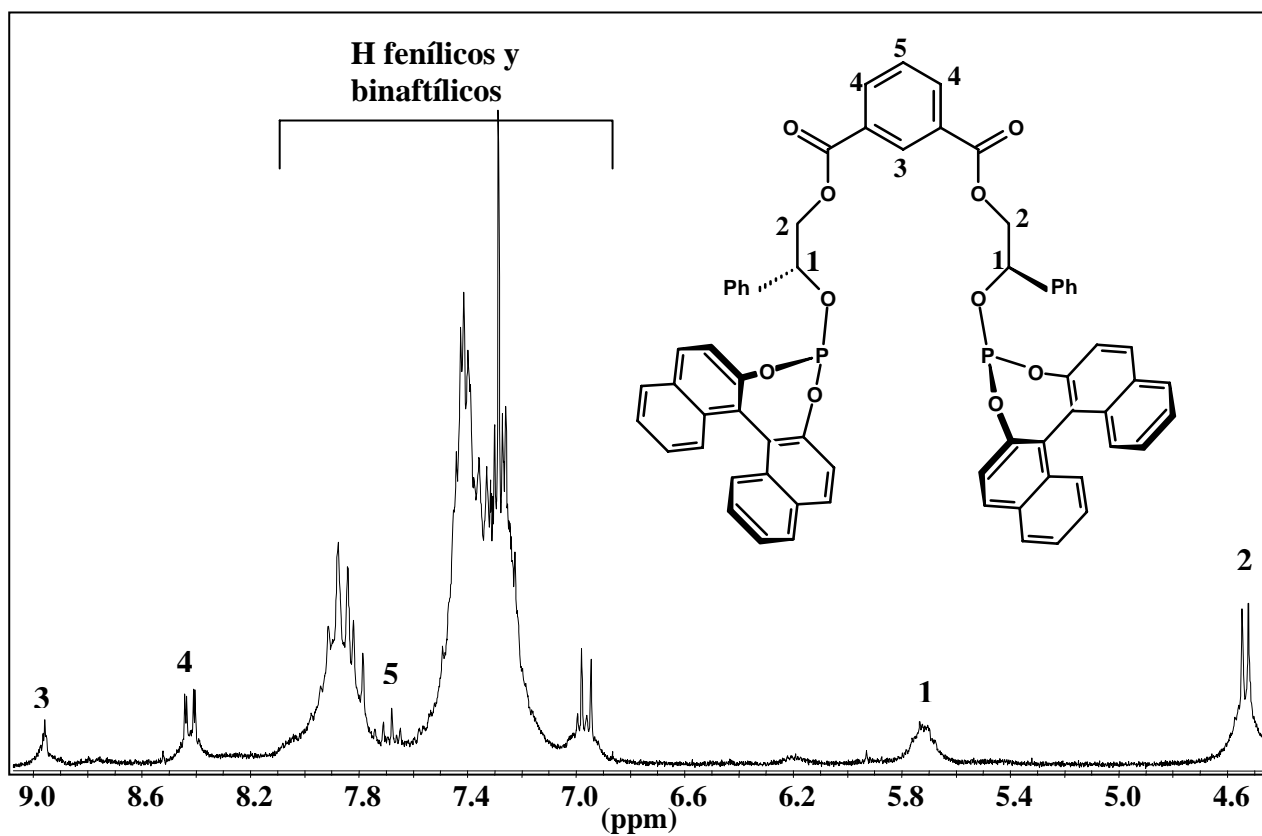


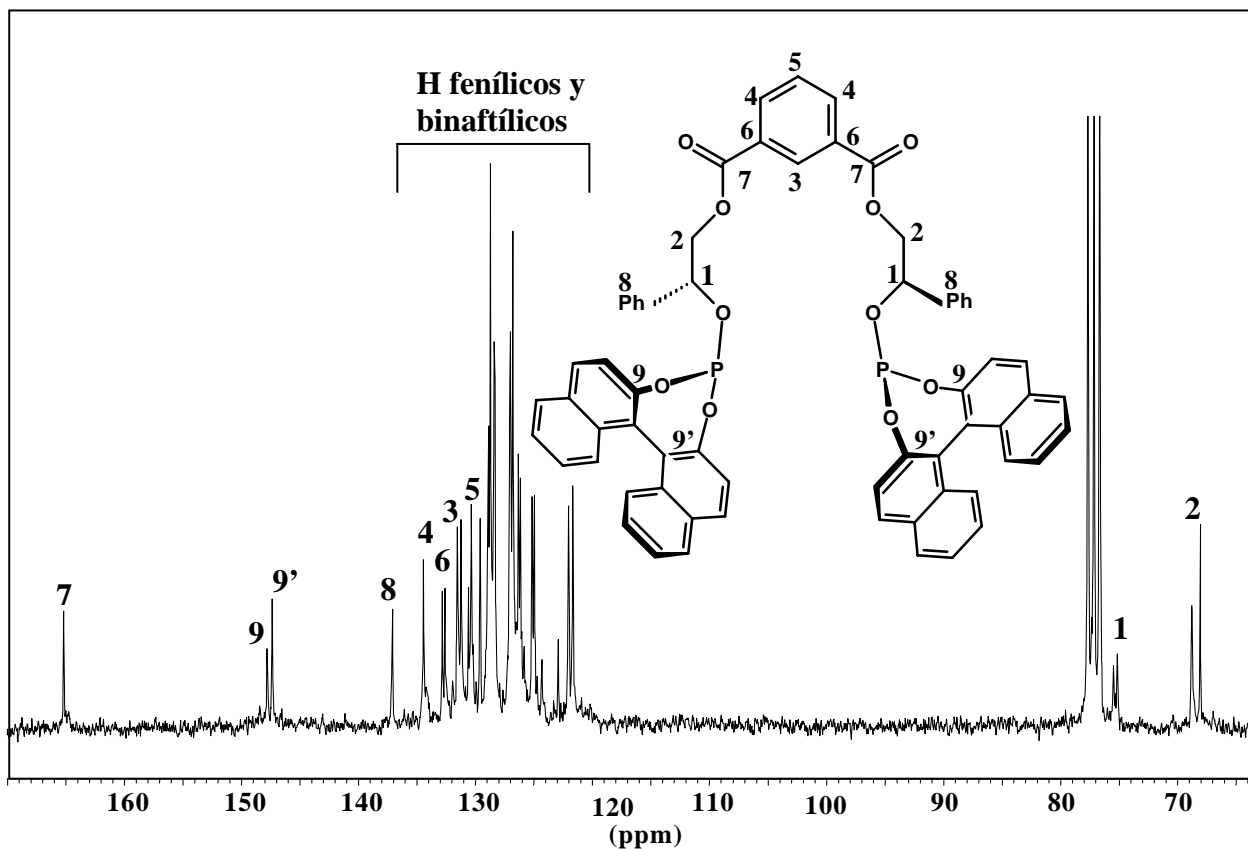
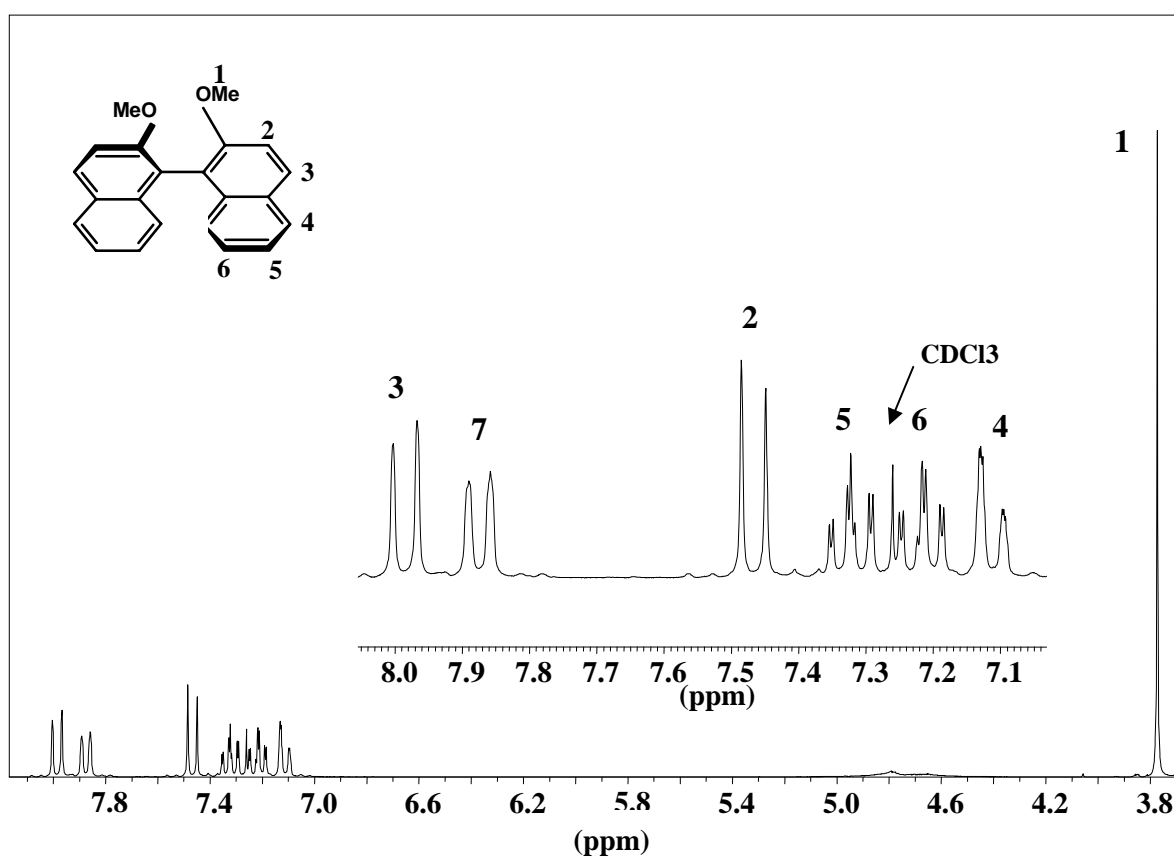
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [23]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [23]

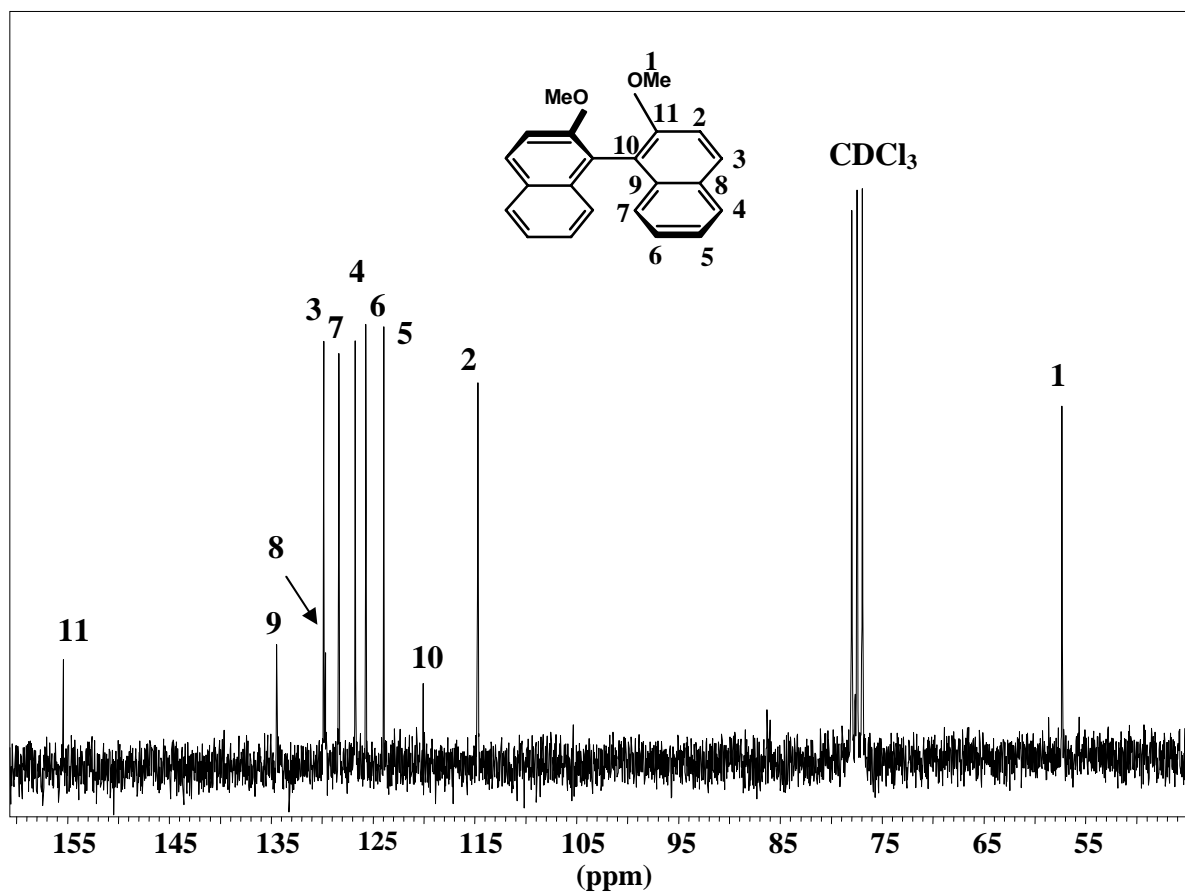
Espectro dept del compuesto [23]

Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [24]

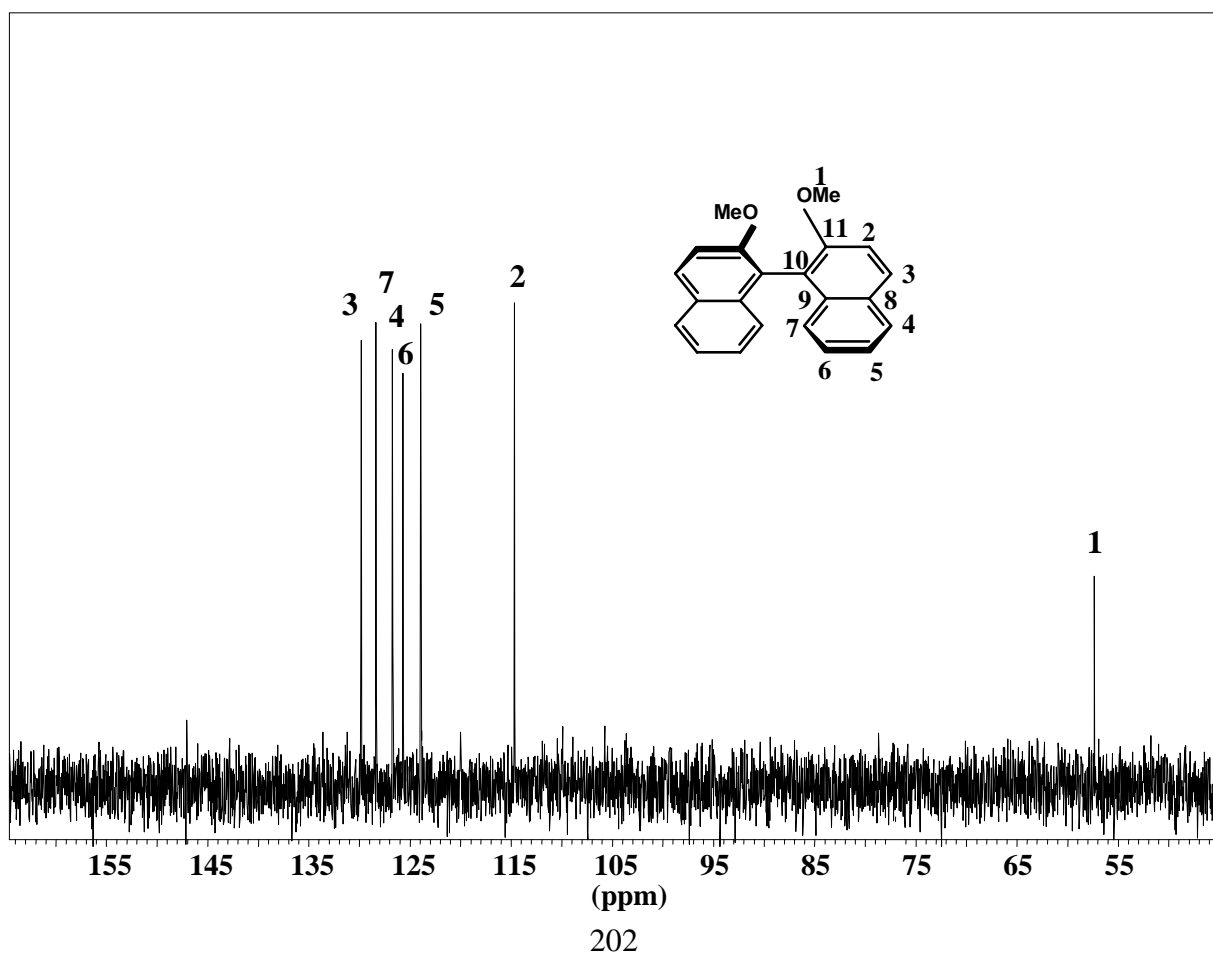
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [24]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [24]

