

I.1 Introducción

Catálisis bifásica

La catálisis es una disciplina que ha sido fundamental para el desarrollo de la industria química ya que más del 80% de los productos químicos manufacturados se obtienen mediante procesos que requieren el empleo de un catalizador al menos en una de las etapas [1].

Actualmente, casi el 80% de las reacciones catalíticas industriales utilizan catalizadores heterogéneos frente al 20% que utilizan sistemas homogéneos. Sin embargo, en la segunda mitad del siglo XX el interés hacia la catálisis homogénea ha aumentado notablemente de una manera paralela al desarrollo de la química organometálica.

La principal ventaja de la catálisis heterogénea frente a la homogénea es la fácil separación del catalizador de los productos de reacción. Sin embargo, la catálisis homogénea tiene un gran potencial que hará, sin duda, que aumente su utilización práctica en el futuro. Por ejemplo, la catálisis homogénea con complejos de metales de transición presenta la posibilidad de modelar a nivel molecular las propiedades de la especie catalítica incidiendo particularmente en los ligandos que constituyen la esfera de coordinación del metal, lo que conduce a reacciones más selectivas en condiciones más suaves. Además, permite entender mejor los mecanismos de reacción a escala molecular. Este hecho ha permitido optimizar algunos procesos de catálisis homogénea que se han industrializado con mucho éxito, como es el caso de la carbonilación de metanol para obtener ácido acético (proceso Monsanto), la oligomerización de olefinas (proceso SHOP) o la hidroformilación de propeno (proceso oxo) [1].

El principal problema de la catálisis homogénea que limita su aplicación a escala industrial es la separación de los productos de reacción del catalizador y su recuperación cuantitativa en su forma activa. Esta separación se efectúa habitualmente por

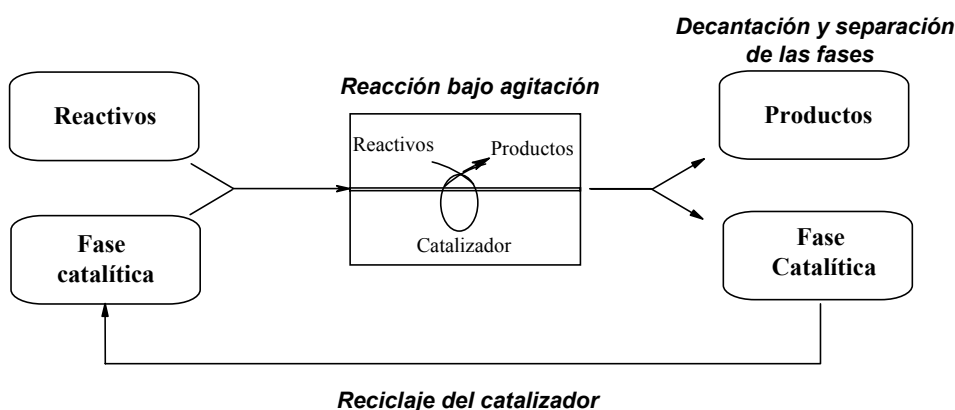
destilación, lo que provoca en la mayoría de los casos la degradación de una parte de los productos en compuestos pesados, por polimerización, que quedan en la fase catalítica y pueden causar la inactivación del catalizador. Otra alternativa consiste en someter el catalizador a una secuencia de modificaciones químicas y de extracciones, pero en este caso, se observan a menudo pérdidas del metal.

Para abordar este problema numerosos estudios se han orientado hacia la “heterogeneización” de la catálisis homogénea siguiendo dos aproximaciones principales. La primera aproximación llamada catálisis en fase líquida soportada (SLPC) [2] o en fase acuosa soportada (SAPC) [3] consiste en impregnar un soporte sólido poroso con una solución orgánica o acuosa que contiene el catalizador homogéneo disuelto. Estos sistemas catalizadores tienen muchos inconvenientes. Además de su difícil empleo, se ha visto que son menos selectivos que los correspondientes homogéneos y que la pérdida del catalizador no se ha podido evitar en algunas reacciones.

La segunda aproximación consiste en enlazar el catalizador organometálico por enlaces covalentes a sólidos inorgánicos o polímeros orgánicos [4]. A pesar de los esfuerzos importantes realizados en este campo, los resultados obtenidos hasta el momento no han sido satisfactorios. De hecho, frecuentemente, los catalizadores se liberan fácilmente del soporte sólido para volver a la fase líquida lo que hace que los resultados de actividad y selectividad no sean reproducibles, y conduce a la contaminación de los productos por el catalizador. Todos estos problemas explican el hecho de que estos dos conceptos no hayan sido todavía desarrollados a escala industrial.

La solución más eficaz hasta el momento y que se ha aplicado en muchos procesos a escala industrial es la catálisis bifásica. Esta tiene como principio el uso de dos disolventes no miscibles, de tal manera que el sistema catalítico queda atrapado en una de las fases (orgánica polar, fluorada, líquidos iónicos o acuosa) por unos ligandos adecuados, y los reactivos y los productos se encuentran en la otra fase (en la mayoría de los casos un disolvente orgánico). Así, y simplemente por decantación, las dos fases

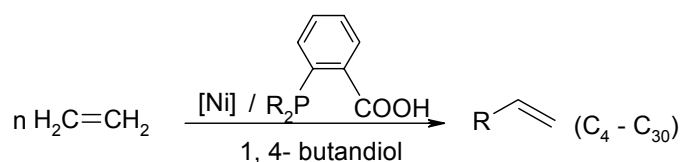
se separan fácilmente y el sistema catalítico se puede reciclar (esquema 1). Puesto que las dos fases no son miscibles, la reacción se efectúa en la interfase y / o dentro de la fase catalítica y necesita generalmente una agitación vigorosa.



Esquema 1

Hoy en día, existen muchos ejemplos de sistemas bifásicos que tienen aplicaciones en diferentes procesos. Entre estos sistemas se puede destacar:

- El sistema disolvente orgánico apolar/disolvente orgánico polar. Para trabajar en este sistema es necesario el uso de ligandos polares para poder mantener el catalizador en la fase polar. Uno de los ejemplos de aplicación de este tipo de sistemas es el proceso SHOP de oligomerización de etileno en α -olefinas desarrollado por Keim y col.[5] (esquema 2), y que constituye el primer ejemplo industrializado y comercializado de catálisis bifásica.



Esquema 2

En este ejemplo el catalizador basado en níquel se disuelve en la fase polar, 1,4-butanodiol, por coordinación de una fosfina (R_2P-CH_2COOH) soluble en los dioles. El etileno también se disuelve en esta fase. Al principio de la reacción, el sistema es homogéneo, pero a medida que la longitud de las cadenas de los productos aumenta, se forma otra fase constituida por las α -olefinas pesadas insolubles y la separación es posible.

- El sistema disolvente orgánico/líquidos iónicos. En este sistema se usa como segunda fase inmiscible con el disolvente orgánico, una fase constituida por líquidos iónicos que son sales que tienen puntos de fusión bajos de manera que son líquidos a temperatura ambiente [6]. Algunos de los más utilizados son sales de imidazolio como 1-butil-3-metilimidazolio (BMI^+) (figura 1) o también se han utilizado cationes tetraalquilamonio, tetraalquilfosfonio, trialquilsulfonio, N-alquilpiridinio o pirazolio.

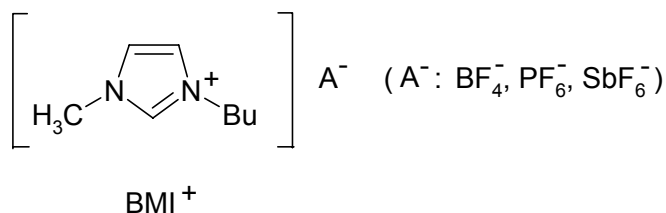
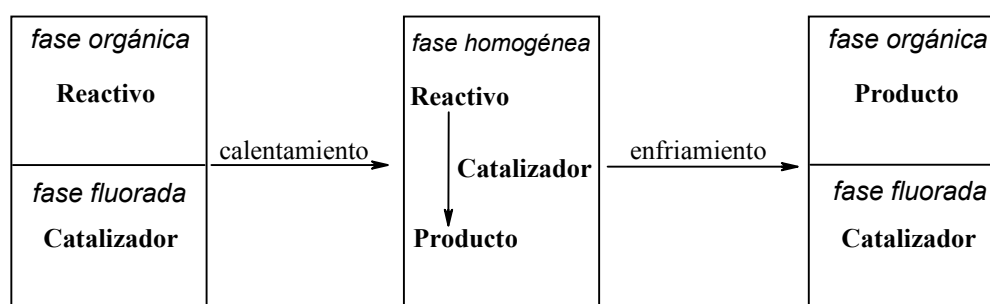


Figura 1

Los líquidos iónicos son unos excelentes disolventes de las especies iónicas. Así, mientras que los catalizadores iónicos se pueden inmovilizar directamente en esta fase sin necesidad de ligandos específicos, los complejos neutros deben coordinarse a ligandos polares o cargados para mantenerlos en la solución de las sales iónicas.

Sistemas de este tipo han sido utilizados en diferentes reacciones como son la dimerización de olefinas [7], la isomerización [8], la hidrogenación [8, 9] y la hidroformilación [8, 10].

- El sistema disolvente orgánico/disolvente perfluorado. En este sistema se usa como segunda fase inmisible un disolvente orgánico perfluorado y se necesita el uso de unos ligandos específicos capaces de mantener el catalizador en esta fase [11]. El concepto más importante sobre el que se basa este sistema es la miscibilidad termo-dependiente de los hidrocarburos perfluorados en los compuestos orgánicos hidrocarbonados [12] (esquema 3). Así, mientras que a temperatura ambiente los disolventes perfluorados no son miscibles con muchos disolventes orgánicos, a temperaturas más altas la miscibilidad aumenta y, en algunos casos, se observa una sola fase, permitiendo así el máximo contacto entre el catalizador y el sustrato. El sistema vuelve a ser bifásico simplemente por enfriamiento.



Esquema 3

Sistemas de este tipo se han utilizado en diferentes reacciones como son la oligomerización de olefinas [13], reacciones de formación de enlaces carbono-carbono [14], reacciones de oxidación [15], la hidrogenación [16] y la hidroformilación de alquenos [12, 17, 18].

- El sistema disolvente orgánico/agua. Este sistema es uno de los más utilizados en la catálisis bifásica a nivel académico y a escala industrial [19]. El uso de este sistema requiere ligandos específicos para poder mantener el catalizador solubilizado en la fase acuosa. Estos ligandos se pueden dividir en dos tipos:

I. Ligandos hidrosolubles: Entre estos ligandos se pueden distinguir tres tipos diferentes.

I.1. Ligandos aniónicos:

- Ligandos con grupos sulfonato. Son ligandos cuyos grupos responsables de su carácter hidrofílico son grupos sulfonato ($-\text{SO}_3^-$). El ligando más estudiado es la trifenilfosfina trisulfonada (TPPTS) [20] y ejemplos de difosfinas son los ligandos BDPPTS [21] o el derivado de Xantphos [22] (figura 2).

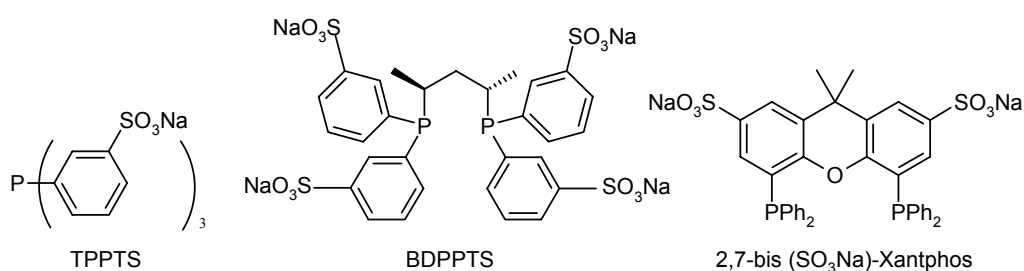


Figura 2

- Ligandos con grupos carboxilato ($-\text{COO}^-$). Ejemplos de este tipo de ligandos son los tres isómeros de la fosfina PCO [23] o la fosfina quirál P2CO [24] (figura 3).

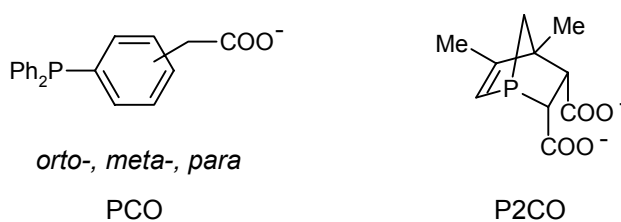


Figura 3

- Ligandos con grupos fosfonato ($-\text{PO}_3^{2-}$) como en los ejemplos PFOS1 [25] y PFOS2 [26] (figura 4).

