

### 3.2.1.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-fenilpropanoic.

Seguint el procediment explicat al capítol d'experimental, s'aïlla l'àcid 2-fenilpropanoic, en forma d'un oli groc pàl·lid, a partir de les solucions d'hidrocarboxilació que mostren una conversió suficient per a que l'aïllament sigui eficaç. Donat que en tots aquests casos la regioselectivitat mai és menor del 95%, en cap cas parlem de l'aïllament de l'àcid 3-fenilpropanoic ja que, la petita quantitat present a les solucions de catalisi, es perd durant el procés d'aïllament al mateix temps que una petita part de l'àcid 2-fenilpropanoic. Aquest fet es confirma quan s'observen els espectres de RMN.

Es realitza la caracterització per RMN, IR (Figura 3.43), anàlisi elemental i espectroscòpia de masses (vegeu Experimental) de l'àcid aïllat.

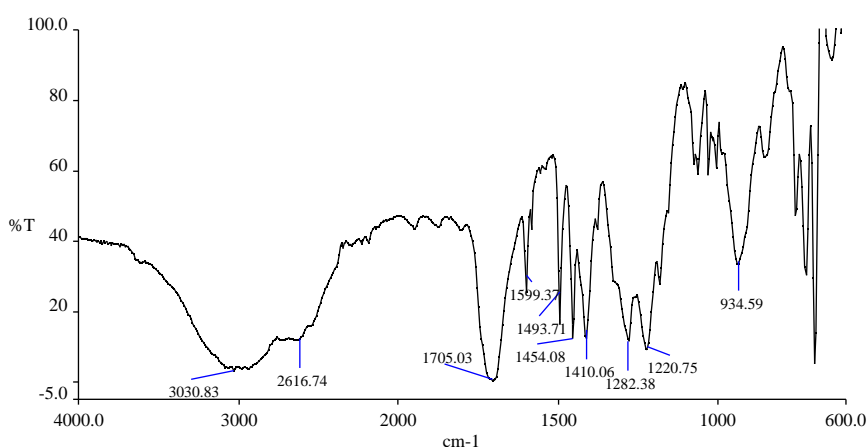
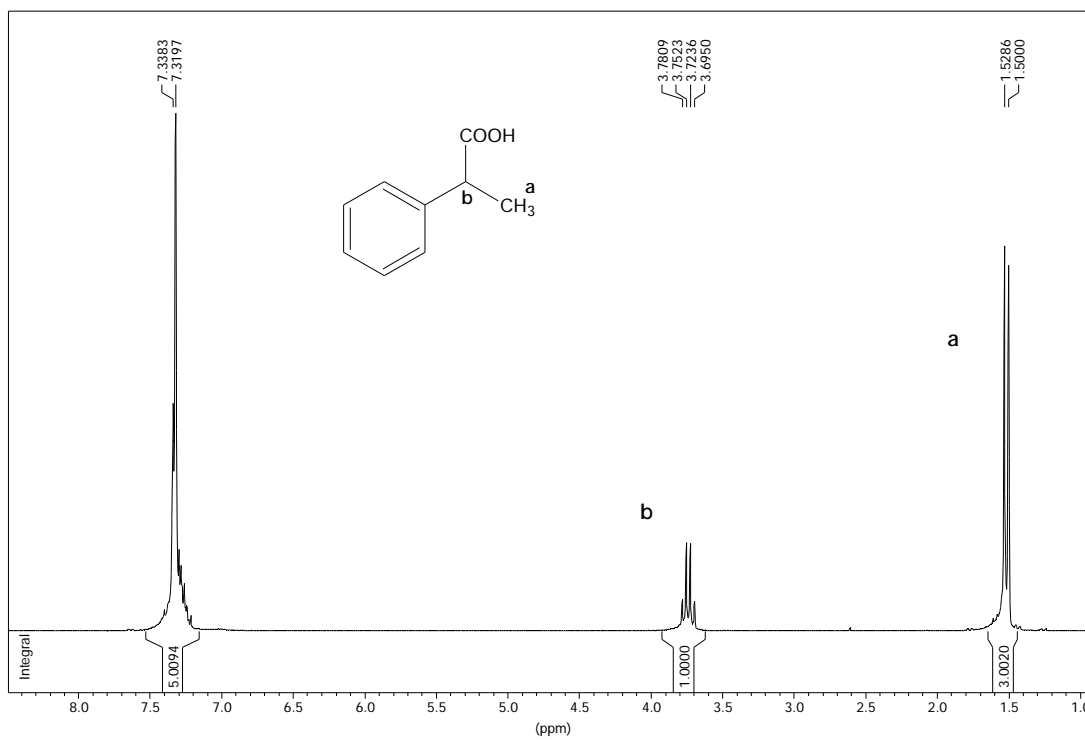
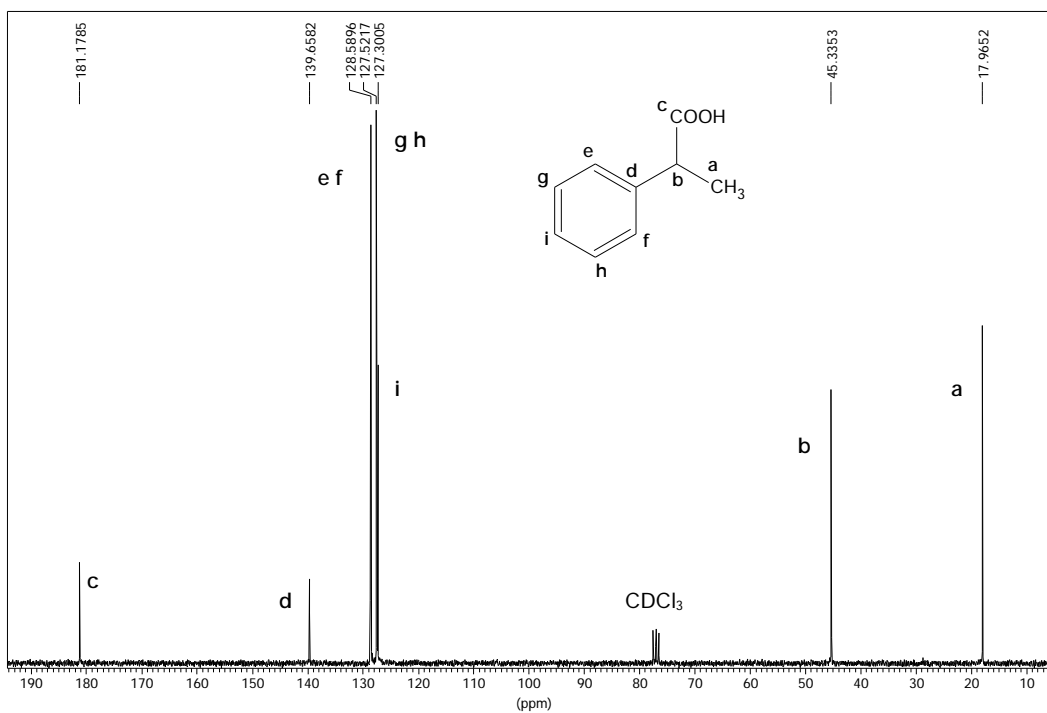


Figura 3.43: Espectre IR (film) de l'àcid 2-fenilpropanoic.

Taula 3.23: Dades de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-fenilpropanoic.

nucli	$\delta$ [ppm]	multiplicitat	constants d'acoblament [Hz]
$\text{H}^a$ ( $\text{CH}_3$ )	1.61	d	$J_{a-b} = 7.2$
$\text{H}^b$ ( $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})$ )	3.84	q	$J_{a-b}$
$\text{H}_{\text{arom}}$ ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )	7.36-7.44	m	no es poden determinar

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 3.44) mostra el senyal corresponent als 5 protons aromàtics com un multiplet centrat a 7.36-7.44. A 1.61 apareix un doblet que integra 3 i s'assigna als protons del metil terminal. A 3.84 s'observa el senyal, en forma de quadruplet, que correspon al protó unit al carboni que sustenta l'àcid carboxílic.

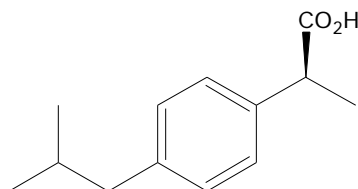
Figura 3.44: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-fenilpropanoic.Figura 3.45: Espectre de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-fenilpropanoic.

Taula 3.24: Dades de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-fenilpropanoic.

carboni	C <sup>a</sup>	C <sup>b</sup>	C <sup>c</sup>	C <sup>d</sup>	C <sup>e</sup> , C <sup>f</sup>	C <sup>g</sup> , C <sup>h</sup>	C <sup>i</sup>
$\delta$ [ppm]	17.9	45.3	181.2	139.7	128.6	127.3	127.5

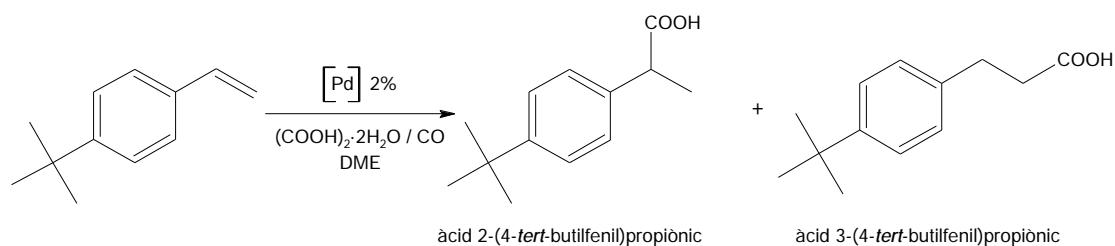
### 3.2.2 Hidrocarboxilació de *p*-*tert*-butilestirè (S2).

Els resultats força positius obtinguts en regioselectivitat dels complexos 1 i 2 quan s'utilitza estirè, fa que es continui l'avaluació d'aquests catalitzadors amb un segon vinilarè, en aquest cas el *p*-*tert*-butilestirè. Aquesta olefina presenta un particular interès degut a que l'àcid carboxílic derivat d'ella mostra una gran semblança estructural amb un agent antiinflamatori no estereoidal de gran consum, l'ibuprofen. L'única diferència amb l'olefina assajada és el grup *tert*-butílic, que en el cas del fàrmac és un grup *iso*-butílic. Es decideix fer els assaigs catalítics amb aquesta olefina donat que el seu preu és més baix i, en cas d'obtenir bons resultats de conversió, regio i enantioselectivitat, es provaria l'obtenció directa del fàrmac.



S-Ibuprofen

La reacció que té lloc en aquest cas és la següent:



S'han realitzat una sèrie d'experiments amb el sistema catalític **A**, utilitzant els complexos **1** i **2** com a precursors, i també amb el sistema **B**, amb una relació  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2] / \text{PPh}_3$  d'1, descrits a les Taules 4.1 i 4.2.

S'observa en tots els casos que la quimioselectivitat és >99% i s'obtenen uns valors de regioselectivitat vers l'isòmer ramificat extraordinaris, els més alts observats fins ara en aquest treball (Taula 3.25). Per altra banda, amb aquest substrat s'assoleixen conversions de fins al 80% (la més alta de tots els vinilarens assajats) i amb una regioselectivitat del 95%, i amb conversions una mica menors (62%) s'arriba a una regioselectivitat del 99%, utilitzant el complex **2** com a catalitzador. Hi ha una dependència de l'activitat amb els lligands aminotiolat, fet que recolza la persistència del lligand a l'esfera de coordinació del pal·ladi.

Altre cop, els assaigs fets amb el sistema **B** mostren una millora en la conversió però un disminució important a la regioselectivitat respecte als realitzats amb el sistema **A**. Aquesta diferència al valor de la regioselectivitat ens indica que el sistema catalític **A**, fent servir el precursor **1** ó **2**, és distint d'un simple sistema clàssic amb una  $\text{PPh}_3$  i que, per tant, el lligand aminotiol juga un paper important a la catàlisi.

Taula 3.25: Hidrocarboxilació de 4-*tert*-butilestirè.

S. Cat. <sup>†</sup>	Precursor	Temperatura (°C)			
		60	80	100	120
<b>B</b>	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$		37 : 90(89)	38 : 86(85)	
<b>A</b>	<b>1</b>	39 : 18(>99)	40 : 46(98)	41 : 19(98)	42 : 15(99)
<b>A</b>	<b>2</b>	43 : 62(99)	44 : 80(95)	45 : 60(95)	46 : 39(92)

Format:  $xx : cc(rr) = \text{entrada} : \text{conversió}^a(\text{regioselectivitat})^b$ .

<sup>a</sup> Percentatge d'olefina convertida a àcid respecte la quantitat inicial. <sup>b</sup> Percentatge d'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc respecte a la quantitat total d'àcid format. En tots els casos la quimioselectivitat és >99%.

<sup>†</sup> La relació molar  $\text{PPh}_3 / \text{metall}$  és igual a 1 en tots els casos. Quan s'utilitza el sistema **A** la fosfina està inclosa al complex.

Condicions de reacció: 2.0 mmol de 4-*tert*-butilestirè, 0.04 mmol de precursor (Pd), 2.5 mmol d'àcid oxàlic dihidratat, 10 mL de DME,  $\text{P}(\text{CO})=30\text{bar}$ ,  $t = 24 \text{ h}$ .

Malauradament, tot i els excel·lents resultats de regioselectivitat obtinguts, les mesures d'enantioselectivitat indiquen que ens trobem davant d'una mescla racèmica de l'isòmer ramificat. En aquests experiments també s'observa la

reducció del pal·ladi i, per tant, la descomposició del complex en ambdós casos (1 i 2). De manera que el sistema catalític es comporta d'igual forma que als experiments ja vistos amb d'altres vinilarens.

### 3.2.2.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc.

Seguint el procediment explicat al capítol d'experimental, s'aïlla l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc, en forma d'un sòlid blanc, a partir de les solucions d'hydrocarboxilació que mostren una conversió suficient per a que l'aïllament sigui eficaç. D'igual manera que quan es tractaven les solucions de catàlisi dels altres

substrats, en tots els casos en que s'ha dut a terme l'aïllament, l'alt valor de la selectivitat ha permès que es pogués obtenir l'isòmer ramificat pur.

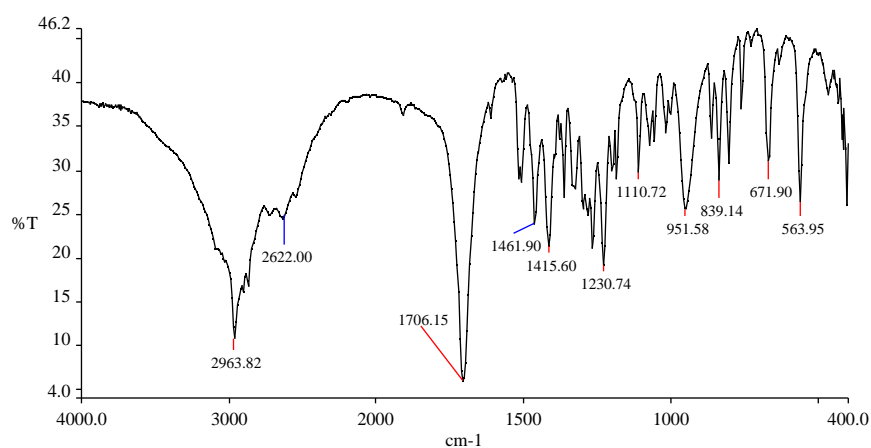


Figura 3.46: Espectre IR (KBr) de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc.

Es realitza la caracterització per RMN, IR (Figura 3.46), anàlisi elemental i espectroscòpia de masses (vegeu Experimental) de l'àcid aïllat.

Taula 3.26: Dades de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc.

nucli	$\delta$ [ppm]	multiplicitat	constants d'acoblament [Hz]
$\text{H}^a$ ( $\text{CH}_3$ )	1.50	d	$J_{a-b} = 7.0$
$\text{H}^b$ ( $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})$ )	3.71	q	$J_{a-b}$
$\text{H}^c$ ( $^t\text{Bu}$ )	1.30	s	
$\text{H}_{\text{arom}}^{\text{de}}$	7.24	dd	$^3J_{d-f} = 6.4 = ^3J_{e-g}$ , $^4J_{d-e} = 2.0$
$\text{H}_{\text{arom}}^{\text{fg}}$	7.35	dd	$^3J_{f-d} = 6.4 = ^3J_{g-e}$ , $^4J_{f-g} = 2.0$

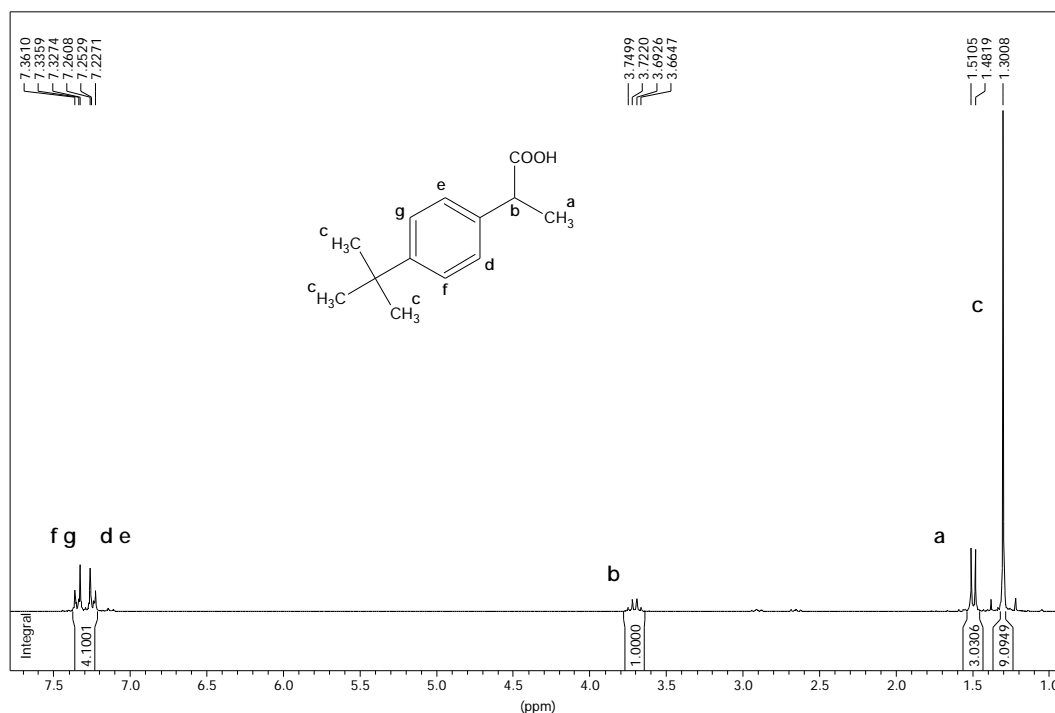


Figura 3.47: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc.

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 3.47) mostra el senyal corresponent als 4 protons aromàtics com dos dobles dobles centrats a 7.35 i 7.24. A 1.50 apareix un doblet que integra 3 i s'assigna als protons del metil terminal. A 3.71 s'observa el senyal, en forma de quadruplet, que correspon al protó unit al carboni que sustenta l'àcid carboxílic. Finalment, a 1.30 apareix un singlet que correspon als metils del grup *tert*-butílic.

Taula 3.27: Dades de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc.

carboni	$\text{C}^a$	$\text{C}^b$	$\text{C}^c$	$\text{C}^d$	$\text{C}^e$	$\text{C}^f$	$\text{C}^g$	$\text{C}^h$	$\text{C}^i$	$\text{C}^j$	$\text{C}^k$
$\delta$ [ppm]	181.0	45.0	18.0	136.6	127.2	125.6	150.2	34.4	31.3		

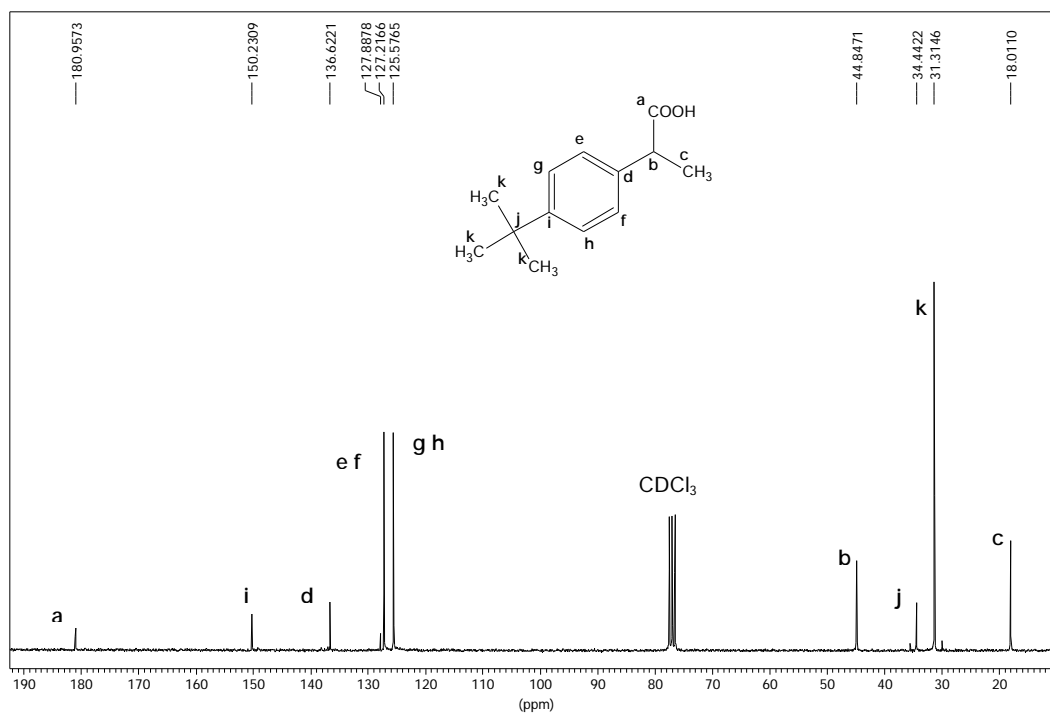
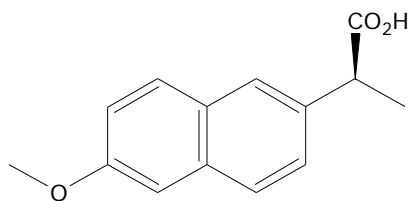


Figura 3.48: Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc.

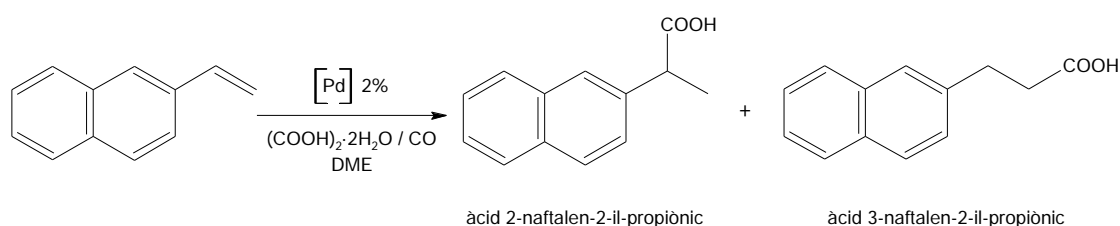
### 3.2.3 Hidrocarboxilació de 2-vinilnaftalè (S3).

Veient els bons resultats obtinguts en regioselectivitat dels complexos 1 i 2 quan s'utilitzava estirè i 4-*tert*-butilestirè, es continua l'avaluació d'aquests catalitzadors amb un altre vinil·larè, el 2-vinilnaftalè. Aquest substrat presenta un particular interès degut a la seva gran semblança estructural amb el 2-vinil-*p*-metoxinaftalè, olefina precursora d'un agent antiinflamatori no esteroïdal de gran consum, el Naproxen. Es procedeix fer els assaigs catalítics amb l'olefina sense substituir donat que el 2-vinil *p*-metoxinaftalè no és comercial i, en cas d'obtenir bons resultats de conversió, regio i enantioselectivitat, es provaria l'obtenció directa del fàrmac.



S-Naproxen

La reacció que té lloc en aquest cas és la següent:



àcid 2-naftalen-2-il-propioníc

àcid 3-naftalen-2-il-propioníc

S'han realitzat una sèrie d'experiments amb el sistema catalític **A**, utilitzant els complexos **1** i **2** com a precursors, i també amb el sistema **B**, amb una relació  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2] / \text{PPh}_3$  unitària, descrits a les Taules 4.1 i 4.2.

S'observa en tots els casos que la quimioselectivitat és  $>99\%$  i s'obtenen uns valors de regioselectivitat vers l'isòmer ramificat força alts (Taula 3.28). Tot i això, tant la conversió com la selectivitat pateixen un lleuger descens respecte als valors obtinguts per l'estirè.

Quan es realitzen experiments de 2h s'obtenen conversions molt baixes, que augmenten amb la temperatura. Per altra banda, passades 24h s'assoleixen conversions de 62% mantenint una regioselectivitat del 97%, utilitzant el complex **2** com a catalitzador. Altre cop, els assaigs fets amb  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2] / \text{PPh}_3$  mostren una millora en la conversió però un disminució a la selectivitat respecte als realitzats amb els complexos **1** i **2**, la qual cosa continua mostrant una dependència respecte al lligand aminotiolat. En aquesta línia, a la Taula 3.28 també es pot observar que l'activitat depèn del lligand tiolat, doncs les conversions són diferents pels complexos **1** i **2**.



Taula 3.28: Hidrocarboxilació de 2-vinilnaftalè.

S. Cat. <sup>†</sup>	Precursor	temps(h)	Temperatura (°C)			
			60	80	100	120
B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	24		27 : 83(90)	28 : 86(87)	
A	2	2	23 : 0.1(-)	24 : 4(90)	25 : 6(86)	26 : 6(85)
A	2	24	33 : 30(94)	34 : 62(97)	35 : 63(92)	36 : 30(90)
A	1	24	29 : 14(97)	30 : 45(94)	31 : 34(96)	32 : 12(93)

Format: *xx* : *cc*(*rr*) = *entrada* : *conversió*<sup>a</sup>(regioselectivitat)<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Percentatge d'olefina convertida a àcid respecte la quantitat inicial. <sup>b</sup> Percentatge d'àcid 2-naftalen-2-il-propionic respecte a la quantitat total d'àcid format. En tots els casos la quimioselectivitat és >99%.

<sup>†</sup> La relació molar PPh<sub>3</sub> / metall és igual a 1 en tots els casos. Quan s'utilitza el sistema A la fosfina està inclosa al complex.

Condicions de reacció: 2.0 mmol de 2-vinilnaftalè, 0.04 mmol de precursor (Pd), 2.5 mmol d'àcid oxàlic dihidratat, 10 mL de DME, P(CO)=30bar.

En aquests experiments també s'observa la reducció del pal·ladi i, per tant, la descomposició del complex en ambdós casos (1 i 2). Les mesures d'enantioselectivitat indiquen, com al cas anterior, que ens trobem davant d'una mescla racèmica de l'isòmer ramificat. De manera que el sistema catalític es comporta d'igual forma que als experiments amb estirè ja vistos.

### 3.2.3.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-naftalen-2-il-propionic.

Seguint el procediment explicat al capítol d'experimental, s'aïlla l'àcid 2-

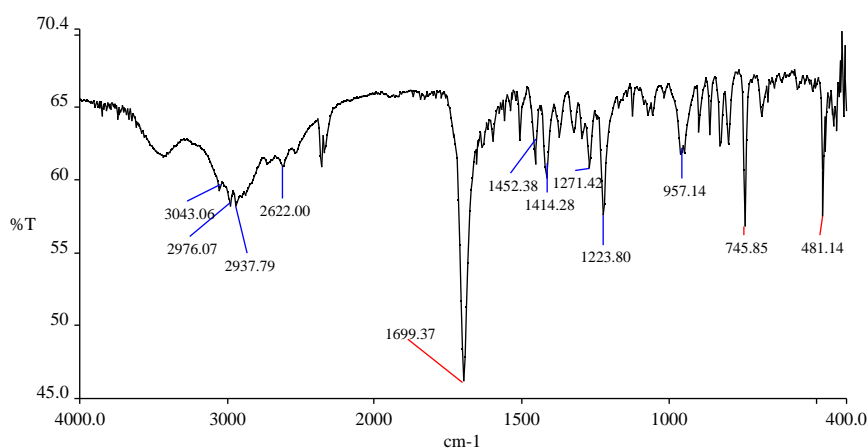


Figura 3.49: Espectre IR (KBr) de l'àcid 2-naftalen-2-il-propionic.

naftalen-2-il-propionic, en forma d'un sòlid blanc, a partir de les solucions d'hidrocarboxilació que mostren una conversió suficient per a que l'aïllament

sigui eficaç. D'igual manera que quan es tractaven les solucions de catalisi d'estirè, en tots els casos en que s'ha dut a terme l'aïllament, l'alt valor de la selectivitat ha permès que es pogués obtenir l'isòmer ramificat pur.