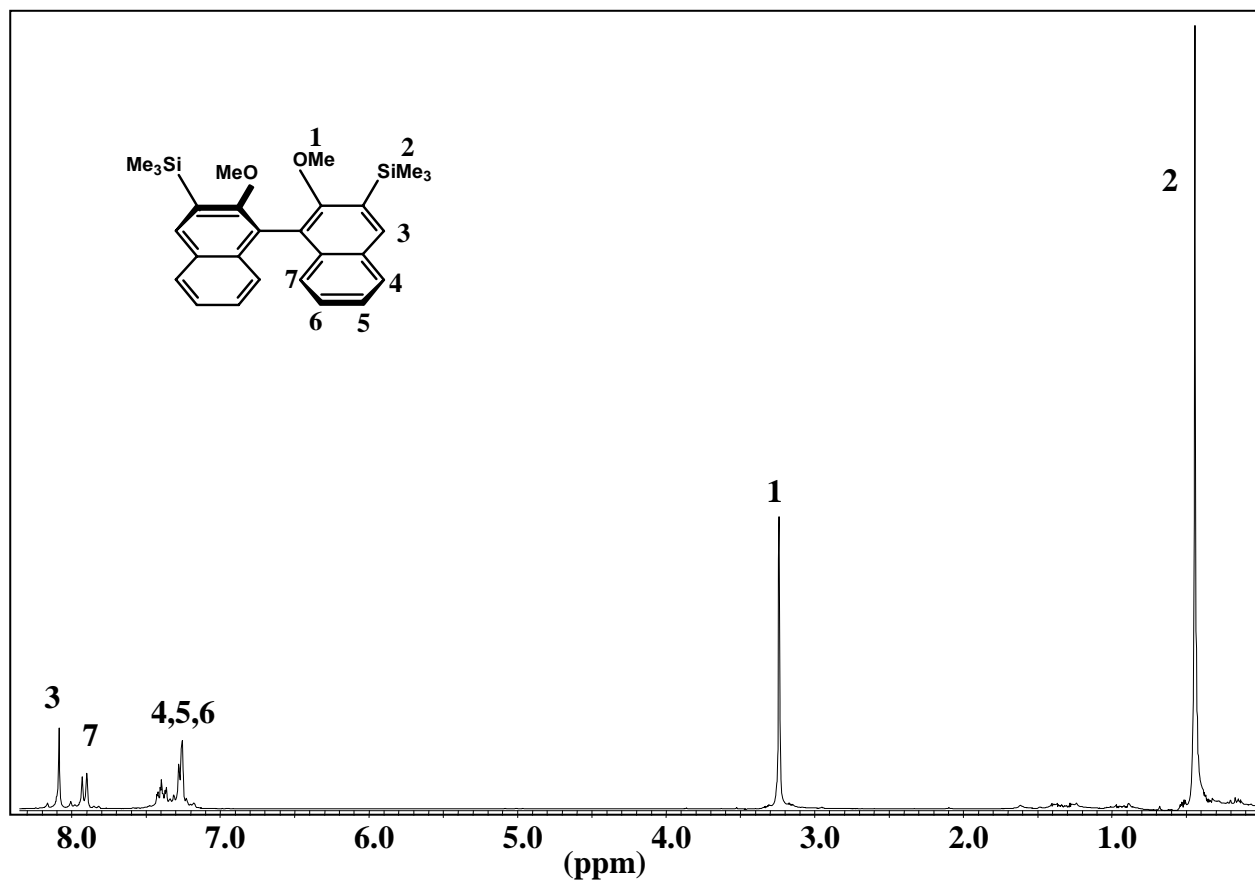
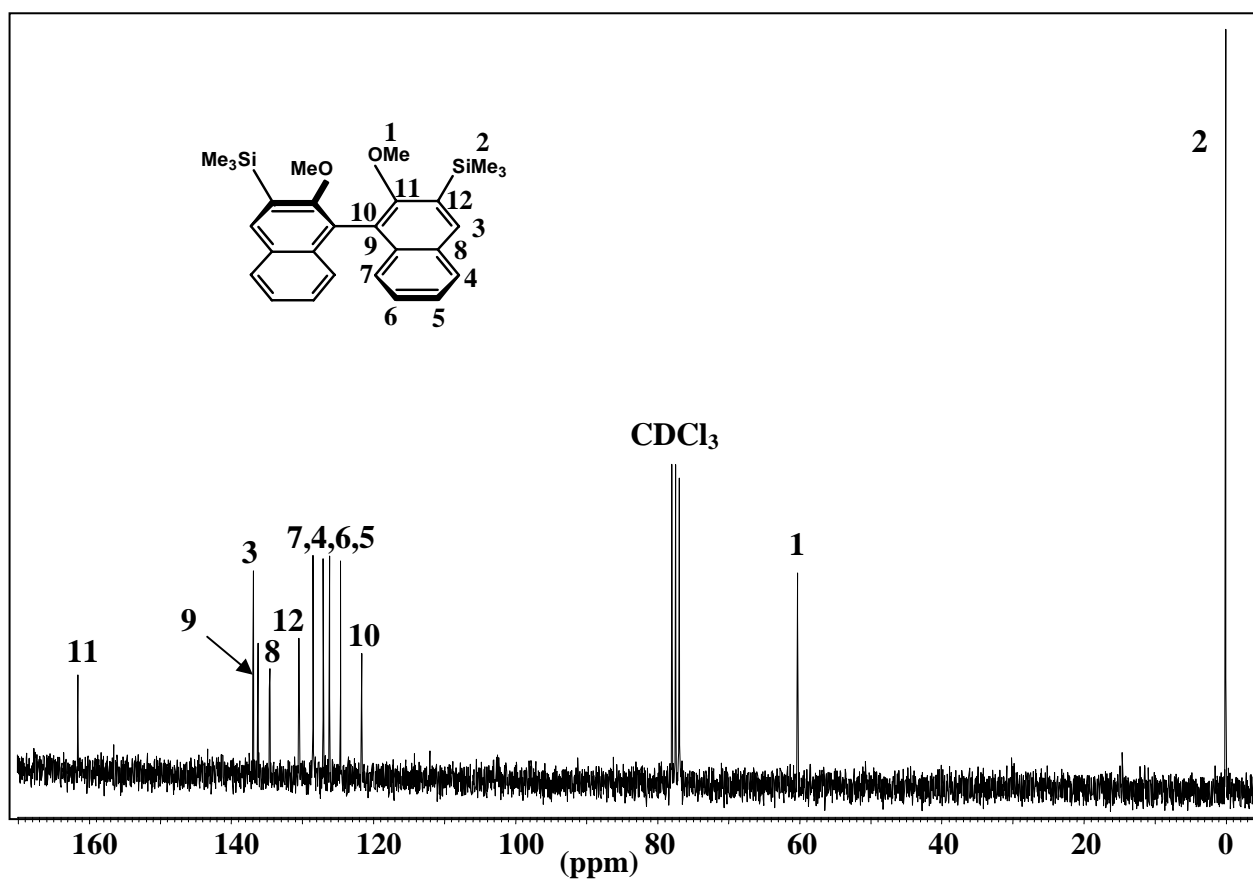
Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [25]Espectro de RMN de ^1H del compuesto [25]

Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [25]Espectro de RMN de ^1H del compuesto [26]

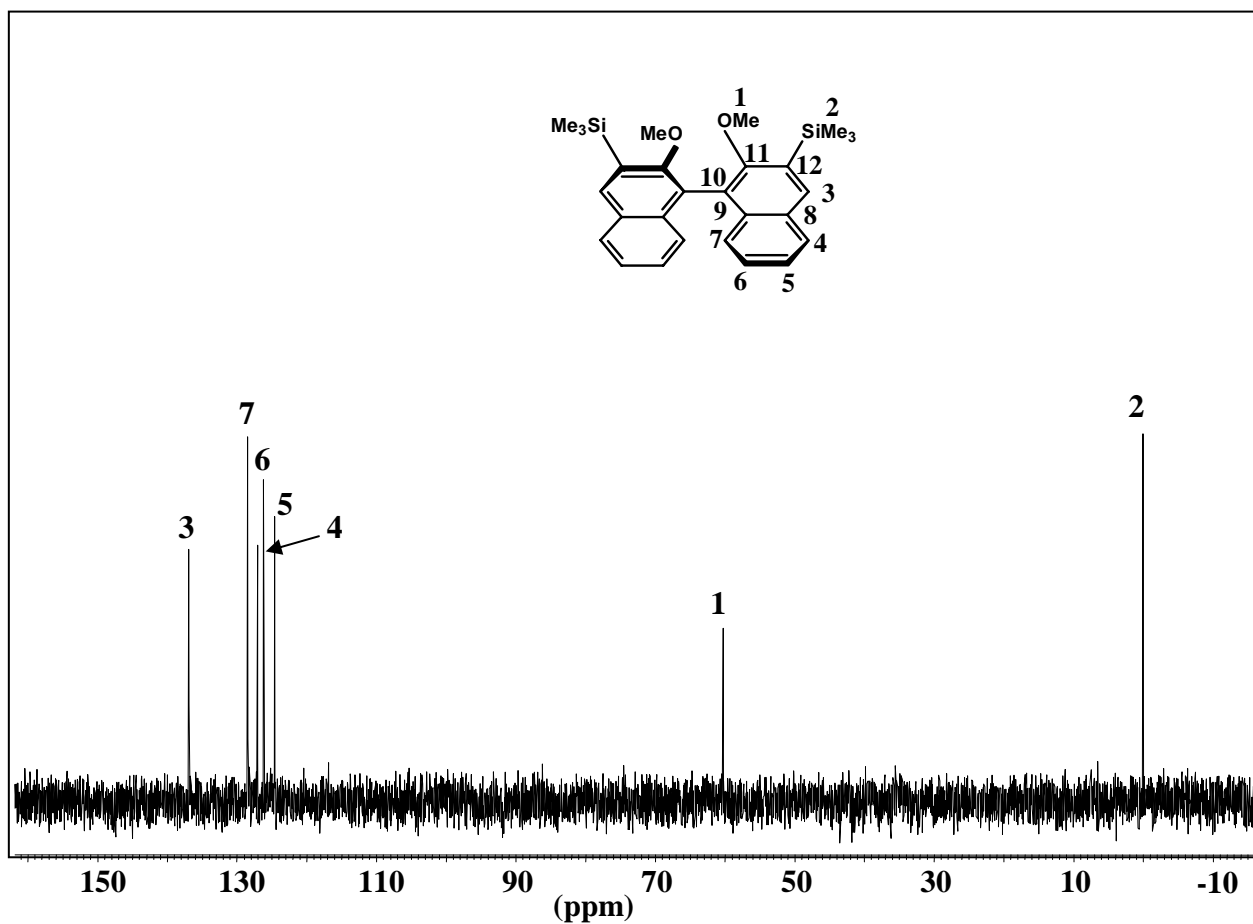
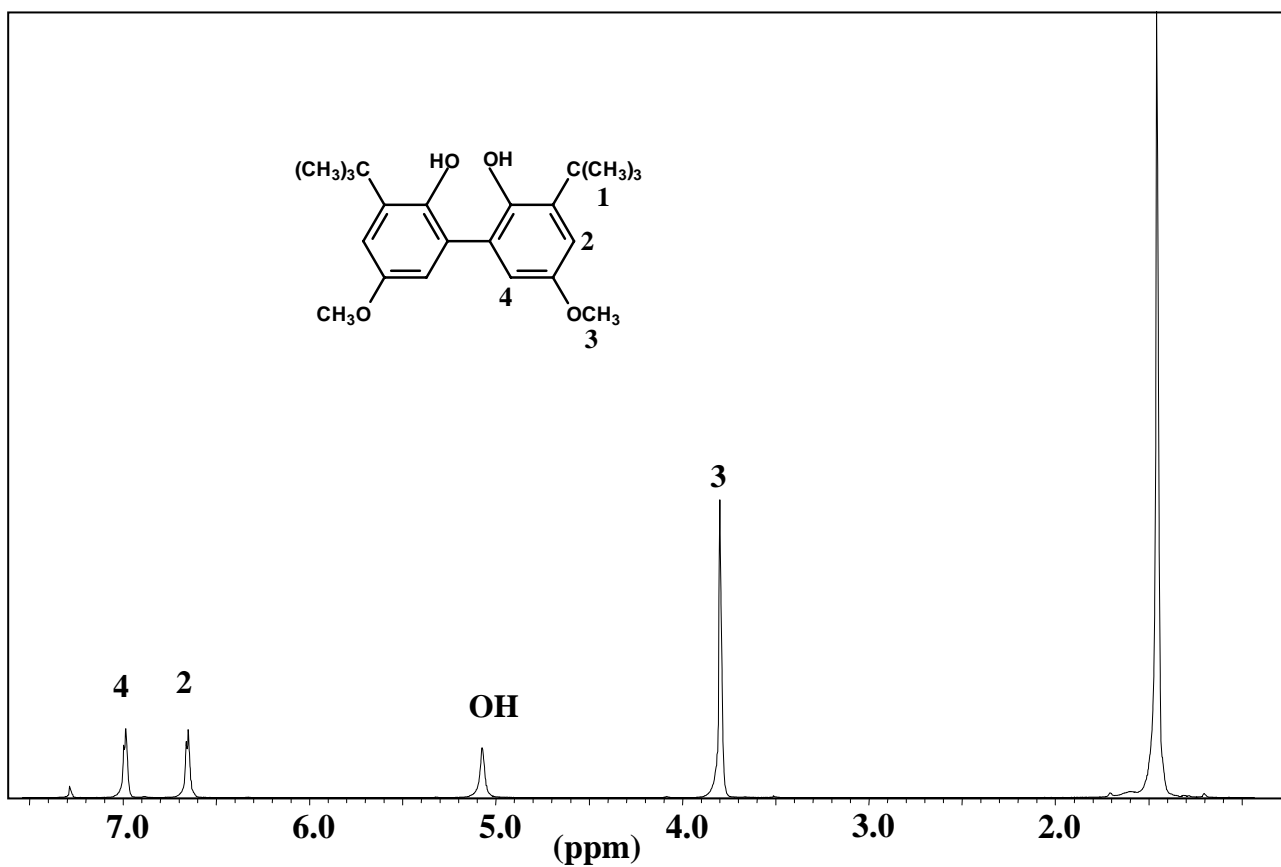
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [26]

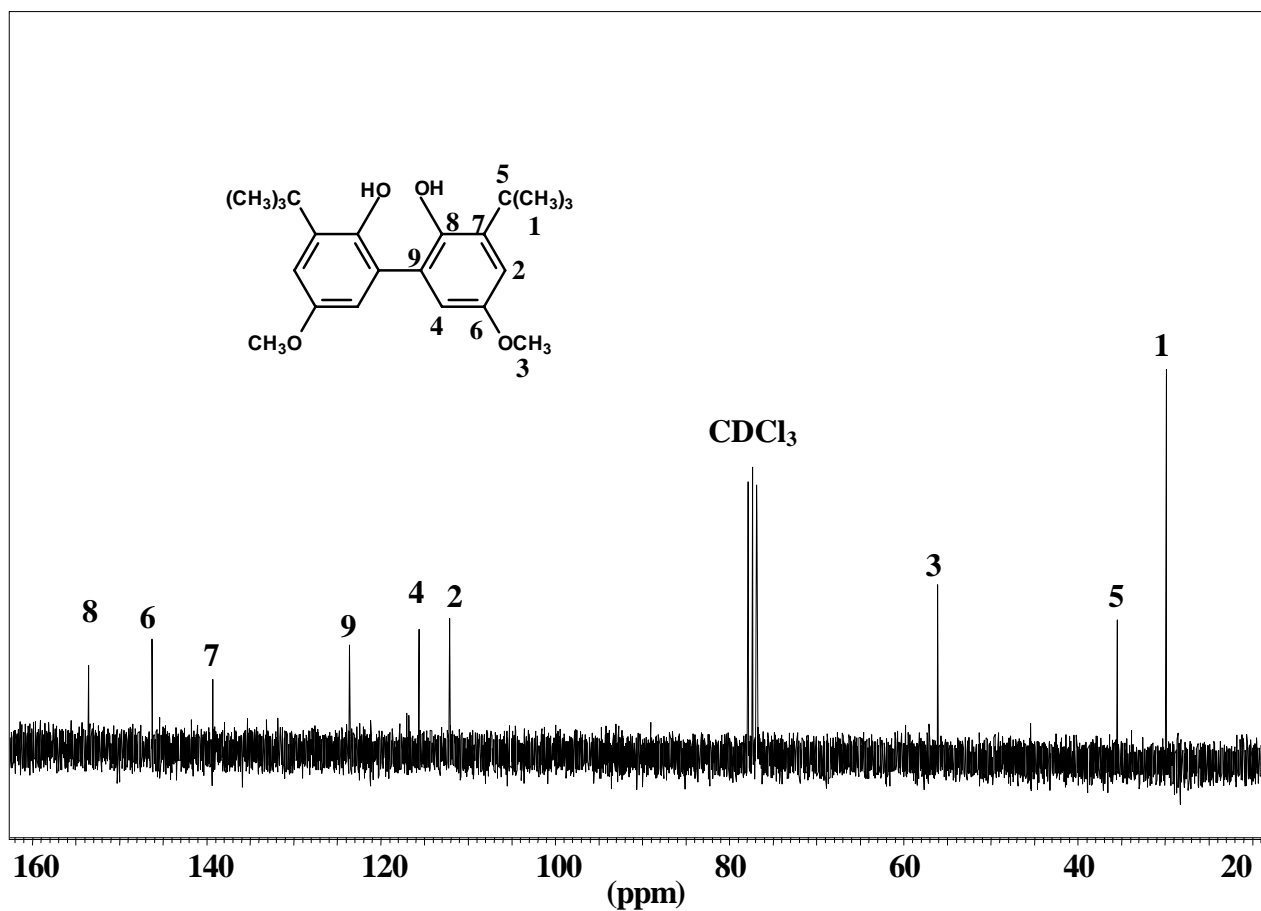
Espectro de RMN dept del compuesto [26]



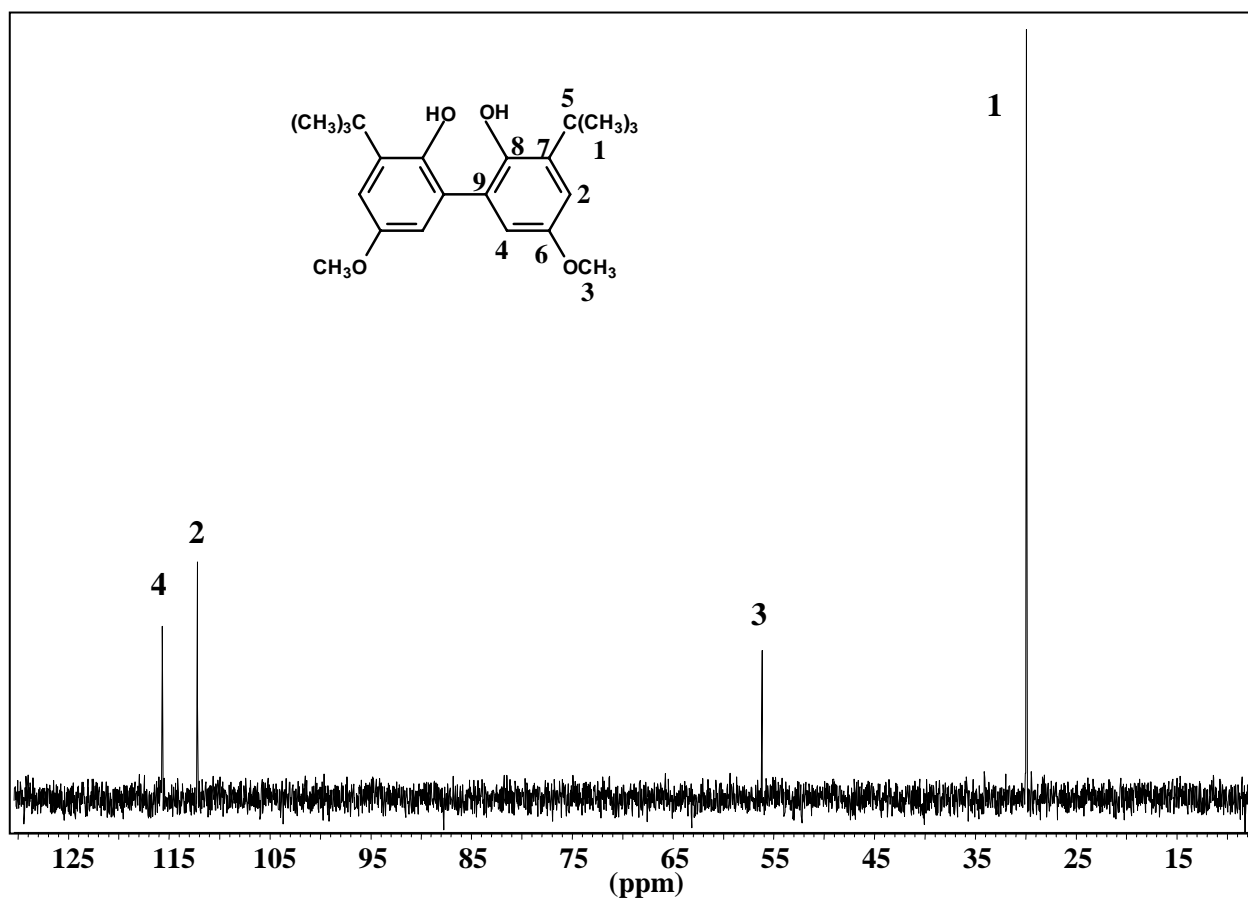
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [27]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [27]