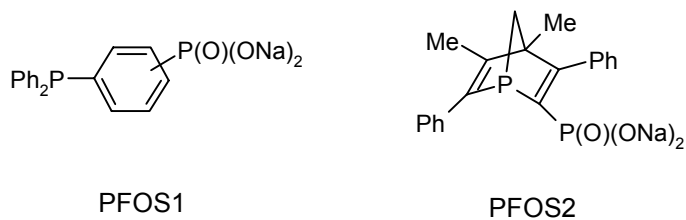


Figura 4

I.2. Ligandos catiónicos:

- Ligandos con grupos amonio cuaternario (NR_4^+). El primer ejemplo de este tipo de ligandos fue la monofosfina AMPHOS (figura 5) [27]. Otro ejemplo más sofisticado es la 1,3,5-triaza-fosfaadamantano PTAH (figura 5) que se ha utilizado en reacciones de reducción selectiva de aldehidos insaturados [28].

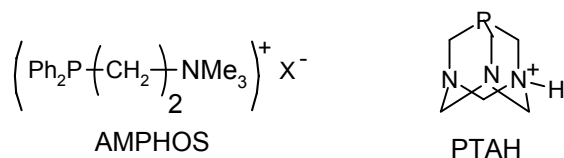


Figura 5

- Ligandos con grupos guanidino que se han incorporado más recientemente como es el caso de los ligandos PGUA y PAGUA (figura 6) [29].

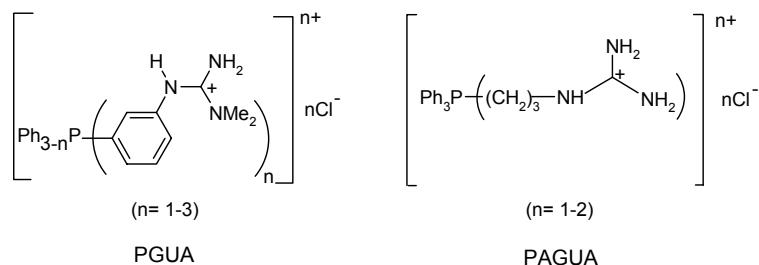


Figura 6

I.3. Ligandos neutros: Son ligandos cuyo carácter hidrofílico se debe a la presencia de grupos polares como es el caso de los ligandos derivados de azúcares [30] o de poliéteres [31] representados en la figura 7.

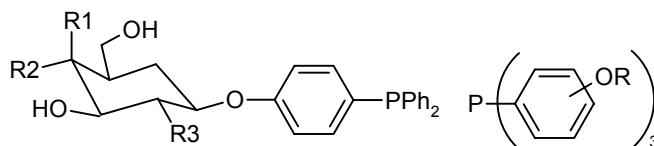


Figura 7

II. Ligandos anfifílicos: Son ligandos que cambian su solubilidad en función del valor de pH del medio. Generalmente contienen grupos amina, piridina o hidroxilo [32] (figura 8) de manera que en medio básico o neutro son solubles en la fase orgánica, mientras que en medio ácido pasan a ser hidrosolubles.

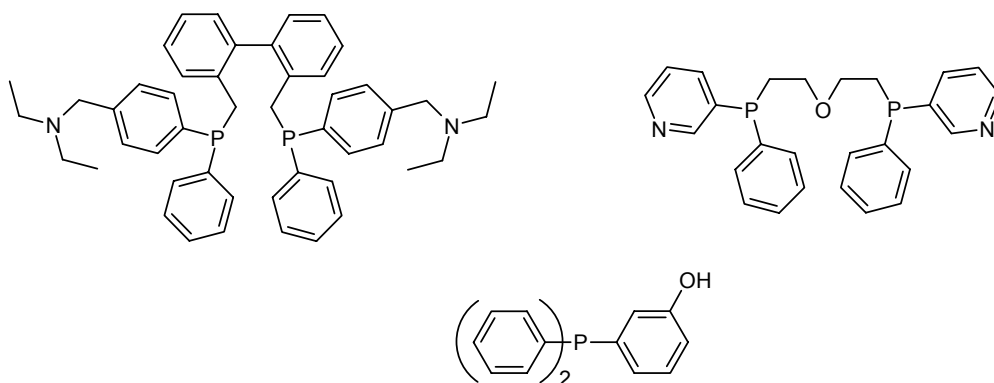
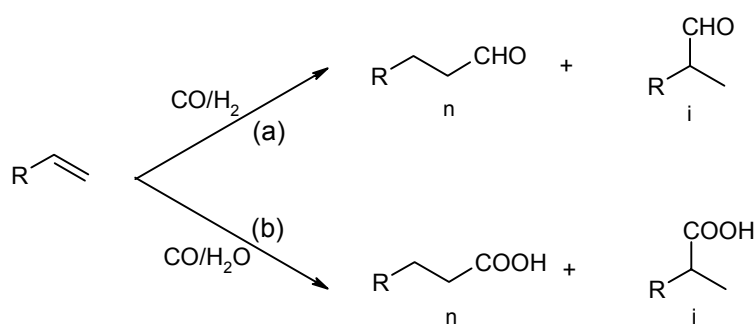


Figura 8

Reacciones de carbonilación

Las reacciones de carbonilación catalizadas por metales de transición son reacciones de gran interés porque permiten funcionalizar moléculas orgánicas (alquenos, alquinos, haluros de alquilo o de arilo, etc.) por introducción directa de un grupo carbonilo [33].

En concreto, las reacciones de hidroformilación e hidrocarboxilación permiten la obtención de aldehidos y ácidos carboxílicos a partir de alquenos, que son productos de bajo precio obtenidos a partir del petróleo como materia prima, monóxido de carbono e hidrógeno (en el caso de la hidroformilación) (esquema 4).



Esquema 4. Reacciones de (a) hidroformilación e (b) hidrocarboxilación de alquenos

En las dos reacciones se producen dos regioisómeros que son, el aldehído lineal (n) y el aldehído ramificado (i) en el caso de la reacción de hidroformilación, y el ácido lineal (n) y el ácido ramificado (i) en el caso de la reacción de hidrocarboxilación.

Dependiendo del sustrato, es más interesante la obtención de un regioisómero o de otro. Para los vinilarenos se persigue la obtención de los productos ramificados debido al interés que presentan como modelos en la síntesis de ácidos arilpropiónicos, análogos de una familia de antiinflamatorios no esteroideos como son el Ibuprofeno y productos relacionados (Figura 9) [34]. Mientras que en el caso de los alquenos terminales de cadena larga, tales como el 1-octeno y el 1-deceno, son más importantes

los regioisómeros lineales ya que los aldehidos lineales de cadenas largas son intermedios en la preparación de muchos productos de interés industrial tales como plastificantes, detergentes, etc [2].

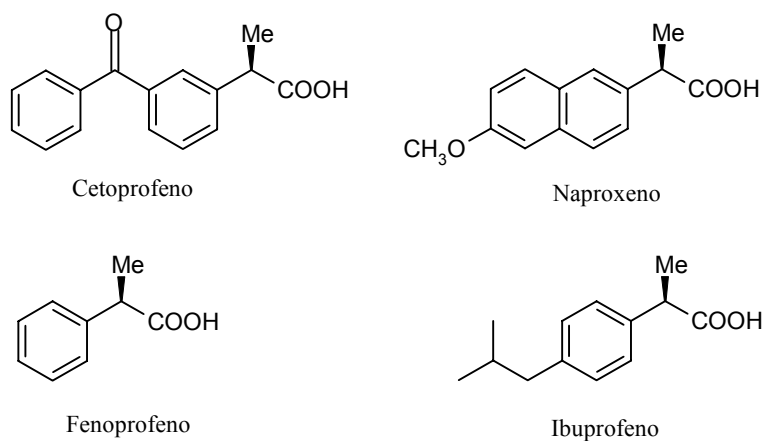


Figura 9

Reacción de hidroformilación

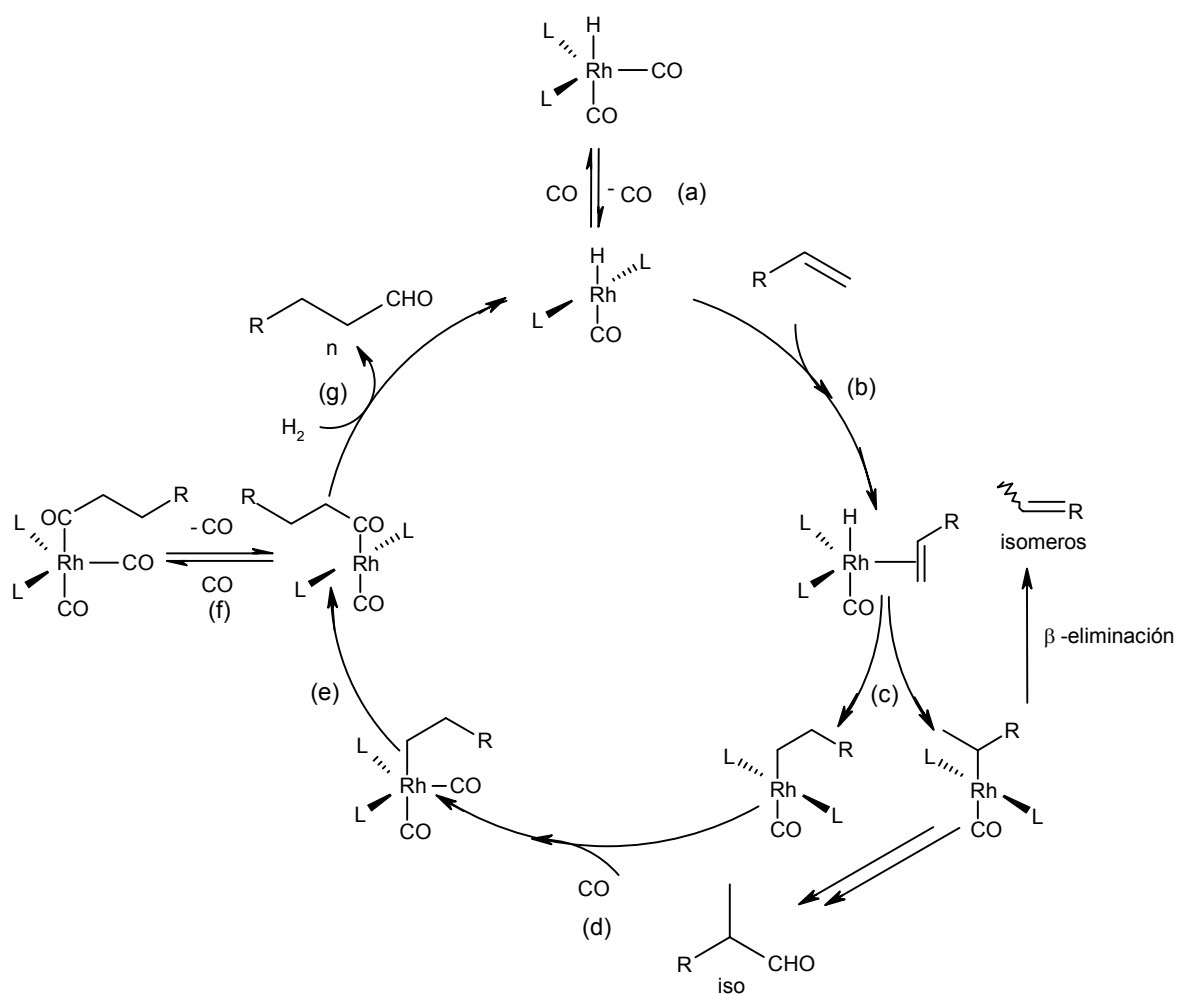
La reacción de hidroformilación fue descubierta accidentalmente en 1938 por Roelen, mientras estaba estudiando la reacción de Fischer-Tropsch con un catalizador heterogéneo de cobalto con diferentes alquenos [35]. A finales de la década de los 40, y después de más de 10 años del descubrimiento de la reacción se pudo confirmar que el catalizador responsable de la hidroformilación era la especie $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ que se formaba en la fase líquida y no el catalizador heterogéneo.

Los catalizadores a base de cobalto fueron los más utilizados en esta reacción con la que se desarrollaron muchos procesos industriales (Rhur-Chemie, BASF, EXXON) [36] que requerían condiciones de temperatura y de presión muy altas (140-170 °C, 70-300 bar). Los catalizadores de cobalto modificados con fosfinas no necesitaban altas presiones (5-10 bar) y conducían directamente a los alcoholes correspondientes (proceso Shell) [37].

A principio de los 70, Wilkinson [38] realizó un estudio fundamental donde demostró la efectividad de un catalizador de Rh modificado con la trifenilfosfina (PPh_3) en la reacción de hidroformilación en condiciones más suaves. Este sistema catalizador presentaba unas actividades y selectividades más altas en la formación de los aldehidos comparando con los catalizadores a base de cobalto utilizados anteriormente. Después del desarrollo de este proceso por Union-Carbide [39] y su aplicación en la reacción de hidroformilación de propeno, el interés por la reacción se ha centrado en la búsqueda y el desarrollo de nuevos catalizadores que se basan en rodio como centro metálico [40], mientras que el uso de sistemas catalíticos de cobalto se ha limitado a la hidroformilación de alquenos internos y de cadena larga.

