

00550



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**HIDROFORMILACIÓN ASIMÉTRICA POR COMPUESTOS DE  
RODIO CON DIFOSFITOS QUIRALES VOLUMINOSOS**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. EDGAR VARGAS MALVAEZ



TUTORA: DRA. ERIKA MARTIN ARRIETA AÑO:2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO**

<b>PRESIDENTE:</b>	<b>DR. ANATOLI IATSIMIRSKI</b>
<b>VOCAL:</b>	<b>DR. HUGO TORRENS MIQUEL</b>
<b>SECRETARIO:</b>	<b>DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES PAZ SANDOVAL</b>
<b>PRIMER SUPLENTE:</b>	<b>DR. ARMANDO CABRERA ORTIZ</b>
<b>SEGUNDO SUPLENTE:</b>	<b>DR. JEAN MICHEL GREVY MACQUART</b>

**Sitio donde se desarrolló el tema:**

**Lab. 217, Departamento de Química Inorgánica. División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, UNAM.**

## **AGRADECIMIENTOS**

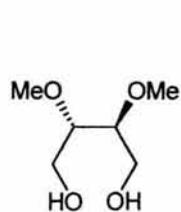
- ❖ **Dra. Erika Martin Arrieta**
- ❖ **CONACyT Proyecto 3183P-E9607**
- ❖ **UNAM (DGEP) y CONACyT por la beca otorgada para la realización de los estudios de maestría.**
- ❖ **Dr. Joan Carles Bayón Rueda-UAB**
- ❖ **USAI**
- ❖ **Familiares, maestros y amigos**

## ÍNDICE

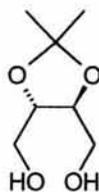
CÓDIGO DE NÚMEROS Y LETRAS PARA COMPUESTOS ORGÁNICOS DISCUTIDOS EN ESTA TESIS.....	i
ABREVIATURAS.....	iii
INTRODUCCIÓN.....	1
<b>1. ANTECEDENTES</b> .....	<b>5</b>
1.1. Hidroformilación Catalítica Asimétrica .....	6
1.1.1. Ligantes Fosfina .....	8
1.1.2. Ligantes Difosfina .....	9
1.1.3. Ligantes Fosfina-Fosfito.....	11
1.1.4. Ligantes Difosfito .....	14
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>29</b>
<b>3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
3.1. Síntesis y caracterización de ligantes difosfito quirales .....	34
3.1.1. Clorofosfito 6,6'-di- <i>tert</i> -butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bisfenilclorofosfito [c] .....	39
3.1.2. Clorofosfito (S)-2,2'-binaftilclorofosfito [d].....	42
3.1.3. Difosfito (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[(3,3'-di- <i>tert</i> -butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [1a] .....	46
3.1.4. Difosfito (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[(3,3'-di- <i>tert</i> -butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [2a] .....	49
3.1.5. Difosfito (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[((S)-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito]-butano [1b] .....	51
3.1.6. Difosfito (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[((S)-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito]-butano [2b] .....	56
3.2. Evaluación Catalítica.....	59
3.2.1. Efecto de la temperatura.....	64
3.2.2. Efecto de la presión.....	67
3.2.3. Efecto de la proporción [difosfito]/[Rh(acac)(CO) <sub>2</sub> ].....	71
3.2.4. Efecto de la estructura del difosfito .....	75
<b>4. CONCLUSIONES</b> .....	<b>80</b>
<b>5. SECCIÓN EXPERIMENTAL</b> .....	<b>82</b>
5.1. Síntesis de alcoholes precursores.....	84
5.1.1. Síntesis de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2,3-dimetoxi-1,4-succinato de dietilo [3] .....	84
5.1.2. Síntesis de (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [1].....	85
5.1.3. Síntesis de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2,3-O-isopropilidén-tartrato de dietilo [4].....	86

5.1.4. Síntesis de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol <b>[2]</b> .....	87
5.1.5. Síntesis de 6,6'-di- <i>tert</i> -butil-4,4'-dimetoxi-2,2'- <i>bis</i> fenol <b>[a]</b> .....	88
5.2. Síntesis de difosfitos .....	89
5.2.1. Síntesis del 6,6'-di- <i>tert</i> -butil-4,4'-dimetoxi-2,2'- <i>bis</i> fenilclorofosfito <b>[c]</b> .....	91
5.2.2. Síntesis del (S)-2,2'-binaftilclorofosfito <b>[d]</b> .....	91
5.2.3. Síntesis de (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4- <i>bis</i> [(3,3'-di- <i>tert</i> -butil-5,5'-dimetoxi-1,1'- <i>bis</i> fenil-2,2'-diil)fosfito]-butano <b>[1a]</b> .....	92
5.2.4. Síntesis de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4- <i>bis</i> [(3,3'-di- <i>tert</i> -butil-5,5'-dimetoxi-1,1'- <i>bis</i> fenil-2,2'-diil)fosfito]-butano <b>[2a]</b> .....	93
5.2.5. Síntesis de (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4- <i>bis</i> [((S)-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito]-butano <b>[1b]</b> .....	94
5.2.6. Síntesis de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4- <i>bis</i> [((S)-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito]-butano <b>[2b]</b> .....	95
5.3. Síntesis del precursor metálico [Rh(acac)(CO) <sub>2</sub> ] .....	96
5.4. Reacción de hidroformilación catalítica de estireno .....	97
5.4.1. Instalación y equipos .....	97
5.4.2. Procedimiento para la reacción de hidroformilación.....	98
5.4.3. Seguimiento de la reacción catalítica.....	100
<b>APÉNDICE</b> .....	<b>102</b>

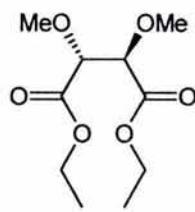
CÓDIGO DE NÚMEROS Y LETRAS PARA COMPUESTOS  
ORGÁNICOS DISCUTIDOS EN ESTA TESIS



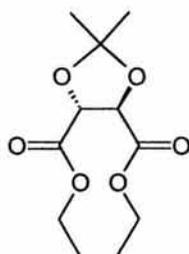
[1]



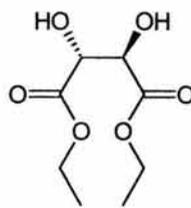
[2]



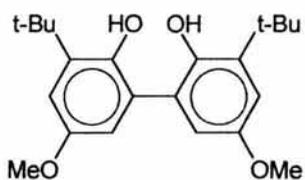
[3]



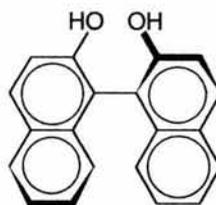
[4]



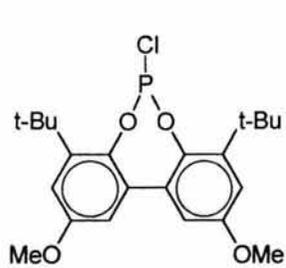
[5]



[a]



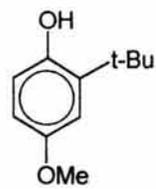
[b]



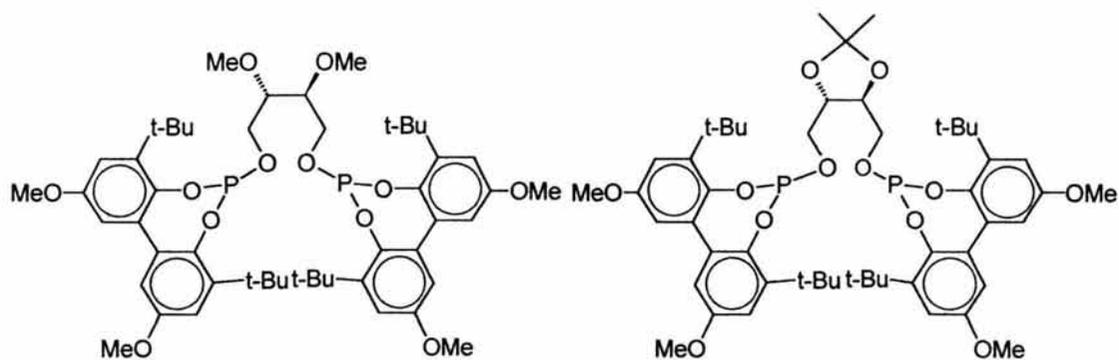
**[c]**



**[d]**

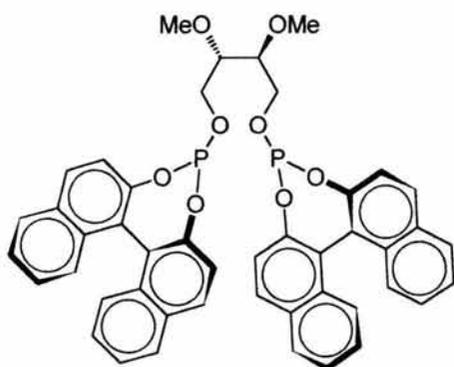


**[e]**

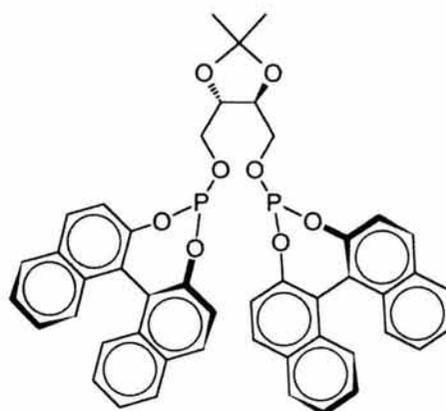


**[1a]**

**[2a]**



**[1b]**



**[2b]**

## ABREVIATURAS

<i>ax</i>	<i>axial</i>
APTS	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
BDPP	2,4- <i>bis</i> (difenilfosfino)pentano
BINAPHOS	(2-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalen-2'-il)-(1,1'-binaftalen-2,2'-il)fosfito
BIPHEMPHOS	(5,5'-dicloro-2-difenilfosfino-4,4',6,6'-tetrametilfenil-2'-il)(1,1'-binaftalen-2,2'-diil)fosfito
BPT	bipirámide trigonal
conv, %conv	conversión, porcentaje de conversión
<i>d</i>	débil
d	doblete
DBP-DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropilidén-2,3-dihidroxi-1,4- <i>bis</i> (5 <i>H</i> -dibenzofosfolil)butano
DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropilidén-2,3-dihidroxi-1,4- <i>bis</i> (difenilfosfino)butano
<i>ec</i>	ecuatorial
ee, %ee	exceso enantiomérico, porcentaje de exceso enantiomérico
<i>f</i>	fuerte
L/Rh	proporción molar ligante:rodio
<i>m</i>	mediano
n.r.	no reportado
<sup>n</sup> J <sub>X-Y</sub>	constante de acoplamiento a <i>n</i> enlaces entre los núcleos X, Y
P-P, PP	ligante fosforado bidentado
regio	regioselectividad
RMN-AP	Resonancia Magnética Nuclear de Alta Presión
s	singulete
t	triplete
t. a.	temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
TADDOL	α,α,α',α'-tetrafenil-2,2'-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilediamina
TOF	<i>turnover frequency</i> (número de recambio)

## INTRODUCCIÓN

Más del 80% de los productos químicos manufacturados involucran en alguna etapa de su formación algún proceso catalítico. Estos productos pueden ser desde combustibles líquidos o el ácido sulfúrico hasta polímeros, agroquímicos, aditivos, fragancias o fármacos; algunos de estos últimos con estructuras químicas muy complejas cuyo costo por unidad de peso es en algunos casos muy elevado. Una gran parte de estos procesos catalíticos se lleva a cabo mediante catalizadores heterogéneos, debido a la fácil separación del catalizador de los productos de reacción. Sin embargo, en las últimas décadas se ha incrementado el interés en los procesos catalíticos en fase homogénea ya que presentan ventajas tales como: alta actividad, selectividad y condiciones relativamente suaves de reacción. Existe una gran variedad de catalizadores homogéneos, entre ellos, los complejos organometálicos son los que tienen el mayor número de aplicaciones en el ámbito industrial.<sup>1</sup>

Adicionalmente, en los últimos años ha habido un incremento en la demanda de productos enantioméricamente puros, debido a que en la mayoría de los casos solo un enantiómero es activo mientras el otro es inactivo o provoca efectos indeseables.<sup>2</sup> Uno de los métodos más eficientes para la obtención de compuestos homoquirales es la catálisis asimétrica en fase homogénea. Dentro de esta área, la hidroformilación enantioselectiva es una de las herramientas sintéticas más prometedoras, ya que con esta se pueden convertir olefinas proquirales en aldehídos ópticamente puros. Esto se lleva a cabo mediante la adición de un hidrógeno y un grupo formilo a los carbonos del doble enlace empleando un complejo metálico quiral como inductor asimétrico, el cual "multiplica la quiralidad".<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> a) Frohning C. D., Kohlpaintner C. W. en *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Eds. Cornil B., Herrmann W. A.; VCH, Weinheim, **1996**, 29 b) Bayón J. C. en *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*, Eds. Oro L., Sola E.; CYTED; INO Reproducciones S.A., Zaragoza, **2000**, 11. c) Trzeciak A. M., Ziolkowski J. J., *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 190-192, 883.

<sup>2</sup> a) Eliel E. L., Wilen S. H., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, New York, **1994**. b) Amato I., *Science*, **1992**, 256, 964.

<sup>3</sup> a) Agbossou F., Carpentier J.F., Mortreux A., *Chem. Rev.*, **1995**, 85, 2485. b) Breit B., Seiche W., *Synthesis*, **2001**, 1, 1. c) Martin E. en *Cuadernos de Posgrado, Química Inorgánica VII. No. 33*, Ed. Piña C.; Facultad de Química, UNAM, México, **1992**, 177.

Un ejemplo usualmente citado como potencial aplicación de la hidroformilación asimétrica es la obtención de ácidos 2-arilpropiónicos enantioméricamente puros a partir de vinilarenos. Estos ácidos, como el (S)-Naproxén, (S)-Ibuprofén y (S)-Ketoprofén, constituyen una familia importante de agentes anti-inflamatorios no esteroideos (Figura 1). Con el fin de modelar esta reacción se emplea usualmente como sustrato al estireno, el vinilareno más sencillo.

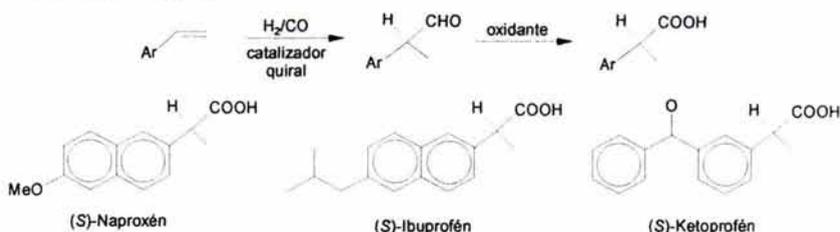


Figura 1. Síntesis potencial de agentes anti-inflamatorios.

Los complejos metálicos más ampliamente usados en la reacción de hidroformilación son aquellos basados en cobalto, platino y rodio, obteniéndose los mejores resultados con sistemas de rodio en combinación con ligantes fosforados quirales.<sup>4</sup> Sin embargo, y a pesar de la gran cantidad de ligantes que han sido estudiados, solo con dos se han obtenido buenos excesos enantioméricos (Figura 2).

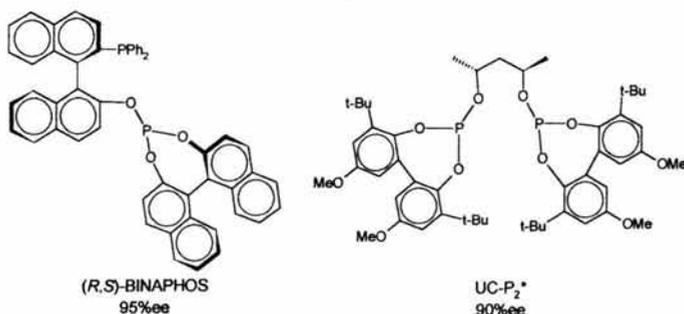


Figura 2. Ligantes exitosos en hidroformilación asimétrica.

Uno de ellos, el ligante fosfina-fosfito BINAPHOS proporcionó hasta el 95%ee en la hidroformilación de estireno. A pesar de los buenos resultados obtenidos con este ligante, su aplicación industrial esta limitada debido a su difícil preparación, la regioselectividad no

<sup>4</sup> *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, Ed. van Leeuwen P. W. N. M., Claver C. en *Catalysis by metal complexes*, Vol. 22, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000, 5, 107.

es completamente satisfactoria y requiere de altas presiones para su buen funcionamiento.<sup>5</sup> En contraste, con el difosfito UC-P<sub>2</sub>\* (Figura 2) se obtuvo hasta el 90%ee junto con buenas regioselectividades y completas quimioselectividades.<sup>6</sup>

Las ventajas mostradas por el difosfito UC-P<sub>2</sub>\* alentaron la realización de este trabajo en el que se presenta la síntesis de los nuevos difosfitos [1a]–[2b] (Figura 3) y su evaluación como inductores estereogénicos en la hidroformilación asimétrica de estireno catalizada por rodio en diferentes condiciones de reacción (temperatura, presión y proporción ligante:rodio), con el fin de intentar correlacionar la actividad y selectividad<sup>7</sup> obtenidas con la estructura de los ligantes.

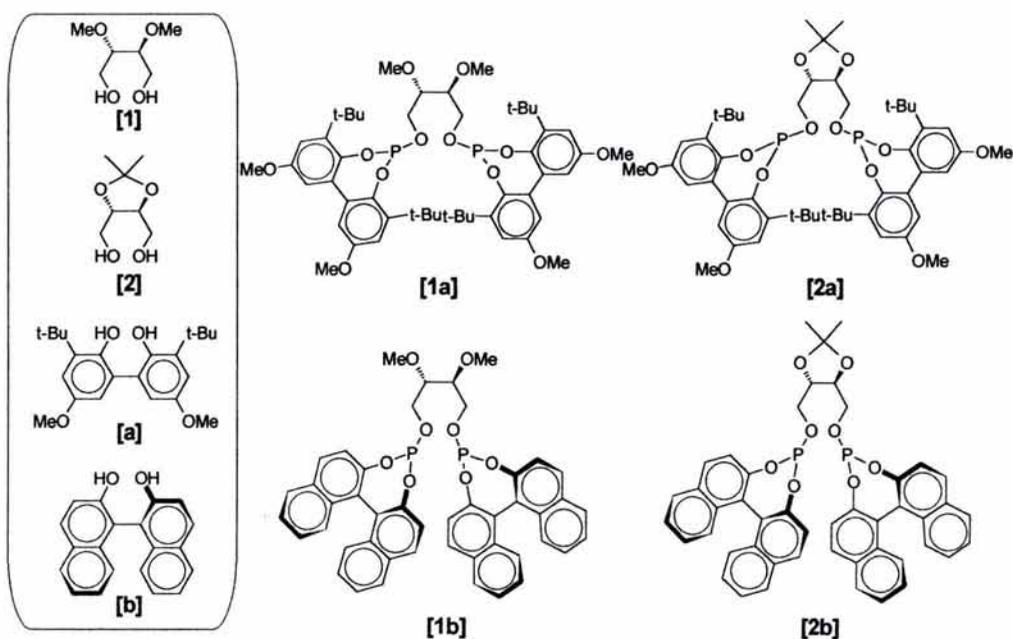


Figura 3. Ligantes difosfito quirales sintetizados en esta tesis y sus dioles precursores.

<sup>5</sup> a) Sakai N., Mano S., Nozaki K., Takaya H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7033. b) Nozaki K., Sakai N., Nanno T., Higashijima T., Mano S., Horiuchi T., Takaya H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4413.

<sup>6</sup> a) Babin J., Whiteker G.; Pat.; **1992**, WOUS 911,518. b) Babin J., Whiteker G., Pat.; **1992**, WO 93/03839, US 911.518.

<sup>7</sup> Los parámetros de selectividad: quimioselectividad, regioselectividad y enantioselectividad son definidos en el capítulo Sección Experimental.

Los cuatro nuevos ligantes difosfito **[1a]-[2b]** son ligantes modulares, es decir, se diseñaron a partir de la combinación de cuatro módulos (dioles **[1]**, **[2]**, **[a]** y **[b]**). Su síntesis se basa en estrategias sintéticas ya reportadas<sup>8</sup> y ligeramente modificadas en nuestro laboratorio. Con el fin de identificar a los compuestos sintetizados en este trabajo se ha empleado una serie de códigos de números y letras, las claves y las estructuras de todos ellos se presentan al inicio de esta tesis. Se utilizan números para identificar a los módulos que sirven como esqueletos puente (alcoholes y precursores) de los ligantes difosfito y letras para los módulos que sirven de grupos terminales (alcoholes y clorofosfitos). Para los difosfitos se emplea una combinación de los números y letras asignadas anteriormente, lo que permite identificar de qué dioles proviene el difosfito en cuestión.

La presente tesis consta de cinco capítulos y un apéndice. En el primero, *Antecedentes*, se mencionan los aspectos generales de la reacción de hidroformilación catalítica asimétrica y se discuten brevemente algunos de los trabajos más relevantes en los que se han empleado ligantes fosforados como modificadores de la reacción catalítica. En el segundo capítulo, *Planteamiento del Problema*, se hace una descripción breve del problema, se mencionan las razones por las que se decidió sintetizar y evaluar los difosfitos **[1a]-[2b]** en hidroformilación asimétrica y además, se presentan los objetivos del trabajo. En el tercer capítulo, *Discusión de Resultados*, se discuten los resultados experimentales obtenidos de la síntesis y caracterización de los ligantes y sus precursores; adicionalmente, se discute el efecto provocado sobre la eficiencia de la reacción de hidroformilación cuando se emplean los ligantes difosfito y se modifica la temperatura, presión y L/Rh. En el cuarto capítulo se exponen las conclusiones derivadas de los resultados experimentales. En el quinto y último capítulo, *Sección Experimental*, se describe el equipo empleado tanto en la caracterización de los compuestos obtenidos como en la reacción de hidroformilación, se detallan también las técnicas empleadas en la síntesis de los ligantes y en la evaluación catalítica. Por último, en el *Apéndice*, se presentan los espectros de los compuestos sintetizados.

---

<sup>8</sup> a) Freixa Z., Tesis de Doctorado, Universitat Autònoma de Barcelona, 2000. b) Freixa Z., Bayón J. C., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2001, 206.

## 1. ANTECEDENTES

Uno de los retos actuales de la química moderna es el desarrollo de técnicas con las que se puedan obtener compuestos enantioméricamente puros. Esta necesidad se deriva del hecho de que en la mayoría de los casos solo un enantiómero es activo (eutómero), mientras el otro es inactivo (distómero) o provoca efectos indeseables. Así, la obtención de compuestos homoquirales se ha convertido en una exigencia que tiene como objetivo evitar serios daños a la salud, agricultura y otras áreas relacionadas con los seres vivos.<sup>1</sup>

Para la obtención de compuestos enantiopuros se pueden emplear alguno de los siguientes métodos químicos (adicionales a la síntesis bioquímica que emplea enzimas, las cuales son catalizadores enantioespecíficos naturales): resolución, síntesis asimétrica y catálisis asimétrica.<sup>2</sup> Con la primera se tiene como límite máximo el 50% del rendimiento, ya que consiste en separar el isómero deseado de una mezcla racémica. La segunda emplea cantidades estequiométricas de sustratos o reactivos quirales, los cuales casi siempre son costosos. Y la tercera, la catálisis asimétrica, que además de ser uno de los métodos más elegantes de síntesis, presenta las siguientes ventajas: emplea sustratos proquirales (usualmente baratos) y necesita de pequeñas cantidades del catalizador quiral el cual actúa como inductor asimétrico para "multiplicar la quiralidad". Los complejos de metales de transición son los catalizadores más ampliamente usados con este fin, la asimetría es introducida en estos mediante ligantes quirales. Una ventaja adicional de estos catalizadores es que no son tan restrictivos como las enzimas ya que muestran selectividades similares con una familia de compuestos e incluso en reacciones diversas.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> a) Eliel E. L., Wilen S. H., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, New York, 1994. b) Amato I., *Science*, 1992, 256, 964.

<sup>2</sup> Scott J. W. en *Asymmetric Synthesis*, Eds. Morrison J. D., Scott J. W.; Academic Press Inc., New York, 1984, Vol. 4, 2.

<sup>3</sup> a) Bayón J. C. en *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*, Eds. Oro L., Sola E.; CYTED; INO Reproducciones S.A., Zaragoza, 2000, 113. b) Martín E. en *Cuadernos de Posgrado, Química Inorgánica VII. No. 33*, Ed. Piña C.; Facultad de Química, UNAM, México, 1992, 177

La parte esencial de un proceso catalítico asimétrico se lleva a cabo cuando el sustrato proquiral (el cual presenta caras enantiotópicas<sup>4</sup>) reacciona con un catalizador quiral, dando lugar a la formación de intermedios de reacción y estados de transición diastereoisoméricos. Estos, son químicamente diferentes y presentan por tanto diferentes energías de activación, por lo que se forman y evolucionan con diferentes velocidades a partir de los mismos reactivos.<sup>3a</sup>

## 1.1. Hidroformilación Catalítica Asimétrica

La integración en un solo proceso de la reacción de hidroformilación y la catálisis asimétrica da lugar a la reacción de hidroformilación catalítica asimétrica, una herramienta sintética valiosísima, ya que con ésta se pueden formar aldehídos quirales los cuales pueden ser usados como precursores para sintetizar compuestos de alto valor añadido.<sup>5,6</sup> La reacción de hidroformilación catalítica asimétrica consiste en hidroformilar una olefina proquiral empleando como catalizador un complejo metálico modificado con ligantes quirales. De los catalizadores más ampliamente usados para esta fin son aquellos basados en cobalto, platino y rodio, obteniéndose los mejores resultados con sistemas de rodio en combinación con ligantes fosforados quirales.<sup>7</sup> La reacción de hidroformilación catalítica asimétrica se esquematiza en la Figura 1-1 con estireno, el cual es el sustrato empleado habitualmente como modelo para evaluar la eficiencia de nuevos catalizadores en esta área.

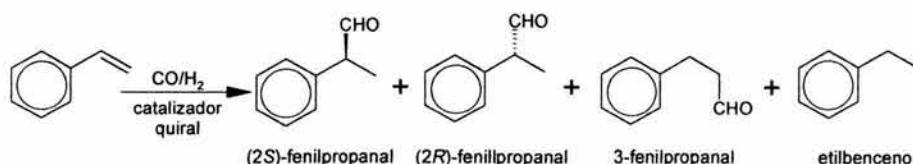


Figura 1-1. Principales productos de la reacción de hidroformilación de estireno.

<sup>4</sup> Las caras enantiotópicas contienen un plano de simetría y no contienen un eje coplanar. Se dice que son proquirales ya que reaccionan de distinta manera con una molécula quiral.<sup>3a</sup>

<sup>5</sup> Agbossou F, Carpentier J.F., Mortreux A., *Chem. Rev.*, **1995**, 85, 2485.

<sup>6</sup> Chapuis C., Jacoby D., *Appl. Catal. A: Gen.*, **2001**, 221, 93.

<sup>7</sup> *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, Ed. van Leeuwen P. W. N. M., Claver C. en *Catalysis by metal complexes*, Vol. 22, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2000**, 5, 107.

Cuando se lleva a cabo la hidroformilación de estireno con rodio la formación del subproducto de hidrogenación es insignificante (por lo que la quimioselectividad es generalmente completa) y el aldehído obtenido predominantemente es el ramificado.<sup>8,9,10</sup> Este último hecho, que será explicado posteriormente, es fundamental ya que este regioisómero es el que contiene un centro estereogénico.

El mecanismo generalmente aceptado para la reacción de hidroformilación se esquematiza en la Figura 1–2 con rodio y un ligante fosforado bidentado.<sup>11</sup>

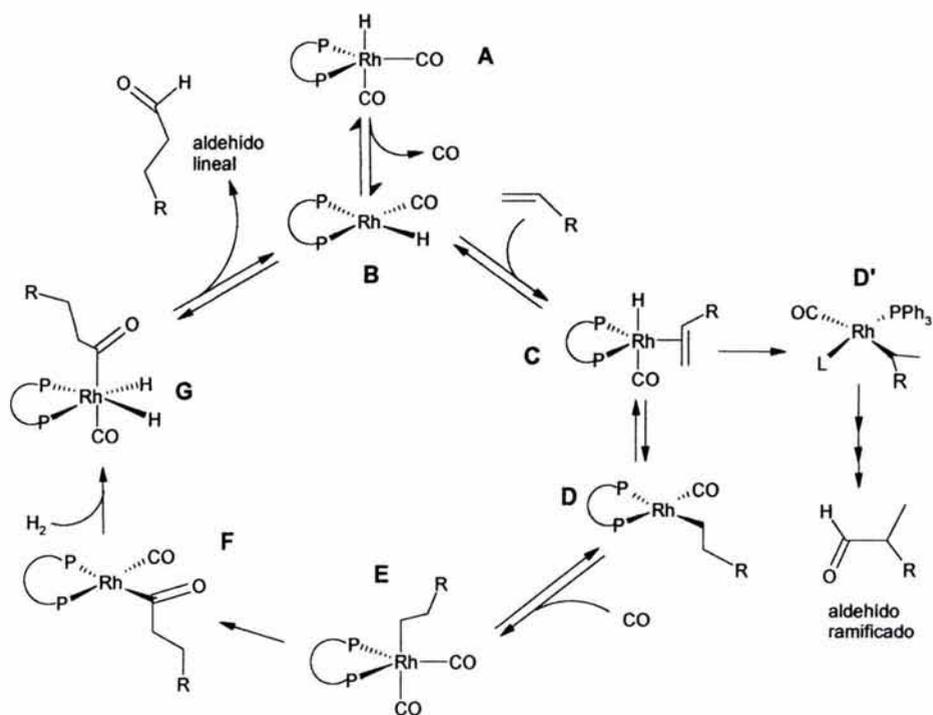


Figura 1–2. Mecanismo de reacción de hidroformilación catalizada por el sistema Rh-PP.

<sup>8</sup> Breit B., Seiche W., *Synthesis*, **2001**, 1, 1.

<sup>9</sup> Lot O., Suisse I., Mortreux A., Agbossou F., *J. Mol. Catal. A.: Chem.*, **2000**, 164, 125

<sup>10</sup> Cornils B. en *New Syntheses with Carbon Monoxide*, Ed. Falbe J.; Springer-Verlag, Berlín, **1980**.

<sup>11</sup> a) Casey P., White G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5535. b) Garland M., Pino P., *Organometallics*, **1991**, 10, 1693. c) Brown J. M., Kent A. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1987**, 2, 1597.

El complejo rodio-hidruro pentacoordinado **A** es considerado como la especie precursora catalítica la cual usualmente contiene dos átomos donadores de fósforo, ésta presenta una geometría bipirámide trigonal y puede ser formada a partir de una gran variedad de fuentes de rodio en presencia de CO, H<sub>2</sub> y el ligante. A partir de **A** se obtiene el intermediario de 16 electrones, coordinativamente insaturado **B**, el cual es considerado como la especie catalíticamente activa. Altas concentraciones del ligante o CO impedirían su formación, favoreciendo la presencia de complejos perfosforados o percarbonilados, poco activos en hidroformilación.<sup>8</sup> Se considera que la selectividad de la reacción se determina con la formación y consumo del alquilcomplejo ramificado (**D** o **D'**), siendo en el isómero ramificado **D'** donde se establece la enantioselectividad de la reacción. Así, la selectividad de la reacción dependerá directamente del ligante, ya que este último puede modificar los parámetros electrónicos y estéricos de los intermediarios.

A continuación se presenta una breve descripción de los avances realizados en el área de la reacción de hidroformilación catalítica asimétrica. Debido a que el estireno ha sido empleado como sustrato modelo en esta tesis, solamente serán discutidos informes concernientes a la hidroformilación asimétrica de éste (en los casos en que sea necesario se mencionará algún otro sustrato ensayado) y cuando se haga referencia a la regioselectividad será en términos del aldehído ramificado como el mayoritario.

### 1.1.1. Ligantes Fosfina

Los primeros intentos por obtener inducción asimétrica en la reacción de hidroformilación se realizaron a principios de la década de los 70's empleando rodio como centro metálico y las fosfinas quirales monodentadas, NMDPP<sup>12</sup> (**L1**) y BzMePhP<sup>13</sup> (**L2**), mostradas en la Figura 1-3. En todos estos casos se obtuvieron de moderadas a buenas regioselectividades y excesos enantioméricos siempre menores al 12%. Adicionalmente en 1975 se ensayó por primera vez un monofosfito quiral basado en el mentol sin lograr

<sup>12</sup> Tanaka M., Watanabe Y., Mitsudo T., Yamamoto K., Takegami Y., *Chem. Lett.*, **1972**, 483

<sup>13</sup> Ogata I., Ikeda Y., *Chem. Lett.*, **1972**, 487.

tampoco discriminación enantioselectiva en la hidroformilación asimétrica de estireno,  $\alpha$ -metilestireno y  $\alpha$ -etilestireno.<sup>14</sup>

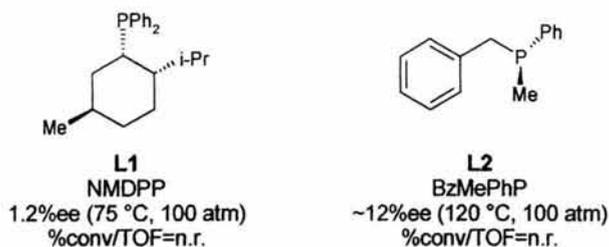


Figura 1–3. Fosfinas monodentadas.

### 1.1.2. Ligantes Difosfina

Posteriormente se empezaron a probar difosfinas quelatantes en combinación con rodio como centro metálico. Algunas de ellas son mostradas en la Figura 1–4.

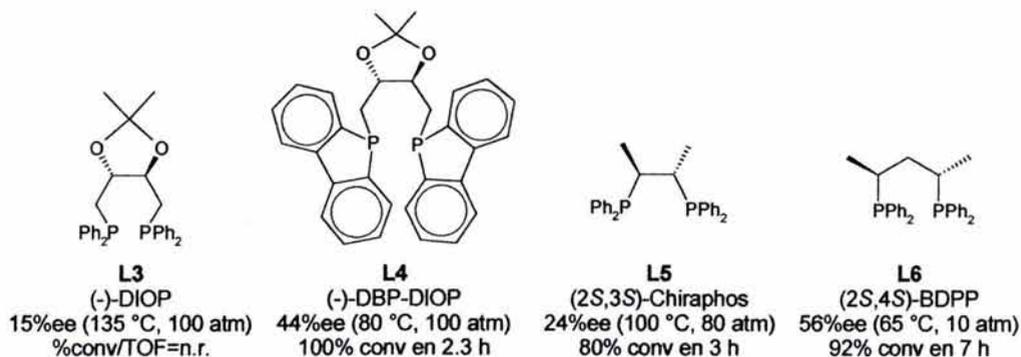


Figura 1–4. Enantioselectividades de sistemas de Rh con fosfinas quirales bidentadas.

Entre estas encontramos a la (-)-DIOP<sup>15a</sup> (**L3**), la (-)-DBP-DIOP<sup>15b</sup> (**L4**), la (2S,3S)-Chiraphos<sup>16</sup> (**L5**) y la (2S-4S)-BDPP<sup>17</sup> (**L6**). En general, con estos sistemas se obtuvieron

<sup>14</sup> Buisman G. J. H., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 1625.

<sup>15</sup> a) Tanaka M., Ikeda Y., Ogata I., *Chem. Letters*, **1975**, 1115. b) Fritschel S. J., Ackerman J. J. H., Keyser T., Stille J. K., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3152.

<sup>16</sup> Consiglio G., Morandini F., Scalone M., Pino P., *J. Organometal. Chem.*, **1985**, *279*, 193. - Los %ee con estos ejemplos (**L3-L5**) deben examinarse con cautela ya que se desconocía el valor exacto de la rotación óptica específica del enantiopuro 2-fenilpropanal.

de moderadas a buenas regioselectividades, completas quimioselectividades y los excesos enantioméricos fueron mayores que los obtenidos con las monofosfinas previamente mencionadas; aunque aún resultaron ser bajos. Cabe mencionar que uno de los mejores excesos enantioméricos obtenidos con difosfinas fue el que se obtuvo en 1996 con la (2*S*,4*S*)-BDPP (L6).<sup>17</sup>

Poco tiempo después se empezaron a ensayar difosfinas quirales quelatantes empleando platino como centro metálico, algunas de estas se muestran en la Figura 1–5.<sup>18</sup>

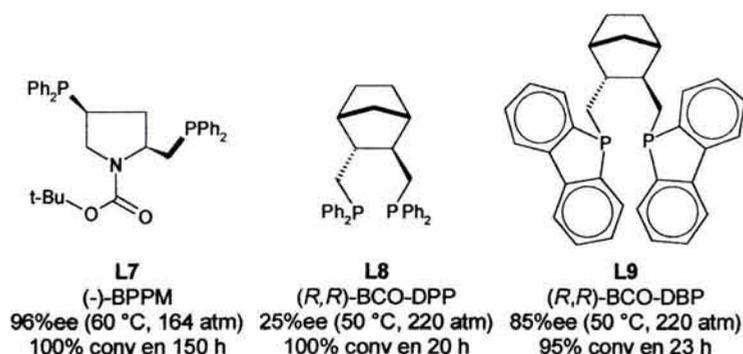


Figura 1–5. Fosfinas quelatantes en combinación con platino como centro metálico.

De los mejores resultados obtenidos con este tipo de sistemas se encuentra el que proporcionó la (-)-BPPM (L7), con ésta se obtuvo hasta el 96%ee en la hidroformilación de estireno.<sup>18a</sup> Sin embargo, todos estos sistemas resultaron ser menos activos que los catalizadores de rodio, requiriendo presiones de trabajo más elevadas, obteniéndose cantidades importantes del producto de hidrogenación y regioselectividades poco satisfactorias.

<sup>17</sup> a) Masdeu-Bultó A. M., Orejón A., Castellanos A., Castellón S., Claver C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 1829. b) Castellanos A., Castellón S., Claver C., *Organometallics*, **1998**, 17, 2543.

<sup>18</sup> a) Stille J. K., Su H., Brechot P., Parrinello G., Hegedus L. S., *Organometallics*, **1991**, 10, 1183. b) Consiglio G., Nefkens S. C. A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, 1, 417. c) Consiglio G., Pino P., Flowers L. I., Pittman Jr. C. U., *J. Chem Soc., Chemm. Commun.*, **1983**, 612. - Estos excesos enantioméricos se consiguieron en combinación con trietilorthoformiato como inhibidor de racemización de los aldehídos y no se observan con otros sistemas.

Por más de dos décadas, los catalizadores de rodio y platino modificados con ligantes fosforados quirales fueron ampliamente probados en hidroformilación catalítica asimétrica, sin embargo, no se encontró un sistema el cual fuera totalmente eficiente en la reacción. Adicionalmente las menores actividades y regioselectividades obtenidas con platino respecto de rodio hicieron que este último fuera merecedor de mayor atención.

No es sino hasta el inicio de la década de los 90's cuando se realizaron dos progresos significativos, uno de ellos fue el ligante fosfina-fosfito (*R,S*)-BINAPHOS (Figura 1–6) y el otro el difosfito UC-P<sub>2</sub>' (Figura 1–9), obteniéndose con ambos, resultados sobresalientes.<sup>7</sup> La aparición de estos dos ligantes motivo que la investigación se enfocará principalmente a la evaluación de ligantes fosfina-fosfito y difosfito. A continuación se discuten brevemente los trabajos más relevantes en los que se han empleado este tipo de ligantes como inductores asimétricos en la reacción de hidroformilación.

### 1.1.3. Ligantes Fosfina-Fosfito

Con el ligante fosfina-fosfito (*R,S*)-BINAPHOS diseñado por Takaya y colaboradores (Figura 1–6) se logró hasta el 95%ee en la hidroformilación de estireno junto con 88% de regioselectividad,<sup>19</sup> mostrando el mismo desempeño con una amplia variedad de vinilarenos y olefinas.<sup>19b,19d</sup>

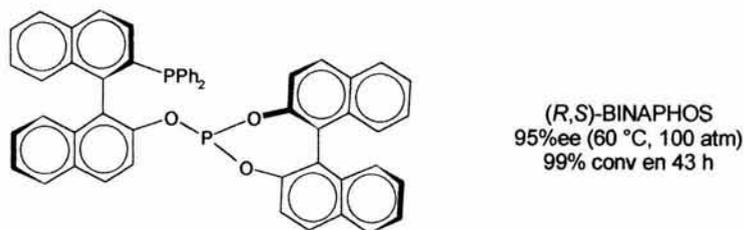


Figura 1–6. Ligante fosfina-fosfito (*R,S*)-BINAPHOS.

<sup>19</sup> a) Sakai N., Mano S., Nozaki K., Takaya H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7033 b) Horiuchi T., Otha T., Nozaki K., Takaya H., *Chem. Commun.*, **1996**, 155. c) Horiuchi T., Otha T., Shirakawa E., Nozaki K., Takaya H., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 7795. d) Sakai N., Nozaki K., Takaya H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 395.