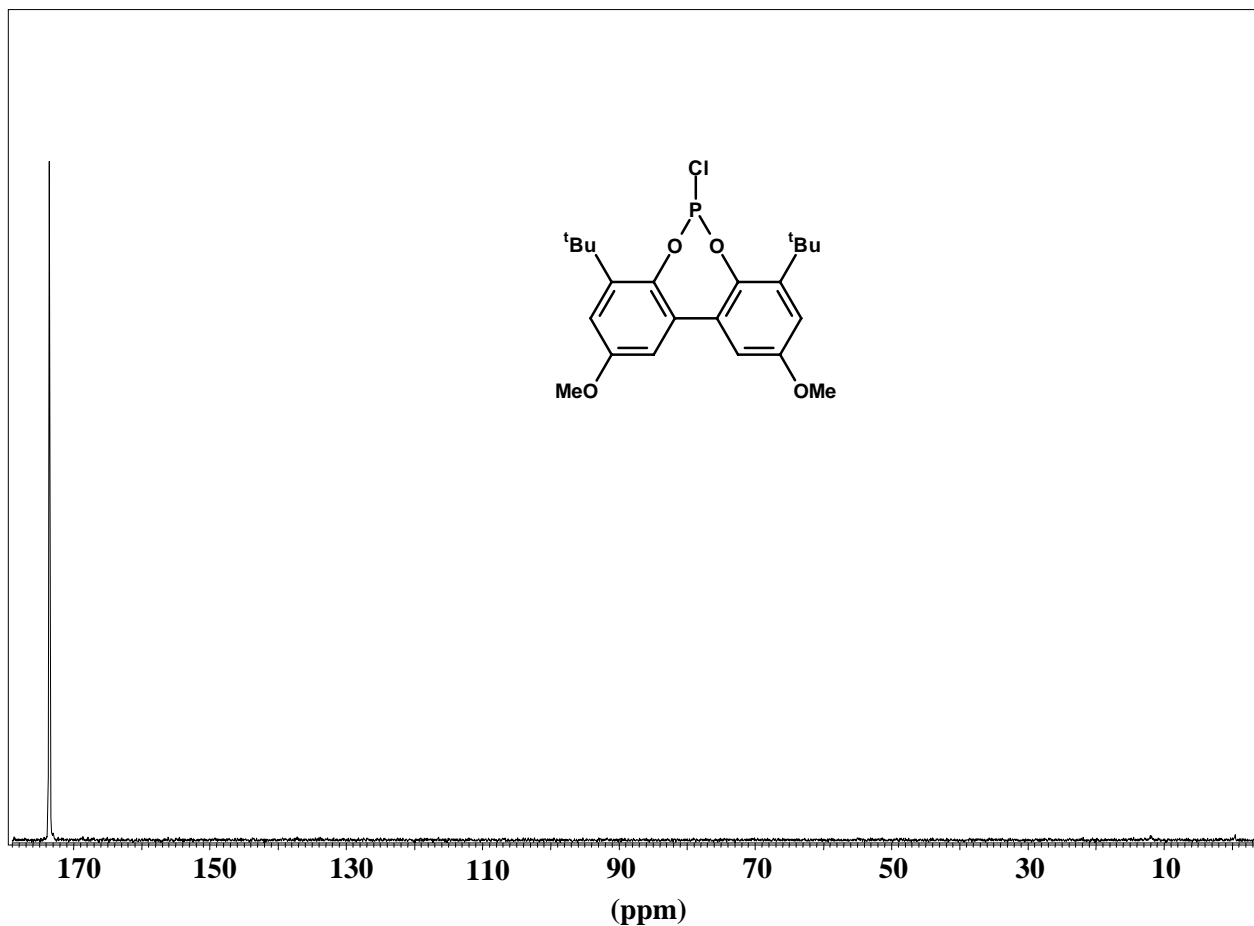
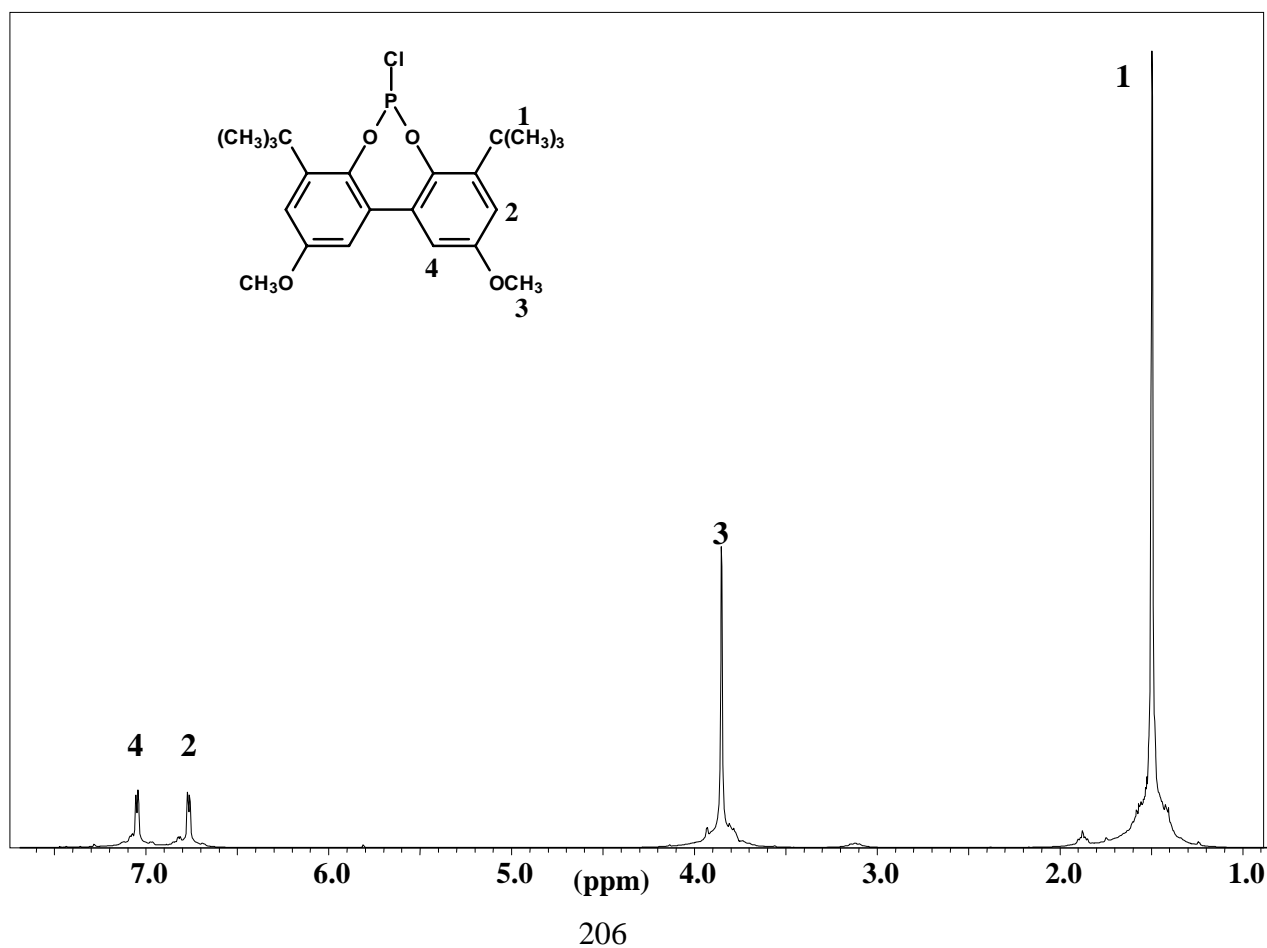
Espectro de RMN dept del compuesto [27]

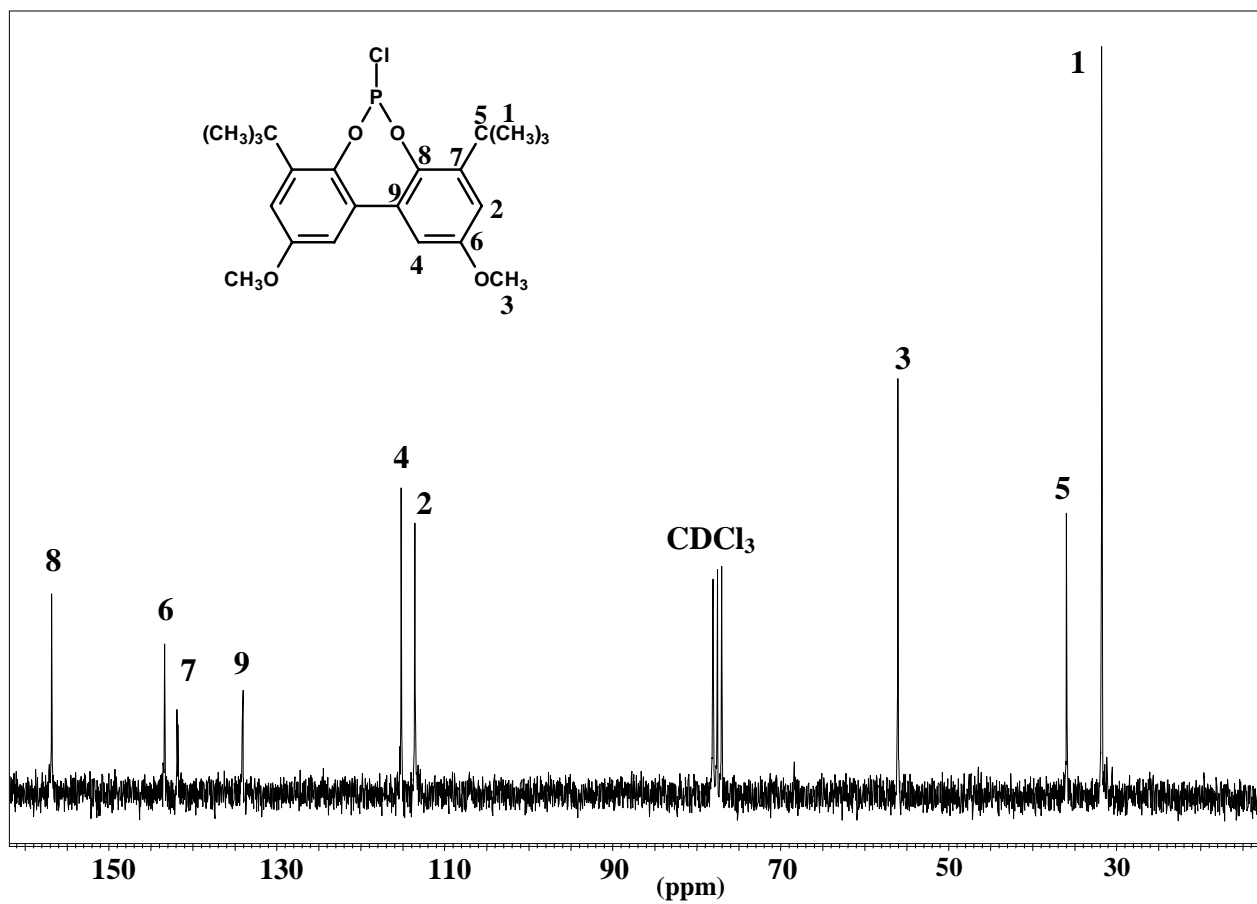
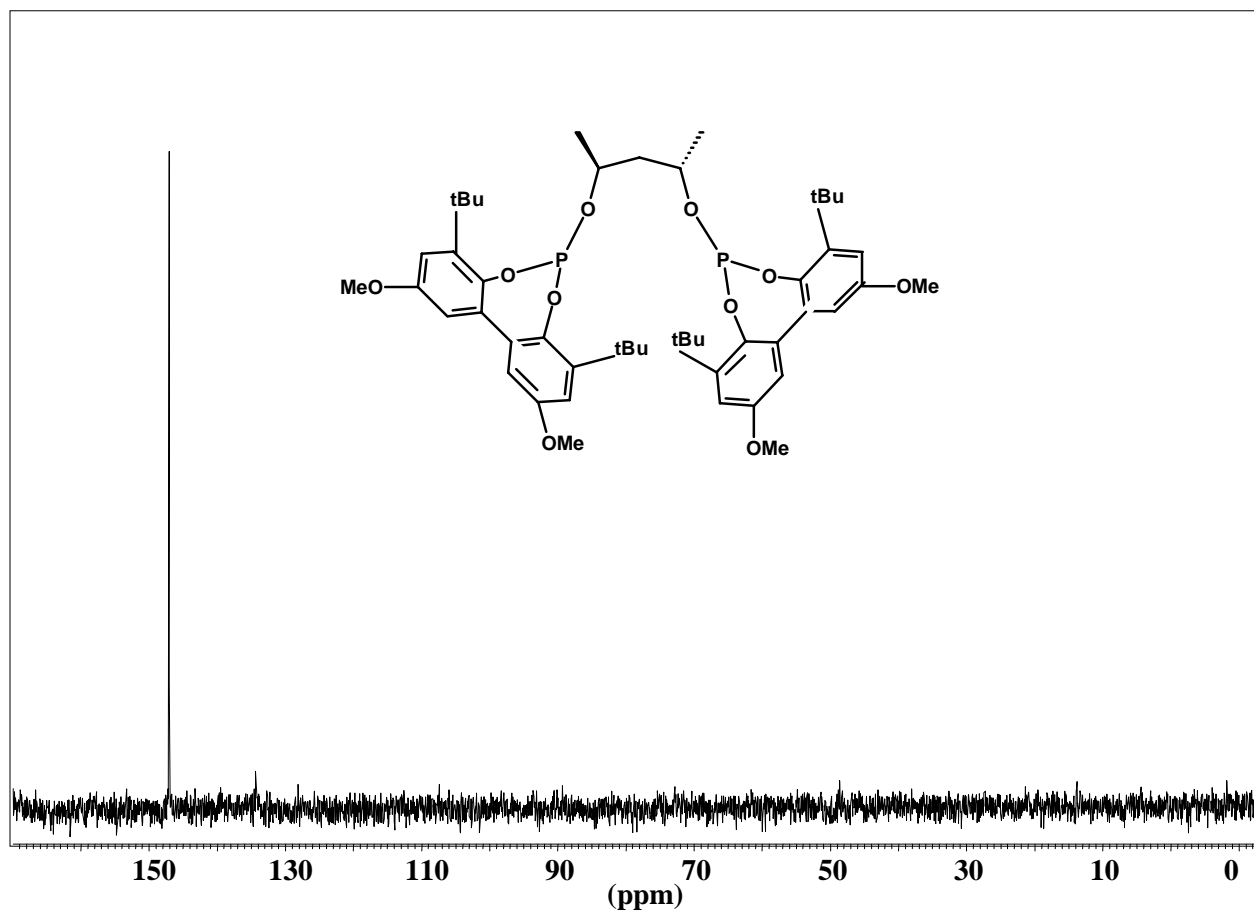
Espectro de RMN de ¹H del compuesto [31]

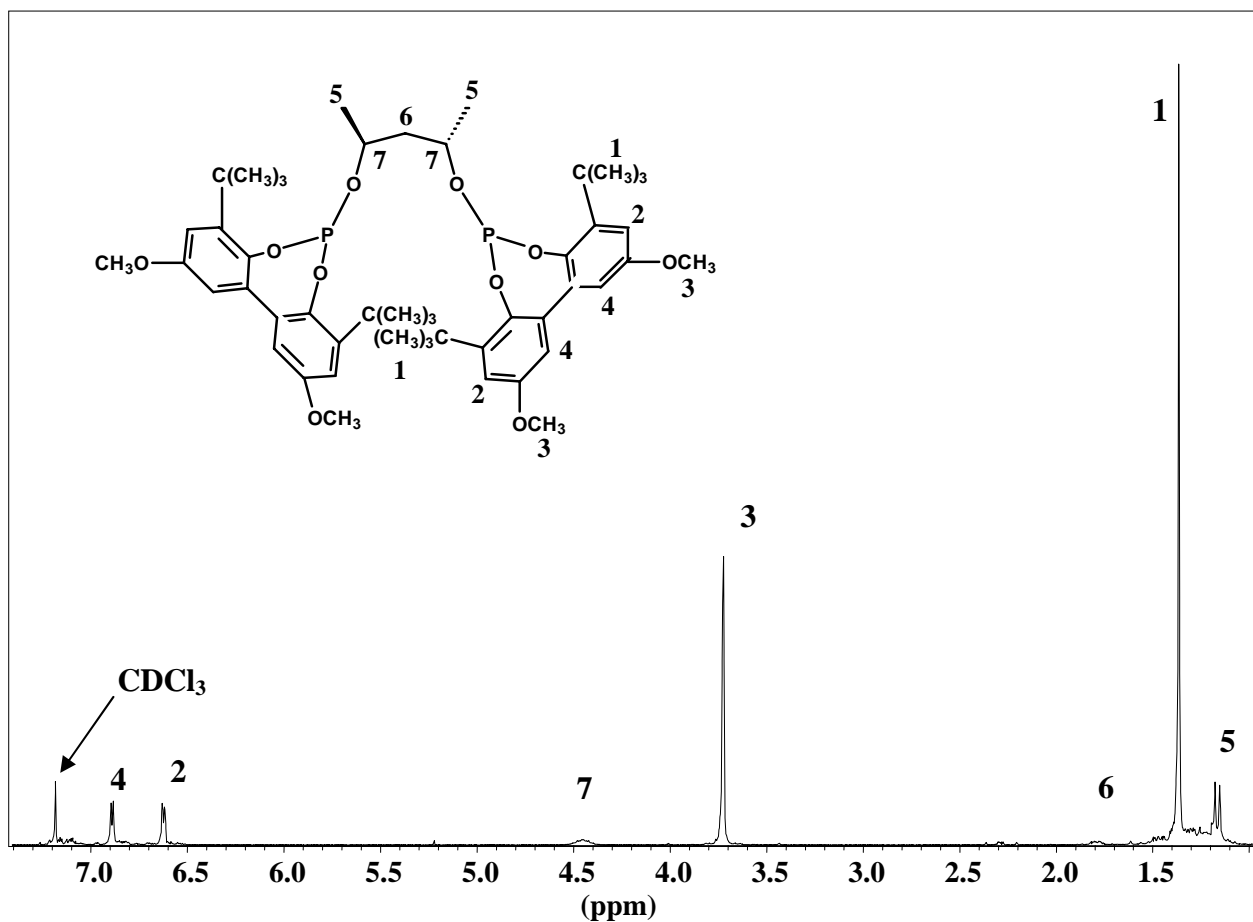
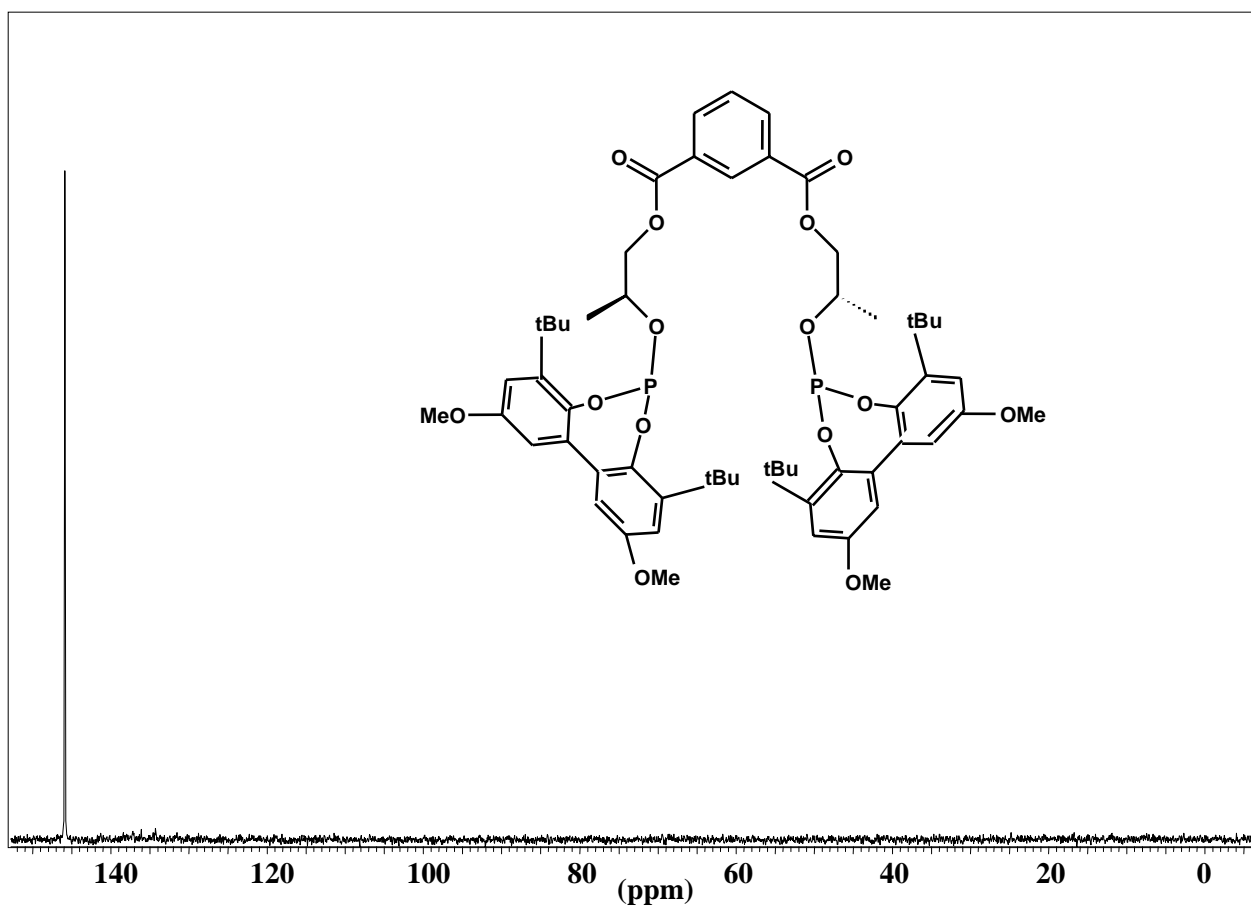
Espectro de RMN de ^{13}C compuesto [31]