Mecanismo

A pesar de que la hidroformilación ha sido aplicada con éxito desde hace más de 50 años, el mecanismo no ha sido aún determinado completamente aunque se han aislado e identificado algunos de los intermedios [2, 40c]. El mecanismo simplificado comúnmente aceptado es el mecanismo disociativo propuesto por Wilkinson (esquema 5), que es una modificación del mecanismo de la reacción de hidroformilación con catalizadores de cobalto propuesto por Heck y Breslow en 1961 [41].



Esquema 5

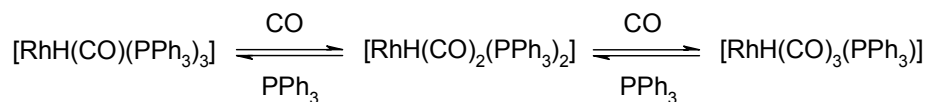
En este ciclo catalítico la primera etapa (a) es la disociación de una molécula de monóxido de carbono para generar el intermedio insaturado $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$. La posterior coordinación de la olefina (b), inserción en el enlace Rh-H (c), por migración del hidruro, y coordinación de una nueva molécula de monóxido de carbono (d) conducen a la formación de las especies Rh-alquilo, $[\text{Rh}(\text{alquilo})(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]$. La inserción de monóxido de carbono en el enlace Rh-alquilo en estas últimas especies (e) conduce a la formación de las especies Rh-acilo, $[\text{Rh}(\text{acilo})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$, que pueden coordinar otra molécula de CO (f) quedándose saturadas o reaccionar con hidrógeno (g) dando lugar a los aldehidos lineal (n) o ramificado (iso) y regenerando la especie $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$. En la etapa de inserción migratoria del alqueno en el enlace Rh-H (c) se determina la formación del isómero lineal o ramificado. En esta etapa también se pueden formar los isómeros del alqueno debido a la β -eliminación.

Regioselectividad

Como ya se ha visto antes, en la reacción de hidroformilación de 1-alqueno existen dos posibles productos de reacción, que son el aldehido lineal y el aldehido ramificado. Dependiendo del substrato, es más interesante un isómero u otro.

En el caso de la hidroformilación de estireno con catalizadores de rodio se forma mayoritariamente el aldehido ramificado, 2-fenilpropanal. Algunos autores han justificado este hecho por la formación de un intermedio π -bencílico, debido a la coordinación al rodio del grupo bencilo en forma η^3 , que estabilizaría la especie que, por inserción de monóxido de carbono, conduce a la formación de 2-fenilpropanal [42]. No obstante, esta especie no ha sido nunca detectada.

En el caso del sistema $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, a temperatura ambiente y con presión de CO y H₂, existe un equilibrio entre las especies con un número decreciente de ligandos fosfina (esquema 6).



Esquema 6

A bajas presiones de monóxido de carbono aumenta la cantidad del producto lineal con la concentración de la trifenilfosfina. Esto se pudo explicar por el hecho de que los efectos estéricos alrededor del metal aumentan con el número de fosfinas coordinadas, lo que hace que la formación del intermedio Rh-alquilo lineal esté más favorecida.

La presión parcial de monóxido de carbono también influye en la regioselectividad del producto final ya que conduce a la formación de intermedios con menos ligandos fosfina y, por tanto, favorece la formación del producto ramificado.

Brown y Kent llevaron a cabo un estudio detallado de caracterización de los intermedios formados en la hidroformilación con el sistema $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]$ por espectroscopia de resonancia magnética nuclear RMN [43]. En este estudio se observó que la especie que se forma mayoritariamente es la especie $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]$. Esta existe en una mezcla de dos isómeros en equilibrio, que son el isómero llamado ecuatorial-ecuatorial (**ee**) y el isómero axial-ecuatorial (**ae**) con una relación de 85% y 15% respectivamente (figura 10).

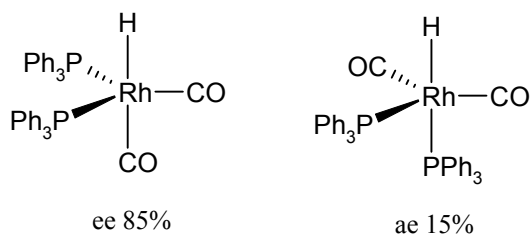


Figura 10

La reacción de estireno con estos dos isómeros conduce a la formación de los intermedios $[\text{Rh}(\text{acilo ramificado})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ ecuatorial-ecuatorial (figura 11a) y ecuatorial-axial (figura 11b) donde el intermedio b es el mayoritario, probablemente por efectos estéricos. Con el tiempo, estos dos intermedios se isomerizan para dar lugar al intermedio $[\text{Rh}(\text{acilo lineal})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ (figura 11c).

En el caso del 1-octeno y el 1-deceno, sólo se observó la formación del intermedio $[\text{Rh}(\text{acilo lineal})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$. En estos intermedios Rh-acilo se ha visto un intercambio entre fosfina libre y monóxido de carbono y también un intercambio entre las fosfinas mediante un mecanismo de pseudo-rotación de Berry a altas temperaturas.

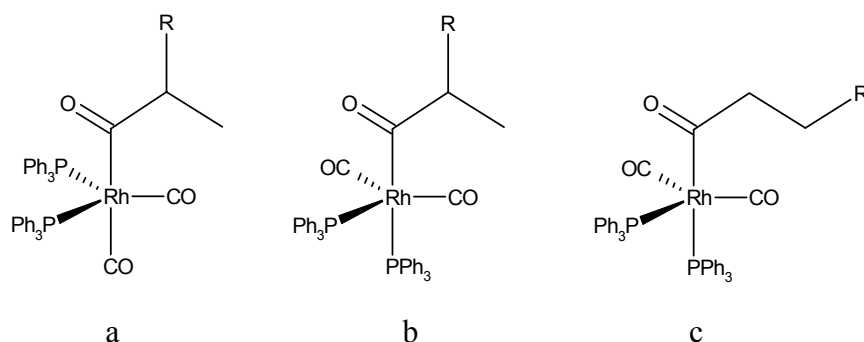


Figura 11

Uno de los factores más importantes que influyen en la regioselectividad de la reacción de hidroformilación es la naturaleza del ligando que viene determinada por sus propiedades estéricas y electrónicas. En este campo, Tolman introdujo el concepto del ángulo cónico θ y el del parámetro electrónico χ para clasificar los ligandos fosforados monodentados respecto a su impedimento estérico y su basicidad [44]. El ángulo cónico θ se define como el ángulo del vértice de un cono cilíndrico centrado a 2.28 Å del centro de un átomo de fósforo y que toca el radio de van der Waals de los átomos más externos del modelo (figura 12). Si existen grados de libertad internos, los sustituyentes se colocan de tal manera que se forma el cono de tamaño mínimo. El parámetro electrónico χ de un ligando fosforado L viene definido como la diferencia de frecuencias de infrarrojo de CO (ν_{CO}) entre el complejo $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}]$ y el complejo de

referencia $[\text{Ni}(\text{CO})_3(\text{P}^t\text{Bu}_3)]$. De este modo, las variaciones electrónicas de los ligandos fosforados se ven reflejadas en estas frecuencias, las cuales se pueden medir con suficiente exactitud.

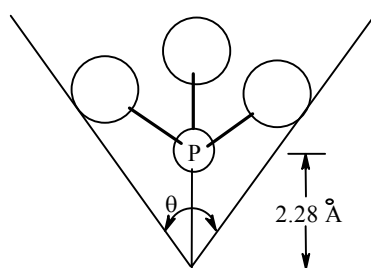


Figura 12

En la reacción de hidroformilación con sistemas de Rh y monofosfinas PR_3 se ha observado que un aumento del ángulo cónico θ conduce a una mayor selectividad en el aldehído lineal. Sin embargo, cuando el tamaño del ligando es demasiado grande la regioselectividad en este isómero decrece, algo que se puede explicar por el hecho de que en este caso, y por razones estéricas, no se pueden formar especies con más de un ligando coordinado al metal. Sin embargo, a la hora de estudiar la reacción de hidroformilación con un ligando determinado no es posible analizar por separado los dos parámetros θ y χ .

En lo referente a los ligandos fosforados bidentados, el factor más importante que influye en la selectividad en la reacción de hidroformilación es el llamado *bite angle* (ángulo quelato β_n) introducido por Casey y Whiteker [45] y que se define como el ángulo de coordinación preferido por un ligando difosforado para enlazarse al metal (figura 13).

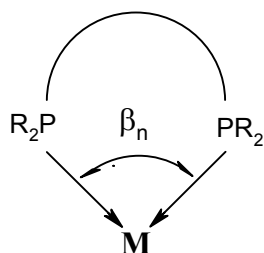


Figura 13

Casey y colaboradores demostraron que en la hidroformilación de 1-hexeno catalizada por complejos de rodio, el *bite angle* del ligando difosfina en el intermedio $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$ utilizado tiene una gran influencia sobre la selectividad de la reacción. Mientras que con la BISBI, que es una difosfina con un *bite angle* de aproximadamente 113° que se coordina al metal de forma biseccuatorial, se obtiene una relación aldehído lineal/aldehído ramificado (n/i) de casi 66, cuando se emplea la difosfina dppe cuyo *bite angle* es de casi 90° y se coordina al metal de forma axial-ecuatorial, sólo se obtiene una relación n/i de 2 (figura 14).

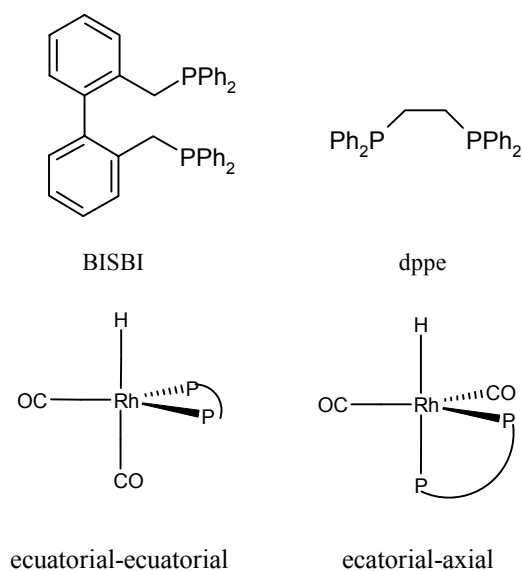


Figura 14

Enantioselectividad

En el caso de substratos proquirales la reacción de hidroformilación asimétrica permite la obtención de productos ópticamente puros cuya demanda ha aumentado considerablemente por parte de las industrias farmacéuticas, agroquímicas, etc, en general, debido a la aplicación de una gran variedad de aldehidos quirales como intermedios en la síntesis y producción de moléculas farmacológicamente activas. Sin duda, la mejor estrategia para la producción de un enantiómero puro es la síntesis directa a través de la catálisis asimétrica que resulta mucho más rentable que la síntesis asimétrica o la separación de mezclas racémicas.

Los primeros ejemplos de hidroformilación asimétrica aparecieron en 1972 y consistían en la hidroformilación de estireno y derivados con complejos de cobalto modificados con una base de Schiff quiral [46] y complejos de rodio modificados con monofosfinas quirales [47]. Los resultados obtenidos en ambos casos no fueron exitosos, ya que se obtuvieron unos excesos enantioméricos casi nulos con los sistemas de cobalto, y unos del orden de 18% con los sistemas de rodio con las monofosfinas quirales. A raíz de estos resultados el interés se centró en el uso de ligandos bidentados quirales como son las difosfinas. Así pues, se probó la difosfina DIOP [48] (Figura 15), que ya se conocía en la reacción de hidrogenación asimétrica. Sin embargo los excesos enantioméricos obtenidos en la hidroformilación de diversos substratos no superaban el 30%.

Durante más de 20 años se probaron diferentes sistemas catalíticos con diferentes ligandos bidentados quirales y con diferentes tipos de substratos, pero los excesos enantioméricos obtenidos no mejoraron mucho [49]. Sin embargo en la última década se ha conseguido obtener resultados destacables como los obtenidos con sistemas con los ligandos de la figura 15 como son $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{DFN})]^+$ [50] o los sistemas $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ modificados con la fosfina-fosfito ((*R,S*)-BINAPHOS) [51], difosfitos derivados de pentano-2,4-diol (DFTBDPP) [52] y difosfitos derivados de azúcares (DFTSUG) [53] (figura 15) que han proporcionado excesos enantioméricos entre el 50 y 96% en la hidroformilación de estireno y otras olefinas.

