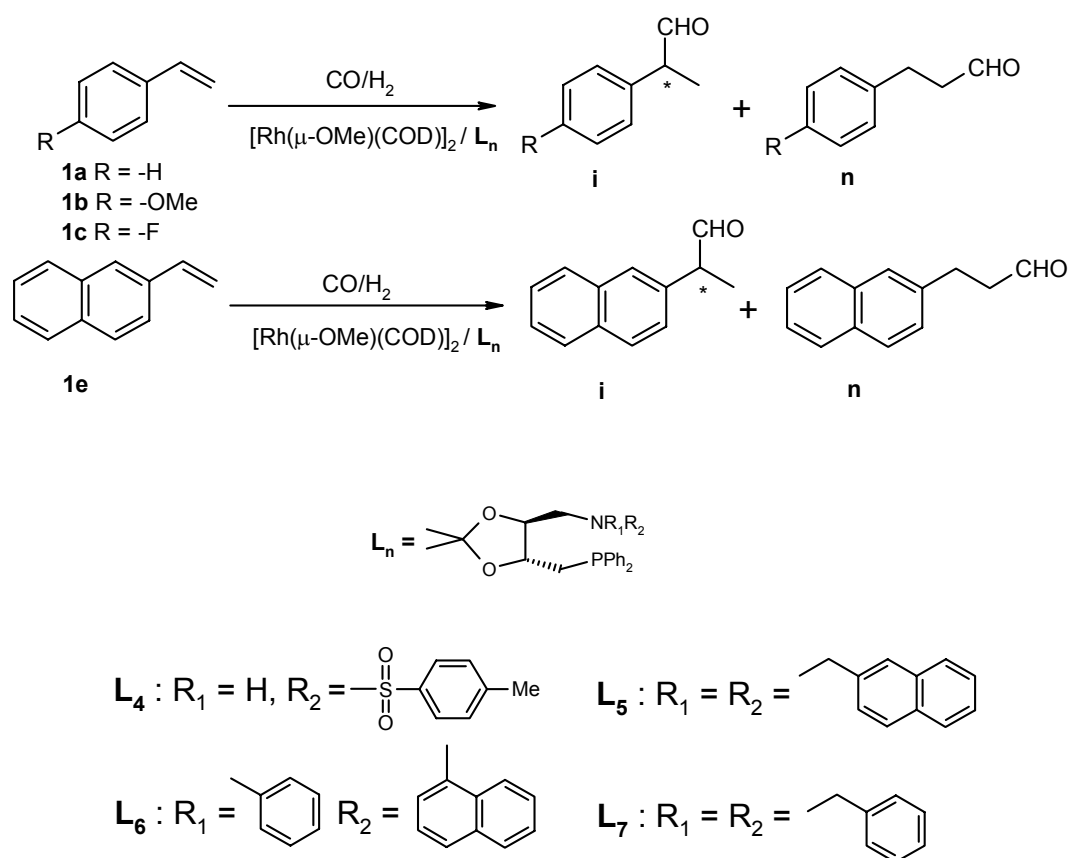


II.3.1 Hidroformilación asimétrica de vinilarenos y 2-vinilnaftaleno con sistemas de Rh/Ligandos P,N-dadores derivados de la DIOP

En esta parte del trabajo se ha estudiado la reacción de hidroformilación asimétrica de vinilarenos (**1a-1c**) y de 2-vinilnaftaleno (**1e**) con los sistemas catalíticos $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\text{COD})]_2/\text{L}_n$ ligandos P,N-dadores derivados de la DIOP (**L₄**, **L₅**, **L₆** y **L₇**) en los que se han modificado los sustituyentes del grupo amina (esquema 19). Estas fosfinas fueron sintetizadas por el grupo del profesor Denis Sinou (Laboratorio de Síntesis Asimétrica de la Universidad Claude Bernard de Lyon). Los sistemas catalíticos se prepararon *in situ* por adición del ligando a una solución del complejo $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\text{COD})]_2$ en THF. Los resultados obtenidos están recogidos en la tabla 7.