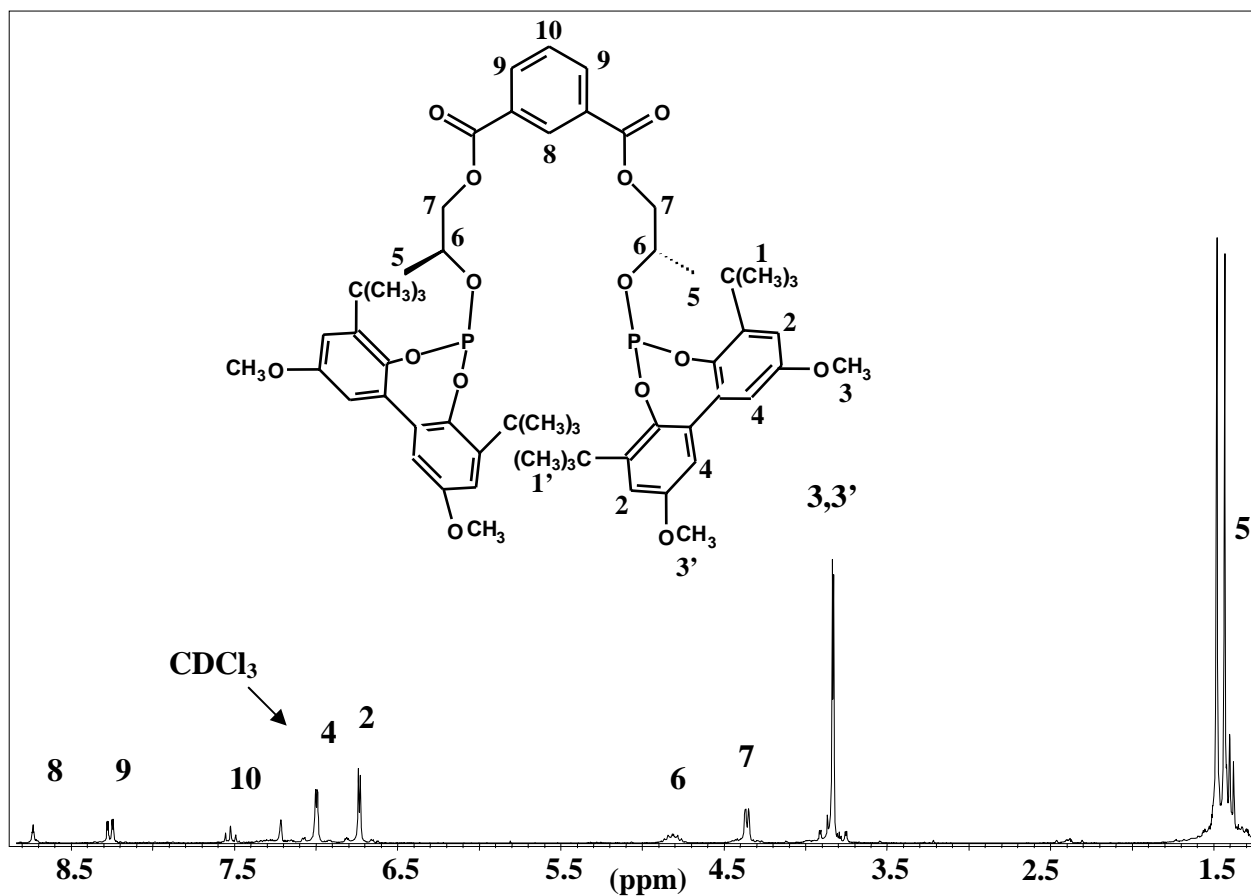
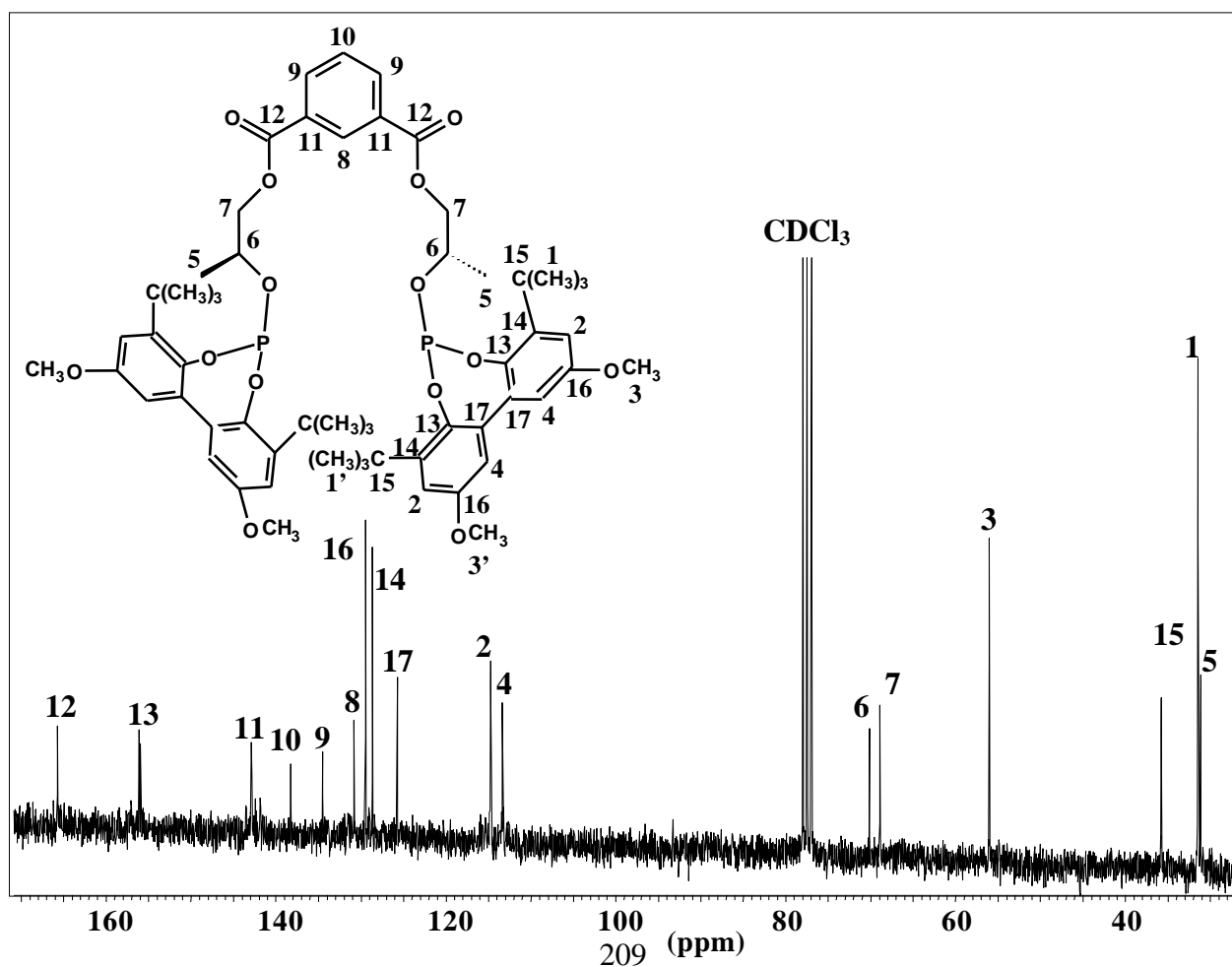
Espectro de RMN dept del compuesto [31]

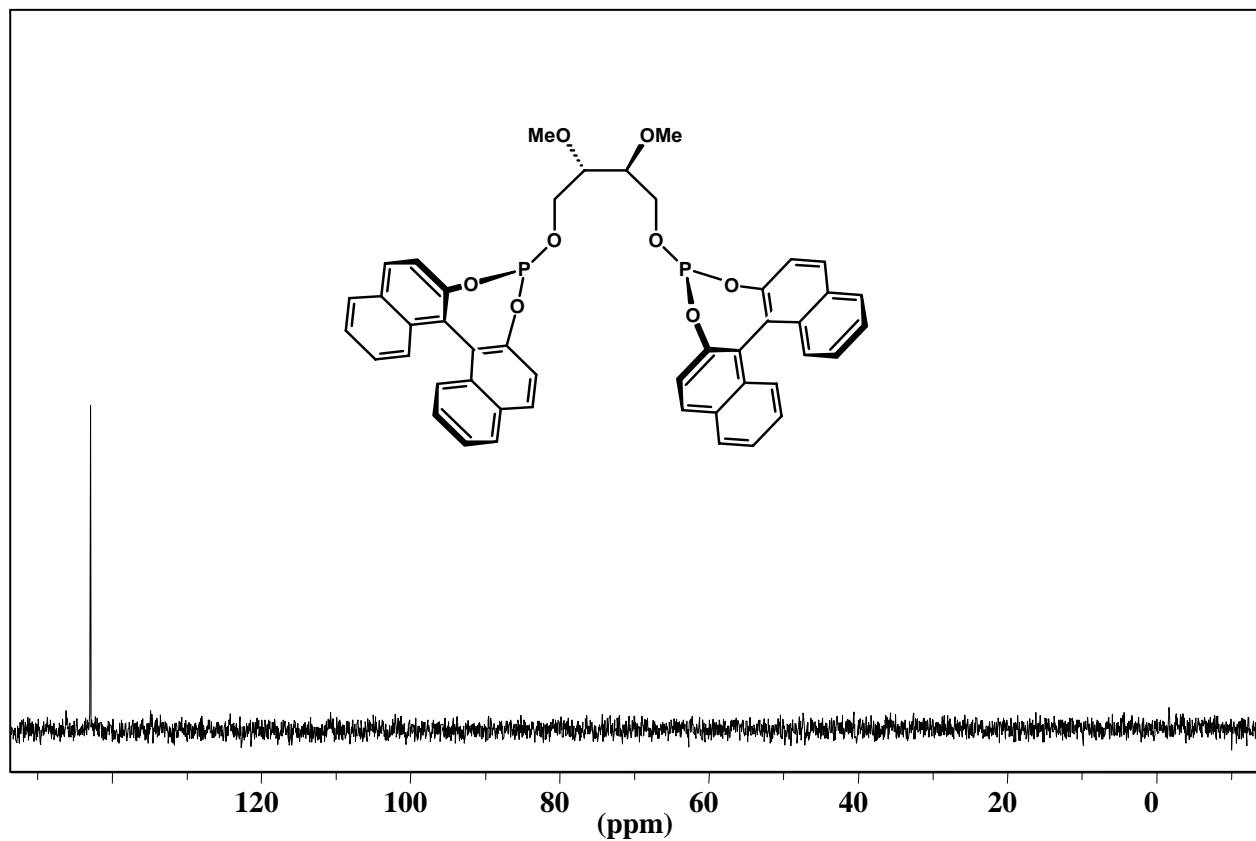
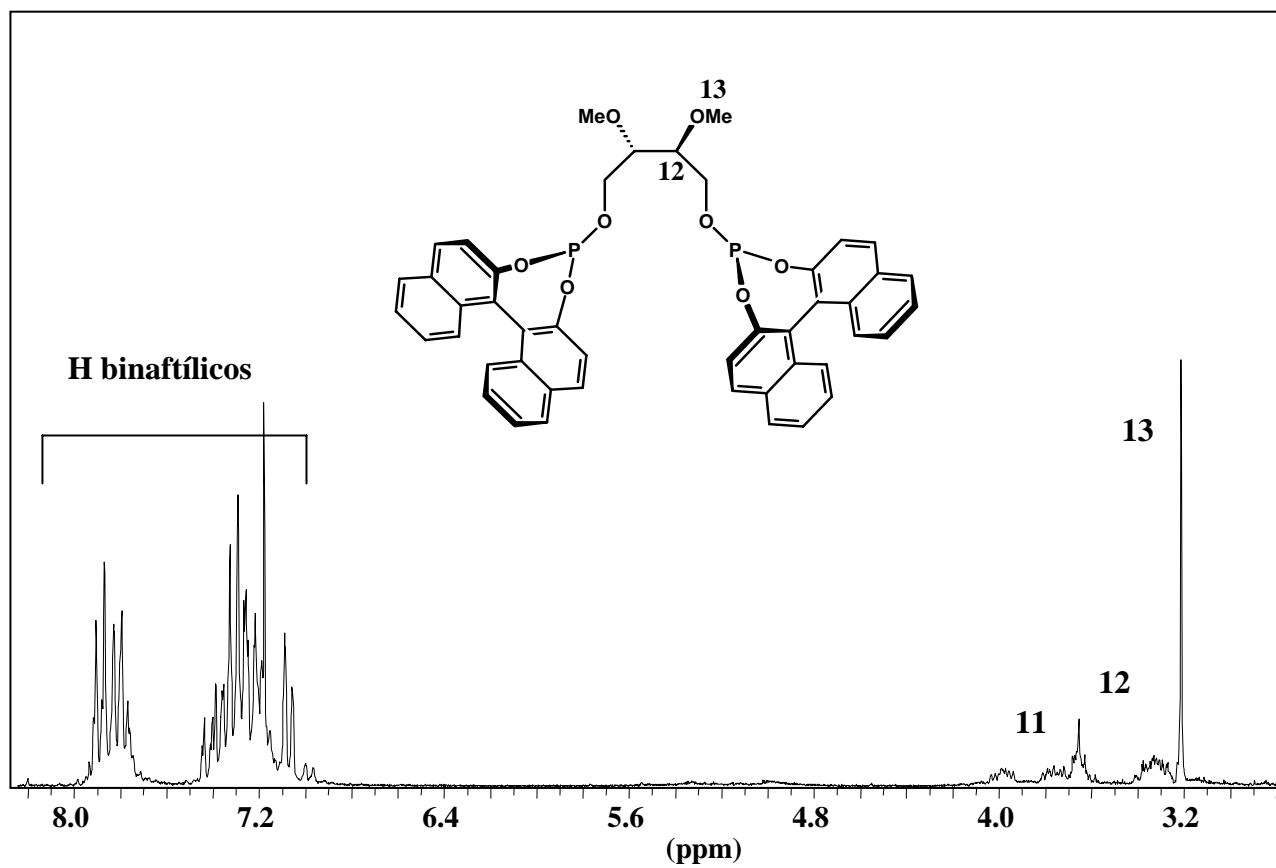