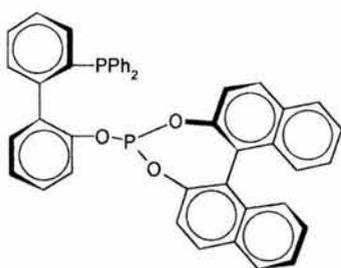
En un intento por comprender cuales eran los factores que gobernaban la alta selectividad obtenida con este ligante, se estudió por medio de RMN el complejo de rodio con geometría bipirámide triangular [Rh(BINAPHOS)(CO)<sub>2</sub>] (este tipo de complejos es considerado como el precursor catalítico, ver Figura 1–2), el cual fue formado a partir de [Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>] y BINAPHOS bajo condiciones de hidroformilación. Se observó que este complejo hidruro existía como una única especie en donde la fosfina ocupaba una posición ecuatorial y el fosfito una posición axial en el complejo pentacoordinado. Se ha sugerido que la disimetría de este complejo y la formación de una única especie catalítica, son los factores determinantes para conseguir altas enantioselectividades.<sup>19,20b</sup>

Adicionalmente, ya que los fragmentos fosfina y fosfito en el BINAPHOS presentan atropoisomerismo (que será discutido un poco más adelante), se observó que existe una marcada dependencia de la configuración absoluta de estos respecto a la selectividad de la reacción. Es decir, se obtiene la mayor enantioselectividad cuando se emplea el isómero con configuración (*R*) en el fragmento binaftofosfina y (*S*) en el binaftofosfito y una menor enantioselectividad cuando se emplea el diastereoisómero (*S,S*). A este efecto de "contribución-cancelación" se le conoce como *matching-mismatching*.

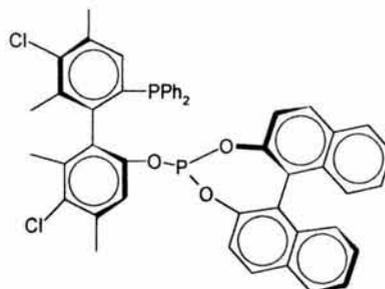
Después de la aparición del BINAPHOS, varios ligantes fosfina-fosfito fueron desarrollados, algunos ejemplos (L10,<sup>20a</sup> L11,<sup>20b</sup> L12,<sup>21a</sup> L13<sup>21b</sup>) se muestran en la Figura 1–7. De estos se puede observar que L10 y L11 están estrechamente relacionados al BINAPHOS. Inicialmente se podría pensar que L10 no presentaría estereogeneidad en el fragmento *bis*fenoxi-fosfina, sin embargo, se encontró que este ligante existía como una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros en equilibrio (en donde el fragmento *bis*fenoxi se interconvertía entre sus dos posibles conformaciones). Adicionalmente, al formar el complejo de rodio de L10 y estudiarlo a temperatura ambiente se observó que esta interconversión estaba restringida.<sup>20a</sup> Los resultados catalíticos obtenidos con L10 y L11 sugieren que el equilibrio diastereoisomérico en L10 se presenta en condiciones de hidroformilación, dando lugar a una menor eficiencia catalítica.

<sup>20</sup> a) Higashizima T., Sakai N., Nozaki K., Takaya H., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2023. b) Nozaki K., Sakai N., Nanno T., Higashijima T., Mano S., Horiuchi T., Takaya H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4413.

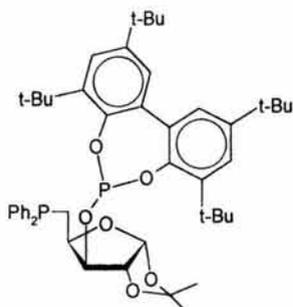
<sup>21</sup> a) Pàmies O., Net G., Ruiz A., Claver C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 3441. b) Deerenberg S., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *Organometallics*, **2000**, 19, 2065.



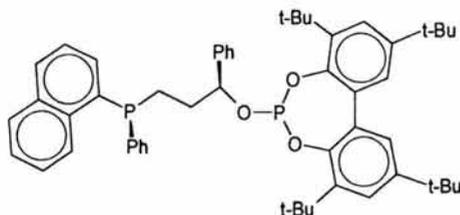
**L10**  
69%ee (60 °C, 100 atm)  
98% conv en 40 h



**L11=(S,R)-BIPHEMPOS**  
94%ee (60 °C, 100 atm)  
99% conv en 42 h



**L12**  
35%ee (40 °C, 25 bar)  
TOF=54 h<sup>-1</sup>



**L13**  
63%ee (50 °C, 20 bar)  
TOF=45 h<sup>-1</sup>

Figura 1–7. Algunos ligantes fosfina-fosfito.

Se han probado también otros tipos de estructuras en ligantes fosfina-fosfito, algunas de ellas basadas en azúcares, por ejemplo, **L12** se deriva de un esqueleto de D-(+)-xilosa y fragmentos *bisfenoxi*.<sup>21a</sup> Los estudios de RMN-AP de [HRh(L12)(CO)<sub>2</sub>] indicaron que éste se encontraba en equilibrio entre dos especies en donde los fragmentos fosfina y fosfito se intercambiaban de posiciones ecuatorial-axial en el complejo pentacoordinado BPT, lo que explica la baja enantioselectividad obtenida.

Otros ligantes fosfina-fosfito han sido examinados en la reacción de hidroformilación, como por ejemplo **L13**, el cual presenta un átomo de P estereogénico.<sup>21b</sup> Se observó que el complejo [HRh(L13)(CO)<sub>2</sub>] no mostraba procesos fluxionales, es decir, se encontraba como una única especie en disolución, sin embargo, en contraste con el BINAPHOS, en

este complejo el fragmento fosfito del ligante se coordinaba en posición ecuatorial y la fosfina en posición axial, debido aparentemente a factores estéricos. Esta diferencia es tal vez la que explica la menor enantioselectividad obtenida al emplear **L13**.

A pesar de que muchos ligantes fosfina-fosfito han sido probados ninguno ha podido rivalizar con el excelente desempeño mostrado con el ligante BINAPHOS, a excepción de **L11**, estrechamente relacionado a éste y desarrollado también por el grupo de Takaya.<sup>20b</sup>

#### 1.1.4. Ligantes Difosfito

Sorprendentemente antes de la aparición del BINAPHOS (Figura 1–6) se habían evaluado muy poco otro tipo de ligantes distintos a las fosfinas, a pesar de que alguna diferencia electrónica hubiera podido causar cambios dramáticos en la eficiencia del catalizador. Por ejemplo, ligantes fosfito con una mayor capacidad aceptora electrónica que las fosfinas hubieran hecho que el centro metálico fuera más electrofílico y por lo tanto más reactivo.<sup>22</sup> Adicionalmente, el enlace P-O sería menos lábil a reacciones de oxidación que las fosfinas y aunque sería más propenso a hidrólisis se había observado que cuando los difosfitos se coordinaban a un centro metálico eran considerablemente más resistentes aún en presencia de ácidos y altas temperaturas.<sup>23</sup>

Uno de los pocos trabajos que se habían hecho con este tipo de ligantes fue desarrollado por Wink y colaboradores. Ellos reportaron que con el difosfito **L14** (Figura 1–8), el cual presenta un esqueleto puente propanodiol y grupos terminales estereogénicos alifáticos, se podía hidroformilar estireno a 70 °C y 350 psi (23.8 atm); obteniéndose una mezcla racémica del *iso*-aldehído (0%ee).<sup>24,25</sup>

<sup>22</sup> van Leeuwen P. W. N. M., Roobek C. F., *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 258, 343.

<sup>23</sup> Kwok T. J., Wink D. J., *Organometallics*, **1993**, 12, 1954.

<sup>24</sup> Wink D. J., Kwok T. J., Yee A., *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 5006.

<sup>25</sup> En contraste, en 1992, Takaya y colaboradores lograron obtener hasta el 49%ee en la hidroformilación de acetato de vinilo con *bis*(trianilfosfitos) quirales: Sakai N., Nozaki K., Mashinma K., Takaya H., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 583.

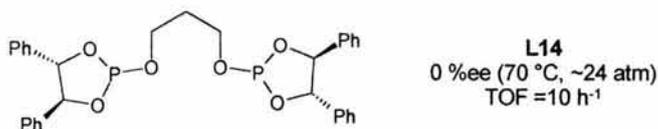


Figura 1–8. Primer intento de un ligante difosfito en hidroformilación asimétrica.

Este último resultado parecía señalar que los difosfitos no eran candidatos a ser considerados como inductores estereogénicos en la reacción catalítica. Sin embargo, poco después, la evaluación en hidroformilación del difosfito (*R,R*)-UC-P<sub>2</sub>\* (Figura 1–9) desarrollado por Union Carbide, fue un "parte aguas" en esta área.<sup>26</sup> Se informó que con este ligante en combinación con rodio se lograba hidroformilar estireno obteniéndose buenas regioselectividades y excesos enantioméricos hasta del 90%.

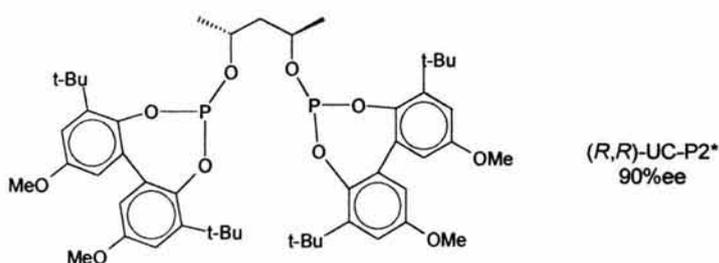


Figura 1–9. Ligante difosfito UC-P<sub>2</sub>\*.

La baja enantioselectividad obtenida con **L14** y la mejor eficiencia obtenida con el UC-P<sub>2</sub>\* evidenciaba una fuerte dependencia entre el volumen estérico de los ligantes y el desempeño mostrado en la reacción. Tomando en cuenta esta última consideración, un gran porcentaje de la investigación realizada en esta área se encaminó hacia el diseño, la síntesis y aplicación de difosfitos voluminosos en la reacción de hidroformilación asimétrica.

Así, van Leeuwen y colaboradores reportaron la hidroformilación asimétrica de estireno con rodio empleando los difosfitos mostrados en la Figura 1–10.<sup>27,28</sup>

<sup>26</sup> a) Babin J., Whiteker G.; Pat.; **1992**, WOUS 911,518. b) Babin J., Whiteker G., Pat.; **1992**, WO 93/03839, US 911.518.

<sup>27</sup> Buisman G. J. H., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 1625.

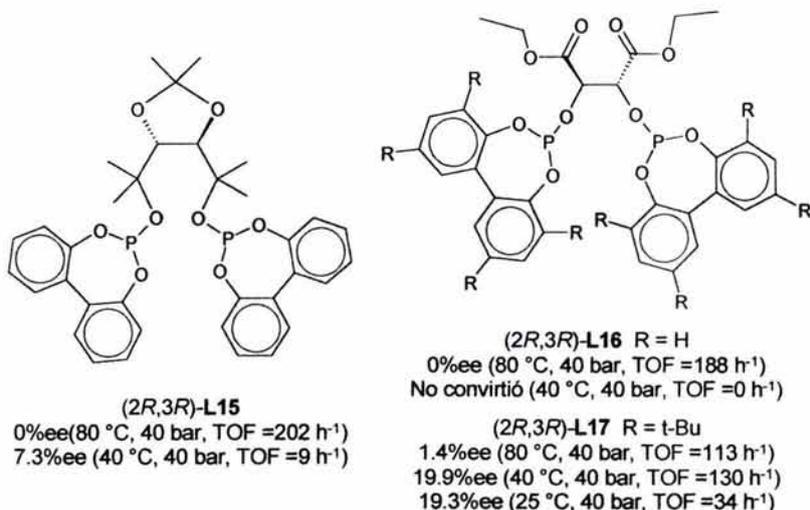


Figura 1–10. Ligantes difosfito **L15** con el esqueleto TADDOL y **L16**, **L17** con el esqueleto (L)-tartrato de dietilo.

Estos sistemas (**L15-L17**) mostraron bajas enantioselectividades, obteniéndose hasta el 20%ee con **L17** (el cual presenta grupos terminales voluminosos) en condiciones suaves de reacción. Se debe hacer notar que menores excesos enantioméricos fueron obtenidos con **L15-L16**, los cuales no presentan grupos terminales voluminosos. Lo anterior parece indicar de nueva cuenta que existe una correlación directa entre la enantiodiferenciación y el empleo de grupos terminales con un gran impedimento estérico. Sin embargo, este elemento no es el único que dirige la enantioselectividad, ya que a pesar de que **L15** no presenta grupos terminales voluminosos proporciona un ligero exceso enantiomérico (7.3%ee). Así parece ser que, una combinación de la rigidez en el esqueleto puente junto con la presencia de grupos terminales voluminosos, son factores necesarios en la discriminación asimétrica. Esto último pudiera ser interpretado en función de que los grupos terminales deben ser dirigidos espacialmente por el esqueleto puente.

Adicionalmente, se puede observar que los ligantes **L15-L17** presentan una notable diferencia con el UC-P<sub>2</sub>\* en lo que respecta al tamaño del esqueleto puente. Estos (**L15-**

<sup>28</sup> Cabe mencionar que no lograron sintetizar el difosfito análogo a **L15** con grupos *ter*-butilo en los grupos terminales, observándose en su síntesis, la presencia de especies mono-sustituidas y producto hidrolizado, sugiriendo esto que el impedimento estérico impedía su obtención.

L17) contienen 2 o 4 átomos de carbono en el esqueleto mientras que el UC-P<sub>2</sub><sup>\*</sup> presenta tres átomos de carbono. Por lo que se evidencia también la existencia de una correlación directa entre la enantiodiferenciación y el tamaño del esqueleto puente.

En este tenor, el mismo grupo de investigación realizó experimentos complementarios con el UC-P<sub>2</sub><sup>\*</sup> y una serie de difosfitos (Figura 1–11) con grupos terminales voluminosos en los que se varía el tamaño del esqueleto puente en 2, 3 y 4 átomos de carbonos.<sup>29</sup>

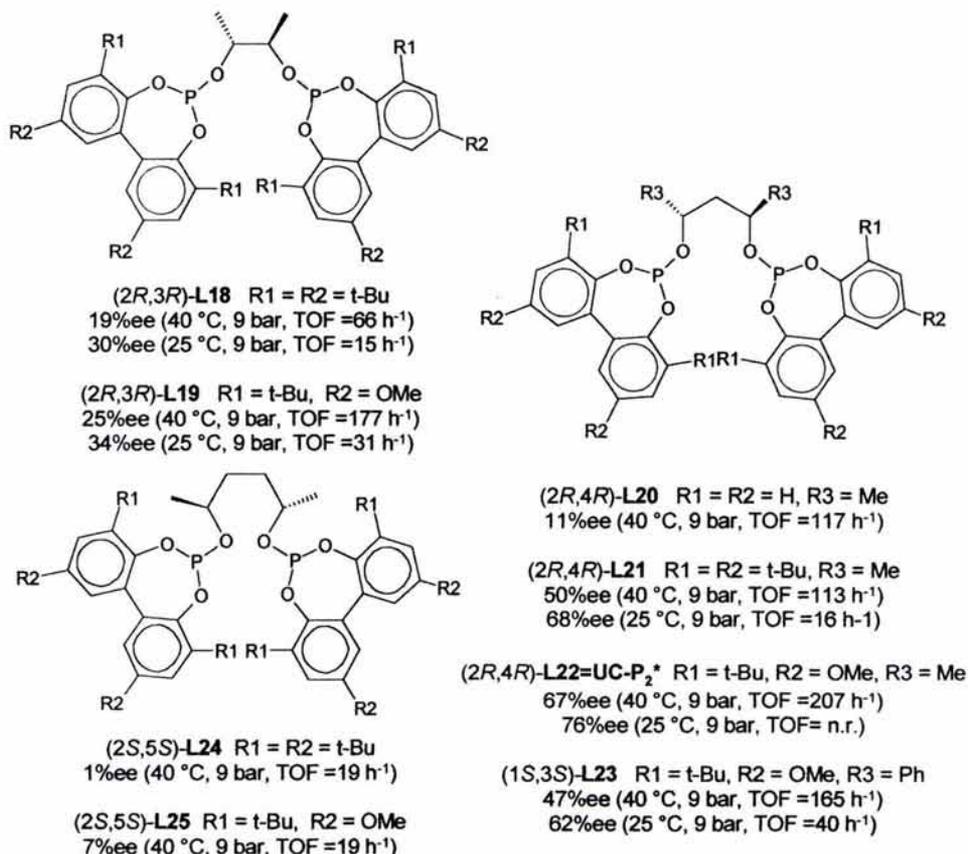


Figura 1–11. Ligantes difosfito quirales (L18-L23) con grupos terminales voluminosos y modificaciones en el tamaño del esqueleto puente.

<sup>29</sup> Buisman G. J. H., Vos E. J., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1995, 409.

Con todos estos difosfitos se obtuvieron regioselectividades superiores al 90% (hasta del 96% con **L21**) y altas conversiones (hasta del 99% en 5 h con **L19** y **L23**) en condiciones suaves de reacción (25-40 °C, 9 bar). Los enantioselectividades obtenidas son de bajas a moderadas, obteniéndose los mejores valores a 25 °C, de tal manera que el mejor exceso enantiomérico (76%ee) se obtiene con **L22** (UC-P<sub>2</sub>) a 25 °C y 9 bar. Lamentablemente no se reporta la actividad ni la regioselectividad obtenida a estas condiciones.

De los resultados obtenidos con estos difosfitos se puede destacar la distinta eficiencia catalítica obtenida entre los ligantes **L24-L25** y **L21-L23**. La diferencia principal entre estos dos conjuntos de ligantes se encuentra en el tamaño del esqueleto puente, siendo de cuatro átomos de carbono para **L24-L25** y de tres para los más eficientes ligantes, **L21-L23**. Dado esto, se podría pensar que todos los ligantes con tres átomos de carbono en el esqueleto puente presentarían buen desempeño; sin embargo, **L20** proporciona bajas enantioselectividades (11%ee), lo cual se explica por el menor impedimento estérico que presenta en los grupos terminales en comparación a **L21-L23**.

Los resultados de los últimos trabajos discutidos en combinación con la nula enantioselectividad obtenida con el ligante **L4** mostrado en la Figura 1-8, el cual presenta un esqueleto puente de tres átomos de carbono sin centros estereogénicos y con grupos terminales poco voluminosos, da una confirmación directa de la dependencia existente entre la selectividad de la reacción, el volumen estérico de los grupos terminales y la presencia de centros estereogénicos en el esqueleto puente.

Se puede advertir además que, un incremento en el impedimento estérico del esqueleto puente (**L22** vs. **L23**, Figura 1-11) reduce la eficiencia de la reacción tanto en lo que respecta a actividad como selectividad, debido a que se podría estar dificultando la coordinación del sustrato al centro metálico a la vez que se estaría restringiendo la movilidad del complejo (necesaria para acceder a los intermediarios del ciclo catalítico, Figura 1-2).

Al comparar la eficiencia catalítica obtenida con los ligantes **L21** vs. **L22-UC-P<sub>2</sub>** se observa que este último presenta mejor desempeño catalítico; este hecho es atribuible exclusivamente a los distintos sustituyentes en posición *para* en los fragmentos *bisfenoxi* de los grupos terminales de cada ligante. Esto puede ser debido a que el grupo metoxilo

retira mayor densidad electrónica (en comparación con el grupo *tert*-butilo) del anillo aromático y por tanto también del metal, haciéndolo más electrofílico y más reactivo; facilitando por ejemplo, la coordinación de la olefina (ver ciclo catalítico, Figura 1–2).

Por último, habría que mencionar que los ligantes **L18** y **L19** (Figura 1–11) con dos átomos de carbono en el esqueleto, muestran una moderada eficiencia respecto de **L20–L25**, lo que es atribuido al menor tamaño del esqueleto puente.

Además de los difosfitos anteriores se han diseñado una gran gama de otro tipo de difosfitos. A continuación, con el afán de realizar un análisis de los resultados obtenidos con varios de ellos, se mostrarán los que resultaron ser de los más exitosos dentro del reporte donde se informan. Algunos ejemplos toman ya en cuenta las conclusiones y consideraciones de los primeros informes realizados en el área, de hecho, en algunos trabajos se evalúan únicamente ligantes con el esqueleto puente del exitoso ligante UC-P<sub>2</sub><sup>+</sup> realizando mínimas modificaciones que, como se verá posteriormente, inducen importantes cambios en el desempeño catalítico. Otros contienen grupos binaftoxi, los cuales presentan atropoisomerismo, un tipo de estereogeneidad debida a que los cónformeros presentados por estos fragmentos tienen una barrera energética rotacional muy alta. Entre los ligantes que han sido ensayados en hidroformilación y que presentan grupos atropoisoméricos se encuentran los difosfitos **L26** y **L27** (Figura 1–12).<sup>30</sup> Estos ligantes comparten el mismo esqueleto puente que el UC-P<sub>2</sub><sup>+</sup>.

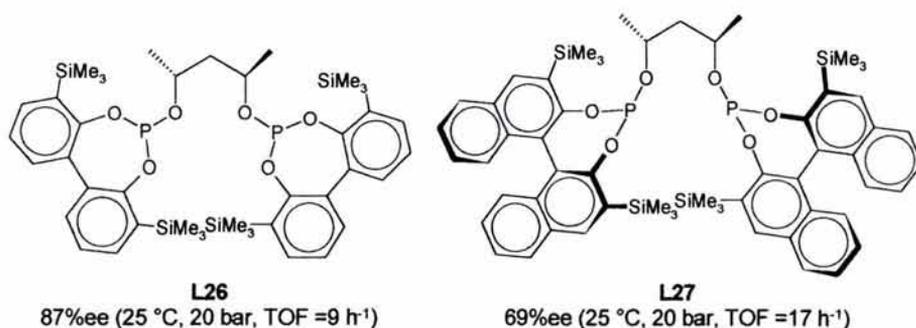


Figura 1–12. Difosfitos quirales con esqueletos puente tipo UC-P<sub>2</sub><sup>+</sup>.

<sup>30</sup> Buisman G. J. H., van der Veen L. A., Klootwijk A., de Lange W. G. J., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., Vogt D., *Organometallics*, **1997**, 16, 2929.

Al comparar los resultados obtenidos con ellos (Figura 1–12) se puede observar que **L26** presenta una mayor discriminación enantioselectiva. Estudios de RMN de los complejos de rodio (del tipo  $[\text{HRh}(\text{L})(\text{CO})_2]$ ) de estos difosfitos muestran que ambos ligantes se coordinan en posiciones *bis*-ecuatorial, sin embargo, en el caso del complejo  $[\text{HRh}(\text{L26})(\text{CO})_2]$ , los fragmentos *bis*fenoxi del difosfito adoptan una única conformación (convirtiéndose por tanto en fragmentos estereogénicos); dando como resultado un único isómero con una conformación óptima que induce una mayor enantioselectividad.<sup>31</sup> Así, los resultados con estos difosfitos indican que la introducción de grupos terminales voluminosos no es condición suficiente para obtener altas enantioselectividades.

Además, se debe señalar que con **L26** y **L27** se observan efectos de contribución-cancelación (*matching-mismatching*) de las unidades estereogénicas en la inducción asimétrica. Esto es, la discriminación enantioselectiva es dependiente de la combinación de las configuraciones absolutas de los ejes y centros estereogénicos que están presentes en el ligante. Por ejemplo, el mayor exceso enantiomérico obtenido con el ligante **L27** (69%ee) se obtiene con el diastereoisómero que presenta la configuración (2*R*, *S*<sub>ax</sub>, *S*<sub>ax</sub>, 4*R*), mientras que los isómeros restantes muestran invariablemente una baja enantioselectividad. Este comportamiento se ha observado también con otros sistemas.<sup>19</sup>

Al comparar los resultados obtenidos con **L26** (87%ee, 25 °C, 20 bar) y **L22** (UC-P<sub>2</sub><sup>\*</sup>, 76%ee, 25 °C, 9 bar; en la Figura 1–11<sup>29</sup>) se observa que la presencia del grupo trimetilsilano mejora la enantioselectividad, posiblemente debido a que al ser más voluminoso induce la formación de un hueco estereoespecífico alrededor del metal.

Con la intención de discutir que comportamiento catalítico tendrían los ligantes con esqueletos distintos a los presentados hasta ahora, se muestran los ejemplos de la Figura 1–13. De estos, se observa un interesante ligante en el que solo se emplean fragmentos atropoisoméricos (**L29**<sup>33</sup>), aunque no se obtienen con éste buenos resultados. Se observa que **L28**<sup>32</sup> y **L29**<sup>33</sup> comparten el mismo esqueleto puente consistente en un fragmento

<sup>31</sup> Este mismo hecho y su argumento fueron señalados por Takaya con el ligante **L10**<sup>20</sup>.

<sup>32</sup> a) Cserépi-Szűcs S., Huttner G., Zsolnai L., Bakos J., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 586, 70. b) Cserépi-Szűcs S., Huttner G., Zsolnai L., Szőlósy A., Hegedűs C., Bakos J., *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, 296, 222.

<sup>33</sup> Uriz P., Fernández E., Ruiz N., Claver C., *Inorg. Chem. Commun.*, **2000**, 3, 515.

atropoisomérico binaftoxi con la misma configuración absoluta (S-) y se diferencian únicamente en los grupos terminales, que como ya se evidenció, necesitan ser voluminosos.

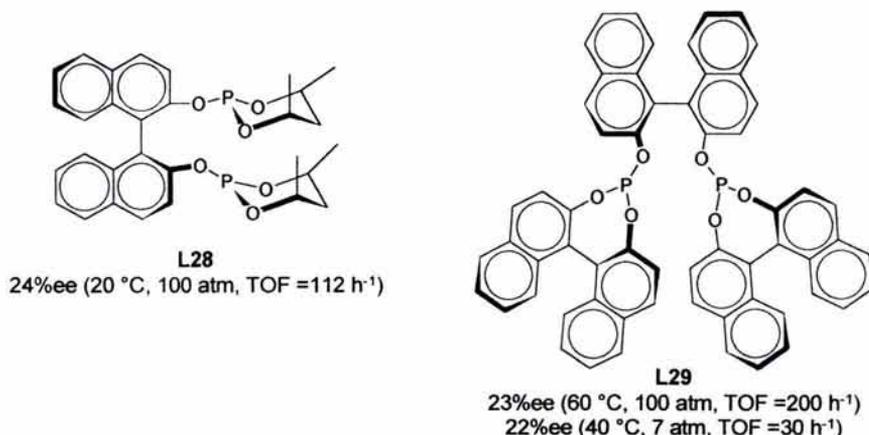


Figura 1–13. Ligantes **L28** y **L29** con esqueletos atropoisoméricos.

Los excesos enantioméricos obtenidos con estos ligantes son de alrededor del 24%, esta similitud aún a distintas condiciones de reacción sugiere que el esqueleto puente es el encargado de dirigir la enantiodiferenciación mediante el arreglo espacial de los grupos terminales resultando ser estos últimos los “transmisores de la quiralidad” que el esqueleto puente impone.

Lo anterior también puede corroborarse si se comparan los resultados del ligante **L30**<sup>34</sup> (Figura 1–14) con los del **L22** (UC-P<sub>2</sub>, Figura 1–11). Se puede observar que debido a la similitud de sus esqueletos puente se obtienen enantioselectividades casi idénticas (**L30**, 62% y **L22**, 67%ee) a condiciones de reacción también casi idénticas (40 °C y ~10 atm); lo que corrobora que el esqueleto puente es el rector de la enantioselectividad.

<sup>34</sup> Jiang Y., Xue S., Yu K., Zhi L., Deng J., Mi A., Chan A. S. C., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 586, 159.

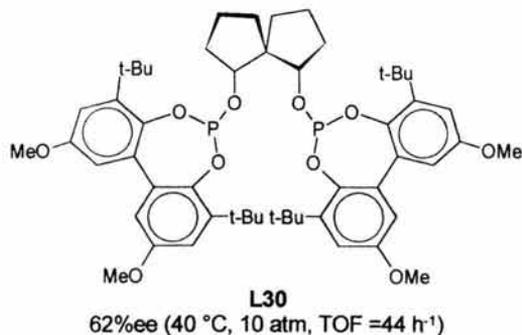


Figura 1–14. Difosfito quiral con esqueleto puente de tres átomos de carbono (similar al difosfito UC-P<sub>2</sub><sup>35</sup>).

Adicionalmente a las estructuras anteriormente discutidas, se han probado también otro tipo de "arquitecturas" empleando por ejemplo anillos de azúcares como esqueletos puente (Figura 1–15). Así, se diseñaron los ligandos **L31**<sup>35</sup> y **L32**<sup>36</sup>, los cuales presentan grupos terminales idénticos, aunque cada uno con distintos esqueletos puente.

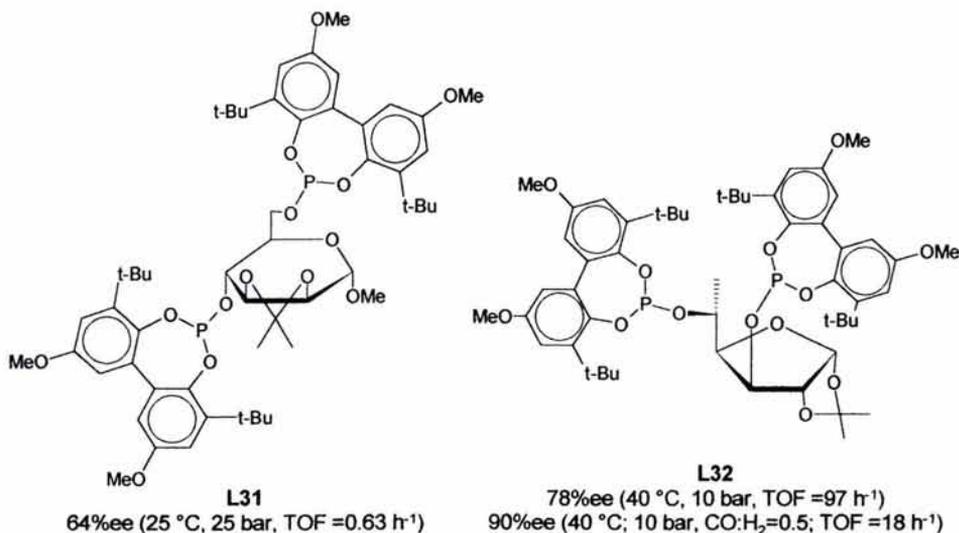


Figura 1–15. Ligandos difosfito quirales empleando carbohidratos como esqueletos puente

<sup>35</sup> Buisman G. J. H., Martin M. E., Vos E. J., Klootwijk A., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 3, 719.

<sup>36</sup> Diéguez M., Pàmies O., Ruiz A., Castellón S., Claver C., *Chem. Commun.*, **2000**, 1607.

Con **L31** se obtuvieron moderadas enantioselectividades, en cambio con el ligante **L32** se alcanzaron excesos enantioméricos hasta del 90% con relaciones CO:H<sub>2</sub> de 0.5, sin embargo, con velocidades extremadamente bajas.<sup>36</sup> Esto indica de nueva cuenta que los esqueletos puente son los encargados de dirigir el grado de la discriminación asimétrica. Es decir, ya que el esqueleto puente de **L31** tiene la posibilidad de establecer un mayor número de conformaciones, tendrá por esto, una menor capacidad de orientar adecuadamente a los grupos terminales en el espacio.

Se han reportado también ligantes con esqueletos puente de hasta 11 miembros (**L33**<sup>37a</sup> y **L34**,<sup>37b</sup> Figura 1–16). La diferencia entre **L33** y **L34** radica en los grupos terminales, siendo fragmentos binaftoxi en **L33** y esqueletos *bis*fenoxi sustituidos en **L34**.

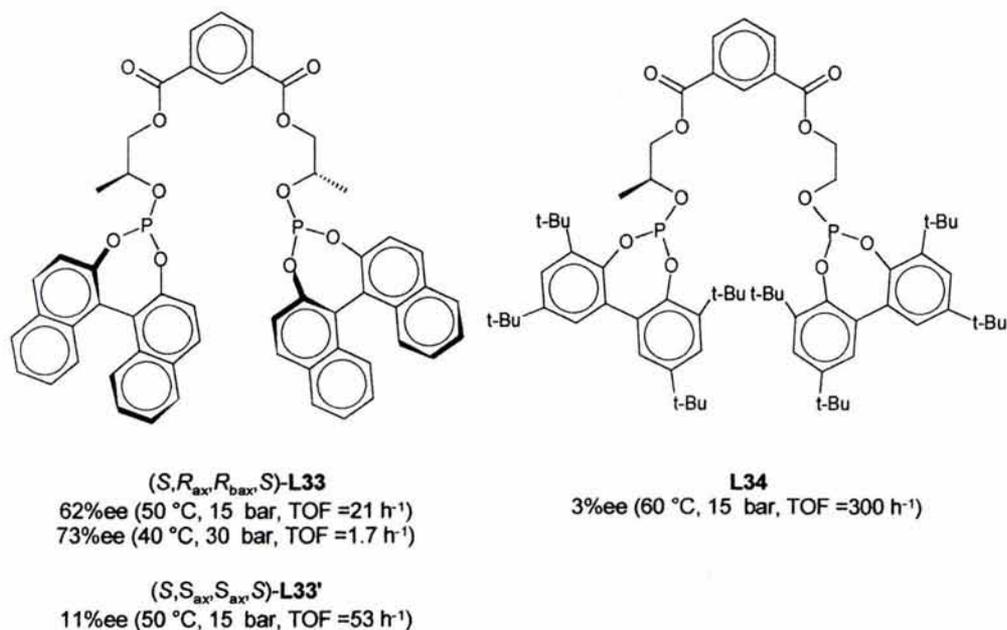


Figura 1–16. Ligantes difosfito quirales empleando esqueletos puente de 16 miembros.

<sup>37</sup> a) Freixa Z., Bayón J. C., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 206. b) Freixa Z., Tesis de Doctorado, Universitat Autònoma de Barcelona, **2000**.

Se observa que, a pesar del gran tamaño del esqueleto puente, ambos ligantes son activos en hidroformilación. Con **L33** se obtiene una buena enantioselectividad, en contraste con **L34**, el cual no muestra discriminación enantioselectiva. Las diferentes selectividades catalíticas entre estos dos ligantes indican que los fragmentos binaftoxi de **L33** son un factor primordial en la discriminación asimétrica. Además, si bien el tamaño del anillo quelato formado por **L33** es mucho mayor que el de los ligantes difosfito que proporcionan buenas selectividades, parece ser que la presencia en el esqueleto puente de varios átomos con hibridación  $sp^2$  permite la formación de un quelato con una "cavidad quiral" bien definida en el entorno del centro metálico.

Interesantemente se observa que cuando **L33** presenta el grupo terminal binaftoxi con configuración opuesta (**L33'**) se obtiene menor enantioselectividad (~11%ee) y mayor actividad. Los estudios de RMN-AP en condiciones de hidroformilación de los complejos de rodio con estos ligantes muestran que **L33** se coordina al rodio en posiciones ecuatoriales y **L33'** produce una especie binuclear en la cual el difosfito está actuando como puente entre dos átomos de rodio. Este comportamiento es el responsable de la formación de especies menos selectivas y más activas en la reacción catalítica.<sup>38</sup>

Como se ha podido observar, a pesar de que un gran número y variedad de ligantes han sido estudiados en la reacción de hidroformilación, no se han podido determinar claramente los factores que gobiernan la selectividad de la reacción, en específico, los relacionados con la enantioselectividad. Sin embargo, a partir de todos estos trabajos se pueden plantear algunos lineamientos generales que correlacionan la inducción asimétrica con la estructura del ligante empleado:

Es indispensable emplear ligantes bidentados en vez de monodentados.

Para la obtención de altas enantioselectividades es necesaria la presencia de grupos terminales voluminosos, sin embargo, la presencia de estos no garantiza que efectivamente exista una buena inducción asimétrica.

---

<sup>38</sup> A este hecho se le puede considerar como un caso extremo del efecto contribución-cancelación (*matching-mismatching*).<sup>37</sup>

La estructura del esqueleto puente es un factor fundamental, ya que es éste el que dirige el grado de la enantiodiferenciación al arreglar espacialmente los grupos terminales voluminosos, resultando ser estos últimos los "transmisores de la quiralidad".<sup>39</sup>

Adicionalmente, se tienen algunas ideas generales en lo que concierne al tipo y tamaño del esqueleto puente, que pueden auxiliar en el diseño de catalizadores eficientes. En principio se podría esperar que un ligante que se coordinara en posiciones ecuatoriales en la especie  $[\text{HRh}(\text{PP})(\text{CO})_2]$ <sup>40</sup> sería el más adecuado para obtener altas enantioselectividades, ya que cuando la olefina se enlazara al centro metálico se producirían menos intermediarios diastereoisoméricos (especie **a** en la Figura 1-17), en contraste del caso en el que el ligante ocupara posiciones ecuatorial-axial ya que se formarían dos especies competitivas **b'** y **b''** (Figura 1-17), ambas con distinto desempeño catalítico, lo que disminuiría la selectividad.<sup>29</sup>

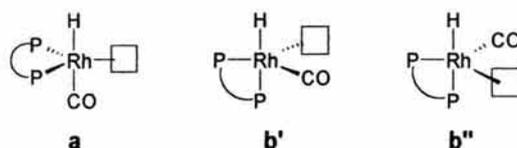


Figura 1-17. Sitios vacantes en complejos de Rh-difosfito. Disposición (a) *ec-ax* y (b) *ec-ec*

Sin embargo, como se verá un poco más adelante, este esquema no explica los hechos que han sido observados con una gran variedad de difosfitos. Para intentar explicarlos es necesario exponer primero un modelo que correlaciona la flexibilidad del complejo con el modo de coordinación del ligante bidentado. Se sabe que los complejos pentacoordinados del tipo  $[\text{HRh}(\text{PP})(\text{CO})_2]$  con geometría BPT presentan un comportamiento fluxional en el que los átomos de fósforo están en un equilibrio de intercambio de posiciones, independientemente de su modo de coordinación (*bis-ec* ó *ax-ec*). Esta fluxionalidad, observada primeramente en complejos hidruro del tipo  $\text{HML}_4$  con geometría BPT o pirámide cuadrada, fue explicada por medio de rotaciones de Berry.<sup>41</sup> Sin embargo, este modelo sería inviable para complejos del tipo  $[\text{HRh}(\text{PP})(\text{CO})_2]$ , ya que requeriría dos

<sup>39</sup> Adicionalmente parece ser que la presencia de algún grupo electroattractor cercano al fósforo hace más electrofílico y más reactivo al metal.

<sup>40</sup> Considerada como la especie precursora catalítica. Ver ciclo catalítico (Figura 1-2).

<sup>41</sup> Berry R. S. J., *Chem. Phys.*, 1960, 32, 933

interconversiones sucesivas tipo-Berry vía un intermediario de alta energía. Existe un modelo más factible, que sugiere que este proceso de re-arreglo se lleva a cabo por medio de un mecanismo que Meakin postuló para complejos con monofosfitos<sup>42</sup> y van Leeuwen adoptó para complejos con difosfitos (Figura 1–18).<sup>33,43</sup>

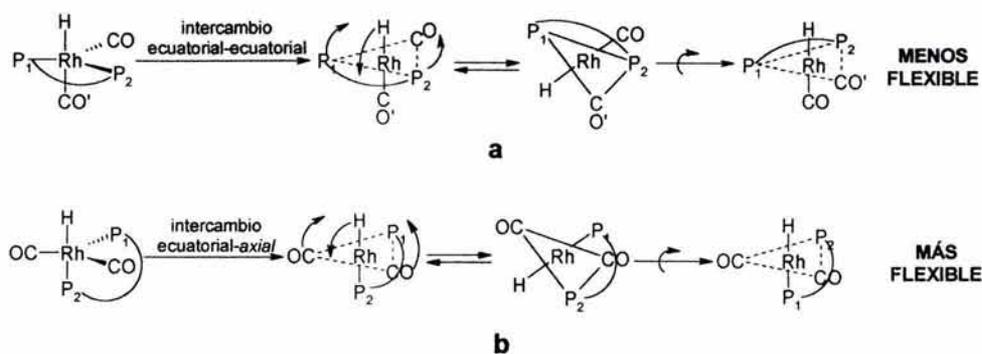


Figura 1–18. Intercambio de las posiciones *ec-ax* y *ec-ec* de los átomos de fósforo.

De acuerdo al mecanismo de Meakin esquematizado en la Figura 1–18, podemos observar que aquellos complejos con ligandos en posición *bis-ec* son menos flexibles que aquellos complejos con ligandos en posición *ec-ax*. Lo anterior se debe a que el proceso de tipo **a** requerirá del movimiento de dos funciones carbonilo en contraste con el proceso de tipo **b** que requerirá del movimiento del difosfito. Ya que el movimiento de dos ligandos carbonilo es mucho más fácil que el de un ligante difosfito puente, entonces, el proceso fluxional de tipo **a** presenta una barrera energética más alta en comparación con el proceso fluxional **b**.<sup>33,43</sup>

Dado lo anterior, pueden recapitularse los hechos experimentales que han sido observados con una gran variedad de difosfitos,<sup>27-30,35</sup> para posteriormente explicarlos con el modelo recién descrito (estos hechos son resumidos en la Figura 1–19):

<sup>42</sup> Meakin P., Muetterties E. L., Jesson J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5271.

<sup>43</sup> Buisman G. J. H., van der Veen L. A., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *Organometallics*, **1997**, *16*, 5681.

- Ligantes con esqueletos puente de dos átomos de carbonos que forman anillos quelato de siete miembros se coordinan en posiciones *ecuatorial-axial* y proporcionan bajas enantioselectividades.
- Las más altas enantioselectividades son obtenidas con aquellos ligantes que presentan esqueletos puente de tres átomos de carbono formando anillos quelato de ocho miembros y que se coordinan en posiciones *bis-ecuatorial*.
- Ligantes con esqueletos puente de cuatro átomos de carbono forman quelatos de nueve miembros coordinándose en posiciones *bis-ecuatorial* y proporcionan bajos excesos enantioméricos.

