

Síntesi d'àcids carboxílics d'alt valor afegit *via* hidrocarboxilació catalítica amb nous complexos de pal·ladi de baixa simetria. Deuteriocarboxilació com a eina d'obtenció d'informació mecanística.

Montserrat Pagès Barenys

Maig 2001



Universitat  
Autònoma  
de Barcelona

JULI REAL I OBRADORS, Professor Titular de Química Inorgànica de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICO

que els estudis recollits en aquesta memòria, sota el títol "**Síntesi d'àcids carboxílics d'alt valor afegit *via* hidrocarboxilació catalítica amb nous complexos de pal·ladi de baixa simetria. Deuteriocarboxilació com a eina d'obtenció d'informació mecanística**", han estat realitzats sota la meua direcció per na Montserrat Pagès i Barenys, llicenciada en Ciències (Química), i que constitueixen la seva Tesi per a optar al grau de Doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona.

I perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo el present certificat.

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 18 de maig de 2001.

Dr. Juli Real Obradors.

"...i en arribar a aquell punt alt del camí, cansada però amb una estranya i alhora agradable sensació de plenitud, no va poder evitar parar i mirar enrere.

Encara es podia veure, tot i que amb certa dificultat, el punt d'inici del llarg trajecte. Des d'aquell punt resseguí lentament amb la mirada tot el traç del que havia estat el seu recorregut. S'endevinaven aquells monticles que ara veia tan petits des d'aquí, però que li havien semblat gegants al moment de superar-los amb gran esforç. També es veien tots aquells prats verds, que s'havia anat trobant durant el viatge, a vessar d'acolorides flors, on s'havia aturat moltes vegades a descansar i gaudir de l'entorn. Eren justament aquells paratges els que li havien donat la força per continuar caminant.

I així, resseguint amb la mirada les nombroses sinuositats del camí, va arribar fins a l'última pujada, la més difícil, que finalitzava just on era ara. I no va ser fins llavors, en alçar els ulls, que va ser conscient de la gent que l'envoltava, i que n'era molta. Algunes persones s'havien anat allunyant, però encara les podia reconèixer. Altres eren molt a prop, tan sols havia d'allargar la mà per tocar-les. Començà a recordar com aquestes darreres l'havien ajudat a aixecar-se després d'alguna ensopegada i de la càlida companyia que li havien regalat durant tot el viatge. Totes elles s'havien ofert a acompanyar-la en un punt o altre de la seva travessia; les més properes li semblava que ho havien fet sempre. La seva presència la reconfortava i desitjava que ja no l'abandonessin.

No fou fins llavors que tornà a mirar endavant. Hi havia una espessa boira que enteranyinava aquella part del paisatge i que no li permetia veure la continuació del seu camí. Així i tot, respirà fons, prengué fort la mà del seu company i, sense pensar-s'ho més, repregué la seva marxa."

Als meus pares  
i a l'Amado

# ÍNDEX

Abreviatures	1
1.INTRODUCCIÓ	7
1.1 Complexos de metalls del grup 10 amb lligands aminotiolat.	7
1.1.1 Complexos amb cisteïna i lligands relacionats.	9
1.2 Reaccions d'hidrocarboxilació.	19
1.2.1 Sistemes catalítics aquosos i bifàsics.	26
1.2.2 Utilització de complexos de pal·ladi caracteritzats estructuralment.	29
1.3 Síntesi d'àcids carboxílics d'alt valor afegit.	31
1.3.1 Síntesi d'àcids 2-arilpropionics.	31
1.3.2 Síntesi d'altres àcids carboxílics d'interès.	39
1.4 Mecanismes d'hidrocarboxilació.	43
2. OBJECTIUS	47
3. RESULTATS I DISCUSSIÓ	53
3.1 Síntesi i caracterització de complexos.	53
3.1.1 Complexos amb lligands de tipus cisteínic.	54
3.1.1.1 Síntesi i caracterització del complex [PdCl(SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] (1).	55
3.1.1.2 Síntesi i caracterització del complex [PdCl(SCH <sub>2</sub> C*H(COOEt)NH <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] (2).	57
3.1.1.3 Estudi de RMN per a la caracterització del complex 2.	60
3.1.1.4 Estructures cristal·lines dels complexos 1 i 2.	68
3.1.1.5 Aspectes estructurals.	76
3.1.1.6 Síntesi i caracterització del complex [PdCl(SCH <sub>2</sub> C*H(COOEt)NH <sub>2</sub> )(PPh <sub>2</sub> Me)] (3).	79
3.1.1.7 Síntesi i caracterització del complex [PdCl(SC(Me) <sub>2</sub> C*H(COOMe)NH <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] (4).	83
3.1.1.8 Aspectes sintètics.	88
3.1.1.9 El mecanisme de la reacció.	91
3.1.1.10 Reacció de PtL <sub>4</sub> amb HSCH <sub>2</sub> C*H(COOEt)NH <sub>2</sub> ·HCl: síntesi del compost de platí PtCl(SCH <sub>2</sub> C*H(COOEt)NH <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] (5).	94
3.1.1.11 Proves de síntesi d'altres complexos de la família [PdCl(S-N)L].	98
3.1.2 Estudi dels lligands tioltioèter.	109
3.1.2.1 Síntesi i caracterització del tioltioèter HSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> .	109
3.1.2.2 Síntesi i caracterització de l'hidrur de platí [PtH(SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] (7).	112
3.1.2.3 Síntesi i caracterització del tiranocarboxilat d'etil.	116
3.1.2.4 Estudi de la reactivitat del tiranocarboxilat d'etil davant d'atacs nucleofílics amb tiols.	119
3.2 Hidrocarboxilació.	126
3.2.1 Hidrocarboxilació d'estirè (S1).	133
3.2.1.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-fenilpropanoic.	137
3.2.2 Hidrocarboxilació de <i>p-tert</i> -butilestirè (S2).	139
3.2.2.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)propanoic.	141
3.2.3 Hidrocarboxilació de 2-vinilnaftalè (S3).	143
3.2.3.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-nafatlen-2-il-propioníc.	145
3.2.4 Hidrocarboxilació d'acenaftilè (S6).	148
3.2.4.1 Aïllament i caracterització de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.	152
3.2.4.2 Estructura cristal·lina de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.	155
3.2.5 Hidrocarboxilació de <i>trans</i> -anetol (S4).	159
3.2.5.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric.	164
3.2.6 Hidrocarboxilació de <i>trans</i> -1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè (S5).	167
3.2.6.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric.	170

3.2.7 Assajos d'hidrocarboxilació amb altres substrats.	173
3.2.7.1 Òxid d'estirè (Epoxiestirè) (S9).	173
3.2.7.2 <i>trans</i> -nitroestirè (S10).	175
3.2.7.3 <i>trans</i> - i <i>cis</i> -estilbè (S7 i S8).	177
3.2.7.4 <i>N-tert</i> -butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (S11).	179
3.3 Deuteriocarboxilació.	187
3.3.1 Deuteriocarboxilació de vinilarens.	190
3.3.2 Deuteriocarboxilació de <i>trans</i> -propenilarens.	208
3.3.3 Deuteriocarboxilació de 1,2-diarilolefines.	231
3.4 Proposta mecanística.	243
4. EXPERIMENTAL	249
4.1 Generalitats.	249
4.1.1 Purificació i manipulació de dissolvents i reactius emprats.	249
4.1.2 Aparells emprats en la caracterització dels productes.	250
4.1.3 Experiments de catàlisi.	253
4.1.3.1 Instal·lació de gasos i reactors.	253
4.1.3.2 Procediment d'hidrocarboxilació.	254
4.1.3.3 Aïllament dels àcids carboxílics sintetitzats.	256
4.1.3.4 Caracterització dels àcids carboxílics sintetitzats.	257
4.2 Hidrocarboxilació.	258
4.2.1 Hidrocarboxilació d'estirè (S1).	258
4.2.1.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-fenilpropanoic.	261
4.2.2 Deuteriocarboxilació d'estirè (S1).	262
4.2.3 Hidrocarboxilació de <i>p-tert</i> -butilestirè (S2).	264
4.2.3.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)propanoic.	267
4.2.4 Deuteriocarboxilació de <i>p-tert</i> -butilestirè (S2).	268
4.2.5 Hidrocarboxilació de 2-vinilnaftalè (S3).	270
4.2.5.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-nafatlen-2-il-propioníc.	274
4.2.6 Deuteriocarboxilació de 2-vinilnaftalè (S3).	275
4.2.7 Hidrocarboxilació d'acenaftilè (S6).	277
4.2.7.1 Aïllament i caracterització de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.	281
4.2.8 Deuteriocarboxilació d'acenaftilè (S6).	282
4.2.9 Hidrocarboxilació de <i>trans</i> -anetol (S4).	284
4.2.9.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric.	287
4.2.10 Deuteriocarboxilació de <i>trans</i> -anetol (S4).	288
4.2.11 Hidrocarboxilació de <i>trans</i> -1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè (S5).	290
4.2.11.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric.	292
4.2.12 Deuteriocarboxilació de <i>trans</i> -1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè (S5).	294
4.2.13 Assaig d'hidrocarboxilació d'epoxiestirè (S9).	296
4.2.14 Assaig d'hidrocarboxilació de <i>trans</i> -nitroestirè (S10).	298
4.2.15 Assaig d'hidrocarboxilació de <i>trans</i> -estilbè (S7).	300
4.2.16 Assaig d'hidrocarboxilació de <i>cis</i> -estilbè (S8).	303
4.2.17 Assaig d'hidrocarboxilació de <i>N-tert</i> -butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (S11).	305
4.2.18 Síntesi de 1,2-dihidroquinolina.	311
4.3 Síntesi i caracterització de complexos i lligands.	316
4.3.1 [PdCl(SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] (1).	316
4.3.2 [PdCl(SCH <sub>2</sub> C*H(COOEt)NH <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] (2).	317
4.3.3 Estudi de RMN per a la caracterització del complex 2.	318
4.3.4 [PdCl(SCH <sub>2</sub> C*H(COOEt)NH <sub>2</sub> )(PPh <sub>2</sub> Me)] (3).	321
4.3.5 [PdCl(SC(Me) <sub>2</sub> C*H(COOMe)NH <sub>2</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] (4).	322
4.3.6 Reacció de PtL <sub>4</sub> amb HSCH <sub>2</sub> C*H(COOEt)NH <sub>2</sub> ·HCl (5 i 6).	323
4.3.7 [PtH(SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )(PPh <sub>3</sub> )] (7).	324
4.3.8 2-etiltioetanotiol (HSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ).	325
4.3.9 Tiiranocarboxilat d'etil.	326

4.3.10	Reactivitat del tiiranocarboxilat.	327
4.3.11	Proves de síntesi d'altres complexos de la família PdCl(S-N)L].	331
5.	CONCLUSIONS	341
APÈNDIX I.	Caracterització de complexos.	345
APÈNDIX II.	Taules d'estructures cristal·lines d'1 i 2.	349
APÈNDIX III.	Taules de catàlisi.	379
APÈNDIX IV.	Espectres de masses.	383

## ABREVIATURES

En aquest treball s'han emprat les següents abreviatures:

Per als lligands:

cisteïna-Et o CysEt	Ester etílic de la cisteïna
CysEt·HCl	Clorohidrat de l'ester etílic de la cisteïna
L <sup>H</sup>	Trifenilfosfina
L <sup>F</sup>	Tri(4-fluorofenil)fosfina
L <sup>Me</sup>	Tri(4-metilfenil)fosfina
L <sup>CF3</sup>	Tri(4-(trifluorometil)fenil)fosfina
dba	Dibenzilidenacetona: PhC <sub>2</sub> H <sub>2</sub> COC <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Ph

Abreviatures generals:

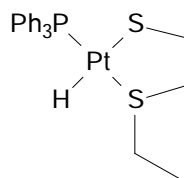
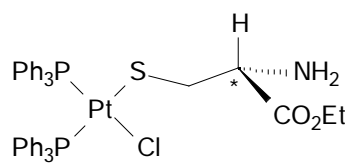
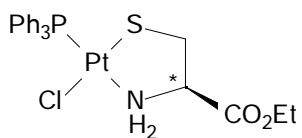
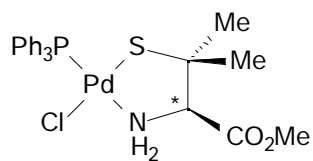
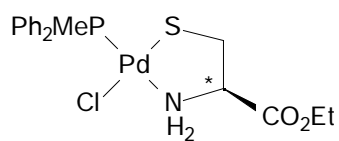
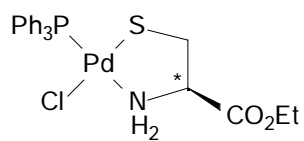
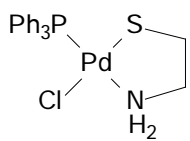
NSAIDs	Agents antiinflamatoris no-esteroidals
AnCO <sub>2</sub> H	Àcid acenafè-1-carboxílic
AntCO <sub>2</sub> H	Àcid 2-(3-metoxifenil)butanoic
AntmCO <sub>2</sub> H	Àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butanoic
2-PP	Àcid 2-fenilpropanoic
3-PP	Àcid 3-fenilpropanoic
tBuArCO <sub>2</sub> H	Àcid 2-(4- <i>tert</i> -butil-fenil)propanoic
NpCO <sub>2</sub> H	Àcid 2-naftalen-2-il-propanoic
Ar	Aril
H <sub>2</sub> ox	Àcid oxàlic
H <sub>2</sub> ox·2H <sub>2</sub> O	Àcid oxàlic dihidratat
D <sub>2</sub> ox·2D <sub>2</sub> O	Àcid oxàlic dihidratat deuterat
d <sub>n</sub>	Isotopòmer amb <i>n</i> àtoms de deuteri
d <sub>0</sub>	Isotopòmer sense cap àtom de deuteri
n-BuLi	n-Butil liti
DME	1,2-dimetoxietà
THF	Tetrahidrofurà
TMS	Tetrametilsilà
MeOH	Metanol
IR	Infraroig
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
Difracció RX	Difracció de raigs-X
GC	Cromatografia de gasos
GC-MS	Cromatografia de gasos amb detector d'espectrometria de masses
ee	Excés enantiomèric
E	Eliminació-



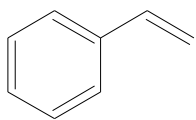
Abreviatures emprades per assignar el tipus de bandes en IR i RMN:

Arom	Aromàtic
s	Singlet
d	Doblet
dd	Doblet de doblets
quart.	Quartet
m	Multiplet
	Vibració d'stretching o de tensió
	Desplaçament químic en ppm (RMN)
J	Constant d'acoblament (RMN)

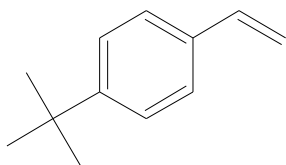
Alguns dels complexos sintetitzats s'han abreuiat utilitzant el següent codi numèric:



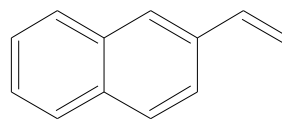
Codis de lletres i números dels substrats olefínics assajats en aquest treball:



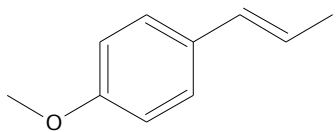
S1



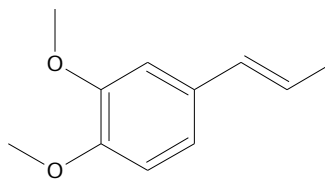
S2



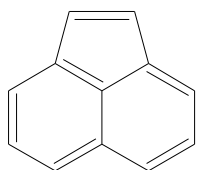
S3



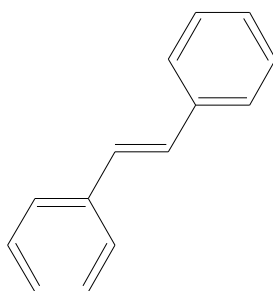
S4



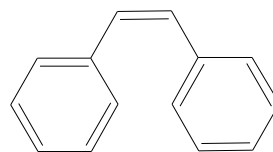
S5



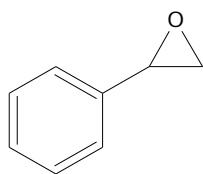
S6



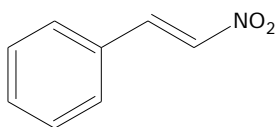
S7



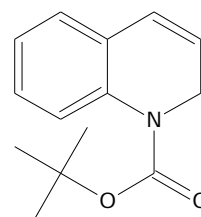
S8



S9



S10



S11

# 1. INTRODUCCIÓ

---

## 1.1. COMPLEXOS DE METALLS DEL GRUP 10 AMB LLIGANDS AMINOTIOLAT.

Els aminotiols contenen un grup amina que no és ni acceptor- ni donador-. Això pot justificar que encara que els aminotiols, com a lligands bifuncionals, poden actuar i actuen com a lligands quelats, es coneixen molts exemples on el grup amina no coordina el metall; especialment en presència d'altres lligands (halògens, fosfines, etc.). Sovint es formen compostos amb pont tiolat en lloc de quelats, si bé es coneixen els compostos mononuclears hexacoordinats, de geometria octaèdrica, amb la 2-mercaptopiridina  $[\text{Ni}(\text{SC}_5\text{H}_4\text{N})_3]^-$  i  $[\text{Ni}(\text{SC}_5\text{H}_4\text{N})_2(\text{bipy})]$ , dels quals se n'ha determinat l'estructura cristal·lina.<sup>1,2</sup>

Als anys seixanta ja van ser descrits<sup>3</sup> complexos de níquel(II) amb la 2-mercaptoetilamina, el complex homolèptic  $[\text{Ni}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2]$  i el catió  $[\text{Ni}_3(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_4]^{2+}$ . Aquests primers treballs assignaren una estructura planoquadrada en *cis* pels complexos mononuclears d'aquest lligand amb níquel(II) i pal·ladi(II). En base a estudis d'infraroig llunyà també va ser proposat

---

<sup>1</sup> Rosenfield, S.G.; Berends, H.P.; Gelmini, L.; Stephan, D.W.; Mascharak, P.K. *Inorg. Chem.* 1987, 26, 2792.

<sup>2</sup> Castro, R.; Duran, M.L.; Garcia-Vázquez, J.A.; Romero, J.; Sousa, A. *Z. Naturforsch.* 1990, 45b, 1632.

<sup>3</sup> (a) Jensen, K.A. *Anorg. Allgem. Chem.* 1963, 229, 265. (b) Jicha, D.C.; Busch, D.H. *Inorg. Chem.* 1962, 1, 872. (c) Busch, D.H.; Burke, J.A.; Jicha, D.C.; Thompson, M.C.; Morris, M.L. *Adv. Chem. Ser.* 1963, 37, 125.

que els complexos  $M(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$  ( $M = \text{Ni}, \text{Pd}$ ), tenien estructura *cis* i que en canvi el  $[\text{Ni}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2]$  era *trans*.<sup>4</sup> Però treballs posteriors, incloent la determinació de l'estructura cristal·lina dels complexos de níquel  $[\text{Ni}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2]$ ,<sup>5</sup> i  $[\text{Ni}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)_2]$ ,<sup>6</sup> demostraren que la geometria és *trans*.

L'estructura del catió trinuclear  $[\text{Ni}_3(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_4]^{2+}$  també ha estat determinada per difracció de raigs-X, i és anàloga a la del complex amb el lligand difenilfosfinopropanotiol (Figura 1.1). Aquest catió conté níquels amb coordinació plana quadrada, ponts tiolat i el níquel central es troba també en un centre d'inversió.<sup>7</sup> La comparació de les estructures dels complexos trinuclears catiónics de níquel amb el fosfinotiolat i l'aminotiolat mostra que amb el fosfinotiolat tenim una distància  $\text{Ni-S}(\text{quelat}) > \text{Ni-S}(\text{extern})$ , i en canvi amb l'aminotiolat la situació és a la inversa:  $\text{Ni-S}(\text{quelat}) < \text{Ni-S}(\text{extern})$ .<sup>8</sup> Això suggereix una ordenació de la influència *trans*  $\text{N} < \text{S} < \text{P}$  amb el níquel, consistent amb resultats de tipus espectroscòpic obtinguts pel platí.