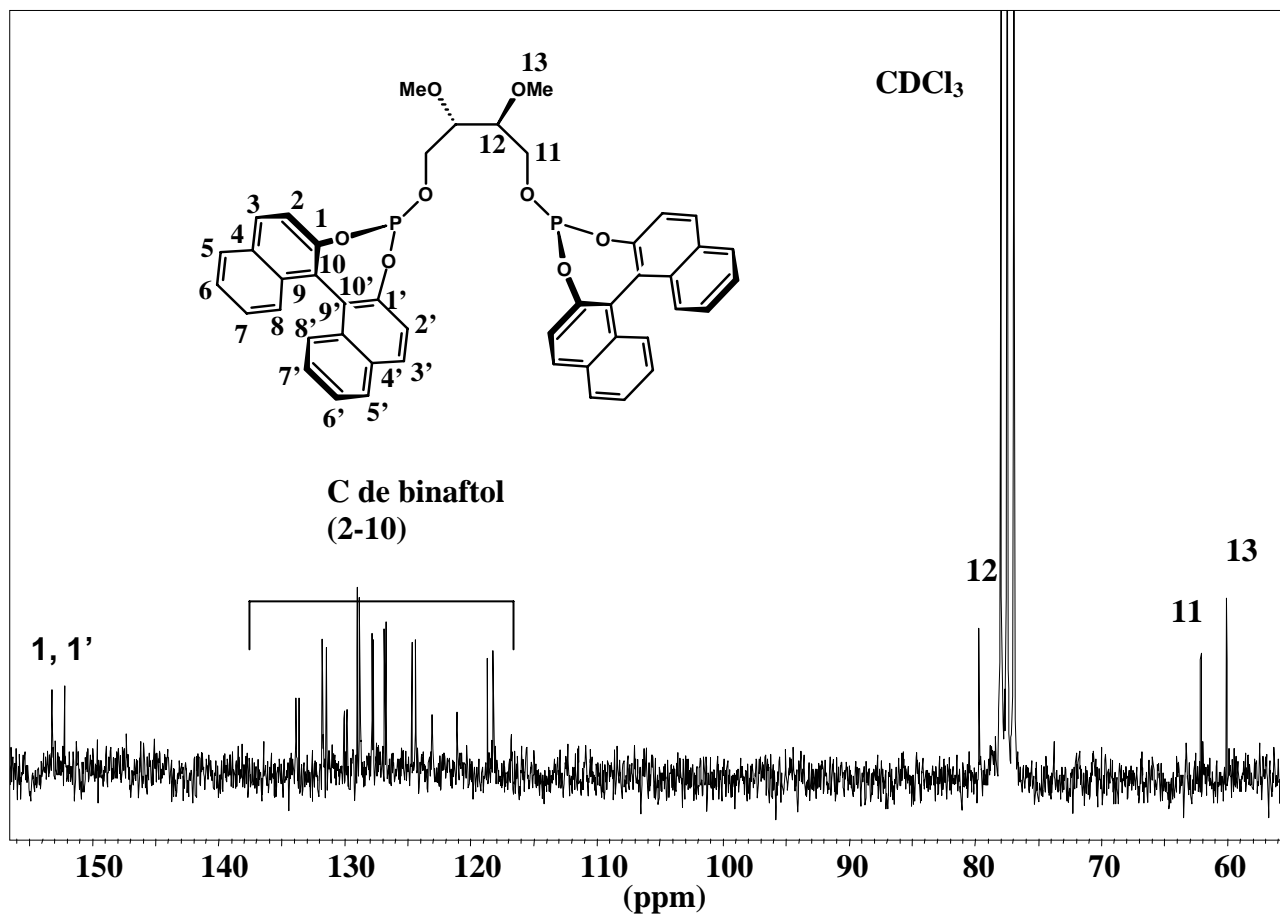
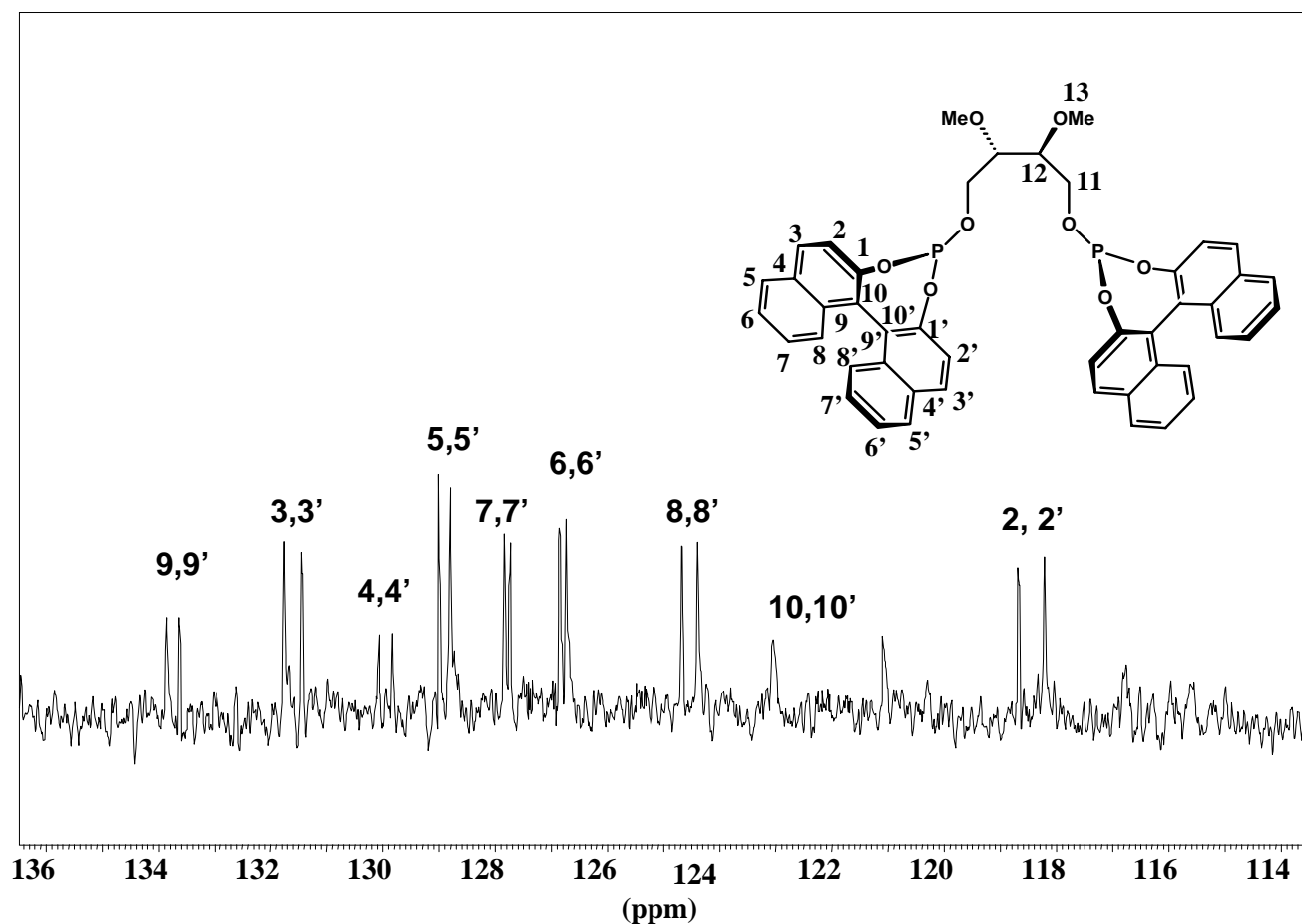
Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [32]Espectro de RMN de ^1H del compuesto [32]

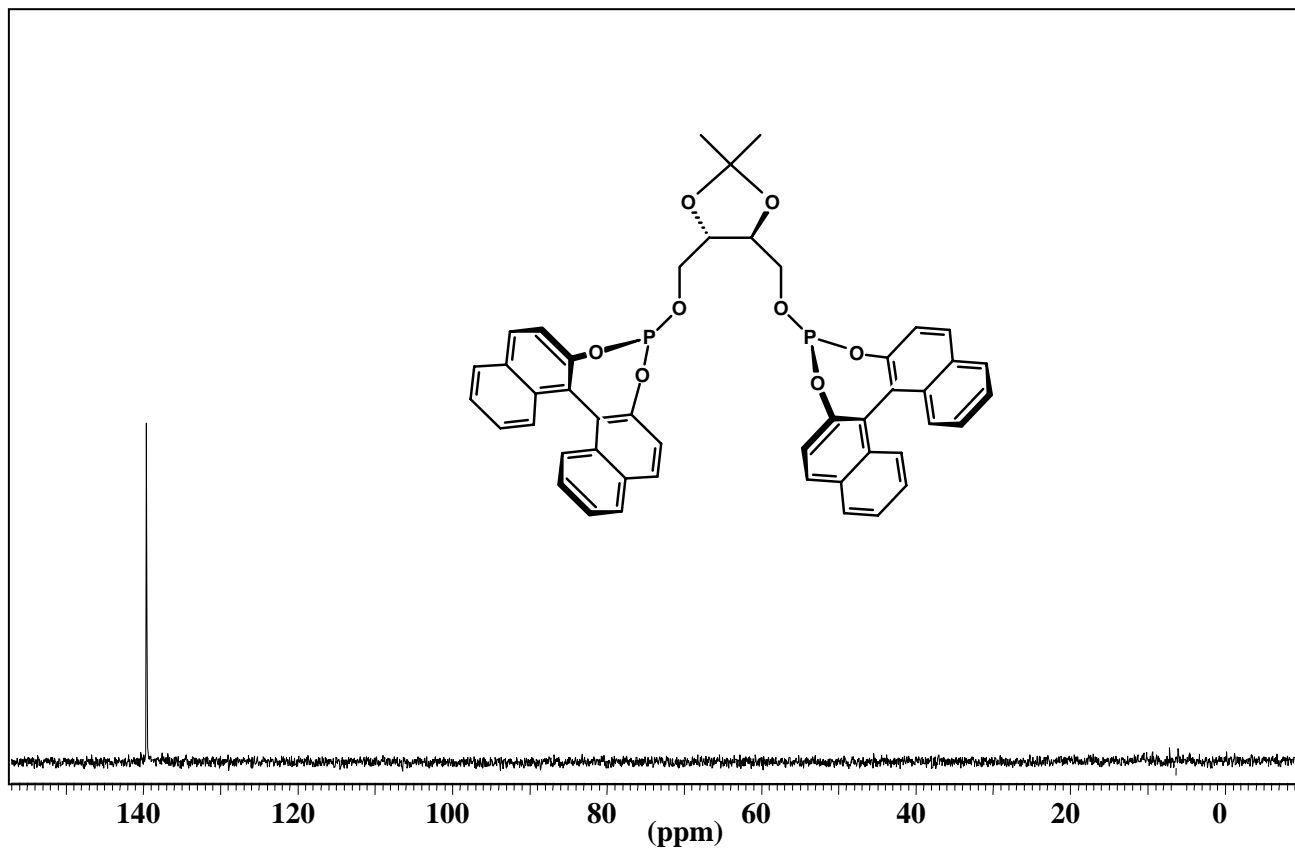
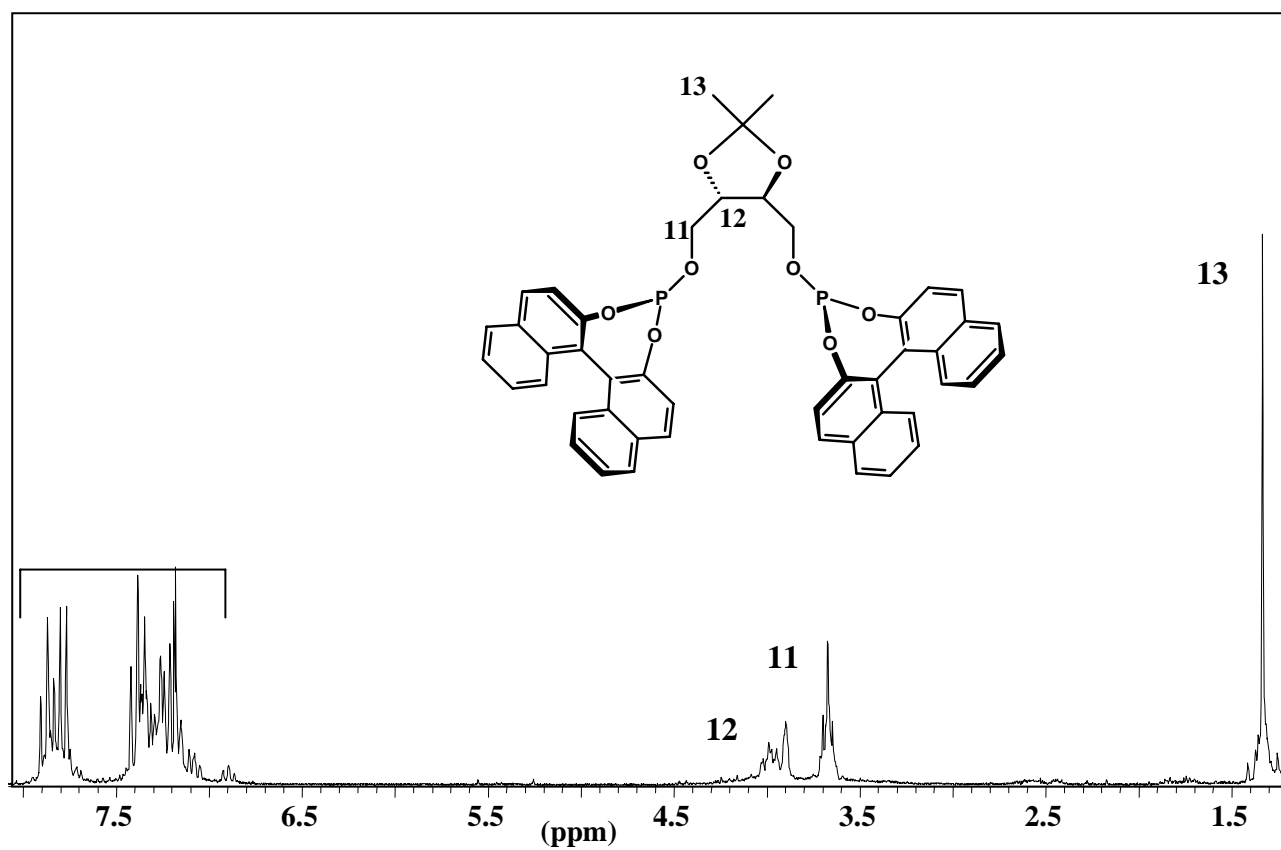
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [32]Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [33]

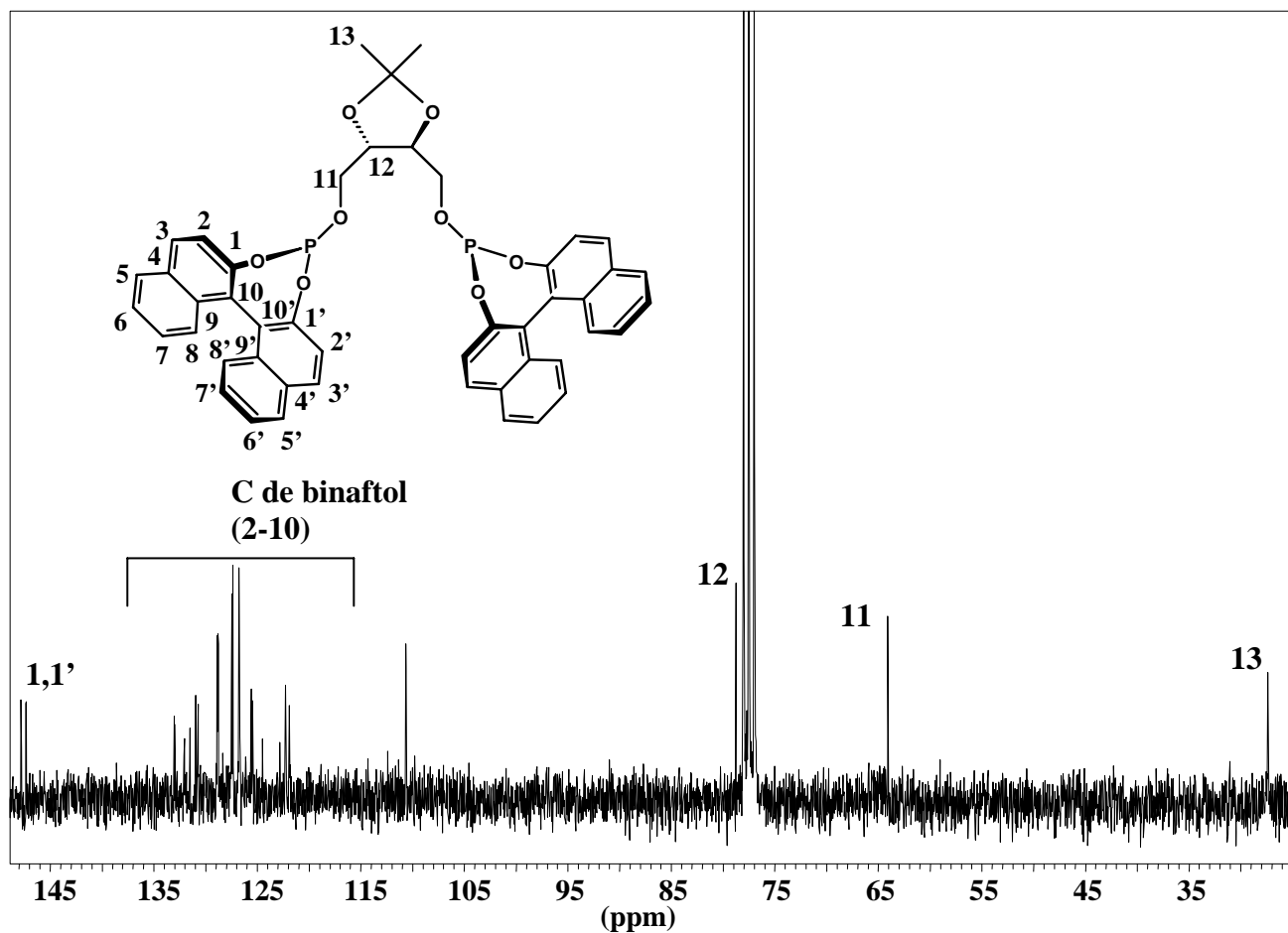
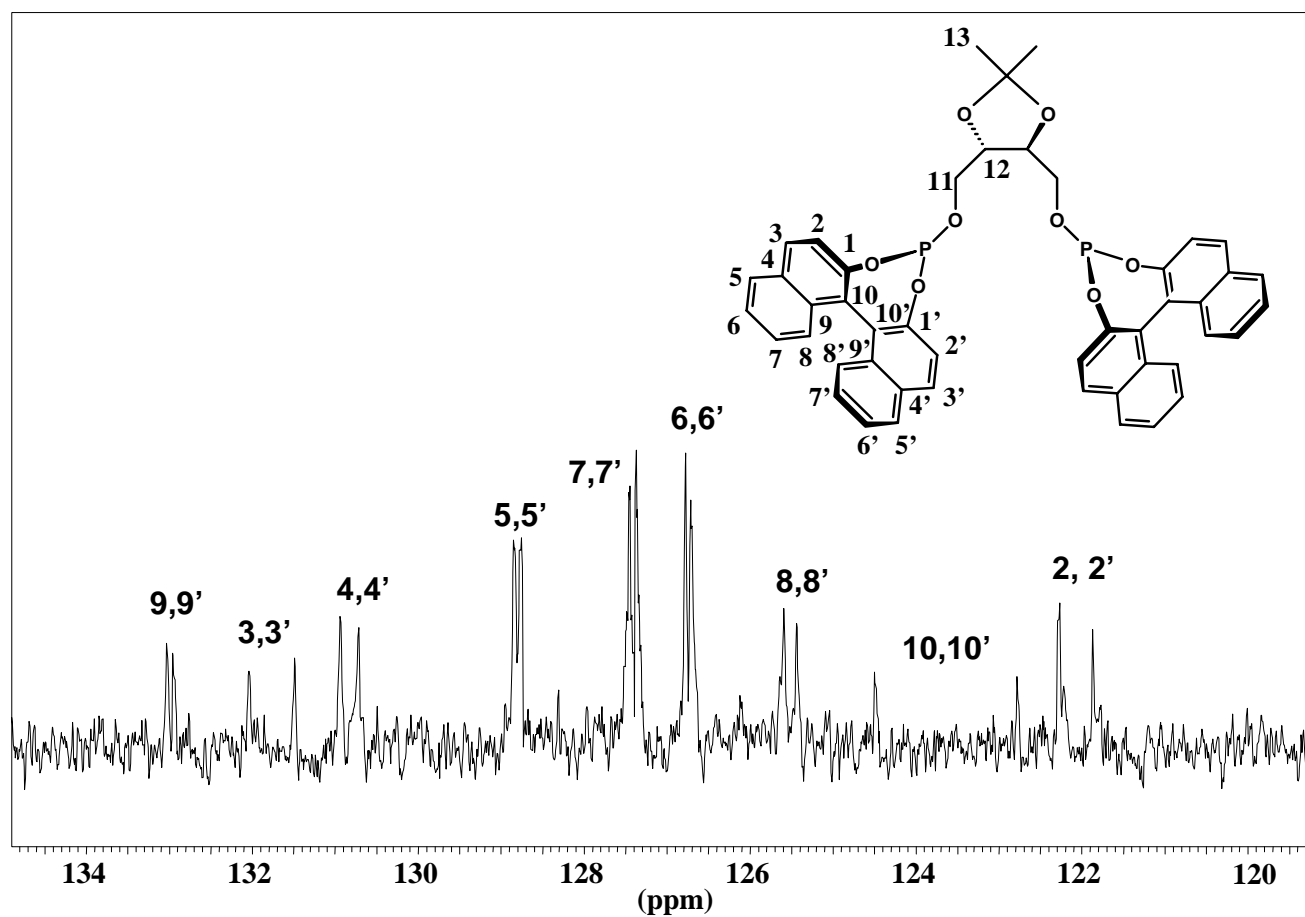
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [33]Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [34]