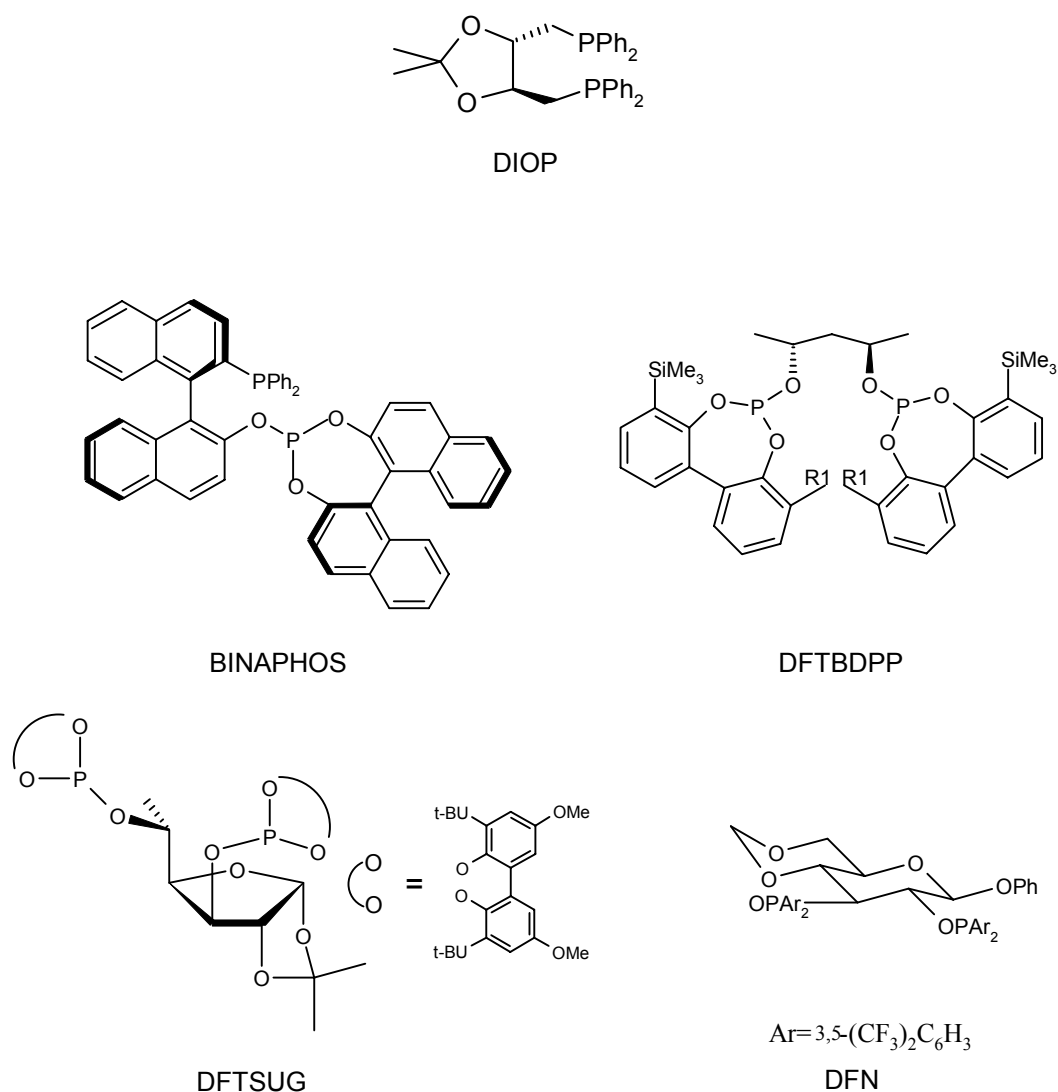


Figura 15

En estos sistemas de rodio modificados con ligandos fosforados bidentados, está aceptado que las especies activas son compuestos pentacoordinados con una geometría bipirámide trigonal, $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$, donde el ligando bidentado está coordinado de manera ecuatorial-ecuatorial o axial-ecuatorial. En el caso de que el ligando bidentado esté coordinado de una manera ecuatorial-ecuatorial, la disociación de una molécula de CO deja una única posición vacante para coordinar el sustrato, mientras que en el caso de la coordinación axial-ecuatorial hay dos posibilidades para coordinar el sustrato, ya que la disociación de CO puede generar dos vacantes. En este caso, la coordinación del

substrato en estas dos vacantes conducirá probablemente a productos que actúan como si tuvieran las configuraciones opuestas (figura 16).

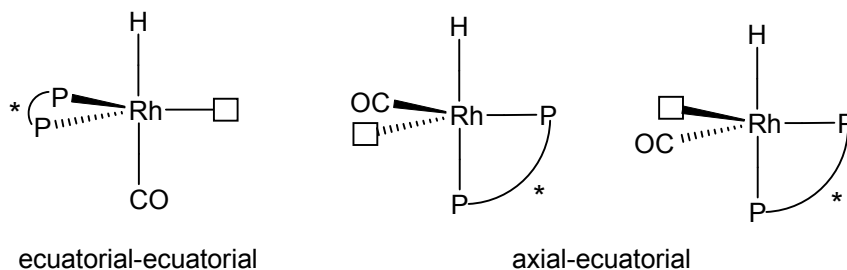


Figura 16

El hecho de que un ligando bidentado se coordine selectivamente de una de las dos formas, tiene una gran influencia sobre la enantioselectividad del sistema. Así, por ejemplo, se confirmó que el ligando *(R,S)*-BINAPHOS en la especie $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$ está coordinado únicamente de forma axial-ecuatorial [51], mientras que los difosfitos derivados de pentano-2,4-diol se coordinan únicamente de forma ecuatorial-ecuatorial [52]. Sin embargo, ambos sistemas proporcionaron elevadas enantioselectividades.

Hidroformilación en sistemas acuosos

La reacción de hidroformilación es una de las más estudiadas en sistemas bifásicos y, especialmente, en sistemas acuosos [19a]. En 1984 empezó la aplicación del sistema catalítico de Rh con trifenilfosfina trisulfonada (TPPTS), sintetizada por Kuntz [20] en la hidroformilación acuosa de propeno a escala industrial por Rhône-Poulenc/Ruhrchemie [54]. Desde entonces el interés por aplicar esta reacción en sistemas bifásicos acuosos y por encontrar nuevos ligandos ha incrementado notablemente, aunque la TPPTS sigue siendo la fosfina más utilizada y estudiada.

En este campo Hanson y col. [55] aportaron los sistemas de rodio con tris(ω -phenyl) alkylfosfinas trisulfonadas $(P((CH_2)_x C_6H_4-p-SO_3Na)_3, x=1, 2, 3, 6)$ y con aril fosfinas $P(C_6H_4(CH_2)_m C_6H_4-p-SO_3Na)_3 (m=3, 6)$ en la hidroformilación de 1-octeno. Mortreux y col. [56] llevaron a cabo la síntesis de las monofosfinas PNS y PC (figura 17a y b) y su aplicación en la hidroformilación de acrilato de metilo con precursores de rodio. Los dos ligandos fueron activos (100% de conversión), aunque el ligando PC fue bastante más selectivo que el PNS (83% de selectividad en aldehidos para el sistema con el ligando PC frente a sólo 60% para el PNS). Los mismos ligandos fueron aplicados con precursores de rodio en la hidroformilación de otros substratos como 1-hexeno, donde se obtuvieron unas conversiones de hasta el 94% en aldehidos y una relación n/i entre 2.5 y 3.8, y de una serie de alcoholes insaturados [57].

Otro ejemplo es en el que Beller y col. [58] utilizan un sistema de rodio con una monofosfina derivada de carbohidratos (PASUG) (figura 17c) que resultó mucho más activa que la TPPTS en la hidroformilación de 1-hexeno utilizando $Rh(OAc)_3$ como precursor de catalizador.

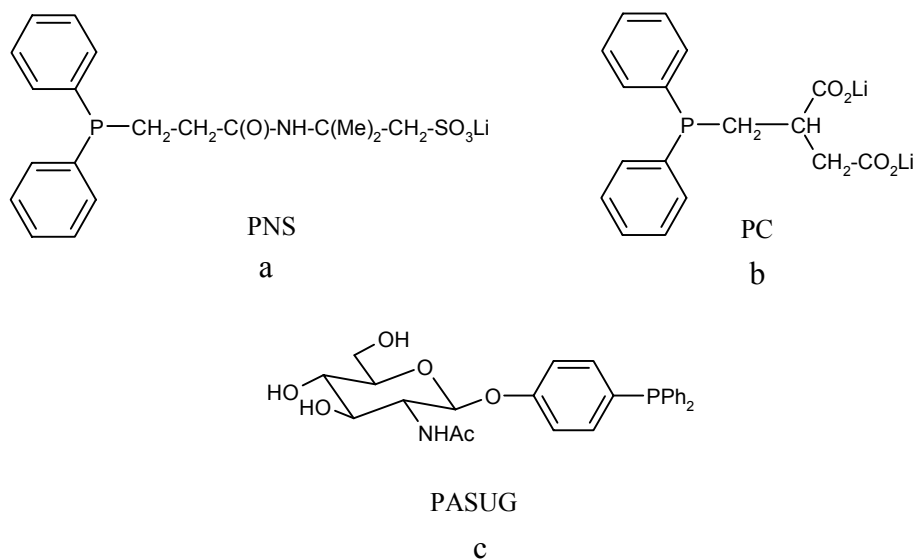


Figura 17

También se ha estudiado la reacción de hidroformilación con sistemas modificados con ligandos sulfonados bidentados. Ejemplos destacables son las difosfinas sulfonadas BISBIS-Na y BINAS-Na (figura 18a y b), sintetizadas por Herrmann y col. [59] que, aplicadas en la hidroformilación de propeno con precursores de catalizadores de rodio, resultaron mucho más activas y regioselectivas que la TPPTS. Las difosfinas sulfonadas derivadas de la BINAP y la BISBI [60] (figura 18c y d) también resultaron mucho más selectivas que la TPPTS en la hidroformilación de 1-octeno con sistemas de rodio. Asimismo, la difosfina Xantphos sulfonada (XANSUL) [22] (figura 18e) fue aplicada en la hidroformilación de diferentes olefinas tales como propeno y 1-hexeno.

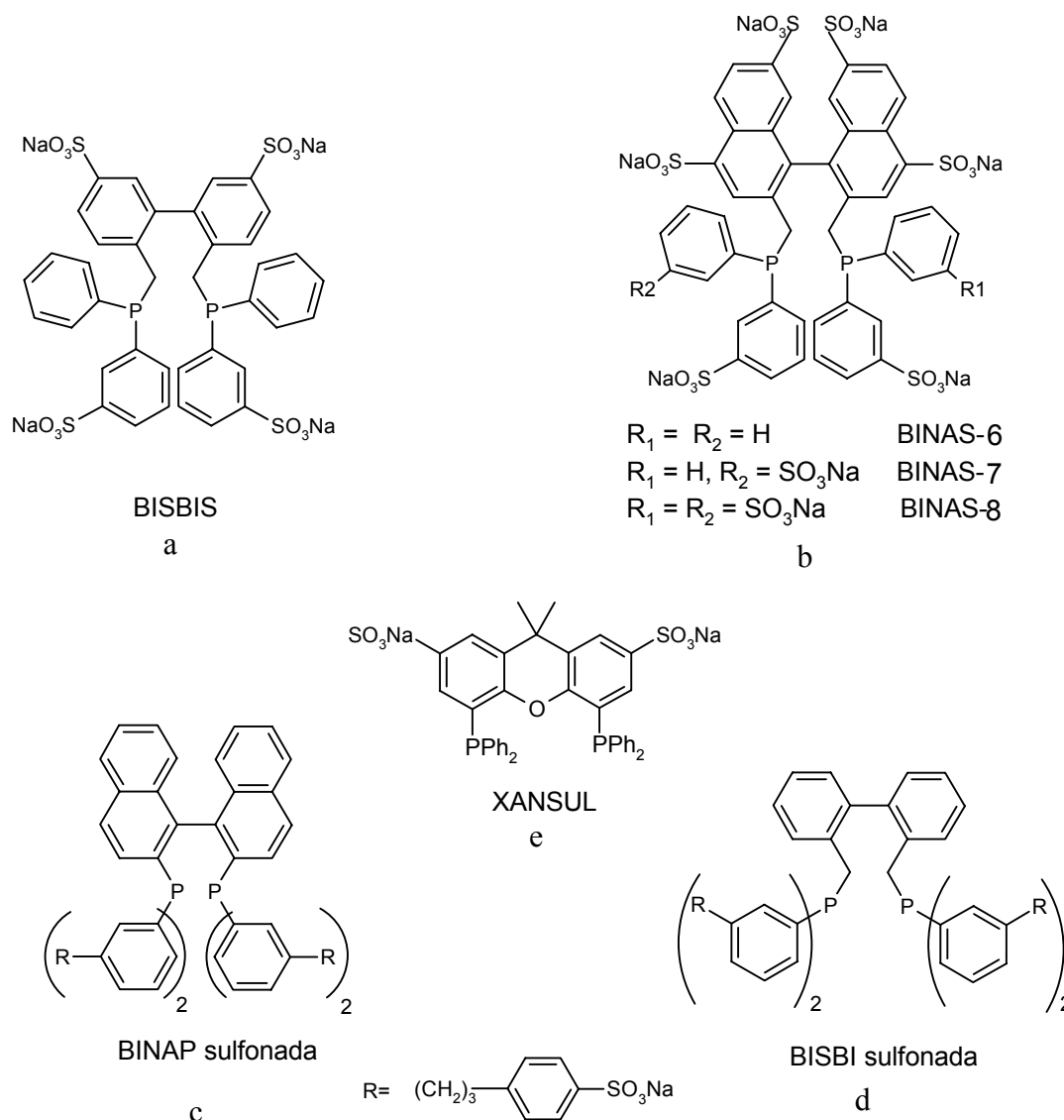


Figura 18

Efecto de la solubilidad del sustrato

Uno de los problemas más importantes al que se enfrenta la reacción de hidroformilación en sistemas acuosos es la solubilidad de los sustratos en agua. En el caso de las olefinas pequeñas como el propeno o el estireno que tienen una cierta solubilidad, este problema no afecta mucho a la actividad. Sin embargo, con las olefinas de cadena larga como el 1-octeno, 1-deceno etc., la escasa solubilidad es la responsable de la baja actividad observada en la mayoría de los casos. Para intentar resolver este

problema aparecen en la bibliografía muchas soluciones como las que se detallan en los apartados siguientes.