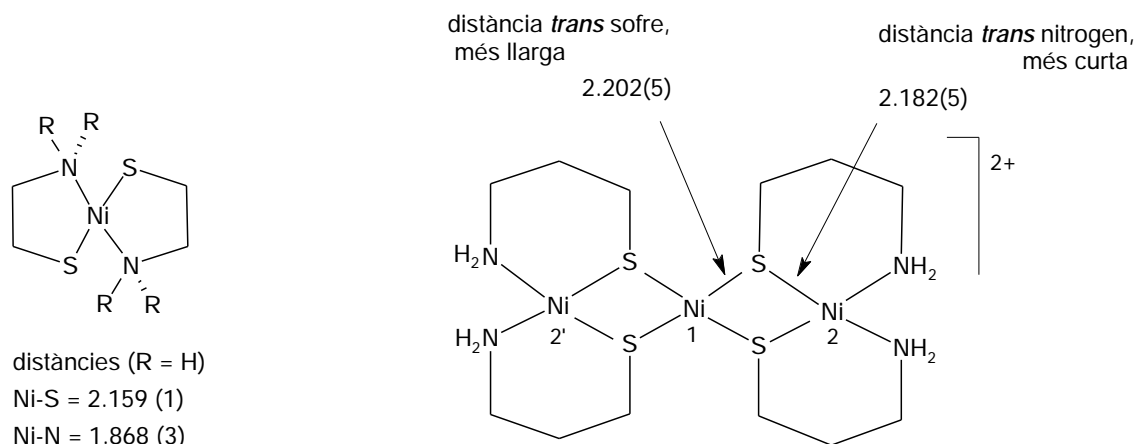


Figura 1.1: Diferents distàncies Ni-S i Ni-N, en Angstrom.

<sup>4</sup> Schläpfer, C.W.; Nakamoto, K. *Inorg. Chim. Acta.* 1972, 6, 177.

<sup>5</sup> Suades, J.; Solans, X.; Font-Altaba, M. *Polyhedron.* 1984, 3, 1227.

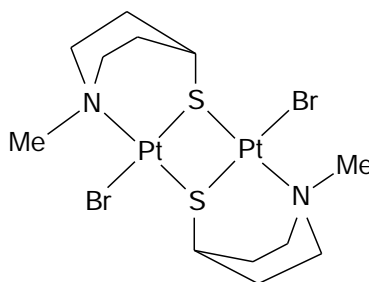
<sup>6</sup> Root, C.A.; Busch, D.H. *Inorg. Chem.* 1968, 7, 789.

<sup>7</sup> Barrera, H.; Suades, J.; Perucaud, M.C.; Briansó, J.L. *Polyhedron.* 1984, 3, 839.

<sup>8</sup> Ni-S(quelat) és la distància entre àtoms que pertanyen a un mateix cicle quelat, Ni-S(extern) és la distància entre àtoms que no pertanyen a un cicle quelat (extern), com es pot veure a la figura.

Altres complexos catiónics homolèptics amb lligands aminotiol quelat són el  $[\text{Pd}_3(\mu\text{-S}(\text{CH}_2)\text{C}_5\text{H}_9\text{NH})_4]^{2+}$ ,<sup>9,10</sup> d'estructura trinuclear anàloga a la del complex de níquel, amb anells quelats de sis àtoms; i la del catió hexanuclear de platí  $[\text{Pt}_6(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_8]^{4+}$  on tots els lligands actuen com a quelats i tots els sofre com a ponts, formant un cicle (difracció RX).<sup>11</sup>

Amb aminotiolats quelats i halurs es coneixen els complexos dinuclears amb pont tiolat  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)_2\text{Cl}_2]$ ,<sup>12</sup>  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-SC}_8\text{H}_{16}\text{N})_2\text{Cl}_2]$ <sup>12</sup> i  $[\text{Pt}_2(\mu\text{-SC}_5\text{H}_9\text{NMe})_2\text{Br}_2]$  (Figura 1.2),<sup>13</sup> tots ells amb



coordinació planoquadrada.

Figura 1.2: Exemple de complex dinuclear de platí amb pont aminotiolat.

Com exemples de complexos amb mercaptoamines on el grup amina no coordina, tenim els polinuclears de níquel  $[\text{Ni}_6(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}_2)_{12}]^{12+}$ ,<sup>14</sup> i  $[\text{Ni}_4(\text{SC}_5\text{H}_9\text{NMe})_8]$ <sup>15</sup> que contenen ponts tiolat, amb coordinació planoquadrada  $\text{MS}_4$  pel metall, i estructura cíclica (toroidal). En el primer cas on el grup amina està protonat i el lligand actua com una molècula globalment neutre (zwitterió), la polaritat dels grups amoni donen al catió complex unes característiques (per exemple, de solubilitat) diferencials.

### 1.1.1. Complexos amb cisteïna i lligands relacionats.

<sup>9</sup> Solans,X.; Font-Altaba,M.; Briansó,J.L.; Sola,J.; Suades,J.; Barrera, H. *Acta. Crist.* 1983, C39, 1653.

<sup>10</sup> Sola,J.; Yañez,R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1986, 2021.

<sup>11</sup> Gibson,D.; Lippard,S.J. *Inorg. Chem.* 1986, 25, 219.

<sup>12</sup> Barrera,H.; Viñas,J.M.; Font-Altaba,M.; Solans,X. *Polyhedron* 1985, 4, 2017.

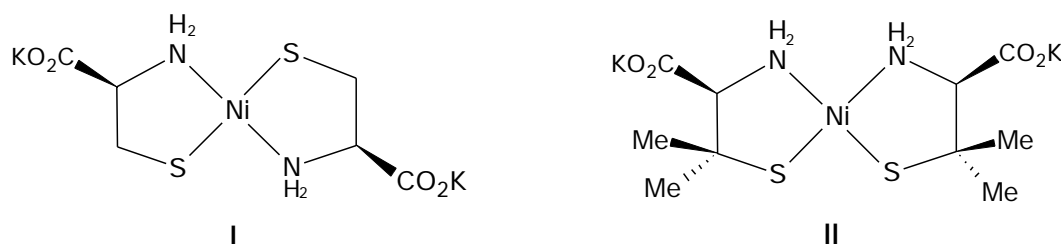
<sup>13</sup> Ayllón,J.A.; González,P.; Miravittles,C.; Molins,E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1990, 1793.

<sup>14</sup> Barrera,H.; Bayón,J.C.; Suades,J.; Germain,C.; Declercq,J.P. *Polyhedron* 1984, 3, 969.

<sup>15</sup> Gaete,W.; Ros,J.; Solans,X.; Font-Altaba,M.; Briansó,J.L. *Inorg. Chem.* 1984, 23, 39.

D'entre tots els lligands aminotiolat, la cisteïna presenta un interès especial. La interacció de la cisteïna i derivats amb els ions del bloc d, tant des d'un punt de vista d'equilibris en solució com de la síntesi de complexos i la seva caracterització estructural, ha estat objecte d'estudi durant molts anys,<sup>16</sup> donat el seu paper de model de molècules d'interès biològic. Dissortadament, però, la natura d'aquest lligand que en una cadena carbonada molt curta conté tres grups funcionals susceptibles de coordinar els metalls, ha fet que els resultats siguin molt pobres, en termes d'establir tipus estructurals i de reactivitat concrets i precisos. Així, tot i el gran interès que desperta aquest aminoàcid natural, fins ara el nombre de complexos coneguts que incorporin aquest lligand és sorprenentment molt limitat,<sup>16</sup> i el nombre de complexos caracteritzats estructuralment mitjançant la difracció de raigs-X és escàs. Fent una cerca al CCDC (Cambridge Data Base), on es troben referenciades 175.000 estructures, només 122 contenen el fragment S-C-C(COO<sup>-</sup>)-N i aproximadament la meitat el contenen dins d'una estructura més gran que poc té a veure amb l'aminoàcid cisteïna. El nombre d'exemples que incorporin cisteïna, o bé una forma protegida d'aquest lligand (a qualsevol dels seus tres grups funcionals) està limitat a una trentena. Això ens dóna una idea del poc que es coneix de la reactivitat d'aquesta molècula natural davant els metalls.

S'han trobat dos compostos de níquel(II) (metall del grup 10) amb cisteïnat potàssic (I)<sup>17</sup> i amb la sal potàssica de la penicilamina (II)<sup>18</sup>, les estructures dels quals es mostren a la Figura 1.3.



**Figura 1.3:** Espècies planoquadrades de níquel(II) amb dos lligands aminotiolat: cisteïnat potàssic i sal potàssica de la penicilamina. Algunes distàncies d'enllaç (Å): Ni-S(I)=2.20, Ni-S(II)=2.15, Ni-N(I)=1.91, Ni-N(II)=1.95.

<sup>16</sup> Laurie, S.H.; *Com. Coord. Chem.*, G. Wilkinson, R.D. Gillard, J.A. McCleverty, Editors. Oxford; Pergamon Press, 1987. Vol. 2, art. 20.2, pags. 739-776.

<sup>17</sup> Baidya, N.; Ndreu, D.; Olmstead, M.M.; Mascharak, P.K. *Inorg. Chem.* 1991, 30, 2448.

Aquest complexos foren sintetitzats fent servir les sals dipotàssiques de la L-cisteïna i la D-penicilamina, respectivament, preparades en fer reaccionar els clorohidrats dels aminoàcids amb KOH en solució metanòlica, i utilitzant el nitrat o el clorur de níquel hexahidratat com a font de metall.

També existeixen dos complexos amb l'ester etílic de cisteïna coordinat a molibdè. En un d'ells el lligand s'uneix al centre metàl·lic per dos àtoms (N, S) III<sup>19</sup>, i a l'altre per tres (N,S,O) IV<sup>19</sup> (Figura 1.4).

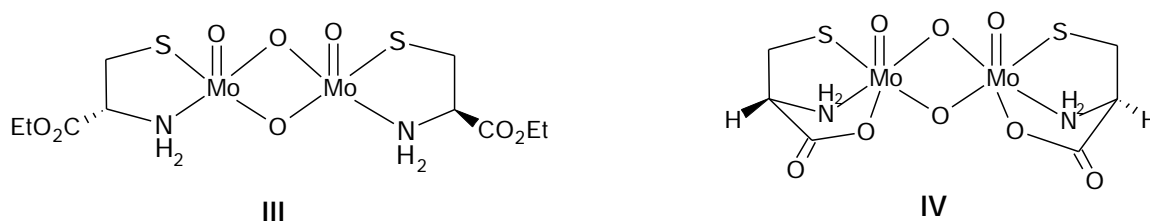
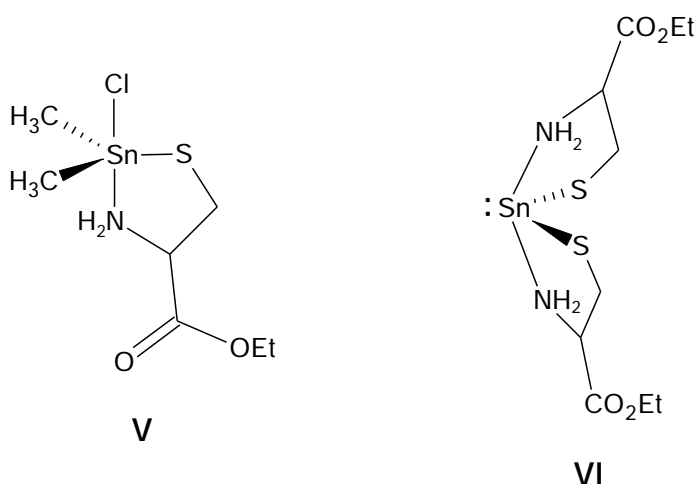


Figura 1.4: Estructures d'ester etílic de L-cisteïna coordinada a Mo. Algunes distàncies d'enllaç (Å): Mo-S(III)=2.38, Mo-S(IV)=2.49, Mo-N(III)=2.22, Mo-N(IV)=2.23.

Es troben, també, dos complexos amb coordinació d'esters de cisteïna, però sobre un metall d'un grup principal, l'estany. En un cas el complex, de geometria bipiràmide trigonal (V), conté un lligand cisteínic<sup>20</sup> i en l'altre és un complex de bipiràmide trigonal distorsionada (VI) amb dues cisteïnes<sup>21</sup> (Figura 1.5).



<sup>18</sup> Baidya, N.; Olmstead, M.M.; Mascharak, P.K. *Inorg.Chem.* 1991, 30, 3967.

<sup>19</sup> Drew, M.G.; Kay, A. *J.Chem.Soc (A)*. 1971, 1846.

<sup>20</sup> Domazetis, G.; Mackay, M.F.; Magee, R.J.; James, B.D. *Inorg.Chim.Acta*. 1979, 34, L247.

<sup>21</sup> Anderson, J.E.; Sawtelle, S.M.; Thompson, J.S.; Kretchman Nguyen, S.A.; Calabrese, J. *Inorg.Chem.* 1992, 31, 2778.



Figura 1.5: Estructures de L-cisteïna (ester etílic) coordinades a estany.

El complex **V** s'obtingué en fer proves de la interacció de cloroorganoestannants amb un nombre de lligands biològics, sobretot aminotiols, mitjançant una síntesi que tingué lloc en medi bifàsic i pH neutre. Per altra banda, el complex **VI** es sintetitzà a partir del clorohidrat de l'ester etílic de la L-cisteïna en solució aquosa de carbonat potàssic i utilitzant diclorur d'estany dihidratat com a font de metall.

En aquesta cerca es trobaren també dos complexos de reni(V) amb l'ester metílic de la D-penicilamina (**VII** i **VIII**)<sup>22</sup> (Figura 1.6). Tot i que es pretenia l'obtenció de la coordinació bidentada de dues molècules de l'ester mencionat, la síntesi evolucionà cap a la formació de complexos on alguns dels lligands D-penicilamina havien perdut el grup metil de l'ester.

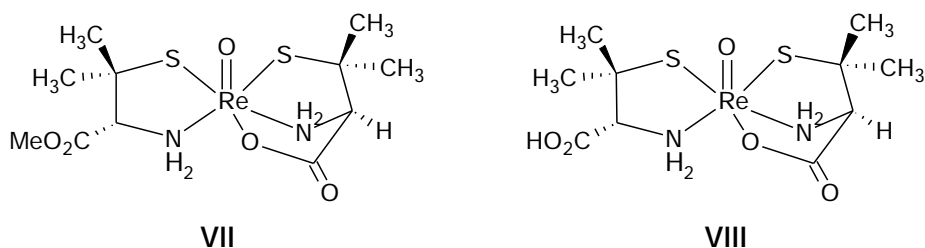


Figura 1.6: Estructures de D-penicilamina i ester metílic de D-penicilamina coordinades a Re. Algunes distàncies d'enllaç (Å): Re-S(**VII**)=2.28 i 2.30, Re-S(**VIII**)=2.29 i 2.30, Re-N(**VII**)=2.16 i 2.19, Re-N(**VIII**)=2.19 i 2.21, Re-O(carboxilat)(**VII**)=2.18, Re-O(carboxilat)(**VIII**)=2.18.

El complex **VII** es va preparar amb una solució aquosa d'ester metílic de D-penicilamina a la qual s'afegí gluconat d'oxoreni(V). En el cas de **VIII** es partí d'una solució aquosa de D-penicilamina.

Els complexos de pal·ladi i platí, que s'han trobat, amb el reste mencionat abans (S-C-C(COO<sup>-</sup>)-N), s'obtenen fent reaccionar sals simples de pal·ladi i platí (K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] o PdCl<sub>2</sub>) amb el corresponent lligand. Així, els productes resultants contenen dos Cl i el lligand quelat. No hi ha canvi en l'estat d'oxidació del metall, tan sols es modifica la seva esfera de coordinació. En cap dels casos en què s'ha obtingut un complex mononuclear s'ha utilitzat l'aminotiolat sinó l'aminotioèter o fins i tot l'aminosulfòxid.

És conegut que els tiolats tenen tendència a unir-se a dos nuclis metàl·lics a la vegada formant ponts. En els casos de IX<sup>23</sup>, X<sup>24</sup>, XI<sup>25</sup> i XII<sup>26</sup> (Figura 1.7) s'utilitzen tioèters o sulfòxids els quals tenen una densitat de càrrega negativa petita sobre el sofre (està més oxidat) que no li permet formar ponts i, per tant, només es pot coordinar amb un nucli metàl·lic. Aquest fet minimitza el nombre de productes que es poden formar en mesclar el lligand i el metall.

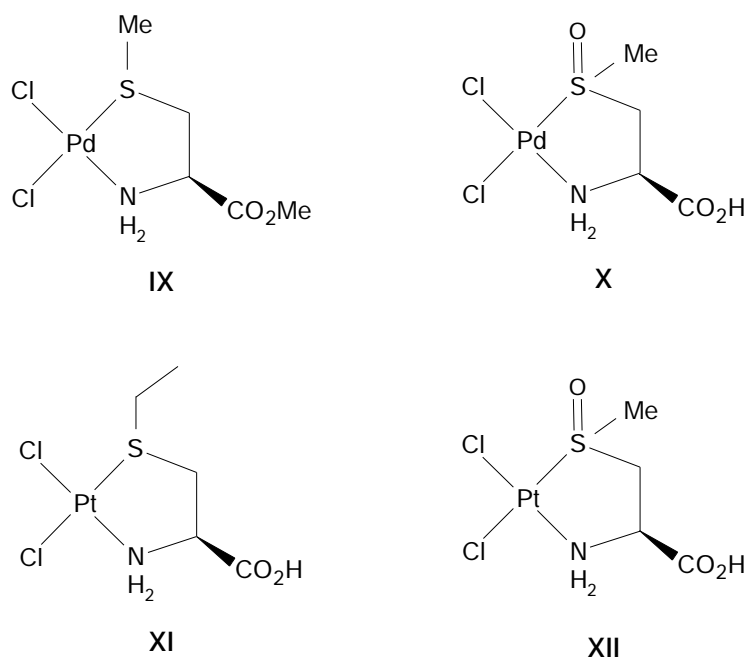


Figura 1.7: Complexos mononuclears de pal·ladi i platí amb lligands aminotioèter i aminosulfòxid.

Aquests compostos són de baixa simetria per la part de coordinació del quelat, la qual aporta dos àtoms diferents, però l'altra meitat de l'esfera de coordinació es completa amb dos cloros provinents del reactiu de partida que introdueixen simetria a l'estructura.

Més recentment s'ha vist que fent reaccionar una sal simple de pal·ladi ( $K_2[PdCl_4]$ ) amb una quantitat equimolar de clorhidrat de cisteïna en aigua s'obté

<sup>22</sup> Kirsch,S.; Noll,B.; Spies,H.; Leibnitz,P.; Scheller,D.; Krueger,T.; Johannsen,B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 455.

<sup>23</sup> Kubiak,M.; Allain,A.; Jezowska-Trzebiatowska,B.; Glowiak,T.; Kozłowski,H. *Acta Cryst.* **1980**, *B36*, 2246.

<sup>24</sup> Allain,A.; Kubiak,M.; Jezowska-Trzebiatowska,B.; Kozłowski,H.; Glowiak,T. *Inorg. Chim. Acta.* **1980**, *46*, 127.

<sup>25</sup> Theodorou,V.; Photaki,I.; Hadjiliadis,N.; Gellert,R.W.; Bau,R. *Inorg. Chim. Acta.* **1982**, *60*, 1.

<sup>26</sup> Jewel Nicholls,L.; Freeman,W.A. *Acta Cryst.* **1979**, *B35*, 2392.

un compost del qual s'ha pogut resoldre l'estructura cristal·lina per difracció de raigs-X, la qual és la primera d'un complex polinuclear de pal·ladi(II) amb un aminoàcid. Aquesta es compon de quatre nuclis de pal·ladi (II) amb entorn planoquadrat on cada un dels quals presenta dos enllaços a dos sofres pont, un enllaç amb un grup amino i un darrer amb un cloro (Figura 1.8)<sup>27</sup>. Les dues distàncies Pd-Pd entre els parells de pal·ladis que no estan lligats per ponts tiolat revelen que si existeix alguna interacció covalent entre ells, aquesta és molt feble.