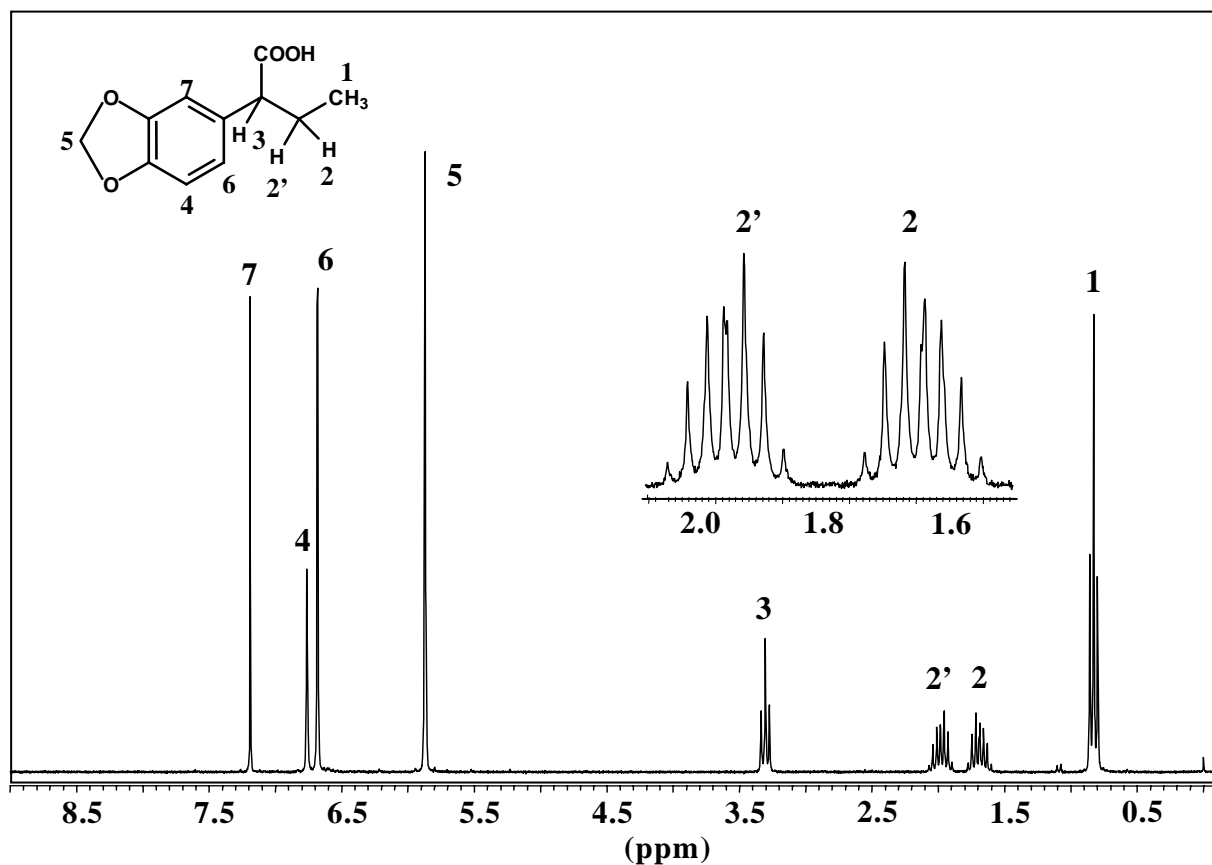
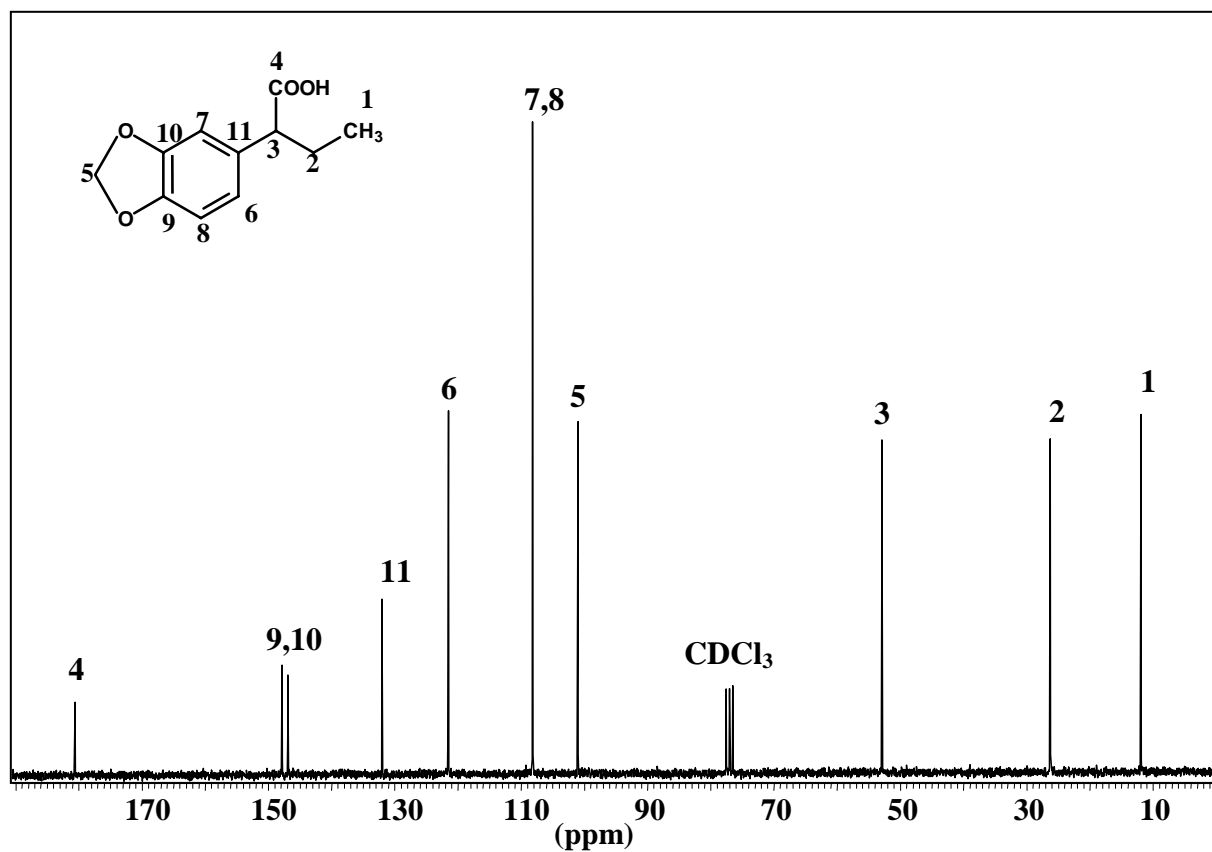
Espectro de RMN de ^1H del compuesto [34]Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [34]

Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [41]Espectro de RMN de ^1H del compuesto [41]

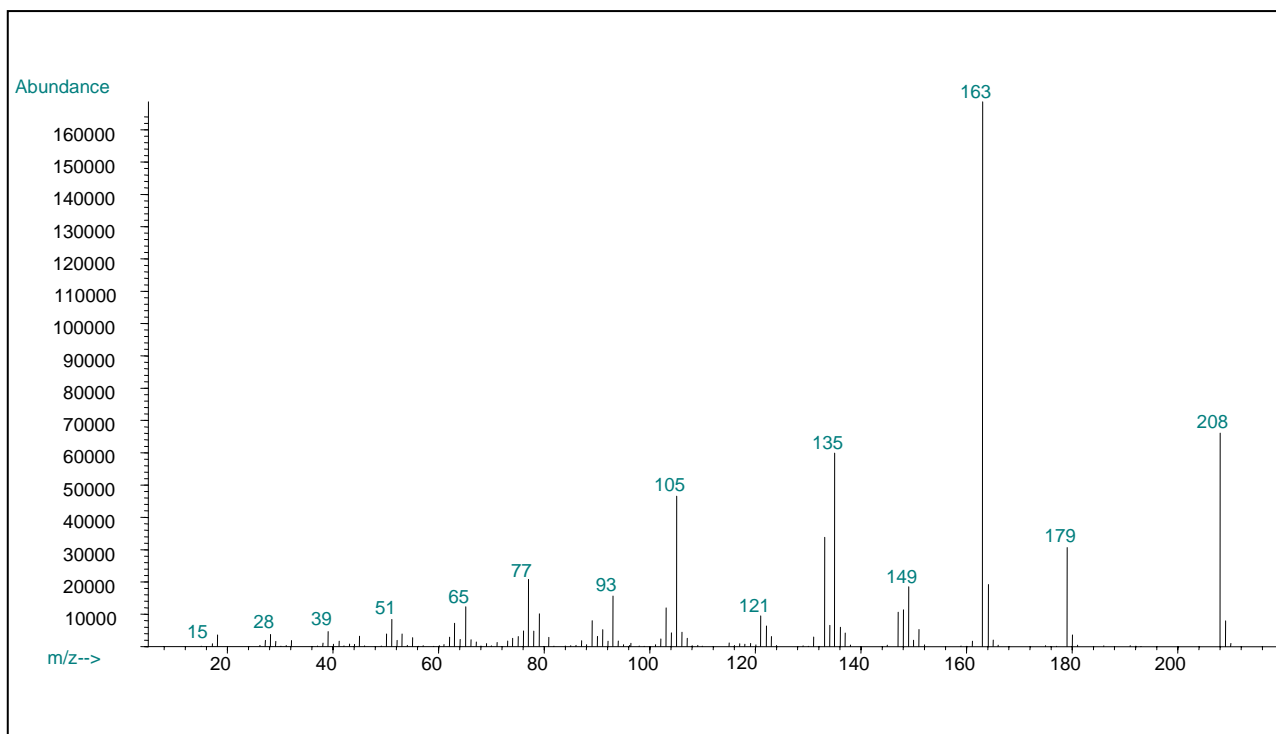
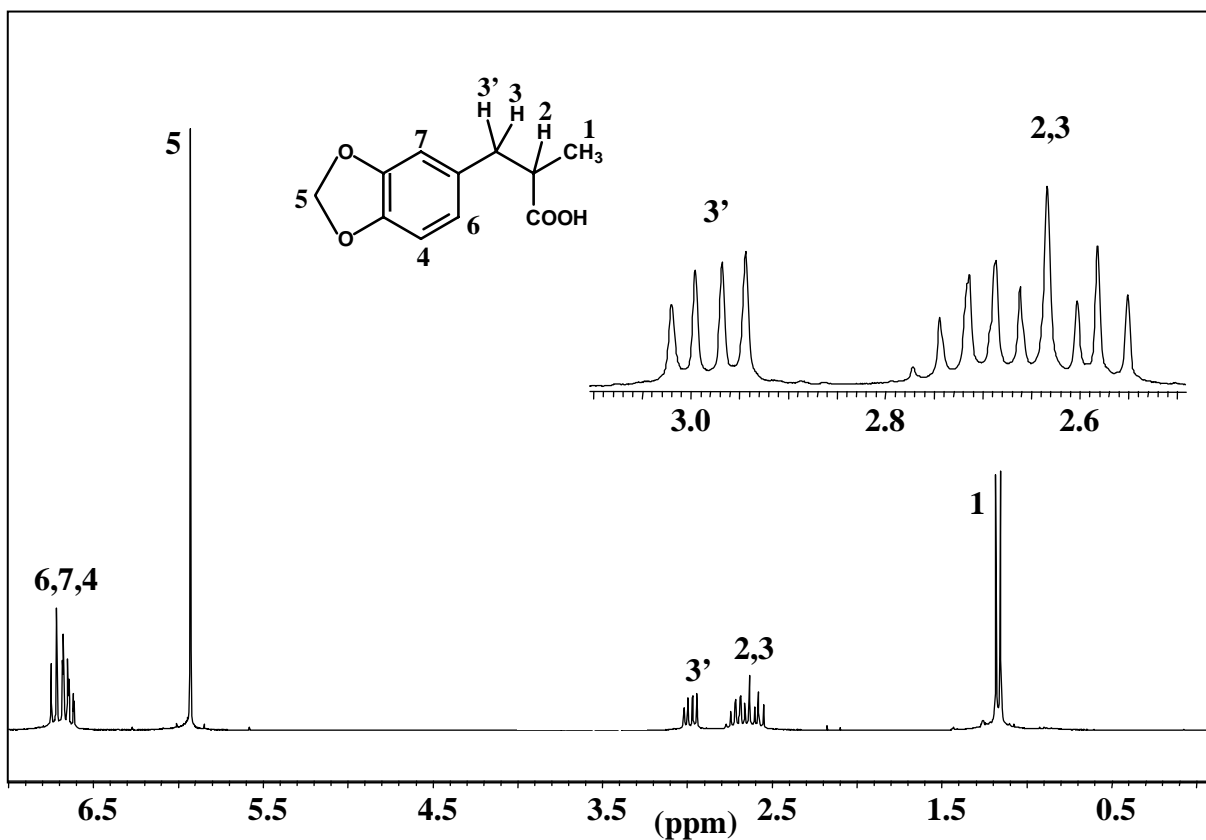
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto [41]Ampliación de la zona aromática de RMN de ^{13}C del compuesto [41]

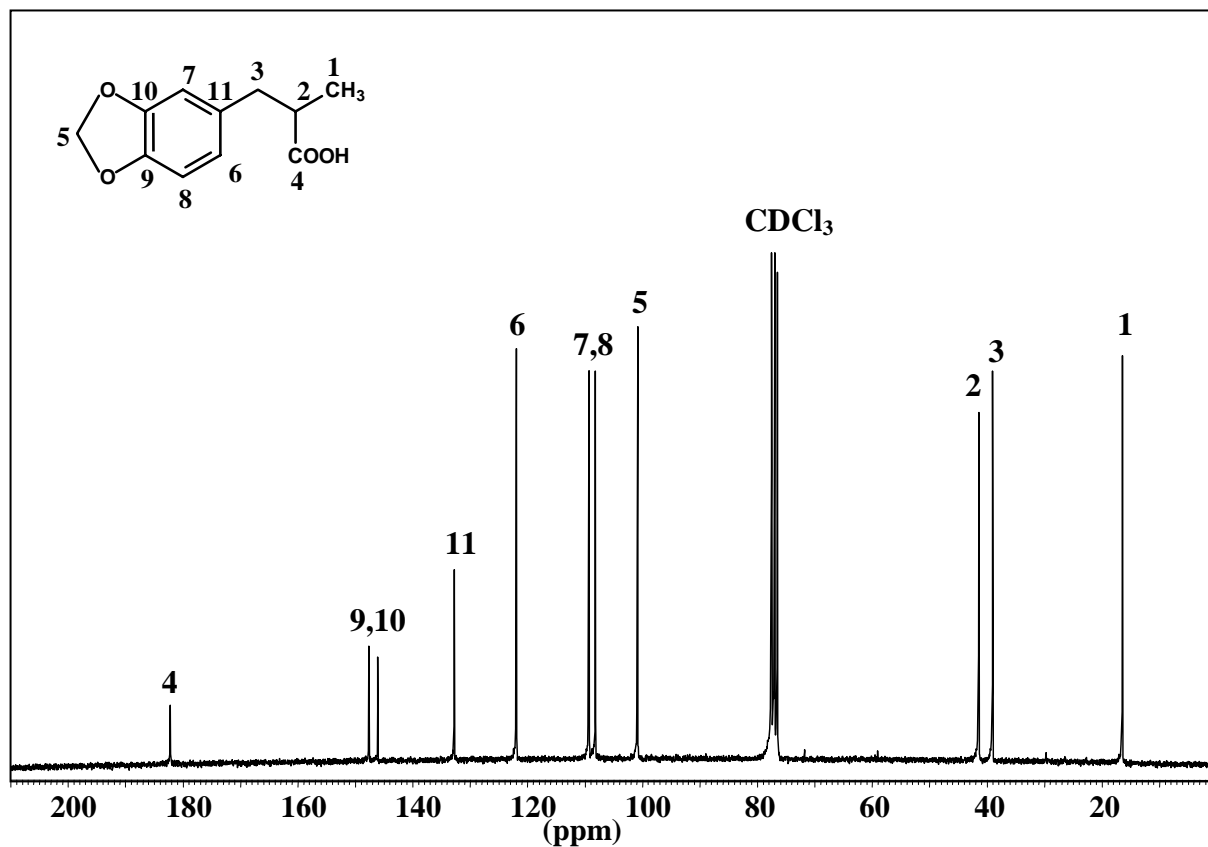
Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto [42]Espectro de RMN de ^1H del compuesto [42]

Espectro de RMN de ^{13}C compuesto [42]Ampliación de la zona aromática de RMN de ^{13}C del compuesto [42]