Uso de co-disolventes

Como es el caso en muchas reacciones aplicadas en sistemas bifásicos acuosos, el uso de co-disolventes es una posible solución al problema de la solubilidad de los substratos en la fase acuosa. Kalck y col. [61] llevaron a cabo un estudio sobre la efectividad de numerosos co-disolventes en la reacción de hidroformilación de 1-octeno con el sistema catalítico $[\text{Rh}(\mu\text{-S}^t\text{Bu})(\text{CO})(\text{TPPTS})_2]$ en agua, y concluyeron que la adición de disolventes como etanol, metanol, acetonitrilo, o acetona conduce a un aumento espectacular en la actividad del sistema catalítico, aunque se observó una disminución en la regioselectividad en el aldehído lineal. En este caso el mejor resultado obtenido fue cuando se usó una mezcla de agua/etanol (22% de etanol w/w). También la velocidad de agitación durante la reacción tenía influencia sobre la actividad, y debía ser como mínimo de $1300 \text{ rev min}^{-1}$.

Uso de surfactantes

Otra de las soluciones propuestas para la resolución del problema de solubilidad de los substratos en la fase acuosa fue el uso de surfactantes. Los surfactantes son moléculas que tienen una parte hidrofóbica (normalmente un grupo alquilo) y una parte hidrofílica, que cuando se disuelven en agua tienen la característica de agruparse en unos conjuntos llamados micelas. Li y col. [62] estudiaron el efecto de algunos surfactantes en la hidroformilación de 1-dodeceno con el sistema catalítico $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{TPPTS})_2]$. En este estudio concluyeron que el uso de surfactantes catiónicos conduce a un aumento drástico de la actividad del sistema. El sistema catalítico pasó de una actividad nula en ausencia de cualquier aditivo a unas conversiones de más del 40% en aldehídos, con unas relaciones n/i del orden de 6 en presencia de un surfactante catiónico. El aumento de la actividad catalítica se atribuyó a la formación de micelas, que actúan como transportadores del substrato desde el disolvente orgánico hacia la fase acuosa, lo que permite aumentar el contacto con el catalizador. También las fuerzas

atractivas entre las cargas negativas en el grupo sulfonato de las fosfinas sulfonadas en la especie activa $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{P}(m\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-)_3)]$ y las cargas positivas de las unidades de surfactantes que forman las micelas hace que la concentración de las especies activas en el área interfacial sea más grande, y, por lo tanto, el contacto con el sustrato aumenta (figura 19). En el mismo campo van Vyve y col. [63] llevaron a cabo un estudio de la reacción de hidroformilación en sistemas micelares donde lograron la hidroformilación de sustratos grandes tales como dodeceno y hexadeceno.

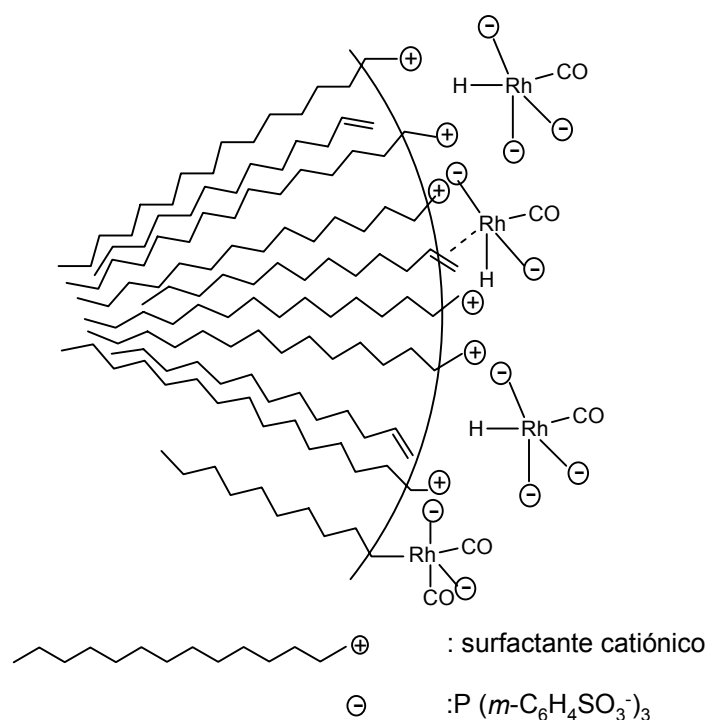


Figura 19

Uso de ciclodextrinas

Basándose en el concepto receptor-sustrato de la Química Supramolecular, se han utilizado ciclodextrinas como agentes de transferencia de fase (figura 20). Las ciclodextrinas, hidrosolubles, pueden incluir el sustrato en su cavidad hidrófoba favoreciendo su transferencia a la fase acuosa donde reside el catalizador [64]. La

adición de ciclodextrinas modificadas con diferentes sustituyentes mejoró la actividad en la hidroformilación de 1-deceno con el sistema Rh/TPPTS en un factor de 14.

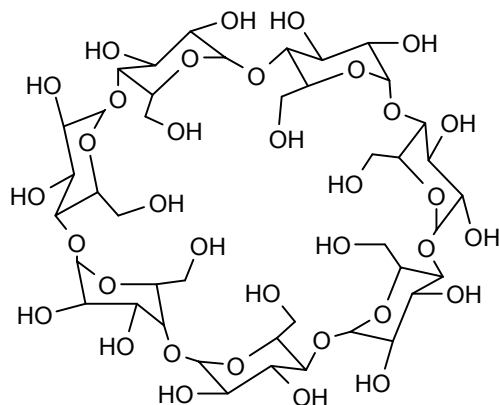


Figura 20

Uso de ligandos adicionales

Chaudhari y col. [65] propusieron que el uso de un ligando adicional (*catalyst binding ligand*) que sea insoluble en la fase acuosa y que tenga mucha afinidad por el metal podía conducir al aumento de la actividad. Esta hipótesis se basaba en el hecho de que la interacción entre el metal y el ligando se produce en la interfase y la adición del ligando adicional podía hacer que la concentración de las especies activas en esta zona fuera más grande y por lo tanto, el contacto con el sustrato fuera mayor. Así, en la reacción de hidroformilación acuosa de 1-octeno con un sistema catalítico $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})]_2/\text{TPPTS}$, el hecho de añadir la trifenilfosfina en la fase orgánica condujo a un aumento en el TOF de la reacción por un factor de entre 10 y 50. El mismo concepto se aplicó en la hidroformilación del alcohol alílico de manera inversa ya que este sustrato es soluble en la fase acuosa. El catalizador utilizado en este caso fue $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ y la actividad de la reacción aumentó en presencia de TPPTS. Sin embargo, Kalck y col. demostraron posteriormente mediante RMN que la especie responsable del aumento de la actividad en el primer caso era el $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ que se formaba en la fase orgánica [66].

*Uso de ligandos modificados**Ligandos surfactantes*

Como su nombre indica, los ligandos surfactantes son ligandos que tienen al mismo tiempo la función de un ligando y de un surfactante. En el primer ejemplo de la aplicación de tales ligandos en la reacción de hidroformilación se usaron unas monofosfinas derivadas de la tris(2-piridil)fosfina (TPF) [67] (figura 21a) con las cuales se consiguió la hidroformilación de 1-tetradeceno. Usando el ligando TPPTS, sólo se obtuvieron trazas de aldehidos en las mismas condiciones. En el mismo campo, Hanson y col. [55a] estudiaron la hidroformilación de 1-octeno con unas monofosfinas surfactantes PSURF (figura 21b), con las cuales consiguieron una mejoría de la actividad y de la relación n/i comparando con la TPPTS. También se utilizaron ligandos bidentados surfactantes en la reacción de hidroformilación como es el caso de las difosfinas surfactantes con esqueleto bifenilo BISBISURF (figura 21c) [60, 68] con las cuales se consiguieron unos resultados mucho mejores que los obtenidos con la TPPTS en la hidroformilación de 1-octeno (83% de conversión en aldehidos frente a 76% y 91% de regioselectividad en 1-nonanal frente a 76%).

Otro ejemplo son las difosfinas surfactantes derivadas del xanteno (XANPHOSURF) [69] (figura 21d) que resultaron muy activas y regioselectivas en la hidroformilación de 1-octeno (97% de conversión en aldehidos y 98% de regioselectividad en aldehido lineal). En este caso, la fase acuosa pudo ser reciclada hasta cuatro veces sin cambio de la actividad ni de la regioselectividad.

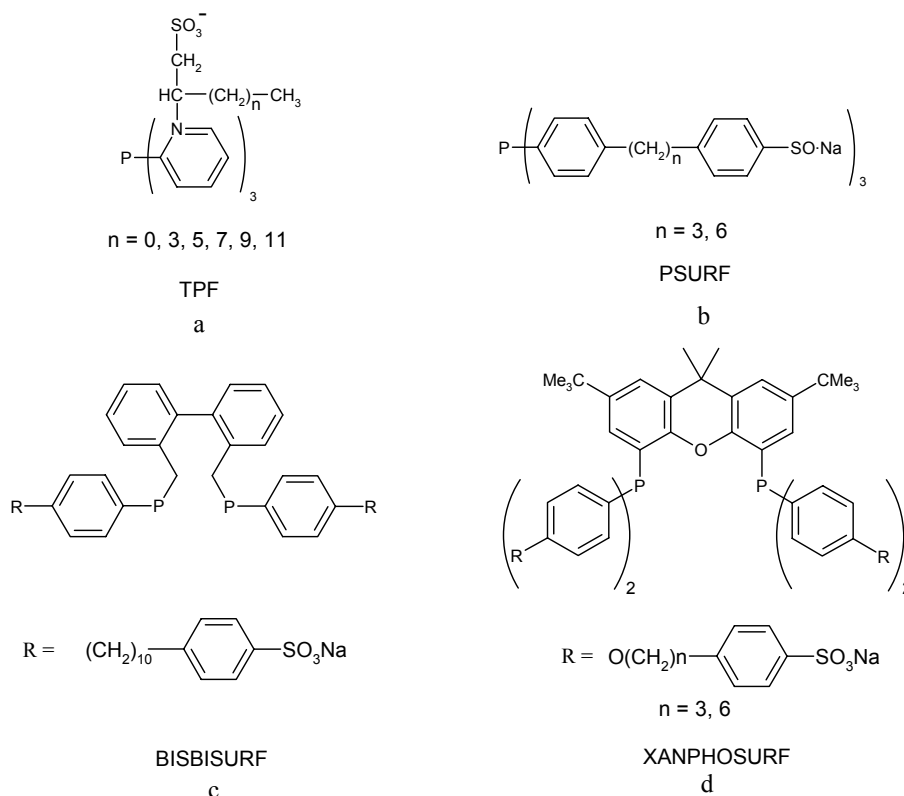


Figura 21

Ligandos anfifílicos

Otra de las soluciones propuestas para el problema de la solubilidad de los substratos es el uso de ligandos anfifílicos. Estos ligandos tienen la característica de cambiar su solubilidad en función del pH del medio. Mientras que en medio neutro son solubles en la fase orgánica, lo que permite el mayor contacto entre el substrato y el catalizador; en medio ácido pasan a ser solubles en la fase acuosa lo que permite la separación del catalizador de los productos. Van Leeuwen y col. [70] llevaron a cabo la síntesis de una variedad de ligandos de este tipo y estudiaron su aplicación en la reacción de hidroformilación. Por ejemplo, con sistemas de rodio y ligandos monofosfina anfifílicos PAM [32, 70c] (figura 22a) consiguieron actividades iguales o mejores que las obtenidas en sistemas homogéneos con la trifenilfosfina en la reacción de hidroformilación de 1-octeno. Reciclando el sistema catalítico se ha podido conseguir hasta un 87% de retención de actividad entre el primer y el segundo

experimento. Con la difosfina anfifílica XANTAM (figura 22b), el mismo equipo [70c] consiguió unas conversiones del orden de 70% y unas regioselectividades de 94% en el aldehído lineal en la hidroformilación de 1-octeno, 1-hexeno y 1-dodeceno. Reciclando la fase acuosa, consiguió recuperar el 98% de metal y un 86% de actividad en el segundo experimento.