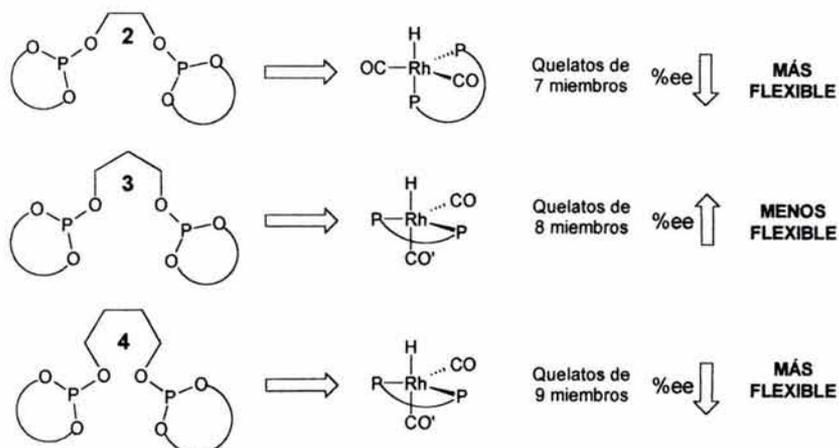


Figura 1–19. Esquema de coordinación para distintos esqueletos puente y sus %ee's.

Empleando el esquema de la Figura 1–18 se pueden explicar estas observaciones: Los difosfitos con esqueletos puente de 2 átomos de carbono (que se coordinan en posiciones *ecuatorial-axial*) proporcionan bajas enantioselectividades debido a que sus complejos pueden sufrir más fácilmente un intercambio *ec-ax* impidiendo la formación de un "hueco quiral" específico (proceso fluxional del tipo **a** en la Figura 1–18).

En contraste, difosfitos con esqueletos puente de 3 átomos de carbono los cuales se coordinan en posiciones *bis-ecuatorial* proporcionan altas enantioselectividades debido a que permiten la formación de un "hueco quiral" específico en el entorno metálico, ya que su fluxionalidad presenta una barrera energética relativamente alta (proceso fluxional **b** en la Figura 1–18).

Finalmente, se puede argumentar que, los complejos con difosfitos que se coordinan también en posiciones *bis*-ecuatorial pero con esqueletos puente de 4 átomos de carbono, presentan una flexibilidad mayor ya que el número de miembros en el esqueleto puente facilita el proceso de interconversión de posiciones *ec-ec*, impidiendo la formación de la "cavidad quirál" disminuyendo, por tanto, su inducción asimétrica.

Finalmente, se debe mencionar que, empleando los razonamientos anteriores, no se deberían obtener altas enantioselectividades si un ligante se coordina en posiciones ecuatorial y *axial*. Sin embargo, por medio de RMN-AP se ha observado que el exitoso ligante BINAPHOS se coordina en posiciones ecuatorial-*axial*.<sup>20b</sup> Parece ser que la excelente discriminación enantioselectiva obtenida con este ligante es debida a la existencia de un único isómero en disolución, catalíticamente activo, en el que la fosfina ocupa la posición ecuatorial y el fosfito la *axial*. Adicionalmente, por medio de cálculos teóricos, se ha observado que los dos intermediarios olefin-complejos diastereoisoméricos formados a partir de esta especie favorecen la formación de un único enantiómero.<sup>44</sup>

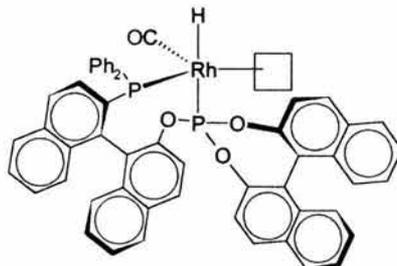


Figura 1–20. Preferencia de coordinación para (*R,S*)-BINAPHOS.

<sup>44</sup> Glecih D., Schmid R., Herrmann W. A., *Organometallics*, **1998**, 17, 2141.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que se han evaluado una gran cantidad de ligantes en hidroformilación catalítica asimétrica, se han conseguido solamente desempeños notables con el difosfito UC-P<sub>2</sub><sup>1</sup> y con la fosfina-fosfito (*R,S*)-BINAPHOS<sup>2</sup>. Adicionalmente, debido a la difícil preparación de este último, la relativamente baja regioselectividad obtenida y la alta presión necesaria para su buen funcionamiento, hacen que los ligantes difosfito sean los candidatos idóneos a ser explorados en hidroformilación asimétrica.

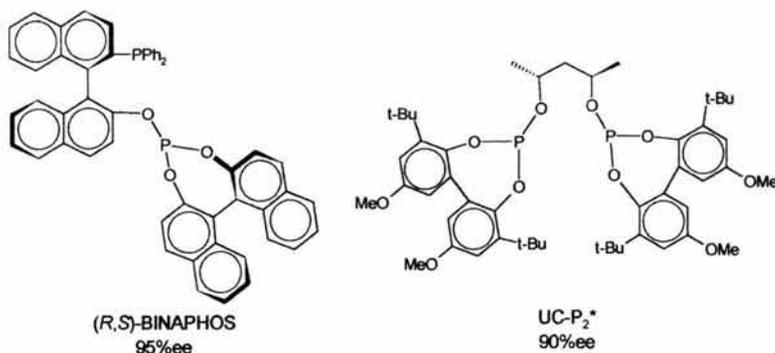


Figura 2-1. Ligantes (*R,S*)-BINAPHOS y con el difosfito UC-P<sub>2</sub><sup>\*</sup>.

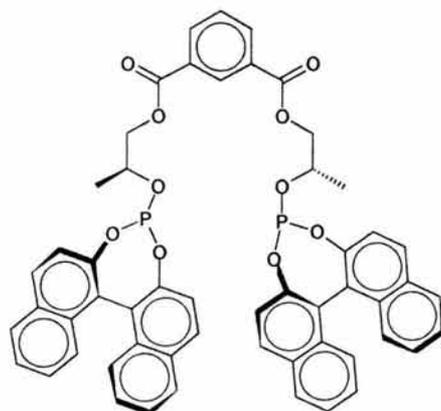
Por otro lado, a pesar de los esfuerzos realizados, no se han podido determinar claramente cuales son los factores que rigen la enantioselectividad de la reacción catalítica. Sin embargo, se pueden mencionar algunos lineamientos generales que correlacionan la inducción asimétrica con la estructura del difosfito empleado. Es necesaria la presencia de un esqueleto puente estereogénico que oriente espacialmente a grupos terminales voluminosos en el complejo catalítico. Adicionalmente, el modo de coordinación del ligante en el complejo y su flexibilidad juegan también un papel importante en la inducción asimétrica. Así, los mejores excesos enantioméricos son obtenidos con difosfitos que contienen esqueletos puente de tres átomos de carbono – los

<sup>1</sup> a) Babin J., Whiteker G.; Pat.; **1992**, WOUS 911,518. b) Babin J., Whiteker G., Pat.; **1992**, WO 93/03839, US 911.518.

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

cuales se coordinan en las posiciones ecuatoriales del complejo  $[HRh(PP)(CO)_2]$ , ya que la menor flexibilidad del complejo, conduce a un menor número de especies catalíticas.<sup>3</sup> En contraste, se ha observado que con ligantes con dos y cuatro átomos de carbono en el esqueleto puente, se obtienen bajos excesos enantioméricos.

Sin embargo, estas correlaciones estructura-eficiencia catalítica no son definitivas, ya que existen ligantes (ver *Antecedentes*) con los cuales se obtienen buenas enantioselectividades y no siguen los criterios anteriormente planteados. Por ejemplo, se ha obtenido hasta el 95%ee con el ligante fosfina-fosfito (*R,S*)-BINAPHOS (Figura 2-1), el cual se coordina en posiciones ecuatorial-axial en el intermediario pentacoordinado catalítico, o bien, se han obtenido excesos enantioméricos superiores al 70% con el ligante **L33** (Figura 2-2) el cual presenta un esqueleto puente de 11 miembros.



(*S,R<sub>ax</sub>,R<sub>ax</sub>,S*)-**L33**  
73%ee (40 °C, 30 bar, TOF = 1.7 hr<sup>-1</sup>)

Figura 2-2. Ligante con esqueleto puente de 11 miembros.

Dado lo anterior, en un intento por contribuir al entendimiento de los factores que gobiernan la eficiencia de la reacción de hidroformilación y debido a la experiencia

<sup>3</sup> a) Buisman G. J. H., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 1625. b) Buisman G. J. H., Vos E. J., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1995**, 409. c) Meakin P., Muetterties E. L., Jesson J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5271. d) Buisman G. J. H., van der Veen L. A., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *Organometallics*, **1997**, *16*, 5681.

desarrollada en nuestro grupo de laboratorio para las síntesis de dioles ([1] y [2] en la Figura 2–3)<sup>4</sup> que pueden servir como esqueletos puente, se planteó como objetivo principal de esta tesis:

Sintetizar y evaluar los difosfitos [1a]–[2b] (Figura 2–3) en la hidroformilación asimétrica de estireno catalizada por rodio en diferentes condiciones de reacción (temperatura, presión de gas de síntesis y proporción ligante:rodio).

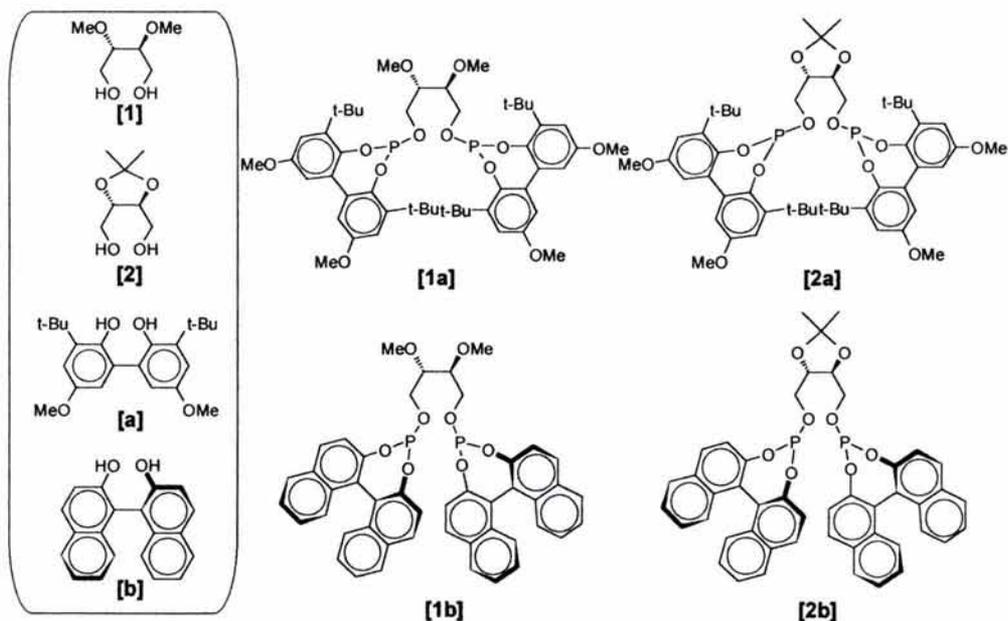


Figura 2–3. Ligantes difosfito quirales sintetizados y sus respectivos módulos de partida.

Adicionalmente, se plantearon como objetivos particulares de esta tesis:

- Optimizar las condiciones de reacción para la síntesis de los ligantes difosfito [1a]–[2b].

<sup>4</sup> a) Flores L., Tesis de Doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México, 2002. b) Garcia P. X., Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, 2002. c) Flores-Santos L., Martín E., Dieguez M., Masdeu-Bultó A. M., Claver C., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 3029.

- Optimizar las condiciones de la reacción catalítica (temperaturas de 40 y 60 °C, presiones de 5 y 15 atm y proporciones molares difosfito/[Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>] de 1.25, 2 y 4) con el fin de obtener la mayor eficiencia de los catalizadores de rodio con los ligantes difosfito quirales **[1a]-[2b]**.

La evaluación de los difosfitos quirales en la hidroformilación catalítica asimétrica permitirá:

- Estudiar el efecto de la flexibilidad molecular que proporciona el esqueleto puente en el desempeño del catalizador.
- Correlacionar la influencia de la posición del centro estereogénico en el esqueleto puente ( $\gamma$  al fósforo) en la eficiencia de la reacción.
- Establecer que combinación de módulos (esqueleto puente y grupo terminal) proporciona los mejores resultados.

Los ligantes difosfito quirales **[1a]-[2b]** son diseñados modularmente, es decir se obtienen a partir del ensamble de los correspondientes módulos **[1]**, **[2]**, **[a]** y **[b]**. Los cuatro ligantes son ópticamente activos. Los difosfitos **[1b]** y **[2b]** contienen fragmentos estereogénicos tanto en el grupo terminal como en el esqueleto puente y los ligantes **[1a]** y **[2a]** contienen centros estereogénicos solo en el esqueleto puente.

Hasta donde tenemos conocimiento no existen en la literatura reportes en los que se hayan utilizado ligantes con esqueletos puente alifáticos de cuatro átomos de carbono sustituidos únicamente en posiciones  $\gamma$  al átomo de fósforo (como **[1a]-[2b]**) y adicionalmente presenten centros estereogénicos en los grupos terminales (como **[1b]-[2b]**). Se sabe únicamente de tres ligantes (**L15**,<sup>3c</sup> **L24**<sup>3d</sup> y **L25**,<sup>3d</sup> Figura 2–4) con esqueletos puente de cuatro átomos los cuales fueron probados en hidroformilación asimétrica de estireno. De estos, **L15** presenta sustituciones en posiciones  $\beta$  y  $\gamma$  al átomo de fósforo y los dos restantes (**L24** y **L25**) presentan sustituciones únicamente en posiciones  $\beta$  al fósforo, sin embargo, ninguno de ellos contiene fragmentos estereogénicos en los grupos terminales.

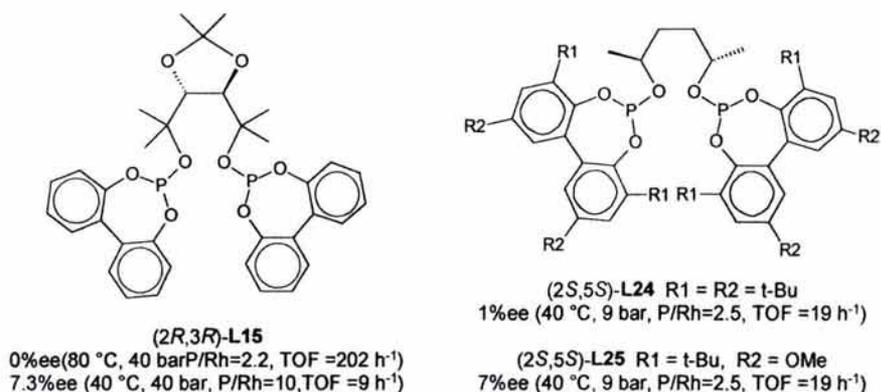


Figura 2-4. Ligantes difosfito con esqueletos puente de cuatro átomos de carbono.

A pesar de que con **L15**, **L24** y **L25** las discriminaciones enantioselectivas obtenidas fueron bajas, pequeños cambios estructurales en los ligantes - como ha sido discutido en el capítulo anterior - pueden afectar dramáticamente la eficiencia de los catalizadores. Dado esto, es interesante evaluar el desempeño de los difosfitos **[1a]**–**[2b]** en la reacción de hidroformilación catalítica asimétrica. Esto se realiza empleando estireno como sustrato y  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  como fuente de rodio; evaluando la actividad, quimioselectividad, regioselectividad y enantioselectividad de la reacción.

Se podría esperar que los resultados obtenidos con este trabajo indicaran que los ligantes **[2a]** y **[2b]** fueran mejores inductores asimétricos que **[1a]** y **[1b]**, debido a que la rigidez impuesta por el grupo *O*-isopropilidén en el esqueleto puente de los primeros conduciría a la formación de una cavidad estereogénica más definida.

Además, podría esperarse también que la presencia de los grupos terminales binaftoxi en los ligantes **[1b]** y **[2b]** contribuiría a una mayor enantioselectividad debido a su mayor efecto estérico, permitiendo esto, la formación de un "hueco quiral" más específico. Por último, el atropoisomerismo de los grupos terminales **[b]** podría contribuir a una mayor enantiodiferenciación, debido a un efecto aditivo de las contribuciones estereogénicas del esqueleto puente y de los grupos terminales.

### 3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

#### 3.1. Síntesis y caracterización de ligantes difosfito quirales

La estrategia sintética habitual para la obtención de difosfitos se esquematiza en la Figura 3-1 y consiste en preparar el clorofosfito de un diol **A** (cuya estructura se desea como grupo terminal) y hacerlo reaccionar con un diol **B** (que serviría como esqueleto puente).<sup>1</sup>

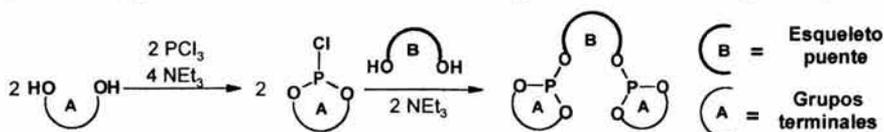


Figura 3-1. Esquema general de la ruta sintética para obtener los difosfitos.

Los nuevos ligantes sintetizados en esta tesis (**[1a]**-**[2b]**) son diseñados modularmente, es decir, se emplean cuatro módulos (dioles **[1]**, **[2]**, **[a]**, **[b]**) que al ser ensamblados forman los correspondientes difosfitos. Figura 3-2.

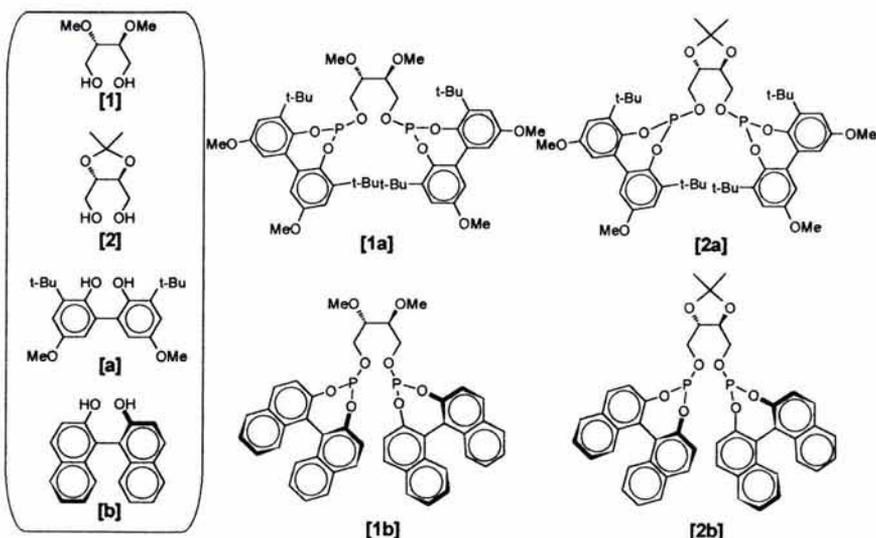


Figura 3-2. Ligantes difosfito quirales y sus alcoholes de partida (en el recuadro).

<sup>1</sup> White D. W., Bertrand R. D., Verkade J. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7125.

Los módulos **[1]**, **[2]** y **[a]** se sintetizaron siguiendo métodos ya reportados en la literatura, efectuando en ocasiones ligeras modificaciones desarrolladas en nuestro laboratorio. Los módulos **[1]** y **[2]** sirven como esqueletos puente y se obtuvieron a partir del (*R,R*)-L-tartrato de dietilo **[5]**, una materia prima quiral de bajo costo. Los restantes módulos **[a]** y **[b]** que sirven como grupos terminales se prepararon a partir del 3-*tert*-butil-4-hidroxianisol **[e]** y del (*S*)-2,2'-binaftol **[b]** (adquirido comercialmente) respectivamente. Como se puede observar, los fragmentos estereogénicos de los ligantes provienen de **[5]** y de **[b]** e invariablemente la configuración espacial de estos se mantiene a lo largo de todas las reacciones. Las técnicas sintéticas se detallan en el capítulo *Sección Experimental*.

El alcohol **[1]** se obtuvo siguiendo procedimientos sintéticos ya reportados los cuales han sido optimizados y ligeramente modificados por nuestro grupo.<sup>2b,c</sup> La ruta sintética se esquematiza en la Figura 3–3 y consiste en formar el éter metílico en los grupos alcohol para posteriormente reducir el éster.

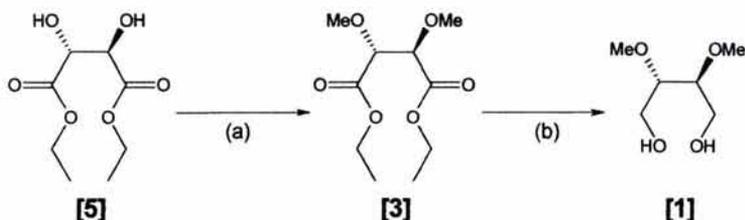


Figura 3–3. (a)<sup>2</sup> NaH, Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, t. a.; (b)<sup>2,3</sup> LiAlH<sub>4</sub>, THF, reflujo.

Para la preparación del alcohol **[2]** se emplea un procedimiento siguiendo estrategias sintéticas reportadas<sup>2b,4,5</sup> y ligeramente modificadas en nuestro laboratorio (Figura 3–4). Este consiste en realizar una reacción de acetalización de las funciones alcohol de **[5]** y posteriormente reducir las funciones éster. Se encontraron en la literatura distintas estrategias para lograr la primer etapa de la reacción, diferenciándose éstas en el reactivo

<sup>2</sup> a) Seebach D., Kalinowski H. O., Bastani B., Crass G., Daum H., Dörr H., DuPreez N. P., Ehrig V., Langer W., Nüssler C., Oei H. A., Schmidt M., *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 301. b) Flores L., Tesis de Doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México, **2002**. c) Flores-Santos L., García P. X., Acosta A., Martín E., en preparación.

<sup>3</sup> Mori K., *Tetrahedron*, **1974**, 30, 4223.

<sup>4</sup> Da Silva M. E., Tesis de doctorado, Universidad de Coimbra, **1997**.

<sup>5</sup> Feit W. P., *J. Med. Chem.*, **1964**, 7, 14.

empleado para la acetalización; en una de ellas (la más eficiente) se utiliza propanona como reactivo y disolvente<sup>4</sup> y las restantes (menos eficaces) emplean 2,2-dimetoxipropano y cloroformo o benceno como disolvente.<sup>6,7</sup>

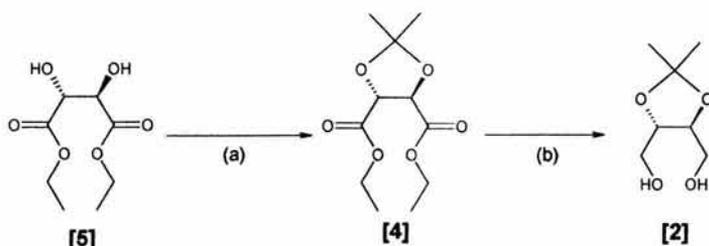


Figura 3-4. (a)<sup>4</sup> acetona, APTS,  $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ , reflujo; (b)<sup>2b,4,5</sup>  $\text{LiAlH}_4$ , éter, reflujo.

Ya que el paso (a) de reacción es reversible, se desplaza el equilibrio a productos empleando propanona como reactivo y disolvente y adicionando trietilortoformiato para eliminar  $\text{H}_2\text{O}$ , la cual es un subproducto de la reacción. La reducción se llevó a cabo adaptando distintos procedimientos ya reportados,<sup>2b,4,5</sup> modificándose el procedimiento seguido en el tratamiento de la reacción (ver *Sección Experimental*).

La síntesis del compuesto [a] se realiza siguiendo una estrategia sintética informada para un análogo a éste (Figura 3-5).<sup>8</sup> Se emplea metanol como disolvente ya que el reactivo es soluble en éste mientras el producto es insoluble.

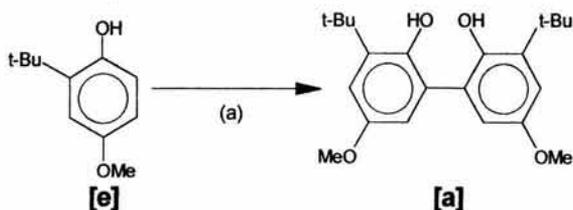


Figura 3-5. (a)<sup>8,9</sup>  $\text{O}_2$ ,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , TMEDA, metanol, t. a.

<sup>6</sup> a) Murrer B. A., Brown J. M., Chaloner P. A., Nicholson P. N., Parker D, *Synthesis*, **1979**, 350. b) Carmack M., Kelley C. J., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 5, 2171.

<sup>7</sup> Se fundamentan en la eliminación continua de metanol (subproducto de la reacción) para desplazar el equilibrio hacia el acetal. En general se obtienen menores rendimientos y presentan mayor complejidad experimental.<sup>6</sup>

<sup>8</sup> Jongmsma T., Fossen M., Challa G., van Leeuwen P.W. N. M., *J. Mol. Cat.*, **1993**, 83, 17.

<sup>9</sup> Propuestas del mecanismo de esta reacción con un análogo a [e]: a) Kushioka K, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 23, 4456. b) Capdevielle P., Maumy M., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 5611. Se propone

Como ya se mencionó, la estrategia sintética general para la obtención de los difosfitos **[1a]**-**[2b]** es la que se esquematiza en la Figura 3-1. En ésta se puede observar que se produce HCl en las dos etapas de reacción, el cual reacciona con  $\text{NEt}_3$  produciendo  $\text{NHET}_3^+\text{Cl}^-$ , insoluble en el medio de reacción y la cual se elimina por filtración. En este punto cabe mencionar que los fosfitos y especialmente los clorofosfitos se hidrolizan fácilmente en la menor presencia de humedad<sup>10</sup> (Figura 3-6), lo que provoca que la síntesis de este tipo de compuestos requiera condiciones totalmente anhidras. Por esto, los alcoholes precursores (y todos los reactivos y disolventes empleados) necesitan estar completamente secos, consiguiéndose habitualmente mediante la destilación del azeótropo tolueno-agua de una disolución del alcohol en tolueno con el fin de eliminar cualquier traza de humedad existente.

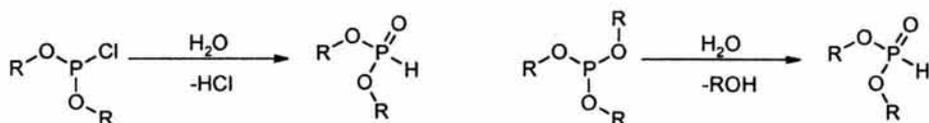


Figura 3-6. Reacción de hidrólisis de un clorofosfito y un fosfito.

Adicionalmente, la presencia del núcleo de fósforo en los clorofosfitos y difosfitos permite el empleo de RMN  $^{31}\text{P}$  como herramienta analítica facilitando la caracterización de los mismos. El intervalo de desplazamientos químicos en RMN  $^{31}\text{P}$  para fosfitos es de 150-100 ppm, el de clorofosfitos entre 170-160 ppm aproximadamente y el de productos de hidrólisis (fosfonatos) entre 10 y 0 ppm. El protón unido al fósforo de este último producto se identifica por un doblete en 7-7.5 ppm en RMN  $^1\text{H}$  con una  $^1J_{\text{P-H}}$  de 490-790 Hz.<sup>11</sup>

El inicio de la síntesis de los difosfitos se llevó a cabo con la reacción para la obtención del difosfito **[1a]**. Siguiendo la estrategia general de síntesis se propuso el esquema de reacción mostrado en la Figura 3-7. Así, se encontraron reportados en la literatura

que un complejo de  $\text{Cu}^{2+}$  oxida a dos bisfenoles acoplándolos produciendo un bifenildiolato que se transforma en el bisfenol correspondiente.

<sup>10</sup> *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, Eds. van Leeuwen P. W. N. M., Claver C. en *Catalysis by metal complexes*, Vol. 22, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000, 5, 107.

<sup>11</sup> a) King R. B., *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 1994, Vol. 6, 3153. b) Silverstein R. M., Bassler G. C., Morrill T. C., *Identificación Espectrométrica de Compuestos Orgánicos*, Editorial Diana, México, 1980, 240. c) Rangos de desplazamientos químicos para estos productos se encuentra también en la ref. 26

procedimientos sintéticos para la obtención de difosfitos análogos a **[1a]**.<sup>8,12</sup> En estos, el clorofosfito **[c]** se obtiene *in situ* tratando al bisfenol respectivo con  $\text{PCl}_3$  en presencia de  $\text{NEt}_3$  - en una relación un poco mayor de la equimolar - empleando tolueno como disolvente a temperatura de reflujo; para posteriormente añadir el alcohol que serviría como esqueleto puente y  $\text{NEt}_3$  adicional.

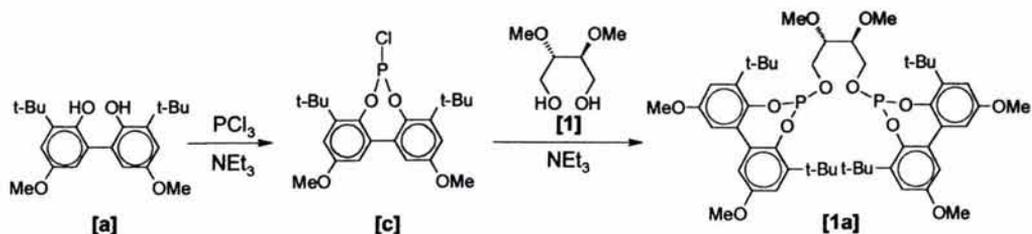


Figura 3–7. Esquema de reacción para la obtención de **[1a]**.

Al llevar a cabo esta reacción (Figura 3–7) en las condiciones reportadas empleando nuestros alcoholes de partida (**[1]** y **[a]**) se generan dos tipos de difosfitos contaminados con una cantidad considerable de producto de hidrólisis. En la Figura 3–8 se presenta el espectro de  $\text{RMN } ^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del producto de esta reacción, en éste se observa una señal en la zona típica del producto de hidrólisis (6.914 ppm) y dos señales de mayor intensidad en la zona típica de difosfitos (129.23 ppm, 132.86 ppm).

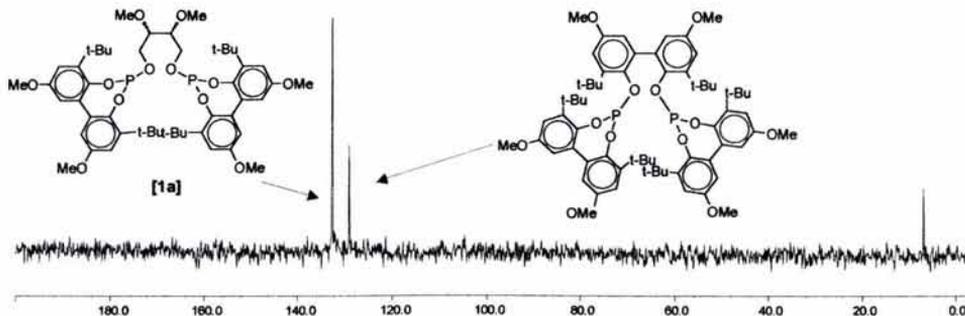


Figura 3–8. Espectro de  $\text{RMN } ^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del producto de reacción mostrando el subproducto.

<sup>12</sup> a) van Rooy A., Tesis de Doctorado, Universidad de Amsterdam, 1995. b) van Rooy A., Kamer P. C. J., van Leeuwen P.W. N. M., Goubitz K., Fraanje J., Veldman N., Spek A. L., *Organometallics*, 1996, 15, 2, 835. c) Buisman G. J. H., Tesis de Doctorado, Univ. de Amsterdam, 1995.

La señal con desplazamiento químico en 132.86 ppm, como se confirmará posteriormente, corresponde al difosfito **[1a]**; se propone que la señal en 129.23 ppm corresponde a un producto colateral cuya presencia puede ser razonada por la rápida adición de  $\text{PCl}_3$  al *bisfenol*. Esto, implicaría que el primer clorofosfito formado se encontrara fácilmente con un *bisfenol* dando lugar a un difosfito en donde el esqueleto puente fuera idéntico al grupo terminal. Esta reacción colateral se esquematiza en la Figura 3–9.

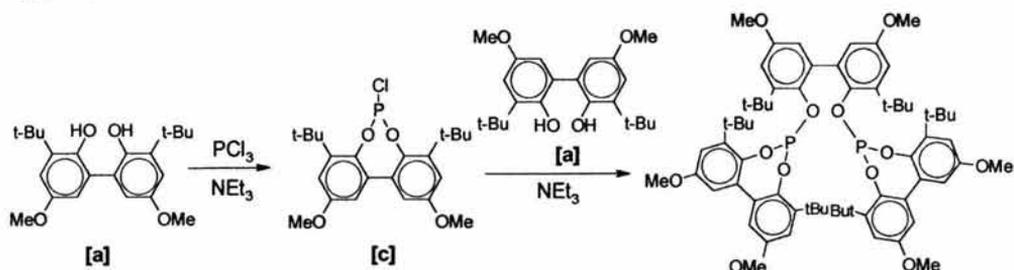


Figura 3–9. Reacción del clorofosfito **[c]** con el diol **[a]**.

La presencia de este difosfito no deseado puede ser eliminada añadiendo lentamente una disolución del *bisfenol* a una disolución de  $\text{PCl}_3:\text{NEt}_3$  y llevando a cabo esta adición a menor temperatura. Adicionalmente la señal en 6.914 ppm correspondiente a un producto de hidrólisis advierte la necesidad de aumentar las precauciones con el fin de alcanzar condiciones totalmente anhidras.

### 3.1.1. Clorofosfito 6,6'-di-*tert*-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bisfenilclorofosfito **[c]**

Tomando en cuenta las consideraciones previas se repitió la reacción para la obtención de **[1a]** y adicionalmente se aisló el intermediario clorofosfito **[c]** mediante filtración con celita (para eliminar el  $\text{NEt}_3^+\text{Cl}^-$ ), evaporación del disolvente y  $\text{PCl}_3/\text{NEt}_3$ . Esto con el fin de caracterizarlo y determinar si existía un gran porcentaje de producto de hidrólisis el cual no hiciera factible continuar con la reacción. Este producto de hidrólisis puede ser detectado por RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y cuantificado por RMN  $^1\text{H}$  (ver *Sección Experimental*).

En la Figura 3–10 se muestra el espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del clorofosfito aislado de esta reacción. Se puede observar la presencia de una señal mayoritaria (168.65 ppm) en la zona correspondiente a clorofosfitos la cual corresponde a **[c]**, además, se observa una señal pequeña en 6.91 ppm correspondiente al producto de hidrólisis. En el espectro de

RMN  $^1\text{H}$  de este producto se identifica, además de las señales correspondientes a **[c]**, un doblete (de baja intensidad) en 7.19 ppm con una  $^1J_{\text{P-H}} = 728.254 \text{ Hz}$ , que corresponde al protón enlazado directamente a fósforo. A partir del análisis de estos espectros se puede concluir que las precauciones tomadas dirigieron esta primera parte de reacción prácticamente hacia la exclusiva formación de **[c]**.

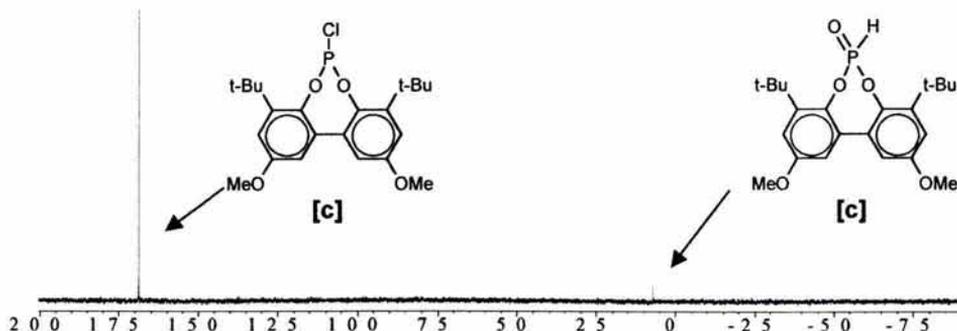


Figura 3–10. Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  que muestra el clorofosfito **[c]** y producto de hidrólisis.

En la segunda parte de la reacción se adicionó el alcohol **[1]** en proporción estequiométrica<sup>13</sup> a 0 °C obteniéndose el difosfito acompañado de una gran cantidad de producto de hidrólisis. El espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  se muestra en la Figura 3–11.

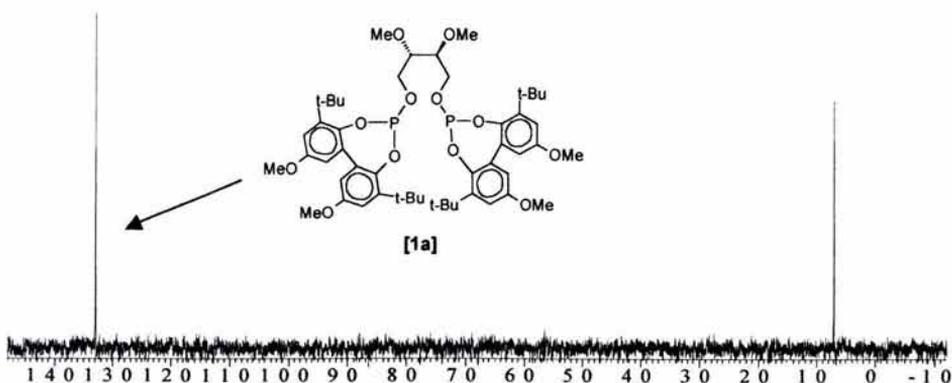


Figura 3–11. Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  mostrando el difosfito **[1a]** con hidrólisis.

<sup>13</sup> La adición de un exceso de alcohol podría dar lugar a una reacción de alcoholisis (similar a la hidrólisis) que descompondría el difosfito mientras que una menor relación estequiométrica propiciaría que el clorofosfito evolucionara al producto de hidrólisis.

Este alto contenido de producto de hidrólisis indica que no se mantuvieron las condiciones totalmente anhidras en la segunda parte de la reacción lo que obligó a ser más estrictos en el control de la humedad. Al intentar llevar a cabo una purificación por medio de cromatografía "flash", empleando tolueno como eluyente se observó que el producto quedaba adsorbido en la sílica gel.

Como alternativa se siguió un procedimiento sintético descrito en la literatura el cual emplea THF como disolvente, temperatura de adición de  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , proporciones  $\text{PCl}_3:\text{NEt}_3:\text{alcohol}$  de 10:2:1 y temperatura de reacción ambiental.<sup>14</sup> Al llevar a cabo esta reacción se forma el clorofosfito requerido contaminado con una muy pequeña cantidad de producto de hidrólisis. Al añadir el alcohol **[1]** se obtiene el difosfito contaminado con aproximadamente un 10% de producto de hidrólisis. Al purificar el producto de reacción por cromatografía "flash" en sílica gel y THF como eluyente no se eliminó el subproducto de hidrólisis y solo se redujo significativamente el rendimiento de la reacción.

Al emplear las mismas condiciones de reacción que el método anterior pero con relaciones  $\text{PCl}_3:\text{NEt}_3:\text{alcohol}$  de 20:5.5:1 se obtuvo el clorofosfito puro con porcentajes insignificantes de producto de hidrólisis. Adicionalmente, se observó que en los casos en los que se obtenía el difosfito contaminado con producto de hidrólisis, era posible su purificación mediante cromatografía "flash" empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente.

Estas últimas modificaciones que optimizaron la técnica sintética pueden explicarse de la siguiente manera: ya que el  $\text{PCl}_3$  reacciona cuantitativamente con  $\text{H}_2\text{O}$ , altas concentraciones de éste disminuyen las trazas de humedad. Con este procedimiento se reduce significativamente el porcentaje de producto de hidrólisis. Respecto del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se puede afirmar que posee la polaridad necesaria para eluir únicamente el difosfito permitiendo que el producto hidrolizado quede adsorbido en la sílica.

Así, empleando como base esta técnica sintética y aplicando las modificaciones señaladas anteriormente, fue viable la síntesis de los clorofosfitos **[c]** y **[d]** y los

---

<sup>14</sup> a) Freixa Z., Tesis de Doctorado, Universitat Autònoma de Barcelona, 2000. b) Freixa Z., Bayón J. C., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2001, 206.

correspondientes difosfitos **[1a]**-**[2b]**. Las observaciones específicas para la síntesis de cada uno de estos son mostradas a continuación.

El clorofosfito **[c]** obtenido mediante esta técnica se presenta en forma de aceite muy viscoso con un rendimiento de reacción del 60%. Este relativamente bajo rendimiento tiene que ser atribuido a que el clorofosfito queda ocluido junto con el  $\text{NHEt}_3^+\text{Cl}^-$  en la filtración con celita. Tanto el espectro de RMN  $^1\text{H}$  como el de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  indican que este compuesto se obtuvo libre de producto de descomposición por hidrólisis (mostrado en la Figura 3–10). La espectroscopia de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  muestra un singulete en 168.657 ppm, dentro del intervalo característico de desplazamientos químicos de clorofosfitos. Además, por medio del espectro de RMN  $^1\text{H}$  se corrobora tanto la estructura del producto como la ausencia de producto de hidrólisis (ver *Apéndice*). En RMN  $^1\text{H}$  se observan las mismas señales que muestra el alcohol de partida **[a]** aunque desplazadas ligeramente hacia campo más bajo respecto de sus análogas en el diol. Esta ligera diferencia en desplazamientos se atribuye al intercambio de las funciones alcohol por el anillo clorofosfito el cual provoca un efecto de mayor desprotección. Adicionalmente y como es de esperarse, ya no se observa la señal correspondiente al protón alcohólico.