Es realitza la caracterització per RMN, IR (Figura 3.49), anàlisi elemental i espectroscòpia de masses (vegeu Experimental) de l'àcid aïllat.

Taula 3.29: Dades de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-naftalen-2-il-propioníc.

nucli	$\delta$ [ppm]	multiplicitat	constants d'acoblament [Hz]
$\text{H}^{\text{a}}$ ( $\text{CH}_3$ )	1.60	d	$J_{\text{a-b}} = 7.15$
$\text{H}^{\text{b}}$ ( $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})$ )	3.90	q	$J_{\text{a-b}}$
$\text{H}_{\text{arom}}^{\text{fhi}}$	7.42-7.52	m	no es poden determinar
$\text{H}_{\text{arom}}^{\text{cdeg}}$	7.75-7.80	m	no es poden determinar

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 3.50) mostra el senyal corresponent als 7 protons aromàtics com dos multiplet compresos entre 7.42-7.80. A 1.60 apareix un doblet que integra 3 i s'assigna als protons del metil terminal. A 3.90 s'observa el senyal, en forma de quadruplet, que correspon al protó unit al carboni que sustenta l'àcid carboxílic.

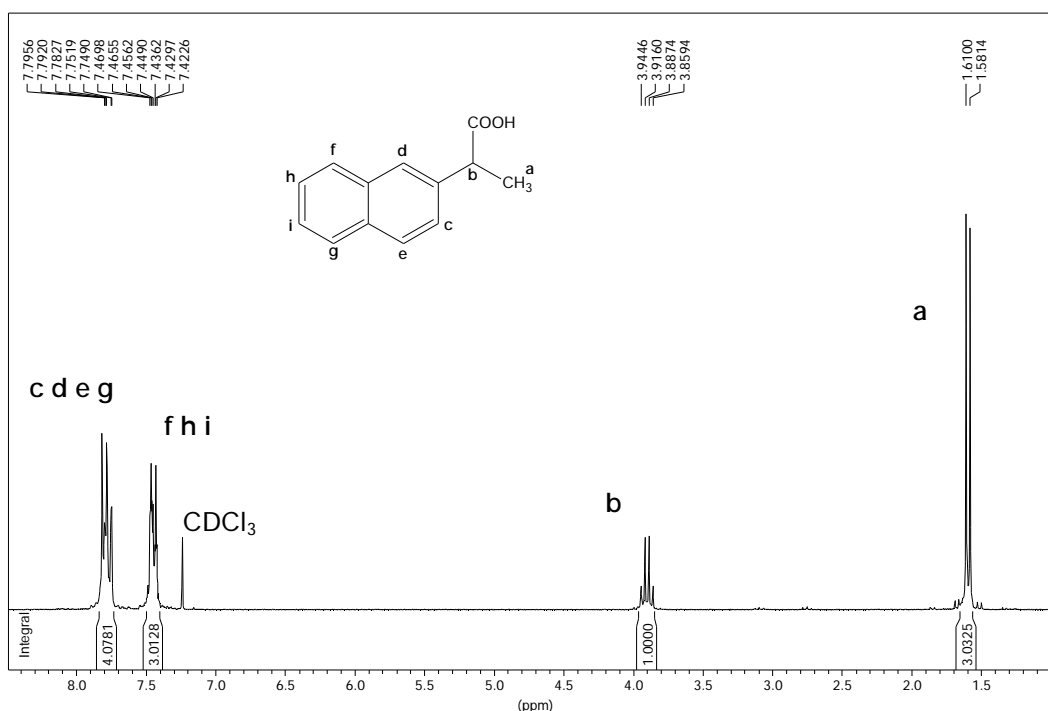


Figura 3.50: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-naftalen-2-il-propioníc.

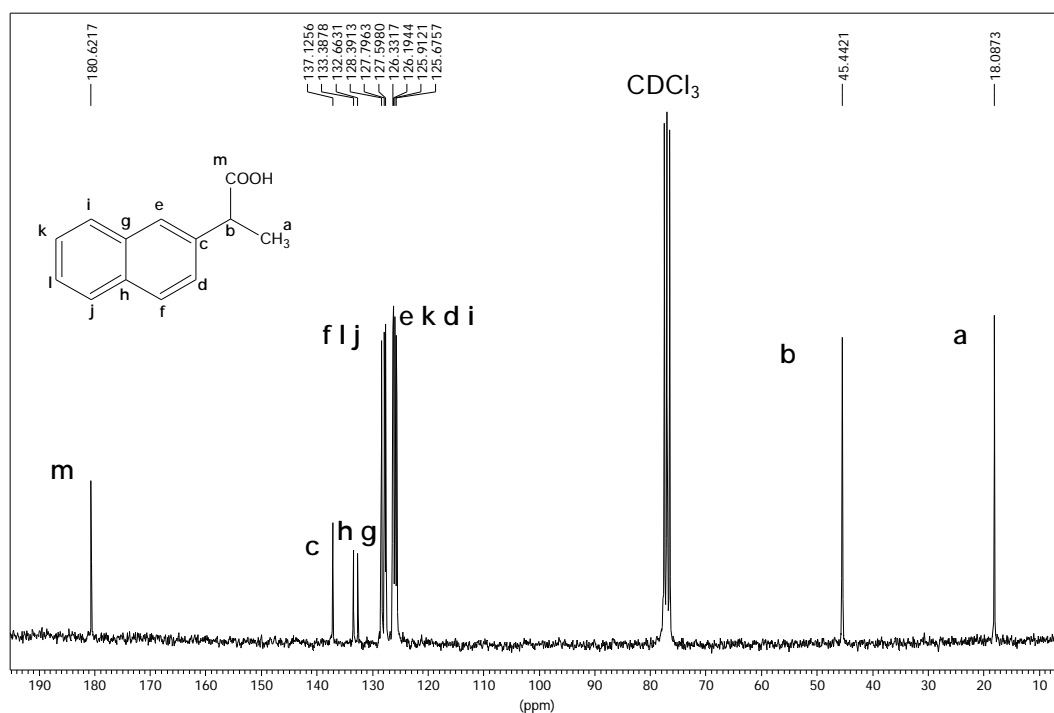


Figura 3.51: Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-naftalen-2-il-propionic.

Taula 3.30: Dades de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-naftalen-2-il-propionic.

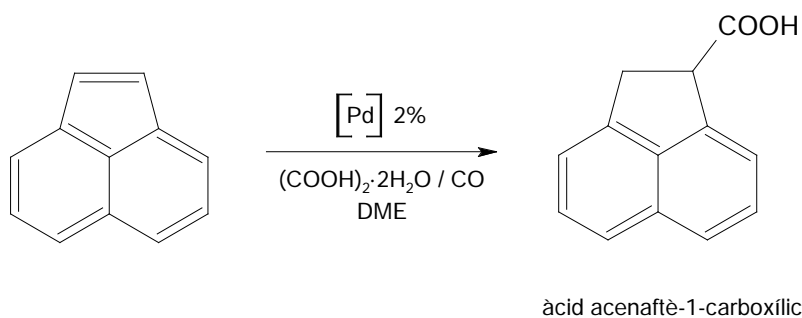
carboni	C <sup>a</sup>	C <sup>b</sup>	C <sup>c</sup>	C <sup>d</sup>	C <sup>e</sup>	C <sup>f</sup>	C <sup>g</sup>	C <sup>h</sup>	C <sup>i</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>k</sup>	C <sup>l</sup>	C <sup>m</sup>
$\delta$ [ppm]	18.1	45.4	137.2	126.2	127.6	129.9	132.7	133.4	125.7	127.8	126.3	128.4	180.6

### 3.2.4 Hidrocarboxilació d'acenaftilè (S6).

Un cop comprovada la idoneïtat dels sistemes catalítics **A** i **B** mitjançant la hidrocarboxilació de tres substrats vinilarens (estirè, 2-vinilnaftalè i 4-*tert*-butilestirè) la qual ha permès obtenir alts valors de conversió i selectivitat, es passa a avaluar el comportament de l'esmentat sistema catalític emprant com a substrat l'acenaftilè. Aquesta olefina no presenta problemes de selectivitat, donat que no existeix la possibilitat de formació dels isòmers lineal i ramificat, però es tracta d'una olefina disubstituïda i, per tant, es preveu que presenti problemes d'activitat.

Tal i com s'exposà a la introducció, la síntesi de l'àcid acenaftè-1-carboxílic mitjançant la hidrocarboxilació catalítica en un sol pas, és un objectiu d'interès pràctic, doncs haurà de constituir la millor síntesi d'aquesta molècula amb propietats biològiques. A banda del treball realitzat al nostre grup de recerca, no hi ha cap estudi de carbonilació amb pal·ladi amb aquesta olefina.

La reacció estudiada és la següent:



S'han realitzat una sèrie d'experiments amb el sistema catalític **A**, utilitzant els complexos **1** i **2** com a precursors, i també amb el sistema **B**, amb els precursors  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2] / \text{PPh}_3$  i  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2] / \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5\text{-4-F})_3$  amb una relació d'1, 2, 3 i 4, descrits anteriorment a les Taules 4.1 i 4.2. Donat que és un substrat força desconegut per aquest tipus de reaccions catalítiques, es creu interessant fer un estudi més exhaustiu que el realitzat en els altres substrats (més estudiats) amb els sistemes simples metall / fosfina. Per aquest motiu, a

més de l'assaig amb trifenilfosfina, també és prova una fosfina electrònicament diferent, la tri(*p*-fluorofenil)fosfina, la qual ha permès obtenir bons resultats en diversos experiments duts a terme per altres membres del grup d'investigació.

Els resultats d'aquesta avaluació es mostren a la Taula 3.31. Com es pot veure, a tots els experiments s'ha obtingut l'àcid esperat; ara bé, també s'ha format, de forma inesperada donat el volum d'aquesta olefina, un polímer de l'acenaftilè. La reacció catalítica dóna aquests dos productes exclusivament, ja que no s'ha observat un increment en el contingut d'acenaftè (component saturat que acompanya sempre l'acenaftilè tècnic) ni s'ha detectat cap altre producte per cromatografia de gasos ni tampoc durant els aïllaments dels àcids.

Cal esmentar que el polímer no s'observa a la cromatografia de gasos doncs és massa pesant i queda retingut a l'injector, sinó que s'ha determinat pel càlcul de conversió d'olefina respecte al patró intern. A més, aquest polímer ha estat obtingut i caracteritzat en el procés d'aïllament i purificació de l'àcid per altres membres del grup de recerca. Aquesta caracterització ha permès descobrir una diferència significativa i a l'hora sorprenent si tenim en conte la lleugera diferència entre les dues fosfines, és el fet que la trifenilfosfina condueix a la formació d'un polímer de l'acenaftilè com a producte de reacció secundari, mentre que la tri(4-fluorofenil)fosfina dóna lloc a la formació d'un polímer que incorpora grups CO (Figura 3.52).

En primer lloc cal dir que als experiments amb el sistema simple fosfina/metall s'observa reducció del metall quan  $P/Pd = 1$ . En passar a una relació de 2 apareix la reducció d'una part tan sols del pal·ladi inicial i, finalment, amb les altres proporcions el metall es manté íntegrament en solució. Això ens indica que el número de fosfines és determinant a l'hora d'estabilitzar el complex de pal·ladi en les condicions de reacció i, sembla ser, que el número ideal és de 3 ó 4. Aquest fet, però, està en competència amb l'activitat del catalitzador donat que una excessiva estabilització del complex implica que no existeixin forats de coordinació que permetin l'entrada del substrat i, per tant, s'obtinguin valors baixos de conversió.

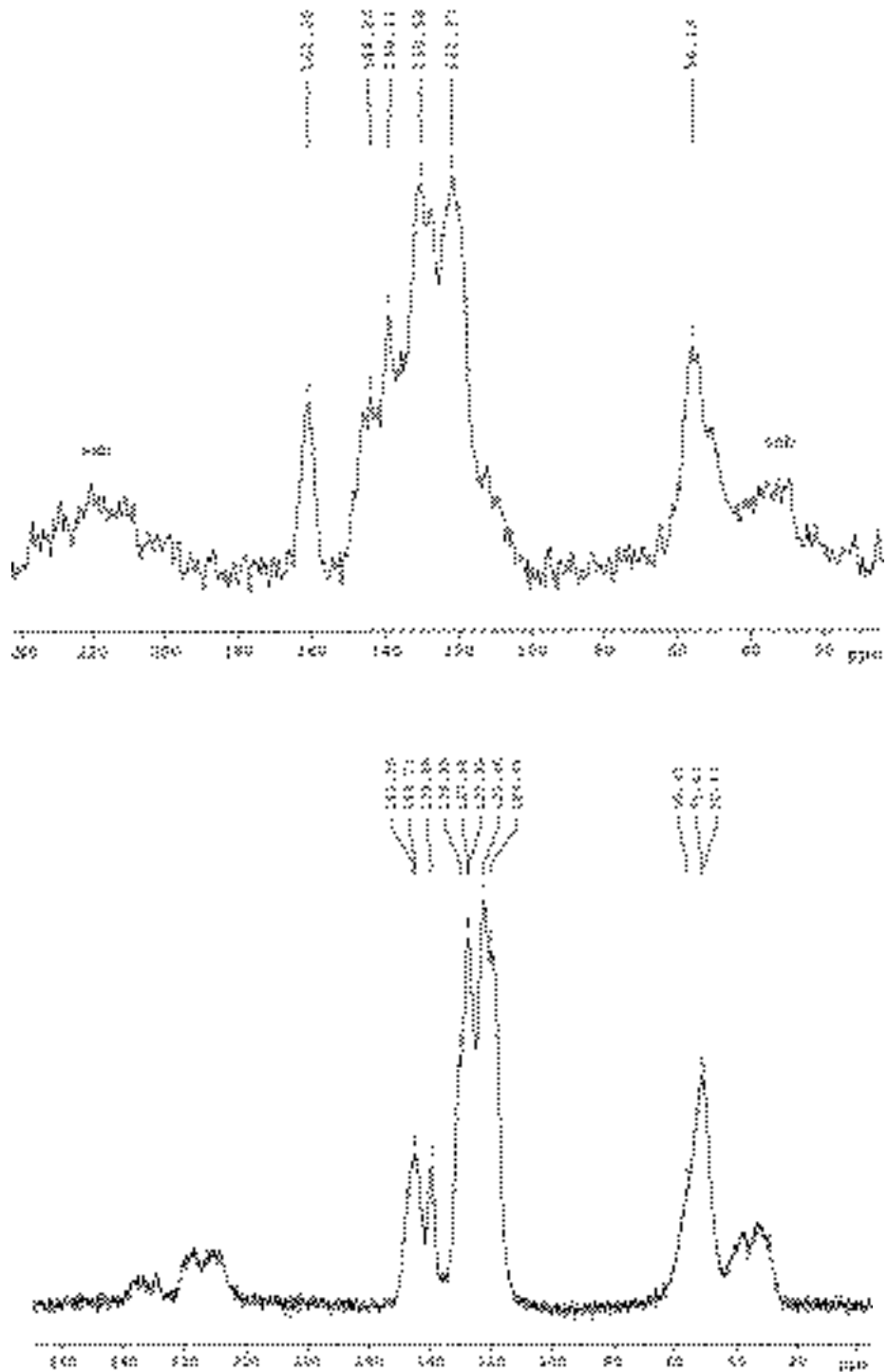


Figura 3.52: Espectres de RMN en estat sòlid (CP/MAS 9 KHz) del co-polímer d'acenaftilè i CO (a dalt) i del poliadenaftilè (a baix).

Taula 3.31: Hidrocarboxilació d'acenaftilè.

S. Cat. <sup>†</sup>	Precursor	Temp.(°C)	n = L <sup>x</sup> /Pd			
			1	2	3	4
B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> + nL <sup>H</sup>	80	47 : 60/11	51 : 81/15	55 : 60/27	59 : 35/40
B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> + nL <sup>H</sup>	100	48 : 45/18	52 : 76/14	56 : 66/25	60 : 42/47
B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> + nL <sup>F</sup>	80	49 : 41/30	53 : 56/25	57 : 65/17	61 : 26/20
B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> + nL <sup>F</sup>	100	50 : 35/20	54 : 41/42	58 : 37/49	62 : 25/22
A	2	80	65 : 50/10			
A	2	100	66 : 32/15			
A	1	80	63 : 21/12			
A	1	100	64 : 41/22			

Format: *xx* : *cc/pp* = *entrada* : conversió àcid<sup>a</sup>/ conversió polímer<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Percentatge d'olefina convertida a àcid respecte la quantitat inicial. <sup>b</sup> Percentatge d'olefina convertida a polímer respecte a la quantitat inicial. En tots els casos la quimioselectivitat és >99%.

Quan s'utilitza el sistema **A** la fosfina està inclosa al complex.

<sup>†</sup> Condicions de reacció: 2.0 mmol d'acenaftilè, 0.04 mmol de precursor, 2.5 mmol d'àcid oxàlic dihidratat, 10 mL de DME, P(CO)=30bar, t=24h.

En relació amb aquest fet, s'observa un descens generalitzat de la conversió en àcid als experiments on la proporció fosfina/metall és de 4. En els casos on s'utilitzen els catalitzadors 1 i 2 es produeix la descomposició dels complexos, com s'ha anat produint en tots els substrats assajats fins al moment, i les mesures d'enantioselectivitat als experiments amb els complex quiral mostren una mescla racèmica de l'àcid.

A la hidrocarboxilació d'acenaftilè es presenta un problema inesperat de quimioselectivitat donat que es formen dos productes diferents a la reacció catalítica, l'àcid, el producte esperat a la hidrocarboxilació, i un polímer d'acenaftilè. La formació de tant polímer no és habitual en condicions d'hidrocarboxilació, sinó que sol ser comú en altres reaccions com la hidroesterificació. Per altra banda, en presència d'altres relacions L/Pd s'acostuma a minimitzar la polimerització, fet que no s'observa en aquest cas (entrada 60), ja que amb relacions L/Pd = 4 s'observa un valor de polimerització de gairebé el 50% i superior a la formació d'àcid. Tenint en compte la polimerització, els

resultats catalítics s'han de jutjar no només en termes de conversió a àcid acenaftè-1-carboxílic (el producte d'interès en el nostre cas) sinó en termes de minimitzar la formació de polímer. Sembla ser que la polimerització està moderadament influenciada per l'augment de la temperatura, així, en general, a mesura que augmenta la temperatura augmenta la reacció de polimerització, obtenint-se, en proporció, menys polímer a 80 que a 100°C. El valor més alt de polimerització, 49%, s'obté quan es fa servir una relació de tri(*p*-fluorofenil)fosfina/pal·ladi de 3 a 100°C. D'altra banda, en els casos en que el % de polímer augmenta, el % d'àcid disminueix, fet que ens indica que la reacció de polimerització no és una reacció totalment independent sinó que constitueix una reacció competitiva amb la d'hidrocarboxilació.

En conjunt destaca el valor obtingut utilitzant trifenilfosfina/pal·ladi amb relació 2 a 80°C que és d'un 81% de conversió en àcid i tan sols una polimerització del 15%.

El sistema catalític **A** utilitzant el complex **2** mostra una activitat equiparable a la que s'observa pel sistema **B** amb trifenilfosfina/pal·ladi en relació 1, tant en el que es refereix a l'activitat com a la polimerització. Per altra banda, el complex **1**, presenta menor conversió, seguint la tendència vista fins ara davant dels altres substrats, i és més actiu a 100°C, a l'invers que **2**.

Així doncs, l'avaluació dels sistemes **A** i **B** a la hidrocarboxilació catalítica d'acenaftilè ens permet afirmar que ens trobem davant d'uns sistemes catalítics aproximadament igual d'actius que en el cas dels vinilarens estudiats (estirè, 2-vinilnaftalè i 4-*tert*-butilestirè). Això vol dir, prou actiu com per obtenir uns rendiments d'àcid acenaftè-1-carboxílic similars als de les síntesis descrites a la bibliografia, de com a mínim tres passos, però en un sol pas.

#### 3.2.4.1 Aïllament i caracterització de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.

Seguint el procediment explicat al capítol d'experimental, s'aïlla l'àcid acenaftè-1-carboxílic, en forma d'un sòlid blanc, a partir de les solucions d'hidrocarboxilació que mostren una conversió suficient per a que l'aïllament sigui eficaç. En tots els casos el rendiment d'aïllament és molt alt, al voltant del 80-90% de tot l'àcid format s'aconsegueix aïllar de forma pura.



Es realitza la caracterització per RMN, IR (Figura 3.53), anàlisi elemental i espectroscòpia de masses (vegeu Experimental) de l'àcid aïllat i, en aquest cas, s'aconsegueix resoldre l'estructura de raigs-X d'un monocristall de l'àcid.

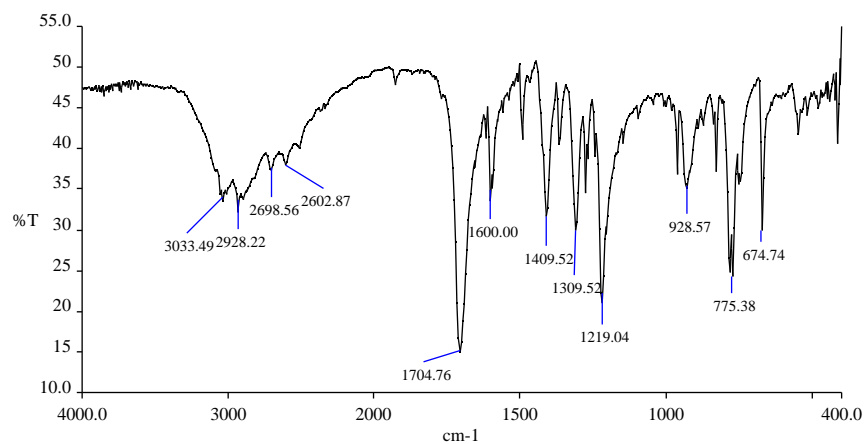


Figura 3.53: Espectre IR (KBr) de l'àcid acenafè-1-carboxílic.

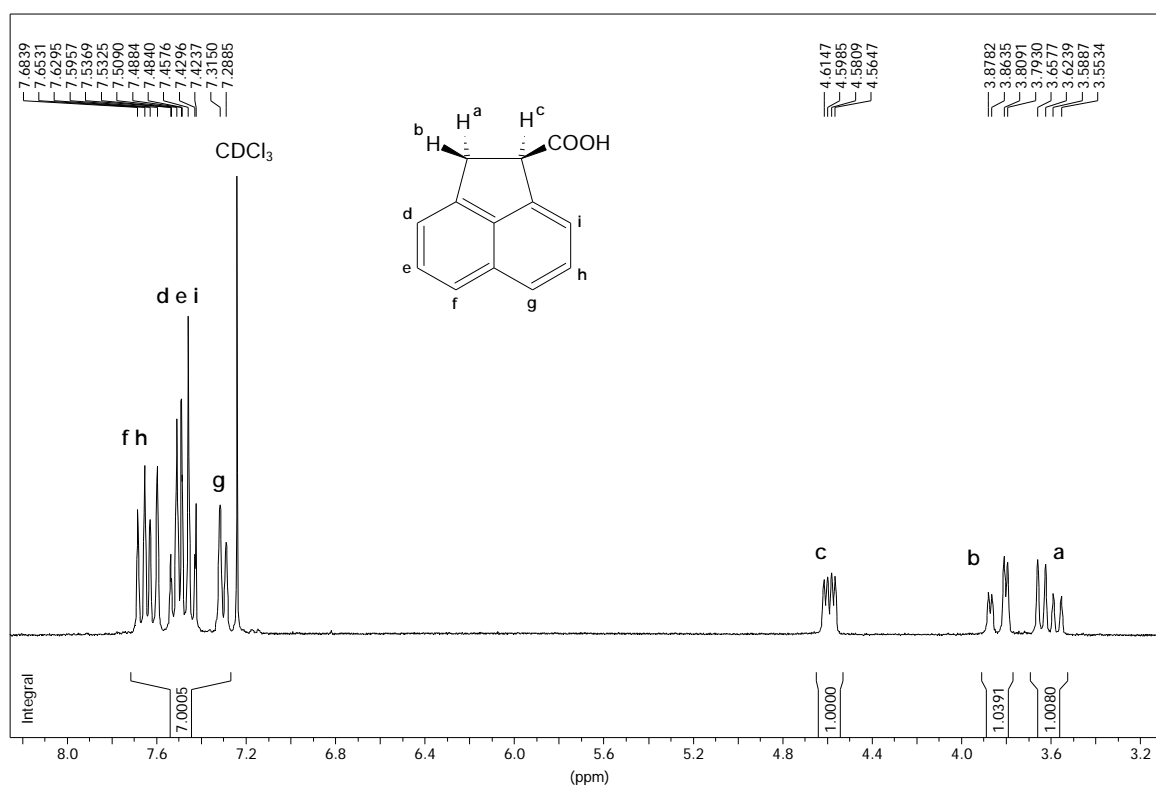
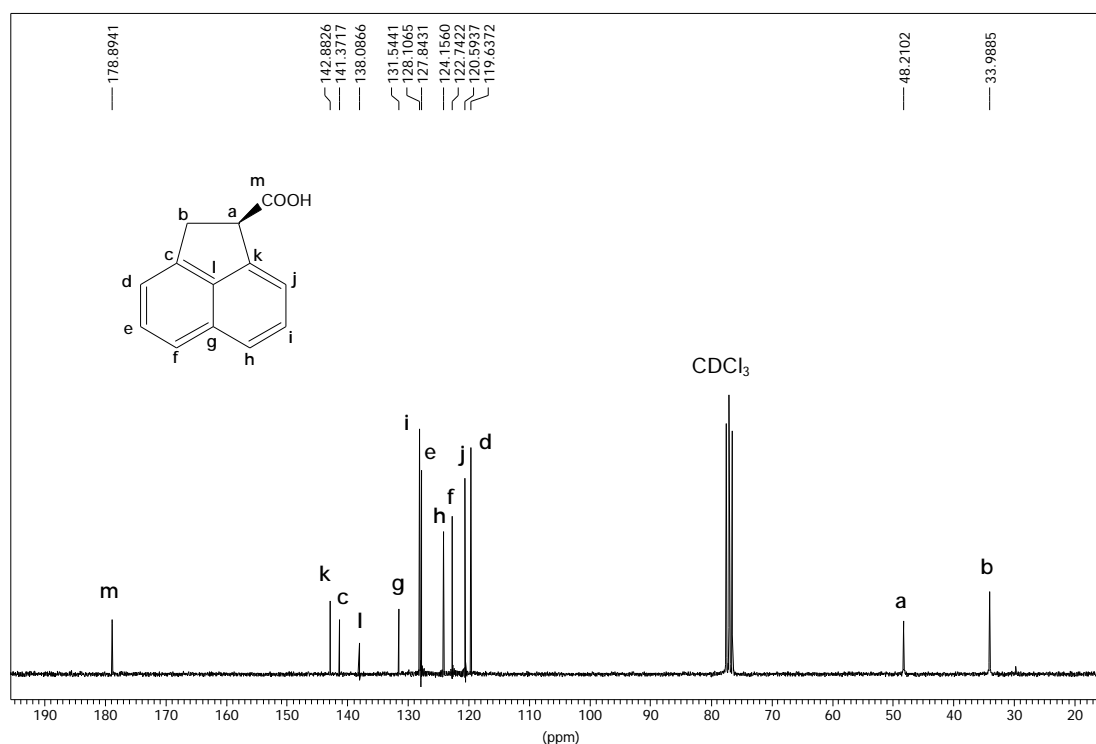


Figura 3.54: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid acenafè-1-carboxílic.