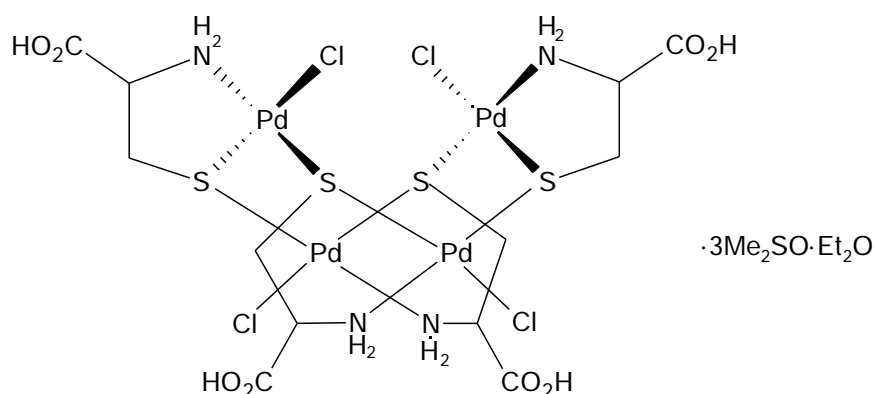


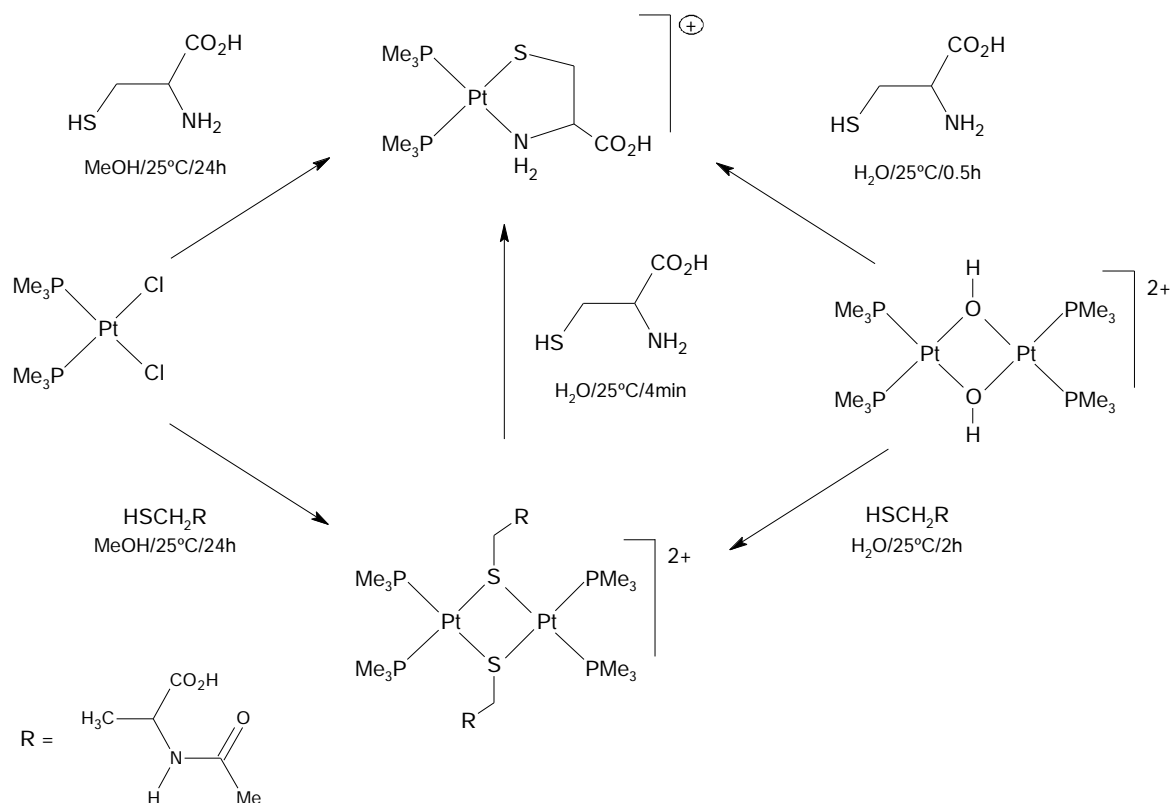
Figura 1.8: Primera estructura cristal·lina d'un complex polinuclear de pal·ladi(II) amb un aminoàcid resolt per difracció de raigs-X.

També són rellevants per aquest treball els estudis de Jensen i col·laboradors, interessats en la interacció del Pt(II) amb els residus cisteïna en sistemes biològics, la utilització de compostos de Pt(II) com a fàrmacs contra el càncer i el control de la seva nefrotoxicitat. Aquests autors han preparat i caracteritzat estructuralment una sèrie de complexos de cisteïna i *N*-acetilcisteïna, caracteritzats per RMN de protó, carboni i fòsfor (Esquema 1.1).<sup>28</sup> És destacable l'ús de la cisteïna amb el grup carboxílic lliure, sense protegir, que en aquest tipus de complexos no coordina el metall. Tots aquests complexos contenen el fragment *cis*-Pt(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, que és presumiblement responsable de l'estabilització d'aquests complexos impedit la seva polimerització *via* la formació de polímers o oligòmers polinuclears. Tanmateix, varies preparacions es realitzen en medi àcid,

<sup>27</sup> Chen, X.; Zhu, L.; Duan, C.; Liu, Y.; Kostic, N.M. *Acta Cryst.* 1998, *C54*, 909.

<sup>28</sup> Wyatt, K.S.; Harrison, K.N.; Jensen, C.M. *Inorg. Chem.* 1992, *31*, 3867.

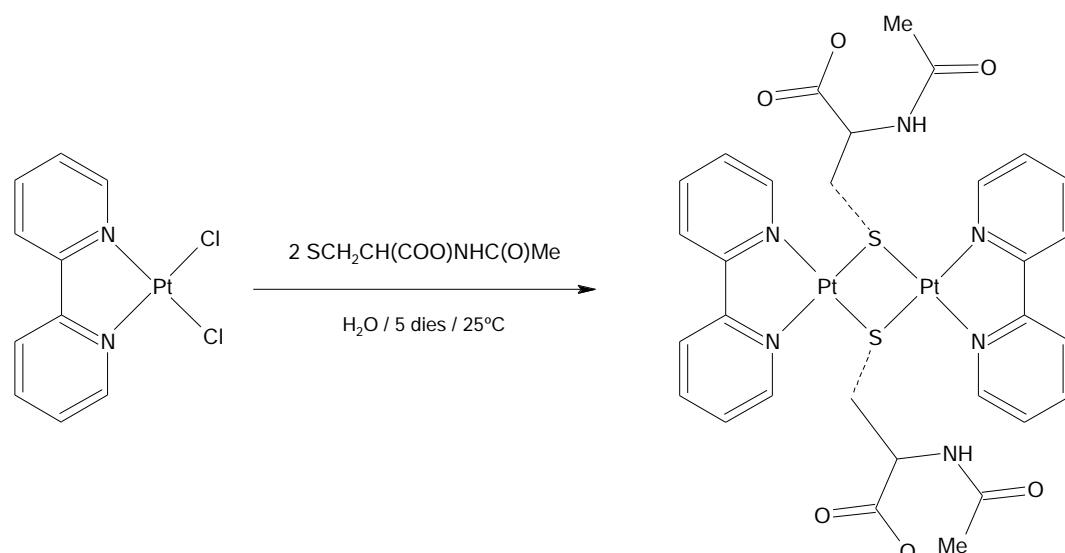
que aparentment no desplaça el lligand cisteïna (per protonació del grup tiol o amina), obtenint-se en tot cas rendiments molt alts.



Esquema 1.1: Exemples de reactivitat que impliquen aminotiolats.

D'altra banda, l'estructura del complex dinuclear de Pt(II), biperidina i *N*-acetilcisteïna (en forma de dianió), ha estat determinada per difracció de raigs-X (Esquema 1.2) i s'han preparat i caracteritzat, mitjançant RMN multinuclear, diversos complexos relacionats de platí amb biperidina.<sup>29</sup>

<sup>29</sup> a) Mitchell, K.A.; Streveler, K.C.; Jensen, C.M. *Inorg. Chem.* 1993, 32, 2608. b) Mitchell, K.A.; Jensen, C.M. *Inorg. Chem.* 1995, 34, 4441.



Esquema 1.2: Estructura del complex dinuclear de Pt(II) amb dos lligands anònics N-acetilcisteïna.

Molts d'altres investigadors<sup>30</sup> han estudiat i estudien també la formació de complexos de pal·ladi i platí(II) amb L-cisteïna i derivats com a model de les interaccions que es poden formar entre aquests metalls i els pèptids (i proteïnes) que contenen grups sulfur, degut a la utilització de complexos de platí(II) com a medicaments, com s'ha mencionat anteriorment. Així mateix, atès que la investigació dels complexos de platí(II) és particularment difícil degut a la seva baixa velocitat de reacció, es creu que l'estudi dels mateixos complexos de pal·ladi(II) pot aportar informació ja que és un catió igualment carregat i de la mateixa sèrie de transició(4d), però que, per contra, presenta complexos més reactius.

Així, es pot concloure que, en els darrers anys, la major part dels estudis realitzats amb L-cisteïna i derivats d'aquesta, en relació a la seva coordinació a pal·ladi i platí, han estat directa o indirectament relacionats a la investigació de sistemes biològics. Concretament, dos importants processos, la nefrotoxicitat i la hidròlisi de pèptids i proteïnes que contenen grups sulfur, estan associats amb la interacció dels complexos de pal·ladi(II) i platí(II) amb els pèptids i proteïnes amb enllaços sulfur.

<sup>30</sup> a) Rau, T.; Alsasser, R.; Zahl, A.; van Eldik, R. *Inorg. Chem.* 1998, 37, 4223. b) Luo, X.; Huang, W.; Mei, Y.; Zhou, S.; Zhu, L. *Inorg. Chem.* 1999, 38, 1474.

En relació a l'aplicació catalítica de complexos que continguin L-cisteïna o derivats com a lligands, al 1992 Blaser publicà un recull de totes les molècules provinents del "chiral pool" que, fins al moment, havien estat utilitzades en catalitzadors enantioselectius o com auxiliars, i coordinades a qualsevol metall.<sup>31</sup> Tot i que en aquesta publicació es mostra la gran varietat i quantitat de molècules naturals usades per aquesta fi, només es trobà un sol derivat de la L-cisteïna (Figura 1.9) que, coordinat a rodi, s'utilitzés per la hidrosililació de cetones.

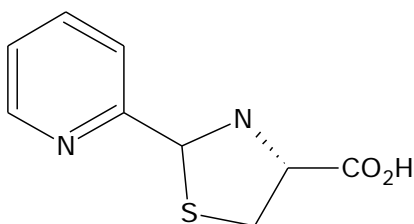
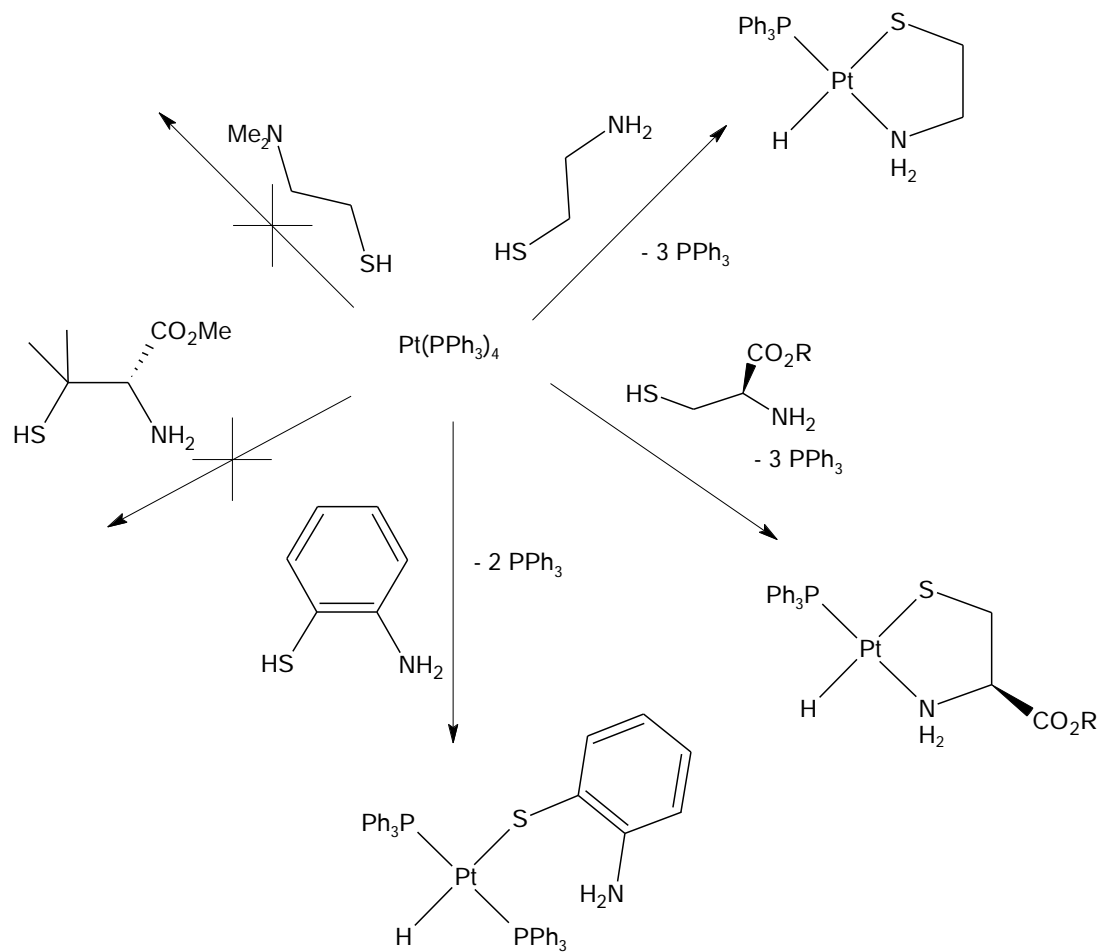


Figura 1.9: Lligand que, coordinat a Rh, s'utilitza com a catalitzador d'hidrosililació.

Durant la realització d'aquest treball, s'ha realitzat una cerca dels darrers precedents en la utilització de complexos de Pd(II) i Pt(II) amb lligands de tipus cisteínic en catàlisi. S'ha arribat a la conclusió que no existeix cap precedent d'aquest tipus, a excepció d'una publicació<sup>32</sup> dins d'aquesta mateixa línia de treball. Aquest treball explica que s'ha aconseguit sintetitzar i aïllar diversos complexos de platí(II) amb alguns lligands 2-aminotiol, com la cisteïna i alguns derivats d'aquesta, a partir del tetrakis(trifenilfosfina)platí(0) a través d'una addició oxidativa d'un sol pas, obtenint-se complexos metàl·lics de baixa simetria amb possibles aplicacions catalítiques (Esquema 1.3).

<sup>31</sup> Blaser, H.U. *Chem. Rev.* 1992, 92, 935.

<sup>32</sup> Real, J.; Polo, A.; Duran, J. *Inorg. Chem. Commun.* 1998, 1, 457.



Esquema 1.3: Síntesi de diversos complexos de Pt(II) amb lligands aminotiol relacionats amb la cisteïna a partir de tetrakis(trifenilfosfina)platí(0).

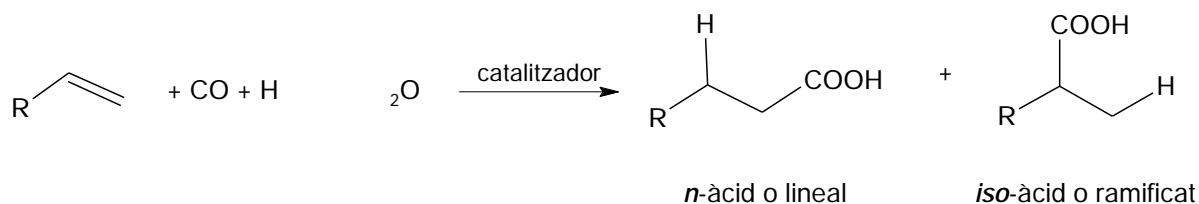
## 1.2 REACCIÓ D'HIDROCARBOXILACIÓ

Les reaccions de carbonilació catalítica homogènia representen poderosos processos de síntesi orgànica, ja que, d'una manera fàcil i elegant, permeten la formació d'un enllaç carboni-carboni amb l'entrada d'una funcionalització oxidada. Concretament, la hidrocarboxilació catalítica d'alquens consisteix en l'addició formal d'una molècula de monòxid de carboni i una d'aigua al doble enllaç d'una olefina (Esquema 1.4).



Esquema 1.4: Reacció esquemàtica d'hidrocarboxilació.

Sense tenir en compte les possibles reaccions paral·leles d'isomerització, d'hidrogenació i d'altres, els productes esperats a la reacció d'hidrocarboxilació d'una olefina asimètrica són dos, depenent de l'orientació de l'addició de l'àtom d'hidrogen i el grup carboxilat al doble enllaç. En el cas concret d'un 1-alquè, aquests àcids es denominen "*iso*" o "*n*" segons si l'addició del grup carboxilat es produeix al carboni intern o terminal respectivament (Esquema 1.5). La relació entre els dos àcids isomèrics (regioselectivitat) és un factor crucial en aquesta reacció.



Esquema 1.5: Àcids esperats en la hidrocarboxilació d'un 1-alquè.



Des del seu descobriment per Reppe,<sup>33</sup> la hidrocarboxilació catalítica d'olefines,<sup>34</sup> així com la d'alcohols,<sup>35</sup> halurs d'alquil<sup>36</sup> i fins i tot d'epòxids<sup>37</sup> ha despertat un gran interès donat el considerable valor industrial dels productes que se n'obtenen. Per exemple, la síntesi d'àcids 2-arylpropionics ha rebut una considerable atenció com a resultat de les propietats analgèsiques i antiinflamatòries de molts d'aquests compostos.<sup>38</sup>

A través dels anys, les reaccions d'hydrocarboxilació han estat desenvolupades, per diferents grups de treball, que han fet aportacions principalment a la hidroesterificació. Ja des dels seus inicis, la majoria d'estudis es realitzaren sobre catalitzadors homogenis de pal·ladi en sistemes amb composició similar als que s'utilitzen actualment, tot i que es veien limitats per la necessitat d'altres pressions de CO o concentracions elevades d'àcids inorgànics.<sup>39</sup> Probablement, el primer estudi global del laboratori a la planta pilot és el publicat per von Kutepow i col·laboradors,<sup>40</sup> els quals proposaven un mecanisme catalític de formació de l'espècie carboxilada on no s'explica el paper del metall. Poc temps després aparegué una proposta de Fenton<sup>41</sup> utilitzant catalitzadors de pal·ladi i on ja s'estudiava els efectes en els productes quan es feien servir fosfines amb diferent electronegativitat. En aquesta publicació es postulava un mecanisme que també transcorria a través de l'intermedi hidroxicarbonil de pal·ladi. Posteriorment, Knifton<sup>42</sup> va descriure la síntesi d'esters lineals mitjançant la hidroesterificació catalítica d'olefines amb complexos de pal·ladi. Una vegada

<sup>33</sup> Reppe, J.W., *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1953, 582, 1.

<sup>34</sup> a) Tkatchenco, I. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Oxford; Pergamon Press, 1982. Vol. 8, p101-223. b) Hartley, F.R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, New York; Wiley, 1982. Vol 3. c) Parshall, G.W. *Homogeneous Catalysis*, New York; Wiley, 1980. d) Waddams, A.L., *Chemicals from Petroleum*. Gulf, Jouston, Texas, 1978. e) Masters, C. *Homogeneous Transition-Metal Catalysis*, NY; Wiley-Interscience, 1993. f) Parshall, G.W., Ittel, S.D. *Homogeneous Catalysis*, NY; Wiley-Interscience, 1993.

<sup>35</sup> Papadogianakis, G., Maat, L., Sheldon, R.A. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 1997, 70, 83.

<sup>36</sup> Bertoux, F., Montflier, E., Castanet, Y., Mortreux, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 1999, 143, 11.

<sup>37</sup> a) Hinterging, K., Jacobsen, E.N. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2164. b) Drent, E., Kragt, E. *Eur. Patent* 577206, 1998.

<sup>38</sup> a) Baird, J.M.; Kern, R.J.; Lee, R.G.; Morgans, D.J.Jr; Spavacino, M.L. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1928. b) Rieu, T.P.; Boucherie, A.; Cousse, H.; Mouzin, G. *Tetrahedron.* 1986, 42, 4095. c) Alper, H.; Hamel, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2803. d) Beller, M.; Cornils, B.; Frohning, C.D.; Kohlpaintner, C.W. *J. Mol. Catal.* 1995, 104, 17.

<sup>39</sup> a) Koch, H., Haaf, W. *Annalen.* 1958, 619, 25. b) Koch, H., Haaf, W. *Annalen.* 1960, 638, 122. c) Kell, D.R., McQuillan, F.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1972, 2096. d) Knifton, J.F. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 17, 2885.