### 3.1.2. Clorofosfito (S)-2,2'-binaftilclorofosfito **[d]**

La síntesis del clorofosfito **[d]** produce un aceite amarillo oscuro muy viscoso el cual se transforma en una espuma sólida al permanecer a alto vacío por aproximadamente dos horas. Adicionalmente, con el fin de llevar a sequedad total el clorofosfito se tritura esta espuma bajo atmósfera inerte (para evitar su descomposición) transformándose en un polvo amarillo claro cuyo rendimiento corresponde al 81%.

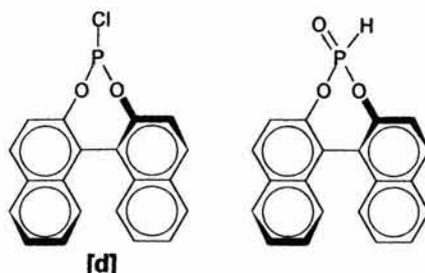
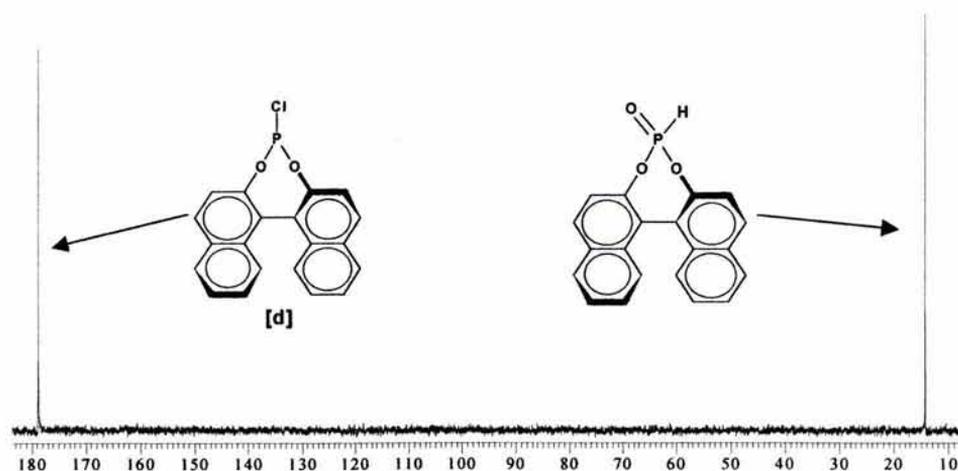


Figura 3–12. Clorofosfito **[d]** y su producto de hidrólisis.

La RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  muestra un singulete en 178.785 ppm indicando que se obtuvo el clorofosfito puro sin contaminación de producto de hidrólisis. En RMN  $^1\text{H}$  se observan únicamente los protones aromáticos correspondientes al sistema aromático, corroborando con esto la pureza del compuesto (ver *Apéndice*).

Con el objeto de hacer sistemática la discusión de la síntesis de este clorofosfito se muestran los espectros del clorofosfito **[d]** presentando una gran cantidad de producto de hidrólisis (Figura 3–13), estos espectros provienen de reacciones las cuales no se realizaron en las condiciones optimizadas. Como ya se comentó, el porcentaje de hidrólisis puede ser determinado cualitativamente por la integración de las señales en el espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y cuantitativamente por la integración de los protones correspondientes al producto de hidrólisis en RMN  $^1\text{H}$ . En RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  se observa la señal del clorofosfito **[d]** en 178.7 ppm y la señal del producto de hidrólisis en 14.30 ppm. En RMN  $^1\text{H}$  se observan además de los protones aromáticos correspondientes al clorofosfito y al producto de hidrólisis, el doblete del protón enlazado directamente a fósforo en el producto de hidrólisis en 7.25 ppm con una  $^1J_{\text{P-H}}$  de 731.419 Hz, valor característico para este tipo de compuestos.



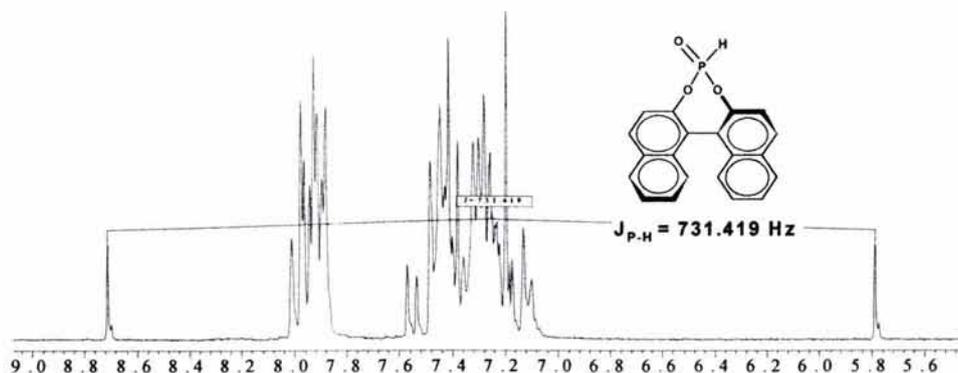


Figura 3–13. Clorofosfito **[d]** con 30% de producto de hidrólisis.

Después de sintetizados los clorofosfitos (**[c]** y **[d]**) es necesario seguir inmediatamente con la formación de los difosfitos (Figura 3–1) redisolviendo el clorofosfito correspondiente y añadiéndole lentamente a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  una disolución del alcohol respectivo (**[1]** ó **[2]**) y  $\text{NEt}_3$ , para posteriormente tratar la reacción como se indica en *Sección Experimental*. Los difosfitos obtenidos (**[1a]**–**[2b]**) son caracterizados por RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas, punto de fusión y rotación óptica. Cabe señalar que no se obtuvieron los espectros de IR de los difosfitos ya que estos sufrían descomposición en el momento de la adquisición, de hecho, se encuentra en la literatura únicamente un informe en donde se presentan datos de IR (parciales) de difosfitos;<sup>15</sup> trabajos posteriores de este mismo autor no incluyen esta caracterización. Los difosfitos **[1a]**–**[2b]** presentan un único singlete en RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  indicando la ausencia de producto de hidrólisis, lo que se corrobora también con la ausencia de señales correspondientes a este subproducto en RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Adicionalmente la presencia de un singlete en RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  sugiere que el difosfito se encuentra como una única especie enantiomérica.

Como ya se comentó, los difosfitos **[1b]** y **[2b]** contienen grupos terminales binaftoxi, los cuales presentan atropoisomerismo,<sup>16</sup> un tipo de estereogeneidad debida a que los conformeros presentados por estos fragmentos tienen una barrera energética rotacional

<sup>15</sup> Buisman G. J. H., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 1625.

<sup>16</sup> Bayón J. C. en *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*, Eds. Oro L., Sola E.; CYTED; INO Reproducciones S.A., Zaragoza, **2000**, 113.

muy alta ( $>100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )<sup>17</sup> que evita la interconversión de un conformero en otro, facilitando con esto su separación y convirtiendo a los conformeros en enantiómeros.<sup>16</sup>

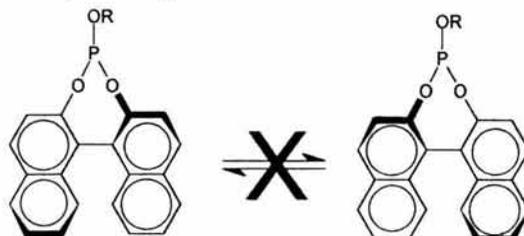


Figura 3–14. Interconversión impedida entre los conformeros del fragmento binaftoxi.

En contraste, con **[1a]** y **[2a]**, el grupo terminal *bisfenoxi* no introduce información estereogénica adicional debido a que la rotación alrededor del enlace que une los dos fragmentos arílicos no está impedida, por lo que los conformeros pueden interconvertirse fácilmente de uno a otro a través de una estructura coplanar. (Figura 3–15).<sup>18</sup>

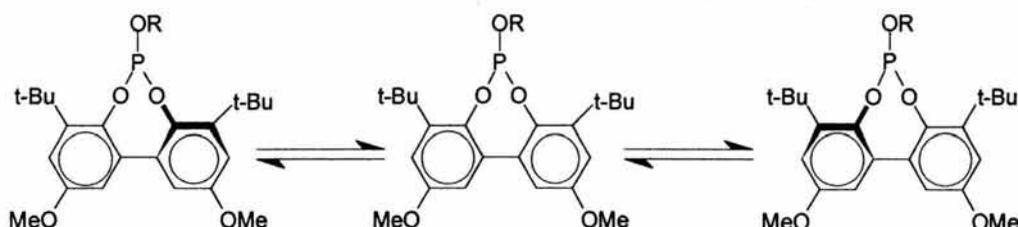


Figura 3–15. Equilibrio de interconversión entre los conformeros del fragmento *bisfenoxi*.

Esta características fluxionales, como se verá a continuación, conducen a que los espectros de RMN <sup>13</sup>C de los difosfitos **[1a]**-**[2b]** presenten una complejidad adicional debida a la posible presencia de distintos conformeros que dificultan el análisis del espectro. Es tal vez por esta razón que en la gran mayoría de los trabajos donde se estudian difosfitos en procesos catalíticos se omite la discusión de esta espectroscopia. En nuestro caso, proponemos una explicación que correlaciona aceptablemente con el espectro y sirve como un primer acercamiento hacia la comprensión del sistema.

<sup>17</sup> En la mayoría de las moléculas los enlaces C-C presentan energías rotacionales de  $\sim 20 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , por lo que existen como una mezcla inseparable de conformeros.<sup>16</sup>

<sup>18</sup> Esta interconversión estaría restringida si el *bisfenoxi* estuviera sustituido con grupos voluminosos en posición *meta* interna al oxígeno, conduciendo esto, a un impedimento estérico que evitaría la libre rotación del enlace biarílico.<sup>16</sup>

### 3.1.3. Difosfito (2*S*,3*S*)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[(3,3'-di-*tert*-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [1a]

El difosfito [1a] se obtuvo como un sólido blanco en forma de polvo con un rendimiento del 73.1%. La caracterización de este producto por espectroscopia de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  muestra un único singulete en 132.873 ppm. En RMN  $^1\text{H}$  se observan las señales correspondientes a los grupos terminales y a los protones del esqueleto puente (a excepción de la del protón alcohólico), todas estas señales presentan los desplazamientos químicos e integraciones esperadas. En ningún espectro se observan señales correspondientes al producto de hidrólisis. En la Tabla 3-1 se muestran los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento obtenidos en RMN  $^1\text{H}$  de este compuesto. En este espectro no fue posible determinar todas las constantes de acoplamiento ya que muchas señales en general son complejas además de mostrar una relación señal:ruido relativamente baja.

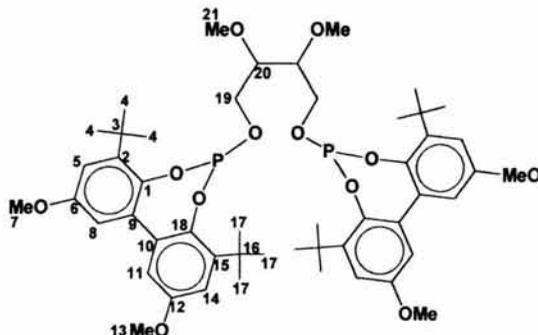


Figura 3-16. Difosfito [1a] con átomos numerados.

Tabla 3-1. Datos de RMN  $^1\text{H}$  para el difosfito [1a].

H	$\delta$ (ppm)	J(Hz)
8,11	6.97 (d)	$^4J_{\text{H5-H8}} = ^4J_{\text{H11-H14}} = 3.17$
5,14	6.70 (d)	
19	3.94-3.82 (m)	
7,13	3.81 (s)	
20	3.52-3.33 (m)	
21	3.27 (s)	
4,17	1.54-1.37	

En el caso de RMN  $^{13}\text{C}$  se observan señales las cuales se encuentran en los desplazamientos químicos mostrados en la Tabla 3-2. La asignación de estas señales se realizó comparando los desplazamientos químicos con simulaciones realizadas con el programa *ACD/NMR*<sup>19</sup> y adicionalmente se apoyan con los desplazamientos observados en los espectros de los módulos de partida.

Tabla 3-2. Datos de RMN  $^{13}\text{C}$  para el difosfito [1a].

C	$\delta$ (ppm)
6,12	155.85-155.32
1,18 y 9,10	142.44-141.94
2,15	133.59-133.29
8,11	114.50-114.02
5,14	112.95-112.50
20	79.17-78.88
19	62.33-62.04
21	59.12-58.92
7,13	55.89-55.26
3,16	35.48-35.17
4,17	32.51-29.33

Al igual que con el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , en este espectro se observa que algunas de las señales son relativamente anchas y en general las señales son complejas. Para intentar explicar este espectro se tomaron en cuenta dos posibilidades a partir de la estructura de la molécula. La primera de ellas involucra la existencia de acoplamientos a larga distancia P-C y la segunda implica la presencia de confórmeros provenientes de la rotación relativamente impedida del enlace *bisfenoxi*.<sup>20</sup> Un análisis más detallado del espectro indica que la hipótesis en la que se proponen acoplamientos no es válida, ya que explica solo algunas señales y muchas de las posibles constantes de acoplamiento no corresponden a los intervalos reportados para este tipo de compuestos.<sup>21</sup> Al parecer, la segunda hipótesis en la que se propone la existencia de confórmeros explica mejor el número de señales observadas. Esto puede ser racionalizado de la siguiente manera: ya que el difosfito [1a] contiene el grupo terminal *bisfenoxi*, la rotación alrededor del enlace

<sup>19</sup> *ACD/NMR Demo* versión 2.70, Advanced Chemistry Development Inc.; Toronto, 1994-1998.

<sup>20</sup> Debe comentarse que ningún grupo de investigación reporta caracterización completa con datos de RMN  $^{13}\text{C}$ .

<sup>21</sup> Pretsch E., Clerc T., Seibl J., Simon W., *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*, 2a ed esp., Alhambra, Madrid, 1985.

que une los dos fragmentos fenoxi está relativamente impedida, dando lugar a la coexistencia de conformeros los cuales se interconvierten a través de una estructura coplanar (Figura 3–15). Así, la presencia de señales relativamente anchas que se observan en el espectro puede ser explicada como el resultado de este proceso dinámico que da lugar a la superposición de señales correspondientes a los distintos conformeros.

La completa resolución del espectro requeriría de un análisis a temperatura variable el cual desgraciadamente no es factible debido a la inestabilidad de estos compuestos. Finalmente y en estricto sentido, tampoco se puede descartar la posible existencia de señales con intensidad muy baja correspondientes a productos de descomposición que pudieran estar dificultando la asignación inequívoca de las señales del espectro.

En el espectro de masas de este compuesto, obtenido por el método de ionización FAB<sup>+</sup>, se obtiene una señal de muy baja intensidad en 938 m/z correspondiente al ion [M+16]<sup>+</sup>, debido a la adición de un oxígeno a [M]<sup>+</sup>, característica común al emplear FAB<sup>+</sup> como método de ionización con compuestos oxidables. Adicionalmente se observa una señal en 922 m/z correspondiente al peso molecular del difosfito [C<sub>50</sub>H<sub>68</sub>O<sub>12</sub>P<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, esta señal muestra el patrón isotópico para la fórmula molecular propuesta. El pico base del espectro se presenta en 73 m/z, señal que puede asignarse tentativamente a un fragmento correspondiente a la mitad del esqueleto puente menos una unidad de masa (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>). Existe otro pico con más del 90 % de intensidad relativa en 387 m/z el cual se puede asignar al fragmento *bisfenoxifosfito* (a) y una señal en 331 m/z correspondiente al fragmento *bisfenoxifosfito* (b). Figura 3–17.

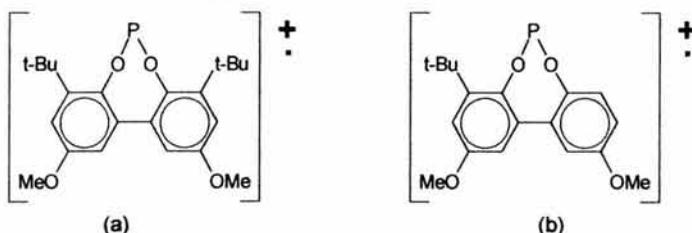


Figura 3–17. Fragmentos propuestos para [1a], (a) 387 m/z y (b) 331 m/z.

Adicionalmente a estas señales se pueden encontrar cuatro más, que aunque de menor intensidad, son significativas. Los valores de m/z en los que aparecen son 57, 147, 207 y 281, asignándose tentativamente a las formulas mínimas: [C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, [C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>,

$[C_{11}H_{12}O_2P_1]^+$ ,  $[C_{14}H_{18}O_4P_1]^+$  respectivamente. Debe mencionarse que todas estas señales correlacionan muy bien con el patrón isotópico teórico simulado de sus estructuras.

### 3.1.4. Difosfito (2*S*,3*S*)-2,3-*O*-isopropilidén-1,4-bis[(3,3'-di-*tert*-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [2a]

Podría pensarse que la síntesis del difosfito [2a] (como la del [2b]) presentaría inconvenientes adicionales debido a la presencia del grupo acetal el cual es potencialmente hidrolizable en la presencia del HCl formado *in situ*. Esta hidrólisis no se observa ya que el ácido reacciona inmediatamente con la  $NEt_3$  presente en el medio de reacción obteniéndose la correspondiente sal de amonio que es eliminada posteriormente.

El difosfito [2a] se obtiene como un sólido de color blanco ligeramente amarillo en forma de polvo con un rendimiento del 90.2%. La espectroscopia de RMN  $^{31}P\{^1H\}$  muestra un único singulete en 129.493 ppm. Con el espectro de RMN  $^1H$  se confirma la estructura del compuesto así como la pureza del mismo ya que no se observan señales correspondientes al producto de hidrólisis. En RMN  $^1H$  se observa que las señales parecen presentar acoplamiento complejo, pudiendo ser explicado este hecho con el argumento empleado para el difosfito anterior que implica la presencia de confórmeros. En la Tabla 3-3 se muestran los desplazamientos químicos y asignaciones de los protones para el espectro de RMN  $^1H$ , la complejidad de las señales no permitió determinar constantes de acoplamiento, sin embargo los desplazamientos químicos e integraciones de las señales permiten identificar al compuesto.

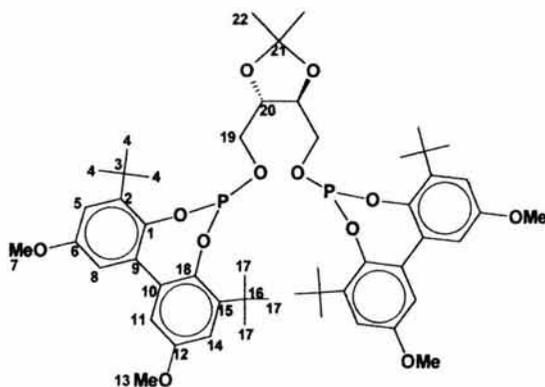


Figura 3-18. Difosfito [2a] con átomos numerados.

Tabla 3-3. Datos de RMN  $^1\text{H}$  para el difosfito [2a].

H	$\delta$ (ppm)
8,11	7.00-6.93
5,14	6.72-6.65
19 y 20	4.17-3.63
7,13	3.81 (s)
4,17	1.48-1.34
22	1.32 (s)

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de este difosfito presenta las mismas peculiaridades que el espectro del difosfito anterior, observándose señales relativamente anchas y posibles multiplicidades complejas. Este espectro no pudo resolverse suponiendo constantes de acoplamiento ya que su valor se encontraba fuera del intervalo reportado para constantes de acoplamiento de este tipo de compuestos y adicionalmente solo se conseguían asignar algunas señales. Dado esto, al igual que con el espectro del difosfito [1a], es necesario explicar este comportamiento por medio de la presencia de confómeros provenientes de las distintas disposiciones espaciales que adoptan los grupos terminales debido a la rotación relativamente impedida en el enlace *bisfenoxi* y probablemente a la inversión del átomo de fósforo. Aún así, fue posible asignar estas señales a los carbonos magnéticamente distintos del compuesto comparando los desplazamientos químicos con espectros de los módulos de partida y empleando simulaciones del espectro con el programa *ACD/NMR*.<sup>19</sup> En la Tabla 3-4 se muestran los desplazamientos químicos y las asignaciones para este compuesto en RMN  $^{13}\text{C}$ .

Tabla 3-4. Datos de RMN  $^{13}\text{C}$  para el difosfito [2a].

C	$\delta$ (ppm)
6,12	155.75-155.35
1,18 y 9,10	142.54-141.81
2,15	133.70-133.16
8,11	114.72-114.01
5,14	113.10-112.30
21	109.71-109.78
20	76.92-76.72
19	64.37-64.08
7,13	55.83-55.30
3,16	35.50-35.15
4,17	31.45-29.99
22	27.30-26.63

El espectro de masas por el método FAB<sup>+</sup> del difosfito **[2a]** muestra una señal en 935 m/z la cual corresponde al ion molecular del compuesto más una unidad de masa (C<sub>51</sub>H<sub>68</sub>O<sub>12</sub>P<sub>2</sub><sup>+</sup>) presentando el patrón isotópico esperado, ligeramente modificado por la presencia de señales en menores m/z (934 m/z) con intensidades muy bajas. Este espectro presenta similitudes con el espectro del difosfito **[1a]**, esto es de esperarse ya que estos dos difosfitos presentan tanto el mismo grupo terminal como parte del esqueleto puente, así se pueden observar en este espectro las señales en 57, 207, 281 y 331 m/z, cuya asignación es idéntica a la propuesta con el difosfito **[1a]**.

### 3.1.5. Difosfito (2*S*,3*S*)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[*((S)*-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito]-butano **[1b]**

El difosfito **[1b]** se obtuvo como un polvo blanco con un rendimiento del 77.5%. La caracterización de este compuesto en RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} dio un singulete en 141.911 ppm. En RMN <sup>1</sup>H se pueden diferenciar claramente tanto las señales correspondientes al esqueleto puente como a los protones de los anillos aromáticos, todas ellas con los desplazamientos químicos e integraciones esperadas, adicionalmente no se identifican señales correspondientes al producto de hidrólisis. Debido al complejo patrón magnético no se pudieron determinar los acoplamientos en esta espectroscopía, sin embargo, es posible asignar todas las señales a partir de los desplazamientos químicos. Los datos de RMN <sup>1</sup>H del difosfito **[1b]** (Figura 3–19) se muestran en la Tabla 3-5.

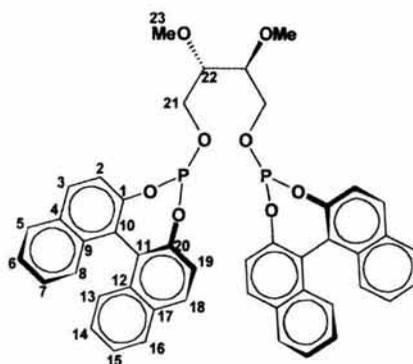


Figura 3–19. Difosfito **[1b]** con átomos numerados,

Tabla 3-5. Datos de RMN  $^1\text{H}$  para el difosfito **[1b]**.

H	$\delta$ (ppm)
H <sub>binaftoxi</sub>	8.0-7.7, 7.5-7.0 (m)
21	4.1-3.70 (m)
22	3.45-3.3 (m)
23	3.244 (s)

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observan en la parte alifática tres señales correspondientes a los tres tipos de carbono magnéticamente diferentes del esqueleto puente, sin embargo la parte aromática presenta algunas peculiaridades que es necesario comentar. Inicialmente se esperarían solo 10 señales para los carbonos aromáticos de este difosfito ya que una inspección inicial del sistema indica que los dos grupos terminales binaftoxi y sus componentes naftoxi serían equivalentes entre sí, pero esto no es así: experimentalmente se observan más señales de las esperadas.

Existen varias razones que pueden causar este comportamiento. Una de ellas puede ser la coexistencia de confórmeros (argumento que fue empleado para explicar los espectros de los difosfitos **[1a]** y **[2a]**), la existencia de acoplamiento virtuales<sup>12c,22</sup> ó la pérdida de la simetría local que daría como resultado la aparición de dobles conjuntos de señales para fragmentos en principio equivalentes de la molécula.

Para este difosfito **[1b]** (así como para **[2b]**) la opción que sugiere la coexistencia de confórmeros queda descartada debido a que la rotación alrededor del enlace naftoxi está totalmente restringida (Figura 3-14). Respecto de la segunda opción, se encuentran en la literatura sistemas en donde sorprendentemente se observan tripletes para algunos de los átomos de carbono cuando se esperan dobletes. Esto se ha explicado mediante un acoplamiento virtual entre los átomos de  $^{13}\text{C}$  y  $^{31}\text{P}$ , provocado por una interacción a través del espacio de dos átomos de fósforo degenerados y acoplados.<sup>23</sup>

<sup>22</sup> a) Pastor S. D., Hyun J. L., Odorisio P. A., Rodebauch R. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 6547. b) Szalontai G., Bakos J., Tóth I., Heil B., *Magn. Reson. Chem.*, **1987**, 25, 761. c) Szalontai G., Bakos J., Tóth I., Heil B., Pelczar I., Sohár P., *Magn. Reson. Chem.*, **1986**, 24, 890. d) Ernst L. *Org. Mag. Res.*, **1977**, 9, 35.

<sup>23</sup> Esta interacción se lleva a cabo por medio de orbitales de no enlace a través del espacio,<sup>12c</sup> a través de enlaces  $\pi$  o por medio de pares solitarios de electrones.<sup>22</sup>

Por último, la pérdida de simetría local puede ser otra de las causas que daría como resultado la presencia de más señales de las esperadas. Esto puede ser explicado tomando como ejemplo el binaftol libre, el cual presenta una sola señal para cada pareja de átomos de carbono que están relacionados en la molécula; sin embargo, el hecho de que se enlace a un esqueleto puente con centros estereogénicos rompe con su simetría debido a los ambientes magnéticos ligeramente diferentes que se generan por la presencia de los centros estereogénicos del esqueleto puente (arriba y abajo del plano dibujado, Figura 3–20). Lo anterior da lugar a la formación de planos diastereotópicos en donde los fragmentos naftílicos en el grupo terminal no son magnéticamente equivalentes entre sí, provocando dos señales con diferente desplazamiento químico para cada conjunto de carbonos relacionados en cada fragmento naftílico. La existencia de diferentes entornos magnéticos es esquematizada en la Figura 3–20 con el grupo terminal binaftoxi **[b]** y el esqueleto puente **[1]**.

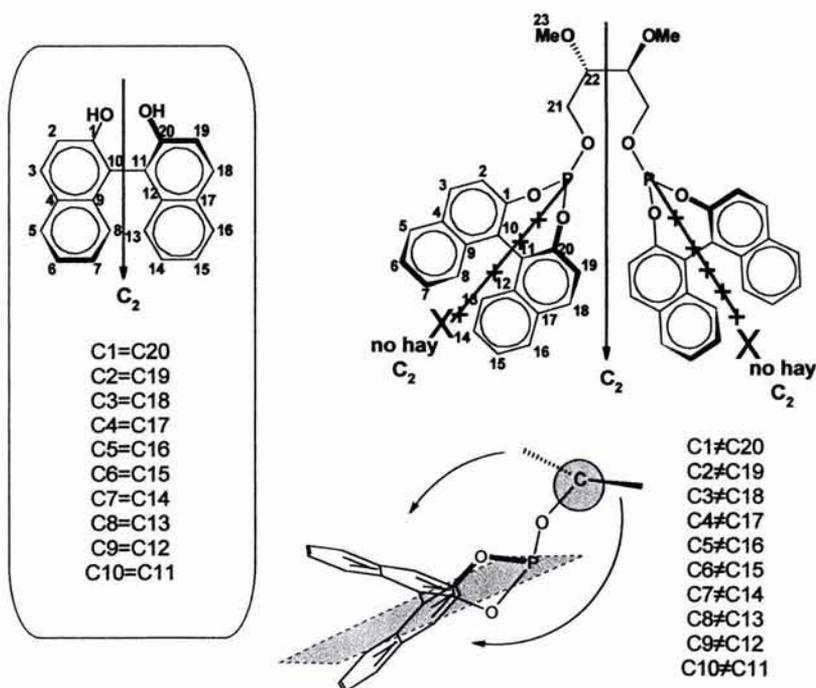


Figura 3–20. Pérdida de la simetría de los grupos terminales **[b]** al enlazarse a un esqueleto puente con centros estereogénicos.

Al enlazarse el grupo terminal binaftoxi al esqueleto puente se pierde el eje de simetría local  $C_2$  el cual cruza el enlace C-C que une los dos fragmentos naftoxi. Con esto se forman dos grupos de carbonos con diferentes desplazamientos químicos, un grupo del C1-C10 y el otro del C11-C20. Sin embargo y debido a que la molécula si contiene un eje de simetría  $C_2$  (que cruza el enlace que une los dos carbonos metínicos del esqueleto puente) ambos grupos binaftoxi serían magnéticamente equivalentes.

En la Tabla 3-6 se muestran los datos de RMN  $^{13}C$  para el difosfito [1b]. Algunas de las asignaciones se realizaron comparando los desplazamientos químicos de los espectros de los módulos de partida y de simulaciones hechas con el programa ACD/NMR.<sup>19</sup>

Tabla 3-6. Datos de RMN  $^{13}C$  para el difosfito [1b].

C	$\delta$ (ppm)	J (Hz)
1,20	148.541, 147.371 (2d)	$^2J_{C-P}=3.92$
9,12	132.815, 132.579 (2s)	-
3,18	131.541, 131.011 (2s)	-
4,17	130.412, 130.103 (2s)	-
5,16	128.362, 128.313 (2s)	-
7,14	126.979, 126.920 (2s)	-
6,15	126.287, 126.250 (2s)	-
8,13	125.085, 124.898 (2s)	-
10,11	124.073, 122.641 (2d)	$^3J_{C-P}=3.92$
2,19	121.784, 121.535 (2d)	$^3J_{C-P}=2.01$
22	79.147 (d)	$^3J_{C-P}=4.230$
21	62.679 (d)	$^2J_{C-P}=6.647$
23	59.171 (s)	-

Experimentalmente, en la zona aromática se pueden observar 20 señales en lugar de las 10 esperadas, adicionalmente se advierte que la diferencia de desplazamientos químicos en los dos grupos de los fragmentos naftílicos se hace más evidente en los carbonos más cercanos al esqueleto puente. De hecho se observa una clara tendencia en las diferencias de desplazamiento, estas van desde  $\sim 0.04$  ppm para los carbonos más alejados C6 y C15, incrementándose mientras más cercanos se encuentran los núcleos de  $^{13}C$  al esqueleto puente. Esta tendencia se esquematiza en la Figura 3-21.

Carbonos	$\Delta\delta(\text{ppm})$
6,15	0.037417
5,16	0.048112
7,14	0.058806
8,13	0.1871
9,12	0.259255
2,19	0.261935
4,17	0.296672
3,18	0.531884
1,20	1.186715
10,11	1.37915

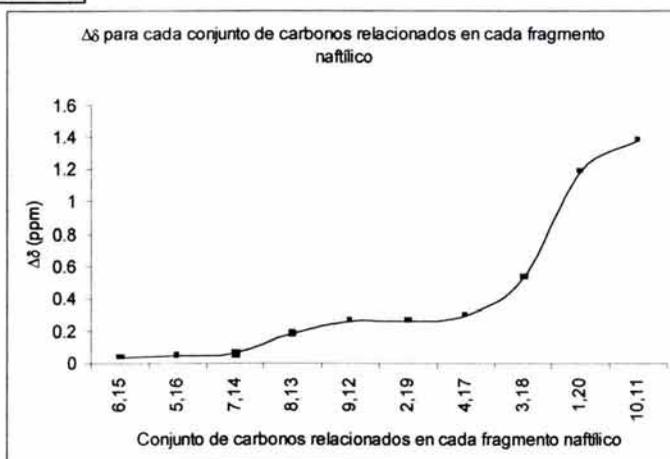
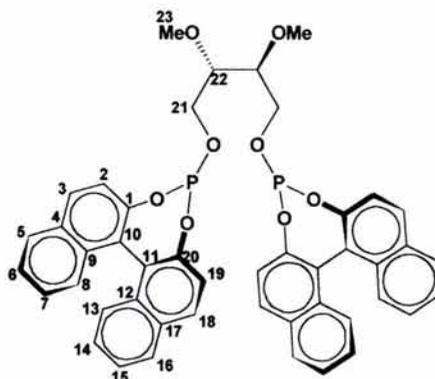


Figura 3–21. Relación que muestra la "interacción quiral" de los carbonos con el esqueleto puente estereogénico en el difosfito [1b].

Hasta donde se tiene conocimiento, no se ha empleado este argumento como explicación a este tipo de comportamiento, aunque si se menciona (para grupos terminales alifáticos) que la causa de comportamientos magnéticos imprevistos pudiera ser las distintas conformaciones que el anillo fosforado adopta.<sup>22</sup> Esta última aseveración no puede ser aplicada directamente al presente caso debido a la rigidez que presentan los fragmentos binaftoxi, los cuales muestran restricciones en la interconversión de los conformeros. En cambio el argumento de la pérdida de simetría local en el sistema parece ajustar satisfactoriamente.

En el espectro de masas empleando el método de ionización FAB<sup>+</sup> se obtiene la señal correspondiente al ion molecular con intensidad relativa muy baja, al emplear el método

por ionización química ( $\text{Cl}^+$ ) se identificó el ion molecular ( $\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{P}_2^+$ ) en 778 m/z con un patrón isotópico que corresponde satisfactoriamente con el calculado para la fórmula molecular propuesta. Adicionalmente se observa una señal de pequeña intensidad en 777 m/z que se atribuye a un fragmento  $[\text{M}-1]^+$  el cual podría estar modificando ligeramente el patrón del ion molecular. Se puede observar además una señal en 747 m/z que corresponde a la pérdida de un grupo metoxilo ( $\text{CH}_3\text{O}^+$ ) del ion molecular. Se observa también en 332 m/z el pico base del espectro que se asigna al fragmento binaftoxifosfito siguiente.

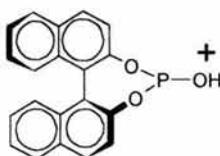


Figura 3–22. Fragmento correspondiente al pico base (332 m/z).

### 3.1.6. Difosfito (2*S*,3*S*)-2,3-*O*-isopropilidén-1,4-bis[[(*S*)-1,1'-binaftil-2,2'-diil]fosfito]-butano [2b]

El difosfito [2b] se obtiene como un sólido blanco con un rendimiento del 20%. Este bajo rendimiento es debido a que tuvo que ser purificado dos veces por medio de una filtración cromatográfica y parte del producto quedó retenido en la sílica. En el espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de este difosfito se observa únicamente un singulete en 134.306 ppm. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se diferencian claramente las señales correspondientes a los protones del sistema aromático así como las correspondientes al esqueleto puente. En ninguna espectroscopía se observan señales correspondientes al producto de hidrólisis. Los datos espectroscópicos correspondientes a la RMN  $^1\text{H}$  se muestran en Tabla 3-7. Todas las señales en RMN  $^1\text{H}$  presentan los desplazamientos químicos e integraciones esperadas, adicionalmente como en el caso del difosfito [1b] no se pudieron determinar los acoplamientos en esta espectroscopía (debido al complejo patrón magnético) sin embargo, es posible asignar todas las señales a partir de los desplazamientos químicos.

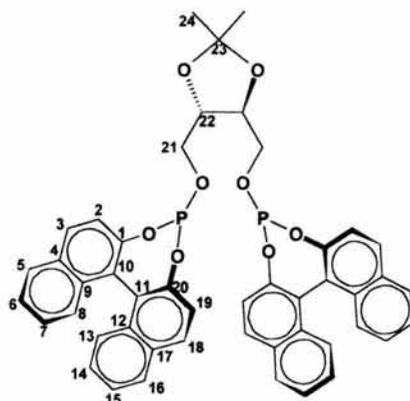


Figura 3–23. Difosfite **[2b]** con átomos numerados.

Tabla 3-7. Datos de RMN  $^1\text{H}$  para el difosfite **[2b]**.

H	$\delta$ (ppm)
H <sub>binaftox</sub>	8.0-7.7, 7.56-7.1 (m)
22	4.07-3.80 (m)
21	3.80-3.65 (m)
24	1.33 (s)

Dado que este difosfite contiene también grupos terminales binaftoxi, se observan en RMN  $^{13}\text{C}$  las mismas características magnéticas que en el espectro de **[1b]**, por esto, las señales se asignaron empleando los mismos argumentos que en la sección anterior. En la Tabla 3-8 se presentan los desplazamientos y constante de acoplamiento para **[2b]**.

Tabla 3-8. Datos de RMN  $^{13}\text{C}$  para el difosfite **[2b]**.

C	$\delta$ (ppm)	J (Hz)
1,20	148.652, 147.342 (2d)	$^2J_{\text{C-P}}=4.23$
9,12	132.805, 132.558 (2s)	-
3,18	131.562, 131.006 (2s)	-
4,17	130.489; 130.930 (2s)	-
5,16	128.369, 128.345 (2s)	-
7,14	126.982, 126.958 (2s)	-
6,15	126.306, 126.306, (2s)	-
8,13	125.112, 124.943 (2s)	-
10,11	124.024, 122.610 (2d)	$^3J_{\text{C-P}}=4.029$
2,19	121.763, 121.495 (2d)	$^3J_{\text{C-P}}=2.21$
23	110.120 (s)	-
22	76.404 (d)	$^3J_{\text{C-P}}=3.827$
21	64.105 (d)	$^2J_{\text{C-P}}=3.626$
C24	27.054 (s)	-

En el espectro de masas del difosfito **[2b]** obtenido por el método FAB<sup>+</sup> se observa una señal en 807 m/z correspondiente al ion [M+16]<sup>+</sup>, que como ya se había comentado previamente, se debe a la adición de un oxígeno a [M]<sup>+</sup>, característica común al emplear FAB<sup>+</sup> como método de ionización con compuestos oxidables. Se observa también una señal en 791 m/z correspondiente al ion [M+1]<sup>+</sup>. Esta señal correlaciona satisfactoriamente con el patrón isotópico teórico para la fórmula molecular del difosfito más un protón, [C<sub>47</sub>H<sub>37</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Adicionalmente se observan señales a menores m/z (790 m/z) con intensidades muy bajas las cuales modifican ligeramente el patrón isotópico del ion molecular. El pico base de este espectro corresponde a una señal en 315 m/z correspondiente al fragmento mostrado en la Figura 3–24. Este fragmento también se observa en **[1b]** aunque con una menor relación m/z.

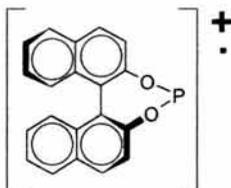


Figura 3–24. Fragmento correspondiente al pico base (315 m/z).

### 3.2. Evaluación Catalítica

En esta sección se analizan los resultados obtenidos en la reacción de hidroformilación asimétrica de estireno catalizada por rodio, empleando como ligantes los difosfitos quirales **[1a]**–**[2b]** (Figura 3–25). Se evaluó el efecto de la temperatura, la presión, la proporción molar difosfito/[Rh] y la estructura del ligante en la actividad y selectividad del catalizador.<sup>24</sup>

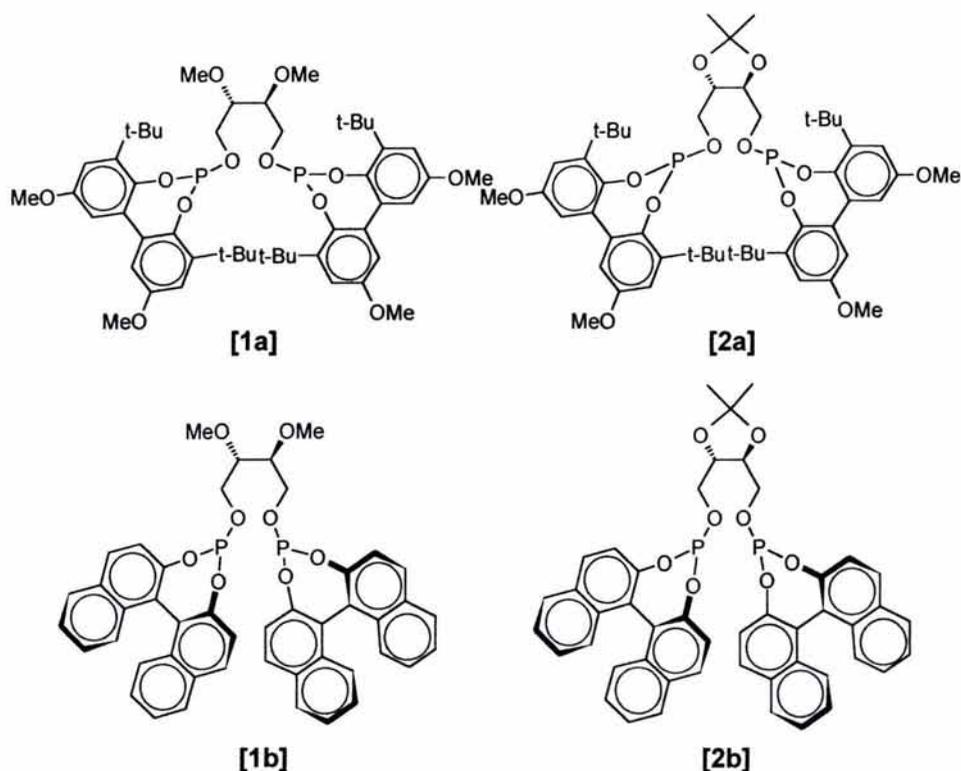


Figura 3–25. Ligantes difosfito quirales **[1a]**–**[2b]**.