Taula 3.32: Dades de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.

nucli	$\delta$ [ppm]	multiplicitat	constants d'acoblament [Hz]
$\text{H}^a$ ( $\underline{\text{HCH}}$ )	3.63	dd	$^2J_{a-b} = 17.5$ , $^3J_{a-c} = 8.7$
$\text{H}^b$ ( $\text{HCH}$ )	3.85	dd	$^2J_{a-b}$ , $^3J_{b-c} = 3.7$
$\text{H}^c$ ( $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})$ )	4.60	dd	$^3J_{a-c}$ , $^3J_{b-c}$
$\text{H}_{\text{arom}}^g$	7.30	m	no es poden determinar
$\text{H}_{\text{arom}}^{\text{dei}}$	7.48	m	no es poden determinar
$\text{H}_{\text{arom}}^{\text{fh}}$	7.64	m	no es poden determinar

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 3.54) mostra el senyal corresponent als 6 protons aromàtics com un senyal centrat a 7.2-7.8. A 3.62 apareix un doblet, senyal que degut a que presenta uns valors de constants d'acoblament més elevats (Taula 3.32) s'assigna al protó en posició relativa *trans* respecte l'àcid carboxílic. A 3.85, s'observa el senyal (en forma també de doblet) del protó en posició relativa *cis* respecte el grup àcid, i per últim, un altre doblet a 4.60 que correspon al protó unit al carboni que sustenta l'àcid carboxílic.

Figura 3.55: Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.

Taula 3.33: Dades de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.

carboni	C <sup>a</sup>	C <sup>b</sup>	C <sup>c</sup>	C <sup>d</sup>	C <sup>e</sup>	C <sup>f</sup>	C <sup>g</sup>	C <sup>h</sup>	C <sup>i</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>k</sup>	C <sup>l</sup>	C <sup>m</sup>
δ [ppm]	48.2	34.0	141.4	119.6	127.8	122.7	131.5	124.1	128.1	120.6	142.9	138.1	178.9

### 3.2.4.2 Estructura cristal·lina de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.

Per evaporació de solucions de l'àcid acenaftè-1-carboxílic en cloroform, s'obtenen cristalls incoloros que constitueixen una mostra cristal·lina homogènia en aparença. Un d'aquests cristalls va ser escollit pel seu anàlisi per difracció de raigs-X, amb el propòsit de determinar l'estructura d'aquest àcid a l'estat sòlid.

Les dades cristal·logràfiques i de resolució i afinament de les estructures de l'àcid acenaftè-1-carboxílic es resumeixen a la Taula 3.34.

Taula 3.34: Dades cristal·logràfiques, de resolució i afinament de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.

Fórmula empírica	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$
Pes molecular	198.21
Sistema cristal·lí	Triclínic
Color i dimensions (mm)	Incolor, 0.58x0.58x0.18
Grup espacial, Z	P (-1) , 2
Temperatura (K)	293
a (Å)	7.903(2)
b (Å)	8.197(1)
c (Å)	8.395(2)
(°)	94.33(1)
(°)	115.85(2)
(°)	90.95(1)
V (Å <sup>3</sup> )	487.28(18)
D (calc., Mg/m <sup>3</sup> )	1.351
(Å, MoK $\alpha$ , monoc. grafit)	0.71069
$\mu$ (cm <sup>-1</sup> , coef. d'absorció, calc.)	0.091
Reflexions obs. (I > 2 (I))	1480
Reflexions mesurades	1729
Num. paràmetres refinats	141
R(F) per reflexions I > 2 (I)	0.0404
Rw(F <sup>2</sup> ) per ref. mesurades	0.1173

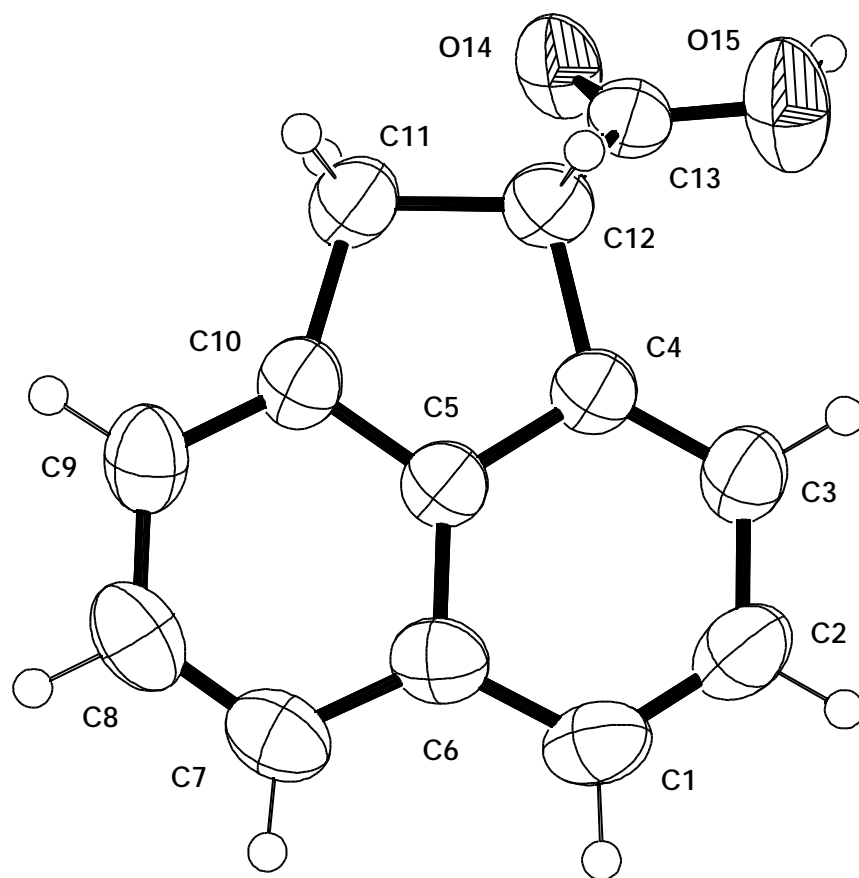


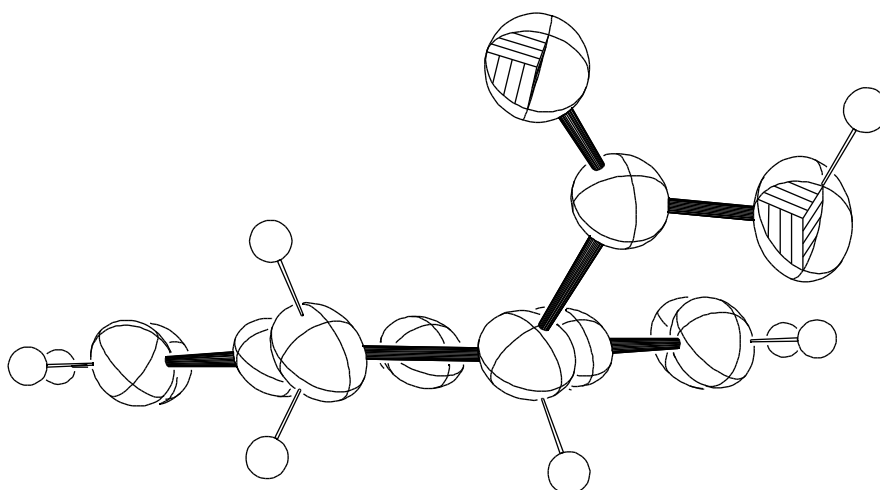
Figura 3.56: Diagrama ORTEP de l'estructura de l'àcid acenaftè-1-carboxílic, determinada per difracció de raigs X. S'inclou l'etiqueta per identificar tots els àtoms pesants.

Taula 3.35: Selecció de distàncies d'enllaç de l'àcid acenaftè-1-carboxílic (en Angstrom).

Àtoms	Distàncies (Å)	Àtoms	Distàncies (Å)
C1-C2	1.364(2)	C7-C8	1.366(3)
C1-C6	1.416(2)	C8-C9	1.414(3)
C2-C3	1.413(2)	C9-C10	1.368(2)
C3-C4	1.366(2)	C10-C11	1.506(2)
C4-C5	1.401(2)	C11-C12	1.550(2)
C4-C12	1.530(2)	C12-C13	1.510(2)
C5-C10	1.405(2)	C13-O14	1.2082(18)
C5-C6	1.406(2)	C13-O15	1.3006(18)
C6-C7	1.414(2)		

Taula 3.36: Selecció d'angles d'enllaç de l'àcid acenaftè-1-carboxílic (en graus).

Àtoms	Angles d'enllaç(°)	Àtoms	Angles d'enllaç(°)
C2-C1-C6	120.24(15)	C7-C8-C9	122.46(16)
C1-C2-C3	122.75(16)	C10-C9-C8	118.92(16)
C4-C3-C2	118.33(15)	C9-C10-C5	118.67(15)
C3-C4-C5	119.30(14)	C9-C10-C11	132.82(14)
C3-C4-C12	132.77(14)	C5-C10-C11	108.50(13)
C5-C4-C12	107.89(13)	C10-C11-C12	105.39(12)
C4-C5-C10	113.24(13)	C13-C12-C4	112.31(12)
C4-C5-C6	123.33(14)	C13-C12-C11	114.33(12)
C10-C5-C6	123.43(14)	C4-C12-C11	104.77(12)
C5-C6-C7	116.32(15)	O14-C13-O15	122.68(13)
C5-C6-C1	116.04(15)	O14-C13-C12	124.16(13)
C7-C6-C1	127.63(15)	O15-C13-C12	113.14(12)
C8-C7-C6	120.19(16)		



**Figura 3.57:** Visió (ORTEP) de l'estructura de l'àcid acenaftè-1-carboxílic, determinada per difracció de raigs X, des d'una perspectiva lateral on es pot veure la planaritat dels anells aromàtics i la disposició del grup carboxilat en *cis* respecte al H veí.

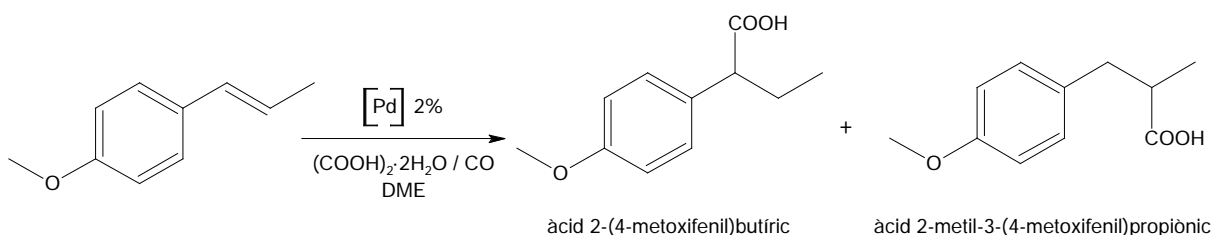
En referència a l'aplicació d'aquesta reacció d'hidrocarboxilació a la síntesi de l'àcid acenaftè-1-carboxílic podem concloure que s'aconsegueixen assolir conversions similars als rendiments descrits anteriorment a la bibliografia però amb el gran avantatge que es realitza en un sol pas, i no en quatre, estalviant temps, matèria i diners. Aquest treball ens indica que la hidrocarboxilació catalitzada pels sistemes catalítics **A** i **B** i el posterior procés d'aïllament dissenyat, poden ser un bon mètode per a obtenir aquest producte i d'altres amb dificultats sintètiques semblants. Des d'un punt de vista sintètic, els resultats han demostrat que la hidrocarboxilació catalítica constitueix el millor mètode per a la conversió directa de la font més accessible del nucli acenafthilènic (l'acenafthilè tècnic) a un producte d'interès com és l'àcid acenaftè-1-carboxílic.

### 3.2.5 Hidrocarboxilació del *trans*-anetol (S4).

Un cop comprovada la idoneïtat dels sistemes catalítics **A** i **B** mitjançant la hidrocarboxilació de tres substrats vinilarens i de l'acenaftilè, la qual ha permès obtenir alts valors de conversió i selectivitat, es passa a avaluar el comportament dels esmentats sistemes catalítics emprant com a substrat el *trans*-anetol. Aquest és particularment interessant ja que els dos regioisòmers possibles resultants de la hidrocarboxilació catalítica són ramificats, en cap cas es pot obtenir un àcid lineal, ja que és una olefina disubstituída. A més, presenta un grup metoxi a l'anell aromàtic electrodonador, que és previsible que moduli la reactivitat del substrat.

Aquest substrat no ha estat estudiat enfront les reaccions de carbonilació catalítica tot i que l'àcid resultant es mostra com un producte amb moltes possibilitats d'aplicació.<sup>22</sup> Comparativament, els estudis de la hidroformilació dels 1-propenilarens d'aquest tipus són més nombrosos.<sup>23</sup>

La reacció estudiada, en un primer terme, ha estat la següent:



Així, anticipant que una olefina disubstituída (*trans*-anetol) seria menys reactiva que una olefina terminal (estirè), inicialment s'han fet assaigs amb fosfines de característiques electròniques lleugerament diferents a les de la PPh<sub>3</sub>.

És ben conegut que les propietats dels lligands fosfina es poden dividir en efectes estèrics i electrònics. En el nostre cas, hem escollit cinc arilfosfines amb diferents substituents en la posició 4 de l'anell aromàtic. Aquesta substitució provoca un canvi en el caràcter bàsic de la fosfina, afectant per tant l'estabilitat del complex que formen amb el metall així com la selectivitat del sistema catalític

<sup>22</sup> Chenal, T.; Cipres, I.; Jenck, J.; Kalck, P.; Peres, Y. *J. Mol. Catal.* **1993**, *78(3)*, 351.

<sup>23</sup> a) Kollar, L.; Farkas, E.; Batiu, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *115(2)*, 283. b) Frances, J.M.; Thorez, A.; Kalck, P. *Mol. Chem.* **1985**, *1(3)*, 213. c) Frances, J.M.; Thorez, A.; Kalck, P. *Nouv. J. Chim.* **1984**, *8(4)*, 213. d) Himmele, W.; Siegel, H.; Aquila, W. DE Patent, **1973**, *DE 2,219,168*.

resultant.<sup>24</sup> Una prova d'això són els resultats obtinguts dins el nostre grup de treball en la hidrocarboxilació de l'estirè, en el que s'obtenen selectivitats elevades envers l'àcid ramificat emprant un sistema catalític simple amb pal·ladi i trifenilfosfina o tri(4-fluorofenil)fosfina, mentre que emprant difosfines alquíliques s'obté majoritàriament l'isòmer lineal. Ara bé, en la sèrie de fosfines avaluades els efectes estèrics són els mateixos, atès que, a excepció de la  $P(C_6F_5)_3$ , tenen la mateixa geometria i el mateix valor de l'angle de Tolman ( $\theta = 145^\circ$ ).<sup>25</sup> D'aquesta manera es pot avaluar com afecta la variació de les característiques electròniques de la fosfina emprada en l'activitat del sistema catalític en la hidrocarboxilació de l'anetol, sense que aquesta influència es vegi "emascarada" per variacions de caràcter estèric.

S'han realitzat una sèrie d'experiments amb el sistema catalític **A**, usant els complexos **1** i **2**, i també diversos amb el sistema **B**, utilitzant  $[PdCl_2(CH_3CN)_2] / PR_3$  ( $PR_3 = PPh_3, P(p-F-C_6H_4)_3, P(p-Me-C_6H_4)_3, P(p-CF_3-C_6H_4)_3, P(C_6F_5)_3$ ) amb una relació d'1, 2 ó 4, depenent del cas, descrits a les Taules 4.1 i 4.2. Donat que és un substrat força desconegut per aquest tipus de reaccions catalítiques, es decideix fer uns quants experiments puntuals que permetin veure quin és el comportament del sistema a grans trets i, en cas d'obtenir bons resultats, es completaria l'estudi fent-lo més exhaustiu.

Els resultats d'aquesta avaluació es mostren a la Taula 3.37. Sorprenentment, els bons resultats que s'havien obtingut fins al moment amb aquests sistemes amb diversos substrats no es donen amb el *trans*-anetol. En tots els experiments s'obté una conversió molt baixa o nul·la i una regioselectivitat força mediocre en tots els casos. A més, té lloc una reacció paral·lela competitiva que és la de la isomerització *cis/trans* del substrat de partida. Així, s'obtenen valors de *cis*-anetol no gaire alts, però importants respecte als valors de conversió en àcid. Aquests valors s'acosten molt als que s'han observat com a concentracions d'equilibri de la isomerització *cis/trans* (9/91%) d'aquest substrat en presència de catalitzador homogeni de pal·ladi.<sup>26</sup>

<sup>24</sup> A.W.Verstuyft, L.W.Cary, J.H.Nelson. *Inorg. Chem.* 1975, 14, 1495.

<sup>25</sup> S.Joerg, R.S.Drago, J.Sales. *Organometallics.* 1998, 17, 589.

<sup>26</sup> Platova,A.I.; Kolomnikov,I.S.; Vol'pin,M.E.; Kheifits,L.A. *Ser. Khim.* 1975, 6, 1428.



Taula 3.37: Hidrocarboxilació de *trans*-anetol amb els sistemes catalítics A i B.

Ent.	Sist.Cat	Precursor	Fosfina	[PR <sub>3</sub> ]/[Pd] <sup>a</sup>	Temp (°C)	Àcid <sup>b</sup> (%)	Regio <sup>c</sup> (%)	Isom <sup>d</sup> (%)
67	B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	1	80	9	81	5
68	B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	2	100	7	75	6
69	B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	4	80	10	82	5
70	B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	4	100	11	68	6
71	B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	4	100	13	61	5
72	B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	4	100	8	83	6
73	B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	P(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	4	100	0	-	-
74	A	1	(PPh <sub>3</sub> ) <sup>e</sup>	(1) <sup>e</sup>	80	0	-	2
75	A	1	(PPh <sub>3</sub> )	(1)	100	0	-	1
76	A	2	(PPh <sub>3</sub> )	(1)	80	2	-	5
77	A	2	(PPh <sub>3</sub> )	(1)	100	2	-	6

<sup>a</sup>Relació molar PR<sub>3</sub> / metall. <sup>b</sup>Percentatge d'olefina convertida a àcid respecte la quantitat inicial. <sup>c</sup>Percentatge d'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric respecte a la quantitat total d'àcid format. <sup>d</sup>Percentatge d'olefina isomeritzada respecte a la quantitat inicial. <sup>e</sup>Fosfina inclosa al complex.

Condicions de reacció: 2.0 mmol d'anetol, 0.04 mmol de precursor (Pd), 2.5 mmol d'àcid oxàlic dihidratat, 10 ml de DME, P(CO)=30bar, t = 24 h.

Els pitjors resultats s'observen justament amb els complexos 1 i 2. La comparació que es pretenia realitzar entre les diferents fosfines pràcticament no és pot fer ja que els valors de conversió són tan baixos que no permeten veure una diferenciació clara entre unes i altres. En tot cas, sembla ser que les que donen millor relació de conversió / regioselectivitat tornen a ser la trifenilfosfina i la tri(4-fluorofenil)fosfina (que és la que menys difereix en electronegativitat de la trifenilfosfina), com es comentava que havia succeït en el cas de l'acenaftilè.

Aquest brusc canvi al comportament dels sistemes catalítics A i B respecte als vistos pels vinilarens i l'acenaftilè es pensa que pot venir influenciat per una menor accessibilitat del doble enllaç respecte als altres estudiats a causa de la dissubstitució provocada pel metil situat en *trans* al grup fenil. En el cas de l'acenaftilè també es tracta d'una olefina dissubstituida, però en posició *cis*, fet que situa al doble enllaç en una posició més accessible.

Veient la ineficàcia dels sistemes catalítics **A** i **B** a la hidrocarboxilació de *trans*-anetol, es decideix provar amb uns sistemes catalítics més enèrgics que anomenarem **C** i **D**. Aquests nous sistemes, apareguts a la bibliografia,<sup>20,21</sup> es descriuen a les Taules 4.3 i 4.4 i consisteixen en la utilització d'un àcid fort (HCl), aigua i un additiu, el diclorur de coure (II), en el cas de **C**.

Sembla clar que la utilització d'un àcid inorgànic fort contribuirà a l'activació dels substrats més inerts, com és el cas del *trans*-anetol. Tot i això, els estudis publicats<sup>21</sup> conclouen que la millora a l'activitat catalítica del sistema es deu a l'efecte de el ió clorur i no al protó. Per altra banda, no està clar quin és el paper que juga el diclorur de coure, tot i que a la bibliografia es mostren millors resultats en regioselectivitat quan aquest hi és present. S'ha proposat que el clorur de coure forma una espècie bimetal·lica amb el pal·ladi el qual completa la coordinació amb clorurs i trifenilfosfines.

En el nostre cas es pretén fer alguns experiments amb aquests sistemes, però incloent progressivament algunes modificacions per tal de veure si tots els components són realment necessaris per a la seva eficàcia.

Taula 3.38: Hidrocarboxilació del *trans*-anetol amb els sistemes catalítics **C** i **D**.

S. Cat. <sup>†</sup>	Precursor	Temperatura (°C)	
		80	100
<b>C</b>	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> + 3L <sup>H</sup>	<b>78</b> : 70(89)/5	<b>79</b> : 16(93)/6
<b>C</b>	<b>2</b> + 3L <sup>H</sup>	<b>80</b> : 90(98)/2	<b>81</b> : 4(-)/4
<b>D</b>	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> + 3L <sup>H</sup>	<b>82</b> : 98(95)/0	
<b>D</b>	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> + 1L <sup>H</sup>	<b>83</b> : 83(94)/0	
<b>D</b>	<b>2</b>	<b>84</b> : 85(>99)/0	

Format: **xx** : cc(rr)/ii =

**entrada** : **conversió**<sup>a</sup>(regioselectivitat)<sup>b</sup>/isomerització<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>Percentatge d'olefina convertida a àcid respecte la quantitat inicial.

<sup>b</sup>Percentatge d'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric respecte a la quantitat total d'àcid format. <sup>c</sup>Percentatge d'olefina isomeritzada respecte a la quantitat inicial.

<sup>†</sup>Condicions de reacció: 2.0 mmol de *trans*-anetol, 0.04 mmol de precursor (Pd), 0.72 mmol de HCl conc., 20 mmol d'H<sub>2</sub>O, 10 mL de DME, P(CO)=30bar, t=24 h.

Com es pot observar a la Taula 3.38, a les entrades **78-81** on s'ha fet servir el sistema catalític **C** tant amb un precursor de pal·ladi com amb el complex **2**,

s'obtenen uns resultats molt diferents als que apareixien quan es feien servir els sistemes **A** i **B**. Clarament, s'observa un comportament molt actiu del catalitzador en ambdós casos quan la temperatura de reacció és de 80°C, i una activitat força baixa quan es treballa a 100°C. És especialment destacable el comportament del complex **2** que permet obtenir una conversió en àcid del 90% amb una regioselectivitat del 98%.

Per tal de veure l'efecte del diclorur de coure sobre la reacció, es realitzen experiments amb el sistema catalític **D**. En primer lloc tenim l'entrada **82**, la qual és pot comparar amb la **78** per veure l'efecte del coure ja que presenta exactament les mateixes condicions a excepció de l'ús d'aquest segon metall. Sorprenentment, en aquest experiment, té lloc un augment espectacular de la conversió arribant al 98% i mantenint una regioselectivitat del 95%. Per tant, sembla ser que l'efecte del clorur de coure, com a mínim en aquest tipus de reacció catalítica, és contraproductiu més que beneficiós tant per la conversió com per la regioselectivitat. En segon lloc, es realitza un altre experiment per veure quina és la influència de la trifenilfosfina. Així, es fa un assaig idèntic a **82** però on es redueix el nombre de fosfines a 1 (**83**). Es veu que, tot i que la regioselectivitat es manté, es produeix un descens moderat de la conversió del 98 al 83%. Finalment, l'últim assaig realitzat es du a terme amb el complex **2** i cap altre additiu, a part de l'àcid i l'aigua. Aquest experiment (**84**) és comparable amb el realitzat anteriorment amb una sola trifenilfosfina (**83**) ja que el complex sintetitzat també en conté una. La conversió que s'obté és pràcticament la mateixa però no succeeix així amb la regioselectivitat que assoleix valors >99%.

Tots aquests assaigs anteriors es realitzen a 80°C perquè, com s'ha vist a la Taula 3.38, sembla ser que el sistema és molt actiu a aquesta temperatura, però en canvi no ho és pràcticament gens a 100°C, donat, segurament, a una degradació ràpida de les espècies presents en augmentar la temperatura en presència d'agents força enèrgics com l'àcid clorhídric.

La reacció d'isomerització de l'olefina de partida queda reduïda a un valor 5% en tots els casos, i nul·la en alguns, que en comparació amb els resultats de conversió en àcid és menyspreable.

Aquestes variacions a la selectivitat demostren que, encara que hi ha una degradació del catalitzador **2** durant la reacció, com queda palès davant la presència de pal·ladi metàl·lic al final de la reacció, i tot i que en fer mesures de

l'excés enantiomèric de l'àcid obtingut s'observa que s'està davant d'una mescla racèmica, té lloc algun tipus de participació del lligand aminotiol a l'espècie catalíticament activa de manera que modula la selectivitat i permet assolir valors molt alts de regioselectivitat.

Així, dels resultats obtinguts en aquesta part del treball, se'n desprèn que el sistema catalític C inicial conté alguns additius que són del tot innecessaris per a obtenir bons resultats d'hidrocarboxilació de *trans*-anetol i podríem concloure que el sistema D, més simple, és més efectiu, ja que la conversió en àcid augmenta i la isomerització desapareix, i permet arribar a valors més alts de regioselectivitat. Per altra banda, s'ha vist que la relació PPh<sub>3</sub>/Pd influeix directament el valor de l'activitat, essent aquesta superior quan la relació indicada augmenta.

### 3.2.5.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric.

Seguint el procediment explicat al capítol d'experimental, s'aïlla l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric, en forma d'un sòlid blanc, tot i que l'olefina de partida és un líquid transparent a partir dels 25°C. Això es fa a partir de les solucions d'hidrocarboxilació que mostren una conversió suficient per a que l'aïllament sigui eficaç i en tots els casos l'alta regioselectivitat permet obtenir tan sols l'isòmer majoritari de forma pura. A més, en tots els casos el rendiment d'aïllament és molt alt i al voltant del 80-90% de tot l'àcid format s'aconsegueix aïllar.

Es realitza la caracterització per RMN, IR (Figura 3.58), anàlisi

elemental i espectroscòpia de masses (vegeu Experimental) de l'àcid aïllat.

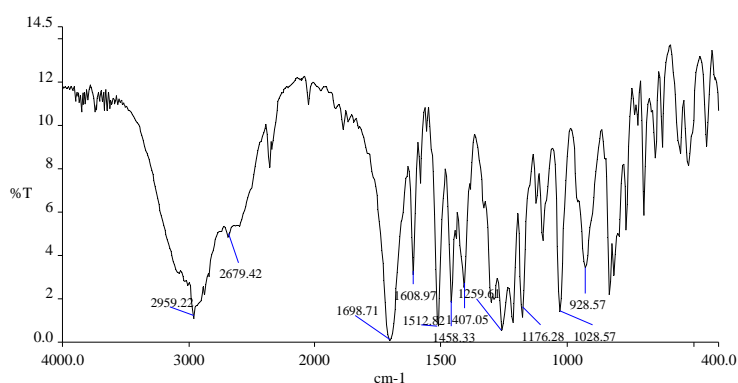


Figura 3.58: Espectre IR (KBr) de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric.

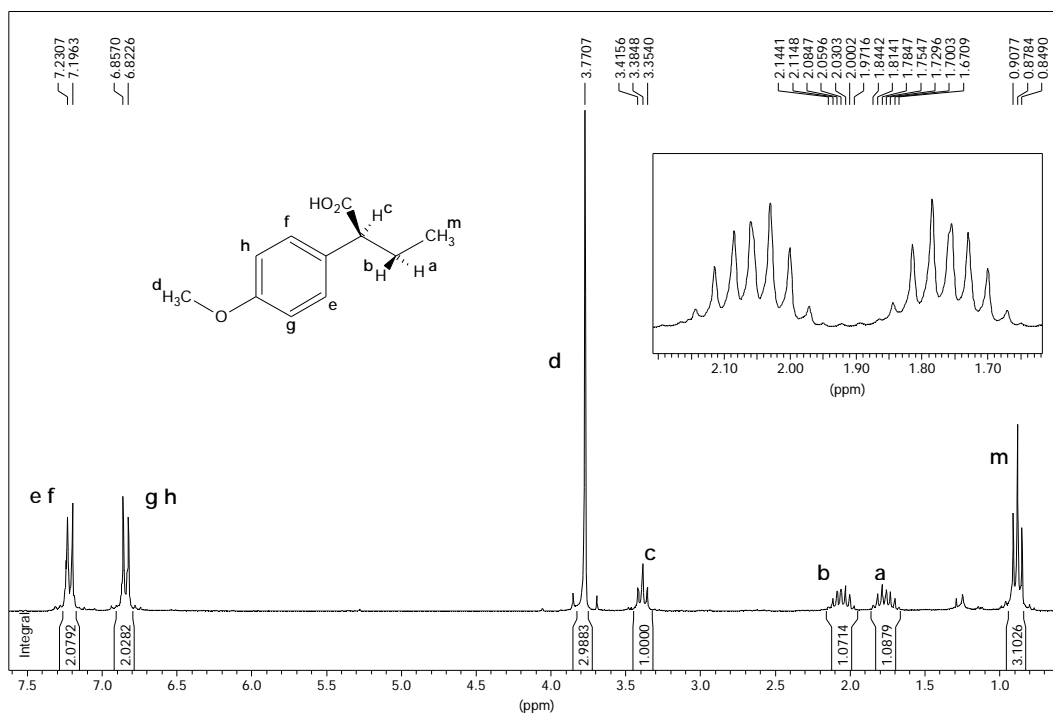


Figura 3.59: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric.