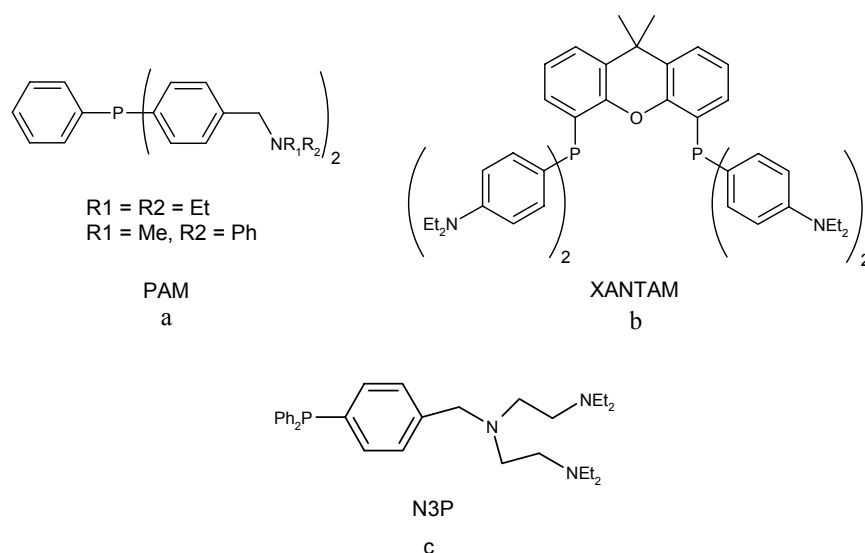


Figura 22

Otro ejemplo de ligando anfifílico es el desarrollado por Anderson y col., denominado N3P y que contiene 3 átomos de nitrógeno (figura 22c) [71]. La reacción de hidroformilación de 1-hexeno catalizada por complejos de rodio con este ligando mostró actividades y selectividades similares a las obtenidas con sistemas con trifenilfosfina. El sistema se pudo reciclar manteniendo un 85% (basado en los valores de TOF) de la actividad original.

Ligandos con transferencia de fase termoregulada

Recientemente, Jin y col. [72] han introducido un nuevo concepto en la catálisis bifásica en sistemas acuosos que es la catálisis con transferencia de fase termoregulada (TRPTC). Este concepto se basa en el uso de ligandos derivados de poliéteres (figura

23) que se caracterizan, por una parte, por que su solubilidad en agua depende de la temperatura de manera inversa. Al subir la temperatura, la solubilidad de dichos ligandos disminuye hasta un punto concreto que se denomina punto de niebla (C_p), característico de cada ligando, en el que empieza a precipitar. Por otra parte, estos ligandos no son solubles a temperatura ambiente en disolventes apróticos apolares, como el tolueno, sin embargo, lo son a temperaturas altas (*ca.* 100°C). Basándose en estas características, la catálisis con transferencia de fase termoregulada puede ser la solución ideal para los substratos grandes, insolubles en agua, ya que el control de la solubilidad de un sistema catalítico entre la fase acuosa y la fase orgánica es posible en presencia de tales ligandos. Así, a temperaturas elevadas ($T > C_p$) el sistema catalítico pasa de la fase acuosa a la fase orgánica lo que permite un máximo contacto entre el sustrato y el catalizador (reacción en condiciones homogéneas), mientras que a bajas temperaturas ($T < C_p$) el sistema catalítico vuelve a ser soluble en la fase acuosa permitiendo la fácil separación de los productos finales. De hecho, Jin y col. demostraron que la hidroformilación de sustratos de cadena larga como el 1-octeno, 1-deceno y 1-dodeceno es posible con sistemas de rodio que contienen ligandos que permiten la transferencia de fase termoregulada (figura 23) en agua/tolueno y agua/heptano, con los que obtuvieron en el caso de 1-dodeceno unas conversiones del orden de 96% y unas selectividades del 90% en los aldehidos. Además, la fase acuosa pudo ser reciclada hasta cuatro veces sin pérdida de actividad.

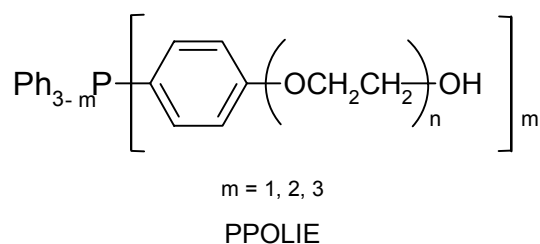


Figura 23

Ligandos unidos a macrociclos

El efecto de transferencia de fase que se puede conseguir con la adición de ciclodextrinas ha llevado a incluir en el ligando sustituyentes que contengan este tipo de macrociclos (figura 24a). Así, se han preparado ligandos fosfina hidrosolubles que contienen β -ciclodextrinas [73, 74]. Estos ligandos se aplicaron a la hidroformilación bifásica de 1-octeno con catalizadores de rodio mostrando en algunos casos actividades superiores a las obtenidas con TPPTS incluso en presencia de catalizadores de transferencia de fase. Las regioselectividades en el aldehído lineal fueron también superiores en algunos casos.

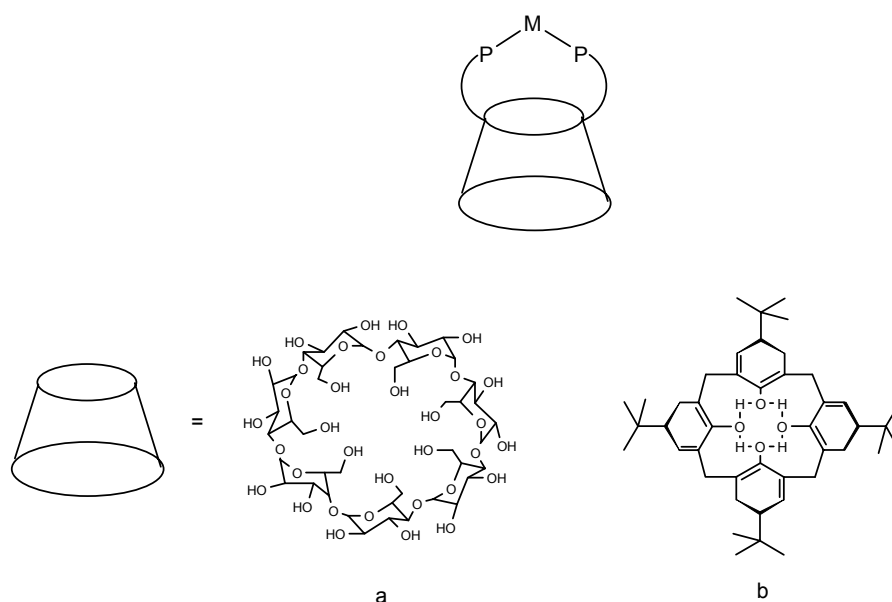


Figura 24

En la misma línea, se ha descrito recientemente la preparación de difosfinas que incorporan calix[4]arenos (figura 24b) [75]. Los resultados obtenidos con estas difosfinas en la hidroformilación de 1-octeno con el precursor de catalizador $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ mejoran la actividad y la selectividad en aldehídos de los sistemas Rh/TPPTS con adición de ciclodextrinas.

Efecto de pH

Uno de los factores más importantes que más afecta a la actividad de los sistemas catalíticos en los sistemas bifásicos acuosos es el pH de la fase acuosa. El primer ejemplo de la bibliografía en el que se hablaba del efecto del pH sobre la actividad es el de la hidroformilación de 1-hexeno con un sistema de rodio y la fosfina AMPHOS nitrato (figura 5), y en el que Baird y col. [27a] vieron que una disminución del valor de pH de 6.8 a 5 conducía a una disminución de la actividad, de la selectividad en los aldehídos (16% de producto de hidrogenación) y de la regioselectividad en el aldehído lineal. También Delmas y col. [76] llevaron a cabo un estudio donde combinaban el efecto del pH (medio neutro y medio básico) con otros factores, como son la relación P/Rh, la concentración del catalizador, la concentración del sustrato y las presiones parciales de hidrógeno y de monóxido de carbono, sobre la velocidad y la regioselectividad en la hidroformilación de 1-octeno con el sistema catalítico $[\text{Rh}(\text{COD})(\mu\text{-Cl})_2]/\text{TPPTS}$. En este estudio concluyeron que la velocidad de reacción depende del valor de pH ya que pasando de un pH de 7 a 10 sube con un factor de entre 2 y 5. También Ziólkowski y col. [57b], en un estudio del efecto de pH en la reacción de hidroformilación bifásica de 2-buten-1-ol con un sistema de rodio/monofosfina PNS ($\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{CONHC}(\text{Me}_2)\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Li}$), observaron que la obtención de actividades altas (100% de conversión) necesitaba medios básicos (pH=9).

Para explicar este efecto del pH sobre la actividad catalítica en los sistemas bifásicos acuosos en las reacciones de hidrogenación y hidroformilación, Joó y col. [77] estudiaron la hidrólisis y la reactividad de los complejos $[\text{RhCl}(\text{TPPMS})_3]$ (TPPMS = $\text{PPh}_2(m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{Na})$) y *trans*- $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{TPPMS})_2]$ con hidrógeno en presencia de un exceso de trifenilfosfina monosulfonada (TPPMS), a diferentes valores de pH en un intervalo de 2 a 10 y de 4 a 10 respectivamente. A partir de este estudio se ha podido concluir que la reacción de $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{TPPMS})_2]$ con hidrógeno en valores de pH inferiores o igual a 5 no conduce a la formación de la especie $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{TPPMS})_3]$, que por disociación de una fosfina produce la especie activa $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{TPPMS})_2]$. Sólo a partir de valores superiores a 5 esta especie empieza a aparecer alcanzando un máximo de formación (90%) a un valor de pH de casi 9. Además, esta especie se forma

directamente por hidrogenación de $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{TPPMS})_2]$ y no pasa por ningún intermedio hidrolizado como la especie $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{CO})(\text{TPPMS})_2]$. Esto puede explicar el hecho de que la mayoría de los sistemas catalíticos en la hidroformilación acuosa son más activos en valores de pH básicos.

Hidroformilación asimétrica en sistemas acuosos

La hidroformilación asimétrica de los vinilarenos en sistemas acuosos ha sido mucho menos estudiada a causa, probablemente, de la fácil racemización de los aldehidos ramificados correspondientes. De hecho, no se observó ninguna inducción quiral en la formación del 2-fenilpropanal cuando se utilizó el sistema $\text{Rh}/\text{P}(\text{mentil})((\text{CH}_2)_8 \text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-SO}_3\text{Na})_2$ [78], aunque se obtuvo una elevada conversión y regioselectividad en el aldéhido ramificado. En este caso tampoco se puede descartar que la nula inducción quiral fuera fruto del uso de una monofosfina quiral, ya que se sabe que los ligandos monodentados quirales en la reacción de hidroformilación no producen grandes excesos enantioméricos.

Los únicos ejemplos en la bibliografía en los que se ha observado una inducción óptica son el ejemplo que describieron Herrmann y col. [79] y en el que se llevó a cabo la hidroformilación de estireno con un sistema de $\text{Rh}/\text{BINAS-6}$ (figura 25a) en agua-metanol/tolueno con un exceso enantiomérico de 18%. Otro ejemplo fue el descrito por Lemaire y col. [80] sobre la hidroformilación con transferencia de fase termoregulada de estireno en agua con ligandos mono y difosfitos (figura 25b) y en los que se han obtenido unos excesos enantioméricos de hasta 25% en el caso del difosfito. Estos ejemplos indican que es posible obtener inducción óptica usando ligandos quirales en sistemas acuosos.