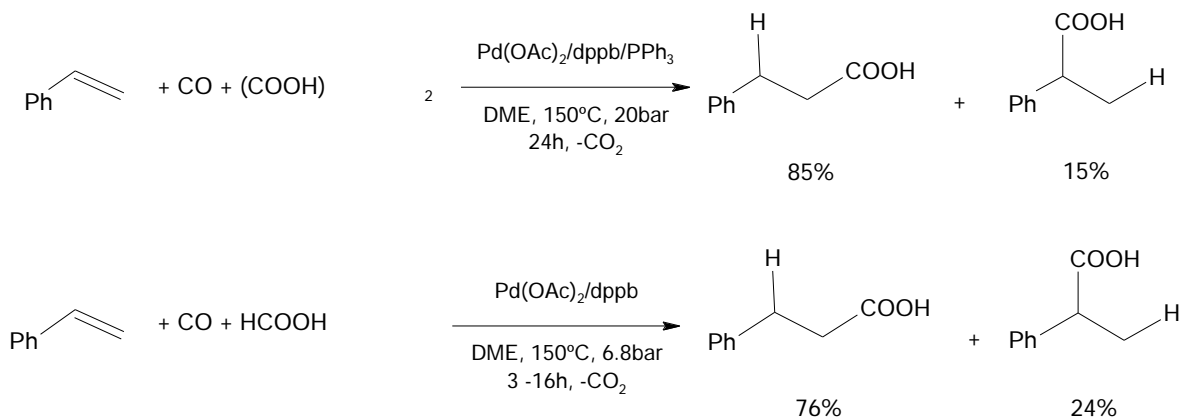
<sup>40</sup> Bittler, K.; v. Kutepow, N.; Neubauer, D.; Reis, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1968, 7(5), 329.

<sup>41</sup> Fenton, D.M. *J. Org. Chem.* 1973, 38(18), 3192.

<sup>42</sup> a) Knifton, J.F. *J. Org. Chem.* 1976, 41(17), 2885. b) Knifton, J.F. *J. Org. Chem.* 1976, 41(5), 793.

més, es proposà un possible mecanisme però, aquest cop, es considerava que la reacció transcorria a través d'un intermedi hidrídric. Així mateix, es feu un estudi amb alcohol deuterat per comprovar que d'aquest es subministrava l'hidrogen per protonar la posició  $\alpha$ -carbonílica de l'ester. Paral·lelament a aquests resultats, apareixeren uns altres descrits per Heck<sup>43</sup> en els quals es procedia a la carbonilació d'olefines i acetilens. Per primer cop, s'obtingueren productes dicarboxilats a través d'aquesta via catalítica. Per explicar la reacció, l'autor fa servir un mecanisme que transcorre a través d'un intermedi hidroxycarbonil de pal·ladi. A la mateixa època, Stille i col·laboradors<sup>44</sup> dugueren a terme un extens estudi de la carbonilació de diferents olefines utilitzant un sistema bimetal·lic de pal·ladi i coure, i a partir dels resultats obtinguts proposaren un mecanisme catalític que passava per l'acil de pal·ladi.

Posteriorment, foren interessants els resultats obtinguts per Alper i col·laboradors<sup>45</sup> que descrivien com a sistema catalític en la hidrocarboxilació d'olefines el  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  com a font de pal·ladi en presència de lligands fosfina i d'àcid fòrmic o oxàlic. En aquest cas, s'obtingué com a producte majoritari l'àcid lineal que, tot i que per certes olefines també té aplicacions, no constitueix sempre el producte més interessant (Esquema 1.6).



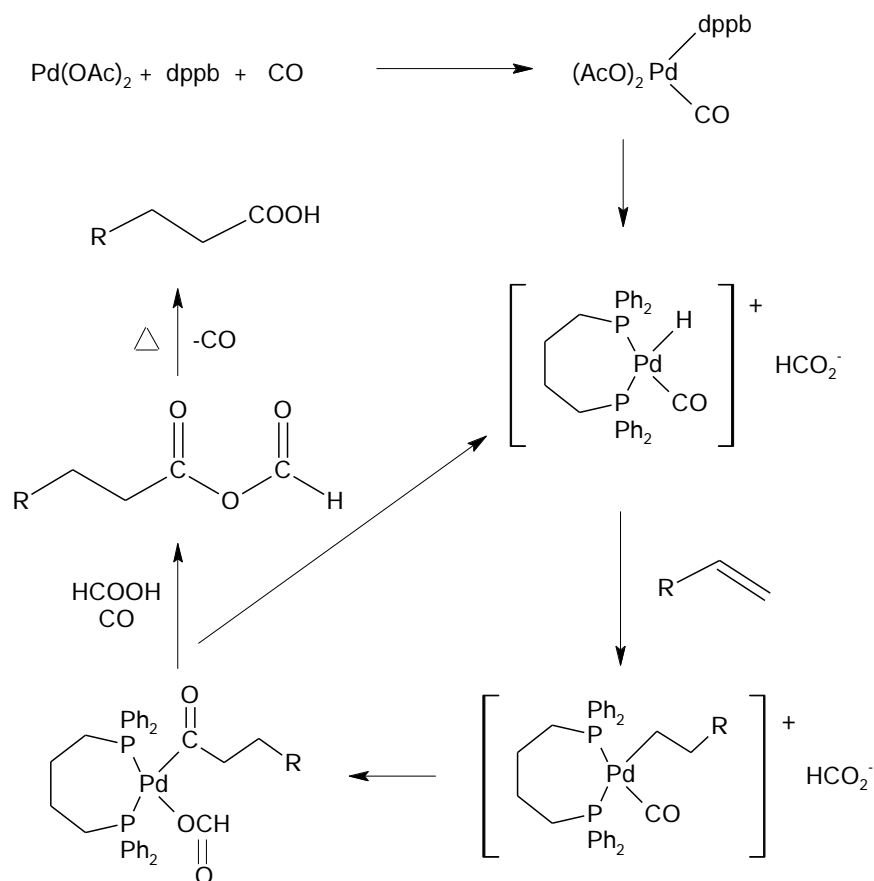
Esquema 1.6: Resultats obtinguts per Alper i col·laboradors.

<sup>43</sup> Heck, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94(8), 2712.

<sup>44</sup> a) James, D.E.; Stille, J.K. *J. Amer. Chem. Soc.* 1976, 98(7), 1810. b) James, D.E.; Hines, L.F.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98(7), 1806.

<sup>45</sup> a) El Ali, B., Alper, H. *J. Mol. Catal.* 1992, 77, 7. b) El Ali, B., Alper, H. *J. Mol. Catal.* 1993, 80, 377. c) Lin, I.J.B., Alper, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989, 248. d) El Ali, B., Alper, H. *J. Mol. Catal.* 1991, 67, 29.

Aquests autors van descriure un mecanisme (Esquema 1.7) en el qual els àcids inorgànics i el CO actuen com a font de "H", "CO" i "OH", formant part del pas clau per a la formació de l'àcid carboxílic. Dins dels seu objectiu d'obtenir àcids carboxílics lineals fent ús de la fosfina quelatant dppb, aquests autors manifestaren que la labilitat dels lligands enllaçats al pal·ladi és important. Aquesta labilitat seria necessària per tal que la sortida dels lligands deixi a l'olefina posicions de coordinació al metall lliures, i que d'aquesta manera s'iniciï el cicle catalític. Així, per exemple, han publicat que si en lloc de Pd(OAc)<sub>2</sub> s'empra PdCl<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> com a font de pal·ladi, s'obtenen mesclades d'ambdós àcids amb baix rendiment.<sup>37a</sup>



**Esquema 1.7:** Mecanisme proposat per a la reacció d'hidrocarboxilació catalitzada pel sistema pal·ladi fosfina amb àcid oxàlic o àcid fòrmic, segons Alper i col·laboradors. La inserció de l'olefina a l'enllaç M-H constitueix el pas clau en determinar la selectivitat de la reacció, però els autors no poden oferir cap informació sobre aquest punt.

Els alquens reaccionen amb monòxid de carboni, aigua, àcid clorhídric i clorurs de pal·ladi i coure per donar com a producte l'àcid ramificat.<sup>46</sup> A més a més, s'obtenen bones selectivitats envers l'*iso*-àcid quan es realitzen reaccions d'hydrocarboxilació emprant aigua,<sup>47</sup> i alhora s'han estudiat les variacions que provoca, als valors de l'activitat i la selectivitat en aquests sistemes catalítics, l'ús de mono- i difosfines, així com de diferents àcids inorgànics i diversos dissolvents.<sup>48</sup>

Tkatchenko i col·laboradors<sup>49</sup> avaluaren recentment sistemes monometàl·lics semblants als anteriors compostats per  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , àcid i alcohol on s'efectua la síntesi d'àcids 2-arilpropionics a partir dels corresponents alcohols o olefines. Tot i l'estudi dels diversos components del sistema (àcid, fosfina, dissolvent) per a la millora de la regioselectivitat, s'obtingueren sistemes poc actius i quimioselectius, tan sols amb una regioselectivitat alta en alguns casos i només a pressions de CO força altes.

Al 2000, Toniolo i Chaudhari<sup>50</sup> desenvoluparen el sistema catalític format per  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ ,  $\text{PPh}_3$  i àcid *p*-toluensulfònic, el qual, amb una relació 1:4:10 respectivament, forma *in situ* l'espècie  $[\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{PPh}_3)_2]$  que sembla ser més activa que el precursor  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , estudiat en els treballs mencionats anteriorment, aparentment degut al fet que el lligand  $\text{TsO}^-$  és més làbil i permet que el metall tingui vacants de coordinació capaces d'activar fàcilment els substrats catalítics. No obstant, aquest sistema mostrà una activitat moderadament alta i una certa tendència a la formació de l'àcid (ester) lineal. Tot i això, s'efectuaren interessants estudis en relació al sistema catalític. S'observà que l'activitat del catalitzador disminuïa conforme augmentava la basicitat del lligand fosfina. S'arribà a la conclusió que els lligands més bàsics desafavoreixen la coordinació de l'estirè donat el seu caràcter nucleofílic i, així, aparentment, sembla que la  $\text{PPh}_3$  dona el millor compromís en relació a l'activitat catalítica.

<sup>46</sup> a) Alper, H.; Woell, J.B.; Despeyroux, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1270. b) Alper, H.; Hamel, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2803.

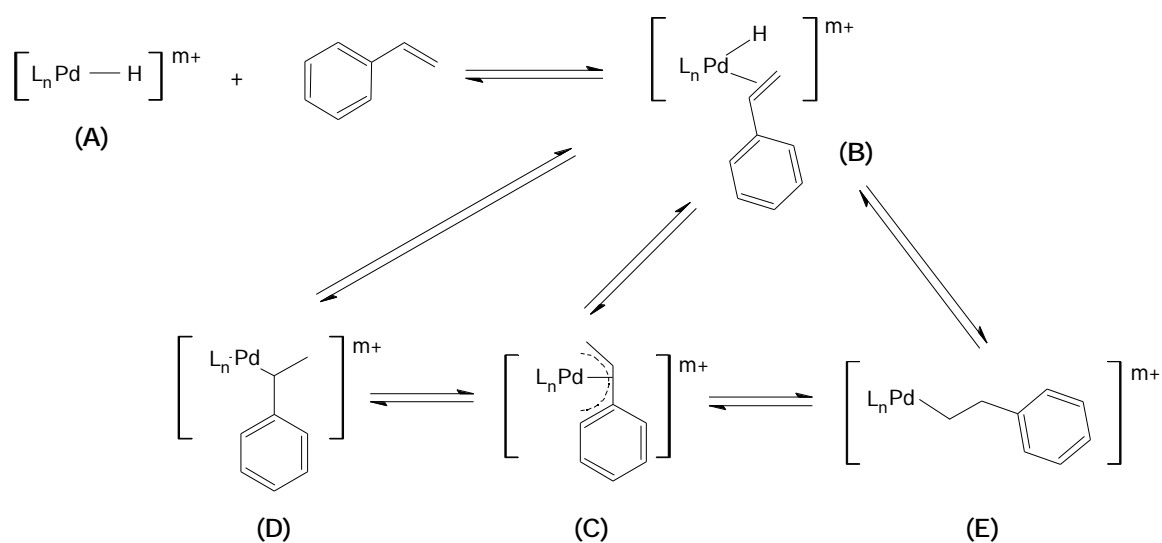
<sup>47</sup> Cornils, B.; Herrman, W.A. *Eds. VCH: Weinheim*, 1996, 1, 138 i 187.

<sup>48</sup> a) Yun, H.S.; Lee, K.H.; Lee, J.S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 1995, 95, 11. b) Yoon, J.Y., Jang, E.J., Lee, K.H., Lee, J.S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 1997, 118, 181.

<sup>49</sup> a) Besson, M.; Bonnet, M.C.; Gallezot, P.; Tkatchenko, I.; Tuel, A. *Catal. Today.* 1999, 547. b) Bonnet, M.C.; Monteiro, A.L.; Tkatchenko, I. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 1999, 143, 131.

<sup>50</sup> Seayad, A.; Kelkar, A.A.; Toniolo, L.; Chaudhari, R.V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2000, 151, 47.

També, al que es creu que és el pas determinant de la regioselectivitat, es veié que el lligand hi juga un paper important (Esquema 1.8).



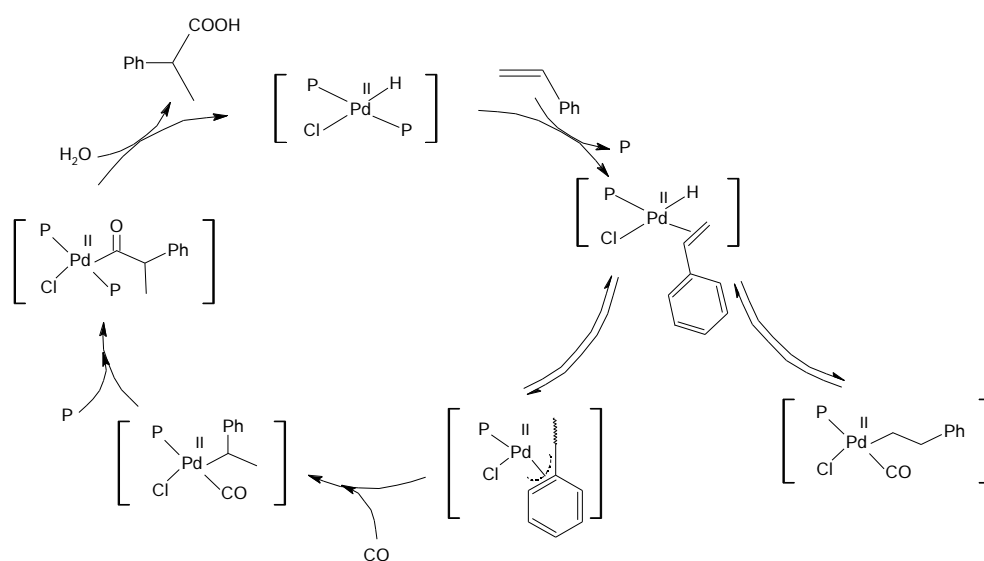
Esquema 1.8: Pas determinant de la regioselectivitat, segons Toniolo i Chaudhari.<sup>50</sup> No està clar el que volen indicar els autors amb el diagrama (C).

Segons els autors, aquest pas consisteix en la transició d'un complex  $\pi$ -olefínic (B) a un complex  $\sigma$ -alquílic (D ó E). El fet que el complex B evolucioni cap a D ó E depèn de factors de tipus estèric i electrònic. Atès que s'estudiaren arilfosfines amb molt petites diferències estèriques, es va poder veure l'efecte dels factors electrònics. S'observà que la regioselectivitat vers l'isòmer ramificat augmentava quan disminuïa la basicitat de la fosfina. Així, s'arribà a la conclusió que els substituents electroatracients al grup fenil provoquen que l'àtom de fòsfor disminueixi el seu caràcter  $\pi$ -donador i augmenti el seu caràcter  $\pi$ -acceptor, la qual cosa disminueix la densitat electrònica del centre metàl·lic. Tot això afavoreix la formació de D, augmentant així l'obtenció de l'isòmer ramificat.

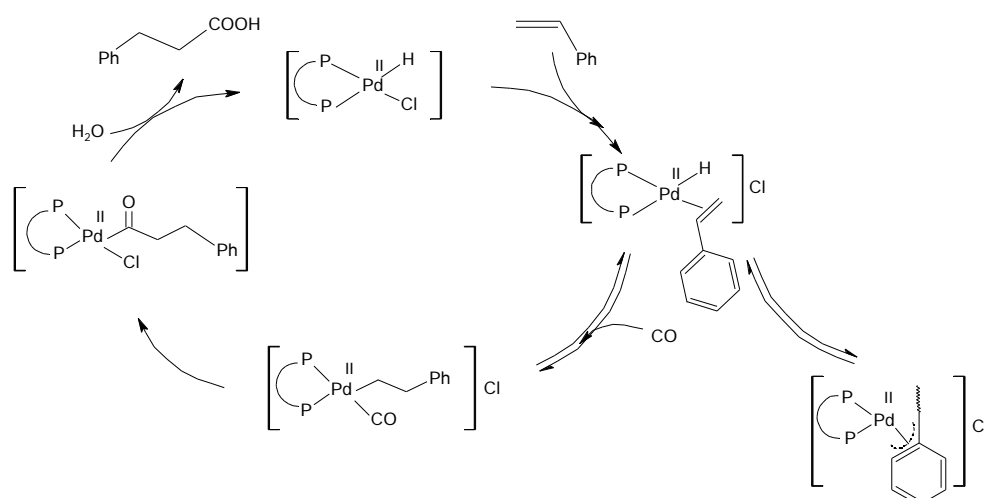
Claver, van Leeuwen i col·laboradors han estudiat l'efecte del contraanió de l'àcid emprat en diferents sistemes de pal·ladi i lligands fosfina modificats usats en hidrocarboxilació d'estirè.<sup>51</sup> Com també han observat Toniolo i Chaudhari,<sup>50</sup>

<sup>51</sup> a) del Río, I.; Ruiz, N.; Claver, C. *Inorg. Chem. Commun.* 2000, 3, 166. b) del Río, I.; Ruiz, N.; Claver, C.; van der Veen, L.A.; van Leeuwen, P.W.N.M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2000, 161, 39.

s'observa que els anions molt coordinants, com els halurs, afavoreixen la formació d'àcids ramificats, mentre que anions poc coordinants, com el *p*-toluensulfonat, afavoreixen l'obtenció d'àcids lineals. Així mateix, s'ha estudiat la influència de les fosfines mono- i bidentades en els productes obtinguts. S'observà que la regioselectivitat en la hidrocarboxilació d'estirè es pot influenciar modificant el lligand fosforat afegit. Així, si s'utilitzen monofosfines, el producte majoritari és l'àcid 2-fenilpropioníc, mentre que les difosfines permeten obtenir regioselectivitats altes vers l'isòmer 3-fenílic. Els autors proposen dos cicles catalítics que explicarien aquests resultats i on es postula que l'espècie intermèdia clau és un hidrur de pal·ladi (Esquemes 1.9.1.10).



Esquema 1.9: Cicle catalític proposat per la hidrocarboxilació d'estirè amb monofosfines.

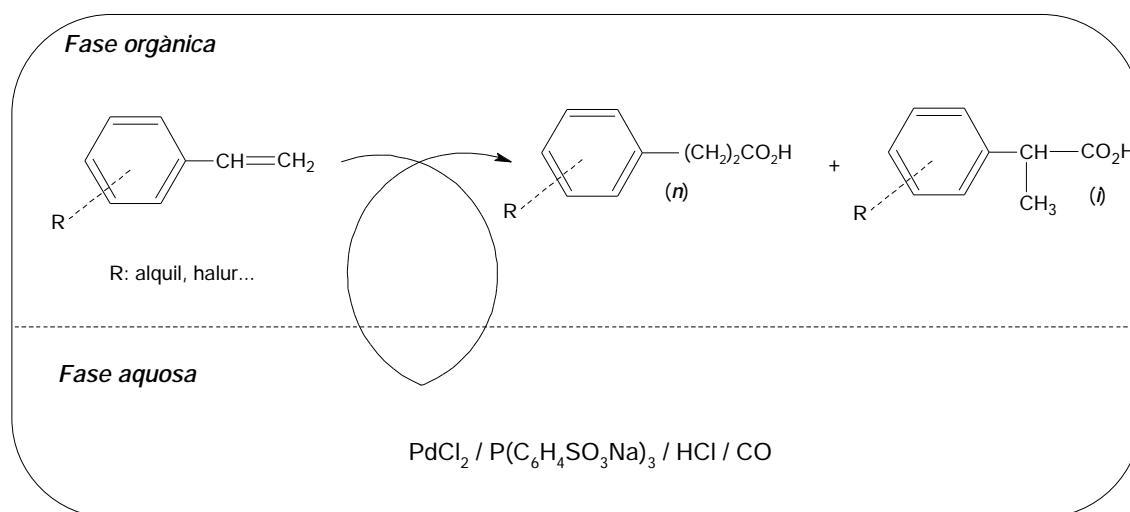


Esquema 1.10: Cicle catalític proposat per la hidrocarboxilació d'estirè amb difosfines.