Taula 3.39: Dades de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric.

nucli	$\delta$ [ppm]	multiplicitat	constants d'acoblament [Hz]
$\text{H}^m$ ( $\text{CH}_3$ )	0.88	t	$^3J_{m-a} = ^3J_{m-b} = 7.3$
$\text{H}^a$ ( $\text{HCH}$ )	1.75	m	$^2J_{a-b} = -13.6$ , $^3J_{a-c} = 7.7$ , $^3J_{a-m}$
$\text{H}^b$ ( $\text{HCH}$ )	2.06	m	$^2J_{a-b}$ , $^3J_{b-c} = 7.7$ , $^3J_{b-m}$
$\text{H}^c$ ( $\text{CHCO}_2\text{H}$ )	3.38	t	$^3J_{c-a} = ^3J_{c-b}$
$\text{H}^d$ ( $\text{OCH}_3$ )	3.77	s	
$\text{H}_{\text{arom}}^{\text{gh}}$	6.84	d	$^3J_{g-e} = 8.6 = ^3J_{h-f}$
$\text{H}_{\text{arom}}^{\text{ef}}$	7.21	d	$^3J_{e-g} = 8.6 = ^3J_{f-h}$

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 3.59) mostra el senyal corresponent als 4 protons aromàtics com dos dobles dobles a 6.84 i 7.21 respectivament. A 3.77 apareix el singlet corresponent al metil del grup metoxi, mentre que a 3.38 hi ha el senyal del protó del carboni  $\alpha$ -carbonílic en forma de triplet per acoblament igual amb els dos protons del grup metilè veí. A 2.06 i 1.75 apareixen els senyals dels 2 protons del grup metilè que, com queda palès en observar-se dos

senyals, presenten entorns prou diferents com per no tenir el mateix desplaçament químic.

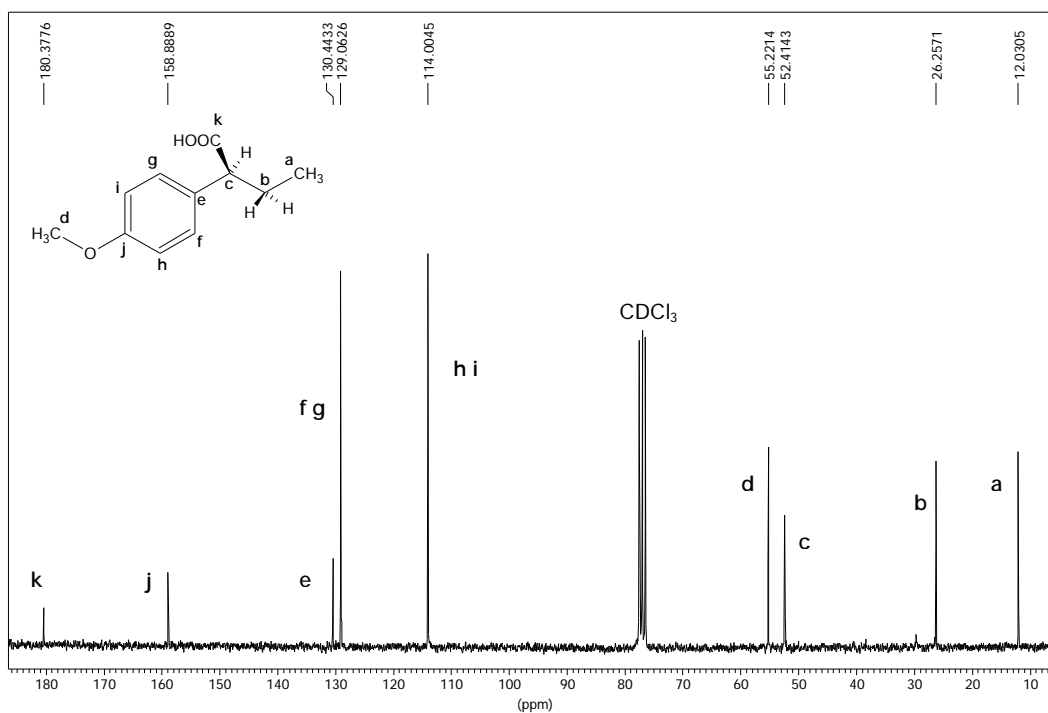


Figura 3.60: Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric.

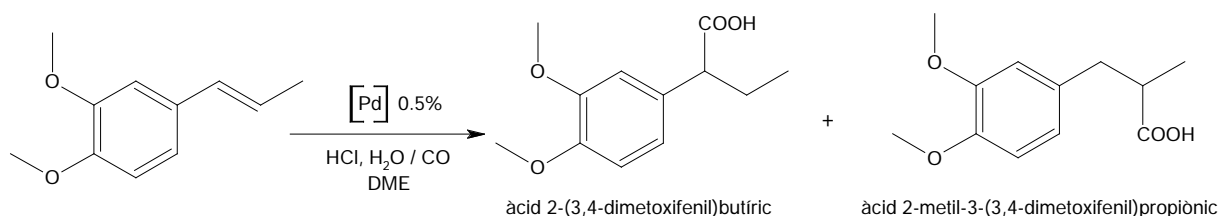
Taula 3.40: Dades de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric.

carboni	$\text{C}^a$	$\text{C}^b$	$\text{C}^c$	$\text{C}^d$	$\text{C}^e$	$\text{C}^f \text{C}^g$	$\text{C}^h \text{C}^i$	$\text{C}^j$	$\text{C}^k$
$\delta$ [ppm]	12.0	26.3	52.4	55.2	130.4	129.1	114.0	158.9	180.4

### 3.2.6 Hidrocarboxilació de *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè (S5).

Aquest substrat (S5) és un propenil·larè que només es diferencia del *trans*-anetol en l'electronegativitat del grup aril, on té dos grups metoxi en lloc d'un; ha estat estudiat en paral·lel amb el *trans*-anetol amb l'interès especial de detectar possibles alteracions en reactivitat i selectivitat causades per l'acció de l'anell benzènic disubstituit. D'aquest substrat també s'ha fet l'estudi de deuteriocarboxilació sistemàtica, que es detalla a la secció següent.

La reacció concretament estudiada ha estat la següent:



La hidrocarboxilació de S4 s'ha fet emprant els sistemes catalítics D-D' (Taula 4.4). En aquests sistemes es fan servir concentracions relativament altes d'olefina, el catalitzador monometàl·lic format per  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  més  $\text{L}^{\text{X}}$  (fosfina arílica  $\text{PAr}_3$  amb  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Me}$  ( $\text{L}^{\text{Me}}$ ),  $\text{C}_6\text{H}_5$  ( $\text{L}^{\text{H}}$ ),  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$  ( $\text{L}^{\text{F}}$ ) i  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-CF}_3$  ( $\text{L}^{\text{CF}_3}$ )), i l'àcid clorhídric i l'aigua sota pressió de CO com agents carboxilants (vegeu part experimental). En aquestes condicions s'ha estudiat la dependència de la conversió i la selectivitat depenent de l'electronegativitat de la fosfina (Taula 3.41), a 30 i 60 bar de pressió de CO. S'ha vist que la reacció és relativament ràpida (totes les dades són per reaccions de 6 hores) i que la conversió a temps constant depèn de la diferència d'electronegativitat de les fosfines, encara que aquesta sigui petita. Efectivament, s'obté un màxim de conversió per la  $\text{L}^{\text{H}}$  tant a 30 com a 60 bar, obtenint-se valors significativament inferiors de forma simètrica per fosfines més ( $\text{L}^{\text{Me}}$ ) i menys ( $\text{L}^{\text{F}}$ ) riques en electrons a 30 bar. A 60 bar hi ha una millora de les conversions en tots els casos amb la excepció de  $\text{L}^{\text{Me}}$ , això s'interpreta en termes de la major capacitat coordinant d'aquesta fosfina més rica en electrons que dificulta l'entrada del CO a l'esfera de coordinació del metall. És a dir, l'augment de la pressió de CO representa un avantatge mesurable en termes de conversió a l'equilibri de substitució de les fosfines menys coordinants

( $L^H$ ,  $L^F$  i  $L^{CF_3}$ ) però no en el cas de la fosfina més coordinant ( $L^{Me}$ ). A les Taules 3.41-3.43 no s'especifica la selectivitat perquè aquesta ha estat sempre superior al 99.5% (GC) en àcid 2-arilbutanoic ( $C_6H_3-3,4-(OMe)_2CH(Et)CO_2H$ ) i a les mostres aïllades l'àcid 2-metilpropanoic ( $C_6H_3-3,4-(OMe)_2CH_2CH(Me)CO_2H$ ) ha estat sempre indetectable (RMN). Els rendiments aïllats d'àcid 2-arilbutanoic són consistents amb les conversions analitzades per GC en tots els casos. En alguns casos s'han detectat petites quantitats (<4%, GC) de *cis*-olefina entre els productes.

Taula 3.41: Hidrocarboxilació de *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè a àcid 2-arilbutanoic amb el sistema catalític D' i diversos  $L^X$ .

Lligand ( $L^X$ )	Pressió CO (bar)	
	30	60
$L^{Me}$	85 : 54	89 : 59
$L^H$	86 : 74	90 : 93
$L^F$	87 : 57	91 : 68
$L^{CF_3}$	88 : 16	92 : 71

Format: *xx* : *cc* = *entrada* : *conversió*<sup>a</sup>.  
(Regioselectivitat 2-arilbutanoic / 3-arilbutanoic 99.5%).

<sup>a</sup>Percentatge d'olefina convertida a àcid respecte la quantitat inicial.  
Condicions de reacció: 40 mmol de *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè, 0.2 mmol de  $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ , 0.6 mmol de  $L^X$  ( $L^X$ :  $L^H$  =  $PPh_3$ ;  $L^{Me}$  =  $P(C_6H_4-4-Me)_3$ ;  $L^F$  =  $P(C_6H_4-4-F)_3$ ;  $L^{CF_3}$  =  $P(C_6H_4-4-CF_3)_3$ ), 7.2 mmol de HCl conc., 80 mmol d' $H_2O$ , 50 mL de DME, Temperatura = 80°C, t = 6h.

Seguint els objectius del treball de desenvolupar mètodes catalítics d'utilitat sintètica, l'estudi d'altres variables s'ha fet amb  $L^H$  a la resta dels casos. La Taula 3.42 recull els resultats de conversió *en creu* a diferents pressions i temperatures. A 30 bar s'observa un efecte d'activació-desactivació (probablement causada per la descomposició del catalitzador) en passar de 60 a 80 i 100°C. L'efecte de l'augment de la pressió de 15 a 160 bar és sempre positiu en termes de conversió per la  $L^H$ , com també era positiu l'augment de 30 a 60 bar per les altres fosfines



de la Taula 3.41, amb l'excepció de L<sup>Me</sup>, on l'increment de la conversió amb la pressió és menys significatiu.

Taula 3.42: Hidrocarboxilació de *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè a àcid 2-arilbutanoic amb el sistema catalític D' i L<sup>H</sup> a diferents pressions de CO i temperatures.

Temperatura (°C)	Pressió CO (bar)			
	15	30	60	160
60		93 : 16		
80	94 : 25	86 : 74	90 : 93	95 : 99
100		96 : 33		

Format: xx : cc = *entrada* : *conversió*<sup>a</sup>. (Regioselectivitat 2-arilbutanoic / 3-arilbutanoic 99.5%).

<sup>a</sup>Percentatge d'olefina convertida a àcid respecte la quantitat inicial.

Condicions de reacció: 40 mmol de *trans*-1-(3,4-dimetoxifenil)propè, 0.2 mmol de [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>], 0.6 mmol de L<sup>H</sup> (L<sup>H</sup>= PPh<sub>3</sub>), 7.2 mmol de HCl conc., 80 mmol d'H<sub>2</sub>O, 50 mL de DME, t = 6h.

Comparat amb altres olefines (Taula 3.43) a les mateixes condicions, aquest substrat (S5) resulta lleugerament més actiu que el *trans*-anetol a totes les pressions (15, 30 i 60 bar), això porta a la conclusió de que la presència del grup -OMe extra a l'anell benzènic afavoreix la hidrocarboxilació del propenilarè. En comparació, és interessant observar que un substrat vinilarènic (el 4-*tert*-butilestirè, una olefina monosubstituida) és més actiu només en condicions *òptimes* (30 bar), però no a pressions més elevades. Les dades de l'indè, que convé prendre aquí com una olefina propenilarènica cíclica, fan que sembli una olefina menys activa que el substrat S5 en no augmentar la seva conversió al passar de 30 a 60 bar.

Taula 3.43: Hidrocarboxilació de diversos substrats amb el sistema catalític D' i L<sup>H</sup> a diferents pressions de CO.

Substrats	Pressió CO (bar)			
	15	30	60	160
<i>trans</i> -anetol	97 : 12	98 : 63	99 : 83	
<i>trans</i> -1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè	94 : 25	86 : 74	90 : 93	95 : 99
<i>p-tert</i> -butilestirè	100 : 20	101 : 99	102 : 70	

Índex

103 : 8

104 : 66

105 : 63

Format: *xx* : *cc* = *entrada* : *conversió*.<sup>a</sup><sup>a</sup>Percentatge d'olefina convertida a àcid respecte la quantitat inicial.Condicions de reacció: 40 mmol de substrat, 0.2 mmol de  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ , 0.6 mmol de  $\text{L}^{\text{H}}$  ( $\text{L}^{\text{H}} = \text{PPh}_3$ ), 7.2 mmol de HCl conc., 80 mmol d' $\text{H}_2\text{O}$ , 50 mL de DME, Temperatura =  $80^\circ\text{C}$ ,  $t = 6\text{h}$ .**3.2.6.1 Aïllament i caracterització de l'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric.**

Seguint el procediment explicat al capítol d'experimental, s'aïlla l'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric, en forma d'un sòlid blanc. Això es fa a partir de les solucions d'hidrocarboxilació que mostren una conversió suficient per a que l'aïllament sigui eficaç i en totes les ocasions l'alta regioselectivitat permet obtenir tan sols l'isòmer majoritari de forma pura. A més, en tots els casos el rendiment d'aïllament és molt alt i al voltant del 80-90% de tot l'àcid format s'aconsegueix aïllar.

Es realitza  
la caracterització

per RMN, IR (Figura 3.61), anàlisi elemental i espectroscòpia de masses (vegeu experimental) de l'àcid aïllat.

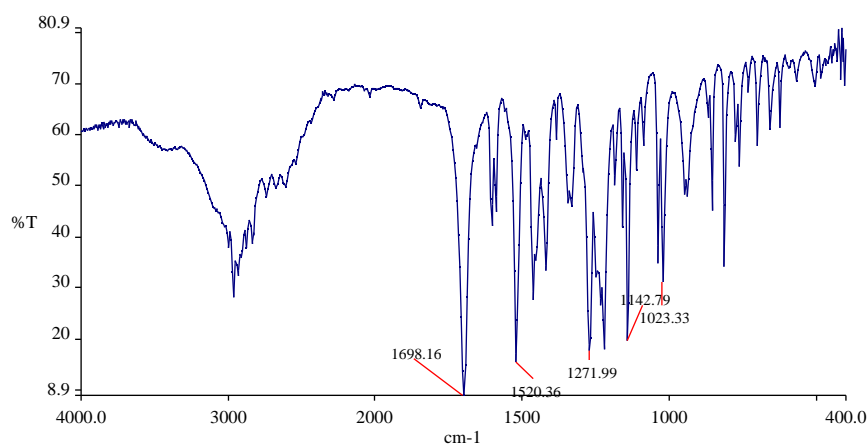


Figura 3.61: Espectre IR (KBr) de l'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric.

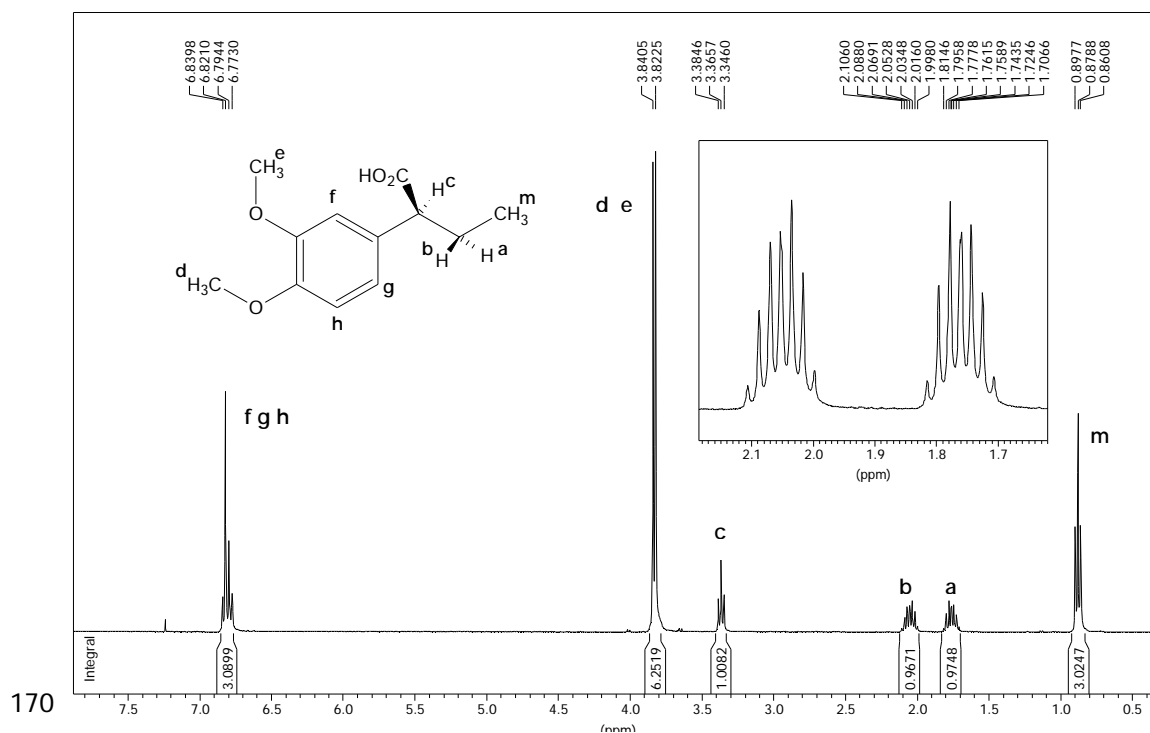


Figura 3.62: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric.

 Taula 3.44: Dades de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric.

nucli	$\delta$ [ppm]	multiplicitat	constants d'acoblament [Hz]
$\text{H}^m$ ( $\text{CH}_3$ )	0.88	t	$^3J_{m-a} = ^3J_{m-b} = 7.2$
$\text{H}^a$ ( $\text{HCH}$ )	1.76	m	$^2J_{a-b} = -13.7, ^3J_{a-c} = 7.7, ^3J_{a-m}$
$\text{H}^b$ ( $\text{HCH}$ )	2.05	m	$^2J_{a-b}, ^3J_{b-c} = 7.7, ^3J_{b-m}$
$\text{H}^c$ ( $\text{CHCO}_2\text{H}$ )	3.37	t	$^3J_{c-a} = ^3J_{c-b}$
$\text{H}^d$ ( $\text{OCH}_3$ )	3.82	s	
$\text{H}^e$ ( $\text{OCH}_3$ )	3.84	s	
$\text{H}_{\text{arom}}^{\text{fgh}}$	6.80	m	

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 3.62) mostra el senyal corresponent als 3 protons aromàtics com un multiplet centrat a 6.80. A 3.82 i 3.84 apareixen els singlets corresponents als metils dels grups metoxi, mentre que a 3.37 hi ha el senyal del protó del carboni  $\alpha$ -carbonílic en forma de triplet per acoblament igual amb els dos protons del grup metilè veí. A 2.05 i 1.76 apareixen els senyals dels 2 protons del grup metilè que, com queda palès en observar-se dos senyals, presenten entorns prou diferents com per no tenir el mateix desplaçament químic.

 Taula 3.45: Dades de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric.

carboni	$\text{C}^a$	$\text{C}^b$	$\text{C}^c$	$\text{C}^d$	$\text{C}^e$	$\text{C}^f$	$\text{C}^g$	$\text{C}^h$	$\text{C}^i$	$\text{C}^j$	$\text{C}^k$	$\text{C}^l$
$\delta$ [ppm]	12.5	26.7	53.3	56.3	111.5	111.6	120.7	131.3	148.8	149.4	181.0	

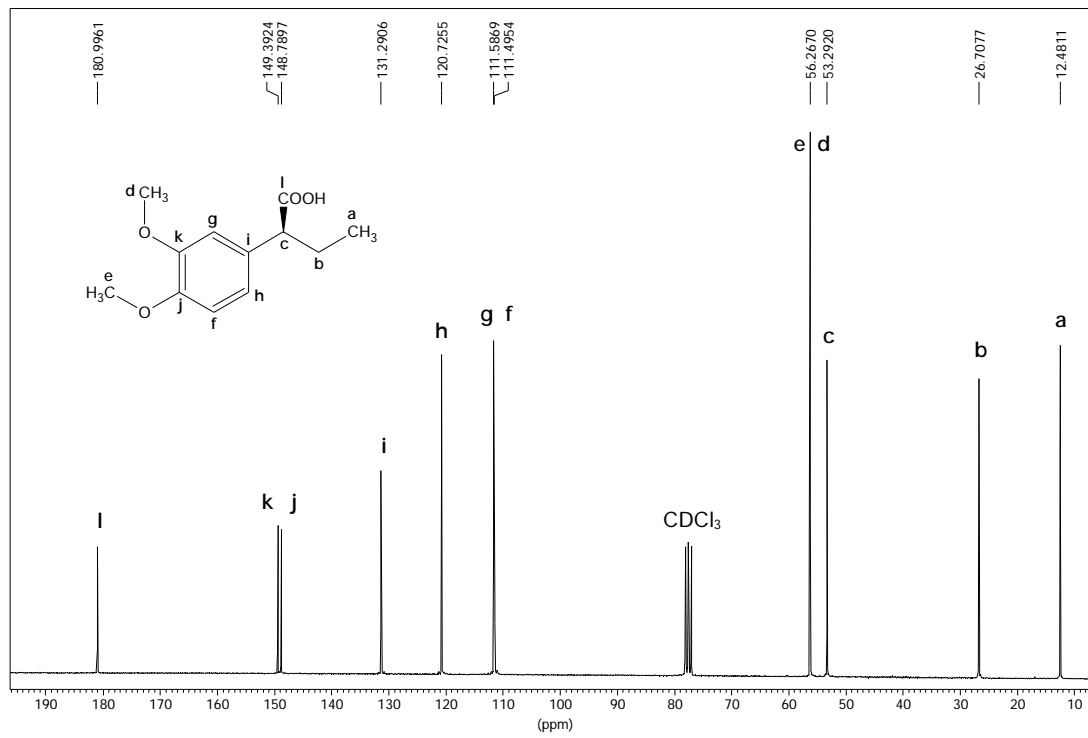


Figura 3.63: Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric.

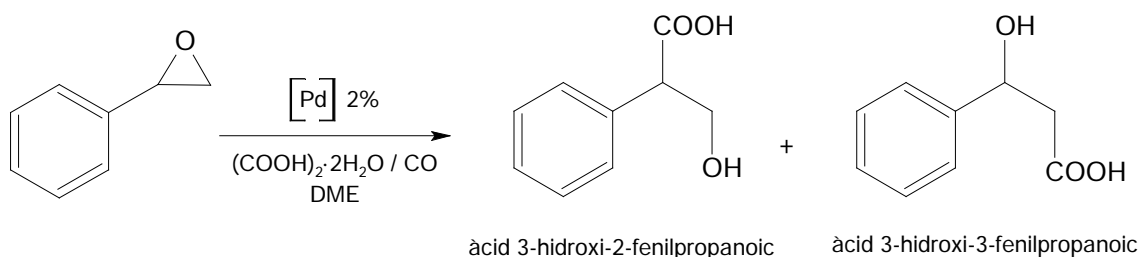
### 3.2.7 Assajos d'hidrocarboxilació amb altres substrats.

Els resultats obtinguts en l'estudi del nostre sistema catalític realitzat utilitzant arilolefines com a substrat, ens ha demostrat que, el nostre, és un sistema altament regioselectiu. Aquest fet ens indica que seria interessant ampliar el camp d'estudi d'aquest sistema per observar quin és el seu comportament sobre altres substrats que contenen més funcionalitats però que mantenen una certa relació estructural amb les arilolefines estudiades.

#### 3.2.7.1 Òxid d'estirè (Epoxiestirè) (S9).

Aquest substrat concentra el seu interès en el fet que la seva hidrocarboxilació permetria obtenir un hidroxiacid, per atac nucleofilic del grup CO sobre uns dels carbonis de l'epoxi i conseqüent formació d'un OH al carboni veí.

La reacció a estudiar és la següent:



S'han realitzat una sèrie d'experiments amb el sistema catalític **A**, on s'ha fet servir com a precursors de pal·ladi el complex **2**, i **B** utilitzant una relació de  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2] / \text{PPh}_3$  d'1 ó 4, depenent del cas (sistemes catalítics descrits a les Taules 4.1 i 4.2). Donat que és un substrat força desconegut per aquest tipus de reaccions catalítiques, es decideix fer uns quants experiments puntuals que permetin veure quin és el comportament del sistema a grans trets i, en cas d'obtenir bons resultats, es completaria l'estudi fent-lo més exhaustiu.

Els resultats d'aquesta avaluació es mostren a la Taula 3.46. Contràriament al que s'ha observat per la majoria dels substrats estudiats, no s'obtenen els

productes esperats. En el seu lloc, s'observa la formació de fenilacetaldehid i de 1-fenil-1,2-etanodiol. En cap cas, per tant, té lloc la carbonilació del producte de partida i tan sols s'observen els productes d'altres reaccions paral·leles. Així, l'aldehid s'obté com a resultat d'una reorganització de l'epòxid i el diol com a conseqüència de l'addició d'una molècula d'aigua.

Taula 3.46: Hidrocarboxilació d'epoxiestirè amb els sistemes catalítics A i B.

Entrada	Sist.Cat. <sup>†</sup>	Precursor	[PR <sub>3</sub> ]/[Pd] <sup>a</sup>	Temp (°C)	RCHO. <sup>b</sup> (%)	Diol <sup>c</sup> (%)
106	B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	1	80	65	13
107	B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	1	100	51	10
108	A	2	(1) <sup>d</sup>	80	37	27
109	A	2	(1)	100	31	23
110 <sup>e</sup>	B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	1	80	75	18
111	B	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	4	80	55	18

<sup>a</sup>Relació molar PPh<sub>3</sub>/metall. <sup>b</sup>Percentatge d'epoxiestirè convertit a aldehid respecte la quantitat inicial. <sup>c</sup>Percentatge d'epoxiestirè convertit a 1-fenil-1,2-etanodiol respecte a la quantitat inicial. <sup>d</sup>Fosfina inclosa al complex. <sup>e</sup>Experiment a P(CO)=60 bar.

<sup>†</sup>Condicions de reacció: 2.0 mmol d'epoxiestirè, 0.04 mmol de precursor (Pd), 2.5 mmol d'àcid oxàlic dihidratat, 10 mL de DME, P(CO)=30bar, t=24 h.

S'ha dut a terme un estudi detallat de l'aparició d'aquests productes a la mescla de reacció, això s'ha fet mitjançant la incorporació dels reactius un a un i el següent anàlisi cromatogràfic en cada un dels passos. D'aquesta manera, s'ha observat que, immediatament després de l'addició de l'àcid oxàlic, té lloc la transformació pràcticament completa de l'epoxiestirè a aldehid. D'altra banda, l'aparició del diol només s'observa després que la mescla s'ha sotmès a les condicions de catàlisi, però no queda clar si aquest alcohol prové de l'epòxid o de l'aldehid.