La reacción de hidroformilación catalítica de estireno se esquematiza en la Figura 3–26, por medio de ésta se pueden obtener los enantiómeros *R* y *S* del 2-fenilpropanal así como

<sup>24</sup> Los parámetros de selectividad: quimioselectividad, regioselectividad y enantioselectividad son definidos en el capítulo *Sección Experimental*.

el aldehído no quiral, 3-fenilpropanal. Cuando se emplean catalizadores de rodio - como en este trabajo - la quimioselectividad generalmente es del 100%.<sup>25</sup>

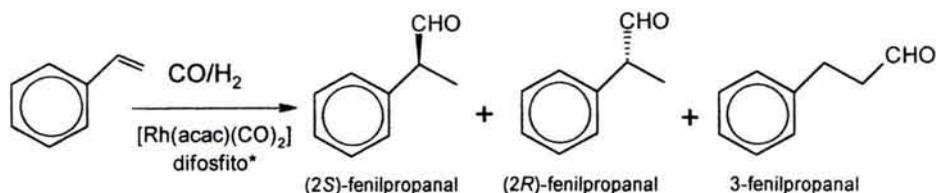


Figura 3-26. Reacción de hidroformilación catalítica de estireno.

En todos los experimentos se emplea el complejo  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  como fuente de rodio, tolueno como disolvente, mezcla de gases  $\text{CO}:\text{H}_2$  en proporción 1:1 y estireno; este último como ya se mencionó, se emplea habitualmente como sustrato modelo.

Es necesario que el precursor catalítico se prepare *in situ*, para esto, es necesario mantener al complejo  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  y al difosfito bajo condiciones de hidroformilación (incubación) con el fin de alcanzar una completa formación de la especie  $[\text{HRh}(\text{PP})(\text{CO})_2]$  (PP = difosfito) y evitar la presencia de especies intermediarias poco activas como las mostradas en la Figura 3-27.

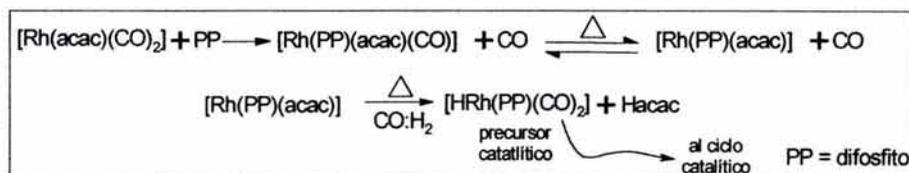


Figura 3-27. Formación del precursor catalítico  $[\text{HRh}(\text{PP})(\text{CO})_2]$ , con PP = difosfito, que posteriormente entra al ciclo catalítico (Ver Antecedentes).

Si el precursor catalítico no se preparara *in situ*, la actividad y selectividad varían a lo largo de la reacción debido a que la concentración del precursor catalítico y por tanto de la

<sup>25</sup> a) Breit B., Seiche W., *Synthesis*, **2001**, 1, 1. b) Lot O., Suisse I., Mortreaux A., Agbossou F., *J. Mol. Catal. A.: Chem.*, **2000**, 164, 125.

especie activa se incrementaría en el tiempo, observándose un periodo de inducción en el que especies con poca ó nula actividad catalítica estarían presentes.<sup>26,27</sup>

Con el fin de evitar lo anterior, se llevaron a cabo experimentos con el difosfito [2a] para optimizar y estandarizar el método de incubación e hidroformilación. Se determinó que era necesario mantener por 18 h una disolución del complejo y el difosfito bajo condiciones de hidroformilación (presión de CO y H<sub>2</sub> y temperatura) con el fin de eliminar el periodo de activación del catalizador, es decir, conseguir que todo el complejo de rodio de partida se convirtiera en el precursor catalítico.

Adicionalmente ya que los difosfitos son muy susceptibles a la descomposición por hidrólisis, fue necesario establecer un sistema de secado previo a la incubación, para realizar todo el proceso en condiciones estrictamente anhidras.<sup>28</sup> El procedimiento detallado de incubación e hidroformilación se detalla en el capítulo *Sección Experimental*.

En todos los experimentos se emplea un exceso del difosfito respecto del [Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>] con el fin de evitar la formación de especies del tipo [RhH(CO)<sub>4</sub>], las cuales son poco activas y no quirales.<sup>29</sup> Durante el proceso catalítico se toman varias muestras directamente del seno de la reacción con el fin de determinar la actividad y selectividad de la reacción por medio de cromatografía de gases.

Como se mencionó en *Antecedentes*, en todos los casos en donde se emplea rodio y estireno como sustrato se observa la formación preferencial del *iso*-aldehído, este hecho es debido a que el intermediario alquilcomplejo ramificado del ciclo catalítico es más estable que el alquilcomplejo lineal correspondiente (Figura 3–28). Esta estabilidad se puede explicar principalmente por dos factores: a) el intermediario alquil-complejo

<sup>26</sup> a) Buisman G. J. H., van der Veen L. A., Klootwijk A., Lange W. G. J., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., Vogt D., *Organometallics*, **1997**, 16, 2929. b) Uriz P., Fernández E., Ruiz N., Claver C., *Inorg. Chem. Commun.*, **2000**, 3, 515.

<sup>27</sup> Buisman G. J. H., Vos E. J., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, 409.

<sup>28</sup> Si aún con estas precauciones se llegara a formar producto de hidrólisis, éste no representaría ningún contratiempo en los experimentos, debido a su baja capacidad de coordinación al rodio bajo condiciones de hidroformilación.: Arena C. G., Nicolò F., Drommi D., Bruno G., Faraone F., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 4357.

<sup>29</sup> Frohning C. D., Kohlpaintner C. W. en *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Eds. Cornil B., Herrmann W. A.; VCH, Weinheim, **1996**, 29

ramificado se encuentra en equilibrio entre dos formas resonantes lo que le da mayor estabilidad (una de ellas es un intermediario  $\eta^3$ -estirílico) y b) en el intermediario ramificado el carbono  $\alpha$  al anillo aromático estabiliza mejor la carga que el intermediario lineal, el cual sustenta la carga en el carbono en posición  $\beta$ .<sup>8,29</sup>

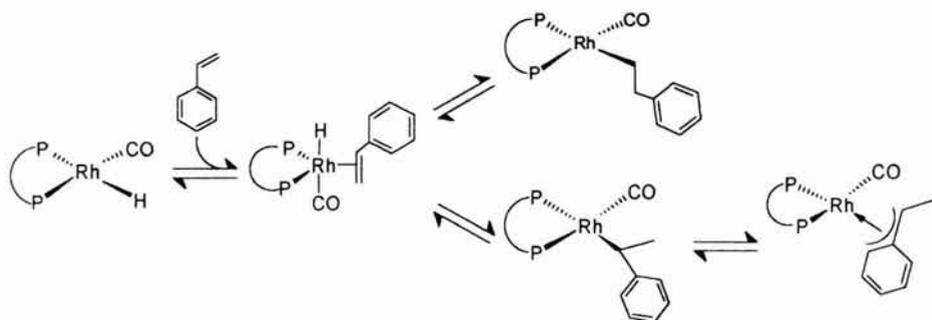


Figura 3–28. Estabilización del intermediario alquilcomplejo.

A continuación se muestran en la Tabla 3-9 los resultados de la reacción de hidroformilación catalítica asimétrica de estireno empleando  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  como fuente de rodio y como ligandos los difosfitos **[1a]**-**[2b]**. Con el fin de optimizar las condiciones de reacción, se ensaya inicialmente el difosfito **[2a]** a temperaturas de 40 y 60 °C, presiones de 5 y 15 atm y proporciones molares difosfito/ $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  de 1.25, 2 y 4 (Tabla 3-9, exp. 1 - exp. 9). Una inspección general de los resultados obtenidos con este difosfito nos indica que a 40 °C y 15 atm se obtienen buenas regioselectividades con una actividad aceptable (Tabla 3-9, exp. 7 - exp. 9). Se observa además que en general cuando se emplea una relación L/Rh igual a 4 (Tabla 3-9, exp. 3, 6 y 9) la actividad ó la regioselectividad disminuyen. Dado lo anterior se decidió evaluar a los restantes difosfitos a 40 °C y 15 atm empleando relaciones molares L/Rh de 1.25 y 2.

Adicionalmente se puede notar que en todos los casos los excesos enantioméricos son bajos, alcanzándose la mayor discriminación enantioselectiva (12%ee) con el difosfito **[1b]** (Tabla 3-9, exp. 19). Por lo que se decidió llevar a cabo algunos experimentos adicionales con este ligante, con el fin de observar el efecto sobre la actividad y selectividad, en especial la enantioselectividad, a diferentes condiciones de reacción.

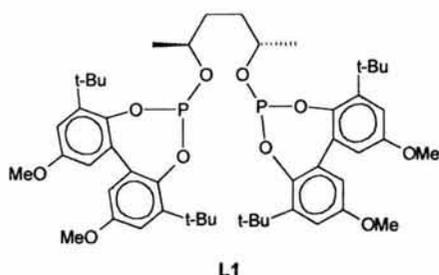
Tabla 3-9. Hidroformilación de estireno empleando el sistema  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{difosfito}^{\text{a}}$ 

Exp.	Difosfito	T(°C)	P (atm)	L/Rh	T (h)	Conv	TOF (h <sup>-1</sup> )	Regio.	%ee (S) <sup>b</sup>
1	[2a]	60	5	1.25	2	67	139	60	~ 0
2	[2a]	60	5	2	2	87	181	63	~ 0
3	[2a]	60	5	4	2	80	165	42	~ 0
4	[2a]	40	5	1.25	6	90	62	72	~ 0
5	[2a]	40	5	2	6	97	67	90	~ 0
6	[2a]	40	5	4	6	75	52	89	~ 0
7	[2a]	40	15	1.25	4	83	86	94	~ 0
8	[2a]	40	15	2	4	76	78	93	~ 0
9	[2a]	40	15	4	6	80	55	93	~ 0
10	[1a]	40	15	1.25	3	79	109	93	4
11	[1a]	40	15	2	3	69	95	93	4
12	[1a]	40	9	1.25	3	80	110 (2 h)	92	6
13 <sup>c</sup>	L1	40	9	1.25	5	26	19 (2 h)	92	7 (R) <sup>d</sup>
14	[2b]	40	15	1.25	24	85	15	89	9
15	[2b]	40	15	2	24	19	3	84	8
16	[1b]	60	5	1.25	6	88	61	68	4
17	[1b]	60	15	1.25	3	76	105	81	7
18	[1b]	40	5	1.25	18	79	18	84	9
19	[1b]	40	15	1.25	24	86	15	87	12
20	[1b]	40	15	2	24	40	7	85	9
21	[1b]	40	30	1.25	24	48	8	84	8

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0.025 mmol de  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  y 1.2 mL (10.36 mmol) de estireno en 15 mL de tolueno, estireno/ $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  = 415;  $P_{\text{CO}}=P_{\text{H}_2}$ ; El TOF para la formación de aldehídos es calculado al tiempo indicado. Todas las reacciones fueron completamente quimioselectivas. <sup>b</sup> Se indica entre paréntesis la configuración del enantiómero mayoritario. <sup>c</sup> Los resultados de este experimento se encuentran reportados en la ref. 27. <sup>d</sup> En este caso la configuración del enantiómero mayoritario es R.

Se puede advertir de la tabla que en todos los casos se obtiene mayoritariamente el aldehído enantiomérico S y en ningún caso se obtiene un exceso enantiomérico del aldehído con configuración R. La preferencia por el aldehído enantiomérico R cuando se evalúa el difosfito L1 mostrado en la Figura 3-29 (experimento 13, reportado por van Leeuwen y colaboradores<sup>27</sup>) será discutida posteriormente al analizar el experimento 12

que se realizó con el fin de comparar las eficiencias de **L1**<sup>27</sup> y **[1a]** (estructuralmente similares).



40 °C; 9 atm,  $P_{CO}=P_{H_2}$ ;  
26 % conv (5 hr), TOF= 19 h<sup>-1</sup> (2 hr),  
92%regio, 7%ee (R)

Figura 3–29. Difosfito **L1** análogo al difosfito **[1a]**.

Con el fin de facilitar la discusión en las siguientes secciones se muestran los resultados pertinentes en forma de gráfica.

### 3.2.1. Efecto de la temperatura

Como se mencionó anteriormente, con el fin de optimizar las condiciones de la reacción catalítica se realizaron experimentos con el difosfito **[2a]** empleando temperaturas de 40 y 60 °C con proporciones L/Rh de 1.25, 2 y 4, manteniendo la presión total CO:H<sub>2</sub> en 5 atm (Tabla 3-9, exp. 1 – exp. 6). Los resultados obtenidos se esquematizan en la Figura 3–30.

En todos los casos al disminuir la temperatura de 60 °C a 40 °C se disminuye la actividad y se incrementa la regioselectividad, este hecho es congruente con las observaciones hechas en una gran variedad de sistemas catalíticos.<sup>30,31</sup> Esto se debe a que a temperaturas mayores los estados de activación involucrados en la formación de aldehídos son alcanzados con mayor facilidad debido a un aumento de la energía total del sistema, traduciéndose esto en una mayor actividad. Lo anterior implica también que al aumentar la temperatura de reacción se alcanzan fácilmente los estados de activación tanto para la formación del aldehído lineal como para la formación de los aldehídos ramificados, con la consecuente disminución de la regioselectividad. Así, el efecto global

<sup>30</sup> Agbossou F, Carpentier J.F., Mortreux A., *Chem. Rev.*, **1995**, 85, 2485.

<sup>31</sup> van Roy A., Orij E. N., Kamer P. C. van Leeuwen P. W. N. M., *Organometallics*, **1995**, 14, 34.

del aumento de la temperatura es una mayor conversión a aldehídos acompañada de una disminución en la regioselectividad.

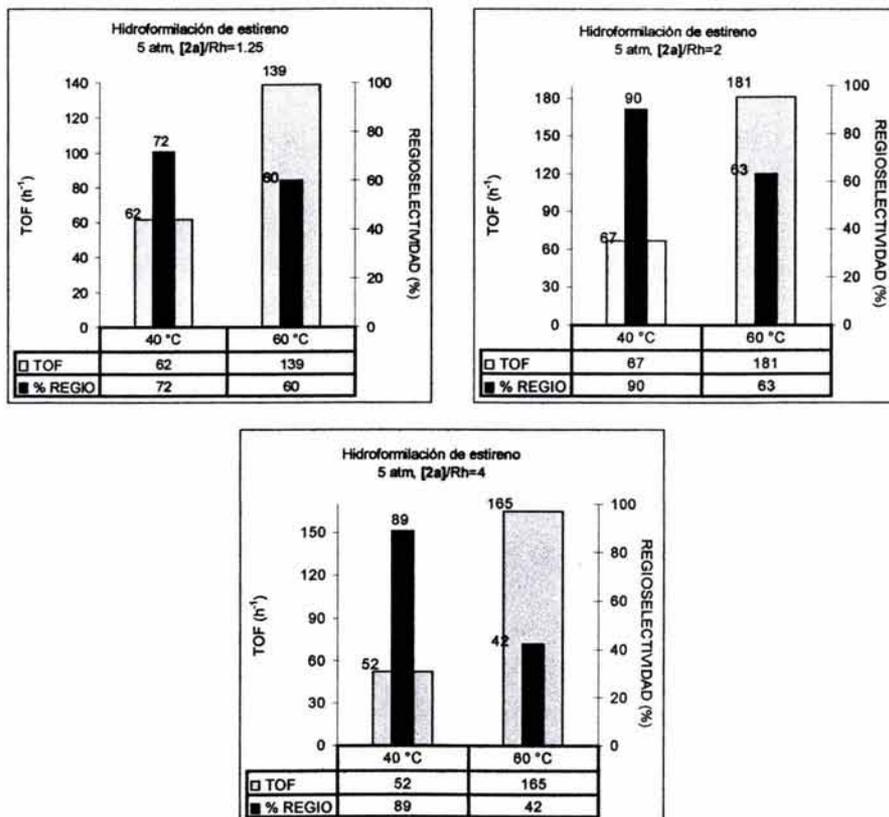


Figura 3–30. TOF y %regio obtenidos con el difosfito [2a] variando la temperatura a diferentes proporciones L/Rh. En todos los casos los ee  $\leq 2\%$ .

En todos los casos al disminuir la temperatura de 60 °C a 40 °C se disminuye la actividad y se incrementa la regioselectividad, este hecho es congruente con las observaciones hechas en una gran variedad de sistemas catalíticos.<sup>32,33</sup> Esto se debe a que a temperaturas mayores los estados de activación involucrados en la formación de aldehídos son alcanzados con mayor facilidad debido a un aumento de la energía total del

<sup>32</sup> Agbossou F, Carpentier J.F., Mortreux A., *Chem. Rev.*, **1995**, 85, 2485.

<sup>33</sup> van Roy A., Orij E. N., Kamer P. C. van Leeuwen P. W. N. M., *Organometallics*, **1995**, 14, 34.

sistema, traduciéndose esto en una mayor actividad. Lo anterior implica también que al aumentar la temperatura de reacción se alcanzan fácilmente los estados de activación tanto para la formación del aldehído lineal como para la formación de los aldehídos ramificados, con la consecuente disminución de la regioselectividad. Así, el efecto global del aumento de la temperatura es una mayor conversión a aldehídos acompañada de una disminución en la regioselectividad.

Se debe señalar que estos difosfitos presentan velocidades de reacción mayores que otros difosfitos similares, a condiciones de reacción comparables.<sup>12b</sup> El mejor ejemplo se observa con el experimento 2 (Tabla 3-9), con el que se obtiene un TOF de 181 h<sup>-1</sup>, lo que representa una conversión de casi el 90% en 2 h, en condiciones suaves de reacción.

Como se comentó anteriormente, el difosfito **[1b]** mostró ser el ligante con el que mayor discriminación enantioselectiva se lograba, por lo que se decidió realizar con éste una serie de experimentos adicionales con el fin de observar el efecto provocado sobre la enantioselectividad al modificar la temperatura. Dado lo anterior, después de evaluar **[1b]** a 40 °C y 15 atm de presión (Tabla 3-9, exp. 19) se incrementó la temperatura a 60 °C manteniendo la presión constante con una relación L/Rh igual a 1.25 (exp. 17). Además se compara el cambio de temperatura (40-60 °C) cuando se fija la presión a 5 atm y la relación L/Rh a 1.25 (Tabla 3-9, exp. 16 vs. exp. 18). Estos resultados se muestran en la Figura 3-31.

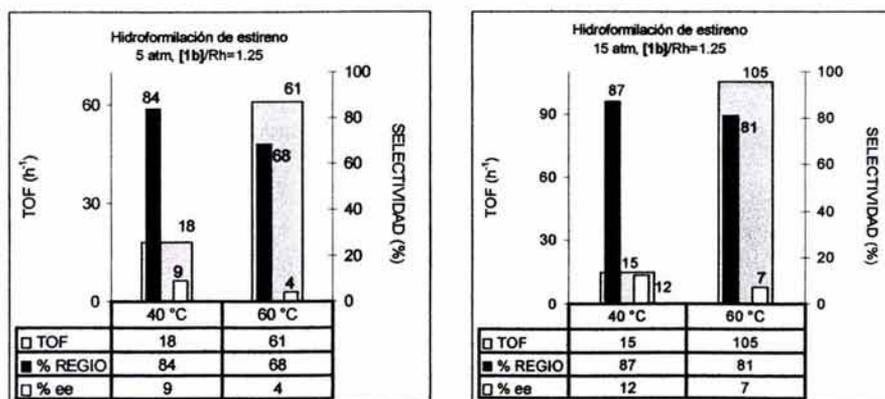


Figura 3-31. TOF, % regio y %ee obtenidos con el difosfito **[1b]** variando la temperatura a diferentes proporciones L/Rh.

Se puede observar que al aumentar la temperatura se sigue la misma tendencia descrita anteriormente. Es decir, se incrementa la actividad y disminuye la regioselectividad, teniendo este hecho la misma explicación que con los resultados anteriormente discutidos. Y como se discutirá posteriormente, se observa que este efecto es más evidente cuando la presión es de 15 atm (exp. 17 vs. exp. 19).

Se advierte adicionalmente que cuando la temperatura aumenta de 40 a 60 °C disminuye el exceso enantiomérico en 5 puntos porcentuales en cada par de experimentos (Tabla 3-9, exp. 16 vs. exp. 18 y exp. 17 vs. exp. 19). La explicación de esta disminución es la misma que para la disminución en la regioselectividad, es decir, al aumentar la temperatura se alcanza con mayor facilidad la barrera energética de activación de los dos estados de transición diastereoisoméricos (los cuales presentan distintas energías de activación) encargados de la obtención de ambos enantiómeros; propiciando la formación de ambos, con el consecuente decremento en la enantioselectividad.

### 3.2.2. Efecto de la presión

Para la discusión de esta sección se analizan los resultados obtenidos con el difosfito [2a] cuando se modifica la presión a distintas relaciones molares L/Rh, manteniendo los demás parámetros constantes. En todos los experimentos se emplea una mezcla de gases CO:H<sub>2</sub> en proporción 1:1. Los resultados se muestran a continuación en la Figura 3-32 (Tabla 3-9, exp. 4 - exp. 9).

Comparando únicamente las dos primeras gráficas de la Figura 3-32 (exp. 4 vs. exp. 7 y exp. 5 vs. exp. 8, Tabla 3-9) se observa que cuando se aumenta la presión total de 5 a 15 atm se obtiene un incremento tanto en la actividad como en la regioselectividad. De hecho se advierte que a 40 °C, 15 atm y relación molar L/Rh de 1.25 se obtiene un valor muy alto de regioselectividad, del 94%, el valor más alto de todos los experimentos realizados e incluso mayor que el reportado en otras investigaciones con difosfitos.

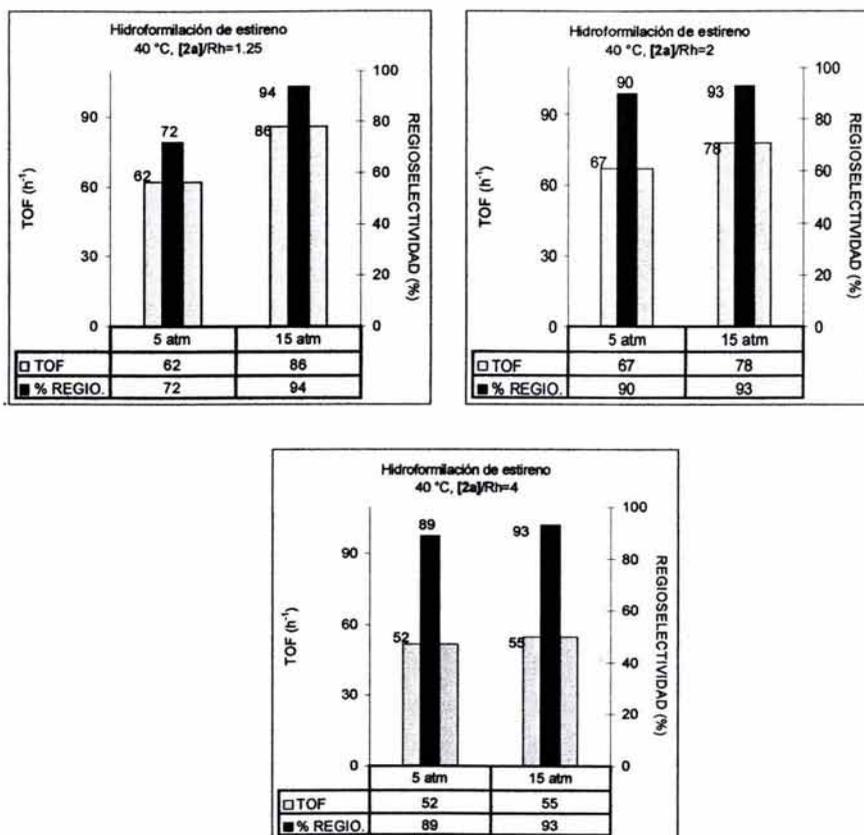


Figura 3–32. TOF y % regio obtenidos con el difosfito [2a] variando la presión a diferentes proporciones L/Rh. En todos los casos los ee  $\leq 2\%$ .

El aumento de la actividad puede ser explicado por el hecho de que al aumentar la presión del sistema se aumenta tanto la concentración de CO:H<sub>2</sub> (siendo H<sub>2</sub> un reactivo) como la energía del sistema, incrementando por tanto, la actividad.<sup>34</sup> En estos experimentos (exp. 4 vs. exp. 7 y exp. 5 vs. exp.8, Tabla 3-9, Figura 3–32) la mayor actividad observada a 15 atm puede ser racionalizada por el argumento anterior, no así el incremento en la regioselectividad. Para explicar ambos efectos, se pueden utilizar los

<sup>34</sup> Esto es del todo cierto hasta un límite en la presión, ya que al sobrepasar este, se propiciaría la formación de especies percarboniladas inactivas en hidroformilación.: Cornils B. en *New Syntheses with Carbon Monoxide*, Ed., Falbe J.; Springer-Verlag, Berlin, 1980, 17

argumentos dados por Takaya<sup>35</sup> y van Leeuwen.<sup>12,33</sup> Ellos observaron que a bajas presiones existe una alta reversibilidad para el alquilcomplejo ramificado en el paso de inserción de la olefina en el enlace metal-hidruro. Para llegar a tal conclusión, Takaya realizó experimentos de deuterioformilación catalítica en los que observó que a bajas presiones el intermediario alquilcomplejo ramificado se restablecía rápidamente al complejo olefínico. La importancia de este hecho radica en que la reversibilidad es importante solamente para el alquilcomplejo ramificado e insignificante para el alquilcomplejo lineal, dando como resultado una disminución tanto en la actividad como en la regioselectividad.<sup>35,36</sup>

La alta reversibilidad para el alquilcomplejo ramificado se señala también en los trabajos de Lazzaroni, de estos se sabe que, los intermediarios alquilcomplejos ramificados en el ciclo catalítico son más sensibles hacia la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno que los alquilcomplejos lineales.<sup>37</sup> Esta alta susceptibilidad del intermediario alquilcomplejo ramificado hacia la  $\beta$ -eliminación a bajas presiones está relacionada con el complejo intermediario  $\eta^3$ -estirilico estabilizado por resonancia (responsable de la preferencia del estireno para formar el isoaldehído<sup>8,29</sup>). Es decir, al llevarse a cabo la reacción de hidrometalación en este intermediario, se forma una especie alquil-rodio coordinativamente insaturada; a altas presiones el sitio vacante sería rápidamente ocupado por una molécula de CO y por lo tanto el intermediario no podría restituirse al complejo olefínico. Sin embargo, a bajas presiones, esta vacante sería ocupada por el hidrógeno  $\beta$  de la especie  $\eta^3$ -estirilica, por lo que la coordinación del CO se retardaría (Figura 3-33). Esto es, a bajas presiones la  $\beta$ -eliminación se ve favorecida para el alquilcomplejo ramificado,<sup>33</sup> por lo que éste, se encuentra involucrado en el proceso reversible, dando como resultado una disminución tanto en la actividad como en la regioselectividad.

<sup>35</sup> Horiochi T., Shirakawa E., Nozaki K., Takaya H., *Organometallics*, **1997**, *16*, 2981.

<sup>36</sup> Paciello R., Kneuper H-J., Walker N., Röper M., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, *143*, 85.

<sup>37</sup> Lazzaroni R., Raffaelli A., Settambolo R., Bertozzi S., Vituli G., *J. Mol. Catal.*, **1989**, *50*, 1

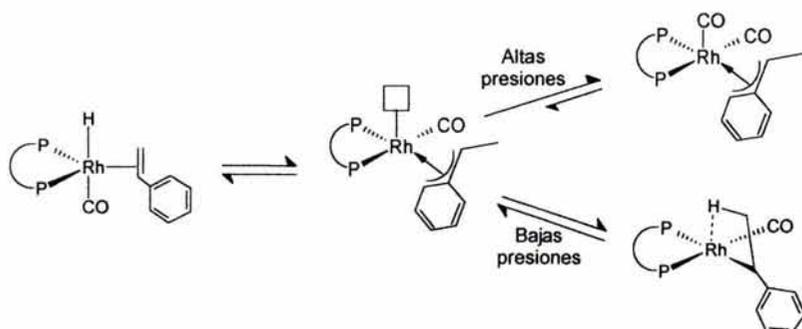


Figura 3–33. Mecanismo de  $\beta$ -eliminación para el complejo alquil-rodio ramificado favorecido a bajas presiones.

Adicionalmente, se ha observado que para monofosfitos voluminosos el orden de reacción respecto al  $H_2$  para la formación de aldehídos lineales es menor a 1 y el orden de reacción respecto al  $H_2$  para la formación de los *iso*aldehídos es mayor de 1. Esto significa que, por lo menos para estos sistemas, la regioselectividad es dependiente de la presión de  $H_2$ ; así, al aumentar la presión total se aumenta también la presión de hidrógeno, con un consecuente incremento en la formación del aldehído ramificado.<sup>33</sup> Debe aclararse que esta aseveración debe tomarse con precaución debido a las diferencias entre estos sistemas catalíticos y nuestros sistemas con ligandos difosfitos.

Se observa que el efecto del incremento de la actividad y regioselectividad al aumentar la presión de 5 a 15 atm es menor cuando se aumenta progresivamente la relación L/Rh de 1.25 a 4 hasta ser imperceptible cuando esta relación llega a ser de 4 (última gráfica de la Figura 3–32, exp. 6 vs. exp. 9, Tabla 3-9). Esto puede ser debido a que el exceso del difosfito cumple la función del CO (a bajas presiones) y ocupa el sitio vacante en el complejo  $\eta^3$ -estirilico, no permitiendo la  $\beta$ -eliminación y por tanto no observándose un incremento en la actividad y la regioselectividad a una L/Rh de 4.

Nuevamente con el fin de comparar el comportamiento del difosfito **[1b]** con el que se obtienen los mejores excesos enantioméricos - cuando se varía la presión -, se cotejan los resultados obtenidos a presiones de 5 y 15 atm a 40 y 60 °C (exp. 16, exp. 17, exp. 18 y exp. 19; Tabla 3-9). Se realizó un ensayo adicional en el cual se emplea una P=30 atm a 40 °C con una relación L/Rh=1.25 (exp.- 21, Tabla 3-9). Figura 3–34.

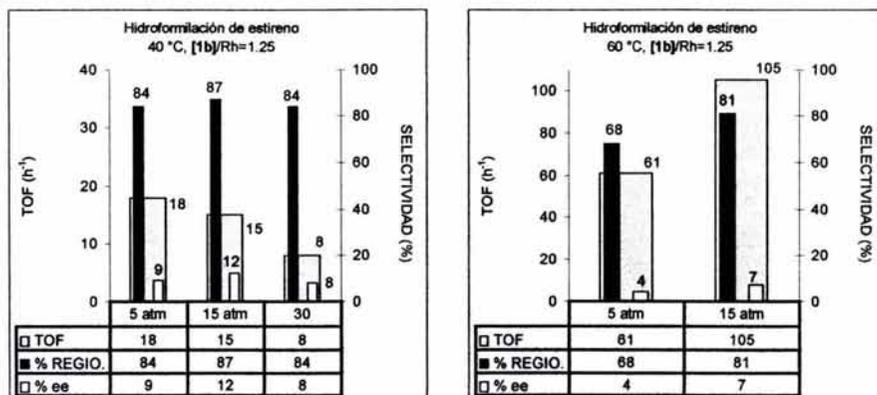


Figura 3–34. Efecto de la variación de la presión con el difosfite [1b].

De las gráficas de la Figura 3–34 se puede observar que a 60 °C la actividad de este difosfite es mucho mayor que a 40 °C (exp. 16-exp. 19; Tabla 3-9), incrementándose adicionalmente cuando se aumenta la presión de 5 a 15 atm (exp. 17 vs. exp. 18, Tabla 3-9). La razón de que la actividad aumente ya ha sido mencionada. Cabe mencionar que a 40 °C un aumento de presión de 5 a 15 atm no produce un efecto considerable sobre el desempeño del catalizador, esta estabilidad parece tener un límite superior ya que al aumentar la presión total a 30 atm se produce un decremento de la ya de por sí baja actividad (exp. 18, exp. 19 y exp. 21 Tabla 3-9, Figura 3–34). El hecho anterior puede ser explicado por la formación de especies percarboniladas las cuales son poco activas y selectivas en hidroformilación.<sup>34</sup> Respecto del exceso enantiomérico se puede observar que se obtiene un máximo a una presión de 15 atm a las dos temperaturas ensayadas, proponiéndose nuevamente que esta presión (sin llegar a la formación de especies percarboniladas) evita la  $\beta$ -eliminación del intermediario alquilcomplejo ramificado<sup>35,36,37</sup> (paso determinante de la selectividad).

### 3.2.3. Efecto de la proporción [difosfite]/[Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>]

A continuación se presentan las gráficas de los resultados obtenidos cuando se ensaya el difosfite [2a] modificando la relación molar L/Rh a presiones de 5 y 15 atm (Figura 3–35). Se muestran únicamente resultados obtenidos a 40 °C ya que es con esta temperatura cuando se obtiene el mejor desempeño del catalizador (exp. 4 - exp. 9, Tabla 3-9).

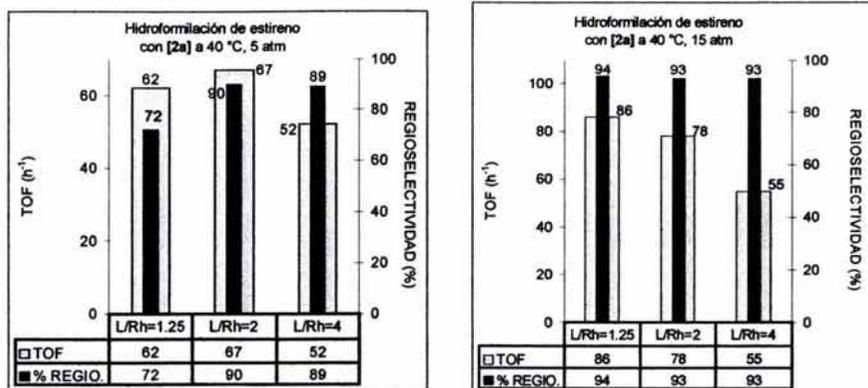


Figura 3–35. TOF y %regio obtenidos con el difosfito [2a] variando la relación molar L/Rh. En todos los casos los ee  $\leq 2\%$ .

En casi todos estos experimentos se observa que la regioselectividad permanece relativamente constante cerca del 92% (exp. 5 - exp. 9, Tabla 3-9, Figura 3–35) sugiriendo esto que existe suficiente difosfito libre para evitar la formación del catalizador de rodio no modificado. Solo cuando la reacción se lleva a 40 °C, 5 atm y L/Rh = 1.25 (exp. 4, Tabla 3-9, Figura 3–35) la regioselectividad disminuye significativamente, lo cual puede ser explicado de nuevo con los argumentos que sugieren una alta reversibilidad hacia el alquilcomplejo ramificado a bajas presiones<sup>35,36,37</sup> en conjunción con el hecho de que con esta baja relación molar L/Rh se pudieran formar complejos de rodio sin el ligante coordinado, del tipo  $[RhH(CO)_4]$ , el cual es un catalizador poco activo y no quiral con preferencia para la formación de aldehídos lineales.<sup>38</sup>

Adicionalmente se advierte que la actividad disminuye cuando la relación molar L/Rh aumenta en cada conjunto de experimentos (exp. 4-exp. 6 y exp. 7–exp. 9, Tabla 3-9, Figura 3–35), por lo que al emplearse una relación L/Rh de 4 la actividad se ha mermado considerablemente. Esto puede ser debido a que se favorece la formación de especies coordinativamente saturadas con más de un ligante coordinado al rodio, las cuales son menos activas en hidroformilación.<sup>39</sup> Debido a esto, la relación L/Rh de 4 quedó

<sup>38</sup> Garland M., Pino P., *Organometallics*, **1991**, 10, 1693.

<sup>39</sup> a) Pàmies O., Net G., Ruiz A., Claver C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 3441. b) Kadrov R., Heller D., Selke R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 329.

descartada para posteriores experimentos. Este resultado en conjunto con las condiciones de reacción anteriormente optimizadas condujo a que los restantes difosfitos (**[1a]**, **[1b]** y **[2b]**) fueran ensayados a 40 °C, 15 atm empleando solo relaciones L/Rh de 1.25 y 2.

Un hecho destacado es que en la mayoría de los sistemas con difosfitos usualmente se emplean de 4-6 equivalentes del ligante respecto al rodio para obtener un buen desempeño. En nuestro caso la adición de más de 2 equivalentes de difosfito respecto de rodio no es necesaria y de hecho resulta contraproducente. El empleo de bajas relaciones L/Rh no es privativo de nuestros sistemas, ha sido observado también en sistemas con altos excesos enantioméricos, donde desafortunadamente la actividad es baja<sup>40</sup>

Los resultados de los difosfitos **[1a]**-**[2b]** cuando se modifica la relación L/Rh de 1.25 a 2 y se mantiene la temperatura a 40 °C y la presión a 15 atm, son mostrados a continuación en las gráficas de la Figura 3-36.

Para facilitar la comparación se muestra también la gráfica del experimento con el difosfito **[2a]**, estos resultados ya se habían presentado en la Figura 3-35. Para cada conjunto de experimentos los excesos enantioméricos permanecen prácticamente constantes al modificar la proporción L/Rh. Siendo nulos para los sistemas con el difosfito **[2a]** (exp. 7 y exp. 8, Tabla 3-9, Figura 3-36), de 4%ee con el difosfito **[1a]** (exp. 10 y exp. 11, Tabla 3-9, Figura 3-36), de alrededor del 9%ee para el difosfito **[2b]** (exp. 14 y exp. 15, Tabla 3-9, Figura 3-36), observándose un pequeño decremento en la discriminación enantioselectiva (de 12 a 9%ee) con el difosfito **[1b]** cuando se aumenta la relación molar L/Rh de 1.25 a 2 (exp. 19 y exp. 20, Tabla 3-9, Figura 3-36).

<sup>40</sup> a) Sakai N., Mano S., Nozaki K., Takaya H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7033. b) Cserépi-Szűcs S., Huttner G., Zsolnai L., Szőlósy A., Hegedűs C., Bakos J., *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, 296, 222. En monofosfitos es necesario emplear hasta 20 equivalentes de ligante respecto al rodio<sup>33</sup>

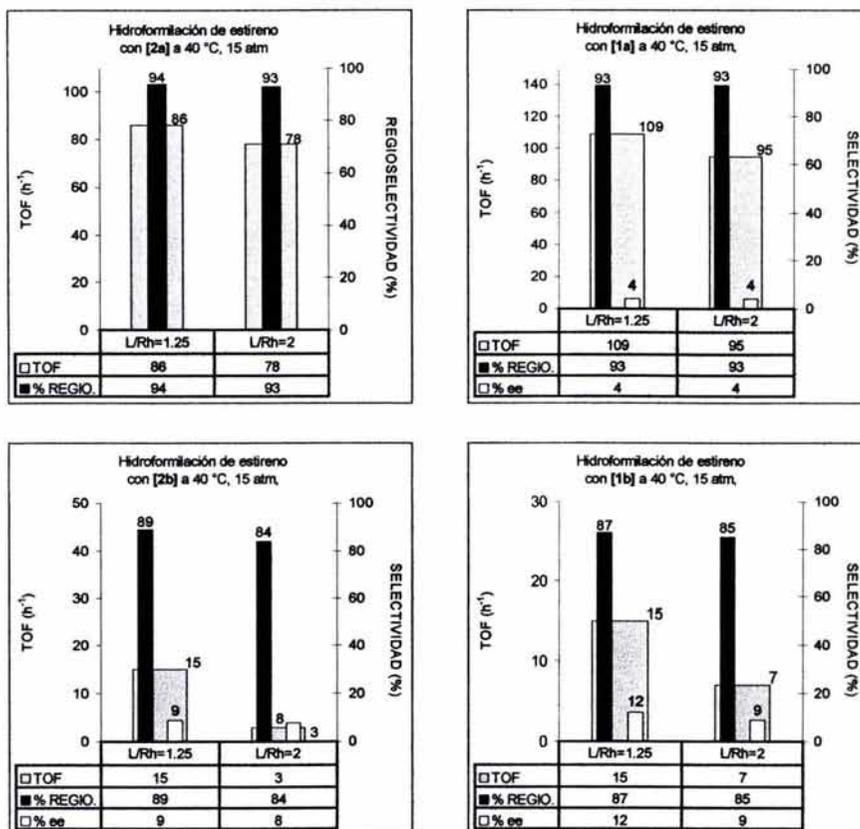


Figura 3–36. Actividad y selectividad de los difosfitos [1a]–[2b] a 40 °C y 15 atm variando la relación molar L/Rh. Con el difosfito [2a] se obtiene ~2%ee.

Con todos los conjuntos de resultados (exp. 7 y exp. 8, exp. 10 y exp. 11, exp. 14 y exp. 15, exp. 19 y exp. 20, Tabla 3-9, Figura 3–36) se observa que la actividad disminuye ligeramente cuando se aumenta la relación L/Rh de 1.25 a 2. Esto puede ser explicado por la formación de especies perfosforadas, las cuales presentan una menor actividad catalítica.<sup>39</sup> Adicionalmente este argumento puede ser utilizado también para explicar los ligeros decrementos observados en la selectividad cuando la relación L/Rh aumenta de 1.25 a 2.

Así, los mejores resultados son obtenidos con proporciones L/Rh de 1.25, 40 °C y 15 atm de presión: una excelente regioselectividad (94%) en combinación con una muy buena

actividad ( $\text{TOF} = 86 \text{ h}^{-1}$ ) con **[2a]** (exp. 7), una satisfactoria regioselectividad (87%, exp. 19) con **[1b]** y con **[2b]** (89%, exp. 14) y la mejor enantioselectividad (12%, exp. 19) al emplear **[1b]**.