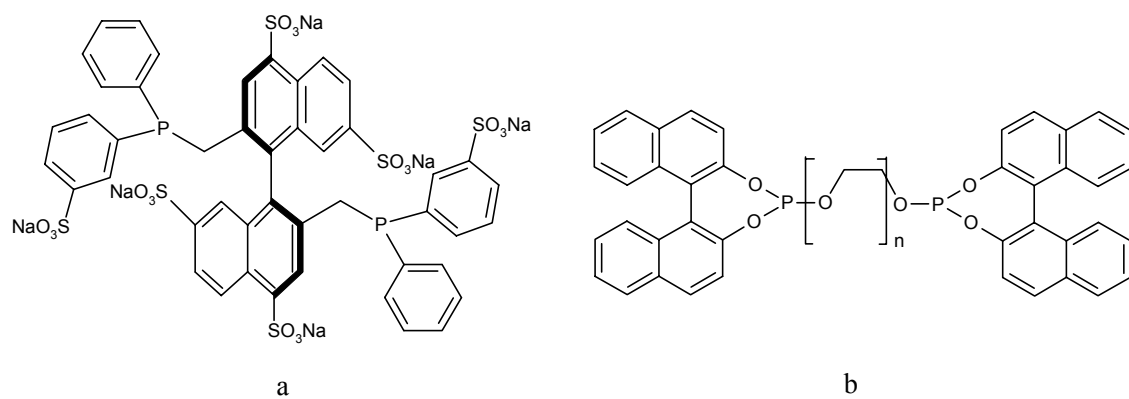


Figura 25

Hidroformilación en sistemas bifásicos fluorados

Como ya se ha comentado, los sistemas bifásicos fluorados tienen como principio el uso de dos disolventes no miscibles: un disolvente perfluorado y cualquier disolvente orgánico común. El concepto *sistema bifásico fluorado* (FBS) fue introducido por primera vez por Horváth y Rábai en 1994 [12] y se fundamenta en la poca o nula miscibilidad de los disolventes perfluorados, tales como los alcanos, las aminas terciarias o los éteres perfluorados, con la mayoría de los disolventes orgánicos comunes en condiciones apropiadas. El uso de un catalizador adecuado soluble en la fase perfluorada permite por una simple decantación la separación del catalizador de los productos finales. Los disolventes perfluorados presentan, además, una gran estabilidad térmica e inercia química.

El uso de sistemas bifásicos perfluorados puede ser una solución para algunos problemas que la catálisis en sistemas bifásicos acuosos no pudo solucionar. Este es el caso de reacciones cuyos productos finales descompongan con agua, o el caso de los substratos hidrofóbicos. Otra ventaja de estos sistemas es que los disolventes perfluorados y la mayoría de los disolventes orgánicos, a pesar de su poca miscibilidad a temperatura ambiente, forman una sola fase a temperaturas elevadas lo que permite que la reacción se lleve a cabo en condiciones homogéneas.

Uno de los aspectos cruciales en el uso de sistemas bifásicos perfluorados es la necesidad de solubilizar los catalizadores en la fase perfluorada. El hecho de que la mayoría de los catalizadores comunes no sean solubles en disolventes perfluorados hizo pensar en introducir modificaciones en dichos catalizadores. Una de las modificaciones que resultó más efectiva fue unir unas cadenas alquilfluoradas con un gran número de átomos de carbono a los ligandos. Así pues, se ha sintetizado una gran variedad de ligandos perfluorados como fosfinas [12, 14c, 18, 81], fosfitos [82-85], porfirinas [86], bipyridinas [15c] etc, y se ha aplicado en varias reacciones catalíticas en sistemas bifásicos perfluorados. Teniendo en cuenta las propiedades electro-atractoras de los átomos de flúor, el hecho de introducir cadenas alquilfluoradas en los ligandos puede

afectar seriamente las propiedades electrónicas del ligando y, como consecuencia de esto, su capacidad coordinante. Por este motivo, a la hora de sintetizar este tipo de ligandos es muy importante la inserción de un grupo aislante entre la cadena perfluorada y el átomo dador lo que permite disminuir los fuertes efectos electro-atrtractores y obtener un ligando, y por lo tanto un catalizador, lo más parecido posible al del sistema homogéneo. En la mayoría de los ligandos perfluorados el grupo aislante utilizado es un grupo $-(CH_2)_n-$.

En la bibliografía existen pocos ejemplos de la reacción de hidroformilación en sistemas bifásicos perfluorados, aunque el primer ejemplo de la aplicación de una reacción catalítica en estos sistemas fue precisamente el de la hidroformilación de 1-deceno con un sistema de $[Rh(acac)(CO)_2]/P(CH_2CH_2(CF_2)_5CF_3)_3$ en perfluorometilciclohexano/tolueno [12]. Horváth y col. [17] publicaron un estudio más detallado de la hidroformilación del mismo sustrato con el mismo sistema catalítico. En este estudio se ha observado que la actividad catalítica de este sistema es más parecida a la del sistema homogéneo equivalente $Rh/P((CH_2)_7CH_3)_3$ y diez veces más baja que la del sistema homogéneo Rh/PPh_3 . En lo referente a la relación n/i , se observó que su valor aumenta con la concentración de la fosfina y que sorprendentemente y en las mismas condiciones, este valor es igual al obtenido con el Rh/PPh_3 (3.2) y mayor que el obtenido con el $Rh/P((CH_2)_7CH_3)_3$ (2.3). También se ha demostrado la eficacia de este sistema catalítico ya que se ha podido reciclar hasta nueve veces manteniendo su actividad y selectividad en aldehidos, aunque la regioselectividad iba disminuyendo poco a poco (de 4.47 en el primer experimento a 3.51 en el noveno). Con el mismo sistema catalítico, se ha estudiado también la hidroformilación continua de etileno en el disolvente perfluorado FC-70. En este trabajo también se caracterizó la especie $[RhH(CO)(P(CH_2)_2(CF_2)_5CF_3)_3]$ por RMN e IR. Bajo presión de CO esta especie está en equilibrio con la especie $[RhH(CO)_2(P(CH_2)_2(CF_2)_5CF_3)_2]$.

Otro ejemplo más reciente de la hidroformilación en sistemas bifásicos fluorados es el de la hidroformilación de 1-octeno con sistemas de Rh y trifenilfosfina o trifenilfosfito perfluorados, $P(O-4-C_6H_4C_6F_{13})_3$ y $P(4-C_6H_4C_6F_{13})_3$ [18, 84, 85] respectivamente. De estos trabajos se ha podido concluir que los ligandos triarilfosfina o

fosfito perfluorados pueden formar sistemas catalíticos más efectivos que las trialquilfosfinas perfluoradas probadas anteriormente por Horváth y col. [17]. Estos sistemas son más activos, más selectivos en el aldehído lineal y permiten una mejor retención del catalizador en la fase perfluorada. También se observó que la efectividad de estos sistemas catalíticos crecía en ausencia de un disolvente orgánico aprovechando el hecho de que el disolvente perfluorado es totalmente miscible con el alqueno mientras que con el aldehído polar forman dos fases. El sistema Rh/P(O-4-C₆H₄C₆F₁₃)₃ proporciona relaciones n/i superiores a las obtenidas con el sistema Rh/P(OPh)₃ y también es activo en la hidroformilación de olefinas internas.

Mortreux y col. han descrito la síntesis de perfluoroalquilfosfitos con sustituyentes en diferentes posiciones del anillo aromático y con dos grupos perfluoroalquil en *orto* y *para* (figura 26) [83]. La reacción de hidroformilación de 1-deceno con catalizadores de rodio con estos ligandos proporcionó actividades elevadas especialmente con los ligandos que contenían el sustituyente en la posición *orto* (TOF>10000).

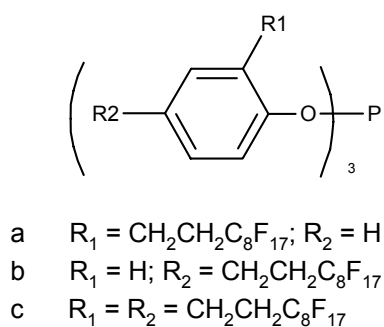


Figura 26

Reacción de hidrocarboxilación

La reacción de hidrocarboxilación ha sido mucho menos estudiada que la reacción de hidroformilación y solamente en los últimos 20 años ha aumentado el interés por esta reacción.

En esta reacción se han utilizado precursores de catalizadores de diferentes metales: Co, Pd, Pt, Ni, Cu, Fe, Ir y Rh, pero los que han sido más activos son los precursores basados en complejos de Pd en presencia de ligandos fosfina [87]. En la mayoría de los casos fue necesaria la presencia de un ácido de Brønsted para que los sistemas fueran activos [88].

El paladio es un metal que tiene dos estados de oxidación estables, Pd(0) y Pd(II), y que presenta una gran facilidad de intercambio redox entre ellos. Por este motivo es el metal más apropiado para participar en reacciones catalíticas donde existen intermedios de reacción con varios estados de oxidación. Sin embargo, la estabilidad de estos intermedios catalíticos es crucial durante la reacción ya que a menudo se observa la formación de paladio metálico lo que conduce a la inactivación del catalizador.

Como ya se comentó anteriormente, debido al gran interés de los ácidos arilpropiónicos como antiinflamatorios, uno de los substratos más estudiados en la reacción de hidrocarboxilación es el estireno y otros vinilarenos, ya que su reacción conduce directamente a estos ácidos.

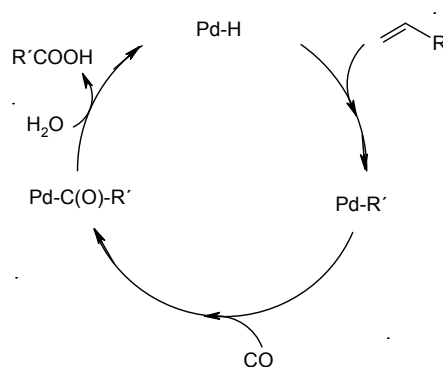
Entre los trabajos más importantes realizados en la reacción homogénea de hidrocarboxilación con paladio se puede destacar el estudio donde se utilizó el sistema Pd(OAc)₂/dppb (dppb = 1, 4-bis(difenilfosfino)butano) en presencia de ácido fórmico y dimetoxietano. Con este sistema se ha podido obtener buenas conversiones en ácidos y regioselectividades del 76% en el isómero lineal [89]. El uso de ácido oxálico junto con la adición de trifenilfosfina al medio permitió mejorar las regioselectividades en el ácido lineal que alcanzaron el orden de 85% [90]. También se realizó un estudio de la

hidrocarboxilación de 4-metilestireno mediante el sistema catalítico $\text{PdCl}_2\text{-CuCl}_2\text{-PPh}_3$ [91] en el que se incidió en la influencia de la adición de aditivos (O_2), la naturaleza del ácido utilizado (HCl , HF , HNO_3 , H_2SO_4) y de las condiciones de reacción (temperatura, presión y disolvente). En este caso se obtuvo mayoritariamente el ácido ramificado.

Mecanismo

Debido a los problemas que presenta esta reacción, especialmente la formación de paladio metálico resultado de las especies de $\text{Pd}(0)$ que no están estabilizadas, y la dificultad que presenta la caracterización de las especies catalíticas, el mecanismo de la reacción no ha sido determinado con certeza. Sin embargo, se han propuesto varios mecanismos fundamentados en los resultados catalíticos obtenidos [90, 92], en los estudios cinéticos [93] y en los estudios de RMN [94]. En la mayoría de estas propuestas la especie activa es una especie hidruro de paladio.

Un mecanismo simplificado de la reacción de hidrocarboxilación se presenta en el esquema 7. Este mecanismo empieza por la coordinación e inserción de la olefina en el enlace Pd-H de la especie activa lo que conduce a la formación de la especie alquilo de paladio. Una posterior coordinación de una molécula de CO e inserción migratoria del alquilo en el enlace Pd-CO conduce a la formación de la especie acilo de paladio. Ésta última produce el ácido carboxílico final y la generación de la especie activa mediante hidrólisis.



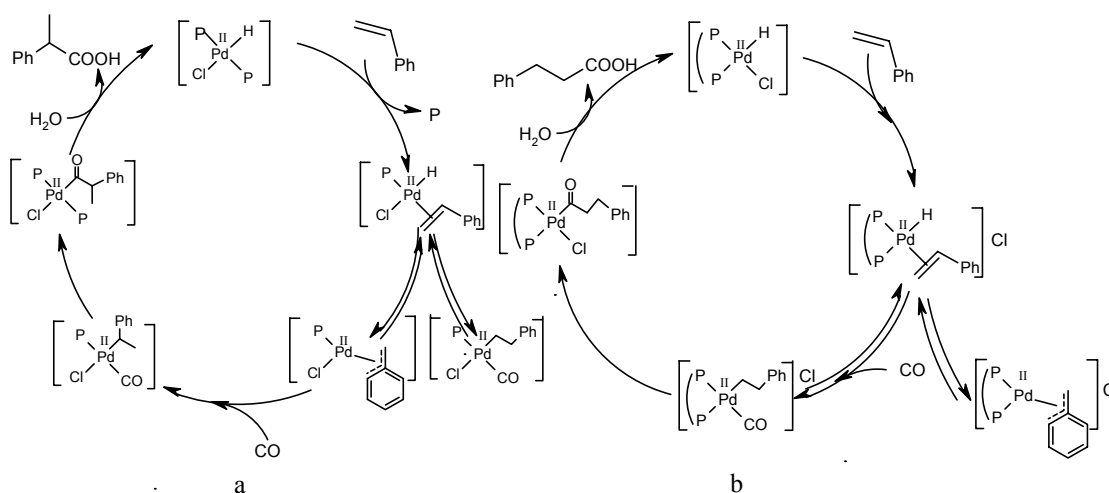
Esquema 7

Regioselectividad

Monofosfinas frente a difosfinas

En nuestro grupo se llevó a cabo un estudio de la reacción de hidrocarboxilación homogénea de estireno con diferentes precursores de paladio(0) y paladio(II) modificados con diferentes monofosfinas y difosfinas [95]. De este trabajo se ha concluido que los dos sistemas (con mono- y difosfinas) son activos en la reacción de hidrocarboxilación bajo condiciones apropiadas, aunque los sistemas con las monofosfinas son más activos.