Havent-se observat la manca total de carbonilació del substrat, es pensa en fer un experiment on la pressió de CO sigui més alta i es forci, així, la incorporació d'aquest al cycle catalític. A l'entrada 110 de la Taula 3.46 apareixen els resultats d'aquest experiment on, una vegada més, no s'aconsegueix carbonilar el substrat tot i treballar a una pressió de 60 bar de CO.

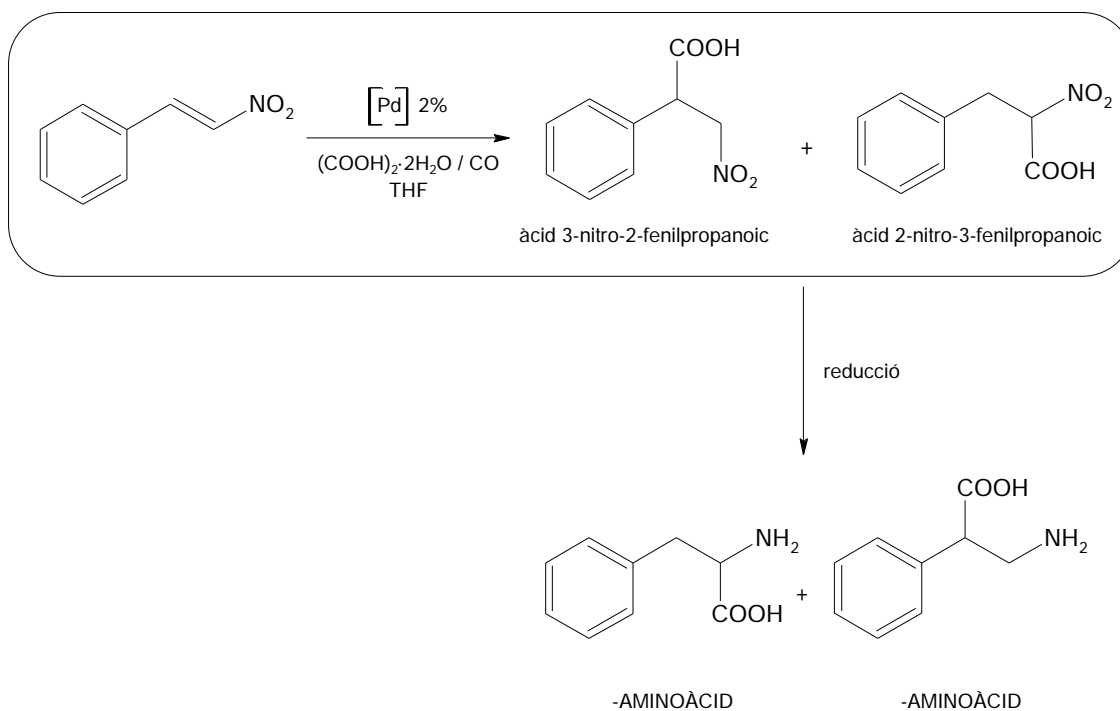
Donat que, segons els resultats obtinguts en aquest treball, el sistema catalític I no sembla actiu en l'obtenció d'àcids per aquest tipus de substrat, es decideix abandonar el seu estudi.

### 3.2.7.2 *trans*-β-nitroestirè (S10).

En aquesta ocasió es vol treballar en la hidrocarboxilació regioselectiva d'una nitroolefina. Aquest projecte, però, és més ambiciós ja que no es coneixen precedents i, per tant, és un camp molt nou i desconegut. Alhora es mostra com una reacció de gran interès ja que, donat que el grup nitro és susceptible de reduir-se a grup amino, aquest procés pretén obrir una nova ruta per a l'obtenció d'aminoàcids.

La figura següent mostra la reacció que permet obtenir α i β-aminoàcids a partir de *trans*-β-nitroestirè. Això es vol aconseguir a través d'una hidrocarboxilació catalítica, la qual permet obtenir α i β-nitroàcids, i una posterior reducció del grup nitro per obtenir finalment α i β-aminoàcids.

La reacció en particular que s'estudia és la següent:



El nostre principal interès, però, és centra en l'estudi de la reacció marcada amb el quadre, ja que és la part catalítica del procés i, per tant, la que té cabuda al nostre projecte de recerca.

S'han realitzat una sèrie d'experiments amb el sistema catalític **B**, descrit a la Taula 4.2, i amb una relació d'1 ó 4, depenent del cas,. Ja que és un substrat poc estudiat per aquest tipus de reaccions catalítiques, es decideix fer uns quants experiments puntuals que permetin veure quin és el comportament del sistema a grans trets i, en cas d'obtenir bons resultats, es faria un estudi més ampli. En aquesta sèrie d'experiments es canvia el dissolvent (THF) per tal d'assegurar una millor solubilitat del substrat al medi de reacció.

Com al cas vist anteriorment, tampoc en aquest s'aconsegueix obtenir d'àcid derivat, i tan sols s'obtenen alguns productes en els quals el que ha estat atacat és el grup nitro, com es pot veure a la Taula 3.47.

Taula 3.47: Hidrocarboxilació de *trans*-nitroestirè amb el sistema catalític **B**.

Entrada	[PR <sub>3</sub> ]/[Pd] <sup>a</sup>	Temp (°C)	P(CO) (bar)	Oxim. <sup>b</sup> (%)	Feacn. <sup>c</sup> (%)	Ald. <sup>d</sup> (%)
112	2	80	30	11	-	-
113	2	80	60	48	4	4
114	4	80	30	50	3	4
115	4	100	30	13	2	2

<sup>a</sup>Relació molar PPh<sub>3</sub> / PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>. <sup>b</sup>Percentatge d'olefina convertida a oxima del fenilacetaldehid respecte la quantitat inicial. <sup>c</sup>Percentatge d'olefina convertida a fenilacetnitril respecte la quantitat inicial. <sup>d</sup>Percentatge d'olefina convertida a fenilacetaldehid respecte la quantitat inicial.

Condicions de reacció: 2.0 mmol de *trans*-nitroestirè, 0.04 mmol de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, 2.5 mmol d'àcid oxàlic dihidratat, 10 mL de THF, P(CO)=30bar, t = 24 h.

Ni l'augment a la pressió de CO (**113**), ni l'augment a la proporció de fosfines (**114**, **115**) permeten una millora dels resultats. En tots els casos es manté la tendència en la que el producte majoritari són els dos isòmers de l'oxima de fenilacetaldehid (Figura 3.64), els quals apareixen com dos pics simètrics i amb temps de retenció molt propers al cromatograma de gasos, i en cap cas s'observa carbonilació.



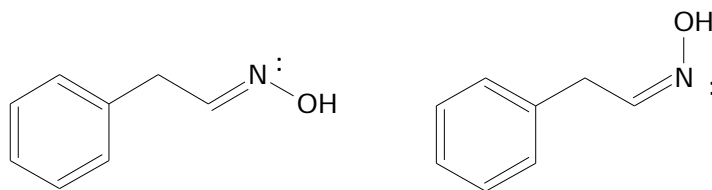


Figura 3.64: Formes *syn* i *anti* de l'oxima del fenilacetaldehid.

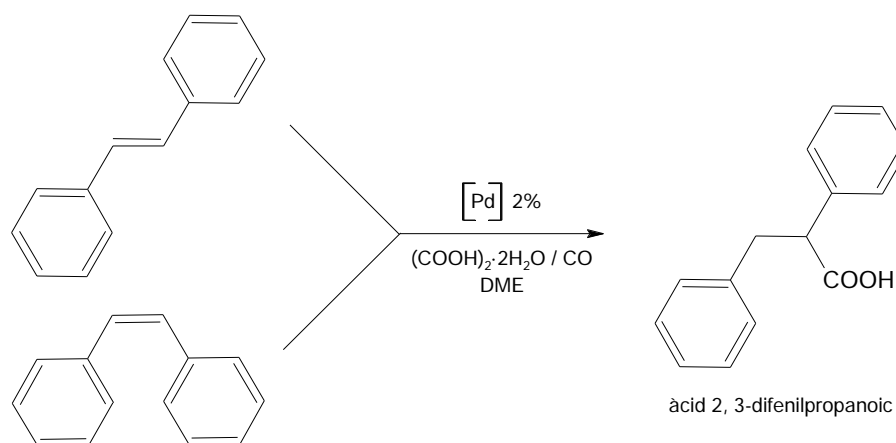
Aquestes espècies han estat caracteritzades per cromatografia de gasos amb detector d'espectroscòpia de masses.

### 3.2.7.3 *Trans* i *cis*-estilbè (S7 i S8).

En aquest cas els substrats triats per a la seva avaluació consisteixen en dos isòmers d'una mateixa olefina disubstituída per dos grups fenílics, el *cis* i el *trans*-estilbè. Això implica que, en qualsevol dels casos possibles, s'obtindria un únic àcid com a producte d'hidrocarboxilació.

En una primera aproximació, aquestes olefines són força similars a l'acenaftilè (sobretot el *cis*-estilbè), el qual tenia un bon comportament amb el sistema catalític I.

Les reaccions que s'estudien són les següents:



En el cas d'obtenir bons resultats, aquestes olefines permetrien fer un estudi comparatiu de l'orientació en que el grup carbonil i l'hidrogen s'incorporen al doble enllaç en cada cas.

Malauradament, aquestes olefines resulten no ser bons substrats per aquest tipus de catàlisi. En ambdós casos, s'obté una nul·la conversió i s'observa una gran estabilitat de l'olefina *trans* enfront del sistema catalític (Taula 3.48).

Taula 3.48: Hidrocarboxilació de *cis* i *trans*-estilbè amb els sistemes catalítics B i D.

Entrada	Substrat	Sist. Catalític	[PR <sub>3</sub> ]/[Pd] <sup>a</sup>	Temp (°C)	Pressió (bar)	Àcid <sup>b</sup> (%)	Isom <sup>c</sup> (%)
116	<i>trans</i> -estilbè	B <sup>d</sup>	2	80	30	0	-
117	<i>cis</i> -estilbè	B <sup>d</sup>	2	80	30	0	96
118	<i>trans</i> -estilbè	D <sup>e</sup>	3	80	30	0	-
119	<i>trans</i> -estilbè	D <sup>e</sup>	3	100	60	0	-

<sup>a</sup>Relació molar PPh<sub>3</sub>/PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>. <sup>b</sup>Percentatge d'olefina convertida a àcid respecte la quantitat inicial. <sup>c</sup>Percentatge d'olefina isomeritzada respecte a la quantitat inicial.

<sup>d</sup>Condicions de reacció: 2.0 mmol de *trans* o *cis*-estilbè, 0.04 mmol de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, 2.5 mmol d'àcid oxàlic dihidratat, 10 mL de DME, t = 24 h.

<sup>e</sup>Condicions de reacció: 2.0 mmol de *trans* o *cis*-estilbè, 0.04 mmol de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, 0.72 mmol de HCl conc., 20 mmol d'H<sub>2</sub>O, 10 mL de DME, t = 24 h.

Com es pot observar a la Taula 3.48, als experiments on s'ha utilitzat l'isòmer *trans*, no té lloc cap tipus de transformació del substrat. Això es confirma quan es mesura la quantitat d'olefina en relació al patró intern abans i després de la reacció catalítica, i es veu que no ha variat. Per altra banda, quan es treballa amb l'isòmer *cis* (entrada 117), tampoc té lloc la hidrocarboxilació, però sí que s'observa una pràcticament total isomerització de l'olefina vers la forma *trans*. Aquesta transformació té lloc gràcies a l'efecte de l'atac de l'àcid sobre el doble enllaç que permet una rotació d'aquest per acabar donant l'espècie més estable termodinàmicament. Aquesta diferència d'estabilitat explica la gran diferència de preu i de mesures de conservació que presenten les dues olefines.

El *trans*-estilbè s'ha continuat estudiant dins al grup de recerca durant la redacció d'aquest memòria i s'ha confirmat la seva inèrcia davant de condicions molt enèrgiques de temperatura, pressió i concentració d'àcid.

### 3.2.7.4 *N*-*tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (S11).

En aquesta part del treball el que es pretén és l'obtenció de bicicles quinoleïnics funcionalitzats (com els existents a la quinina) a partir de les espècies que es mostren a la Figura 3.65.

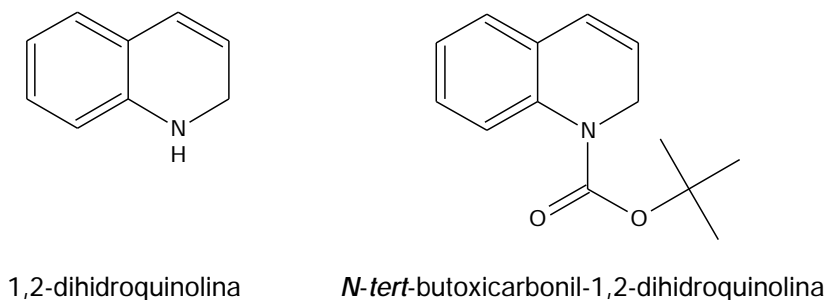
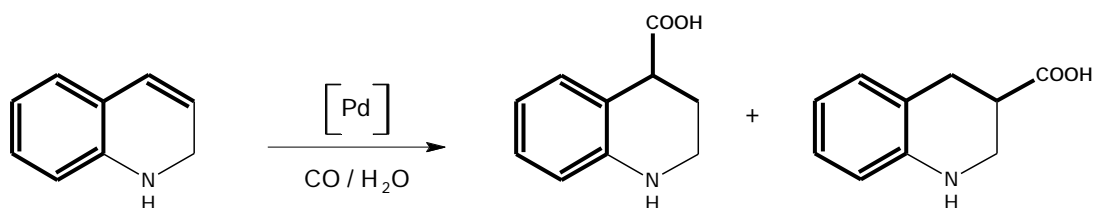


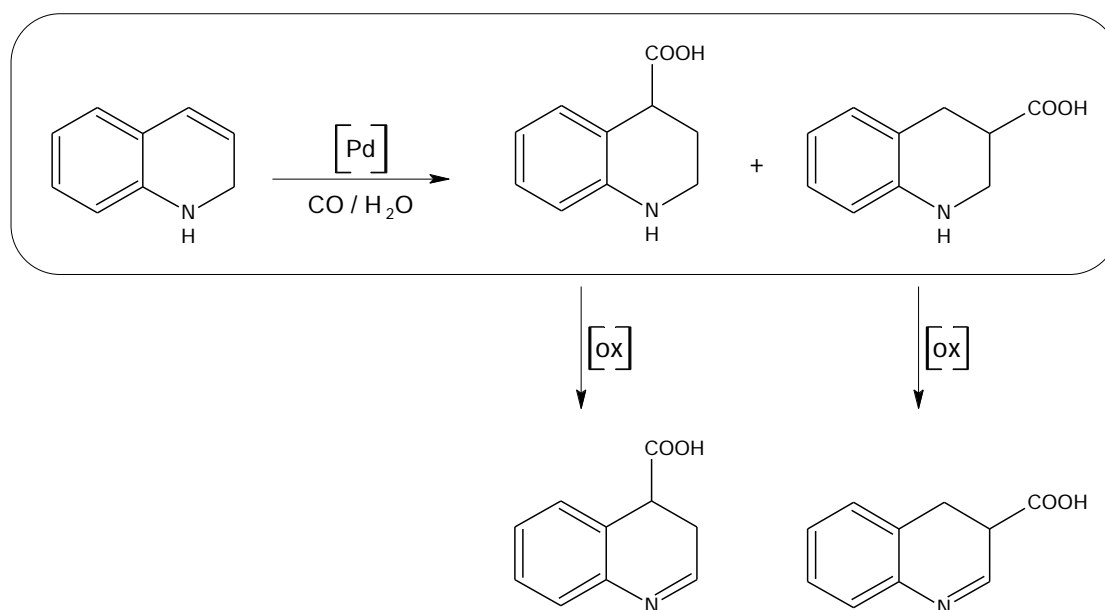
Figura 3.65: Substrats quinoleïnics que es pretenen avaluar en la reacció d'hidrocarboxilació.

Així, el nostre objectiu és assajar la hidrocarboxilació catalítica d'aquests substrats, els quals pensem que poden tenir un comportament similar al que hem observat per les olefines aríliques degut a que presenten una estructura similar, amb l'única diferència que el doble enllaç de l'olefina està contingut en un anell funcionalitzat que en principi no ha d'interferir a la reacció catalítica. Tot seguit es mostra la reacció que es vol estudiar i es compara l'estructura de l'estirè amb un d'aquests substrats bicíclics (Esquema 3.32).



Esquema 3.32: Reacció que es pretén estudiar, comparat amb l'estructura de l'estirè.

A l'Esquema 3.33 que es mostra a continuació prenem com a exemple dels nous substrats a estudiar la 1,2-dihidroquinolina, que s'obté a través d'una semireducció en un sol pas a partir de la quinolina. La 1,2-dihidroquinolina es pretén hidrocarboxilar obtenint els àcids corresponents que, posteriorment, es poden oxidar i obtenir finalment àcids bicíclics quinoleïnics com els existents a la quinina.



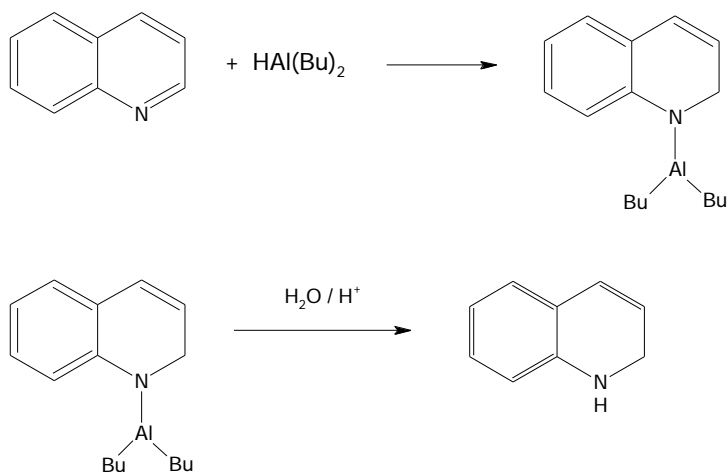
**Esquema 3.33:** Procés mitjançant el qual, a través de la hidrocarboxilació catalítica, es podrien obtenir àcids bicíclics quinoleïnics a partir de la 1,2-dihidroquinolina.

El nostre principal interès, però, és centra en l'estudi de la reacció marcada amb el quadre, ja que és la part catalítica del procés i, per tant, la que té cabuda al nostre projecte de recerca.

En primer lloc, cal tenir en compte que aquests substrats no són comercials, de manera que cal sintetitzar-los prèviament al laboratori. En el nostre cas, la síntesi d'aquests es basa en l'apareguda a la bibliografia<sup>27</sup>.

El procés de síntesi de la 1,2-dihidroquinolina és la que es descriu l'Esquema 3.34. El cru de reacció resultant es destil·la obtenint-se dues fraccions que es separen per diferent volatilitat. Tot i això, tant una com l'altra presenten una mescla de tres productes amb diferents proporcions. Els productes observats són: la quinolina, la 1,2-dihidroquinolina i la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Cromatogrames a Experimental). Aquests productes es caracteritzen tant per GC-MS (Apèndix IV) com per RMN. Encara que l'espectre de <sup>1</sup>H RMN presenta una part aromàtica molt semblant pels tres productes, cada un d'ells mostra un senyal únic característic (Figures 3.66 i 3.67).

<sup>27</sup> Heier, R.F.; Dolak, L.A.; Duncan, J.N.; Hyslop, D.K.; Lipton, M.F.; Martin, I.J.; Mauragis, M.A.; Piercey, M.F.; Nichols, N.F.; Schreur, P.J.K.D.; Smith, M.W.; Moon, M.W. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 639.



Esquema 3.34: Procés de síntesi de la 1,2-dihidroquinolina a partir de la quinolina.

Atès que no s'aconsegueixen separar els tres productes ja que presenten una estructura molt similar, i que el producte desitjat en cap de les dues fraccions és el component majoritari, es decideix abandonar aquest substrat per passar a intentar obtenir la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, el qual, és possible que presenti menys impediments de separació donat les seves característiques estructurals diferenciadores.

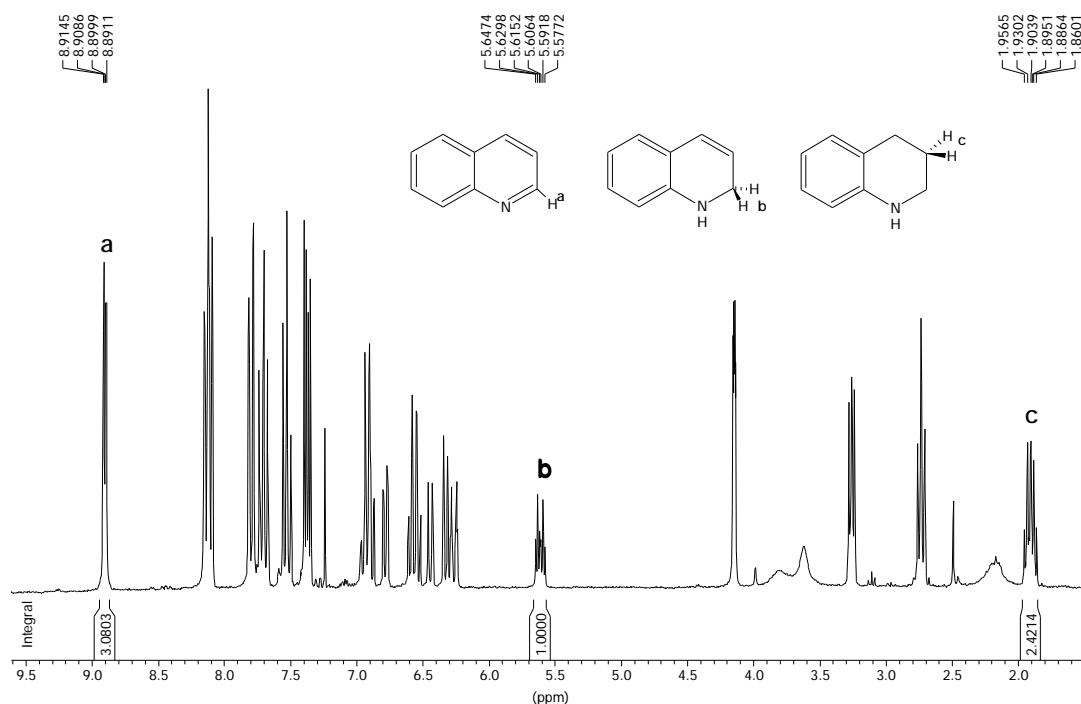


Figura 3.66: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del cru de síntesi de la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

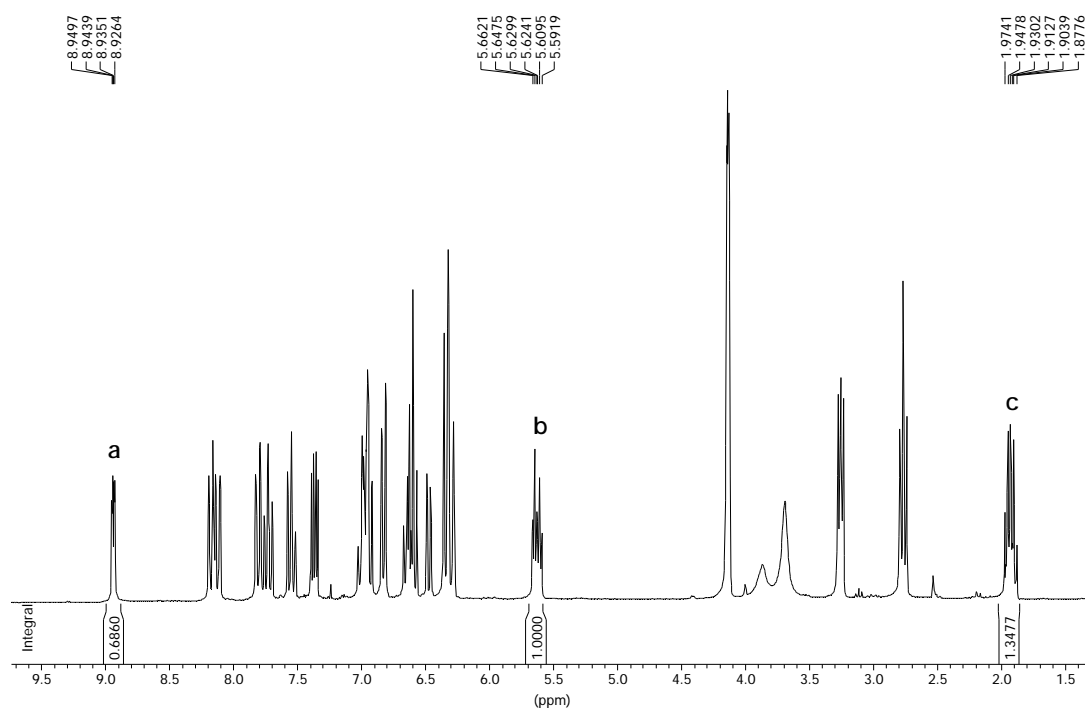
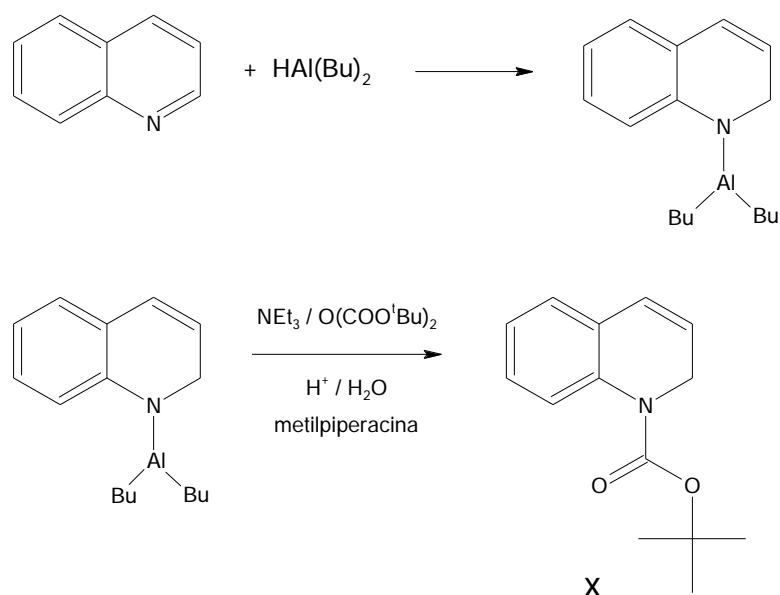


Figura 3.67: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la fracció lleugera separada per destil·lació del cru de síntesi de la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

El procés de síntesi de la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina que es segueix es descriu a l'Esquema 3.35.



Esquema 3.35: Procés de síntesi de la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina a partir de la quinolina.

En analitzar el cru de síntesi per GC-MS es detecten 5 productes principals (cromatograma a Experimental i masses a l'Apèndix IV), entre els quals l'espècie desitjada **X** és la majoritària. Aquesta es separa del cru de reacció mitjançant cromatografia en columna (sílica, acetat d'etil/hexà 10%), obtenint-se finalment amb una puresa propera al 90% i un rendiment gairebé del 50% (cromatograma a Experimental).

El producte **X** s'aconsegueix caracteritzar completament per  $^1\text{H}$  (Figura 3.68) i  $^{13}\text{C}$  RMN (Figura 3.69), millorant així la caracterització apareguda a la bibliografia, la qual és incompleta i, en alguns casos, incorrecta.