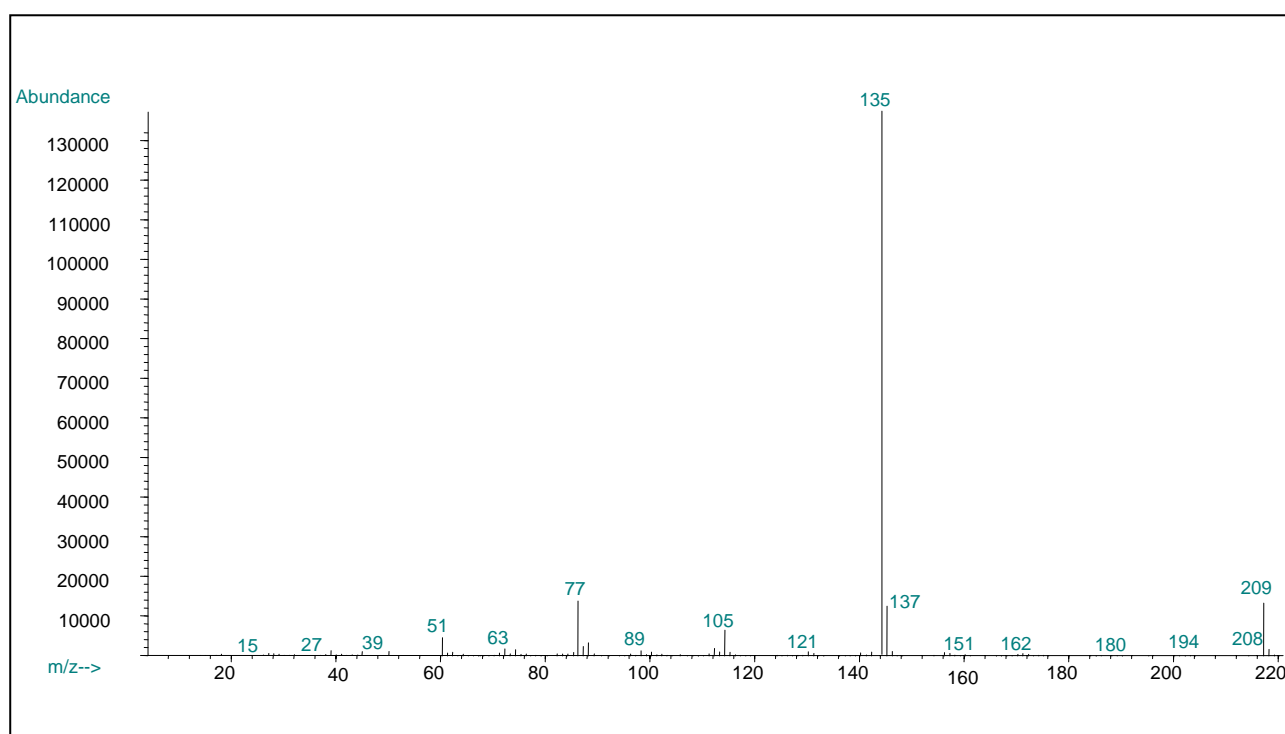
Espectro de RMN de ^1H del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanoicoEspectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanoico

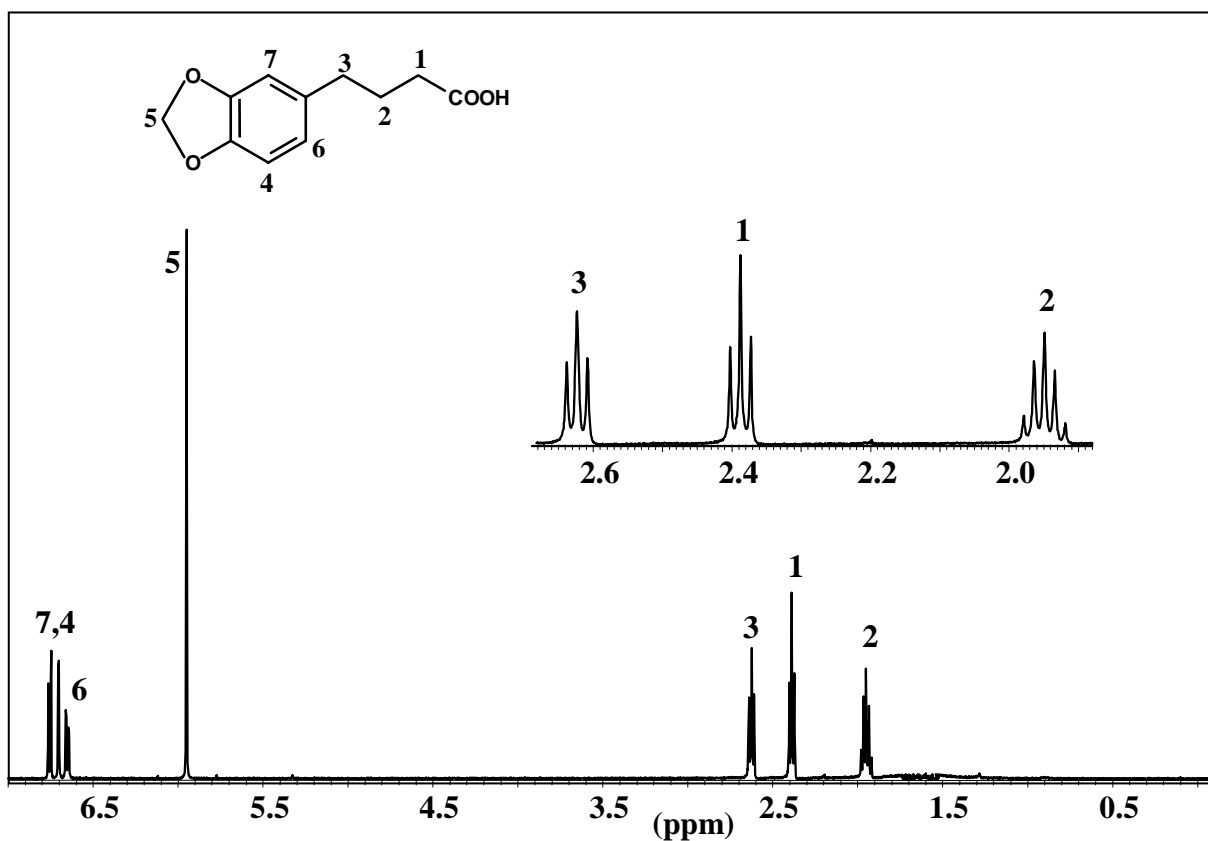
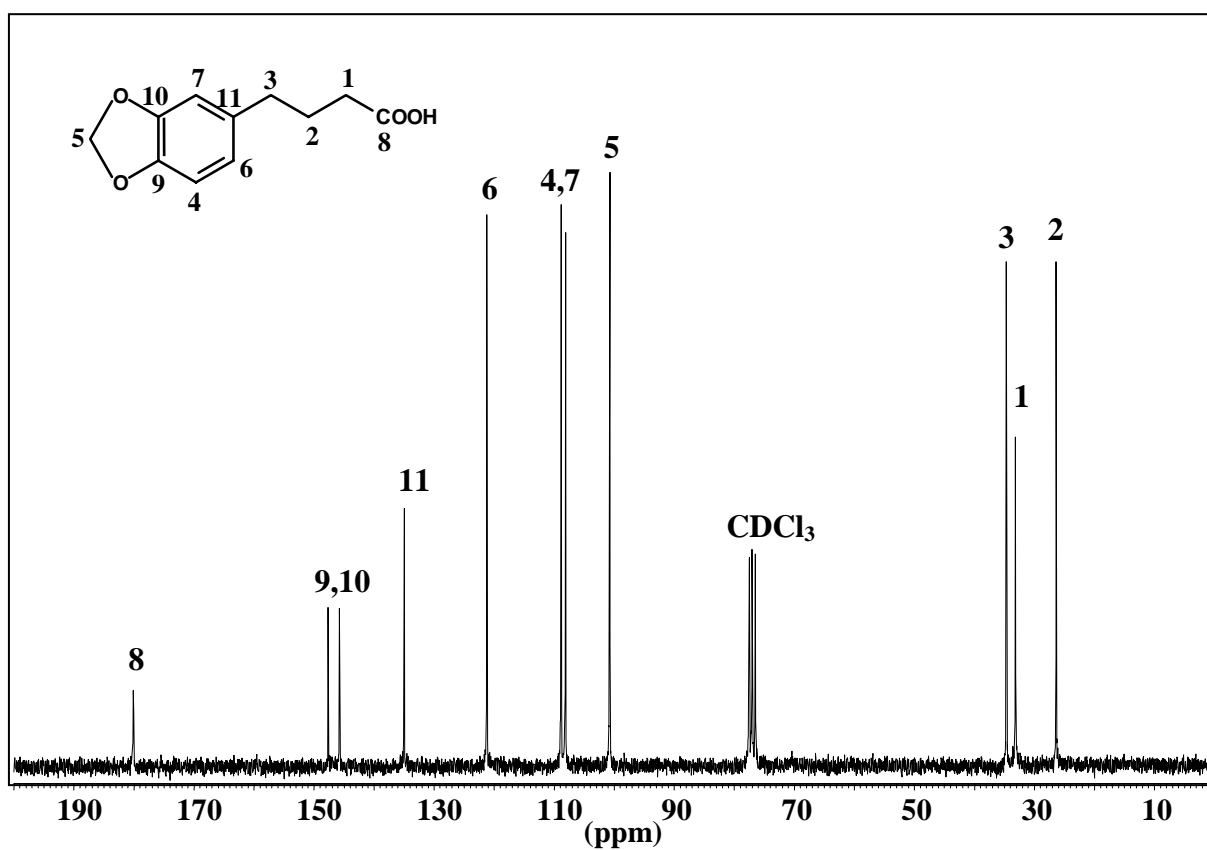
Espectro de masas del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-butanoico

Espectro de RMN de ^1H del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanoico

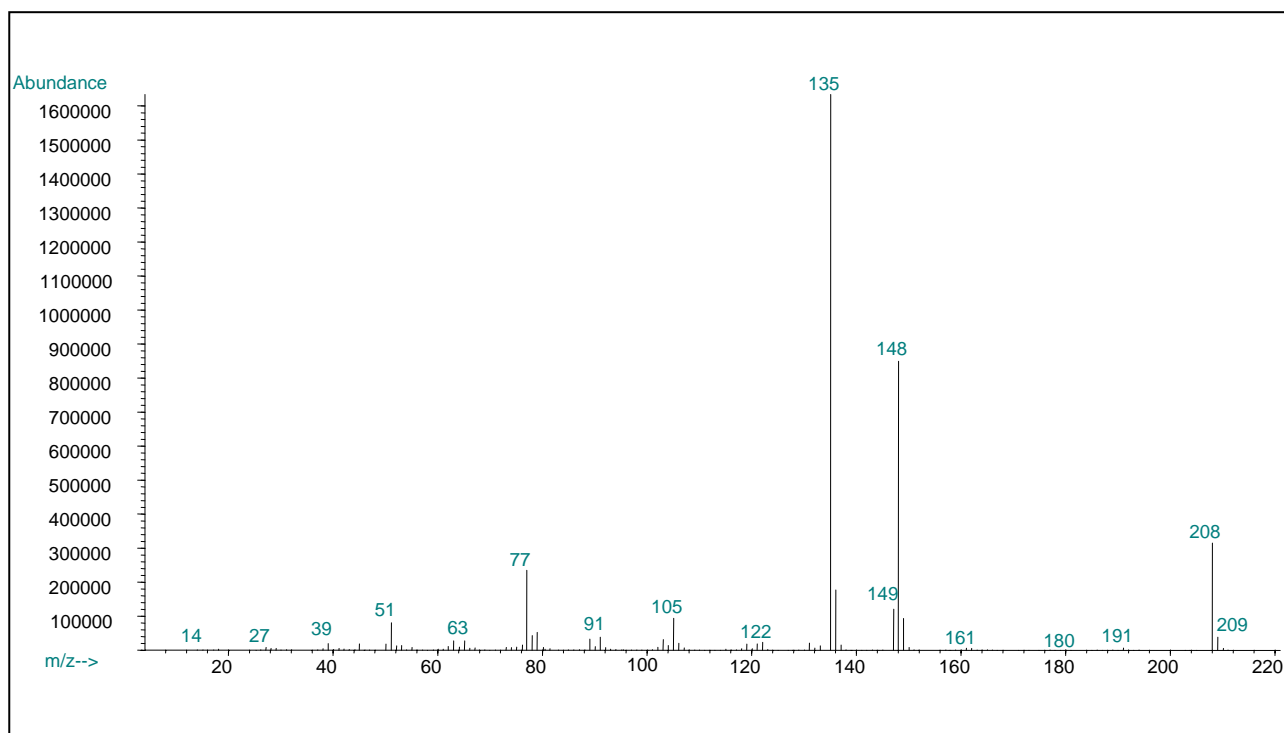
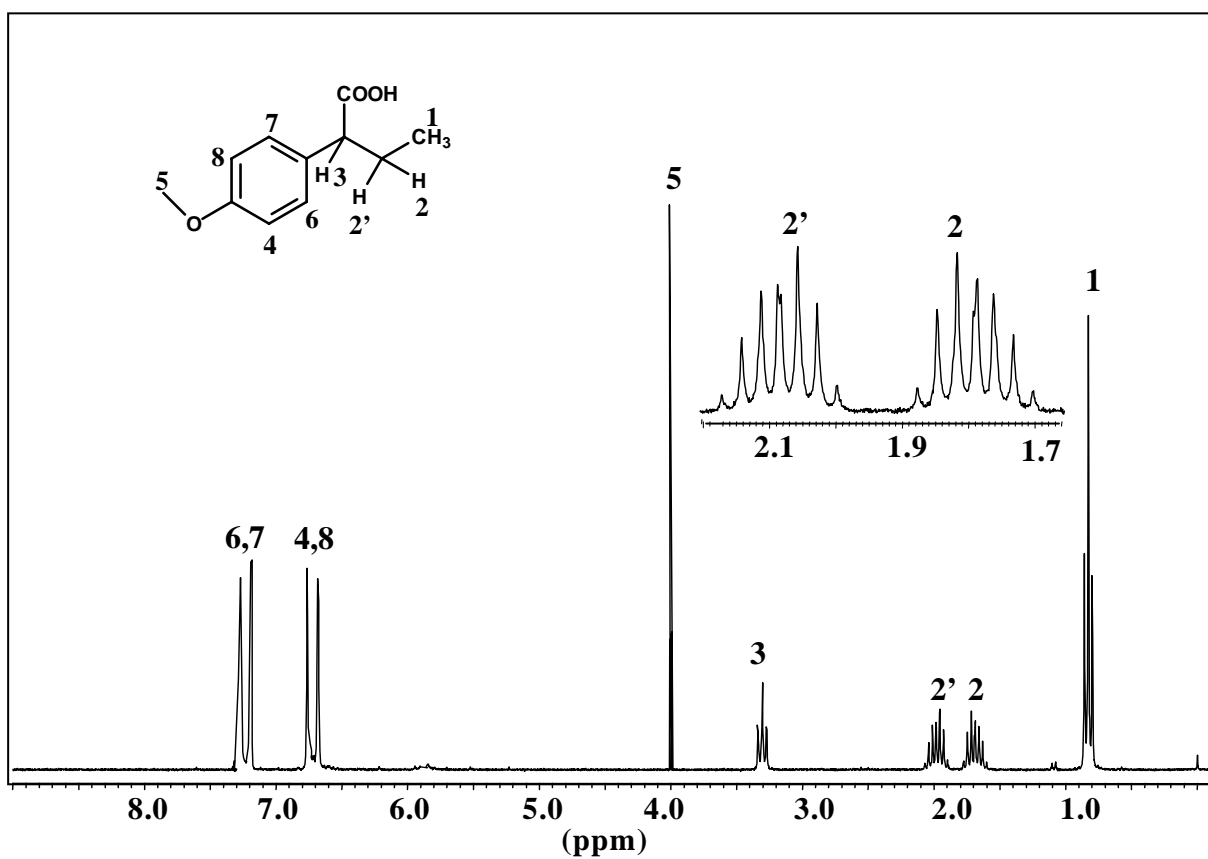
Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanoico

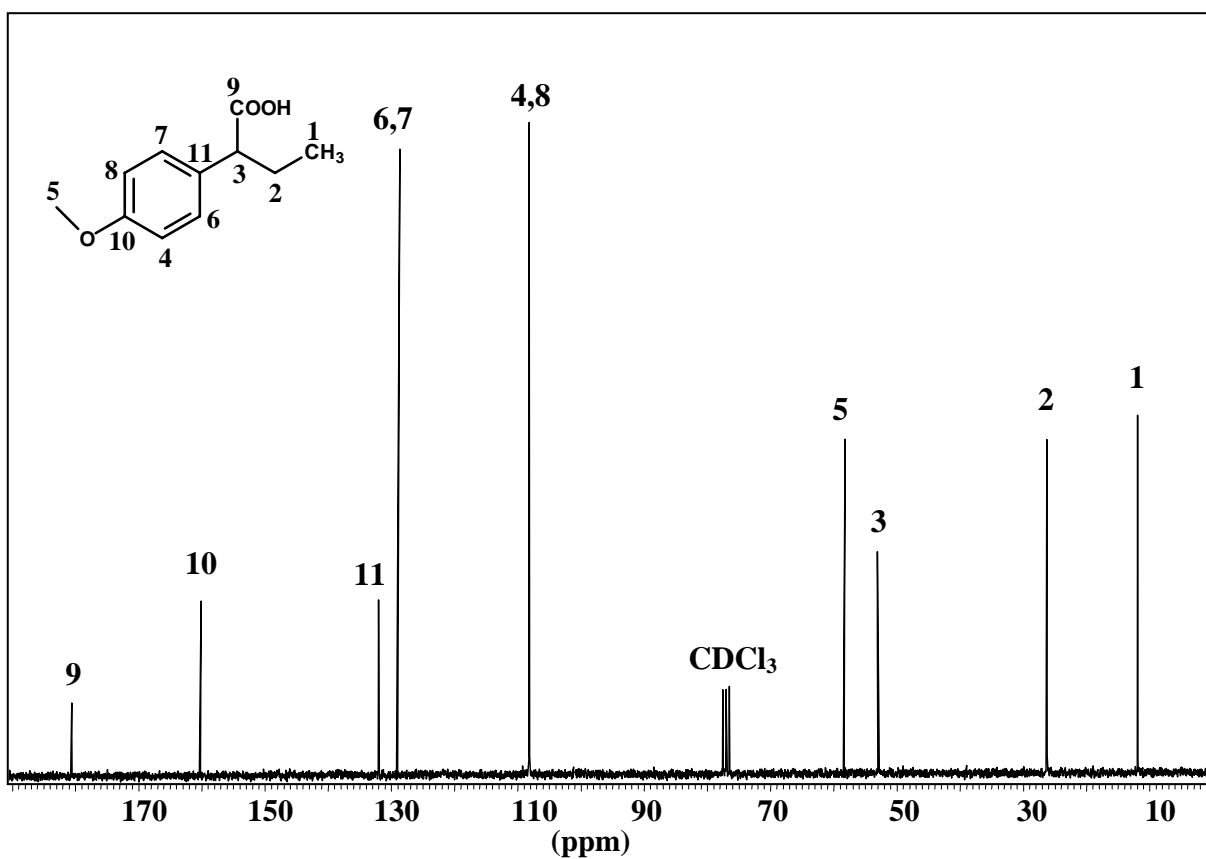
Espectro de masas del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-3-butanoico