Esquema 19

A partir de los resultados obtenidos se puede concluir que el sistema $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\text{COD})]_2 / \text{L}_4$ es activo en la reacción de hidroformilación de estireno (ensayos 1-3, tabla 7), ya que se obtienen unas conversiones casi totales en los aldehidos después de 24 horas, incluso en condiciones suaves de presión y temperatura (5 atm de CO/H_2 (1/1) y 25 °C). Este sistema catalítico conduce a la formación del aldehido ramificado mayoritariamente (% i = 92-94%). Sin embargo, los excesos enantioméricos obtenidos son bastante bajos (% ee = 11-13% en el isómero (*R*)-2-fenilpropanal). La variación de la temperatura y de la presión no afecta apreciablemente los resultados de actividad y selectividad de la reacción.

Tabla 7. Resultados de hidroformilación asimétrica de estireno con el sistema $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\text{COD})]_2/\text{L}_4$, L_5 , L_6 y L_7 ^a

Ensayo	Ligando	Subst	P(atm)	T(°C)	L/Rh	%C _{tot}	%S _{ald}	% i	%ee
1	L_4	1a	20	65	2	99.6	99.0	91.9	11(<i>R</i>)
2	L_4	1a	30	25	2	97.7	98.5	93.6	13(<i>R</i>)
3	L_4	1a	5	25	2	97.2	98.3	93.1	12(<i>R</i>)
4	L_4	1a	5	25	1.1	72.0	97.6	93.3	5(<i>R</i>)
5 ^b	L_5	1a	30	65	2	99.5	97.5	90.0	15(<i>S</i>)
6	L_6	1a	30	65	2	99.9	98.3	91.3	8(<i>R</i>)
7	L_6	1a	30	50	2	99.8	99.1	91.0	18(<i>R</i>)
8 ^c	L_7	1a	5	25	2	48.0	98.5	93.8	18(<i>S</i>)
9 ^{b, d}	L_7	1a	5	25	2	99.0	44.0	80.5	0
10 ^c	L_7	1a	5	25	4	42.0	98.3	93.0	18(<i>S</i>)

^a $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\text{COD})]_2$ (0.05 mmol), Subst/Rh = 100, $\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$, 7.5 ml de THF, t = 24 h. ^b t = 8 h. ^c t = 4 h. ^d P_{tot} = 5 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1 / 4$), hidrogenación del 66 % de estireno.

El hecho de que en estos tres primeros experimentos la relación ligando/rodio sea de 2, podría ser la causa de los bajos excesos enantioméricos, ya que existe la posibilidad de formar especies con dos ligandos coordinados de forma monodentada. Por esta razón se ha considerado conveniente hacer un ensayo con una relación ligando/rodio de 1.1 para intentar forzar la formación de especies bidentadas. Sin embargo, en este caso, el sistema catalítico fue menos activo (72% de conversión

después de 24 horas) y se obtuvo un exceso enantiomérico de solamente el 5% (ensayo 4, tabla 7).

Los resultados obtenidos con los ligandos L_5 y L_6 fueron similares a los obtenidos con el ligando L_4 (ensayos 5, 6 y 7, tabla 7) en lo que se refiere a actividad, quimio- y regioselectividad. En lo que se refiere a la enantioselectividad se observó un ligero aumento en el exceso enantiomérico obtenido con el ligando L_6 con la amina disustituida con grupos fenilo y naftilo alcanzándose un 18% en el mismo enantiómero (*R*) a una temperatura de 50 °C (ensayo 7, tabla 7). El sistema con sustituyentes metilnaftil L_5 proporcionó un ee ligeramente inferior (15%) pero en el enantiómero contrario (*S*).

Con el sistema que contiene el ligando bis(bencilo) L_7 (ensayo 8, tabla 7), se obtiene en 8 horas de reacción ($P = 5$ atm, $CO/H_2 = 1/1$, $T = 25$ °C) una conversión de 48 % y un exceso enantiomérico de 18 % en el enantiómero (*S*). En la bibliografía [108, 112, 130], se ha publicado que a bajas presiones de hidrógeno, sistemas de rodio con PPh_3 o con difosfinas forman especies dimericas inactivas $[RhL_2(CO)(\mu-CO)]_2$ que están en equilibrio con las especies pentacoordinadas activas $[RhH(CO)_2L_2]$. Con el objetivo de evitar la posible formación de estos dímeros, se hizo un ensayo catalítico en las mismas condiciones de temperatura (25 °C) y de presión (5 atm) pero con una relación CO/H_2 de (1/4) (ensayo 9, tabla 7). En este caso se obtuvo una conversión de 99%, sin embargo, la selectividad en los aldehidos disminuyo de una forma drástica (44 %) ya que el 66 % del producto final era producto hidrogenado. También la regioselectividad en el aldehido ramificado disminuye notablemente (80.5%) y el exceso enantiomérico obtenido fue prácticamente nulo.