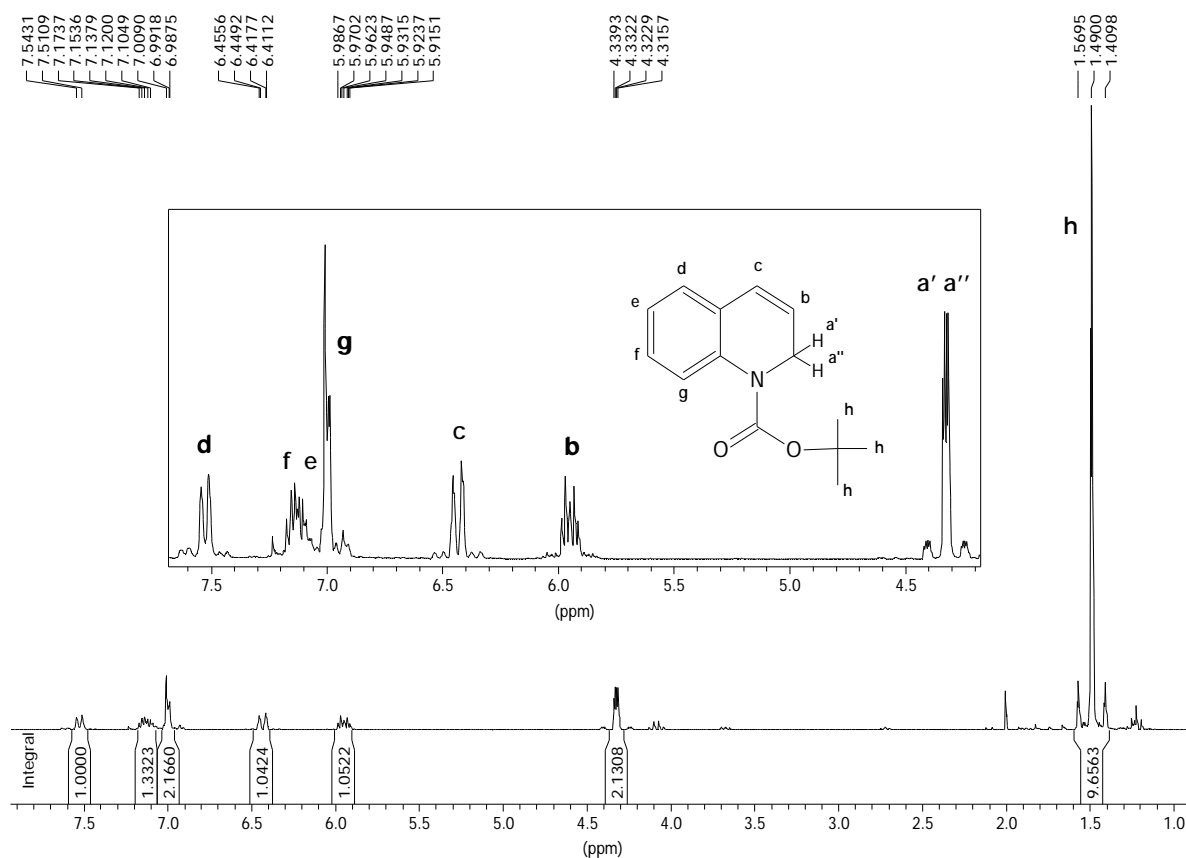
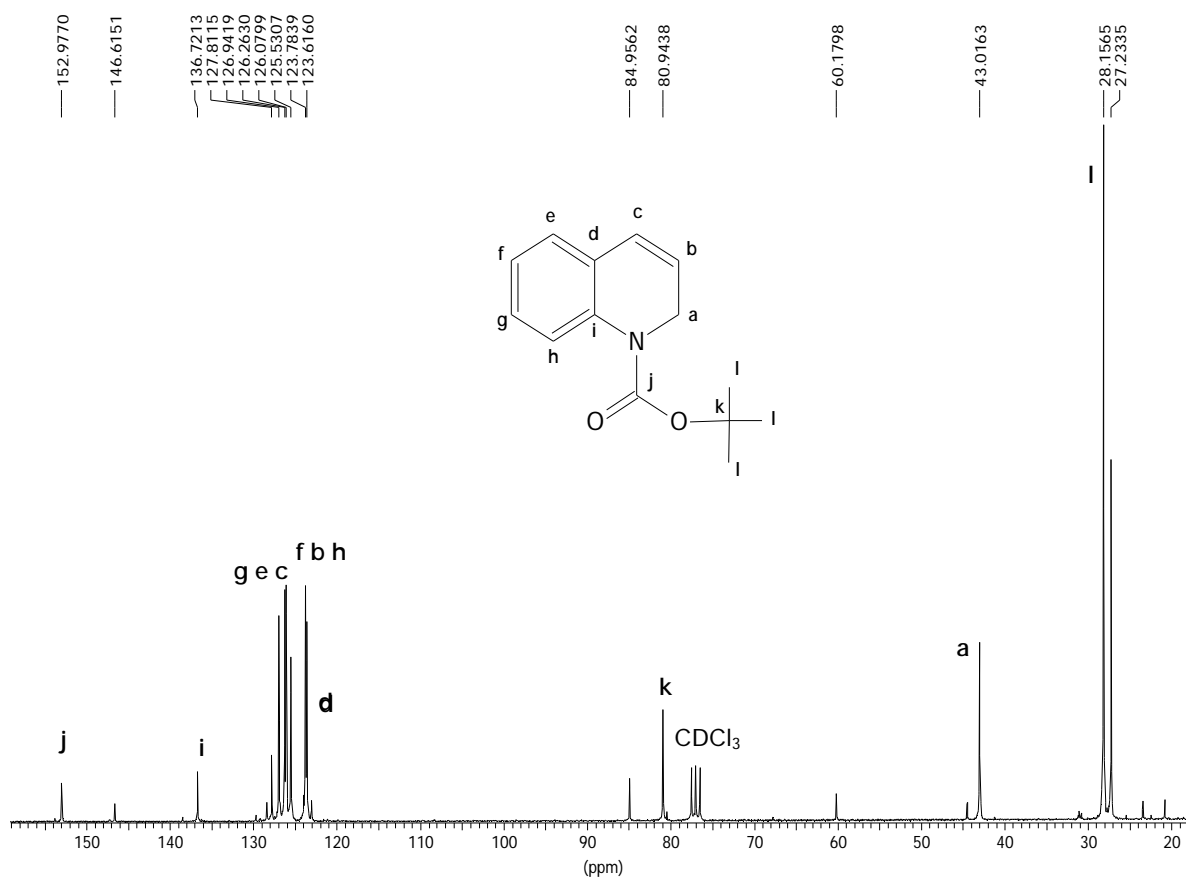


Figura 3.68: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la *N*-*tert*-butoxycarbonyl-1,2-dihidroquinolina.

Taula 3.49: Dades de  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

protó	$\delta_{\text{bib}}$ [ppm]	$\delta_{\text{exp}}$ [ppm]	multip.	$J_{\text{bibilio}}$ [Hz]	$J_{\text{exp}}$ [Hz]
H <sup>a'</sup>	4.36	4.32	dd	-	$^2J_{a'-a''}=-13.5$ , $^3J_{a'-b}=4.1$
H <sup>a''</sup>		4.34	dd	-	$^2J_{a''-a'}$ , $^3J_{a''-b}$
H <sup>b</sup>	5.98	5.95	dt	-	$^3J_{a'-b}=^3J_{a''-b}$ , $^3J_{b-c}=9.7$
H <sup>c</sup>	6.48	6.43	dd	-	$^3J_{c-b}$
H <sup>d</sup>	7.55	7.52	dd	-	$^3J_{d-e}=8.0$
H <sup>e</sup>	-	7.10-7.17	m	-	$^3J_{e-d}$ , $^3J_{e-f}=7.7$
H <sup>f</sup>	7.17	7.10-7.17	m	-	$^3J_{f-e}$ , $^3J_{f-g}=6.1$
H <sup>g</sup>	7.03(3H)	6.99	dd	-	$^3J_{g-f}$
H <sup>h</sup> (9H)	1.52	1.49	s	-	

Figura 3.69: Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

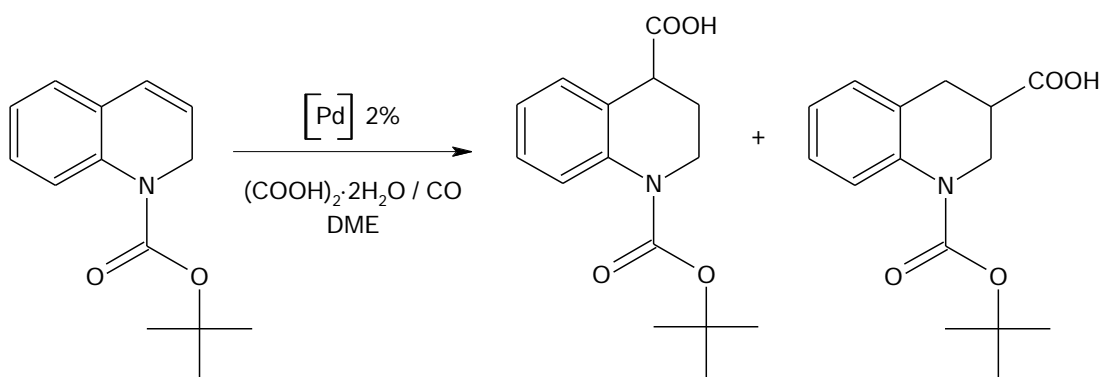


Taula 3.50: Dades de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

carboni	C <sup>a</sup>	C <sup>b</sup>	C <sup>c</sup>	C <sup>d</sup>	C <sup>e</sup>	C <sup>f</sup>	C <sup>g</sup>	C <sup>h</sup>	C <sup>i</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>k</sup>	C <sup>l</sup>
$\delta$ [ppm]	43.0	123.9	125.7	123.6	125.8	125.5	126.1	123.8	136.7	153.0	80.9	28.2

Donat que l'espècie que s'ha pogut obtenir amb més rendiment i amb millor puresa és aquesta darrera, la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina és amb aquest amb el que es procedeix a fer estudis de catàlisi.

Així, la reacció concreta a estudiar és la que segueix:



Ja que el procés tant de síntesi com de purificació del substrat és força complicat, es decideix fer, per començar, dues proves de catàlisi on es seleccionen les condicions estratègicament per veure clarament si es tracta d'un sistema actiu per aquest substrat.

 Taula 3.51: Hidrocarboxilació de la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina amb els sistema catalític B.

Entrada	Fosfina	$[\text{PR}_3]/[\text{Pd}]^a$	Temp (°C)	Quin <sup>b</sup> (%)	1,2,3,4-tetra <sup>c</sup> (%)
120	$\text{PPh}_3$	2	100	18	5
121	$\text{P}(p\text{-F-C}_6\text{H}_4)_3$	4	80	57	22

<sup>a</sup>Relació molar  $\text{PR}_3/\text{metall}$ . <sup>b</sup>Percentatge d'olefina convertida a quinolina respecte la quantitat inicial de substrat. <sup>c</sup>Percentatge d'olefina convertida a 1,2,3,4-tetrahidroquinolina respecte a la quantitat inicial de substrat.

Condicions de reacció: 2.0 mmol de *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, 0.04 mmol de  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ , 2.5 mmol d'àcid oxàlic dihidratat, 10 mL de DME,  $\text{P}(\text{CO})=30\text{bar}$ ,  $t = 24$  h.

Com es pot observar a la Taula 3.51, el sistema resulta inactiu pel substrat en qüestió, i tan sols s'aconsegueix la descarboxilació del producte inicial per obtenir la quinolina de partida o la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

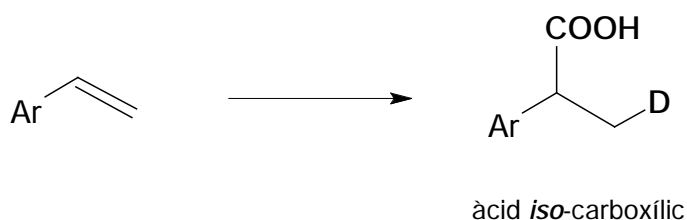
Sembla ser que la protecció *tert*-butoxicarbonil és massa sensible a les condicions de catàlisi i és la part de la molècula que és atacada en primer lloc, per donar dues espècies aparentment més estables en aquest medi, l'espècie aromàtica i la totalment hidrogenada.

Tenint en compte que el que es pretenia era estudiar l'aplicabilitat d'aquests sistema catalític sobre un conjunt de substrats d'especial interès, s'abandona aquí l'estudi d'aquest substrat en el que confereix a aquesta Tesi. Tot i això, el treball fet en la seva síntesi i caracterització serà útil pel seu estudi en posteriors treballs al grup de recerca.

### 3.3 DEUTERIOCARBOXILACIÓ

En aquest apartat es descriuen i discuteixen els resultats obtinguts en la deuteriocarboxilació de les olefines estudiades a l'apartat anterior i les seves implicacions. L'experiència ha demostrat que la deuteriocarboxilació és un procés totalment anàleg a la hidrocarboxilació, és a dir, les conversions i selectivitats observades a la hidrocarboxilació catalítica d'una olefina es reproduïxen en la seva deuteriocarboxilació. A més, la natura dels resultats i la comprovació de blancs permet afirmar que el procés catalític i d'aïllament dels productes, àcids carboxílics, no introdueix elements distorsionadors als resultats. Així, els productes marcats amb deuteri permeten determinar de forma prou precisa l'estereoselectivitat de l'addició en la reacció de deuteriocarboxilació catalítica. La natura i abundància dels isotopòmers obtinguts dona informació directa sobre el procés d'addició, tant en el que fa relació als processos "productius" (inserció, eliminació...) com als processos col·laterals (eliminació- ).\*

Fent servir aquests resultats interessa determinar si, efectivament, l'addició dels grups H i COOH és estrictament 1,2. Es vol investigar si aquesta addició té lloc sense bescanvi amb altres hidrògens de la molècula, i també si es produeix monodeuteració o polideuteració. Es pretén també esbrinar si aquesta addició té lloc en *cis* (*syn*), és a dir, de forma diastereoselectiva. Per portar a terme aquest estudi s'han realitzat diferents experiments de deuteriocarboxilació del tipus general que es mostra a l'Esquema 3.36.

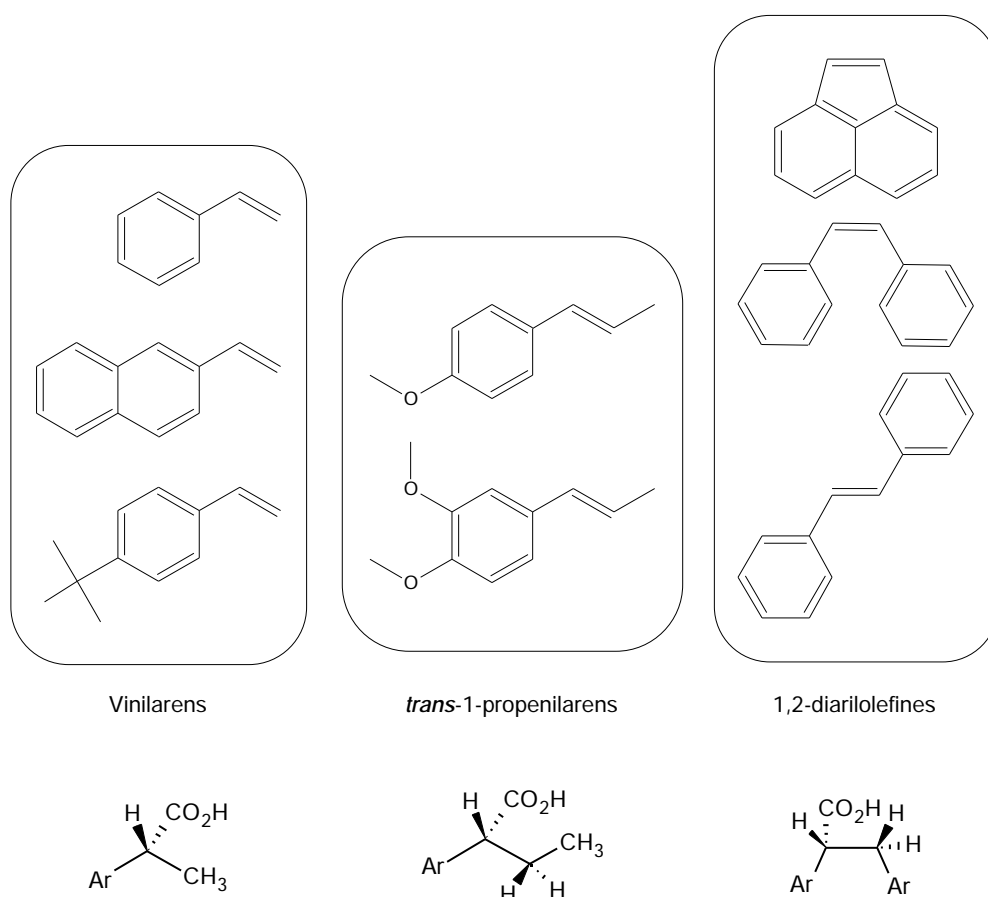


Esquema 3.36: Esquema general de la reacció deuteriocarboxilació d'arilolefines.

La reacció de deuteriocarboxilació s'ha dut a terme a les mateixes condicions que les reaccions d'hydrocarboxilació de l'apartat anterior, substituint el  $H_2O \cdot H_2O$  per  $D_2O \cdot D_2O$  preparat a partir d'àcid oxàlic anhidre i aigua deuterada, tal com es detalla al capítol d'experimental, en els casos en que es feien servir els sistemes

\* Vegeu Introducció.

catalítics **A** ó **B**, i substituint el HCl i l'H<sub>2</sub>O per DCl i D<sub>2</sub>O quan es feia servir el sistemes catalítics **C** i **D**. L'àcid carboxílic deuterat s'ha aïllat seguint el procediment descrit a la part experimental (extracció aquosa bàsica i posterior acidificació). Aquest aïllament provoca que es perdi el deuteri del grup -COOD, donat que té lloc un pas on es forma la sal sòdica de l'àcid corresponent i, posteriorment, es produeix la seva protonació amb HCl. Per altra banda, s'ha comprovat que els àcids deuterats obtinguts sotmesos a condicions de medi bàsic aquós (aigua deuterada) no experimenten bescanvi d'hidrogen per deuteri (C-H a C-D), a menys que les condicions de basicitat siguin molt dràstiques (pH 14) i el temps de tractament sigui llarg (24 hores). En aquests experiments s'observa incorporació de deuteri al carboni  $\alpha$ -carboxílic i mai al  $\beta$ -carboxílic.



**Esquema 3.37:** Substrats olefínics proposats pel seu estudi mitjançant la deuteriocarboxilació, classificats segons la seva estructura, i estructura dels àcids carboxílics corresponents.

Els productes, àcids carboxílics, han estat investigats en tots els casos fent ús de la RMN de <sup>1</sup>H i de <sup>13</sup>C, però s'ha fet un èmfasi especial en l'obtenció dels espectres de deuteri i de masses. Els espectres de masses permeten determinar

la distribució isotòpica de cada mostra (grau de deuteració) i els espectres RMN de deuteri permeten determinar la posició concreta on s'ha incorporat deuteri en cada cas. La combinació de l'espectre de deuteri i l'espectre de masses ha de permetre identificar i quantificar els isotopòmers presents a cada mostra.

A l'Esquema 3.37 es mostren els tres grups d'olefines utilitzades com a substrats i els productes de deuteriocarboxilació. Les olefines emprades es poden dividir d'acord amb la seva estructura: vinilarens, 1-propenilarens i 1,2-diarilolefines. L'estructura de l'olefina determina, fins a cert punt, el tipus d'informació que es pot obtenir de la seva deuteriocarboxilació. Al grup dels vinilarens es troben les olefines aríliques monosubstituïdes. Els àcids propanoics formats presenten rotació lliure de l'enllaç C -C i equivalència dels protons del metil terminal. Es pot determinar el grau de deuteració i la localització dels deuteris: al grup metil i al metí. La seva estructura no permet determinar si l'addició ha estat en *syn* o en *anti*, de manera que permetran l'obtenció d'una informació mecanística limitada. Al segon grup (1-propenilarens) trobem olefines disubstituïdes asimètriques que, tot i permetre la lliure rotació de l'enllaç C -C a l'àcid format, mostren diferent desplaçament químic en tots els protons dels carbonis i , de manera que tenen posicions identificables. Als àcids arilbutanoics podem determinar el grau de deuteració i les posicions d'entrada dels deuteris: el grup metil, els dos protons metilènics diastereotòpics i el metí, que constitueixen quatre posicions diferenciables als espectres de  $^1\text{H}$  i  $^2\text{D}$ . Finalment, el grup de les 1,2-diarilolefines el constitueixen olefines disubstituïdes com abans, però simètriques, el que significa que no poden donar regioisòmers.<sup>§</sup> Al cas particular de l'acenaftilè trobem una olefina cíclica que impedeix la rotació de l'enllaç C -C de l'àcid format i també dels intermedis de reacció, la qual cosa imposa limitacions que les altres olefines no tenen.

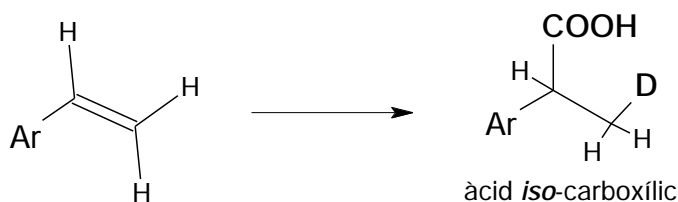
Un aspecte important en aquest estudi és determinar fins a quin punt la selectivitat de la reacció és característica del sistema catalític emprat i es pot constituir en un tret diferenciador entre sistemes catalítics, catalitzadors o precursors catalítics. Així, aquests experiments de deuteriocarboxilació han contribuït a afegir més dades diferenciadores a l'estudi relatiu entre el sistema que

<sup>§</sup> Ens estem referint aquí als corresponents àcids  $d_0$ .

presenta com a precursor catalític un nou complex de pal·ladi, sintetitzat i caracteritzat també en aquest treball, i els sistemes clàssics de pal·ladi amb lligands fosforats.

### 3.3.1 Deuteriocarboxilació de vinilarens.

L'estudi d'hidrocarboxilació catalítica d'aquestes olefines monosubstituïdes, que constitueixen el primer grup de l'Esquema 3.37, ha demostrat que el producte majoritari (90%) de la reacció és l'isòmer ramificat de l'àcid carboxílic. Partint d'aquest punt, es pot preveure que la reacció de deuteriocarboxilació es comportarà de la mateixa manera (Esquema 3.38).



Esquema 3.38: Reacció de deuteriocarboxilació de vinilarens.

A la Taula 3.52 es detallen tots els experiments de deuteriocarboxilació que s'han dut a terme amb els vinilarens. Per tal de deixar paleses les condicions i els sistemes catalítics emprats s'enumeren les entrades dels seus experiments homòlegs d'hidrocarboxilació.

Taula 3.52: Experiments de deuteriocarboxilació realitzats amb els vinilarens, en referència amb els seus homòlegs d'hidrocarboxilació.

Vinilarè	Apartat	Taula	Experiments
Estirè	3.2.1	3.19	7, 14
<i>tert</i> -butilestirè	3.2.2	3.25	37, 44
2-vinilnaftalè	3.2.3	3.28	27, 34

En cada cas s'ha realitzat l'aïllament de l'àcid i la determinació de la posició del deuteri per RMN de  $^2\text{D}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  i en alguns casos de  $^{13}\text{C}$ . En tots els

experiments de deuteriocarboxilació s'han obtingut conversions i regioselectivitats anàlogues a les registrades pels seus homòlegs d'hidrocarboxilació.

Primerament, es mostren els espectres de RMN de  $^1\text{H}$  realitzats (Figures 3.70-3.75) per a cada un dels vinilarens. Es pot observar que la deuteració aparent es correspondria, aproximadament, a la formació d'un grup  $-\text{CH}_2\text{D}$ , per comparació de la integral de  $\text{H}^a$  respecte d' $\text{H}^b$ , en tots tres casos. Cal tenir en compte però la possibilitat de bideuteració parcial, ja que la disminució en una unitat de la integral del grup metil no implica necessàriament la formació d'un únic isotòmer amb el grup  $-\text{CH}_2\text{D}$ , estem mesurant més aviat un valor promig dels grups  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{D}$ ,  $\text{CHD}_2$  i  $\text{CD}_3$ . D'altre banda, el que queda clar és que la deuteració es produeix exclusivament al grup metil. Per una altra banda, la multiplicitat inicial d' $\text{H}^b$  (quadruplet per acoblament a tres protons equivalents) esdevé una banda ampla per pèrdua d'acoblements amb nuclis veïns que han estat substituïts per deuteri. La ressonància sembla un doblet però al seu peu l'estructura és més complexa. Cal observar els espectres de  $^{13}\text{C}$  RMN per poder esbrinar-ho. L'acoblament a l'àtom de deuteri no s'observa (com als altres casos estudiats) atès que la constant d'acoblament depèn de la constant magnetogírica del nucli i, per tant, la constant d'acoblament a deuteri és molt petita.

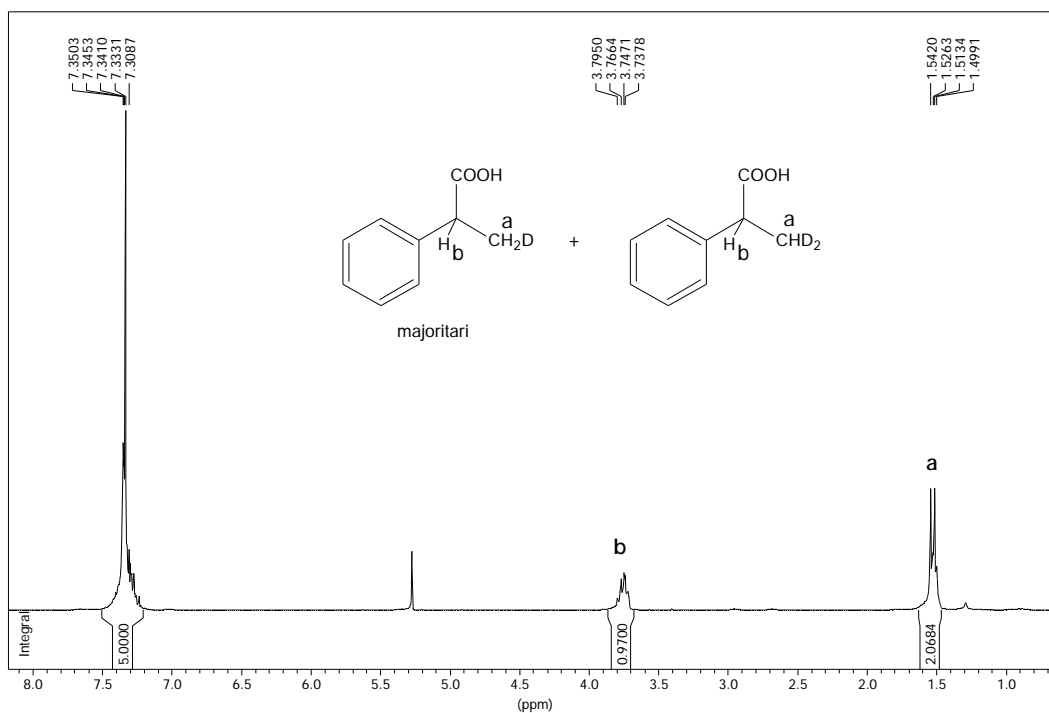


Figura 3.70: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-fenilpropanoic sintetitzat amb  $\text{D}_2\text{O}$ .

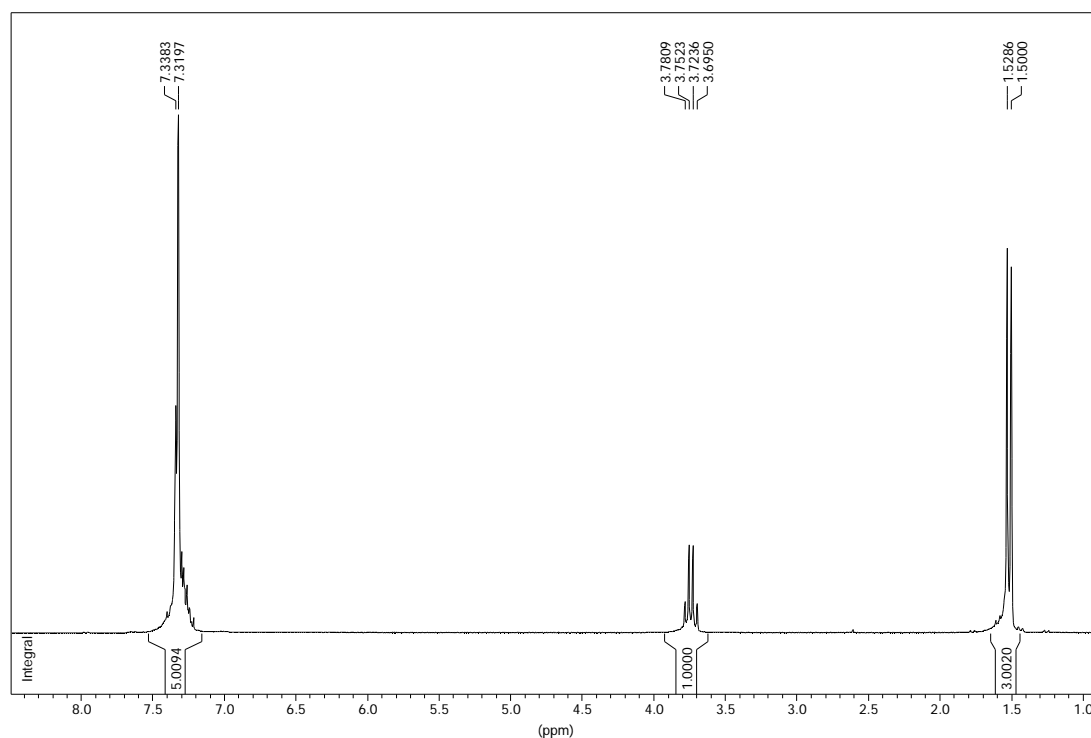


Figura 3.71: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-fenilpropanoic sintetitzat amb  $\text{H}_2\text{O}$ .