### 1.2.1 Sistemes catalítics aquosos i bifàsics.

Al 1997, es descriu un sistema catalític soluble en aigua, actiu en la hidrocarboxilació de l'estirè i els seus derivats, consistent en un catalitzador de pal·ladi amb trifenilfosfina trisulfonada i un àcid de Brönstedt que actua com a promotor<sup>35,52</sup> (Esquema 1.11). El gran avantatge d'aquest sistema catalític és que, donada la seva solubilitat en aigua, es pot recuperar fàcilment el catalitzador al final del procés de reacció per separació de les fases aquosa i orgànica i, a més, la reacció es pot dur a terme a pressió atmosfèrica de CO en alguns casos.<sup>53</sup>

Aquests sistemes bifàsics han continuat essent motiu d'estudi donat l'atractiu econòmic que suposa el fàcil reciclatge del catalitzador i el benefici ecològic que comporta l'ús d'aigua com a solvent. Tot i això, no s'han aconseguit obtenir millores als resultats ni en l'activitat ni en la regioselectivitat dels àcids obtinguts.<sup>54</sup> S'aconsegueixen millorar els valors de regioselectivitat quan s'utilitza un



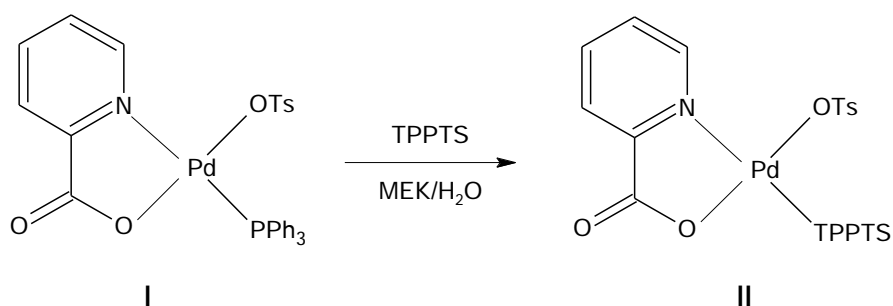
Esquema 1.11: Hidrocarboxilació de varis derivats de l'estirè en un sistema bifàsic.

<sup>52</sup> a) Bertoux, F.; Tilloy, E.; Monflier, Y.; Castanet, A.; Morteux, A. *J. Mol. Catal. A. Chem.* 1997, 21, 529. b) Xie, B.; Kou, Y.; Ying, Y. *Fenzi Cuihua*. 1997, 11, 81.

<sup>53</sup> a) Kiji, J.; Okano, T.; Nishiumi, W.; Konishi, H. *Chem. Lett.* 1998, 957. b) Okano, T.; Okabe, N.; Kiji, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1992, 65, 2589. c) Gao, H.R.; Xu, Y.; Liao, S.J.; Yu, D.R. *Raect. Polym.* 1994, 23, 113. d) Jiang, H.; Xu, Y.; Liao, S.; Yu, D.; Chen, H.; Li, X. *J. Mol. Catal. (A)*. 1998, 130, 79.

<sup>54</sup> a) Bertoux, F.; Tilloy, E.; Monflier, E.; Castanet, Y.; Morteux, A. *J. Mol. Catal. A. Chem.* 1999, 138, 53. b) Verspui, G.; Feiken, J.; Papadogianakis, G.; Sheldon, R.A. *J. Mol. Catal. A. Chem.* 1999, 146, 299. c) Miquel-Serrano, M.D.; Aghmiz, A.; Diéguez, M.; Masdeu-Bultó, A.M.; Claver, C.; Sinou, D. *Tetrahedron Asymm.* 1999, 10, 4463.

sistema bifàsic compost per una fase orgànica i una d'ionica formada per sal fosa (1-*n*-butil-3-metilimidazoltetrafluoroborat).<sup>55</sup> Recentment, Chaudhari i col·laboradors<sup>56</sup> han descrit un sistema en dues fases que permet obtenir bons valors de conversió i regioselectivitat, en general, utilitzant un complex de pal·ladi soluble en aigua i que conté una molècula de 2-carboxilpiridina com a lligand quelat (Esquema 1.12). Per aconseguir aquests resultats, però, calen pressions de CO força altes (54 bar) i temperatures de 115 °C.



Esquema 1.12: Síntesi del complex de pal·ladi soluble en aigua (II).

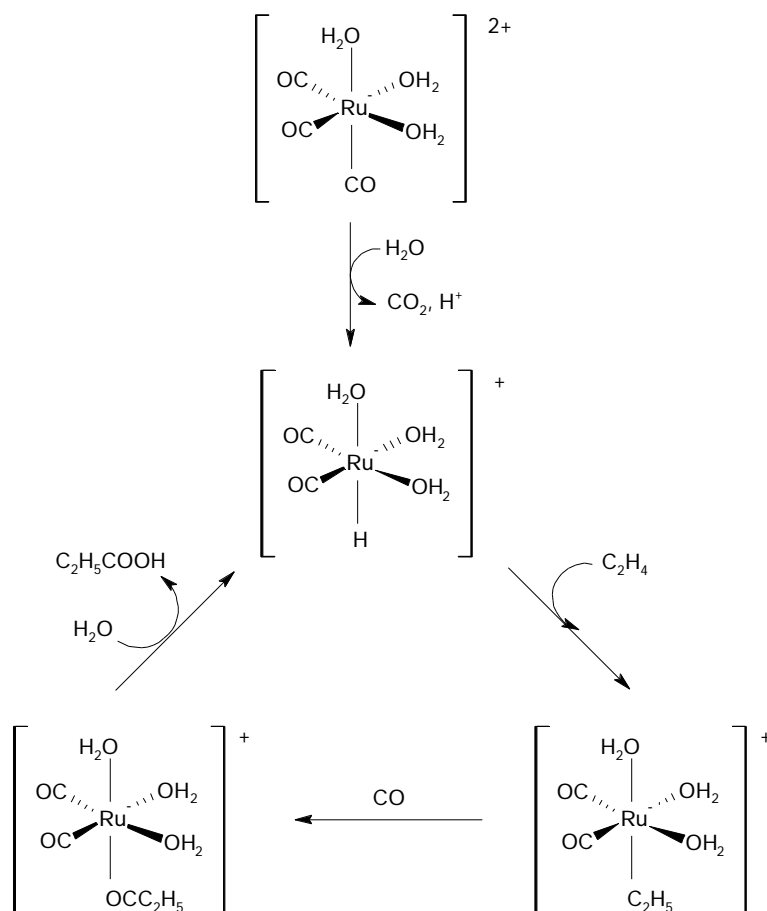
Tot i que la gran majoria de precursors catalítics utilitzats en aquest tipus de reaccions són complexos de pal·ladi, seguint aquesta tendència de desenvolupar sistemes catalítics en medi aquós, també s'ha estudiat l'activitat catalítica del sistema Ru/CO/H<sub>2</sub>O front l'etilè en aigua.<sup>57</sup> Aquest sistema tan simple, però, només es provà per a la hidrocarboxilació d'etilè, de manera que no s'avaluaren les seves poc probables propietats regioselectives. No obstant, es pogueren aïllar i caracteritzar les espècies que conformen el procés d'activació de l'olefina (Esquema 1.13).

<sup>55</sup> Zim,D.; de Souza,R.F.; Dupont,J.; Monteiro,A.L. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 7071.

<sup>56</sup> Jayasree,S.; Seayad,A.; Chaudhari,R.V. *Chem. Commun.* 2000, 1239.

<sup>57</sup> Funaioli,T.; Cavazza,C.; Marchetti,F.; Fachinetti,G. *Inorg. Chem.* 1999, 38, 3361.





Esquema 1.13: Aquocarbonyl complexos de Ru(II) i mecanisme d'hidrocarboxilació de l'etilè a alta temperatura i solvent aquós.

Existeixen alguns estudis descrits de la reacció d'hidrocarboxilació catalitzada per sistemes catalítics heterogenis de pal·ladi.<sup>58</sup> També algunes publicacions recents presenten la utilització de complexos de Pd immobilitzats en montmorillonita (una argila en capes de tipus silicat) en la hidrocarboxilació i la hidroesterificació d'olefines i alcohols,<sup>59</sup> així com sistemes bimetal·lics de Pd-Ni suportats en polímer (PVP = poli(*N*-vinil-2-pirrolidona)) en la hidroesterificació d'estirè.<sup>60</sup> En tots aquests casos, s'obtenen valors apreciables de regioselectivitat, però cal tenir en compte que són complexos, i no Pd metàl·lic, el que es troba suportat a la fase sòlida del sistema i, a més, sembla ser que la presència de

<sup>58</sup> a) Nomata, K.; Toda, S.; Kinoshita, H. *Chem. Lett.* 1990, 1567. b) Bergbreiter, D.E.; Chen, B.; Weatherford, D. *J. Mol. Catal.* 1992, 74, 409.

<sup>59</sup> a) Nozaki, K.; Kantam, M.L.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *J. Mol. Catal. A. Chem.* 1997, 118, 247. b) Jang, E.J.; Lee, K.H.; Lee, J.S.; Kim, Y.G. *J. Mol. Catal. A. Chem.* 1999, 144, 431.

<sup>60</sup> Wan, B.S.; Liao, S.J.; Xu, Y.; Yu, D.R. *J. Mol. Catal. A. Chem.* 1998, 136, 263.

fosfines lliures al medi de reacció afavoreixen la formació de complexos en fase homogènia i es tenen indicis que són els veritables catalitzadors de la reacció. En la mateixa línia, aparegueren darrerament els resultats obtinguts, amb un sistema compost per Pd/C en presència de fosfina i altres co-catalitzadors, en la síntesi d'àcids 2-arilpropionics a partir d'alcohols.<sup>61</sup> Es mostraren selectivitats bones en relació a l'*iso*-àcid, però foren necessaris valors de temperatura i pressió de CO força alts. Cal ressaltar que en aquest sistema es descriu la reacció catalítica com homogènia i només es produeix la reabsorció del Pd en acabar la síntesi. Així, tots els casos vistos de sistemes, presumiblement heterogenis, utilitzats a la hidrocarboxilació i que funcionen sembla ser que acaben comportant-se de forma homogènia, fent-se servir normalment el terme "heterogenitzat".

### 1.2.2 Utilització de complexos de Pal·ladi caracteritzats estructuralment.

En catàlisi homogènia és habitual la introducció de precursors metàl·lics i lligand lliure al medi de reacció per tal que tingui lloc la formació del complex metàl·lic *in situ*. Tot i això, darrerament s'ha començat a estudiar la incorporació de complexos perfectament caracteritzats al sistema catalític, que *a priori* presentin la possibilitat de ser bons catalitzadors, per tal de poder conèixer d'entrada més característiques de l'espècie catalíticament activa, tenint en compte, però, que poden sofrir modificacions al medi de reacció. Així, s'han descrit a la bibliografia una sèrie de complexos de Pd(II) amb lligands tiol-tioèter atropoisomèrics,<sup>62</sup> aminoarentiolats monoaniònics<sup>63</sup> i fosfintiolats.<sup>64</sup> Els dos primers grups de complexos, que adopten una coordinació al pal·ladi S,S-bidentada i N,S-bidentada (Figura 1.10), respectivament, en complexos mono- i dinuclears en presència de PPh<sub>3</sub> i àcid oxàlic actuen com a precursors catalítics en la hidrocarboxilació d'estirè. En aquests casos s'assoleixen activitats moderades en general i bona regioselectivitat. El tercer grup de complexos, que mostraren una coordinació P,S-bidentada mono- i dinuclear (Figura 1.11),

<sup>61</sup> Jayasree,S.; Seayad,A.; Chaudhari,R.V. *Chem. Commun.* 1999, 1067.

<sup>62</sup> Ruiz,N.; del Río,I.; Jiménez,J.L.; Claver,C.; Forniés-Cámer,J.; Cardin,C.C.J.; Gladiali,S. *J. Mol. Catal. A. Chem.* 1999, 143, 171.

<sup>63</sup> Kruis,D.; Ruiz,N.; Janssen,M.D.; Boersma,J.; Claver,C.; van Koten,G. *Inorg. Chem. Commun.* 1998, 1, 295.

<sup>64</sup> Brugat,N.; Polo,A.; Álvarez-Larena,A.; Piniella,J.F.; Real,J. *Inorg. Chem.* 1999, 38, 4829.

s'assajaren com a catalitzadors d'hidroesterificació d'estirè evitant l'addició de co-catalitzadors que poguessin modificar la composició dels precursors.

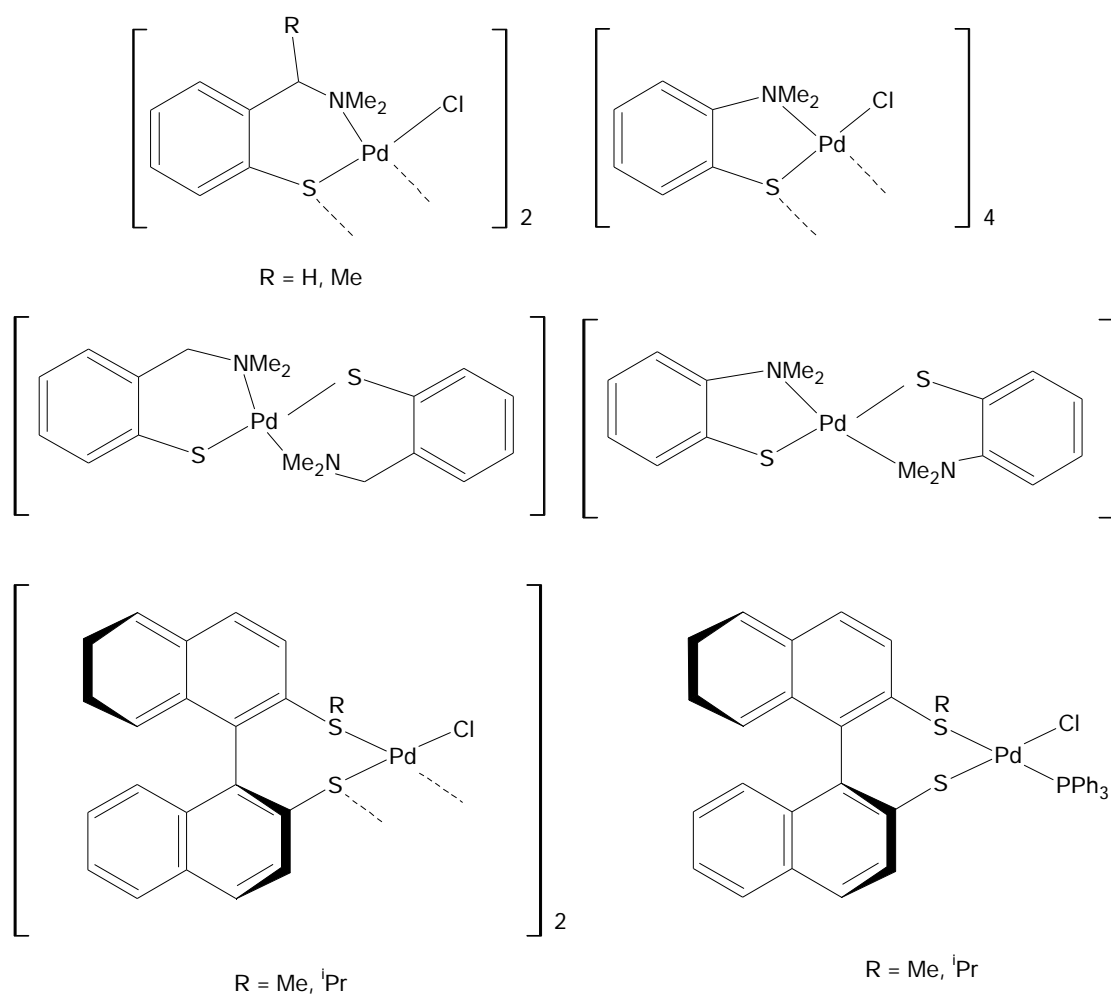


Figura 1.10: Complexos de pal·ladi amb lligands S,S-tiol-tioeter i N,S-aminoarentiolat.

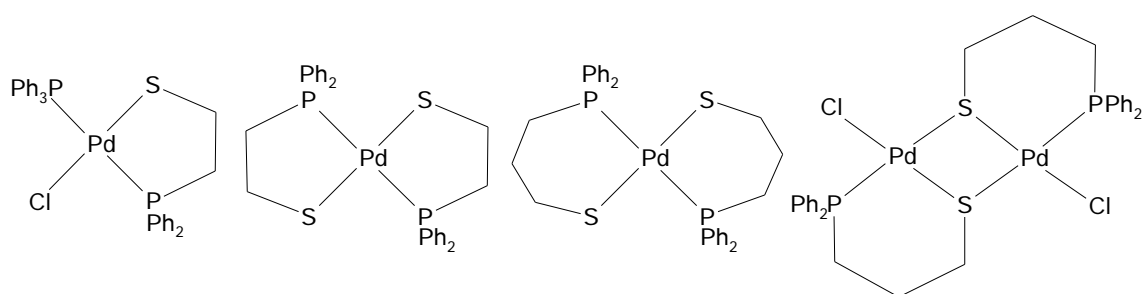


Figura 1.11: Complexos de pal·ladi amb lligands P,S-fosfinotiolat.

## 1.3 SÍNTESI D'ÀCIDS CARBOXÍLICS D'ALT VALOR AFEGIT.

### 1.3.1 Síntesi d'àcids 2-arilpropionics.

Els àcids 2-arilpropionics són una classe important de compostos donades les seves conegudes propietats antiinflamatòries i d'altres activitats biològiques. Des que es va descobrir que les propietats biològiques específiques dels compostos orgànics estan sovint estretament relacionades amb la seva quiralitat, es va conduir la cerca cap a l'obtenció de mètodes eficients per a la preparació de compostos enantiomèricament purs.

Existeixen dues estratègies per a la producció d'un sol enantiòmer. La primera, i més elegant, consisteix en l'obtenció d'un sol enantiòmer pur a través de la síntesi asimètrica emprant auxiliars quirals estequiomètrics, o encara millor, emprant catalitzadors quirals subestequiomètrics. La segona és produir la mescla racèmica a través de les rutes tradicionals i, posteriorment, separar el producte desitjat utilitzant tècniques de cristal·lització, cromatografia i d'altres. L'ús d'auxiliars estequiomètrics és totalment antieconòmic, comparat amb la separació de la mescla racèmica.

Donada la seva ampla utilització terapèutica, existeixen dos productes (entre d'altres, com per exemple el Ketoprofen) que han estat objecte d'una intensa cerca: el (*S*)-Naproxen i el (*S*)-Ibuprofen (Figura 1.12).