Con una relación ligando L_7 /rodio de 4 (ensayo 10, tabla 7), se han obtenido unos resultados prácticamente iguales a los anteriores en las mismas condiciones con una relación ligando/rodio de 2 (ensayo 8, tabla 7) aunque se observó una ligera disminución en la actividad catalítica del sistema (42 % de conversión frente a 48 %).

Así pues, se ha observado que al aumentar la sustitución de la amina se obtienen mejores enantioselectividades, por ejemplo, si se compara el sistema con **L**₄ respecto al que contiene **L**₆. Por otra parte, al introducir grupos metileno entre el nitrógeno y los sustituyentes aromáticos se revierte la configuración del carbono quiral.

También se ha estudiado el efecto de los sustituyentes electrodonadores y electroattractores en el sustrato sobre la actividad del sistema catalítico Rh/**L**₇ (tabla 8). En este caso se observó que la actividad aumenta considerablemente en presencia de sustituyentes electroattractores (el orden de actividades para los diferentes sustituyentes del estireno es: 52 % F > 48 % H > 22% OMe) (ensayos 1-3, tabla 8). La regioselectividad aumenta ligeramente al introducir un grupo electroattractor en el sustrato F > H > OMe. Este comportamiento está de acuerdo con el observado con otros sustratos funcionalizados y se atribuye a la polarización del doble enlace [40c]. En lo que se refiere a la enantioselectividad, tanto en presencia de un sustituyente electrodonador como electroattractor, los resultados obtenidos fueron del mismo orden (18-20%).

Tabla 8. Resultados de hidroformilación de los sustratos **1a**, **1b**, **1c** y **1e** con el sistema catalítico Rh/**L**₇^a

Ensayo	Subst	% C _{tot}	% S _{ald}	% i	% ee
1	1b	22.0	99.0	93.0	19(S)
2 ^b	1a	48.0	98.5	93.8	18(S)
3	1c	52.0	98.9	95.0	20(S)
4	1e	58.0	98.5	95.0	23(S)

^a [Rh(μ -OMe)(COD)]₂ (0.05 mmol), **L**₇/Rh = 2, Subst/Rh = 100, P_{tot} = 5 atm (CO/H₂ = 1/1),

T = 25 °C, 7.5 ml de THF, t = 4 h. ^bEnsayo 8, tabla 1.

Con el mismo sistema catalítico (Rh/**L**₇), se llevó a cabo también la hidroformilación de 2-vinilnaftaleno (**1e**) (ensayo 4, tabla 8) con el que se obtuvieron unos resultados parecidos a los obtenidos con el *p*-fluoroestireno con un ligero aumento en la actividad del sistema catalítico (58 % frente a 52 %) y en su enantioselectividad (23 % frente a 20 %).

Como conclusión, se ha observado que los sistemas catalíticos de rodio con los ligandos P,N-dadores derivados de la DIOP (**L**₄, **L**₅, **L**₆ y **L**₇) son activos en la hidroformilación de estireno y de sus derivados produciendo mayoritariamente el aldehído ramificado con unas regioselectividades del orden de 90-95 %.

La menor afinidad de los metales del grupo 4d por el átomo de nitrógeno que por el átomo de fósforo junto con el hecho de que la reacción se realiza a presión, podría dar lugar a que el grupo amina fuera desplazado por el monóxido de carbono conduciendo a la formación de especies monodentadas donde el ligando está coordinado únicamente por el átomo de fósforo (figura 46a). Este hecho podría explicar los bajos excesos enantioméricos obtenidos. Sin embargo, las variaciones obtenidas en la configuración del producto obtenido dependiendo del sustituyente de la amina parecerían indicar que el grupo amina o bien se encuentra coordinado (figura 46b) o está próximo a la esfera de coordinación del metal.

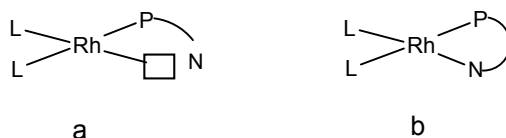


Figura 46

Así pues, para resolver estas cuestiones se planteó el estudio de las especies que se forman en las condiciones de presión de la reacción de hidroformilación.