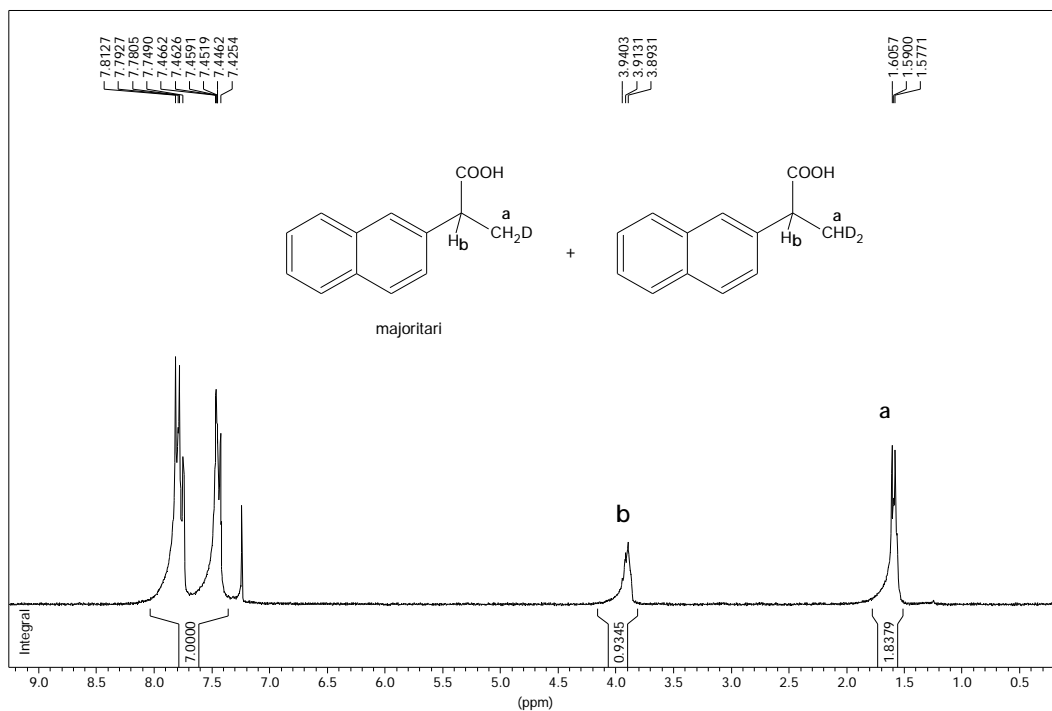


Figura 3.72: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-naftalen-2-il-propionic sintetitzat amb  $\text{D}_2\text{O} \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ .

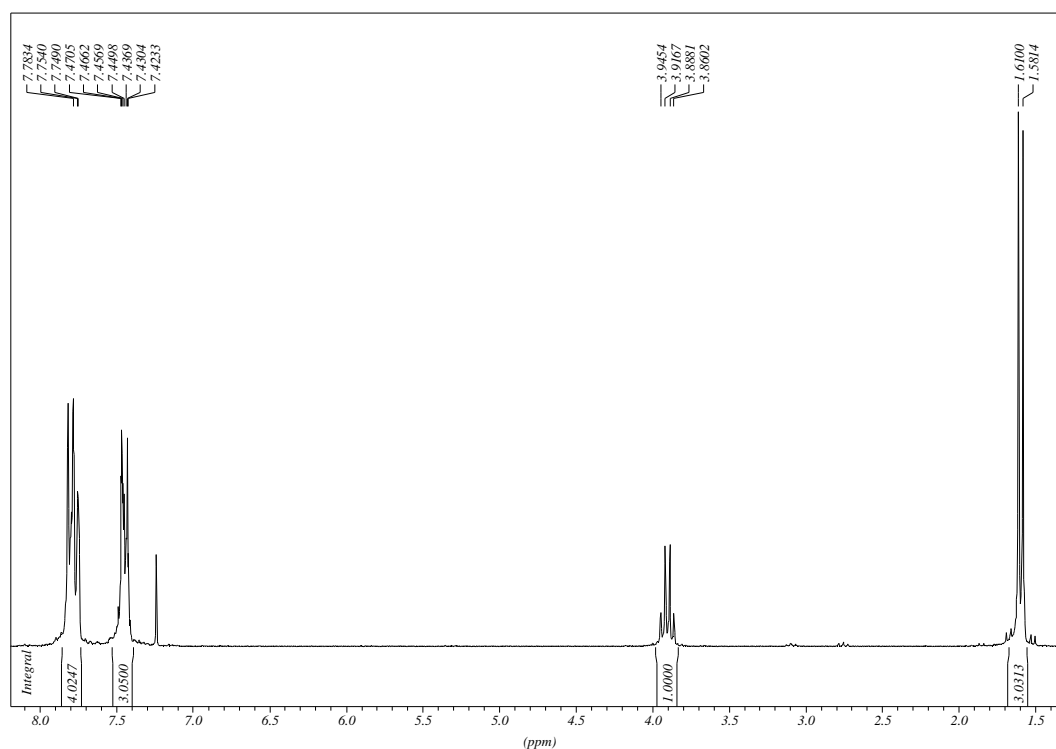


Figura 3.73: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-naftalen-2-il-propionic sintetitzat amb  $\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

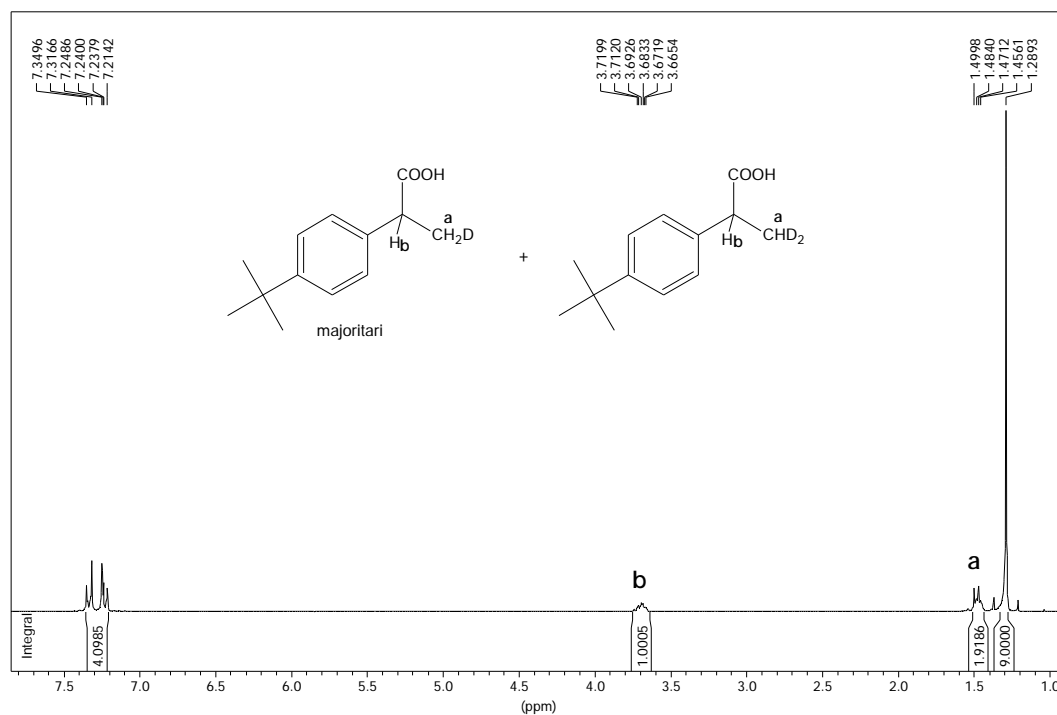


Figura 3.74: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propionic sintetitzat amb  $\text{D}_2\text{O}\cdot 2\text{D}_2\text{O}$ .

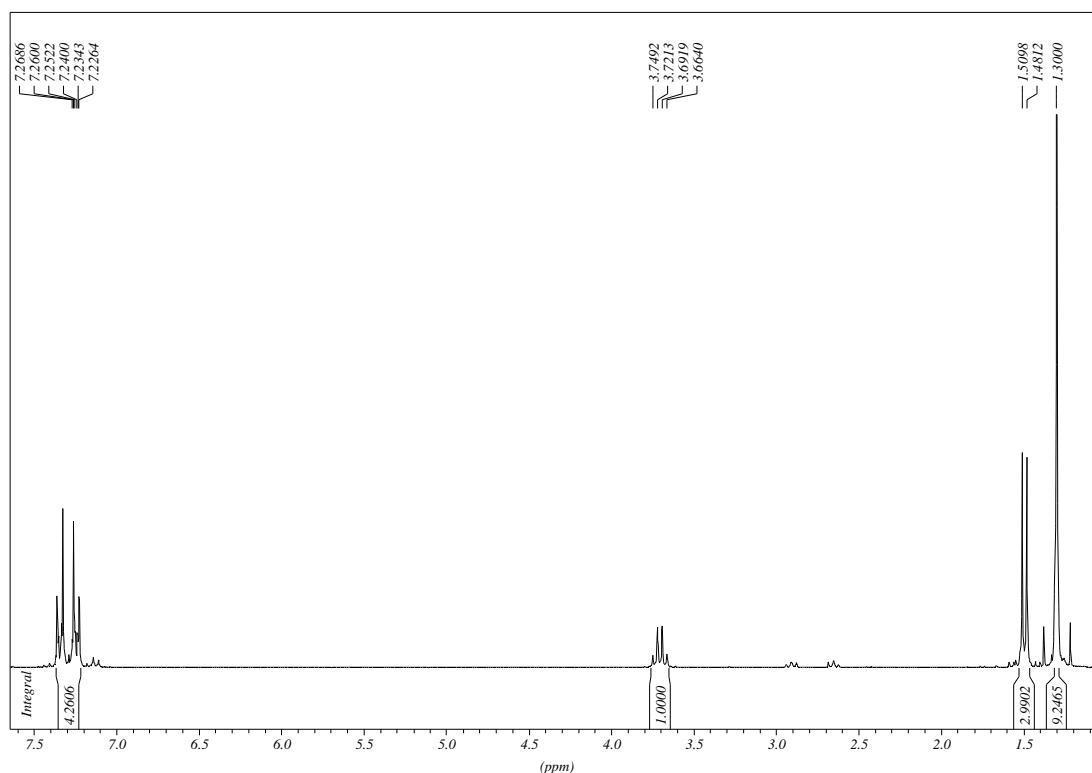


Figura 3.75: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (250MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propionic sintetitzat amb  $\text{H}_2\text{O}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

S'han realitzat espectres de RMN de  $^{13}\text{C}$  dels àcids arilpropionics deuterats de tres tipus: desacobrats de protó, acoblats a protó i INEPT. Els clàssics

problemes de la sensibilitat i la multiplicitat dificulten la detecció dels diferents isotopòmers amb aquesta tècnica. Com es pot observar, els espectres de  $^{13}\text{C}$  RMN dels tres àcids deuterats donen indicis de la presència de l'isotopòmer bideuterat en forma de senyals febles (Figures 3.76-3.78). Als espectres desacobrats, l'isotopòmer  $d_1$  apareix com un triplet 1:1:1 i l'isotopòmer  $d_0$  apareix com un singlet que es suma a la branca d'alta freqüència del triplet anterior. De l'isotopòmer  $d_2$  es poden apreciar les ressonàncies de més baixa freqüència del quintuplet 1:2:3:2:1 que li correspondria per acoblament del carboni amb dos deuteris ( $I=1$ ). Aquests espectres ens indiquen que l'addició del deuteri té lloc al carboni carboxílic en tots els vinilarens estudiats, mentre que l'absència de cap alteració al senyal de  $\delta_{\text{C}} 45$  ens indica que el deuteri no s'addiciona sobre el carboni  $\beta$ . Aquest fet està d'acord amb l'espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN amb acoblament a  $^1\text{H}$ , el qual permet observar una millor resolució dels isotopòmers  $d_1$  (triplet de triplets, per acoblament amb dos protons i un deuteri) i  $d_0$  (quadruplet, per acoblament amb tres protons) (Figura 3.79), aquest espectre, però, no permet reflectir l'isotopòmer  $d_2$  (doblet de quintuplets, per acoblament amb un protó i dos deuteris) per manca de sensibilitat. Per tal de presentar espectres de  $^{13}\text{C}$  acoblats a  $^1\text{H}$  amb millor relació senyal-soroll, s'han fet espectres INEPT, que es presenten a les (Figures 3.80-3.83). El millor resultat ha estat obtingut amb l'àcid 2-fenilpropioníc, on es poden apreciar els senyals dels isotopòmers  $d_0$  i  $d_1$  (intensos) i també els senyals febles de l'isotopòmer  $d_2$ .

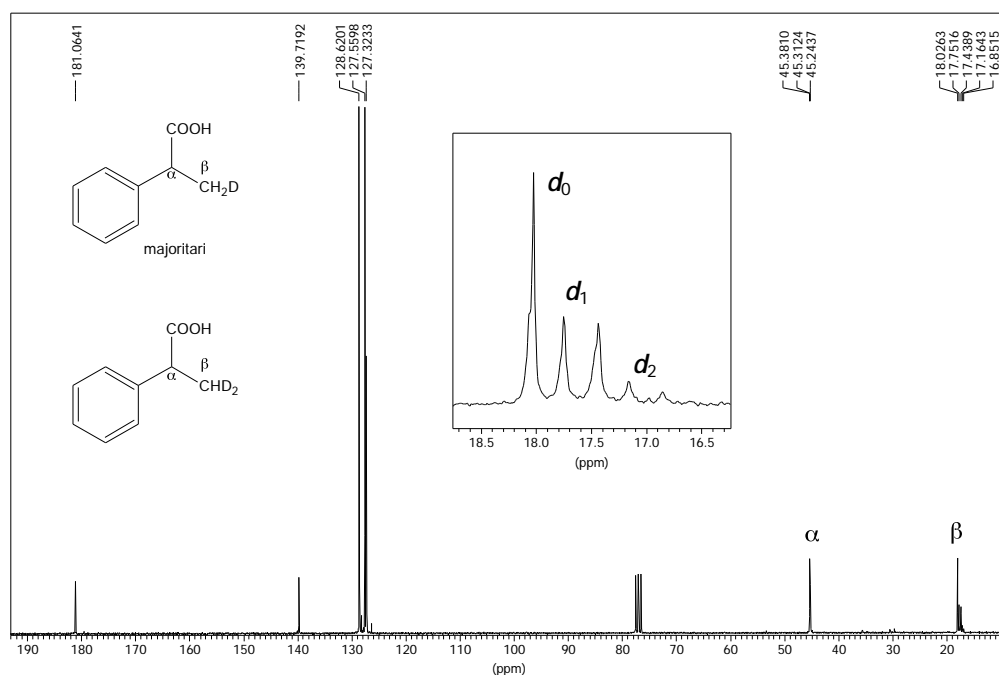


Figura 3.76: Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-fenilpropanoic sintetitzat amb  $\text{D}_2\text{O} \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ . S'observa el triplet i un petit quintuplet al carboni carboxílic mentre que no s'observa cap alteració al carboni carboxílic.

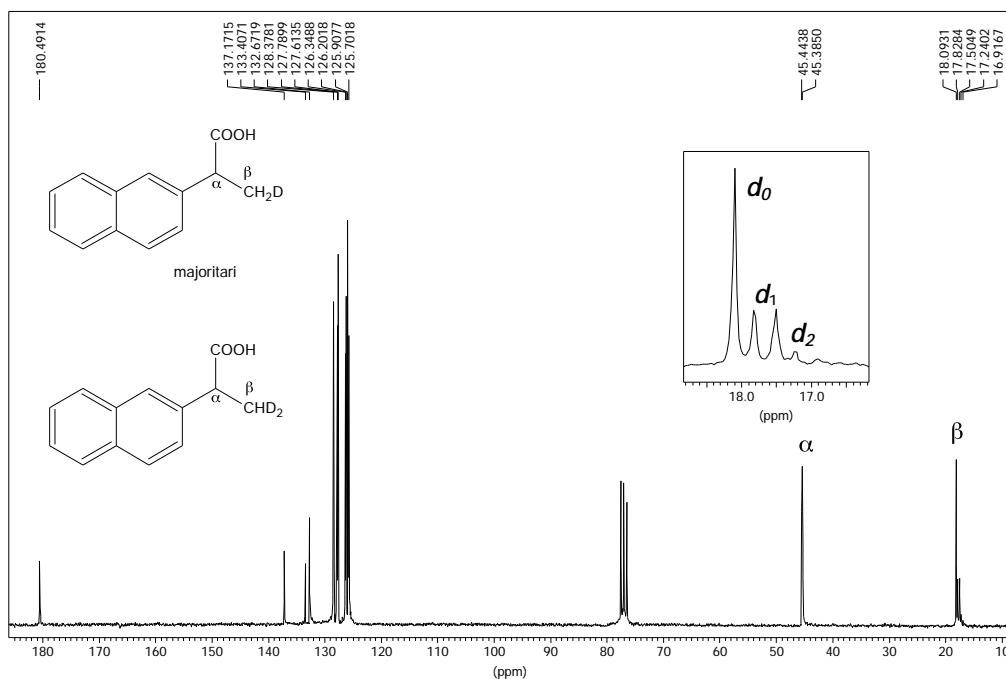


Figura 3.77: Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-naftalen-2-il-propanoic sintetitzat amb  $\text{D}_2\text{O} \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ . S'observa el triplet i un petit quintuplet al carboni carboxílic mentre que no s'observa cap alteració al carboni carboxílic.

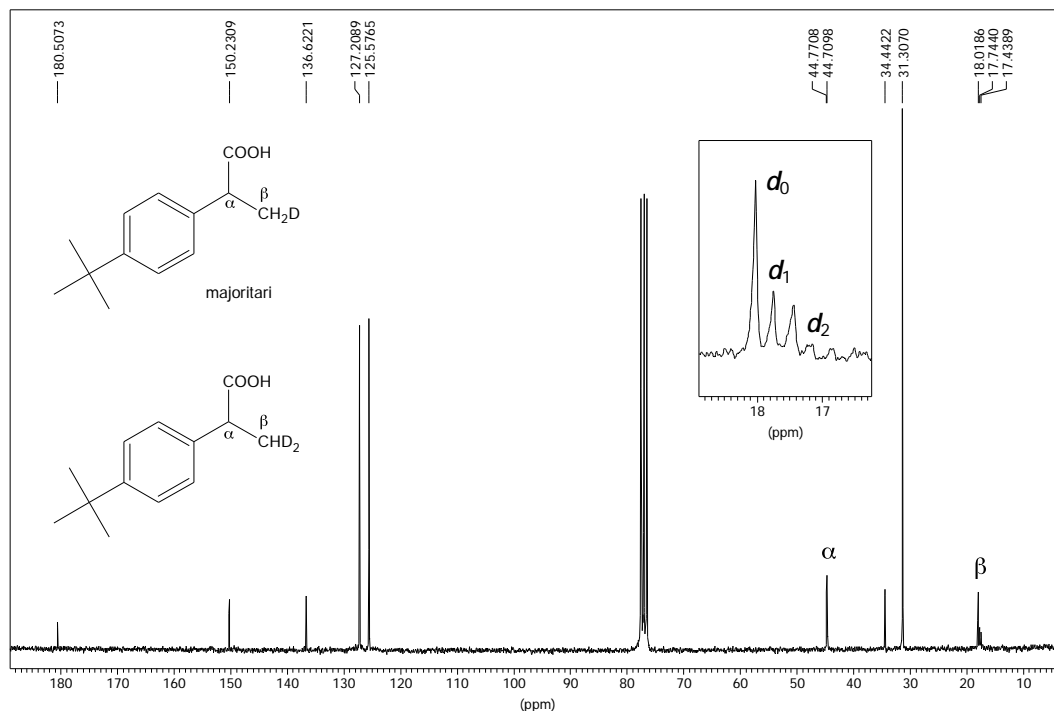


Figura 3.78: Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propanoic sintetitzat amb  $\text{D}_2\text{Ox}\cdot 2\text{D}_2\text{O}$ . S'observa el triplet i un petit quintuplet al carboni carboxílic mentre que no s'observa cap alteració al carboni carboxílic.

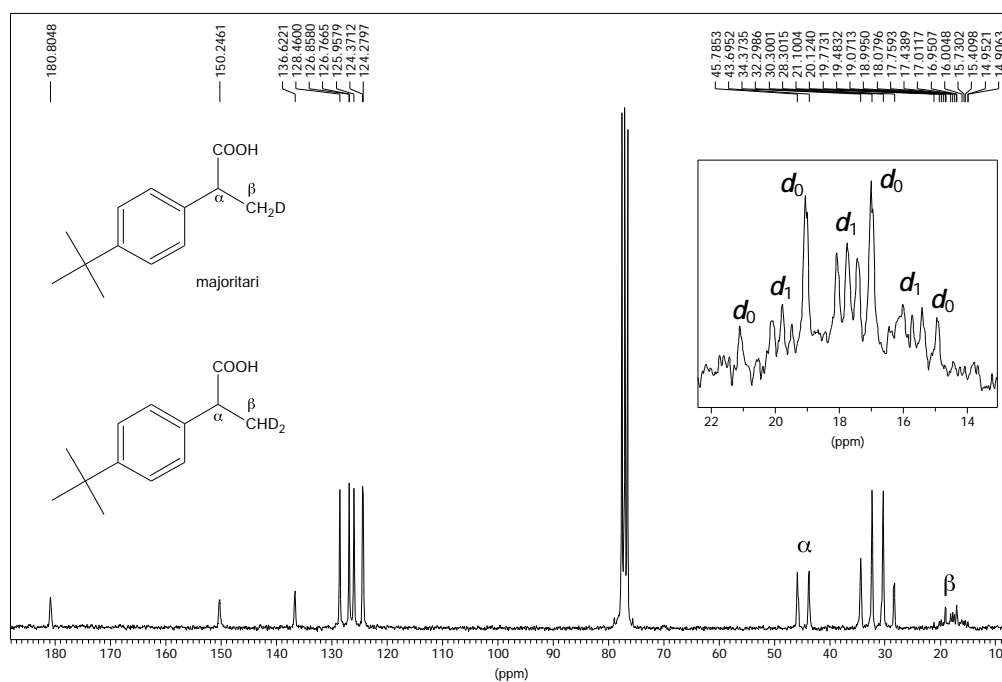


Figura 3.79: Espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propanoic sintetitzat amb  $\text{D}_2\text{Ox}\cdot 2\text{D}_2\text{O}$ . Aquest espectre amb acoblament a  $^1\text{H}$  permet observar perfectament els isotopòmers  $d_1$  i  $d_0$ . Dins els límits de detecció, no s'observen els senyals de l'isotopòmer  $d_2$ .

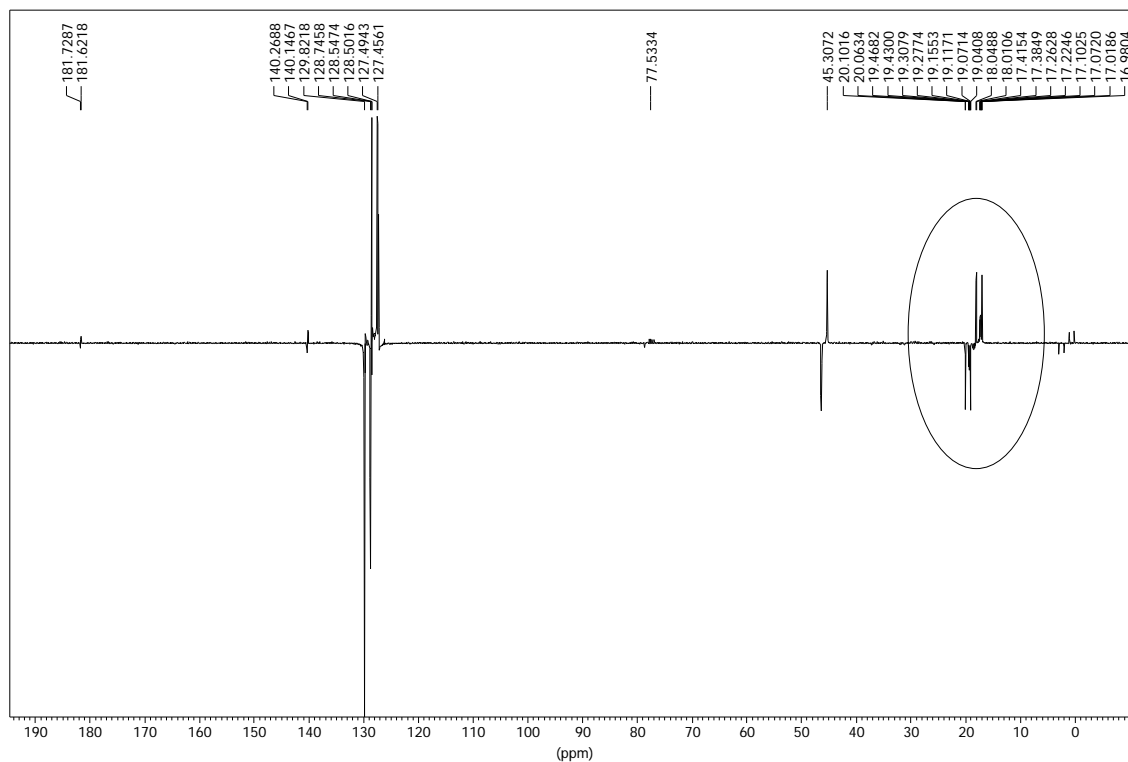


Figura 3.80: Espectre INEPT  $^{13}\text{C}$  RMN (125.8 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-fenilpropioníc sintetitzat amb  $\text{D}_2\text{O} \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ . Aquest espectre amb acoblament a  $^1\text{H}$  permet observar perfectament els isotòpomers  $d_1$  i  $d_0$ . S'observen lleugerament els senyals de l'isotòpomer  $d_2$ .

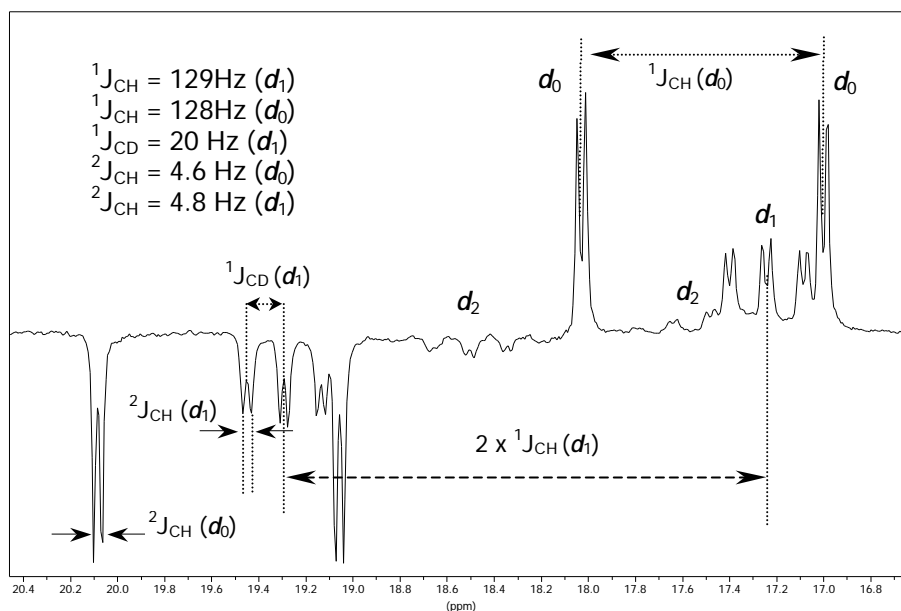


Figura 3.81: Ampliació de la zona encerclada de l'espectre de la Figura 3.80.