También se observó que se puede controlar la regioselectividad cambiando el ligando fosforado utilizado. Mientras que con monofosfinas el producto mayoritario obtenido es el ácido ramificado, prácticamente, con una total regioselectividad; con difosfinas la reacción produce mayoritariamente el ácido lineal con una regioselectividad que puede alcanzar el 85%. Estos resultados se explicaron proponiendo dos mecanismos diferentes para los sistemas con mono- y difosfinas (esquema 8).



Esquema 8

En el mecanismo propuesto para las monofosfinas (esquema 8a), el sustrato desplaza una de las dos monofosfinas de la especie activa hidruro-paladio que están en posición *trans* lo que conduce a la formación de una especie que contiene únicamente una fosfina. La posterior inserción del sustrato en el enlace Pd-H produce mayoritariamente la especie estable π -benzónica [96] que conduce a la formación del ácido ramificado mayoritariamente. En el caso de las difosfinas (esquema 8b), la especie activa es una especie hidruro de paladio con una difosfina quelato (los dos átomos de fósforo están en posición *cis*) lo que obliga al sustrato a desplazar el cloruro para coordinarse. Este hecho puede explicar porque los precursores de paladio con difosfinas en presencia de cloruros requieren condiciones más drásticas. La posterior inserción del sustrato en el enlace Pd-H produce mayoritariamente la especie alquil-paladio lineal y no la especie π -benzónica a causa del impedimento estérico provocado por la presencia de dos átomos de fósforo.

Efecto del contra-ion del ácido utilizado

En nuestro grupo se llevó a cabo un estudio sobre el efecto del contra-ion del ácido utilizado en la reacción de hidrocarboxilación de estireno con mono y difosfinas [97]. En este trabajo se ha podido confirmar que la actividad y, sobre todo, la regioselectividad de la reacción, depende de la naturaleza del contra-ion del ácido utilizado. Así, las regioselectividades generalmente obtenidas con las mono y difosfinas, en favor del ácido ramificado y del ácido lineal respectivamente, se han podido invertir cambiando de ácido. Por ejemplo, mientras con los ácidos $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$, HCl, HBr y HI, la hidrocarboxilación de estireno con paladio y trifenilfosfina produce mayoritariamente el ácido ramificado, el uso del ácido *p*-toluensulfónico conduce a la obtención del ácido lineal como producto mayoritario con una relación n/i de 75/25. En el caso de la hidrocarboxilación de estireno con la difosfina dppb, la regioselectividad obtenida en favor del ácido lineal con la mayoría de los ácidos utilizados ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$, HCl, *p*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$) se ha podido invertir a favor del ácido ramificado con una relación n/i de 40/60 usando HI como ácido.

Enantioselectividad

En lo referente a la hidrocarboxilación asimétrica de precursores de ácidos arilpropiónicos, existen pocos estudios publicados en este campo en la bibliografía. El principal problema al que se enfrenta esta reacción es que el uso de las difosfinas, que son normalmente los ligandos más adecuados para obtener inducción quiral, debido a su modo de coordinarse al metal, conduce mayoritariamente a la formación del ácido lineal. Sin embargo, existe un ejemplo en la bibliografía [98] en el que se ha conseguido una conversión del 89% con una regioselectividad de casi el 100% en el ácido ramificado y un exceso enantiomérico del 83% en la hidrocarboxilación de *p*-isobutilestireno utilizando un sistema catalítico PdCl₂-CuCl₂-(-)BNPPA ((S)-(+)-1,1'-binaftil -2,2'-dihidrógeno-fosfato) a temperatura ambiente y presión atmosférica de CO.

Hidrocarboxilación en sistemas bifásicos acuosos

En los últimos años, los estudios de la reacción de hidrocarboxilación de alquenos se han orientado hacia su aplicación en sistemas bifásicos acuosos. Así, se han publicado simultáneamente tres trabajos en los cuales se ha estudiado esta reacción con diferentes sistemas de paladio con el ligando TPPTS. En el primer ejemplo, Yuan y col. [99] estudiaron la hidrocarboxilación de estireno con un sistema de Pd(OAc)₂/TPPTS/AcOH, con el cual se conseguieron conversiones casi totales, selectividades del orden de 90% en los ácidos y unas relaciones i/n de casi 40. El hecho de añadir Cu(OAc)₂ en el medio de reacción con una relación (Cu/Pd=2) condujo a una regioselectividad del 100% en el ácido ramificado. En el segundo trabajo, Monflier y col. [100] llevaron a cabo un estudio de la influencia del pH y de la naturaleza del contra-ion del ácido utilizado en la hidrocarboxilación de estireno con un sistema de PdCl₂/TPPTS. En este trabajo se ha concluido que el valor de pH tiene una importancia crucial en la actividad del sistema catalítico, ya que la reacción era mucho más rápida en medio ácido que en medio neutro o básico. De acuerdo con los resultados obtenidos, también se concluyó que la naturaleza del contra-ion no afecta mucho la actividad de la reacción ya que sólo se detectó un ligero aumento de la actividad inicial del sistema catalítico con contra-iones fuertemente coordinantes, tales como Cl⁻, Br⁻ y I⁻. Estos dos factores (pH y la naturaleza del contra-ion) no tienen mucha influencia sobre la relación i/n que era del orden de 1.3. También se ha estudiado la hidrocarboxilación de otros substratos con este sistema como etileno, propeno, 1-hexeno y 1-deceno. Con los dos últimos substratos la reacción es mucho más lenta y las selectividades en los ácidos son mucho más bajas a causa de su poca solubilidad y de la posible isomerización que presentan.

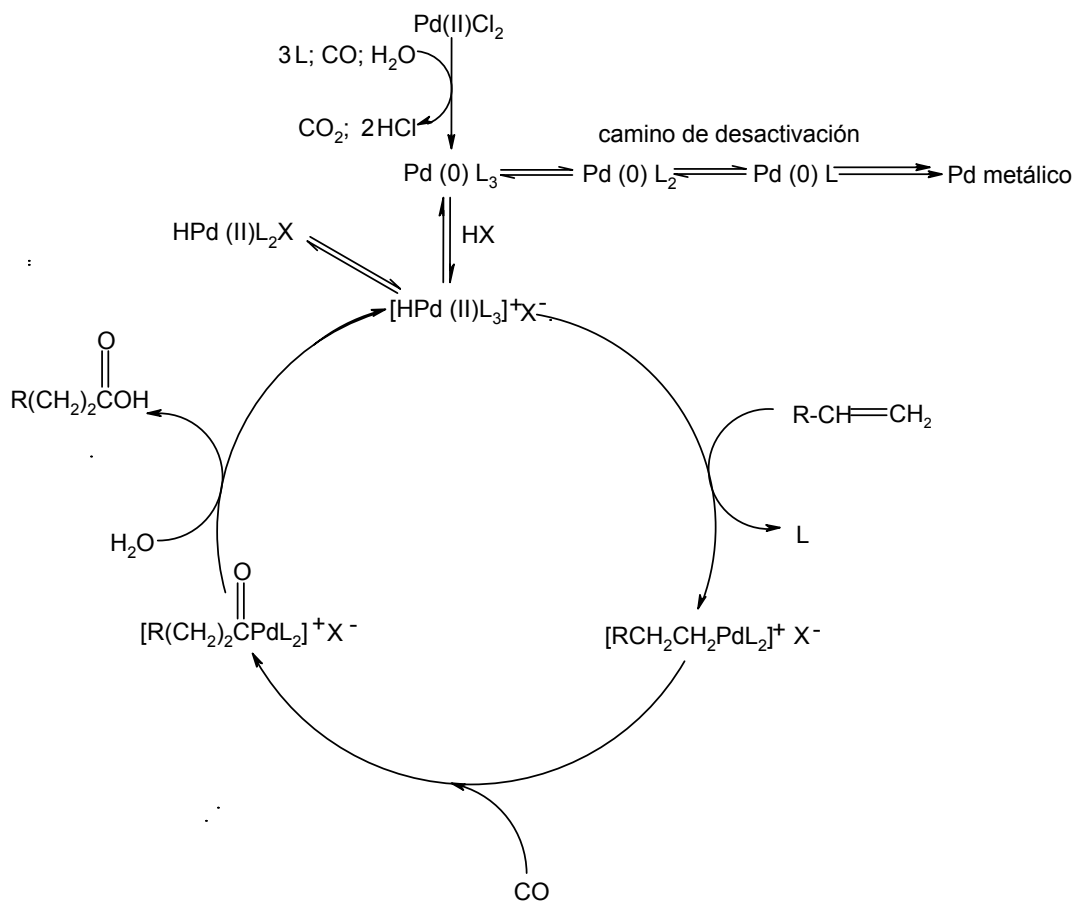
En un tercer trabajo, Sheldon y col. [101] estudiaron la hidrocarboxilación de 4-*t*-butilestireno, estireno y propeno con un sistema PdCl₂/TPPTS en presencia de un ácido de Brønsted. En este trabajo se concluyó que la presencia de un ácido de Brønsted es importante para la actividad del sistema catalítico sobre todo en unas relaciones substrato/Pd elevadas, y que la naturaleza del contra-ion del ácido también influye

mucho. Los mejores resultados fueron con los ácidos que tienen contra-iones débilmente coordinantes. El sistema era inactivo en la hidrocarboxilación de propeno en presencia de HI.

Con el objetivo de estudiar los efectos estéricos, electrónicos y de solubilidad del sustrato en agua sobre la reacción de hidrocarboxilación en sistemas bifásicos acuosos, Monflier y col. [102] llevaron a cabo un estudio de hidrocarboxilación de una variedad de derivados de estireno y vinilpiridina con un sistema catalítico $\text{PdCl}_2/\text{TPPTS}/\text{HCl}$ en agua/tolueno. En este trabajo se ha observado que los tres factores afectan la actividad del sistema catalítico, aunque predominantemente el factor estérico y electrónico. Así, sustratos con mucho impedimento estérico alrededor del doble enlace o con grupos atrayentes de electrones en el anillo aromático reaccionan con una velocidad mucho más baja que otros sustratos que tienen una solubilidad mucho más baja. Sobre la relación n/i , sólo el factor estérico tenía una influencia importante de manera que se ha visto que cuanto más impedimento estérico en las posiciones *orto* (posiciones 2 y 6) del anillo aromático del estireno, más grande es la relación n/i . En el caso de α -metilestireno sólo se obtuvo el ácido lineal.

Uno de los problemas que afecta la reacción de hidrocarboxilación es la desactivación del sistema catalítico como consecuencia de la formación de paladio metálico resultante de especies de paladio(0) no estabilizadas. Monflier y col. [92] publicaron un estudio de hidrocarboxilación de propeno con un sistema $\text{PdCl}_2/\text{TPPTS}/\text{HCl}$ en agua/tolueno en el que demostraron que el uso de sales de metales alcalinos o agentes protectores de coloides como el PVA (polivinilalcohol), en cantidades apropiadas, evitan la formación de paladio metálico y, por tanto, conducen a la estabilización del sistema catalítico alargando su periodo de actividad. A raíz de los resultados obtenidos en este trabajo Monflier y col. propusieron un mecanismo de hidrocarboxilación (esquema 9) en el que la especie activa es una especie hidruro de paladio catiónica resultante de una adición oxidante de ácido sobre una especie de paladio(0). Esta proviene de la reducción de PdCl_2 mediante CO en presencia de H_2O . En este mecanismo la especie activa está en equilibrio con otra especie hidruro de paladio neutra inactiva. El hecho de añadir las sales de metales alcalinos conduce a un

desplazamiento del equilibrio entre las dos especies hacia la formación de la especie neutra inactiva lo que permite evitar el camino de desactivación del catalizador.



Esquema 9

El único ejemplo de la bibliografía en el que se usó una difosfina en sistemas bifásicos acuosos es el trabajo en el que van Leeuwen y col. [103] estudiaron la hidrocarboxilación de etileno, estireno y propeno con unos sistemas de Pd/Xantphos sulfonada, preparados *in situ* o con complejos aislados, en presencia del ácido *p*-CH₃C₆H₄SO₃H en agua. Con este sistema en el que la difosfina se une de manera bidentada pero con los dos átomos de fósforo en posición *trans*, se ha podido obtener unas selectividades de 100% en los ácidos y unas regioselectividades de entre 60 y 65% en el ácido lineal en el caso de estireno y propeno.