### 3.2.4. Efecto de la estructura del difosfito

Con el objeto de observar el efecto que provoca la estructura de los difosfitos **[1a]-[2b]** (Figura 3–37) en la reacción de hidroformilación, se ensayaron estos a  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  y 15 atm empleando relaciones L/Rh de 1.25 y 2, condiciones que ya habían sido elegidas como óptimas. La Figura 3–38 muestra la variación de la actividad de los cuatro difosfitos en las condiciones previamente descritas (exp. 7, exp. 8, exp. 10, exp. 11, exp. 14, exp. 15, exp. 19 y exp.20; Tabla 3-9).

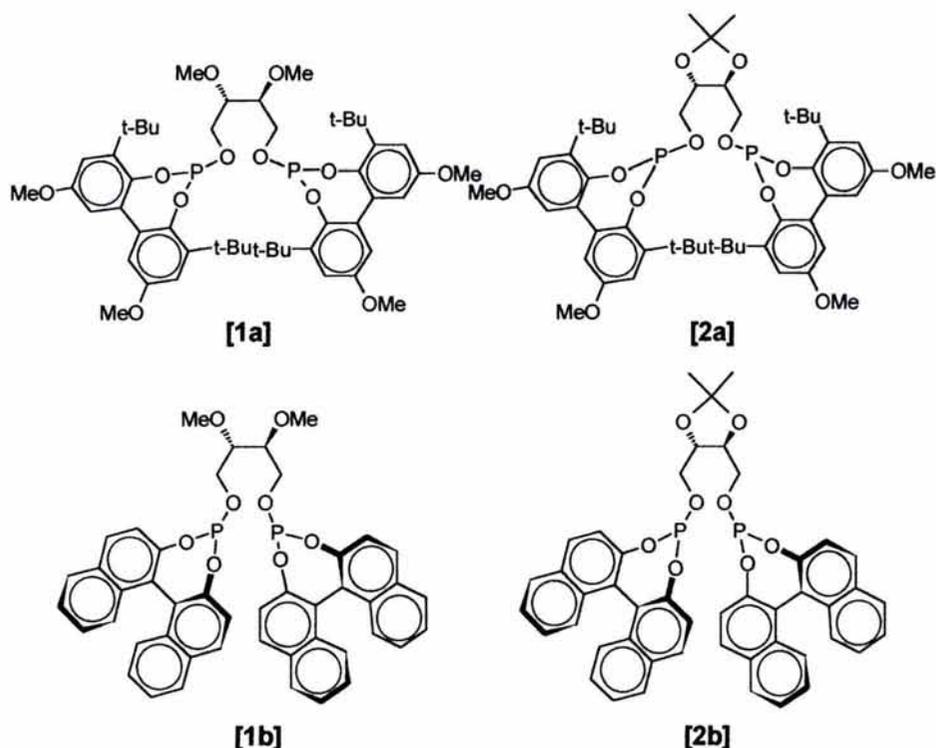


Figura 3–37. Ligantes difosfito quirales **[1a]-[2b]**.

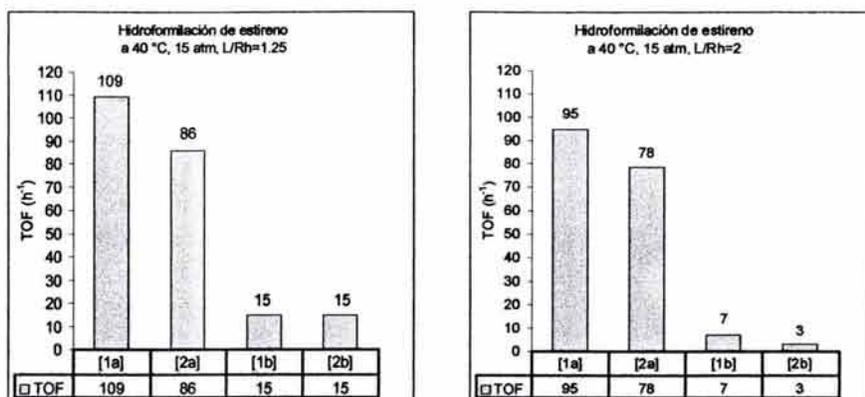


Figura 3–38. Variación de la actividad de los difosfitos [1a]-[2b].

Un hecho interesante que se puede observar directamente de las gráficas y que se ha venido comentado, es que los difosfitos que contienen el grupo terminal binaftoxi presentan una actividad mucho menor ([1b], exp. 19 y exp. 20; y [2b], exp. 14, exp. 15; Tabla 3-9; Figura 3–38) que aquellos que contienen al grupo terminal bisfenoxi ([1a], exp. 10 y exp. 11; y [2a], exp. 7, exp. 8; Tabla 3-9; Figura 3–38). Además, cuando se emplea el esqueleto más rígido *O*-isopropilidén [2], se observa un ligero decremento extra en la actividad que cuando se emplea el esqueleto butano flexible [1]. La superior actividad presentada por los difosfitos con el grupo terminal bisfenoxi respecto de los del grupo terminal binaftoxi puede ser racionalizada en términos de la rotación libre existente en el enlace que une los dos fragmentos fenílicos, lo que permite que la estructura del complejo de Rh con [1a] y [2a] sea más flexible y adopte fácilmente las conformaciones necesarias en el ciclo catalítico, reflejándose esto en una mayor actividad para los sistemas con estos difosfitos en comparación con los complejos con [1b] y [2b]. La mayor flexibilidad del esqueleto puente [1] respecto de [2] explica también la mayor actividad obtenida con [1a] y [1b].

Los resultados donde se comparan los efectos provocados en la regioselectividad y enantioselectividad de la reacción cuando se varía la estructura de los difosfitos son mostrados en las gráficas de la Figura 3–39.

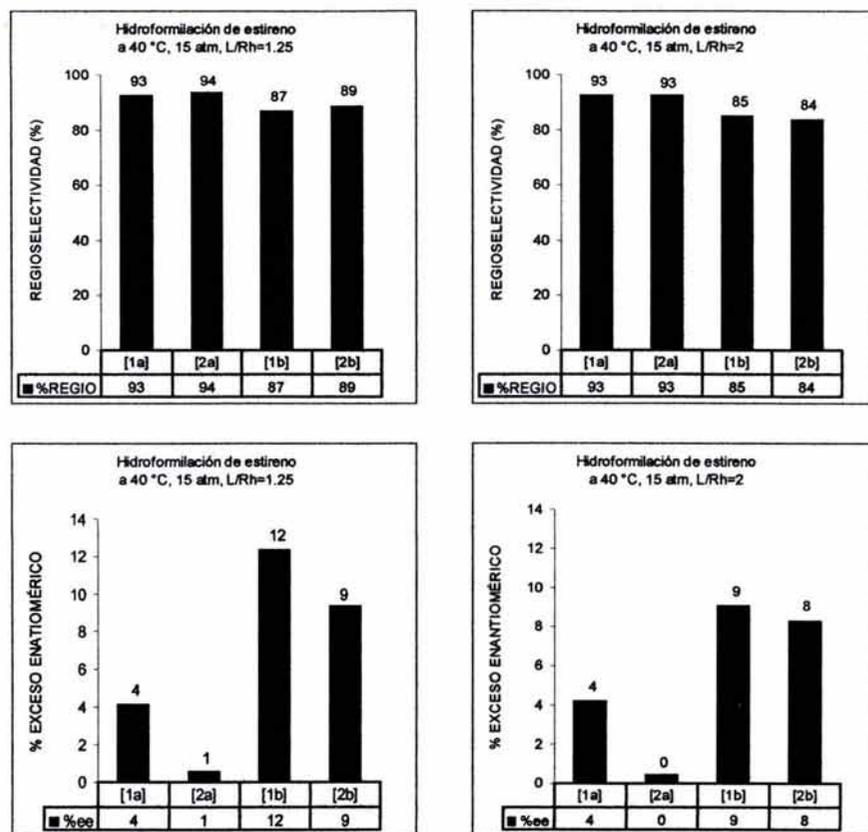


Figura 3–39. Porcentaje de regio- y enantioselectividad de los difosfitos [1a]-[2b].

Respecto de la regioselectividad se puede advertir que aunque esta es prácticamente constante, se puede observar que aquellos difosfitos con el grupo terminal binaftoxi ([1b], [2b]) no sobrepasan el 90% de regioselectividad en contraste de los que contienen el grupo terminal bisfenoxi ([1a], [2a]).

En lo que respecta a la discriminación enantioselectiva se puede observar que a pesar de los bajos excesos enantioméricos obtenidos con todos los difosfitos, se aprecia una tendencia inversa respecto a la actividad. Es decir, los ligantes que contienen al grupo terminal binaftoxi ([1b] y [2b]) presentan una inducción quiral mayor (hasta del 12%ee) que aquellos difosfitos con el grupo terminal bisfenoxi [1a] y [2a], los cuales presentan un exceso enantiomérico menor ( $\leq 6\%$ ee). Adicionalmente se puede hacer notar que el grupo

terminal no es el único responsable de la enantioselectividad observada, ya que el esqueleto puente también influye, aunque de manera menos importante. Es decir, cuando el ligante difosfito contiene el esqueleto puente **[1]** se obtiene un ligero aumento en el %ee en comparación del obtenido cuando contiene el esqueleto puente **[2]**.

Estas observaciones que correlacionan un incremento en la selectividad con la estructura de los ligantes, pudieran tener relación con los estudios en RMN <sup>13</sup>C de los difosfitos, en los que se observó una mayor diferenciación magnética de los carbonos entre los grupos naftoxi de los grupos terminales binaftoxi respecto de los grupos fenoxi en el bisfenoxi, indicando esto que la estereogeneidad presente en los fragmentos binaftoxi es factor fundamental que dirige la enantiodiferenciación.

Se llevó a cabo un ensayo con el difosfito **[1a]** a 40 °C y 9 atm con el fin de comparar los resultados obtenidos con un experimento reportado en la literatura en donde se empleó el ligante **L25** en estas condiciones de reacción (Figura 3–40, exp. 12 vs. exp. 13).<sup>27</sup>

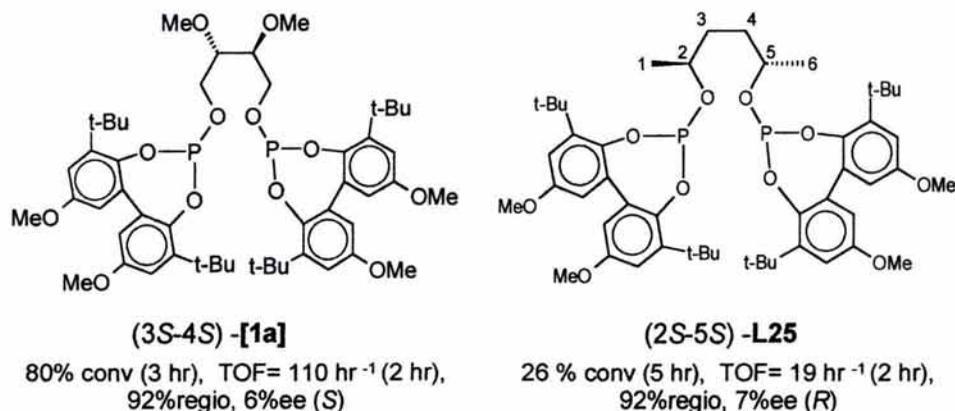


Figura 3–40. Comparación entre el difosfito **[1a]** y **L25** a idénticas condiciones de reacción: P=9 atm, T=40 °C, L/Rh=1.25, [Estireno]:[Rh]=415, disolvente=tolueno, P<sub>CO</sub>=P<sub>H<sub>2</sub></sub>.

Se puede observar que se obtienen prácticamente los mismos valores de regioselectividad (92% regioselectividad hacia el aldehído ramificado) y enantioselectividad (alrededor del 6%), a excepción de que con el ligante **L1** se forma predominantemente el *R*-aldehído, el enantiómero con configuración opuesta al aldehído obtenido con nuestros sistemas.

Esto sucede ya que a pesar de que ambos ligantes tienen la misma configuración absoluta (S,S)<sup>41</sup>, el ligante **L25** presenta una disposición espacial inversa en los carbonos C(2) y C(5). Figura 3–40.

Algo sumamente interesante que se observa es la diferencia en actividades entre estos dos difosfitos: El sistema Rh-**[1a]** es casi 6 veces más rápido que el sistema Rh-L1. Lo anterior nos induce a pensar que la posición de los sustituyentes en  $\gamma$  respecto al átomo de fósforo incrementa la velocidad de reacción, respecto de cuando estos sustituyentes se encuentran en posición  $\beta$ , sin menoscabo de la selectividad.

---

<sup>41</sup> Resultante de la convención C.I.P. (Cahn, Ingold y Prelog) que usa los prefijos *R* y *S* para diferenciar los enantiómeros.

## 4. CONCLUSIONES

Se sintetizaron y caracterizaron cuatro nuevos ligantes difosfito quirales, **[1a]-[2b]**, a partir de sus correspondientes módulos precursores (dioles **[1]**, **[2]**, **[a]** y **[b]**). La reacción se optimizó encontrándose que las condiciones idóneas de reacción son: proporción molar  $\text{PCl}_3/\text{NEt}_3/\text{alcohol}$  de 20/5.5/1, temperatura de adición de  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , THF como disolvente, diclorometano como eluyente en la purificación y ausencia total de humedad.

Se llevó a cabo la evaluación de los difosfitos **[1a]-[2b]** como inductores estereogénicos en la reacción de hidroformilación asimétrica de estireno catalizada por rodio, modificando la temperatura ( $40$  y  $60\text{ }^\circ\text{C}$ ), presión ( $5$ ,  $15$  y  $30\text{ atm}$ ) y proporción molar difosfito/[Rh] ( $1.25$ ,  $2$  y  $4$ ). Se estandarizaron y optimizaron las condiciones de preparación de la reacción catalítica:  $1\text{ h}$  de secado y  $18\text{ h}$  de incubación (manteniendo el precursor metálico  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ , con el difosfito bajo condiciones de hidroformilación). Los resultados de la evaluación catalítica (Tabla 3-9) nos permiten señalar lo siguiente:

- La reacción catalítica es quimioespecífica y las regioselectividades obtenidas son de moderadas a excelentes en todas las condiciones estudiadas. Los excesos enantioméricos en todos los casos fueron muy bajos y nunca superiores al  $12\%$  (con **[1b]**)
- Se obtiene con el difosfito **[2a]** la mejor actividad ( $\text{TOF}=181\text{ h}^{-1}$ ,  $90\%$  conv en  $2\text{ h}$ ;  $60\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $5\text{ atm}$  y  $\text{L/Rh}=2$ ) y regio ( $94\%$ ;  $40\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $15\text{ atm}$  y  $\text{L/Rh}=1.25$ ) superando en algunos casos lo conseguido con difosfitos análogos previamente reportados. El mayor exceso enantiomérico ( $12\%$  ee) se consigue con el ligante **[1b]** a  $40\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $15\text{ atm}$  y  $\text{L/Rh}=1.25$ .
- Al aumentar la temperatura de reacción se obtiene una mayor actividad acompañada de una disminución en la regioselectividad y enantioselectividad. Lo cual está relacionado con el hecho de que se alcanzan con mayor facilidad todos los estados de transición isoméricos, aumentando con esto la actividad y disminuyendo la selectividad.
- Al aumentar la presión de  $5$  a  $15\text{ atm}$  se obtiene un incremento tanto en la actividad como en la regioselectividad, observándose adicionalmente que este efecto disminuye al aumentar la relación  $\text{L/Rh}$ .

- Al incrementar la presión a 30 atm se disminuye la actividad, sugiriendo que se forman especies percarboniladas, poco activas en hidroformilación.
- No es necesaria la adición de más de 2 equivalentes de difosfito respecto de rodio para obtener el mejor desempeño del catalizador. En general los excesos enantioméricos, permanecen relativamente constantes para cualquier valor de L/Rh.

Respecto a las propiedades estructurales de los difosfitos se observa que los correspondientes módulos influyen de la siguiente manera en el desempeño de la reacción:

- Actividad:  $a \gg b$ ;  $1 \geq 2$
- Regioselectividad: No hay una diferencia significativa en la influencia de los distintos módulos sobre este parámetro.
- Enantioselectividad:  $b > a$ ;  $1 > 2$ .
- Por tanto, la combinación de módulos que mayor discriminación enantioselectiva induce (12%ee) es la correspondiente al ligante **[1b]** y los más bajos excesos enantioméricos ( $\leq 2\%$ ) son obtenidos con **[2a]**.
- La actividad y la regioselectividad están gobernadas primordialmente por los grupos terminales con pequeños efectos cooperativos del esqueleto puente más flexible **[1]**.
- La posición de los sustituyentes en el esqueleto puente en  $\gamma$  respecto al átomo de fósforo aumenta la velocidad de reacción en contraste cuando la posición de los sustituyentes se localiza en  $\beta$ , sin que esto modifique la selectividad.

## 5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los productos sensibles a humedad o aire fueron manipulados mediante técnicas Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno. Todos los disolventes fueron secados empleando agentes desecantes comunes y se destilaron bajo nitrógeno justo antes de usarse. Sin embargo, en el caso de la síntesis de los difosfitos se emplearon disolventes exhaustivamente secados<sup>1</sup> y además fue necesario llevar a cabo preparativos adicionales para su obtención, los cuales se describen en la sección 5.2. Se empleó celita 545 (SDS) y sílica gel 60 (230-400 mesh, Merck). El estireno empleado en las reacciones catalíticas fue almacenado sobre alúmina y filtrado antes de su uso. Los espectros de infrarrojo fueron adquiridos indistintamente en un espectrómetro Nicolet (AVATAR 320 FT-IR) ó en un espectrómetro Perkin Elmer (FTIR 1605), ambos con una ventana de adquisición de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de los productos líquidos se obtuvieron por películas de los mismos sobre celdas de KBr y para los sólidos se utilizó una dispersión del producto en pastillas de KBr. Los espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron en un equipo Varian (Unity Inova) operando a 299.7 ó 300.2 MHz para  $^1\text{H}$ , a 75.366, 75.502 ó 100.5 MHz para  $^{13}\text{C}$  y 121.32 ó 121.537 MHz para  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ; o en un equipo Bruker AC-250 operando a 250.16 MHz para  $^1\text{H}$ , a 62.9 MHz para  $^{13}\text{C}$  y 101.267 MHz para  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ . Todos los espectros de RMN de  $^{31}\text{P}$  se obtuvieron desacoplados de  $^1\text{H}$ . En todos los casos se utilizó  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Los desplazamientos químicos se ajustan con respecto a una referencia interna: cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ :  $\delta$   $^1\text{H}$ =7.26 ppm,  $\delta$   $^{13}\text{C}$ =77.0 ppm) o a tetrametilsilano (TMS:  $\delta$   $^1\text{H}$ =0 ppm,  $\delta$   $^{13}\text{C}$ =0 ppm). En el caso de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  los desplazamientos químicos han sido ajustados respecto a la señal de una disolución acuosa de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 85% ( $\delta$   $^{31}\text{P}$ =0 ppm) como referencia externa. Para la asignación de algunas señales en espectroscopía de IR ó RMN fue necesario recurrir a la literatura,<sup>2</sup> o en determinados casos al empleo del programa de predicción ACD/NMR.<sup>3</sup> Para la

<sup>1</sup> Perrin D. D., Amarego W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, 3a ed., Pergamon Press, Oxford, 1988.

<sup>2</sup> a) Nakanishi K., Philippa H. S., *Infrared Absorption Spectroscopy*, 2<sup>nd</sup> ed., Emerson-Adams, Florida, 1980. b) Pretsch E., Clerc T., Seibl J., Simon W., *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*, 2a ed esp., Alhambra, Madrid, 1985.

<sup>3</sup> ACD/NMR Demo versión 2.70, Advanced Chemistry Development Inc.; Toronto, 1994-1998.

resolución de algunos subsistemas magnéticos se utilizó el programa de simulación *gNMR*<sup>4</sup>. Los espectros fueron procesados con el programa *MestRE-C 2.3a*<sup>5</sup> o con el programa *gNMR*. Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro de masas de alta resolución *Jeol (JMS-SX102A)* empleando como técnicas de ionización: impacto electrónico (EI<sup>+</sup>), ionización química (CI<sup>+</sup>) ó bombardeo de átomos rápidos (FAB<sup>+</sup>, *fast atom bombardment*, utilizando como matriz alcohol 3-nitrobenílico). Para obtener los espectros de masas de los difosfitos se tuvieron que mantener estos bajo nitrógeno hasta inmediatamente antes de que se introdujera la muestra en el equipo.<sup>6</sup> Para la espectroscopia de masas por impacto electrónico acoplada a cromatografía de gases (CG/IE<sup>+</sup>) se empleó un cromatógrafo *Hewlett Packard* modelo HP5890 con una columna capilar *HP5MS* de 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25 µm de grosor. Se llevaron a cabo simulaciones de los patrones isotópicos para espectrometría de masas con el programa *IsoPro V. 3.0 MS*<sup>7</sup> y en algún caso con fines confirmatorios con el programa *MASS/DOS*. La rotación óptica específica de los ligantes se midió con un polarímetro digital *Perkin Elmer 241* empleando una celda de cuarzo de 10 cm de longitud. Las muestras (y sus soluciones) empleadas para la determinación de esta rotación se mantuvieron bajo nitrógeno en condiciones anhidras hasta el último momento previo a la determinación, con el fin de minimizar su hidrólisis. Las unidades en las que se reporta la rotación óptica específica  $[\alpha]_D^T$  son 10<sup>-1</sup>·grados·cm<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup>.<sup>8</sup> T es la temperatura a la que se llevó a cabo la medición (ambiental) y D corresponde a la línea D del sodio (λ=589 nm), longitud a la que se llevaron a cabo todas las determinaciones. Los puntos de fusión de los difosfitos fueron determinados en un equipo *Fisher-Johns* bajo un flujo alto de nitrógeno con el fin de minimizar su descomposición por hidrólisis y no fueron corregidos.

<sup>4</sup> *gNMR* versión 4.1.0 (IvorySoft por Budzelaar P. H. M.); Cherwell Scientific Limited, The Magdalen Centre, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GA, U. K.; 1995-1999.

<sup>5</sup> *MestRE-C 2.3a*, Universidad de Santiago de Compostela, Departamento de Q. Inorgánica, 1995-1998; obtenido gratuitamente de <http://qobru.eusc.es/jsgroup/MestRe-C/MestRe-C.html>.

<sup>6</sup> En la mayoría de los casos la determinación del ion molecular fue difícil, lo que es consistente con la alta reactividad de este tipo de compuestos; aún así, en todos los casos fue posible la determinación de éste empleando distintos métodos de ionización.

<sup>7</sup> Obtenido gratuitamente en <http://members.aol.com/ms>.

<sup>8</sup> Eliel E. L., Wilen S. H., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, New York, 1994, Cap.1, 6.

## 5.1. Síntesis de alcoholes precursores

### 5.1.1. Síntesis de (2R,3R)-2,3-dimetoxi-1,4-succinato de dietilo [3]

La síntesis de este compuesto se llevó a cabo siguiendo procedimientos reportados en la literatura<sup>9</sup> con algunas modificaciones desarrolladas en nuestro grupo de laboratorio<sup>10</sup>. 11.79 g (60% en aceite mineral, 7.07 g, 294.9 mmol) de NaH se lavan con 4X15 mL de hexano seco, posteriormente se añaden 300 mL de THF seco. Esta suspensión se coloca a 0 °C y se adiciona lentamente por medio de un embudo de adición con presión compensada, una mezcla de 25 mL (30.125 g, 146 mmol) de (R,R)-tartrato de dietilo, [5]; y 28.9 mL (38.30 g, 303.6 mmol) de Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Durante la adición se observa un burbujeo de hidrógeno y la formación muy lenta de un precipitado blanco (NaMeSO<sub>4</sub>). La suspensión se agita a 0 °C por 3 h y luego por 48 h a temperatura ambiente.<sup>11</sup> La mezcla de reacción se filtra, se lava profusamente con THF, se evapora el disolvente y el residuo se purifica por destilación a presión reducida (P= 0.2 mm Hg, 90 °C). Se obtienen 27.52 g de un líquido incoloro transparente que equivalen a un rendimiento del 80.5 %.

**IR (cm<sup>-1</sup>, película):** 2840 (ν -OCH<sub>3</sub>, m), 1762 (ν -C=O, f)

**RMN <sup>1</sup>H (299.7 MHz; δ, ppm; J, Hz):** 4.292, 4.223 (ABX<sub>3</sub>, 4 H; O-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CH<sub>3</sub>, J<sub>A-B</sub> = 10.71), 4.201 (s, 2H, CH), 3.444 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.296 (ABX<sub>3</sub>, 6 H, O-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>CH<sub>3</sub>, J<sub>A-x</sub> = 7.15, J<sub>B-x</sub> = 7.11)

**RMN <sup>13</sup>C (75.502 MHz; δ, ppm):** 168.915 (C=O), 80.919 (CH), 61.047 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 59.388 (OCH<sub>3</sub>), 14.010 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**Espectrometría de masas (GC/IE<sup>+</sup>; m/z):** 234 [M]<sup>+</sup>

<sup>9</sup> Seebach D., Kalinowski H. O., Bastani B., Crass G., Daum H., Dörr H., DuPreez N. P., Ehrig V., Langer W., Nüssler C., Oei H. A., Schmidt M., *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 301.

<sup>10</sup> a) Flores L., Tesis de Doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México, **2002**. b) García P. X., Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, **2002**.

<sup>11</sup> La reacción se lleva inicialmente a 0 °C ya que al ser exotérmica el NaH podría reaccionar con el hidrógeno α a carbonilo provocando una racemización del carbono estereogénico.

### 5.1.2. Síntesis de (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [1]

La técnica es una adaptación de estrategias sintéticas reportadas en la literatura<sup>9,12</sup> y modificadas en nuestro grupo de laboratorio<sup>10</sup>. Una disolución de 27.52 g (117.5 mmol) de (2R,3R)-2,3-dimetoxi-1,4-succinato de dietilo [3] en 200 mL de THF seco se adiciona muy lentamente por goteo a 0 °C a una suspensión de 12.20 g (95 %, lentejuelas, pulverizado bajo nitrógeno, 305.5 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 300 mL de THF<sup>13</sup>. Terminada la adición, la suspensión obtenida se lleva a temperatura de reflujo y se agita durante 4.5 h; posteriormente se lleva a temperatura ambiente y agita por 18 h. Al terminar la agitación se enfría nuevamente la suspensión a 0 °C y se gotean sucesivamente con precaución 12 mL de H<sub>2</sub>O, 12 mL de una disolución acuosa de NaOH al 15 % (4 M) y finalmente 37 mL de H<sub>2</sub>O.<sup>14,15</sup> Este proceso debe realizarse muy lentamente y en combinación con una excelente agitación con el fin de que no se forme una pasta. La mezcla se agita por 4 h y cambia de color gris a blanco debido a la formación de los hidróxidos de litio y aluminio insolubles. Se filtra y se lava abundantemente con acetona los sólidos con el fin de extraer todo el producto ocluido. Los filtrados se secan con sulfato de magnesio anhidro y se evapora el disolvente. El residuo es purificado por destilación a presión reducida (P= 0.1 mm Hg, 90 °C). Se obtiene un aceite muy viscoso el cual cristaliza después de una noche en el refrigerador obteniéndose un sólido blanco. El rendimiento es de 73% correspondiente a un 12.91 g.

Si este procedimiento de cristalización no funciona es necesario disolver el aceite en diclorometano seco, secar esta disolución con sulfato de magnesio anhidro y evaporar el disolvente a vacío hasta empezar a observar turbidez. Posteriormente se adiciona dietiléter seco, se enfría en hielo-sal, hielo seco-acetona ó nitrógeno líquido hasta observar nuevamente turbidez y se evapora completamente el disolvente.<sup>16</sup> Con este procedimiento se obtiene un sólido blanco sin menoscabo del rendimiento.

<sup>12</sup> Mori K., *Tetrahedron*, 1974, 30, 4223.

<sup>13</sup> Ya que el inicio de la reacción es exotérmico la adición debe ser lenta y a 0 °C minimizando con esto la posibilidad de racemización del carbono estereogénico.

<sup>14</sup> Esto debe hacerse a 0 °C con el fin de que el disolvente no se evapore.

<sup>15</sup> Se desactiva el exceso de LiAlH<sub>4</sub>, se hidrolizan los alcóxidos de aluminio y litio formados y se protona los alcóxidos de sodio

<sup>16</sup> Procedimiento consistente en eliminar el agua que no permite cristalizar al producto.

IR (cm<sup>-1</sup>, película): 3365 (ν -OH, f, a); 2828 (ν -OCH<sub>3</sub>, f); 1102, 1046 (ν C-O, f)

RMN <sup>1</sup>H (299.7 MHz; δ, ppm; J, Hz): 3.667, 3.797, 3.667, 3.798 (AA'MM'BB', 4H, CH<sub>A</sub>H<sub>A'</sub>CH<sub>M</sub>CH<sub>M'</sub>CH<sub>B</sub>H<sub>B'</sub>, J<sub>A-A'</sub>=J<sub>B-B'</sub>= -11.97), 3.465 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.433, 3.433 (AA'MM'BB', 2H, CH<sub>A</sub>H<sub>A'</sub>CH<sub>M</sub>CH<sub>M'</sub>CH<sub>B</sub>H<sub>B'</sub>, J<sub>A-M</sub>=J<sub>B-M</sub>=4.25, J<sub>A-M</sub>=J<sub>B-M</sub>= -0.26, J<sub>A'-M</sub>=J<sub>B'-M</sub>=4.35, J<sub>A'-M</sub>=J<sub>B'-M</sub>= -0.2, J<sub>M-M'</sub>=5.03), 3.024 (s, 2H, OH)

RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz; δ, ppm): 80.986 (CH), 60.163 (CH<sub>2</sub>), 58.202 (OCH<sub>3</sub>)

Espectrometría de masas (FAB<sup>+</sup>; m/z): 151 [M+1]<sup>+</sup>; GC/EI<sup>+</sup>: 119 m/z [M-31]<sup>+</sup>

### 5.1.3. Síntesis de (2R,3R)-2,3-O-isopropilidén-tartrato de dietilo [4]

La formación del acetal se realiza modificando ligeramente una técnica sintética ya reportada<sup>17</sup> la cual consiste en mezclar 35 mL (42.14 g, 204.3 mmol) de (R,R)-tartrato de dietilo [5] y 100 mL de propanona, adicionando 40 mg (0.23 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador y 70 mL (62.3 g, 420.3 mmol) de trietilortoformiato. Se lleva esta disolución a temperatura de reflujo (2 días). Se observa que la disolución incolora pasa de amarilla a café, y después a negra. La reacción se detiene después de 24 h de reflujo, se adicionan 15 mL (13.35 g, 90.06 mmol) más de trietilortoformiato y se continua con el calentamiento.<sup>18</sup> Al terminar el segundo día de reflujo se detiene el calentamiento, se evapora la propanona y el exceso de trietilortoformiato. El residuo se disuelve en aproximadamente 135 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se procede a neutralizar y extraer el ácido *p*-toluensulfónico mediante lavados con 4X200 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, obteniéndose una disolución roja clara. Esta se seca con sulfato de magnesio anhidro, se evapora el disolvente obteniéndose un líquido con un rendimiento del 96% (48.29 g). Este producto se encuentra suficientemente puro para llevar a cabo la reducción siguiente, sin embargo, puede ser purificado por medio de una destilación fraccionada a presión reducida (P= 0.04 mm Hg, 85-96 °C<sup>19</sup>).

<sup>17</sup> Da Silva M. E., Tesis de doctorado, Universidad de Coimbra, 1997.

<sup>18</sup> La adición de trietilortoformiato garantiza las condiciones anhidras

<sup>19</sup> Carmack M., Kelley C. J., *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 5, 2171.

**IR (cm<sup>-1</sup>, película):** 1760 ( $\nu$  -C=O, f), 1384, 1373 ( $\nu$  -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, f); 973 ( $\nu$ -acetal 5 miembros, d).

**RMN <sup>1</sup>H (250.16 MHz;  $\delta$ , ppm; J, Hz):** 4.694 (s, 2H, CH), 4.206 (c, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J=7.14), 1.423 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.244 (t, 6H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J=7.14).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz;  $\delta$ , ppm):** 169.511 (C=O), 113.592 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 77.030 (CH), 61.724 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 26.217 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.952 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O).

**Espectrometría de masas (FAB<sup>+</sup>; m/z):** 247 [M+1]<sup>+</sup>; GC/EI<sup>+</sup>: 231 m/z [M-15]<sup>+</sup>

#### 5.1.4. Síntesis de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [2]

La reducción se ha realizado adaptando procedimientos descritos en la bibliografía.<sup>10a,17,20</sup>

En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno se muelen 17.23 g (95 %, lentejas, 431.4 mmol) de LiAlH<sub>4</sub>, se añaden 285 mL de éter seco y se coloca la suspensión en un baño de hielo. Una disolución de (2R,3R)-O-isopropilidén-tartrato de dietilo [4] (48.29 g, 196 mmol) en 243 mL de éter seco se adiciona por goteo lento a la suspensión de LiAlH<sub>4</sub> a 0 °C. Esta mezcla se mantiene en reflujo por 4 h y posteriormente en agitación a temperatura ambiente por 18 h. Al finalizar este tiempo, la mezcla se lleva a 0 °C y con agitación vigorosa se adicionan sucesivamente y con mucho cuidado por goteo lento 23 mL de acetato de etilo, 17 mL de H<sub>2</sub>O, 17 mL de una disolución acuosa de NaOH al 15 % (4 M) y finalmente 53 mL de H<sub>2</sub>O.<sup>21</sup> La mezcla se agita por 8 h y posteriormente se filtra. Los sólidos remanentes se lavan abundantemente con acetona y éter, removiéndolos muy bien con el fin de extraer todo el producto ocluido. La disolución obtenida se seca con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evapora en la línea de vacío. Se obtiene un líquido amarillo claro el cual se destila a presión reducida (P = 0.1 mm Hg, 80 C) obteniéndose un aceite amarillo viscoso. Este se lava profusamente varias veces con hexano para obtener un sólido que pulverizándose se vuelve a lavar con hexano sucesivamente hasta dar un sólido blanco con rendimiento del 61% (21.35 g).

<sup>20</sup> Feit W. P., *J. Med. Chem.*, **1964**, *7*, 14.

<sup>21</sup> El tratamiento de la reacción es similar al empleado en la reducción de [3], sin embargo, en este caso se emplea acetato de etilo con el fin de eliminar el LiAlH<sub>4</sub> en exceso (de forma menos violenta) para posteriormente añadir las correspondientes cantidades de H<sub>2</sub>O-NaOH<sub>(ac)</sub>-H<sub>2</sub>O.

IR (cm<sup>-1</sup>, pastilla KBr): 3398 (ν -OH, f, a); 1382, 1373 (ν -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, f); 1058 (ν C-O, f); 990 (ν-acetal 5 miembros, d)

RMN <sup>1</sup>H (300.2 MHz; δ, ppm; J, Hz): 4.008, 4.008 (AA'MM'BB', 2 H, CH<sub>A</sub>H<sub>A'</sub>CH<sub>M</sub>CH<sub>M'</sub>CH<sub>B</sub>H<sub>B'</sub>, 6H, J<sub>A-M</sub>=J<sub>B-M</sub>=4.24, J<sub>A-M'</sub>=J<sub>B-M'</sub>=-0.44, J<sub>A'-M'</sub>=J<sub>B'-M'</sub>=4.13, J<sub>A'-M</sub>=J<sub>B'-M</sub>=-0.19, J<sub>M-M'</sub>=8.61), 3.701, 3.803, 3.701, 3.803 (AA'MM'BB', 4H, CH<sub>A</sub>H<sub>A'</sub>CH<sub>M</sub>CH<sub>M'</sub>CH<sub>B</sub>H<sub>B'</sub>, J<sub>A-A'</sub>=J<sub>B-B'</sub>=-11.73), 2.173 (s, 2H, OH), 1.430 (s, 6H, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz; δ, ppm): 109.198 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 78.233 (CH), 62.063 (CH<sub>2</sub>), 26.911 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Espectrometría de masas (EI<sup>+</sup>; m/z): 147 [M-15]<sup>+</sup>

### 5.1.5. Síntesis de 6,6'-di-*tert*-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bisfenol [a]

La síntesis se realizó siguiendo un procedimiento reportado en la literatura para la preparación de un análogo a este compuesto.<sup>22</sup> Se prepara una disolución que contiene 15 g (83.21 mmol) de 3-*tert*-butil-4-hidroxianisol [e], 60 mg (0.35 mmol) de CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O y ~0.1 mL de TMEDA (N,N,N',N'-tetrametilendiamina) en 300 mL de metanol. La disolución es de una coloración amarillo ocre que al ser agitada adquiere un tono verde-azul claro que con reposo cambia nuevamente al color amarillo ocre anterior.<sup>23</sup> Al mismo tiempo que se agita vigorosamente se burbujea una corriente de oxígeno que se hace circular previamente en metanol con el fin de evitar la pérdida de disolvente por arrastre de vapor. Se observa inmediatamente la formación de un precipitado blanco en las paredes del matraz. La agitación y burbujeo se mantienen por 48 h. Después de este tiempo se filtra la suspensión obteniéndose un polvo fino blanco que se lava con un poco de metanol frío y seco. El producto es secado en la línea de vacío. El rendimiento de la reacción es de 71% que equivale a 10.85 g.

<sup>22</sup> Jongsma T., Fossen M., Challa G., van Leeuwen P.W. N. M., *J. Mol. Cat.*, **1993**, 83, 17.

<sup>23</sup> El color de la disolución es indicativo de la formación de un complejo de Cu<sup>2+</sup>, responsable del acoplamiento oxidante catalítico de los dos bisfenoles (el oxígeno molecular cumple la función del oxidante estequiométrico).

**RMN  $^1\text{H}$  (300.2 MHz;  $\delta$ , ppm; J, Hz):** 6.963 (d, 2H,  $H_{\text{arom}8,11}$ ,  $J_{\text{Harom}8,11-\text{Harom}5,14}=3.00$ ), 6.628 (d, 2H,  $H_{\text{arom}5,14}$ ,  $J_{\text{Harom}5,14-\text{Harom}8,11}=3.00$ ), 5.026 (s, 2H, OH), 3.775 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.428 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.5 MHz;  $\delta$ , ppm):** 153.167 ( $\text{C}_{\text{arom}6,12}$ ), 145.865 ( $\text{C}_{\text{arom}1,18}$ ), 138.897 ( $\text{C}_{\text{arom}2,15}$ ), 123.138 ( $\text{C}_{\text{arom}9,10}$ ), 115.254 ( $\text{C}_{\text{arom}8,11}$ ), 111.694 ( $\text{C}_{\text{arom}5,14}$ ), 55.721 ( $\text{OCH}_3$ ), 35.164 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.473 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

## 5.2. Síntesis de difosfitos

El procedimiento sintético para la obtención de los difosfitos descritos en esta tesis involucra la reacción de un diol que servirá como esqueleto puente con un clorofosfito derivado de otro alcohol que sirve como grupo terminal. Como esqueletos puente se emplearon el (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [**1**] ó el (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [**2**] y como grupos terminales el 6,6'-di-*tert*-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bisfenol [**a**] ó el (S)-2,2'-binaftol [**b**]. Ya que los difosfitos y especialmente los clorofosfitos se hidrolizan muy fácilmente con la menor presencia de humedad se requieren tomar precauciones extremas con el fin de evitar completamente su presencia. A continuación se describen las precauciones y la técnica - modificada de una ya reportada<sup>24</sup> - que se debe seguir con el fin de obtener los clorofosfitos y difosfitos sin contaminación del producto de hidrólisis.

### Precauciones

Todas las reacciones y manipulaciones deben realizarse estrictamente bajo atmósfera de nitrógeno.<sup>25</sup> Todo el material (matraces Schlenk, filtros Schlenk, cánulas, agitadores, etc.) y reactivos empleados en la síntesis de los difosfitos deben estar completamente secos. Para este fin, el material deberá permanecer en la estufa a más de 100 °C por lo menos 24 h, extrayéndolo de esta inmediatamente antes de usarlo. Ya que se emplea celita (545, SDS) y sílica gel (60, 230-400 mesh, Merck), estas deben también permanecer en la estufa por más de 24 h con el fin de eliminar la humedad que puedan contener. Es necesario que todos los disolventes y reactivos se sequen exhaustivamente y en su caso

<sup>24</sup> Freixa Z., Tesis de Doctorado, Universitat Autònoma de Barcelona, 2000

<sup>25</sup> Procurando que siempre se tenga un flujo relativamente alto de nitrógeno

destilarlos y almacenarlos bajo atmósfera de nitrógeno inmediatamente antes de usarlos. El THF es presecado sobre  $\text{CaCl}_2$ , destilado de  $\text{Na}^0$ /benzofenona, agitado por 24 h sobre  $\text{LiAlH}_4$  y destilado nuevamente para su uso. El  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  es presecado sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  y destilado de  $\text{CaH}_2$ . El tolueno debe secarse con  $\text{Na}^0$ /benzofenona y debe estar en reflujo por lo menos media hora antes de destilarlo.  $\text{PCl}_3$  y  $\text{NEt}_3$  (almacenada sobre  $\text{KOH}$ ) deben también ser destilados y almacenados bajo atmósfera inerte. Los alcoholes deben secarse por medio de dos destilaciones azeotrópicas consecutivas con tolueno inmediatamente antes de usarlos, con el fin de eliminar el azeótropo tolueno-agua. Además, es necesario que los difosfitos sean sintetizados de una sola vez, es decir, después de sintetizado y caracterizado el clorofosfito se continúa inmediatamente con la formación del difosfito.