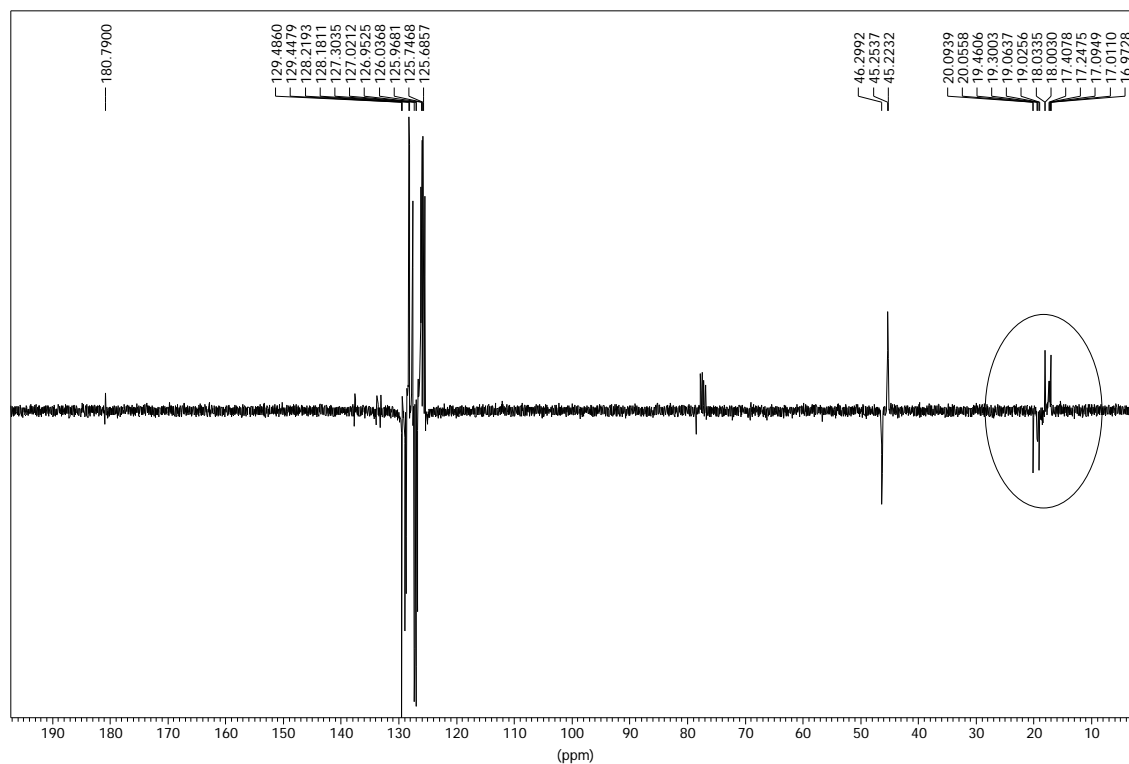


Figura 3.82: Espectre INEPT <sup>13</sup>C RMN (125.8 MHz) en CDCl<sub>3</sub> de l'àcid 2-naftalen-2-il-propanoic sintetitzat amb D<sub>2</sub>Ox·2D<sub>2</sub>O. Aquest espectre amb acoblament a <sup>1</sup>H permet observar perfectament els isotopòmers *d*<sub>1</sub> i *d*<sub>0</sub>. S'observen lleugerament els senyals de l'isotopòmer *d*<sub>2</sub>.

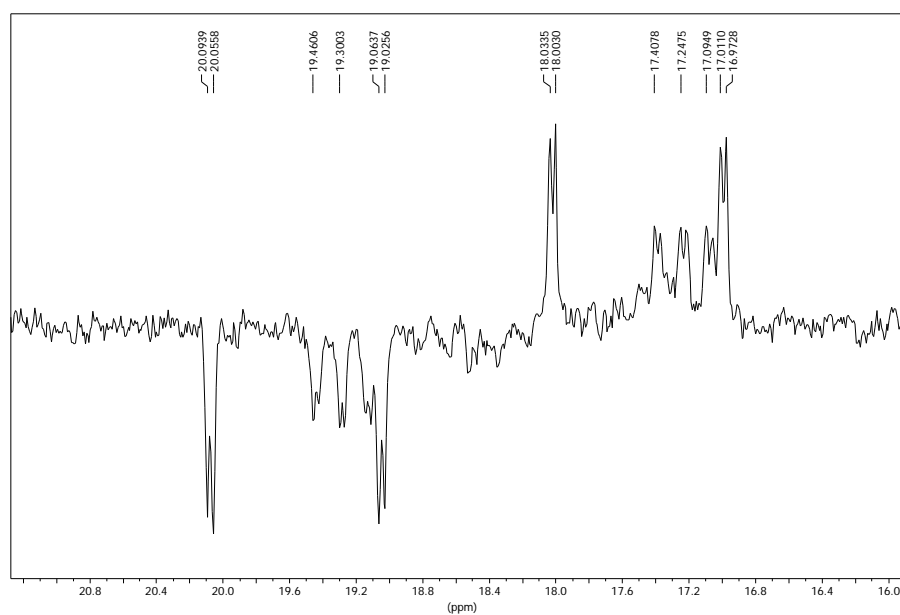


Figura 3.83: Ampliació de la zona encerclada de l'espectre de la Figura 3.82.

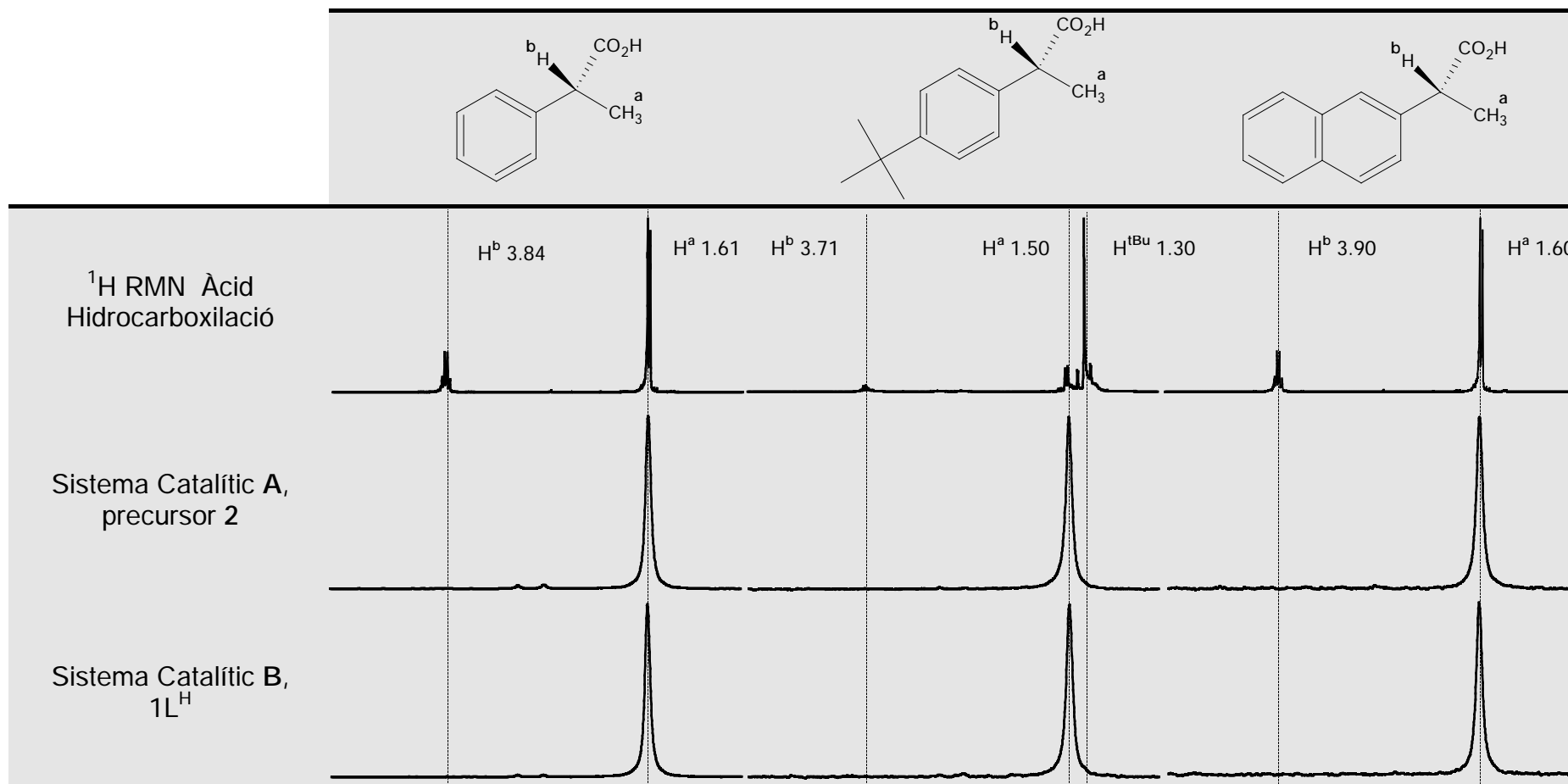
Els espectres de masses dels àcids deuterats (Taula 3.53), mostren que els isotopòmers més abundants són el  $d_0$ ,  $d_1$  i  $d_2$ , no s'observen els isotopòmers  $d_3$  o superiors. L'isotopòmer majoritari és en tots els casos l'àcid  $d_1$ , seguit dels  $d_0$  i  $d_2$ , que estan presents en quantitats iguals o similars en els àcids derivats del *tert*-butilestirè i 2-vinilnaftalè, encara que el primer és dominant en el cas de l'estirè. El càlcul de l'abundància dels isotopòmers es pot fer de forma senzilla tenint en compte que cada isotopòmer contribueix a tres pics: al pic M de la seva massa molecular i als pics M+1 i M+2 a causa de la presència del  $^{13}\text{C}$  (veure Apèndix IV). S'obtenen dades quantitatives més precises si es recullen dades focalitzades al voltant del pic molecular, s'ha fet així en tots els casos. Els espectres de deuteri (Taula 3.54) mostren molt clarament que aquests deuteris estan localitzats de forma exclusiva al grup metil. El valor de l'espectre de deuteri no és només la confirmació dels resultats obtinguts a l'integrar l'espectre de protó. Permet assegurar d'una forma directa que no hi ha entrada de deuteri a la posició  $\text{H}^b$ . Una incorporació quantitativament petita a la posició seria difícil d'establir amb seguretat si només es disposés de la integral de l'espectre de protó.

Taula 3.53: Abundàncies (calculades a partir dels espectres de masses, Apèndix IV) de cada un dels isotopòmers presents als àcids 2-arylpropionics aïllats obtinguts amb el sistema catalític  $\text{B}+1\text{L}^{\text{H}}$  a  $80^\circ\text{C}$ .

Àcid 2-fenilpropanoic	Àcid 2-naftalen-2-il-propioníc	Àcid 2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)propioníc
$d_0 = 36\%$	$d_0 = 27\%$	$d_0 = 31\%$
$d_1 = 46\%$	$d_1 = 47\%$	$d_1 = 44\%$
$d_2 = 18\%$	$d_2 = 26\%$	$d_2 = 25\%$

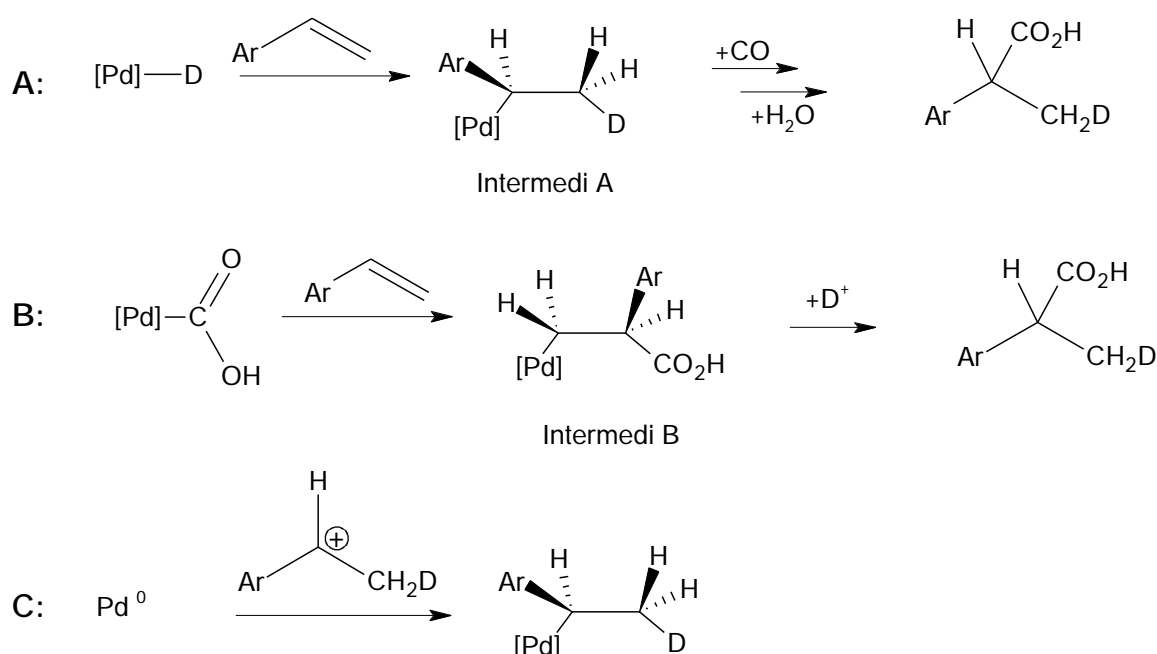
Els experiments de RMN de deuteri (Taula 3.54) revelen que en tots els casos s'obtenen els mateixos resultats, això vol dir, entrada de deuteri tan sols a la posició . D'aquesta manera s'ha vist que el comportament del sistema és el mateix per a tots els vinilarens estudiats, i, en principi, es podria estendre a tots els vinilarens en general fent ús d'aquest sistema catalític.





Taula 3.54: Espectres de  $^2\text{H}$  RMN (61 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ) dels àcids 2-arylpropionics deuterats aïllats obtinguts a 80 °C i 30 bar.

Tal com hem vist a la introducció, es treballa actualment amb dos mecanismes per explicar el procés catalític de la hidrocarboxilació d'olefines, el que anomenarem mecanisme hidrídric (A) i el mecanisme hidroxycarbonílic (B), aquests noms s'assignen d'acord amb la natura dels intermedis metàl·lics claus al procés: un hidrur metàl·lic, que dona un intermedi alquílic de tipus A (Esquema 3.39), *via* inserció de l'olefina a l'enllaç Pd-H; i un complex amb un lligand hidroxycarbonil, que dona lloc a un complex alquílic de tipus B (Esquema 3.39). Es podria tenir en compte també el mecanisme més antic on es postulava la formació d'un carbocatió (Esquema 3.39), carbocatió que en la literatura antiga era objecte de carbonilació directa (reacció de Koch-Haaf),<sup>28</sup> però que aquí podríem considerar que reacciona amb el pal·ladi per donar un intermedi idèntic a A.



Esquema 3.39: Mecanismes utilitzats per explicar el procés d'hydrocarboxilació d'olefines.

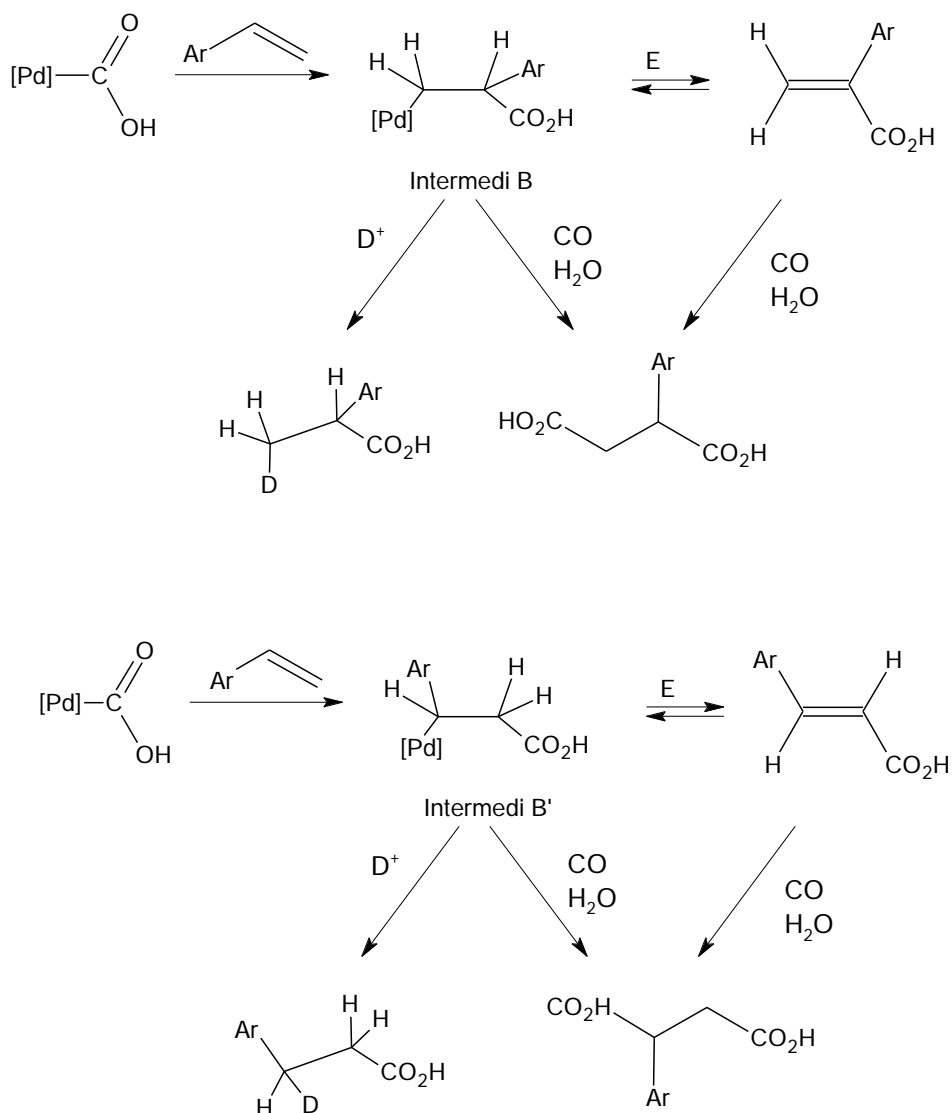
En principi, qualsevol dels tres mecanismes podria explicar la incorporació de deuteri als àcids arilpropionics. És evident que la saturació de l'olefina requereix addició als dos terminis de la mateixa, així per exemple, el producte *natural* de la deuteriocarboxilació de l'estirè es el PhCH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>D o bé l'isòmer lineal PhCHDCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H (ambdós productes *d*<sub>1</sub>). És més important explicar la presència o absència d'isotopòmers *no necessaris* (com per exemple, els productes *d*<sub>2</sub>). Es discutiran els resultats a la llum dels mecanismes A i B, perquè a tots els efectes

<sup>28</sup> Bittler, K.; van Kutepow, N.; Neubauer, D.; Reis, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1968, 7, 329.

el mecanisme carbocatiònic representa únicament una via alternativa a la inserció en la formació de l'intermedi alquílic A. Efectivament, a l'Esquema 3.39 es pot apreciar que tan el mecanisme **A** (Pd-H) com el mecanisme **B** (Pd-COOH) justifiquen la incorporació d'un deuteri al grup metil.

Al mecanisme **B** hi trobem algunes dificultats per explicar els resultats. Primerament, l'intermedi alquílic B ha estat associat a la formació de productes de di-hidrocarboxilació i aquests productes no han estat detectats mai (Esquema 3.40).<sup>29</sup> L'eliminació- donaria àcids acrílics que podrien, via inserció, donar incorporació de deuteri en . No s'ha observat en cap cas ni la formació d'àcids acrílics com a productes, ni la incorporació de deuteri en . Amb el sistema catalític emprat, la regioselectivitat normal/ramificat és de aprox. 10/90 pels vinilarens, dins de l'esquema mecanístic B l'origen de l'àcid lineal és l'intermedi alquílic B' (esquema 3.40). L'àcid lineal s'ha detectat mitjançant GC però no s'ha pogut aïllar prou pur i en prou quantitat com per determinar la natura de la incorporació de deuteri. Tampoc s'han detectat (GC) els productes secundaris previstos per aquest mecanisme. No havent-se detectat àcids insaturats, el mecanisme **B** no explica bé l'abundància dels productes de bideuteració ( $d_2$ ).

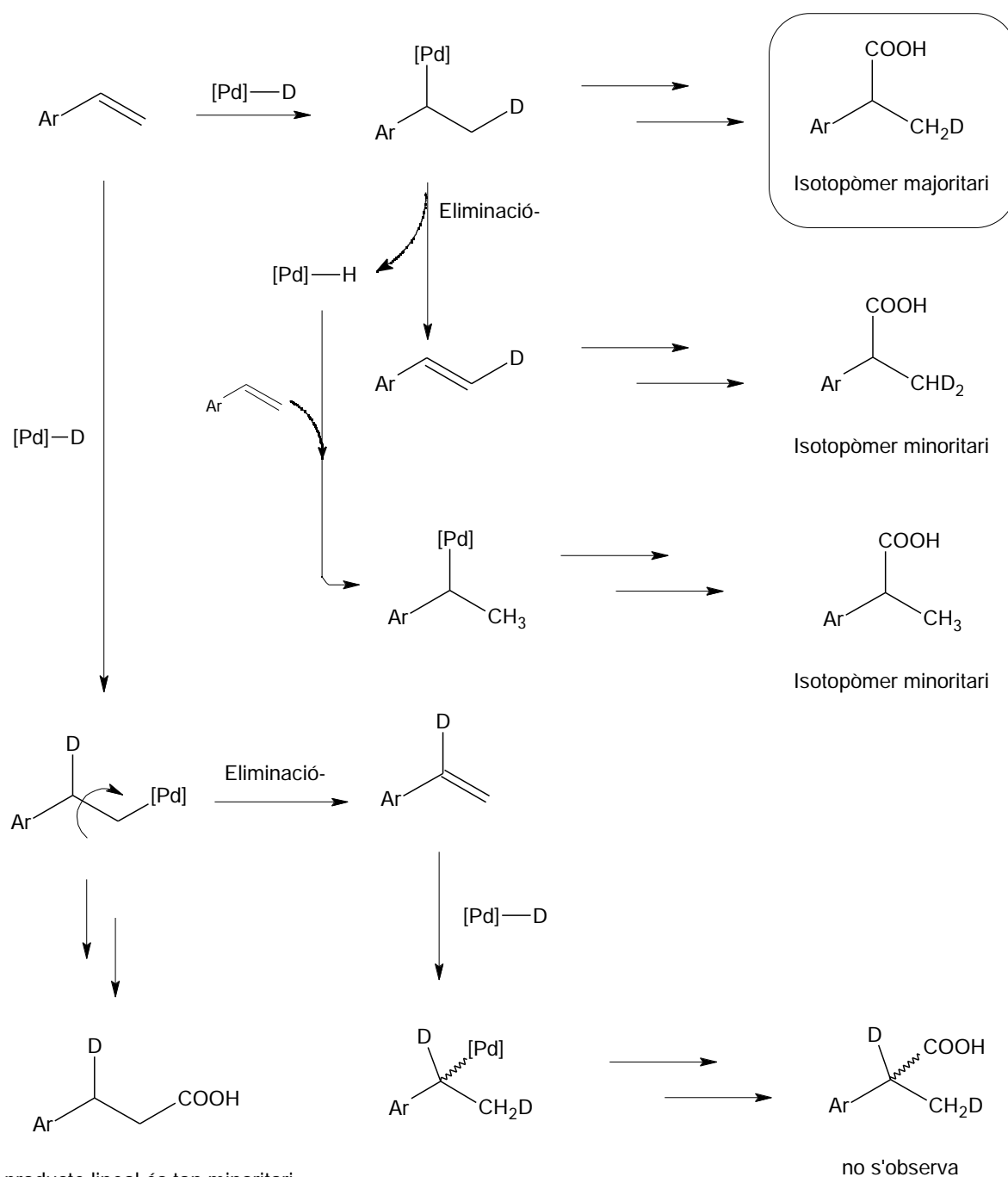
<sup>29</sup> Sperrle, M.; Consiglio, G. *Chem. Ber. Recl.* 1997, 130, 1557.



Esquema 3.40: Intermedis alquílics i possibles productes secundaris en la formació de l'àcid ramificat (a dalt) i lineal (a baix) segons el mecanisme B.

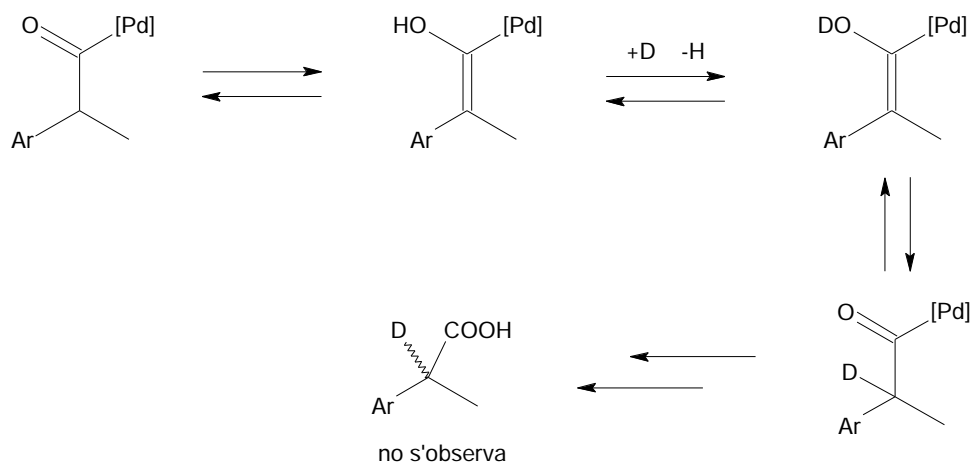
A l'Esquema 3.41 es mostra una adaptació del mecanisme hidrídric, fent èmfasi en la formació i evolució dels intermedis alquílics. Primerament, és clar que l'àcid lineal haurà de provenir de l'alquil lineal, el qual haurà d'incorporar deuteri en posició  $\beta$  (producte *natural*). Ara bé, l'existència de l'alquil lineal hauria de causar la formació d'una porció d'olefina marcada a la posició  $\beta$ , que donaria lloc a l'entrada de deuteri a la posició  $\alpha$  de l'àcid ramificat, la qual cosa no s'observa. Algunes causes possibles serien: a) l'alquil lineal no dona eliminació (poc probable); b) hi ha eliminació  $\beta$ , però l'olefina formada no es bescanvia amb olefina lliure i a més torna a donar un intermedi que condueix a l'àcid lineal (molt poc probable); c) l'àcid lineal passa per un intermedi diferent (mecanisme B).

L'àcid ramificat prové de l'alquil secundari (Esquema 3.41), aquest alquil monodeuterat dóna directament l'àcid monodeuterat, que és l'isotòpomer majoritari en tots els casos (45%). Aquest alquil pot eliminar (E) l'olefina i un deuterur de pal·ladi (un procés que ens porta directament als reactius i del qual no tenim informació), o bé eliminar olefina marcada i hidrur de pal·ladi (tal com es mostra a l'Esquema 3.41). En aquest cas, de l'olefina marcada obtindrem àcid bideuterat ( $d_2$ ) i de l'hidrur de pal·ladi, àcid no marcat ( $d_0$ ). Queda clar que, segons aquest mecanisme, els àcids  $d_0$  i  $d_2$  estan directament associats al procés d'eliminació, i són una mesura de la importància d'aquest procés col·lateral al cicle catalític. A més, es pot veure que si tota l'olefina marcada procedent d'eliminació es dissocia del metall i es converteix en àcid ramificat  $d_2$  via un deuterur de pal·ladi, i si tot l'hidrur de pal·ladi (procedent d'eliminació) reacciona amb olefina no marcada per donar l'àcid ramificat  $d_0$ , llavors les quantitats d'àcid  $d_0$  i d'àcid  $d_2$  haurien de ser iguals. Si s'observa la Taula 3.53, es pot veure que aquest extrem es compleix per l'àcid derivat del *tert*-butilestirè i fins a cert punt també pel del 2-vinilnaftalè.



Esquema 3.41: Adaptació del mecanisme hidrídic tenint en compte els productes observats.

El fet de que no hi hagi incorporació de deuteri a la posició H<sup>c</sup> té altres implicacions. Per exemple, en aquest sistema no hi ha enolització de l'intermedi pal·ladi-acil (Esquema 3.42), que implicaria entrada de deuteri en aquesta posició. Això és especialment interessant quan es pensa en una eventual versió asimètrica d'aquesta reacció, doncs l'enolització representaria la racemització del producte.



Esquema 3.42: L'enolització de l'acil de pal·ladi implicaria la incorporació de deuteri a la posició .