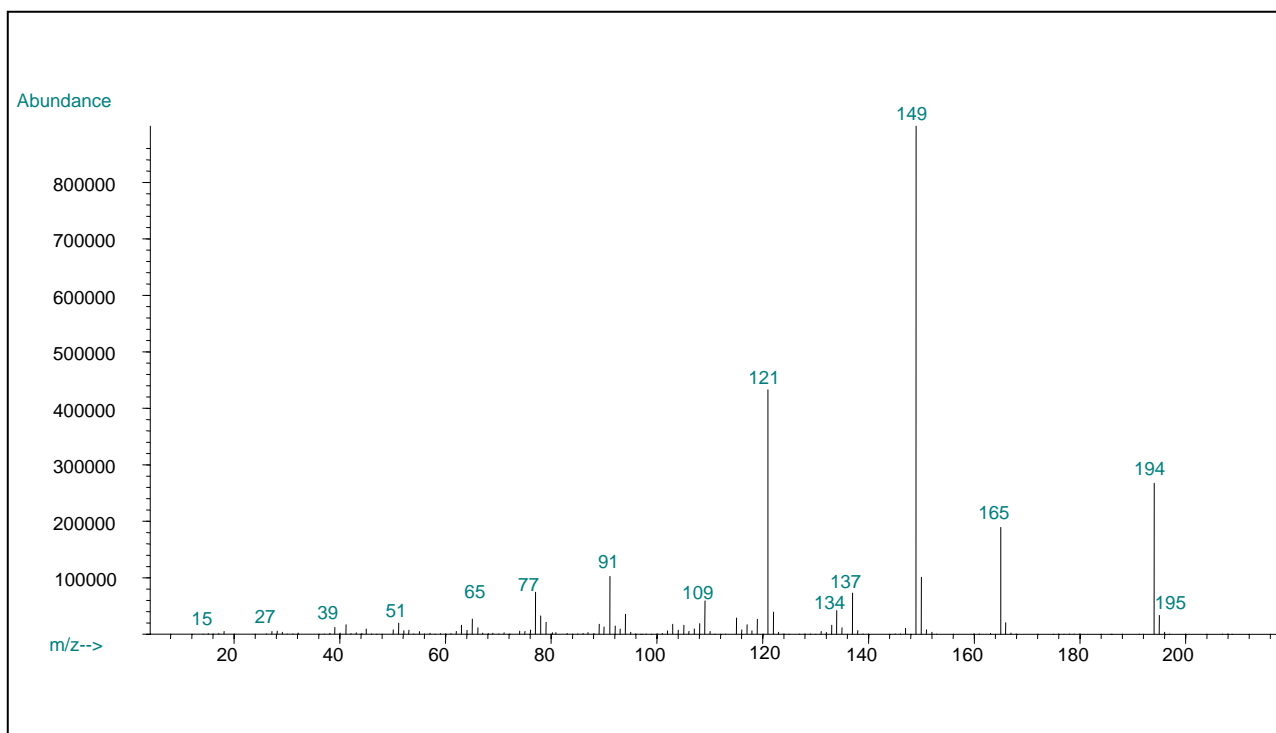
Espectro de RMN de ^1H del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-4-butanoicoEspectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-4-butanoico

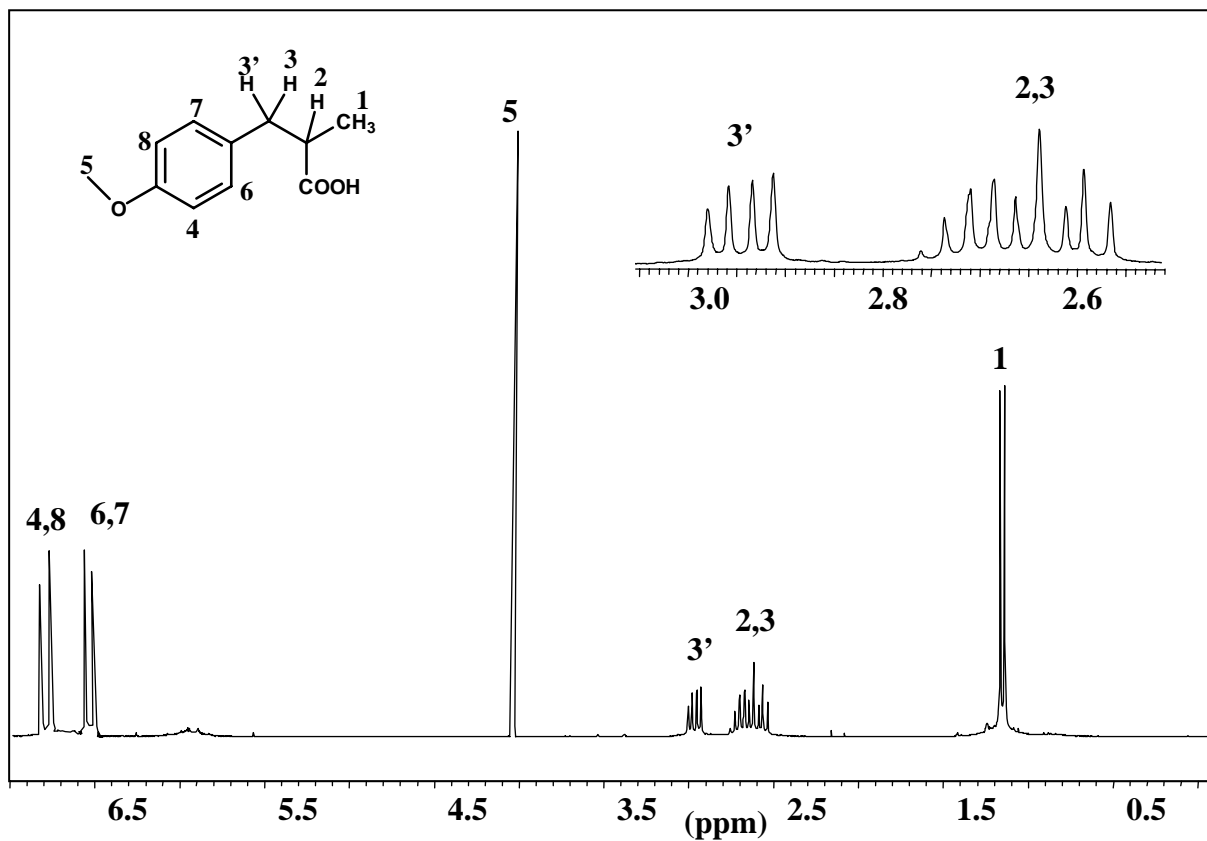
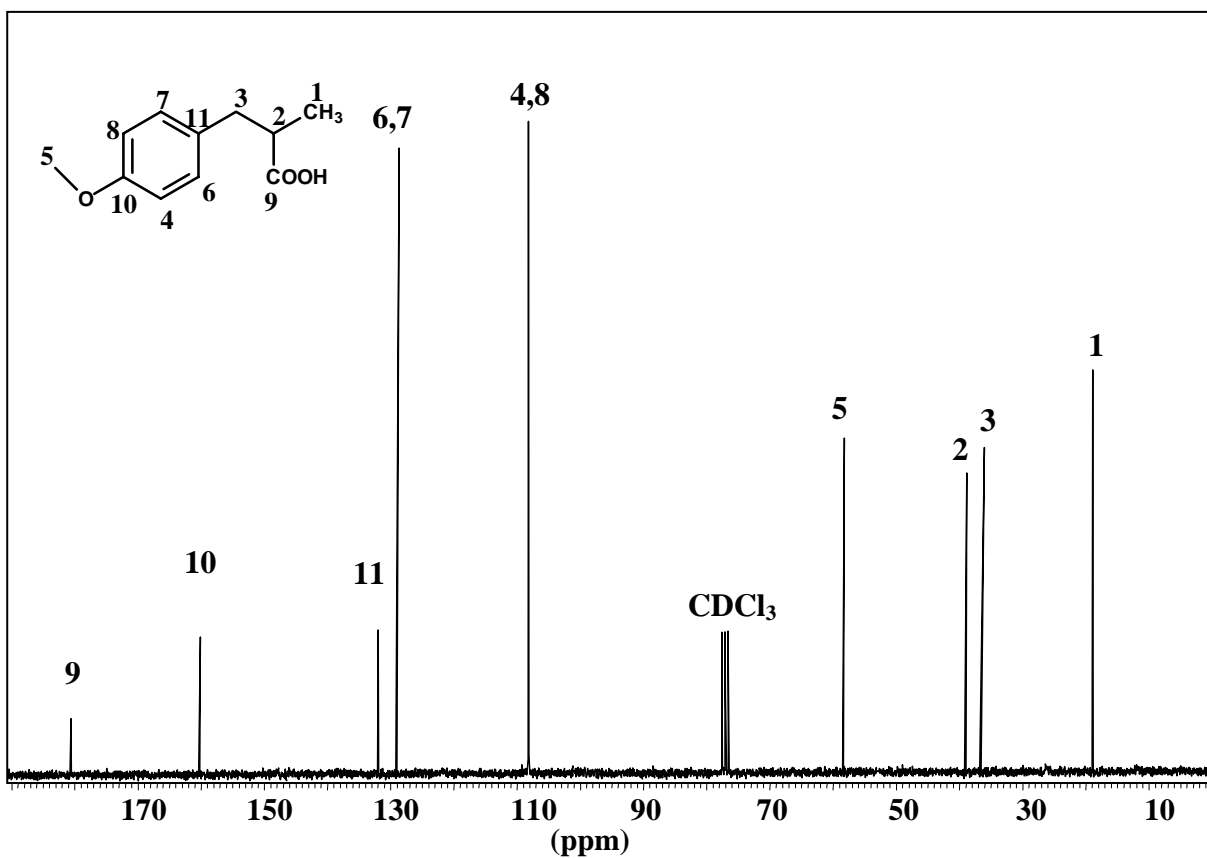
Espectro de masas del ácido 1-(3,4-metilendioxfenil)-4-butanoico

Espectro de RMN de ^1H del ácido 1-(3-metoxifenil)-2-butanoico

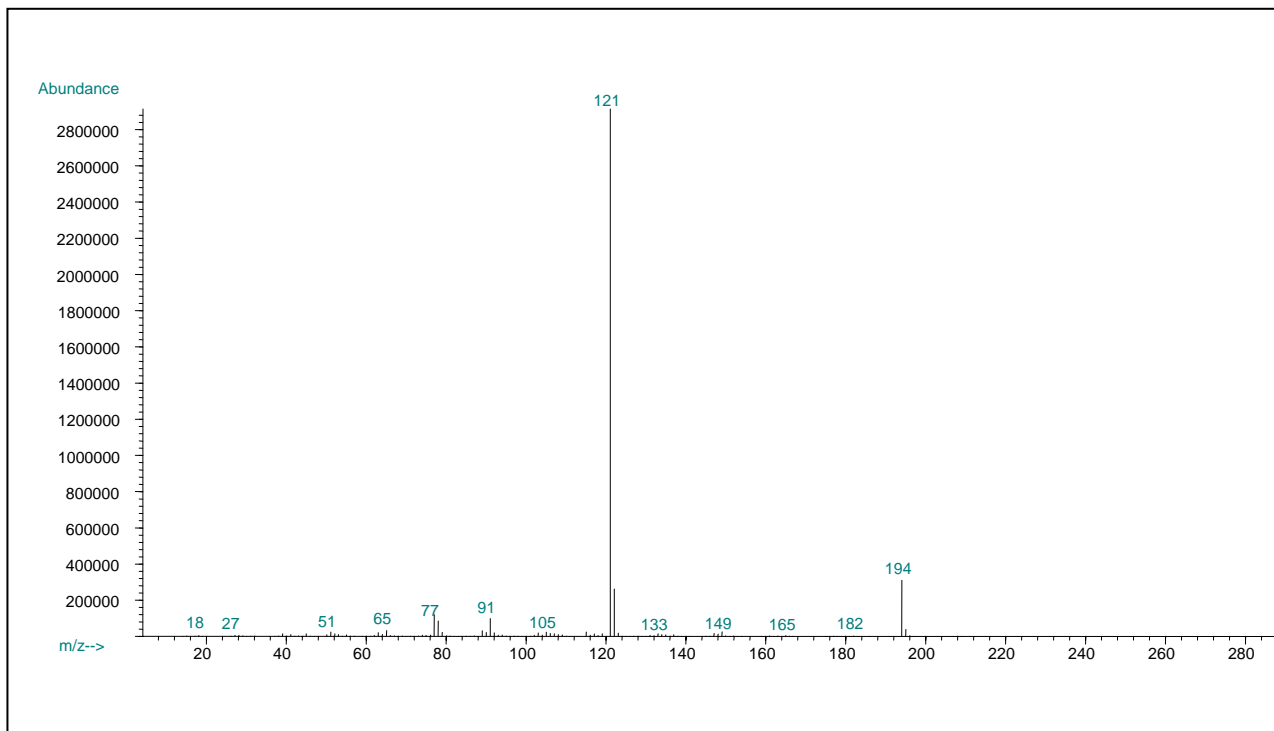
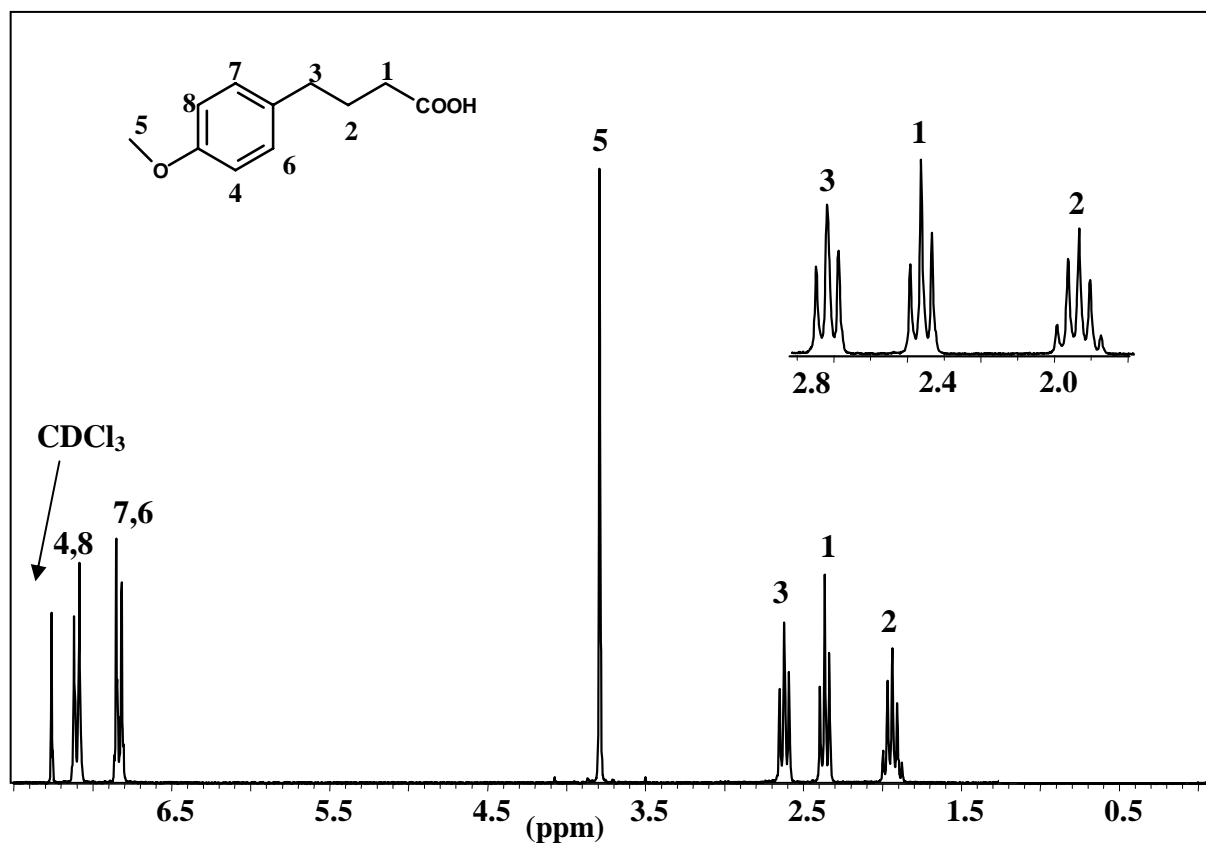
Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3-metoxifenil)-2-butanoico

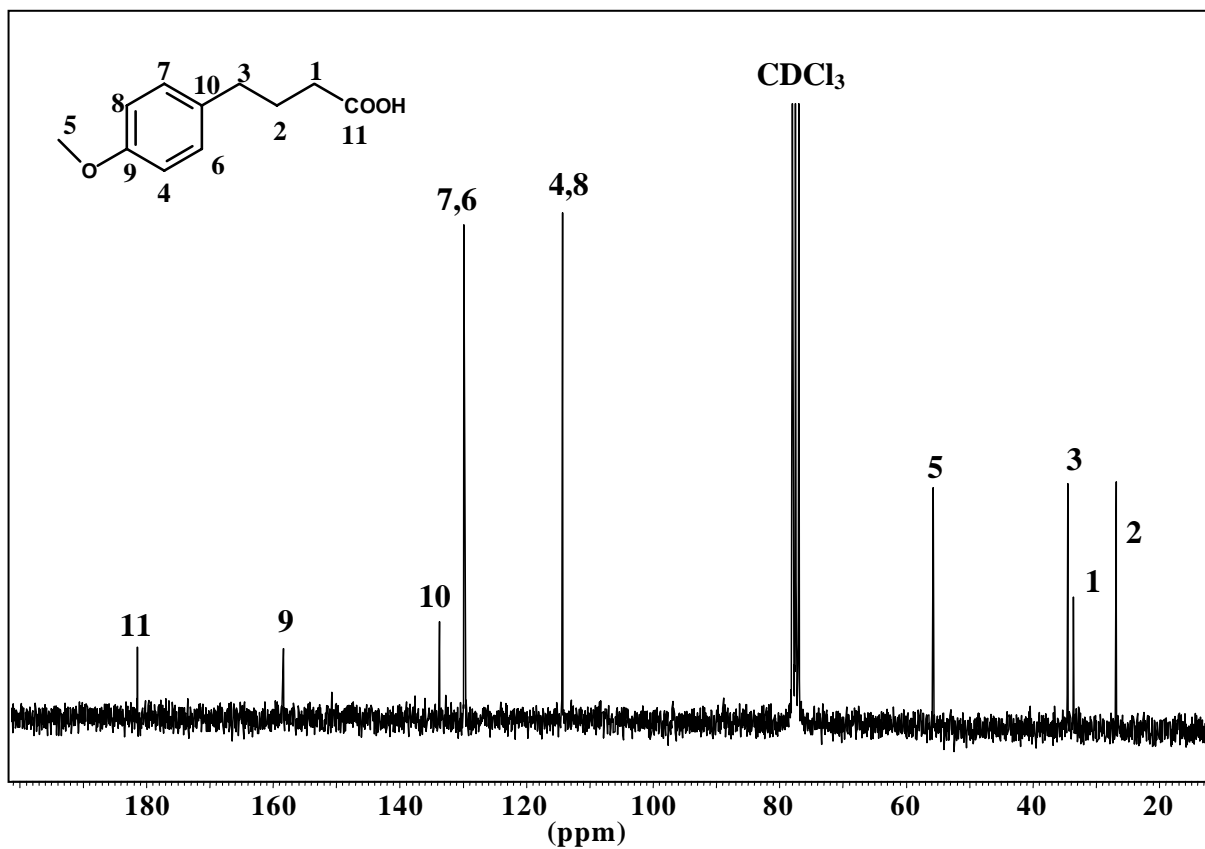
Espectro de masas del ácido 1-(3-metoxifenil)-2-butanoico



Espectro de RMN de ^1H del ácido 1-(3-metoxifenil)-3-butanoicoEspectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3-metoxifenil)-3-butanoico

Espectro de masas del ácido 1-(3-metoxifenil)-3-butanoico

Espectro de RMN de ^1H del ácido 1-(3-metoxifenil)-4-butanoico

Espectro de RMN de ^{13}C del ácido 1-(3-metoxifenil)-4-butanoico

Espectro de masas del ácido 1-(3-metoxifenil)-4-butanoico