Si las precauciones anteriores no se cumplen, los difosfitos aparecen contaminados en mayor o menor grado con el producto de hidrólisis correspondiente. Si al ser caracterizado el difosfito por  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ - y RMN  $^1\text{H}$  se observa más del 5% de fosfonato<sup>26</sup> (producto de descomposición por hidrólisis) se lleva a cabo una filtración-cromatográfica muy rápida ("flash") con sílica gel empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente. Esta debe llevarse a cabo evitando que el difosfito este demasiado tiempo en contacto con la sílica. Se disuelve el difosfito en la menor cantidad de disolvente y se hace pasar por una cama de 6 cm de sílica compactada en un filtro Schlenk de aproximadamente 3 cm de diámetro y posteriormente se adicionan 30 mL más de disolvente con el fin de eluir el difosfito ocluido esperando que el producto de hidrólisis quede retenido en la sílica. Se evapora todo el disolvente a sequedad.

Todos los difosfitos se obtienen como aceites viscosos que después de permanecer aproximadamente una hora a alto vacío se transforman en espumas sólidas, las cuales necesitan ser pulverizadas bajo nitrógeno para permitir que el producto se seque completamente a vacío.

---

<sup>26</sup> Determinado por la integración del protón correspondiente al fosfonato (productos de hidrólisis) cuyo desplazamiento en RMN  $^1\text{H}$  es de  $\sim 7$ -7.5 ppm con una  $^1J_{\text{P-H}}$  dentro de un rango de valores de entre 490 y 790 Hz.

### 5.2.1. Síntesis del 6,6'-di-*tert*-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bisfenilclorofosfito [c]

En un matraz Schlenk de 100 mL se adicionan bajo atmósfera de nitrógeno 15 mL de THF, 7.29 mL (11.49 g, 83.6 mmol) de  $\text{PCl}_3$  y 2.72 mL (1.98 g, 19.58 mmol) de  $\text{NEt}_3$ , recién destilados. Se enfría esta mezcla a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  mediante una mezcla criogénica de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{N}_2$ -líquido.<sup>27</sup> Se adiciona a esta disolución por goteo muy lento con un embudo de adición con presión compensada una disolución que contiene 1.5 g (4.18 mmol) de 6,6'-di-*tert*-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bisfenol [a] en 15 mL de THF. Este alcohol ha sido secado por medio de dos destilaciones azeotrópicas con 15 mL de tolueno cada una. Se observa la formación de cloruro de trietilamonio. Al terminar la adición se deja agitando la mezcla por 4 horas a temperatura ambiente. Posteriormente la sal es removida mediante un filtro Schlenk empleando 8 cm de celita compactada. La disolución es recibida en un matraz Schlenk de 250 mL previamente pesado el cual contiene un agitador magnético. Se utilizan 30 mL más de disolvente para extraer el producto ocluido en la celita. Se evapora completamente el disolvente así como el  $\text{PCl}_3$  y la  $\text{NEt}_3$  que se encontraban en exceso. Se obtienen 1.064 g de un aceite amarillo sumamente viscoso con rendimiento del 60%.

RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.32 MHz;  $\delta$ , ppm): 168.657 (s)

RMN  $^1\text{H}$  (299.7 MHz;  $\delta$ , ppm; J, Hz): 6.995 (d, 2H,  $H_{\text{arom}8,11}$ ,  $J_{\text{H}_{\text{arom}8,11}-\text{H}_{\text{arom}5,14}}=2.99$ ), 6.711 (d, 2H,  $H_{\text{arom}5,14}$ ,  $J_{\text{H}_{\text{arom}5,14}-\text{H}_{\text{arom}8,11}}=2.99$ ), 3.806 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.441 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

### 5.2.2. Síntesis del (S)-2,2'-binaftilclorofosfito [d]

Para la preparación de este compuesto se emplea el mismo procedimiento que para la síntesis del 6,6'-di-*tert*-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bisfenilclorofosfito [c]. 1.4 g (4.88 mmol) de (S)-2,2'-binaftol [b] en 15 mL de THF se agregan a una disolución de 8.52 mL de  $\text{PCl}_3$  (13.42 g, 97.78 mmol) y 3.180 mL (2.31 g, 22.88 mmol) de  $\text{NEt}_3$  en 15 mL de THF a  $-40$

<sup>27</sup> Se vierte  $\text{N}_2$  líquido cuidadosamente a un recipiente que contiene suficiente  $\text{CH}_3\text{CN}$  agitándose continuamente de manera que se forme una pasta sin que se permita congelar al  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Se debe adicionar más  $\text{N}_2$  líquido cuando la pasta empieza a fundirse.

°C. El diol ha sido secado azeotrópicamente con 2 volúmenes de 15 mL de tolueno. La mezcla es tratada como lo indica el procedimiento de [c]. Se obtiene un aceite amarillo oscuro muy viscoso que con vacío se transforma en una espuma sólida. Rompiendo esta espuma se obtiene un polvo amarillo claro cuyo peso es de 1.39 g equivalente a un rendimiento del 81%.

**RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (101.2 MHz;  $\delta$ , ppm): 178.785 (s)**

**RMN  $^1\text{H}$  (299.7 MHz;  $\delta$ , ppm; J, Hz): 8.0-7.7, 7.5-7.0 (2m, 12H,  $\text{H}_{\text{binaftoxi}}$ )**

### 5.2.3. Síntesis de (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[(3,3'-di-*tert*-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [1a]

A un Schlenk que contiene 1.76 g (4.18 mmol) del 6,6'-di-*tert*-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bisfenilclorofosfito [c] se le adicionan bajo atmósfera de nitrógeno 20 mL de THF y 3.14 mL (2.28 g, 22.59 mmol) de  $\text{NEt}_3$ . La mezcla se agita para disolver totalmente el clorofosfito. Se enfría la mezcla de reacción a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>27</sup> A continuación se añade por goteo una disolución de 0.3138 g (2.09 mmol) de (2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [1] en 5 mL de THF (éste diol es previamente secado con dos destilaciones azeotrópicas con 10 mL de tolueno cada una). Se retira el baño criogénico y se observa la formación de la sal de amonio. Después de 18 h de agitación la sal es removida mediante un filtro Schlenk empleando 8 cm de celita compactada. La disolución es recibida en un matraz Schlenk de 250 mL previamente pesado, el cual contiene un agitador magnético. Se evapora a sequedad total el disolvente y la  $\text{NEt}_3$  en exceso. Se obtiene después de estar a vacío una espuma ligeramente amarilla la cual debe ser triturada para asegurarse que se lleva a sequedad completa. Se obtiene un polvo blanco con un rendimiento del 73.1 % equivalente a 1.4123 g.

**RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.32 MHz;  $\delta$ , ppm): 132.873 (s)**

**RMN  $^1\text{H}$  (299.7 MHz;  $\delta$ , ppm; J, Hz)<sup>28</sup>:** 6.97 (d, 4H,  $H_{\text{arom}8,11}$ ,  $^4J_{\text{H}5-\text{H}8} = ^4J_{\text{H}11-\text{H}14} = 3.17$ ), 6.70 (d, 4H,  $H_{\text{arom}5,14}$ ,  $^4J_{\text{H}5-\text{H}8} = ^4J_{\text{H}11-\text{H}14} = 3.17$ ), 3.94-3.82 (m, 4H, H19), 3.81 (s, 12H, H7,13), 3.52-3.33 (m, 2H, H20), 3.27 (s, 6H, H21), 1.54-1.37 (s, 36H, H4,17)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.366 MHz;  $\delta$ , ppm; J, Hz):** 155.85-155.32 (4C,  $C_{\text{arom}6,12}$ ); 142.44-141.94 (8C,  $C_{\text{arom}1,18}$  y  $C_{\text{arom}9,10}$ ); 133.59-133.29 (4C,  $C_{\text{arom}2,15}$ ); 114.50-114.02 (4C,  $C_{\text{arom}8,11}$ ); 112.95-112.50 (4C,  $C_{\text{arom}5,14}$ ); 79.17-78.88 (2C, C20); 62.33-62.04 (2C, C19); 59.12-58.92 (2C, C21); 55.89-55.26 (4C, C7,13); 35.48-35.17 (4C, C3,16); 32.51-29.33 (12C, C4,17).

**Espectrometría de masas (FAB<sup>+</sup>; m/z):** 922 [M]<sup>+</sup>

**Polarimetría:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 15.82$  ( $c=1.24$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**Punto de fusión:** 75-78 °C<sup>29</sup>

#### 5.2.4. Síntesis de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[(3,3'-di-tert-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [2a]

Este compuesto fue preparado como se describe la síntesis de [1a]. Para su síntesis se emplea una disolución de 0.5 g (3.08 mmol) de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [2] en 8 mL de THF que se añaden a una disolución de 2.60 g (6.16 mmol) del 6,6'-di-tert-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bisfenilclorofosfito [c] y 4.62 mL (3.36 g, 3329 mmol) de  $\text{NEt}_3$  en 15 mL de THF. Se obtuvo un polvo levemente amarillo con un peso de 2.60 g que equivale a un rendimiento del 90.2 %.

**RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.537 MHz;  $\delta$ , ppm):** 129.493 (s)

<sup>28</sup> Existen señales extras que son atribuidas a la presencia de tolueno (21.46 ppm,  $\text{CH}_3$ ; 137 ppm, *Cipso*; 128.9 ppm, *Corto*; 128.1 ppm, *Cmeta*; 125.2 ppm, *Cpara*) que no pudo ser eliminado con la línea de vacío.

<sup>29</sup> Los puntos de fusión determinados se encuentran también dentro del intervalo de puntos de fusión medidos para otros difosfitos análogos: Buisman G. J. H., Vos E. J., Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1995**, 409.

**RMN <sup>1</sup>H (299.7 MHz; δ, ppm; J, Hz):** 7.00-6.93 (4H, H<sub>arom</sub>8,11); 6.72-6.65 (4H, H<sub>arom</sub>5,14); 4.17-3.63 (6H, H19 y H20); 3.81 (s, 12H, H7,13); 1.48-1.34 (36H, H4,17); 1.32 (s, 6H, H22).

**RMN <sup>13</sup>C (75.366 MHz; δ, ppm; J, Hz):** 155.75-155.35 (4C, C<sub>arom</sub>6,12); 142.54-141.81 (8C, C<sub>arom</sub>1,18 y C<sub>arom</sub>9,10); 133.70-133.16 (4C, C<sub>arom</sub>2,15); 114.72-114.01 (4C, C<sub>arom</sub>8,11); 113.10-112.30 (4C, C<sub>arom</sub>5,14); 109.71-109.78 (1C, C21); 76.92-76.72 (2C, C20); 64.37-64.08 (2C, C19); 55.83-55.30 (2C, C7,13); 35.50-35.15 (4C, C3,16); 31.45-29.99 (12C, C4,17); 27.30-26.63 (2C, C22).

**Espectrometría de masas (FAB<sup>+</sup>; m/z):** 935 [M+1]<sup>+</sup>

**Polarimetría:** [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -32.93 (c=1.26, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Punto de fusión:** 127-128 °C<sup>29</sup>

### 5.2.5. Síntesis de (2*S*,3*S*)-2,3-dimetoxi-1,4-bis(((*S*)-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito)-butano [1b]

La síntesis de este difosfito se lleva a cabo de manera idéntica a la síntesis de [1a]. Una disolución de 0.3671 g (2.444 mmol) de (2*S*,3*S*)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [1] en 5 mL de THF se añade a una disolución que contiene 1.7149 g (4.88 mmol) del (*S*)-2,2'-binaftilclorofosfito [d] y 3.67 mL (2.67 g, 26.40 mmol) de NEt<sub>3</sub> en 20 mL de THF, empleando las condiciones presentadas en el procedimiento sintético de [1a]. El tratamiento posterior es también el mismo. Se obtiene después de estar a vacío por aproximadamente dos horas una espuma ligeramente amarilla la cual debe ser triturada para asegurarse que se lleva a sequedad completa. Se obtienen 1.4163 g de un polvo blanco que corresponden a un rendimiento del 77.5 %.

**RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (121.32 MHz; δ, ppm):** 141.911 (s)

**RMN <sup>1</sup>H (299.7 MHz; δ, ppm; J, Hz):** 8.0-7.7, 7.5-7.0 (m, 24 H<sub>binaftox</sub>), 4.1-3.70 (m, 4H, H21), 3.45-3.3 (m, 2H, H22), 3.244 (s, 6H, H23).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.366 MHz;  $\delta$ , ppm; J, Hz)<sup>28</sup>:** 148.541, 147.371 (2d, 4C,  $C_{\text{arom}1,20}$ ,  $^2J_{\text{C-P}}=3.92$ ); 132.815, 132.579 (2s, 4C,  $C_{\text{arom}9,12}$ ); 131.541, 131.011 (2s, 4C,  $C_{\text{arom}3,18}$ ); 130.412, 130.103 (2s, 4C,  $C_{\text{arom}4,17}$ ); 128.362, 128.313 (2s, 4C,  $C_{\text{arom}5,16}$ ); 126.979, 126.920 (2s, 4C,  $C_{\text{arom}7,14}$ ); 126.287, 126.250 (2s, 4C,  $C_{\text{arom}6,15}$ ); 125.085, 124.898 (2s, 4C,  $C_{\text{arom}8,13}$ ); 124.073, 122.641 (2d, 4C,  $C_{\text{arom}10,11}$ ,  $^3J_{\text{C-P}}=3.92$ ); 121.784, 121.535 (2d, 4C,  $C_{\text{arom}2,19}$ ,  $^3J_{\text{C-P}}=2.01$ ); 79.147 (d, 2C, C22,  $^3J_{\text{C-P}}=4.230$ ); 62.679 (d, 2C, C21,  $^2J_{\text{C-P}}=6.647$ ); 59.171 (s, 2C, C23)

**Espectrometría de masas (CI; m/z):** 778 [M]<sup>+</sup>

**Polarimetría:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +413.4$  (c=1.23;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )<sup>30</sup>

**Punto de fusión:** 97-100 °C<sup>29</sup>

### 5.2.6. Síntesis de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis(((S)-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito)-butano [2b]

Este compuesto fue preparado como se describe para [1a]. Se emplean 4.3446 g (12.33 mmol) del (S)-2,2'-binaftilclorofosfito [d] y 9.24 mL (6.73 g, 66.58 mmol) de  $\text{NEt}_3$  en 20 mL de THF y 1.0 g (6.165 mmol) de (2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [2] en 15 mL de THF. Se obtuvo un polvo amarillo claro con un rendimiento del 20 % con un peso de 0.94 g.<sup>31</sup>

**RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.32 MHz;  $\delta$ , ppm):** 134.306 (s)

**RMN  $^1\text{H}$  (299.7 MHz;  $\delta$ , ppm; J, Hz):** 8.0-7.7, 7.56-7.1 (m, 24  $H_{\text{binaftox}}$ ), 4.07-3.80 (m, 2H, H22), 3.80-3.65 (m, 4H, H21), 1.33 (s, 6H, H24).

<sup>30</sup> Se han encontrado en la literatura: a) Complejo de [Ni]/difosfitos,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +600$ ; Baker M. J., Pringle P. G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1292.; b) Difosfitos libres con el grupo terminal binaftoxi,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -720$ ; Jiang Y., Xue S., Yu K., Li Z., Deng J., Mi A., Chan A. S. C., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 586, 159. . Todos estos resultados se obtuvieron con determinaciones en rangos comparables de concentración y empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente.

<sup>31</sup> Este bajo rendimiento es debido a que en la purificación por medio de sílica gel para eliminar el producto de hidrólisis se quedó retenido gran parte del difosfito.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.366 MHz;  $\delta$ , ppm; J, Hz):** 148.652, 147.342 (2d, 4C,  $C_{\text{arom}1,20}$ ,  $^2J_{\text{C-P}}=4.23$ ); 132.805, 132.558 (2d, 4C,  $C_{\text{arom}9,12}$ ); 131.562, 131.006 (2d, 4C,  $C_{\text{arom}3,18}$ ); 130.489; 130.93 (2s, 4C,  $C_{\text{arom}4,17}$ ); 128.369, 128.345 (2s,  $C_{\text{arom}5,16}$ ); 126.982, 126.958 (2s,  $C_{\text{arom}7,14}$ ); 126.306, 126.306 (2s,  $C_{\text{arom}6,15}$ ); 125.112, 124.943 (2s,  $C_{\text{arom}8,13}$ ); 124.024, 122.610 (2d, 4C,  $C_{\text{arom}10,11}$ ,  $^3J_{\text{C-P}}=4.029$ ); 121.763, 121.495 (2d, 4C,  $C_{\text{arom}2,19}$ ,  $^3J_{\text{C-P}}=2.21$ ); 110.120 (s, 1C, C23); 76.404 (d, 2C, C22,  $^3J_{\text{C-P}}=3.827$ ); 64.105 (d, 4C, C21,  $^2J_{\text{C-P}}=3.626$ ); 27.054 (s, 2C, C24).

**Espectrometría de masas (FAB $^+$ ; m/z):** 791 [M+1] $^+$

**Polarimetría:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +429.03^{30}$  ( $c=1.24$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Punto de fusión:** 123-125  $^{\circ}\text{C}^{29}$

### 5.3. Síntesis del precursor metálico $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$

La síntesis del precursor metálico  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  se lleva a cabo mediante una serie de reacciones ya reportadas a partir de  $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  como fuente de rodio, para obtener posteriormente  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2]$ , como se señala a continuación.

#### Síntesis de $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2]$

Para la síntesis de este complejo se emplea  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{COD})_2]$ , el cual se sintetiza a partir de un método informado en la literatura.<sup>32</sup> Solo se realiza una modificación en la purificación, recrystalizando de diclorometano-etanol 1:1, obteniéndose cristales amarillos.

La síntesis del complejo  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2]$  se basa en un procedimiento modificado respecto al descrito en la bibliografía.<sup>33</sup> A una disolución de 685.2 mg (1.39 mmol) de  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{COD})_2]$  en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le agregan 15 mL de una disolución 0.2 M de NaOH en metanol. Esta mezcla se agita por 30 min. Se observa como la disolución inicialmente naranja cambia a color amarillo. Se evapora el disolvente a sequedad y el sólido formado se lava profusamente con agua para eliminar el NaCl formado. El producto

<sup>32</sup> Chatt J., Venanzi L. M., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4735.

<sup>33</sup> Usón R., Oro L. A., Cabeza J., *J. Inorg. Synth.*, **1985**, 23, 126.

obtenido que es un polvo amarillo puede recristalizarse disolviéndolo en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y añadiéndole 20 mL de metanol. Se evapora el disolvente en frío hasta la tercera parte de su volumen inicial. Se filtra lavándose con metanol y se seca al vacío. Se obtienen 612.4 mg del producto el cual es un polvo cristalino amarillo-ocre (rendimiento del 91 %).

#### **Síntesis de $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$** <sup>34</sup>

En un tubo Schlenk se prepara una suspensión de 612.4 mg (1.265 mmol) de  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2]$  y 0.507 mL (0.495 mg, 4.947 mmol) de 2,4 pentanodiona en 40 mL de hexano seco. Esta suspensión se mantiene en reflujo durante 16 h. Se observa la disolución de los reactivos. Pasado este tiempo se deja enfriar la disolución y se le burbujea CO durante 20 min. Se observa la formación de un precipitado color verde oscuro. Se evapora el disolvente a sequedad eliminando también el metanol y el 1,5-ciclooctadieno. Se lava con hexano frío y se filtra (con cánula y cinta de teflón). Se recristaliza de diclorometano:hexano dejándose en el refrigerador por una hora. Posteriormente se extrae rápidamente con una jeringa la mayor cantidad de la mezcla de disolventes. Después se evapora el disolvente remanente en el Schlenk. La mezcla de disolventes se introduce en el congelador y el proceso se repite varias veces hasta que ya no se formen cristales. Se obtienen 0.4667 g de agujas cristalinas verdes que corresponden a un rendimiento del 71%.

### **5.4. Reacción de hidroformilación catalítica de estireno**

#### **5.4.1. Instalación y equipos**

Se empleó un reactor de acero inoxidable modelo *Trallero & Schlee* el cual consta de un manómetro con lectura máxima de 50 atm, una válvula de entrada de gases, una cánula de muestreo y una válvula de seguridad. En el interior del reactor se encuentra un vaso de vidrio diseñado para soportar altas presiones (capacidad de 120 mL) y un agitador magnético. La cubierta interna de la tapa del reactor se encuentra forrada con teflón con el fin de evitar el contacto directo de la disolución con el acero. El reactor esta acoplado a

<sup>34</sup> Bayón J. C., comunicación personal.

un controlador de temperatura digital *Fuji* modelo PXV4 con precisión de  $\pm 0.1$  °C. El mezclado y suministro de gases se lleva a cabo por medio de un panel de alimentación, que cuenta con un pulmón para poder mezclar previamente el CO y H<sub>2</sub>, el diseño se esquematiza en la Figura 5-1 especificando sus componentes en la Tabla 5-1.

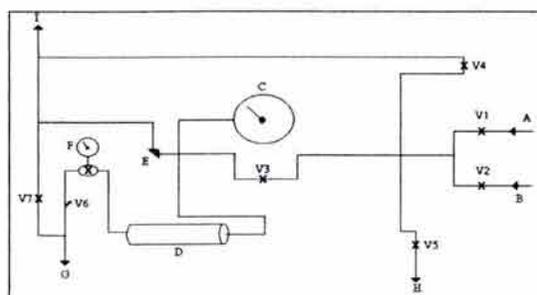


Figura 5-1. Sistema de mezclado y suministro de gases.

Tabla 5-1. Dispositivos del sistema de gases.

A	Entrada de H <sub>2</sub>	V1	Válvula de alimentación de H <sub>2</sub>
B	Entrada de CO	V2	Válvula de alimentación de CO
C	Manómetro (Presión del cilindro de mezcla)	V3	Válvula de alimentación al cilindro
D	Cilindro de mezcla	V4	Válvula de liberación
E	Válvula de seguridad	V5	Válvula de alimentación directa
F	Regulador de baja presión	V6	Válvula de alimentación mezcla
G	Salida de baja presión (regulada, máx. 17 atm)	V7	Válvula de liberación de mezcla
H	Salida de alta presión (directa, máx. 45 atm)		
I	Conexión a vacío		

#### 5.4.2. Procedimiento para la reacción de hidroformilación

En todos los experimentos catalíticos se emplearon 0.025 mmol (0.0064 g) del precursor metálico [Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>] y 1.2 mL (10.36 mmol) de estireno, dando una relación de estireno:precursor metálico de 415. Se emplearon 15 mL de tolueno recién destilado como disolvente. La proporción CO:H<sub>2</sub>=1 fue siempre la misma. La relación molar difosfito/[Rh] (1.25, 2, 4), la presión (5 y 15 atm) y la temperatura (40 y 60 °C) variaron dependiendo del experimento.

El procedimiento para llevar a cabo las reacciones catalíticas puede dividirse en dos pasos. i) El secado del sistema y la formación *in situ* del complejo catalíticamente activo (incubación) y ii) la reacción de hidroformilación y seguimiento de ésta por cromatografía

de gases. Las condiciones empleadas en la reacción de hidroformilación (P y T) fueron las mismas que las utilizadas en la incubación. En la primer parte del procedimiento el reactor se cierra perfectamente y es secado a vacío por 1 h a 80 °C. Posteriormente sin quitar el vacío se cargan en el controlador los parámetros de la temperatura de trabajo. Se llevan a cabo en el reactor tres ciclos de vacío-gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2=1/1$ ) dejándolo en vacío. Se prepara bajo nitrógeno una disolución de 0.0065 g (0.025 mmol) del complejo  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  y la cantidad apropiada del difosfito en 5 mL de tolueno seco. Cuando se ha alcanzado la temperatura deseada se cierra la válvula de conexión con el panel y se carga la disolución en el reactor por medio de la válvula de muestreo auxiliándose de una jeringa. Se lava con 2 mL más de tolueno el matraz Schlenk donde fue preparada esta disolución, adicionándolos al reactor y con 1 mL más de disolvente se lava la cánula de entrada al reactor. Se permite la entrada al reactor de la mezcla de gases hasta que alcance la presión de trabajo cerrando posteriormente la válvula. Esta mezcla se agita por 18 h. En esta primera etapa se han empleado 8 mL de disolvente de los 15 mL totales en los cuales se lleva a cabo la reacción.

La segunda parte del procedimiento involucra la adición de estireno al reactor con el precursor catalítico ya preparado *in situ* y el seguimiento cuantitativo de la misma. Después de las 18 h de incubación, con la agitación apagada se libera muy lentamente la presión del reactor por la llave lateral, cerrando posteriormente esta válvula. Se hacen tres ciclos de vacío-gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2=1/1$ ) a las conexiones que estuvieron en contacto con el aire. Se prepara una disolución con 1.2 mL (10.36 mmol) de estireno en 4 mL de tolueno y se carga al reactor. Como en la parte de incubación, se emplea el mismo método de lavado de matraz Schlenk (2 mL) y de cánula de entrada (1 mL) para un volumen final de la mezcla de reacción de 15 mL. Se adiciona al reactor aproximadamente el 80 % de la presión de trabajo. Después de que la presión interior y temperatura se han estabilizado (aproximadamente 5 min) se carga el resto de la presión de trabajo. Se comienza la agitación. Es en este momento que se considera que la reacción de hidroformilación ha comenzado. La velocidad de agitación fue idéntica para todos los casos tanto en la incubación como en la reacción catalítica (situada en el número 7 del controlador de agitación de la parrilla magnética empleada, la cual fue la misma en todos los experimentos; además de la misma barra magnética).

Durante la reacción es posible tomar muestras a través de la cánula manteniendo la válvula de entrada de gases cerrada. Es necesario que para cada toma de muestra se desechen los primeros 0.5 mL por considerar que podrían haber quedado en la cánula y no en contacto con la mezcla de reacción.

### 5.4.3. Seguimiento de la reacción catalítica

Para evaluar la eficiencia del catalizador se toman las muestras anteriormente mencionadas con el fin de determinar la conversión, quimioselectividad, regioselectividad y enantioselectividad de la reacción.

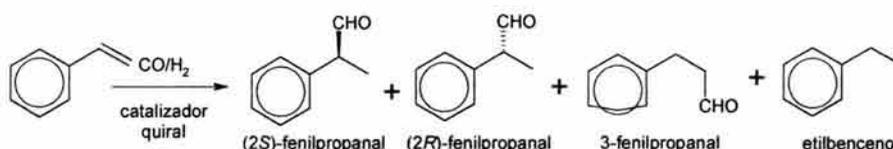


Figura 5–2. Productos de la reacción de hidroformilación catalítica de estireno.

Conociendo las proporciones presentes de los productos en el medio de reacción se puede calcular la actividad y selectividad del catalizador empleando las siguientes fórmulas matemáticas (Figura 5–2). El *turn over frequency* por sus siglas en inglés TOF, es un parámetro comúnmente empleado para comparar la actividad entre dos sistemas, también se le denomina número de recambio (Nr).

$\text{Conversión} = \% \text{conv} = \frac{\Sigma \text{mol de productos}}{\text{mol de sustrato}} \cdot 100$
$\text{TOF (turn over frequency)} = \text{Nr (número de recambio)} = \frac{\text{mol de aldehídos producidos}}{\text{mol de catalizador} \cdot \text{tiempo}}$
$\text{Quimioselectividad (\%)} = \frac{\Sigma \text{mol de aldehídos producidos}}{\Sigma \text{mol de productos}} \cdot 100$
$\text{Regioselectividad} \rightarrow \text{regioselectividad al aldehído ramificado} = \%r = \frac{\text{mol de aldehído ramificado}}{\Sigma \text{mol de aldehídos}} \cdot 100$
$\rightarrow \text{regioselectividad al aldehído lineal} = \%l = \frac{\text{mol de aldehído lineal}}{\Sigma \text{mol de aldehídos}} \cdot 100$
$\text{Enantioselectividad} \rightarrow \text{exceso enantiomérico} = \%ee = \frac{ \text{mol de aldehído ramificado (S)} - \text{mol de aldehído ramificado (R)} }{\text{mol de aldehído ramificado (S)} + \text{mol de aldehído ramificado (R)}} \cdot 100$

Figura 5–3. Fórmulas matemáticas para calcular los parámetros de selectividad.

Para determinar los parámetros anteriores se inyecta 2 veces 1  $\mu\text{L}$  de una muestra diluida (aproximadamente 0.1 mL de muestra se diluyen en 2 mL de tolueno) proveniente de la reacción catalítica en un cromatógrafo de gases *Varian (GC-3800)* con un detector de ionización de flama y una columna *SUPELCO  $\beta$ -DEX™ 225* con soporte quiral  $\beta$ -ciclodextrina de 30 m de longitud, diámetro interno de 0.25 mm y 0.25  $\mu\text{m}$  de grosor. Esta columna permite separar los productos de la reacción, además de separar con buena resolución el par enantiomérico del aldehído ramificado. El tiempo de retención de los compuestos es el siguiente: etilbenceno, 4.97 min; estireno, 6.05 min; (2*R*)-fenilpropanal, 21.28 min; (2*S*)-fenilpropanal, 22.48 min; 3-fenilpropanal, 30.77 min. Las condiciones cromatográficas son:

Tabla 5-2. Condiciones cromatográficas para la inyección de la mezcla de reacción.

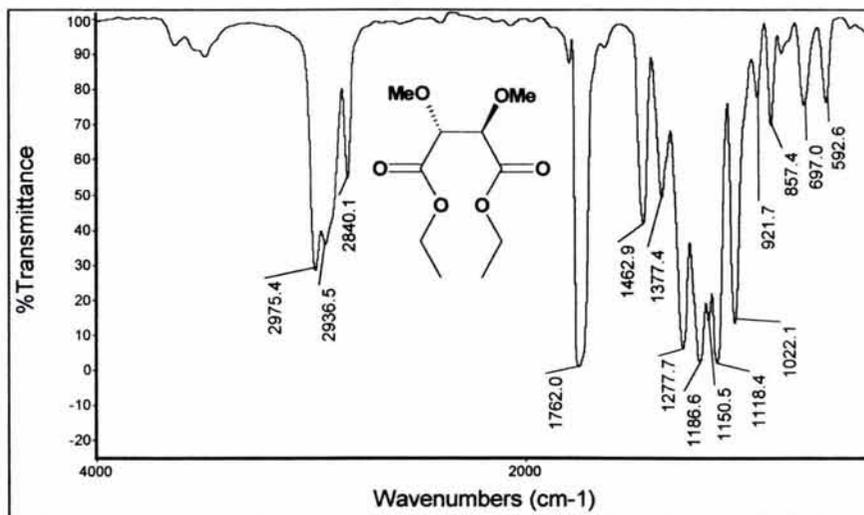
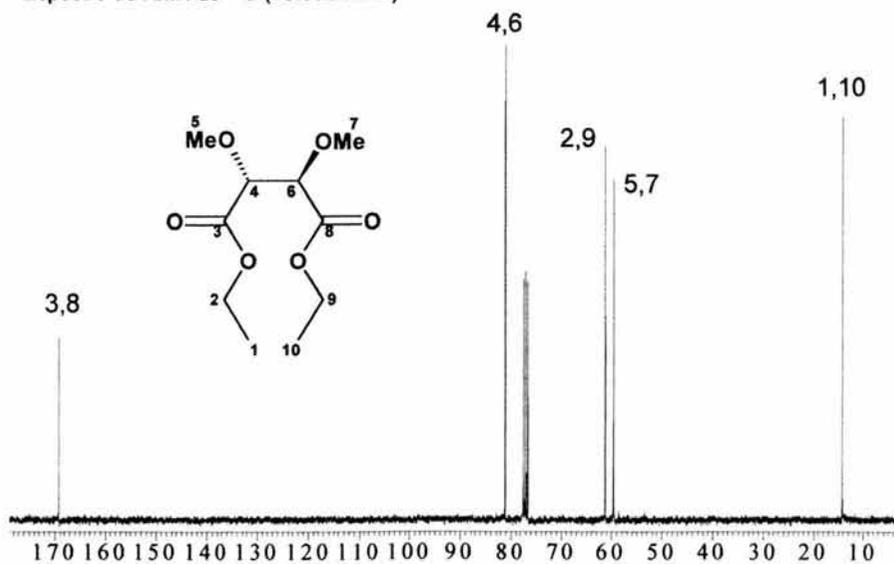
Temperatura del inyector	220 °C	Presión en cabeza de la columna (He)	15 psi
Temperatura del detector	220 °C	Presión exterior del gas acarreador	80 psi
Temperatura de la columna rampa ( $\Delta t^*$ , °C, °C/min)	(0-8 min, 90 °C, 0 °C/min) (8-25 min, 100 °C, 20 °C/min) (25-39.5 min, 130 °C, 30 °C/min)	Flujo de $\text{N}_2$	26 mL/min
Split	100	Flujo de $\text{H}_2$	30 mL/min
Gas acarreador	Helio	Flujo de aire	240 mL/min

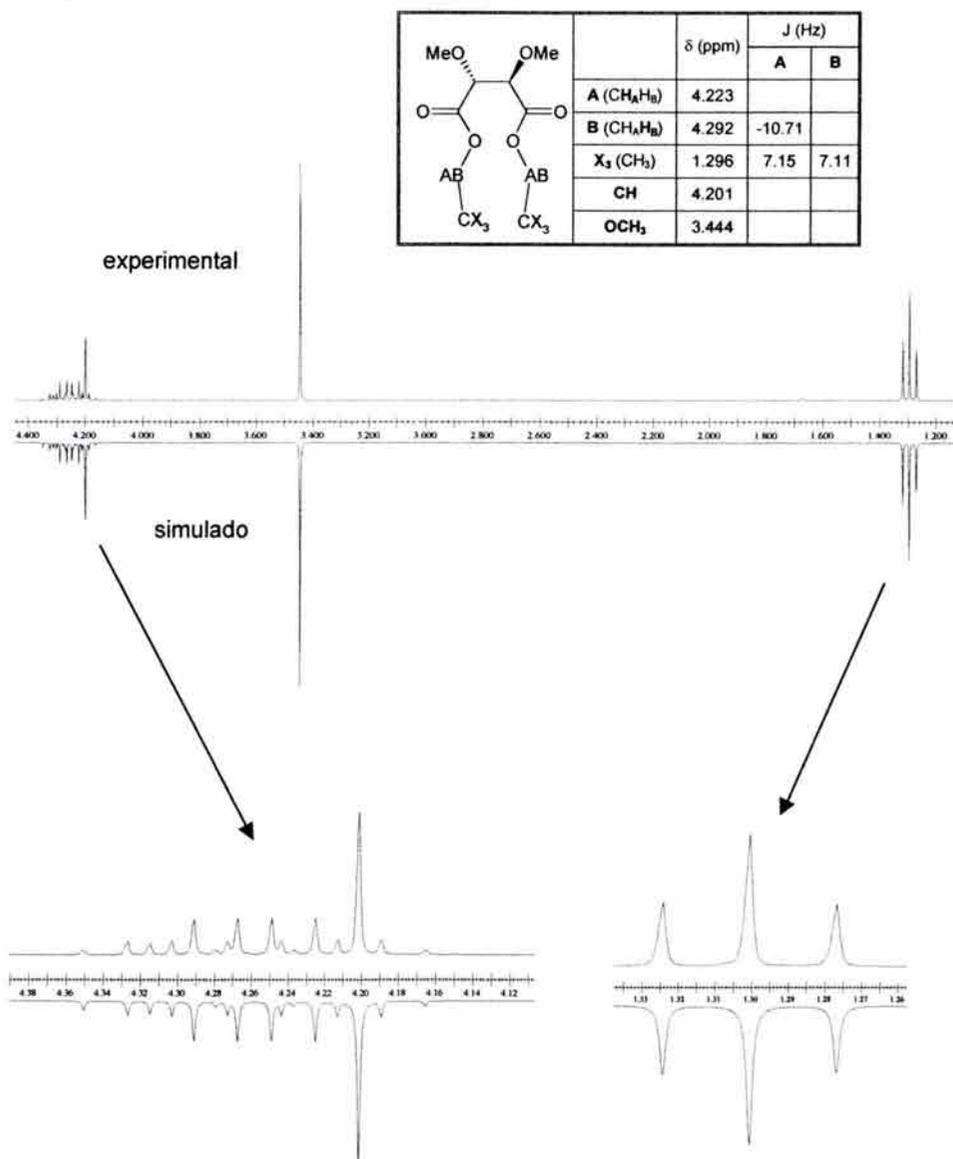
\*t = tiempo (min).