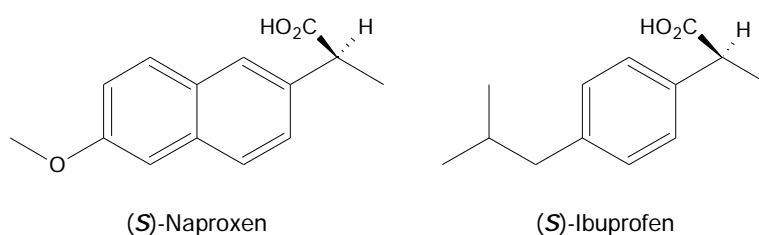
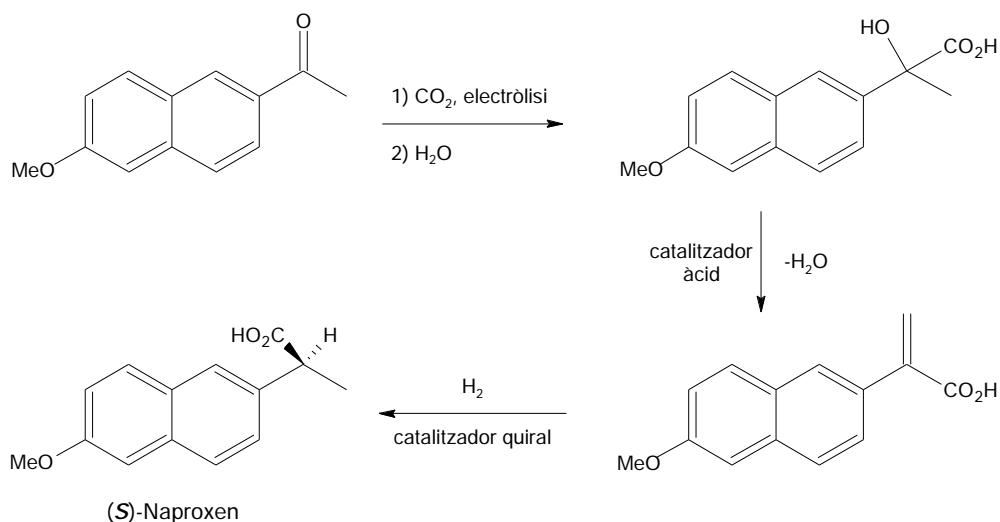


Figura 1.12.

La ruta clàssica per a la síntesi del (*S*)-Naproxen produeix una mescla racèmica que es purifica per resolució.<sup>65</sup> Aquest procés esdevé poc eficient i poc recomanable ecològicament ja que es produeix un 50% de producte no desitjat i calen grans quantitats d'agent resolutiu per separar els enantiòmers que cal

<sup>65</sup> Chan, A.S.C.A. *CHEMTECH*. 1993, *March*, 46.

separar. Posteriorment, Monsanto desenvolupà un procediment que permet obtenir directament l'enantiòmer *S* (Esquema 1.14).<sup>66</sup>



Esquema 1.14: Procés Monsanto per l'obtenció del Naproxen.

El catalitzador que s'utilitzà en un primer moment per a l'últim pas d'hidrogenació enantioselectiva permetia obtenir un excés enantiòmeric del 70%, el qual no era suficient ja que els requeriments comercials demanen valors 95%. Malgrat això, al 1987 Noyori i col·laboradors<sup>67</sup> presentaren un catalitzador de ruteni que conté el lligand BINAP (Figura 1.13) i que permet assolir excessos enantiomèrics del 97% en *S*-Naproxen. Fins al moment, s'ha utilitzat aquest catalitzador a Monsanto amb ee millorats al 98% a 0°C i 500 psi, però amb algunes limitacions, com són la necessitat d'una completa absència d'aigua i oxigen, per obtenir bons resultats.

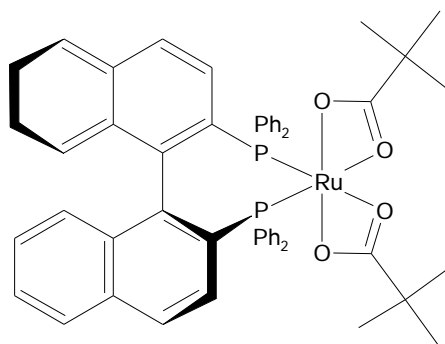
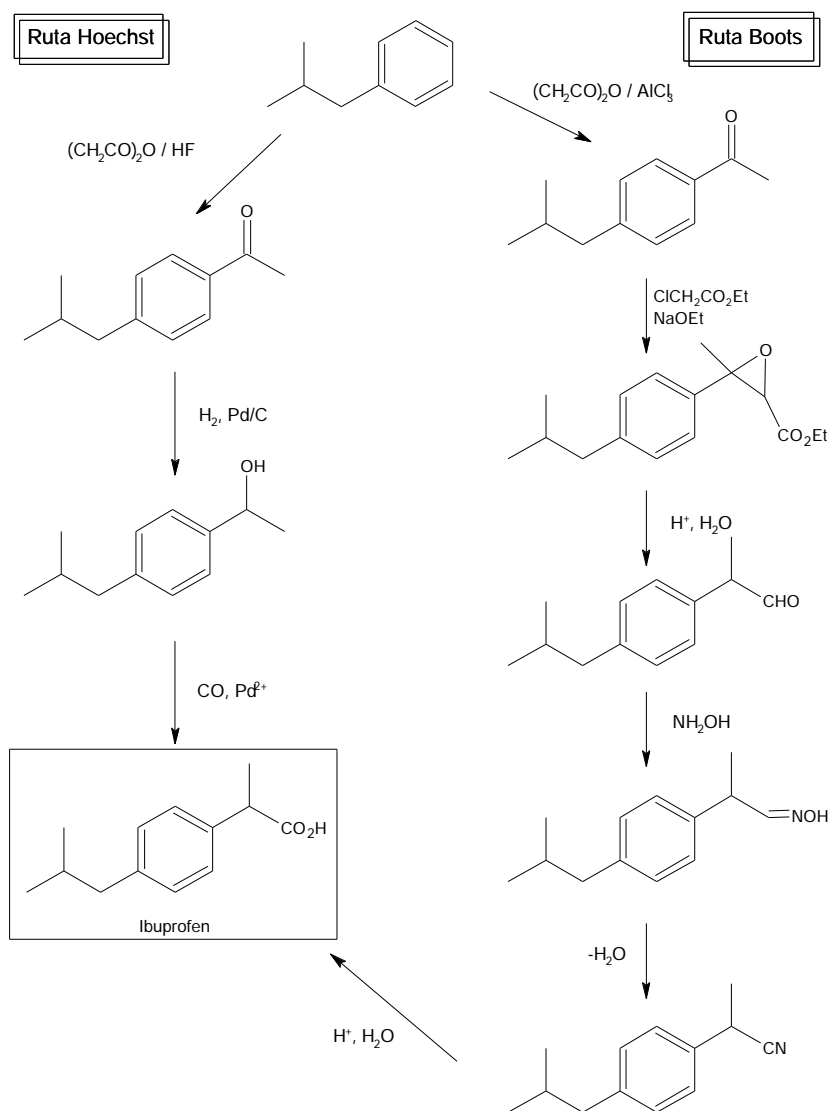


Figura 1.13: Catalitzador de l'últim pas del procés Monsanto per a la síntesi del (*S*)-Naproxen.

<sup>66</sup> a) Dartt, C.B.; Davis, M.E. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1994, 33, 2887. b) Federsel, H.J. *CHEMTECH.* 1993, December, 24.

<sup>67</sup> a) Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3174. b) Manimaran, T.; Wu, T.C.; Klobucar, W.D.; Kolich, C.H.; Stahly, G.P. *Organometallics.* 1993, 12, 1467.

A l'esquema 1.15 es poden veure les dues rutes possibles per a la producció industrial de l'ibuprofen.<sup>66</sup> La ruta clàssica, desenvolupada per la companyia Boots (descobridors d'aquest fàrmac) està formada per molts passos i presenta una pobre economia atòmica. La segona ruta, desenvolupada per Hoechst-Celanese, consta només de tres passos i mostra una economia atòmica molt alta, essent així un bon exemple de com els processos catalítics poden minimitzar la formació de productes secundaris.

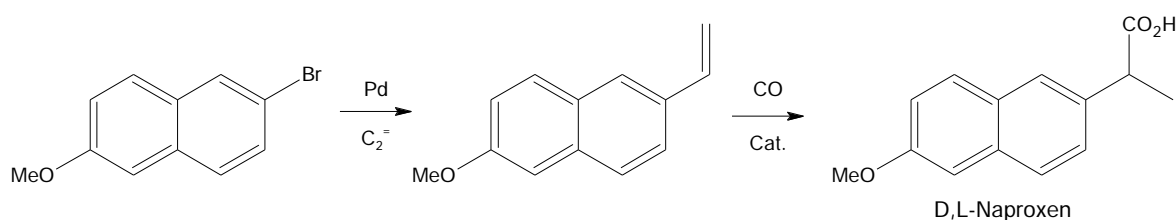


Esquema 1.15: Les dues rutes de producció de l'ibuprofen.

No obstant, tot i que l'ibuprofen és un analgèsic amb un volum de producció anual d'unes 8000 tones, que correspon a un volum de vendes d'uns 1.4 bilions de dòlars a l'any, continua venent-se com a mescla racèmica atès que l'isòmer *R*

s'ha mostrat fins ara innocu,<sup>68</sup> malgrat que es cerquen nous procediments de resolució dels dos enantiòmers.<sup>69</sup>

El gran interès industrial per aprofitar els avantatges en passos sintètics i economia atòmica associats al procés d'hidrocarboxilació catalítica ha portat, molt recentment, a l'empresa Albemarle<sup>70</sup> a desenvolupar un procés econòmic i eficient per la preparació dels vinilarens necessaris com a productes de partida. Així, començant amb reactius del tipus "comodity" (per exemple el 2-metoxinaftalè o yara-yara), s'obté el Naproxen en tres passos: 1) bromació, 2) vinilació (Heck, catàlisi homogènia amb Pd) i 3) hidrocarboxilació (catàlisi homogènia amb Pd) (Esquema 1.16). Aquesta tecnologia ha estat patentada pel Naproxen, Ibuprofen i Ketoprofen.<sup>71</sup>



Esquema 1.16: Utilització de la reacció de Heck per a la síntesi de Naproxen (Albemarle).

S'estima que Albemarle produeix entre 500 i 1000 Tm/any de Naproxen racèmic per aquest mètode, del que es separa l'enantiòmer *S* pel seu ús farmacèutic. Un gran avantatge seria el descobriment d'un sistema catalític enantioselectiu eficient i aplicable industrialment per evitar la darrera etapa de separació.

<sup>68</sup> Sheldon, R.A. *CHEMTECH*. 1994, *March*, 38.

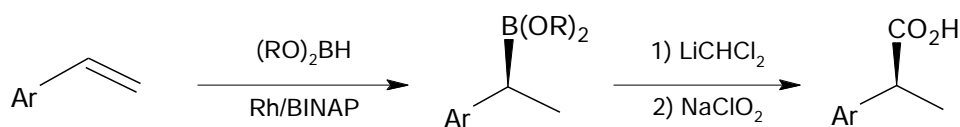
<sup>69</sup> Ebbers, E.J.; Ariaans, G.J.A.; Bruggink, A.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Asymm.* 1999, *10*, 3701.

<sup>70</sup> *Albemarle Fine and Specialty Chemicals* [Fitxer en línia]. Actualització 2 de maig de 2001. <http://www.albemarle.com/coretechfrm.htm>.

<sup>71</sup> a) Allen, R.H. US Patent, 2000, *US 6,096,920*. b) Wu, T.C. US Patent, 1999, *US 5,902,898*. c) Wu, T.C. US Patent, 1996, *US 5,536,870*. d) Wu, T.C. US Patent, 1994, *US 5,315,026*. e) McChesney, J. *Spec. Chem.* 1999, *19*, 98.

Vistes les nombroses traves pràctiques que encara existeixen en la síntesi enantioselectiva a gran escala d'aquests productes terapèutica i econòmicament tan valuosos, és comprensible que segueixin apareixent treballs de síntesi asimètrica (catalítica o no) que pretenen millorar els resultats que s'obtenen industrialment.

En referència a la síntesi d'aquests àcids carboxílics mitjançant rutes alternatives a la hidrocarboxilació, Page i col·laboradors<sup>72</sup> publicaren al 1997 la síntesi enantioselectiva de diversos àcids carboxílics amb propietats mèdiques utilitzant un agent controlador de l'estereoselectivitat, el 1,3-ditià-1-òxid (DITOX), i a través d'una ruta sintètica de cinc passos. Tot i que s'obtingueren excessos enantiomèrics força alts (fins al 93% en alguns casos) el rendiment global no fou gaire destacable. Més tard, aparegué una altra ruta sintètica d'àcids 2-arilpropionics basada en l'epoxidació asimètrica d'enones. S'obtingueren excessos enantiomèrics alts (94%), però esdevingué un mètode de molts passos i que utilitzà una gran quantitat de reactius.<sup>73</sup> Simultàniament, es desenvolupà un mètode catalític en dues etapes on es pretenia separar el pas on es confereix l'asimetria al compost, del pas on es forma l'enllaç carboni-carboni.<sup>74</sup> Aquest procés s'aplicà a l'obtenció d'Ibuprofen i derivats d'aquest. El primer pas es realitza a través d'una hidroboració catalítica utilitzant Rh/(S)-BINAP (Esquema 1.17) i el segon consisteix en una homologació amb LiCHCl<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-BuLi). S'obtingué un rendiment en Ibuprofen del 74% amb un ee del 93% en l'isòmer actiu terapèuticament, a partir del vinilarè corresponent.



Esquema 1.17: Síntesi enantioselectiva d'àcids 2-arilpropionics.

També s'ha descrit recentment la protonació enantioselectiva d'espècies tals com Ar(R)C=C(OsiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> per a l'obtenció d'àcids arilcarboxílics.<sup>75</sup> En aquesta reacció s'utilitza un complex de tetraclorur d'estany 1 a 1 amb derivats de *R*- ó *S*-BINOL

<sup>72</sup> Page, P.C.B.; McKenzie, M.J.; Allin, S.M.; Klair, S.S. *Tetrahedron*. 1997, 53, 38, 13149.

<sup>73</sup> Carde, L.; Davies, H.; Geller, T.P.; Roberts, S.M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5421.

<sup>74</sup> Chen, A.; Ren, L.; Crudden, C.M. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 9704.

<sup>75</sup> Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 8120.



com a catalitzador (Figura 1.14). La conversió fou total i s'obtingueren ee d'entre el 92-94% en els àcids (*S*)-2-fenilpropioníc, (*S*)-Naproxen i (*S*)-Ibuprofen. Paral·lelament, la hidrogenació d'àcids acrílics i N-acetilaminoàcids utilitzant catalitzadors de Ru(II) i Rh(I) amb fosfines quirals (tetraMe-BITIOP, Figura 1.14) permeteren obtenir àcids carboxílics diversos amb un rendiment de gairebé el 100% i amb bons excessos enantiomèrics.<sup>76</sup>

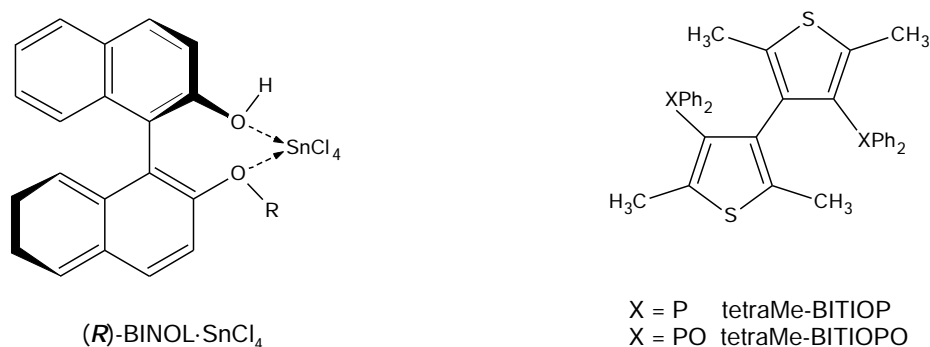
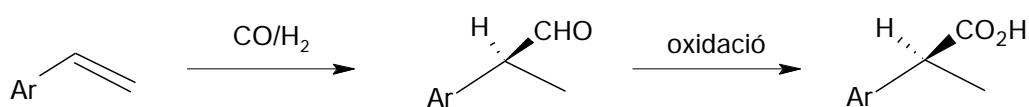


Figura 1.14.

Aquests són exemples de rutes innovadores en l'obtenció d'aquests àcids 2-arilpropionics mitjançant processos alternatius a la hidrocarboxilació. Com es pot veure, totes elles consten de diversos passos per arribar a l'àcid desitjat i requereixen catalitzadors o agents extraordinaris de síntesi costosa. L'únic mètode que pot rivalitzar amb la hidrocarboxilació a l'hora d'obtenir àcids de forma enantioselectiva és la hidroformilació d'olefines seguida de la conseqüent oxidació dels aldehyds obtinguts. Aquest segon pas és el que complica més el procés ja que, a banda d'allargar el mètode sintètic, a vegades els agents oxidants no només reaccionen amb el grup aldehyd sinó amb altres grups funcionals de la molècula. És per això que, a més d'investigar-se nous sistemes catalítics d'hydroformilació per a l'obtenció final d'àcids,<sup>77</sup> també s'estudien millors agents oxidants<sup>78</sup> (Esquema 1.18).



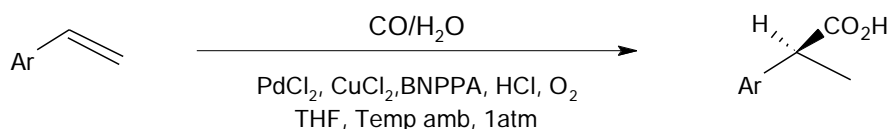
Esquema 1.18: Obtenció d'àcids 2-arilpropionics mitjançant la hidroformilació.

<sup>76</sup> Benincori, T.; Cesarotti, E.; Piccolo, O.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 2043.

<sup>77</sup> a) Agbossou, F.; Carpentier, J.F.; Mortreux, A.; *Chem. Rev.* 1995, 2485.

<sup>78</sup> Sato, K.; Hyodo, M.; Takagi, J.; Aoki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1439.

Així, la hidrocarboxilació es presenta com una de les vies més pràctiques i efectives per obtenir els àcids 2-arylpropionics desitjats de forma selectiva a partir de l'olefina o l'alcohol corresponent. Ja al 1982 Cometti i Chiusoli<sup>79</sup> publicaren un treball preliminar sobre hidroesterificació asimètrica d'estirè utilitzant Pd(0), neomentildifenilfosfina (NMDP) com a lligand i àcid trifluoroacètic. Tan sols a 50°C i a pressió atmosfèrica de CO aconseguiren una regioselectivitat del 94% vers l'isòmer ramificat amb un excés enantiomèric del 52% en el cas del 2-fenilpropanoat de metil. Però no fou fins al 1990 que aparegué el treball d'Alper<sup>80</sup> en el qual es presentava un sistema catalític dimetàl·lic de Pd(II) i Cu(I) amb el lligand atropoisomèric (*S*)- o (*R*)-1,1'-binaftil-2,2'-diilhidrogenfosfat (BNPPA) i HCl que actuava a pressió atmosfèrica de CO i O<sub>2</sub> i a temperatura ambient (Esquema 1.19). Així s'assoliren un ee del 83% en (*S*)-Ibuprofen i un ee del 85% en (*S*)-Naproxen a unes condicions excepcionalment suaus, a més d'esdevenir un sistema completament regioselectiu ja que no es formaren àcids lineals. Dissortadament, aquesta comunicació no ha estat seguida d'un article detallat i, en el camp de la carbonilació asimètrica, aquests resultats estan considerats com a no reproduïbles per molts especialistes.



Esquema 1.19: Condicions de reacció a la hidrocarboxilació asimètrica proposada per Alper i col·laboradors.

Seguint el mateix esquema de sistema catalític bimetàl·lic, darrerament aparegué un treball on s'obtenien bones regioselectivitats i excessos enantiomèrics 99% en la síntesi de (*S*)-2-fenilpropionat de metil, en presència de PdCl<sub>2</sub>-CuCl<sub>2</sub> i una difosfina quiral (Figura 1.15).<sup>81</sup> Aquesta comunicació preliminar vingué seguida d'una publicació, no gaire més extensa, on s'aplica aquest mateix sistema catalític a la carbonilació de 1-(6'-metoxi-2'-naftil)etanol, obtenint-se fins un ee del 81% en l'ester metílic del (*S*)-Naproxen, amb una bona regioselectivitat.<sup>82</sup> Cal tenir en

<sup>79</sup> Cometti, G.; Chiusoli, G.P. *J. Organomet. Chem.* 1982, 236, C31.

<sup>80</sup> Alper, H.; Hamel, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2803.

<sup>81</sup> Zhou, H.; Hou, J.; Cheng, J.; Lu, S.; Fu, H.; Wang, H. *J. Organomet. Chem.* 1997, 543, 227.

<sup>82</sup> Xie, B.H.; Xia, C.G.; Lu, S.J.; Chen, K.J.; Kou, Y.; Yin, Y.Q. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 7365.

compte, però, que aquesta síntesi té lloc a 100°C, 80 bar de CO i necessita 40h de reacció.

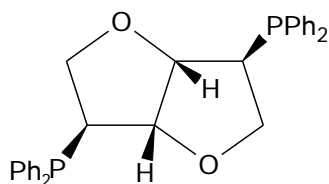


Figura 1.15: DDPPI (1,4;3,6-dianhidro-2,5-dideoxi-2,5-bis(difenilfosfino)-L-iditol).

Tot i el caràcter bidentat d'aquesta fosfina, sembla ser que les seves característiques estructurals provoquen que el seu comportament sigui com el d'una fosfina monodentada. El fet, però, que no es conegui quina és l'espècie catalíticament activa en aquest sistema, fa que no es sàpiga si aquest lligand forma compostos mono- o bimetàl·lics.

Més tard, Lee i col·laboradors,<sup>83</sup> basant-se en els bons resultats que obtingueren en la hidrocarboxilació de 4-metilestirè (model del 4-*isobutilestirè*), assajaren el sistema catalític compost per PdCl<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-HCl en la hidrocarboxilació de 1-(4-*isobutilfenil*)etanol per obtenir l'ibuprofen, el darrer pas del procés Hoechst-Celanese per l'obtenció industrial d'aquest antiinflamatori. S'obtingueren bons resultats de conversió i regioselectivitat, a 50 bar de CO i 125°C, però en cap cas s'examinà la vessant enantioselectiva ja que no s'utilitzaren precursors quirals.

### 1.3.2 Síntesi d'altres àcids carboxílics d'interès.

Tal com queda reflexat als apartats anteriors, les condicions en les que es duu a terme la reacció d'hidrocarboxilació permeten la presència de diversos grups funcionals com l'aldehid, la cetona, l'amida etc. Ara bé, el rang d'aplicabilitat és restringit per a l'olefina a hidrocarboxilar, atès que per regla general, els substrats actius són els alquens poc substituïts. Així, olefines substituïdes o amb elevada aromaticitat que donarien lloc a productes molt interessants i d'alt valor afegit, no han estat hidrocarboxilades. Un exemple concret que posa en evidència

<sup>83</sup> Jang, E.J.; Lee, K.H.; Lee, J.S.; Kim, Y.G. *J. Mol. Catal. A Chem.* 1999, 138, 25.

la importància de trobar sistemes catalítics d'hidrocarboxilació més actius, és la hidrocarboxilació de l'acenaftilè. Aquest substrat no presenta problemes de regioselectivitat atès que només pot donar lloc a la formació de l'àcid ramificat, però aquest producte d'hidrocarboxilació, l'àcid acenaftè-1-carboxílic és interessant, havent estat avaluat amb resultats satisfactoris com a factor de creixement de les plantes dins la indústria agroquímica,<sup>84</sup> i com a agent hipotensiu<sup>85</sup> i com a part àcida d'amides amb alt poder analgèsic en la indústria farmacèutica.<sup>86</sup> Les síntesis orgàniques conegudes fins ara per a aquest producte requereixen un mínim de tres o quatre passos<sup>87</sup> (Esquema 1.20) que, a més, impliquen l'ús de reactius no desitjats en grans quantitats com el clorur i l'òxid de mercuri. La hidroformilació tampoc és una bona solució en aquest cas, ja que l'aldehid s'obté en condicions forçades i la seva oxidació directa ha estat impossible, havent-se de recórrer a la transformació clàssica de tres passos (Esquema 1.20).<sup>88</sup>

Els productes de partida són bromurs o alcohols derivats de l'acenaftilè, els quals tenen un preu molt superior al del propi acenaftilè tècnic. L'acenaftilè d'aquesta qualitat, és el producte més econòmic d'entrada a aquest tipus de química, atès que s'obté directament del petroli i de la destil·lació seca de certs carbons. Ara bé, s'ha de tenir en compte que aquest producte de qualitat "tècnica", conté quantitats variables del producte saturat (acenaftè) i d'altres productes aromàtics i quitrans. Això implica que els sistemes catalítics destinats a treballar en la carbonilació d'aquest substrat, hauran de resistir la presència d'aquestes impureses.

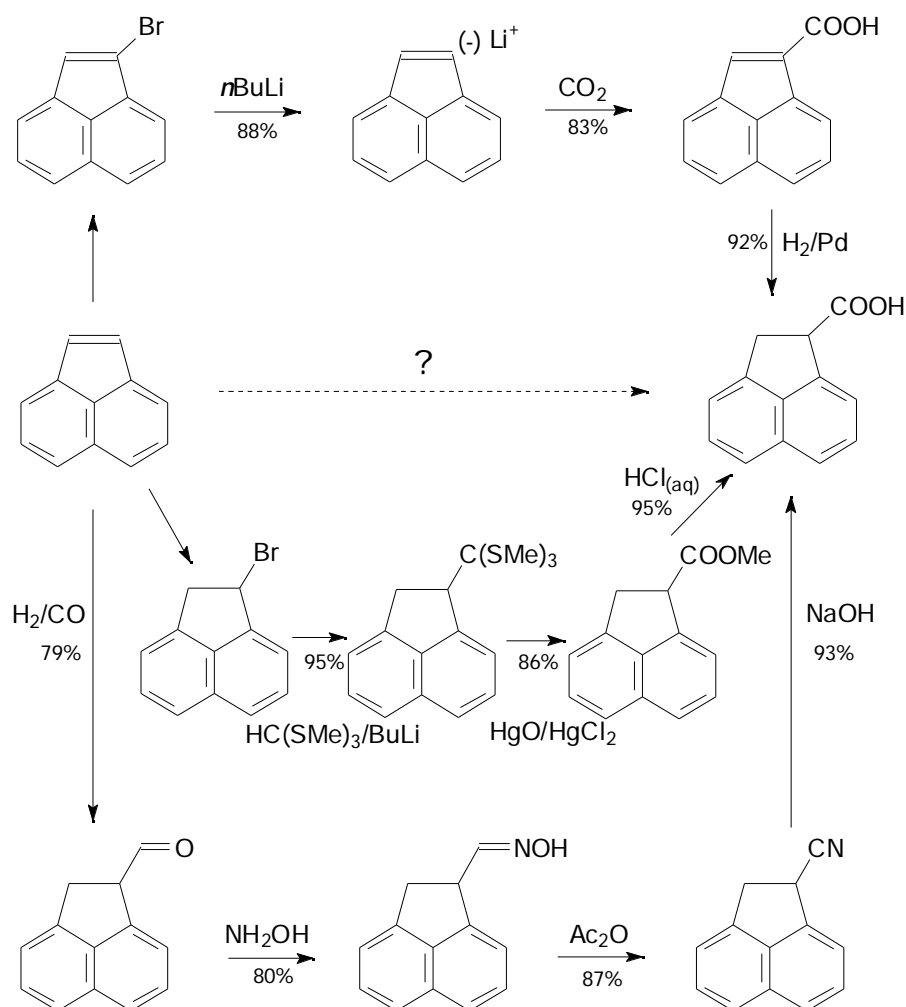
<sup>84</sup> a) Julia, M.; Baillarge, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1952, 1065. b) Fredja, A.; Svenson, T. *T. Ark. Kemi.* 1966, 25, 81. c) Canceil, J.; Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, 2727. d) Gambino, S.; Filardo, G.; Silvestri, G. J. *Appl. Electrochem.* 1982, 12, 549.

<sup>85</sup> Himele, W.; Siegel, H.; Amann, A.; Giert, H. *H. Ger. Offen.* 2252945, BASF; C.A. 1974, 81, 37429.

<sup>86</sup> a) Halfpenny, P. R.; Horwell, D. C.; Hughes, J.; Humblet, C.; Hunter, J. C.; Neuhaus, D.; Rees, D. C. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 190. b) Horwell, D. C.; Rees, D. C. US Patent, 1990, US 4,906,655.

<sup>87</sup> a) Haddad, N.; Abu-Shqara, E. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6090. b) Halfpenny, P. R.; Horwell, D. V.; Rees, D. C. *Synthesis.* 1990, 517.

<sup>88</sup> Rafaelli, A.; Rosini, C.; Dini, M.; Salvadori, P. *Synthesis.* 1988, 893.



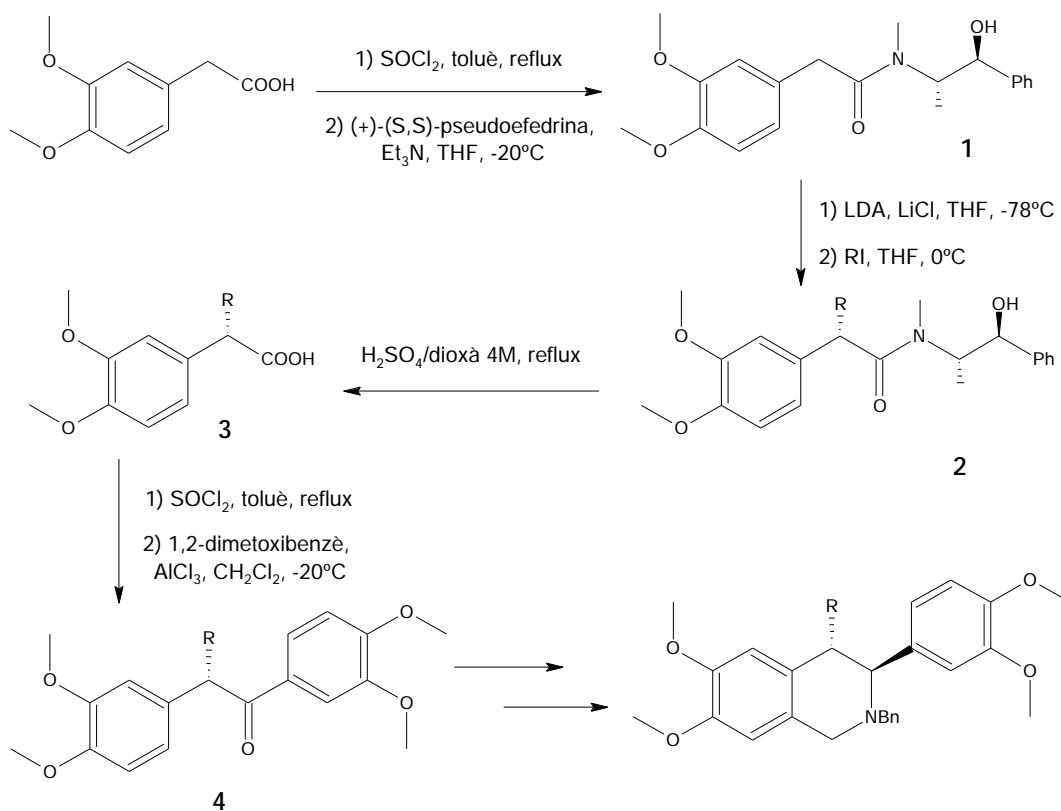
Esquema 1.20: Rutes sintètiques descrites per a l'obtenció de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.

Els *trans*-1-propenilarens mostren també interès en aquest camp, ja que els àcids carboxílics derivats d'aquests s'han anat obtenint des de fa molts anys i fins ara, però només mitjançant síntesis orgàniques de nombrosos passos.<sup>89</sup> Alguns d'aquests àcids presenten la possibilitat de ser intermedis de reacció per a l'obtenció de molècules més complexes de diversa aplicabilitat. Un exemple n'és la síntesi asimètrica de 4-alkil-3-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines,<sup>90</sup> les quals, a la vegada, constitueixen intermedis molt útils per a la preparació d'un gran ventall d'alcaloides, que es necessiten enantiomèricament purs. Com es pot veure a l'Esquema 1.21, la hidrocarboxilació del *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè permetria l'obtenció directa de l'àcid **3**, de manera que s'estalviarien dos passos

<sup>89</sup> a) Pollini, G.P.; Barco, A. *Farmaco, Ed. Sci.* 1966, 21(8), 567. b) Schrecker, A.W. *J. Org. Chem.* 1957, 22, 33.

<sup>90</sup> Vicario, J.L.; Badía, D.; Domínguez, E.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4610.

de síntesi amb el consegüent estalvi en la utilització de reactius i condicions de reacció feixugues, alhora que es parteix d'un reactiu més econòmic.



Esquema 1.21: Síntesi asimètrica de 4-alkil-3-aryl-1,2,3,4-tetraisoquinolines.

També s'han utilitzat aquests àcids per a l'obtenció de les corresponents lactones mitjançant la seva oxidació,<sup>91</sup> en un exemple més de la seva aplicabilitat.

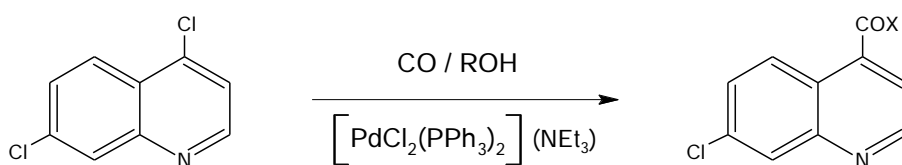
Com ja s'ha vist en aquest darrer punt, els derivats hidrogenats de les quinolines i les isoquinolines, constitueixen elements de gran potencial per a l'obtenció de nombrosos productes d'interès. És per aquest motiu que s'ha estudiat la hidrogenació d'aquestes molècules.<sup>92</sup> No obstant, les espècies que desperten més interès són les quinolines funcionalitzades ja que formen l'esquelet comú d'un gran nombre de compostos amb propietats antibiòtiques, anticancerígenes i altres propietats biològiques. La síntesi d'aquests derivats quinoleínics es pot dur a terme mitjançant la construcció de l'anell heterocíclic a

<sup>91</sup> Irie,H.; Mayurama,J.; Shimada,M.; Zhang,Y.; Kouno,I.; Shimamoto,K.; Ohfune,Y. *Synlett*. 1990, 421.

<sup>92</sup> a) Murahashi,S.I.; Imada,Y.; Hirai,Y. *Tetrahedron Lett*. 1987, 28(1), 77. b) Okazaki,H.; Onishi,K.; Soeda,M.; Ikefuji,Y.; Tamura,R.; Mochida,I. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. 1990, 63, 3167.

partir de "fragments" orgànics independents que reaccionen a través d'un atac nucleofílic en presència d'un catalitzador de pal·ladi.<sup>93</sup> Les 3-arilisoquinolines, una classe concreta d'alcaloides isoquinolínic, són importants intermedis per a la síntesi de la protoberberina, la pavina, la isopavina i d'altres agents medicinals, a més de tenir elles mateixes possibles propietats mèdiques. La seva síntesi, mitjançant rutes orgàniques, és, per tant, motiu d'estudi.<sup>29,94</sup>

Tan sols recentment s'ha utilitzat la carbonilació selectiva catalitzada per pal·ladi com a mitjà per obtenir derivats quinoleínics carboxilats a partir de dicloroquinolina (Esquema 1.22),<sup>95</sup> donat el requeriment de compostos d'aquest tipus per al desenvolupament de nous agents contra la malària. Aquest mètode ha permès obtenir els productes desitjats amb bon rendiment, tot i que han calgut condicions de pressió i temperatura força altes (50bar/150°C).



Esquema 1.22: Carbonilació selectiva de dicloroquinolines catalitzada per pal·ladi.

<sup>93</sup> a) Torii,S.; Okumoto,H.; Xu,L.H. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**(2), 237. b) Torii,S.; Okumoto,H.; Xu,L.H. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**(49), 7175. c) Kundu,N.G.; Mahanty,J.S.; Das,P.; Das,B. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**(10), 1625.

<sup>94</sup> Larsen,R.D.; Reamer,R.A.; Corley,E.G.; Davis,P.; Grabowski,E.J.J.; Reider,P.J.; Shinkai,I. *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 6034.

<sup>95</sup> Najiba,D.; Carpentier,J.F.; Castanet,Y.; Biot,C.; Brocard,J.; Mortreux,A. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 3719.

## 1.4 MECANISMES D'HIDROCARBOXILACIÓ.

La introducció a les idees mecanístiques sobre la reacció d'hidrocarboxilació mereix un apartat independent. Aquesta és una reacció comparativament complexa respecte a d'altres reaccions catalítiques comparables, com per exemple la hidroformilació.

Primerament, el tipus de productes que es poden obtenir són variats, s'obtenen àcids carboxílics però també esters. S'obtenen productes de mono- i di-carboxilació<sup>96</sup> i també amb catalitzadors molt similars, sinó idèntics, s'obtenen copolímers amb olefines i CO incorporats alternativament.<sup>97</sup>

A més, els substrats són variats atès que s'ha aconseguit la hidrocarboxilació no solament d'olefines sinó d'acetilens, alcohols, halurs d'alquil i epòxids entre d'altres i això en condicions relativament similars.

Respecte els sistemes catalítics, aquests estan basats en un metall de transició, habitualment pal·ladi, però també platí, níquel, ruteni, cobalt i or; incorporen gairebé sempre una fosfina i en algun cas dues fosfines diferents; sovint s'afegeix un segon metall com a co-catalitzador, per exemple coure o estany; l'ús d'altres additius és comú, essent molt freqüentment necessària la presència d'un àcid mineral. Com a reactius hidroxi-carbonilants o alcoxi-carbonilants s'hi afegeix aigua o bé alcohols respectivament, a més d'una font de monòxid de carboni que pot ser CO(g) a pressió o bé els àcids fòrmic o oxàlic<sup>98</sup>, sovint amb la presència afegida de CO(g) a pressió. A més, la reacció no catalitzada també és coneguda (reacció de Koch o de Koch-Haaf), encara que les condicions són molt més dràstiques. Això és peculiar, doncs a la majoria de les reaccions catalítiques d'aquest tipus, la versió no catalitzada és desconeguda.

Els sistemes catalítics descrits a la bibliografia no són simples i sovint no són comparables (no s'ha fet esment dels dissolvents, però s'ha de tenir en compte que aquesta reacció s'ha assajat tant en dissolvents orgànics de baixa polaritat així com en aigua o àcid sulfúric concentrat). Així doncs, sembla normal

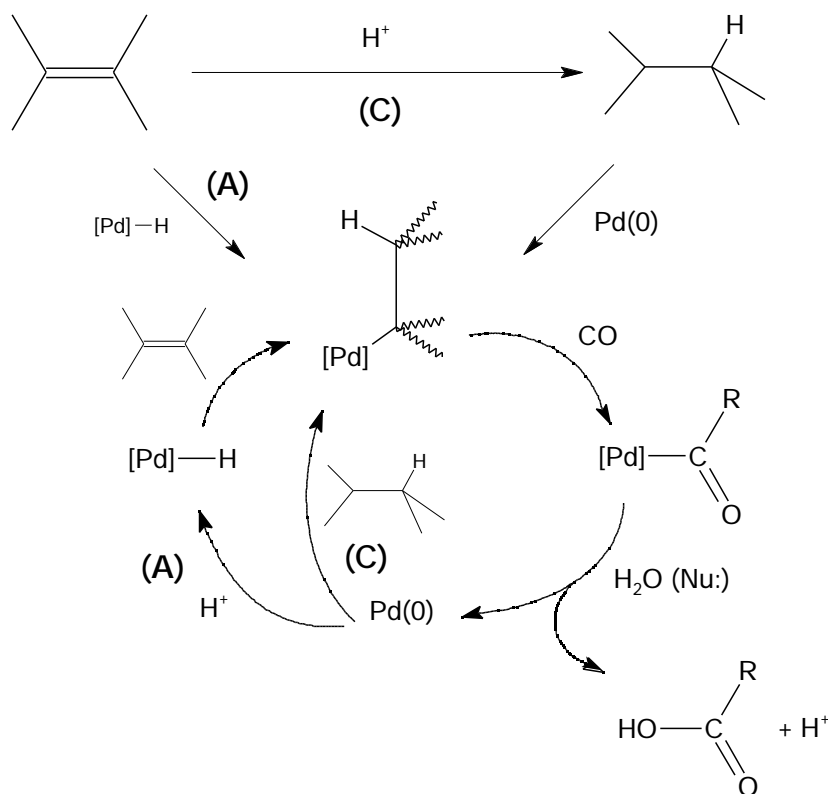
<sup>96</sup> Bird, C.W.; Cookson, R.C.; Hudec, J.; Williams, R.O. *J. Chem. Soc.* 1963, 410.

<sup>97</sup> a) Drent, E.; Budzelaar, P.H.M. *Chem. Rev.* 1996, 96, 663. b) Sen, A. *Acc. Chem. Res.* 1993, 26, 303. c) Nozaki, K.; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 248. d) Rix, F.C.; Brookhart, M.; White, P.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4746. e) Doherty, S.; Eastham, G.R.; Tooze, G.P.; Scanlan, T.H.; Williams, D.; Elsegood, M.; Clegg, W. *Organometallics.* 1999, 18, 3558. f) Sperrle, M.; Consiglio, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 12130.

<sup>98</sup> Grévin, J.; Kalck, P. *J. Organomet. Chem.* 1994, 476, C23.



que s'hagin considerat diversos mecanismes. Ara bé, no existeix una correlació clara entre tipus de mecanisme i condicions de reacció. Més aviat, els mecanismes semblen proposats atenent a d'altres circumstàncies.



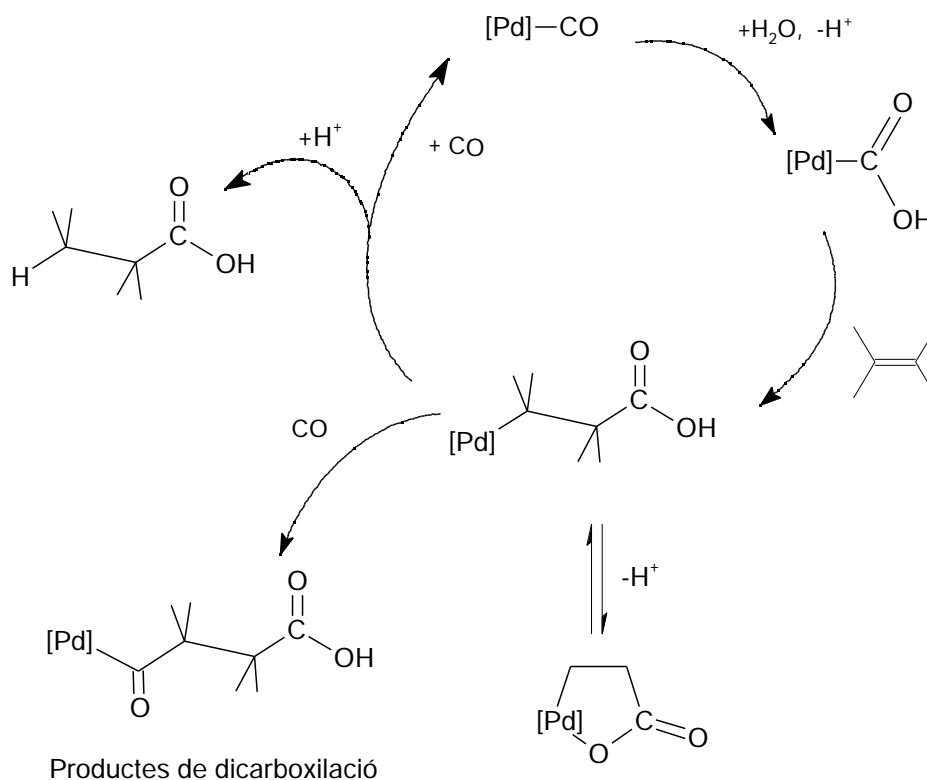
Esquema 1.23: Cicle catalític on s'indica l'origen de l'intermedi alquílic comú als mecanismes hidrúric (A) i carbocatiònic (C).

S'han de considerar tres mecanismes importants, que anomenarem aquí: (A) mecanisme de l'hidrur metàl·lic o hidrúric, (B) mecanisme del complex hidrocarbonil (o alcoxicarbonil) i (C) mecanisme carbocatiònic. De fet, aquests mecanismes difereixen sobretot en el mode de formació i la natura de l'intermedi alquil metàl·lic, que és una diferència prou important doncs aquesta és l'espècie intermèdia clau en la reacció. Probablement el mecanisme més antic és el mecanisme carbocatiònic (C).<sup>33,35,99</sup> En aquest, la clau està en un primer pas en que es produeix la protonació de l'olefina per donar un carbocatió i en un segon pas l'addició oxidant del  $Pd(0)$  per donar l'intermedi alquílic. En canvi, en el mecanisme hidrúric (A) l'intermedi alquílic es forma mitjançant la inserció de

<sup>99</sup> a) March, J. *Advanced Organic Chemistry*. New York; 4<sup>th</sup> Ed., Wiley, 1992. p808. b) Bittler, K.; Kutepow, N.; Neubauer, D.; Reis, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1968, 7, 329. c) Xu, Q.; Souma, Y.; Umezawa, J.; Tanaka, M.; Nakatani, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6306. d) Xu, Q.; Imamura, Y.; Fujiwara, M.; Souma, Y. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1594.

l'olefina a l'enllaç Pd-H. A partir d'aquest primer pas, els cicles catalítics són iguals. A l'Esquema 1.23 s'ha esquematitzat aquest cicle catalític, diferenciant l'origen de l'intermedi alquílic comú segons es consideri que prové d'una addició del metall a l'olefina de tipus (A) o de tipus (C).

El mecanisme (B) consisteix en la formació d'un complex hidroxicarbonil (o alcoxicarbonil) inicial a partir de la reacció d'un carbonil metàl·lic amb aigua (o un alcohol), tal i com es representa a l'Esquema 1.24. L'olefina s'inseriria a l'enllaç [Pd]-CO<sub>2</sub>H per donar un complex alquil metàl·lic que alliberaria el producte de la reacció per protonòlisi. Aquest mecanisme podria explicar la formació dels productes de dicarboxilació que s'han observat en alguns casos.



Esquema 1.24: Esquema del mecanisme del complex hidroxicarbonil (B).

En relació a les preferències mecanístiques dels investigadors, s'ha de dir que en l'actualitat sembla que s'accepta la possible coexistència dels mecanismes

(A) i (B). Alguns autors han preferit el mecanisme hidrídric (A),<sup>42,100</sup> d'altres el mecanisme (B),<sup>41,42,43,44a</sup> i encara n'hi ha d'altres que fan esment d'ambdós mecanismes (A) i (B) sense comprometre's gaire.<sup>36,101</sup> En general, el mecanisme carbocatiònic (C)<sup>1,3,35</sup> ha quedat relegat a les referències més antigues amb la notable excepció d'unes contribucions recents sobre la carboxilació en medis molt àcids i també per a la carboxilació d'alcohols.

---

<sup>100</sup> a) Cavinato,G.; Toniolo,L. *J. Organomet. Chem.* 1990, 398, 187. b) Bardi,R.; Del Para,A.; Piazzesi,A.M.; Toniolo,L. *Inorg. Chim. Acta.* 1979, 35, L345. c) Cavinato,G.; Toniolo,L. *Chimia* 1979, 33(8), 286. d) Takeuchi,R.; Ishii,N.; Sugiura,M.; Sato,N. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4189. e) Kron,T.E.; Noskov,T.G.; Terhova,M.I.; Petrov,E.S. *Russ. J. Phys. Chem. (Engl. Transl.)*. 1996, 70, 76. f) Shaughnessy,K.H.; Waymout,R.M. *Organometallics*. 1997, 16, 1001. g) El Ali,B.; Alper,H. *Transition Metals for Organic Synthesis*; M.Beller, C.Bolm. Eds.; Wiley-VCH: 1998. p49. h) Seayad,A.; Kelkar,A.A.; Chaudhari,R.V.; Toniolo,L. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1998, 37, 2180. i) Seayad,A.; Kelkar,A.A.; Toniolo,L.; Chaudhari,R.V. *J. Mol. Catal, A: Chemical*. 2000, 151, 47.

<sup>101</sup>a) Fuchikami,T.; Ohishi,K.; Ojima,I. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3803. b) Milstein,D. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 428. c) Grushin,V. *Chem. Rev.* 1996, 96, 2011. d) Kawana,M.; Nakamura,S.; Watanabe,E.; Urata,H. *J. Organomet. Chem.* 1997, 542, 185.

## 2. OBJECTIUS

---

---

Aquest treball s'engloba dins d'una línia de recerca que té com a objectiu el disseny, síntesi, caracterització, avaluació i estudi de nous catalitzadors homogenis basats en metalls de transició.

Els sistemes catalítics homogenis ofereixen la possibilitat de realitzar reaccions en condicions relativament suaus, amb una bona selectivitat vers els productes desitjats i amb una excel·lent economia atòmica. A tot això cal afegir la possibilitat de l'estudi estructural i sintètic de nous compostos i de les metodologies emprades en aquesta síntesi i caracterització. En els últims anys s'ha publicat un gran nombre de resultats relatius a la catàlisi homogènia amb metalls del grup del platí, i especialment, amb pal·ladi.

Fins ara, s'ha vist que per obtenir activitat catalítica en carbonilació amb pal·ladi es requereix un sistema amb lligands fosforats. Per altra banda, la selectivitat dels sistemes catalítics, d'acord amb els coneixements actuals, ve donada per l'asimetria al voltant del metall. Per aquest motiu, un dels objectius d'aquest treball ha estat l'ús de lligands que imposin molt baixa simetria tant electrònica com estèrica. També cal tenir en compte el cost econòmic que representen els lligands fosforats sintètics, que a la pràctica superen el cost del metall preciós.<sup>1</sup> Per aquest motiu fóra interessant l'ús de lligands de forma directa

---

<sup>1</sup> Herrmann, W.; Cornils, B.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1048.

dels fons quirals ("chiral pool"), els quals gaudeixen d'una sèrie de qualitats tals com: origen natural, preu relativament baix, fàcil obtenció i alta puresa.

D'altra banda, sovint els catalitzadors emprats són una mescla d'una font convenient de metall (per ex. Pd(OAc)<sub>2</sub>) a la que se li afegeix un o més lligands. Si bé això té un cert sentit quan es fan servir lligands forts i ben coneguts (per ex. difosfines), que només poden donar un tipus de productes, no és gaire convenient quan es fan servir lligands no-usuals com els aminoàcids. En aquests casos és necessari tenir una idea precisa del punt de partida, del precursor catalític.

En aquest treball es pretén la caracterització estructural completa dels complexos per tal de conèixer exactament quina espècie es fa servir com a catalitzador o, com a mínim, quina és la composició i estructura del precursor que s'introdueix al medi catalític.

En aquesta línia de treball es pretén la síntesi de nous complexos de pal·ladi amb un entorn asimètric que contingui fosfines i algun d'aquests lligands naturals coneguts però dels quals no existeixen masses referències de la seva complexació amb metalls del grup del platí (Figura 2.1).<sup>2</sup>

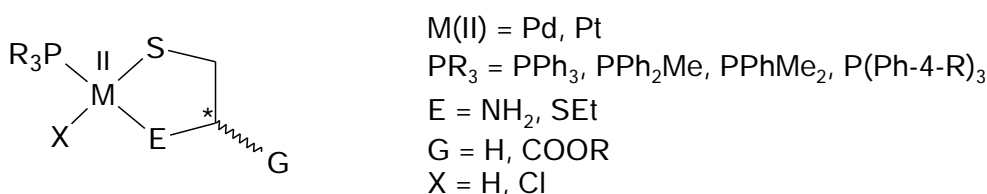


Figura 2.1: Estructura dels complexos que es pretenen sintetitzar en aquest treball.

En conjunt, els lligands que s'estudiaran són aminotiols quirals derivats de l'aminoàcid cisteïna, els quals s'obtenen de fonts naturals i, per tant, estalviarien molt treball i cost sintètic si se'ls troba una aplicació en síntesi. També es vol explorar la possibilitat d'emprar lligands tioltioèter que cal sintetitzar prèviament però, presumiblement, en un sol pas.

Per altra banda, en el cas de compostos de pal·ladi és més convenient proposar-se com a objectiu la síntesi de clorurs ja que és conegut que els hidrurs d'aquest metall només són estables a baixa temperatura o com intermedis de

<sup>2</sup> Blaser, H.U. *Chem.Rev.*1992, 92, 935-952.

reacció, però no es poden aïllar o caracteritzar com a precursors. En canvi, es pot assajar la síntesi d'hidrurs de platí els quals si que es poden aïllar i tractar ja que gaudeixen d'una relativa estabilitat.

Com a lligand que completi la coordinació del metall es pretén conservar una fosfina monodentada, ja que és conegut que els sistemes Pd-fosfina donen bons resultats en els processos catalítics. Així, la seva presència en complexos asimètrics presumiblement potenciarà l'activitat catalítica d'aquests.

Posteriorment es vol realitzar l'avaluació dels nous complexos sintetitzats i caracteritzats per veure quin efecte tenen aquestes noves estructures sobre l'activitat i selectivitat en les reaccions catalítiques.

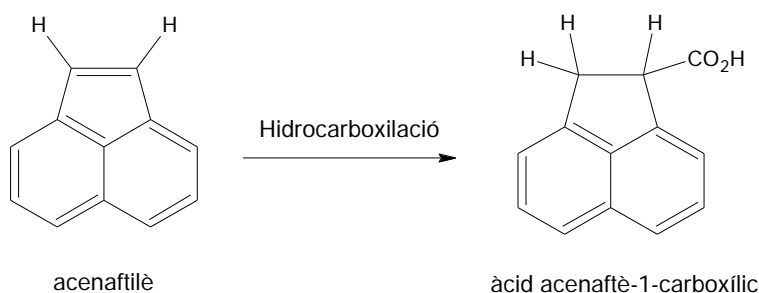
En principi aquest tipus de productes són potencialment capaços de catalitzar moltes reaccions, com per exemple les de carbonilació<sup>3</sup> i, en concret, principalment la reacció d'hidrocarboxilació. Aquesta, però, és una reacció complexa, doncs els seus substrats no es limiten a les olefines, sinó que els acetilens, els alcohols, els halurs d'alquil i també els epòxids han estat hidrocarboxilats. Els productes també són més variats, doncs es poden obtenir àcids o esters i productes de di-carboxilació. D'altra banda en condicions molt similars s'obtenen els copolímers que alternen olefina i CO i que han rebut tanta atenció darrerament (Carilon de Shell). A més, és interessant remarcar que actualment encara es consideren tres mecanismes diferents per a la hidrocarboxilació, sense que quedi molt clar a la bibliografia si és que no s'ha descobert "el mecanisme" o bé que són possibles tots tres en funció de les condicions de reacció.

En aquesta línia, ens volem centrar en l'avaluació de nous complexos com a catalitzadors, però també en l'avaluació de la pròpia reacció d'hidrocarboxilació com a mètode sintètic per a l'obtenció d'alguns àcids difícils de preparar per altres mètodes, com l'àcid acenaftè-1-carboxílic (Esquema 2.1), un àcid simple amb propietats interessants: un derivat de tipus amida d'aquest àcid és un potent analgèsic.<sup>4</sup>

---

<sup>3</sup> a) Masters, C. *Homogeneous Transition-Metal Catalysis*, 1981, S.P. b) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, 1994, Wiley. c) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 1993, V.C.H.

<sup>4</sup> a) Halfpenny, P.R.; Horwell, D.C.; Hughes, J.; Humblet, C.; Hunter, J.C.; Neuhaus, D.; Rees, D.C. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 190. b) Horwell, D.C.; Rees, D.C. US Patent, 1990, US 4,906,655.



Esquema 2.1: Possible obtenció de l'àcid acenafteíl·le-1-carboxílic *via* hidrocarboxilació.

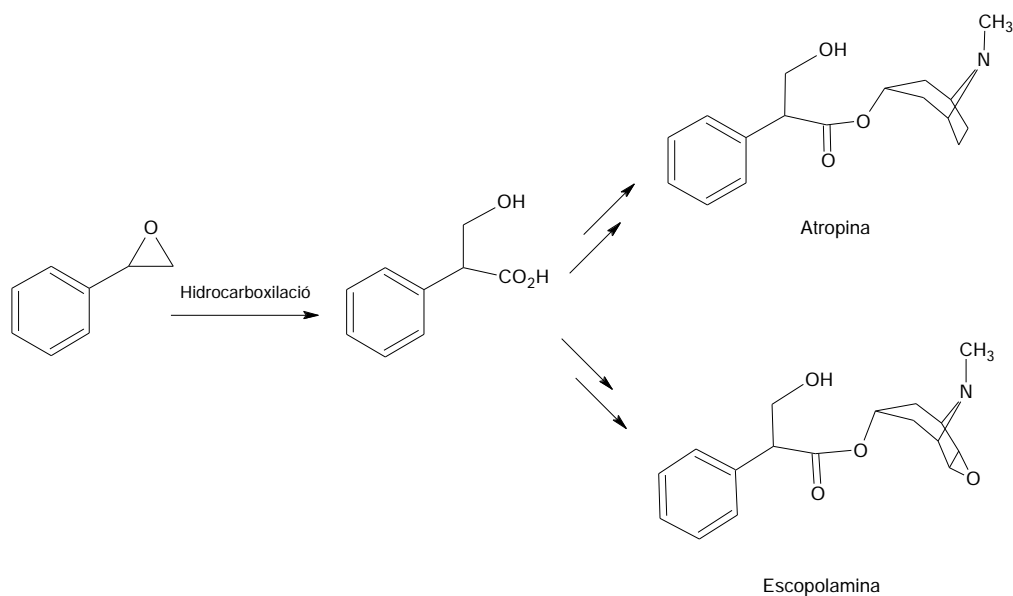
Un dels principals objectius d'aquest treball és l'avaluació de la reacció d'hidrocarboxilació per a l'obtenció de forma selectiva dels àcids 2-arylpropionics d'alt valor afegit, donades les seves propietats analgèsiques i antiinflamatòries (NSAIDs). Així, s'avaluaran nous sistemes catalítics amb l'objectiu d'obtenir millors resultats d'activitat i selectivitat en la producció d'aquests àcids a partir dels seus precursors olefínics.

També es vol estudiar la síntesi d'altres àcids com els derivats dels *trans*-propenilarens (Esquema 2.2), els quals són part de molècules que presenten diverses i interessants propietats farmacològiques, i que es preparen mitjançant rutes sintètiques sovint poc econòmiques.



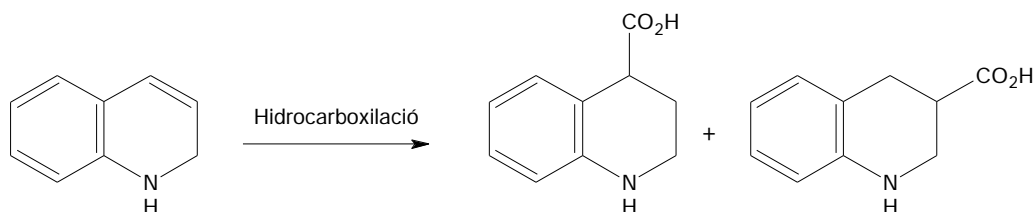
Esquema 2.2: Possible obtenció dels àcids derivats dels *trans*-propenilarens *via* hidrocarboxilació.

Al mateix temps es pretenen avaluar altres substrats (mono i disubstituïts) que incorporen diversos grups funcionals diferents i que presenten propietats interessants per sí mateixos o que són un intermedi clau de rutes sintètiques de productes d'interès. Per exemple, la hidrocarboxilació de l'epoxiestirè permetria obtenir l'hidroxiàcid precursor de dos fàrmacs, l'Atropina i l'Escopolamina (Esquema 2.3).



Esquema 2.3: Proposta d'obtenció de l'Atropina i l'Escopolamina a partir de la hidrocarboxilació de l'epoxiestirè.

En aquesta línia, s'ha pretès afegir a l'avaluació un altre substrat funcionalitzat, la 1,2-dihidroquinolina (Esquema 2.4). Tot i que es té consciència de la dificultat que implica la presumpta hidrocarboxilació d'un substrat d'aquestes característiques, no s'ha volgut renunciar a la seva avaluació donades les interessants propietats antibiòtiques, anticancerígenes i altres propietats biològiques que presenten les quinolines funcionalitzades.



Esquema 2.4: Possible obtenció dels àcids derivats de la 1,2-quinolina *via* hidrocarboxilació.

A més a més, es pretenen estudiar les reaccions de deuteriocarboxilació corresponents (sobretot en els casos d'olefines disubstituídes), amb l'objectiu de decidir si aquests sistemes permeten determinar de manera simple el tipus d'addició (*cis* o *trans*) del deuteri i el grup hidroxicarbonil, doncs aquesta informació seria molt rellevant en termes mecanístics. Les característiques



d'aquests sistemes fa que els tres hidrògens dels carbonis  $\alpha$  i  $\beta$ -carbonílics tinguin desplaçaments químics prou diferents com per distingir-los molt clarament emprant la RMN i, per tant, permeten que es pugui identificar la incorporació de deuteri en aquestes posicions.