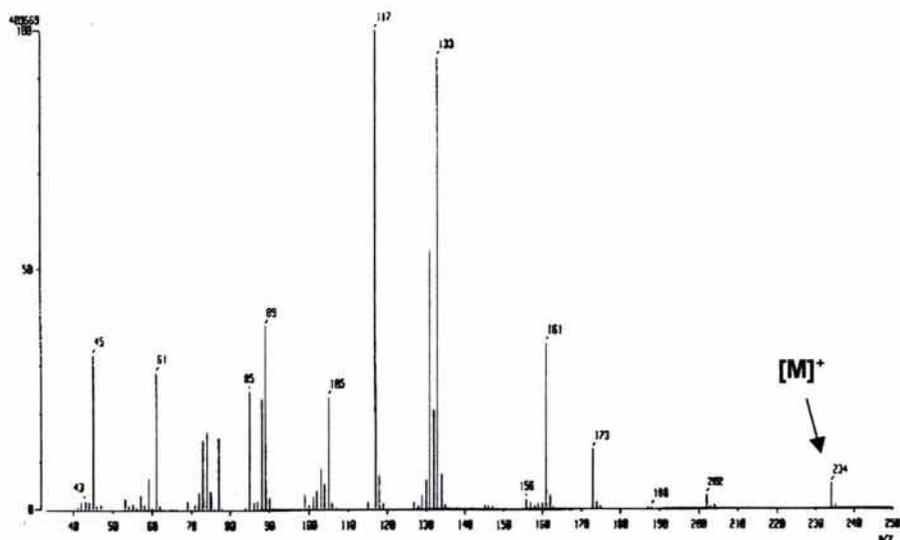
## APÉNDICE

**(2R,3R)-2,3-dimetoxi-1,4-succinato de dietilo [3]**

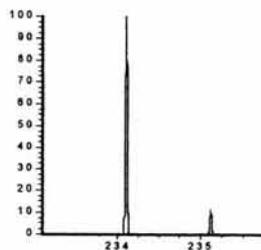
Espectro de IR

**(2R,3R)-2,3-dimetoxi-1,4-succinato de dietilo [3]**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.502 MHz)

**(2R,3R)-2,3-dimetoxi-1,4-succinato de dietilo [3]**Espectro experimental de RMN de  $^1\text{H}$  (299.7 MHz) y simulado

**(2R,3R)-2,3-dimetoxi-1,4-succinato de dietilo [3]**Espectro de masas (GC/EI<sup>+</sup>)**(2R,3R)-2,3-dimetoxi-1,4-succinato de dietilo [3]**Patrón isotópico experimental y teórico del ion molecular: 234 [M]<sup>+</sup> (GC/EI<sup>+</sup>, m/z)

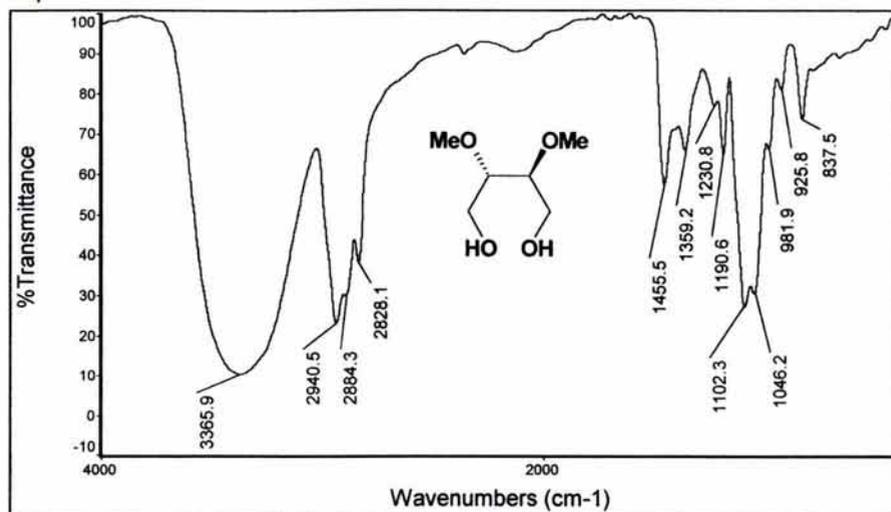
experimental



teórico

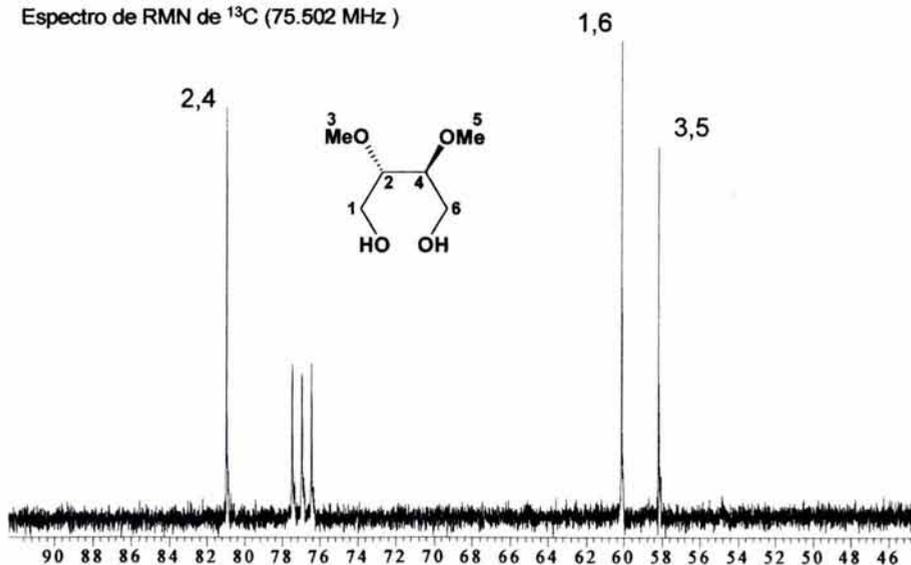
**(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [1]**

Espectro de IR



**(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [1]**

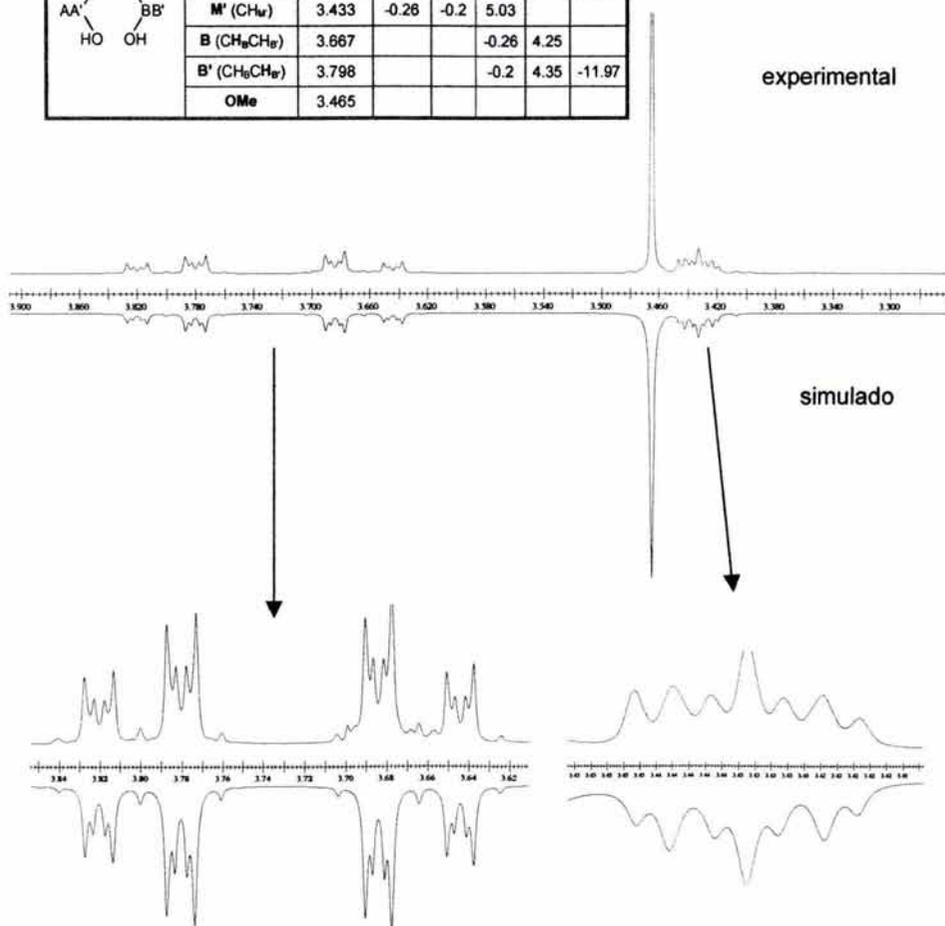
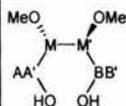
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.502 MHz)



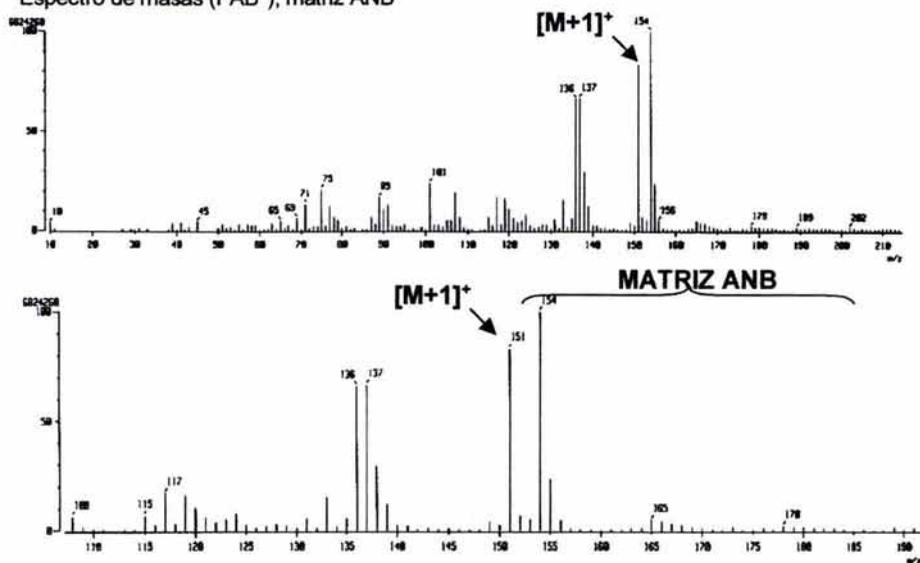
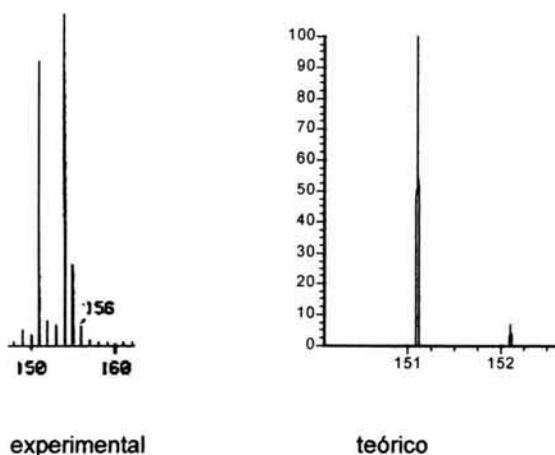
**(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [1]**

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H experimental ((299.7 MHz) y simulado (3.9 ppm -3.3 ppm)<sup>1</sup>

	δ (ppm)	J (Hz)				
		A	A'	M	M'	B
A (CH <sub>2</sub> H <sub>a</sub> )	3.667					
A' (CH <sub>2</sub> H <sub>a</sub> )	3.797	-11.97				
M (CH <sub>2</sub> )	3.433	4.25	4.35			
M' (CH <sub>2</sub> )	3.433	-0.26	-0.2	5.03		
B (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	3.667			-0.26	4.25	
B' (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	3.798			-0.2	4.35	-11.97
OMe	3.465					

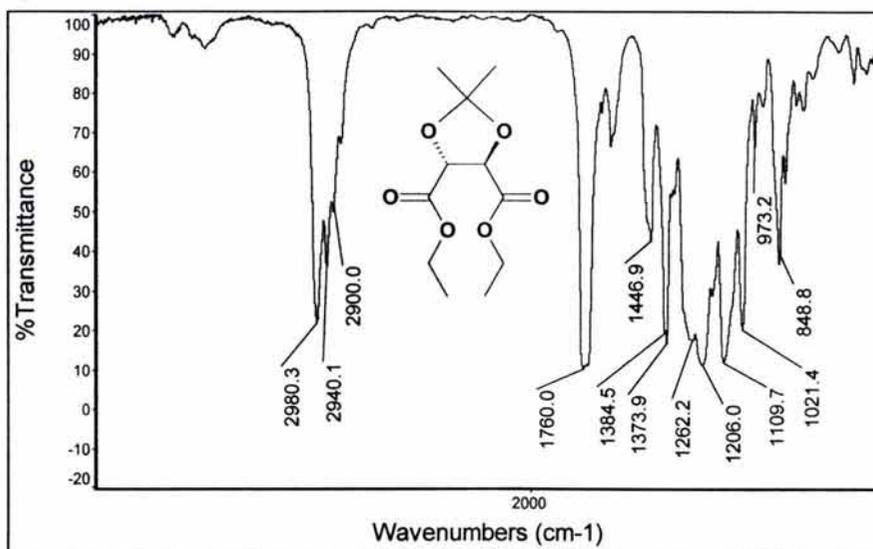


<sup>1</sup>No se realizó la simulación de la señal correspondiente a los grupos hidroxilo, la cual es un singlete ancho que aparece en 3.024 ppm

**(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [1]**Espectro de masas (FAB<sup>+</sup>), matriz ANB**(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-butanodiol [1]**Patrón isotópico experimental y teórico del ion: 151 [M+1]<sup>+</sup>. (FAB<sup>+</sup>, m/z)<sup>‡</sup><sup>‡</sup> Es común que en esta técnica de ionización (FAB<sup>+</sup>) se obtenga el ion molecular con una unidad de masa más o menos

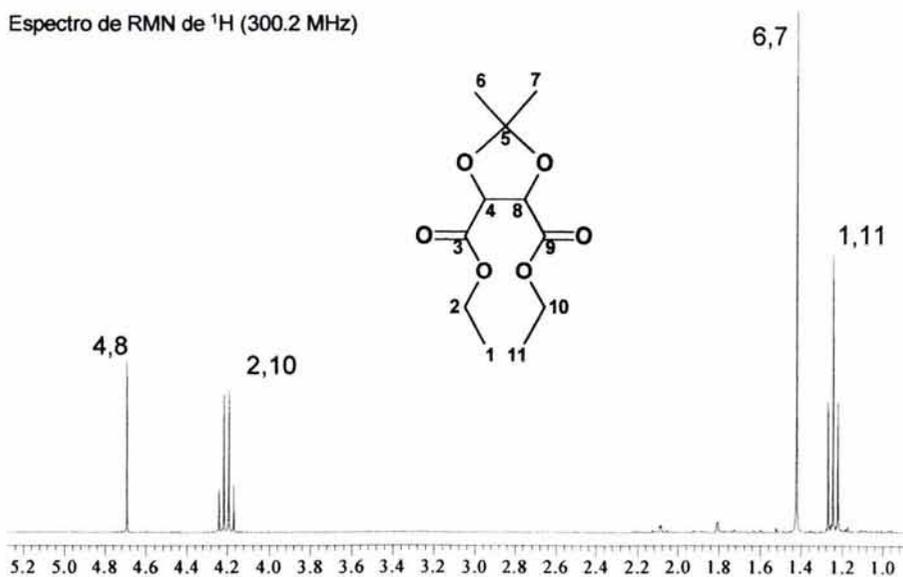
**(2R,3R)-2,3-O-isopropilidén-tartrato de dietilo [4]**

Espectro de IR



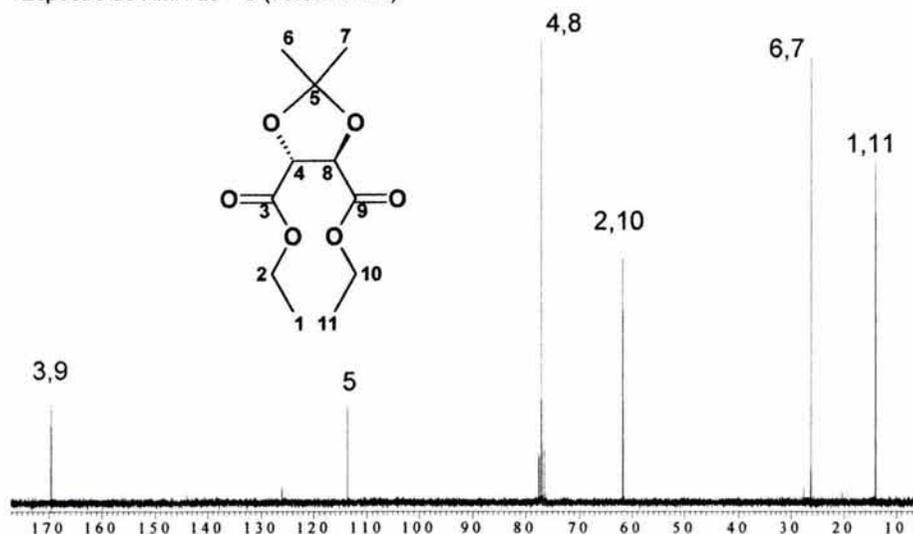
**(2R,3R)-2,3-O-isopropilidén-tartrato de dietilo [4]**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300.2 MHz)



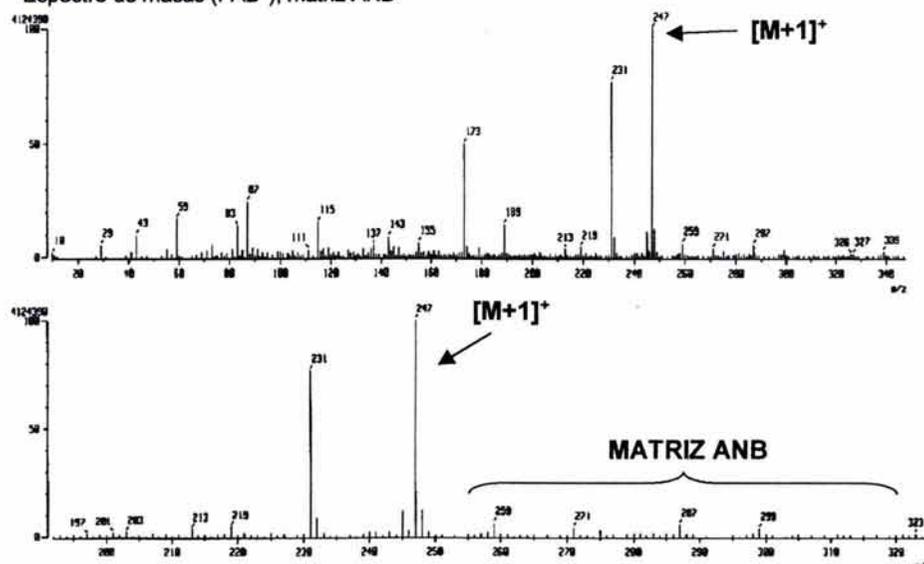
**(2R,3R)-2,3-O-isopropilidén-tartrato de dietilo [4]**

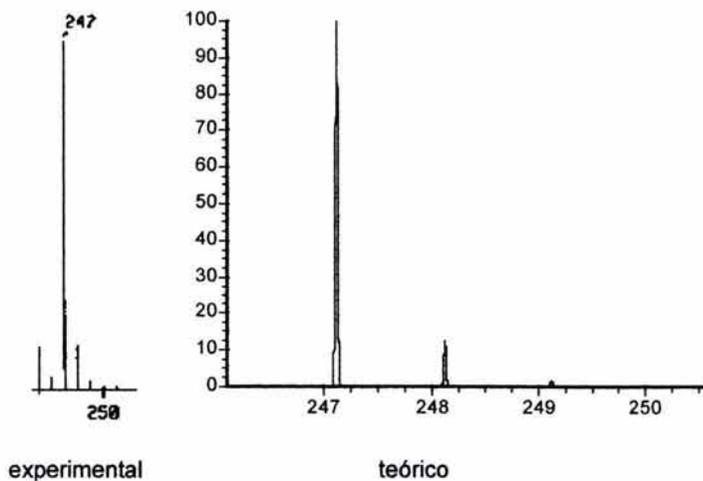
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.502 MHz)



**(2R,3R)-2,3-O-isopropilidén-tartrato de dietilo [4]**

Espectro de masas (FAB $^+$ ), matriz ANB

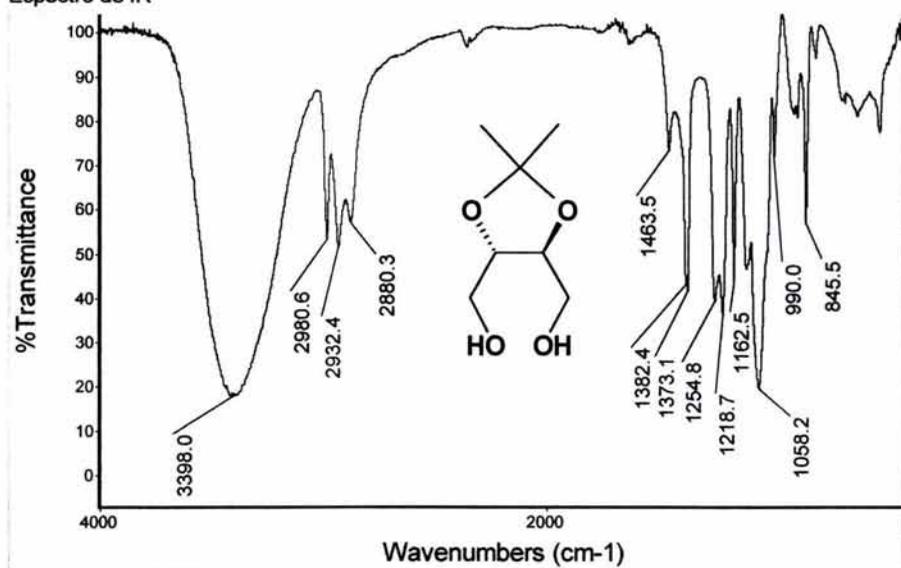


**(2R,3R)-2,3-O-isopropilidén-tartrato de dietilo [4]**Patrón isotópico experimental y teórico del ion: 247 [M+1]<sup>+</sup>. (FAB<sup>+</sup>, m/z)<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Es común que en esta técnica de ionización (FAB<sup>+</sup>) se obtenga el ion molecular con una unidad de masa más o menos

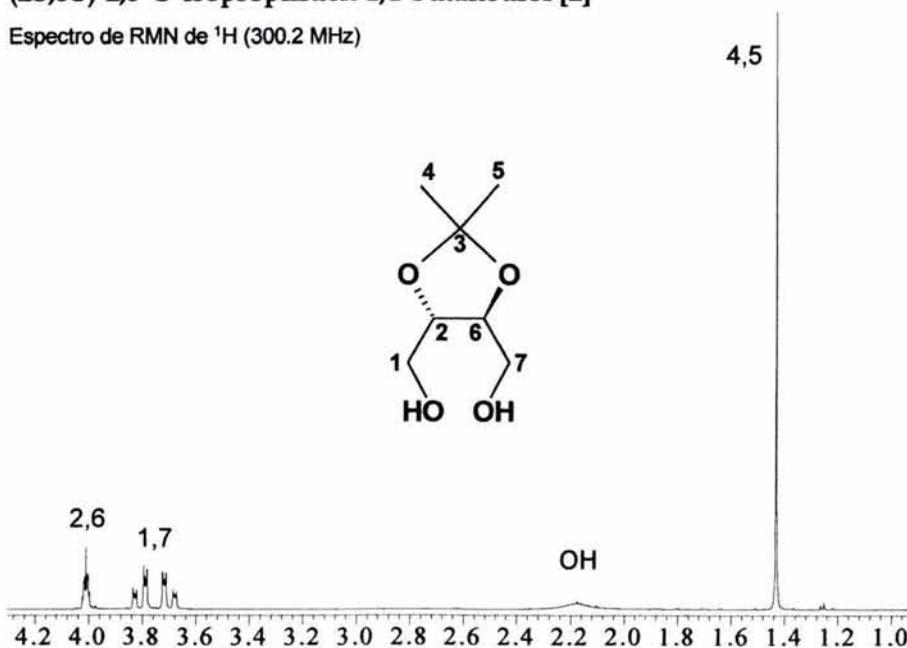
**(2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [2]**

Espectro de IR



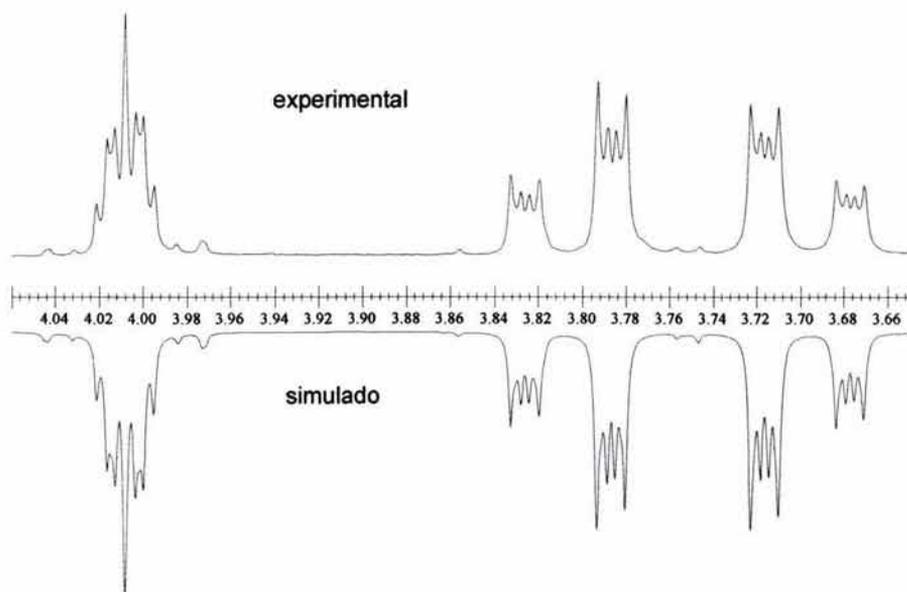
**(2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [2]**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300.2 MHz)



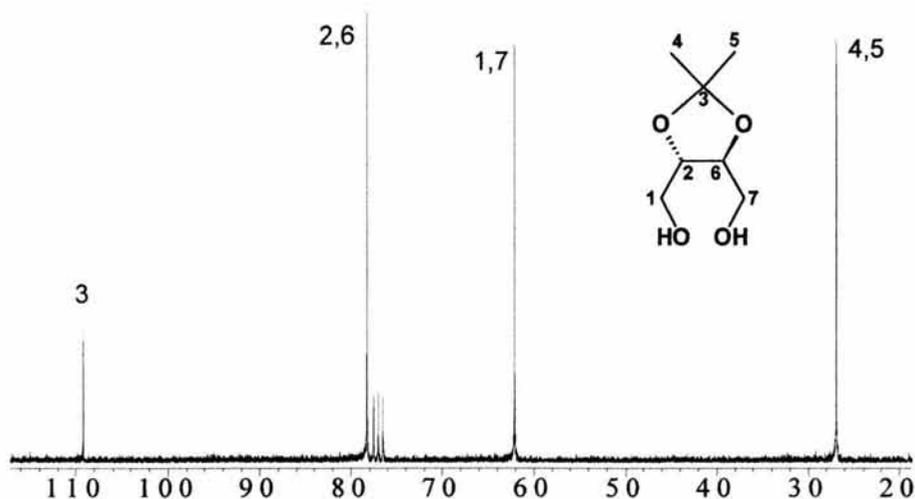
**(2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [2]**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  experimental y simulado (4.05 ppm -3.65 ppm)<sup>2</sup>

	$\delta$ (ppm)	J (Hz)				
		A	A'	M	M'	B
<b>A</b> ( $\text{CH}_\alpha\text{H}_\alpha$ )	3.701					
<b>A'</b> ( $\text{CH}_\alpha\text{H}_\alpha$ )	3.803	-11.73				
<b>M</b> ( $\text{CH}_\omega$ )	4.008	4.24	4.13			
<b>M'</b> ( $\text{CH}_\omega$ )	4.008	-0.44	-0.19	8.61		
<b>B</b> ( $\text{CH}_\beta\text{CH}_\beta$ )	3.701			-0.44	4.24	
<b>B'</b> ( $\text{CH}_\beta\text{CH}_\beta$ )	3.803			-0.19	4.13	-11.73

<sup>2</sup>La señal de los grupos hidroxilo y de los metilos en el acetal se omite

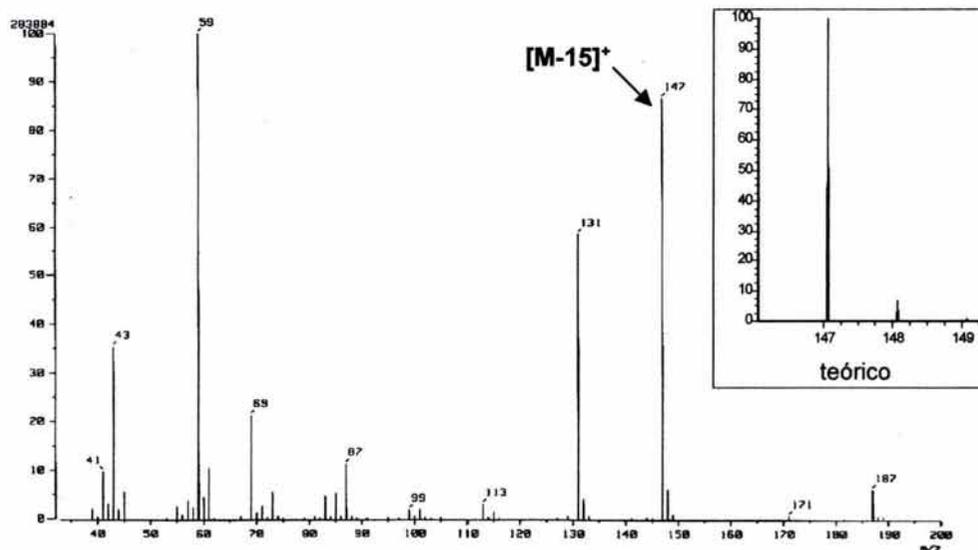
**(2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [2]**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz)



**(2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-butanodiol [2]**

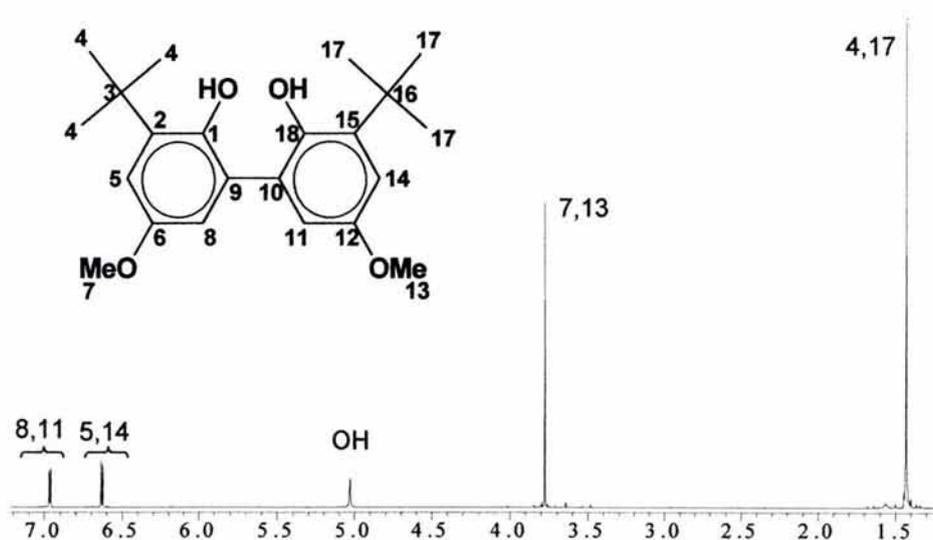
Espectro de masas (EI+) y patrón isotópico teórico del ion 147  $[\text{M}-15]^+$  (en recuadro)<sup>a</sup>



<sup>a</sup> No se pudo obtener el ion molecular integro

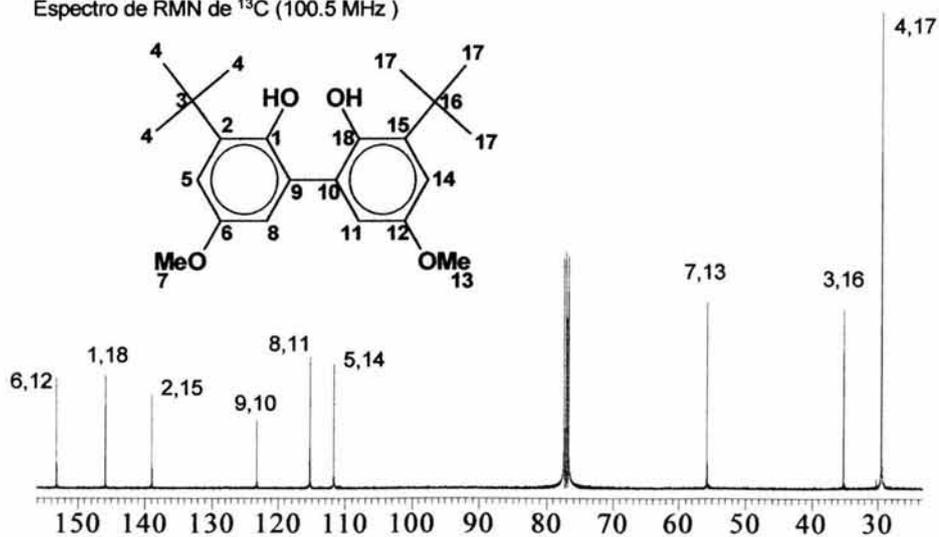
**6,6'-di-ter-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bis(fenol) [a]**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300.2 MHz)



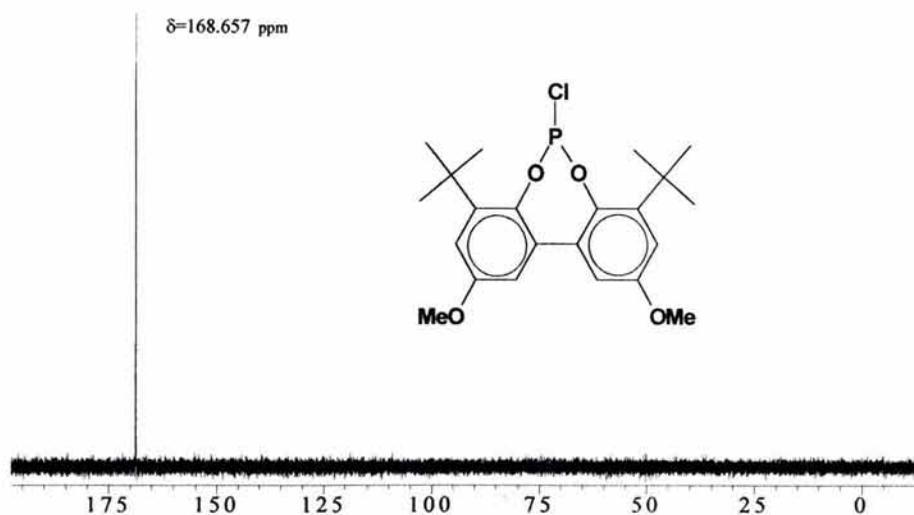
**6,6'-di-ter-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bis(fenol) [a]**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.5 MHz)



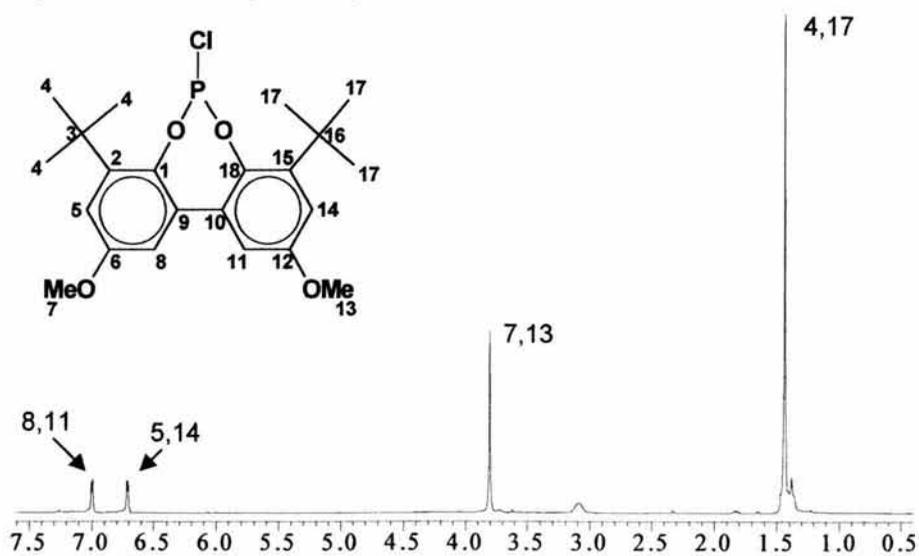
### Cloruro de 6,6'-di-ter-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bis(fenil)fosfito [c]

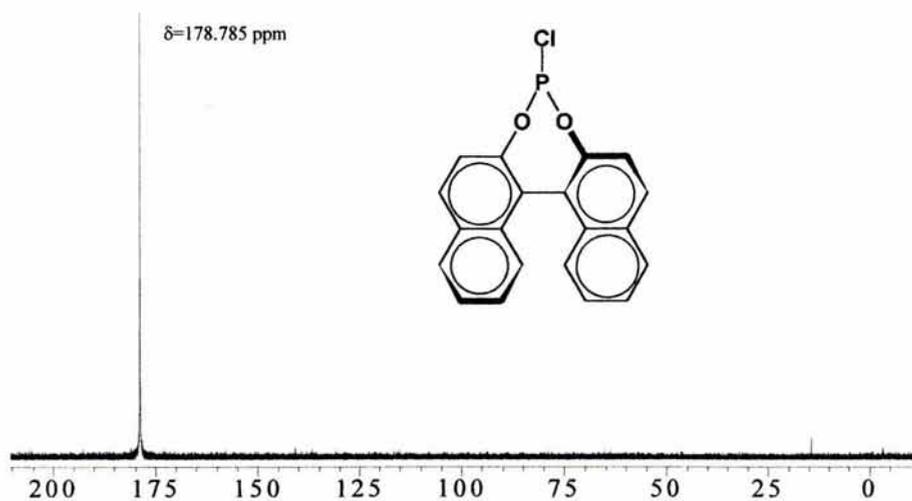
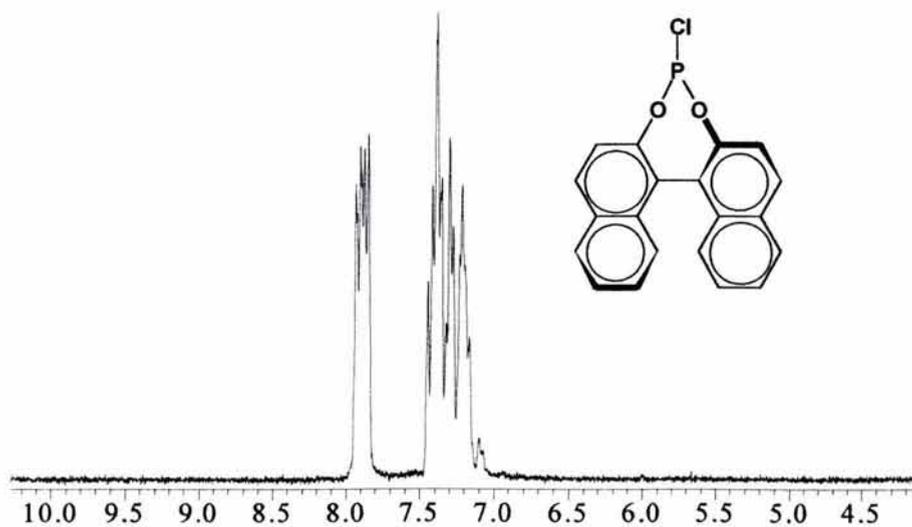
Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.32 MHz)



### Cloruro de 6,6'-di-ter-butil-4,4'-dimetoxi-2,2'-bis(fenil)fosfito [c]

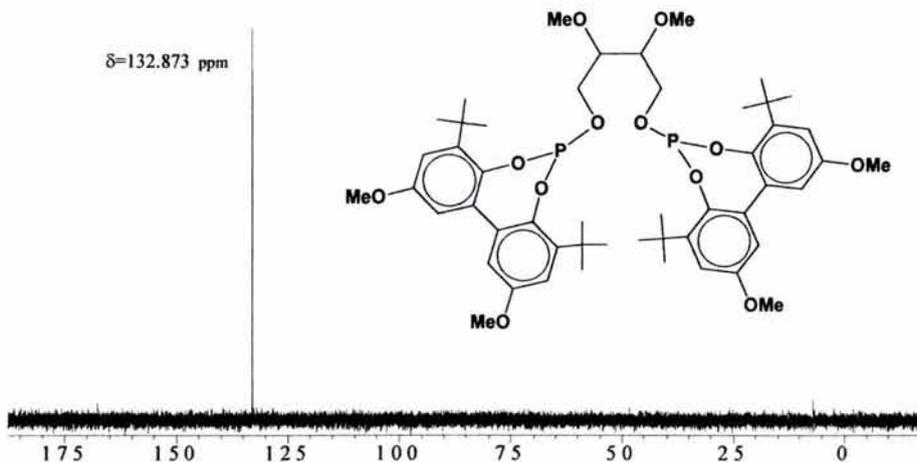
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (299.7 MHz)



**Cloruro de (S)-2,2'-binaftilfosfito [d]**Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.32 MHz)**Cloruro de (S)-2,2'-binaftilfosfito [d]**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (299.7 MHz)

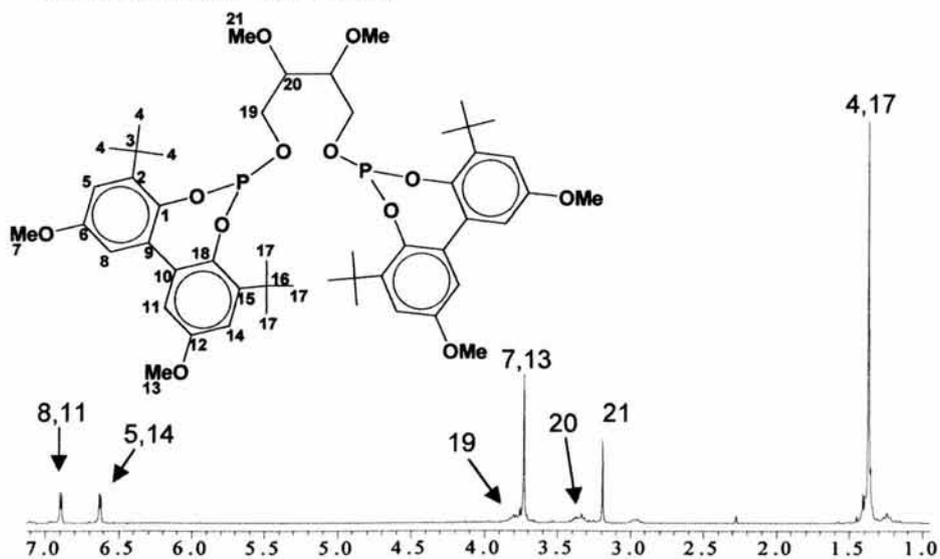
**(2*S*,3*S*)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[(3,3'-di-ter-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [1a]**

Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.32 MHz)

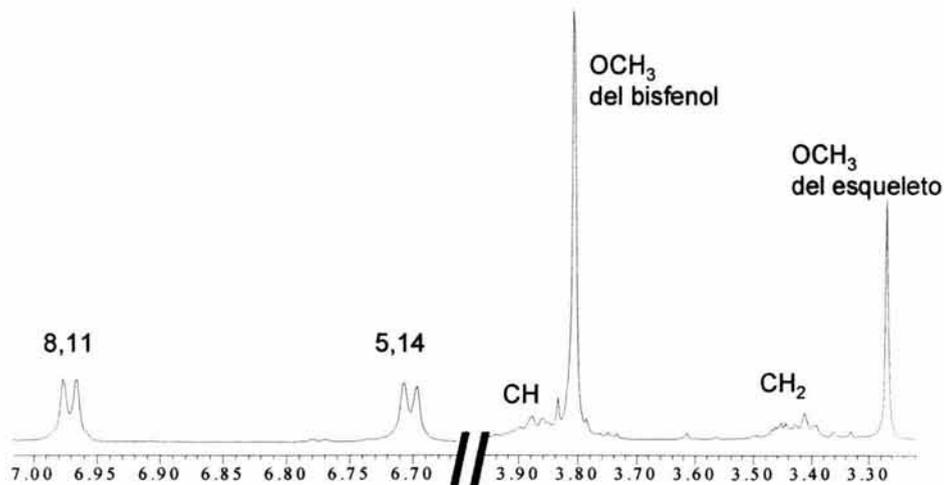


**(2*S*,3*S*)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[(3,3'-di-ter-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [1a]**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (299.7 MHz)

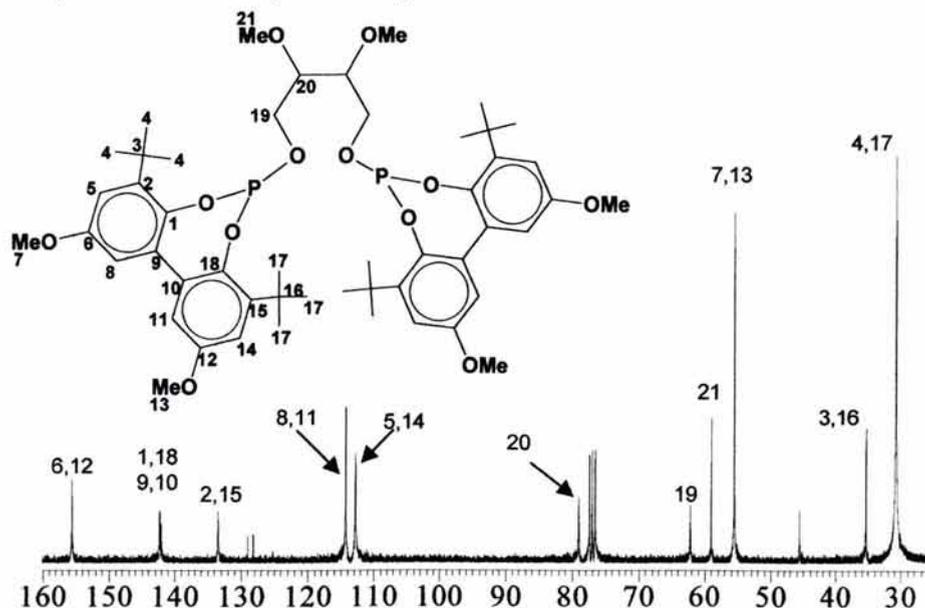


Ampliación de la zona aromática y alquílica

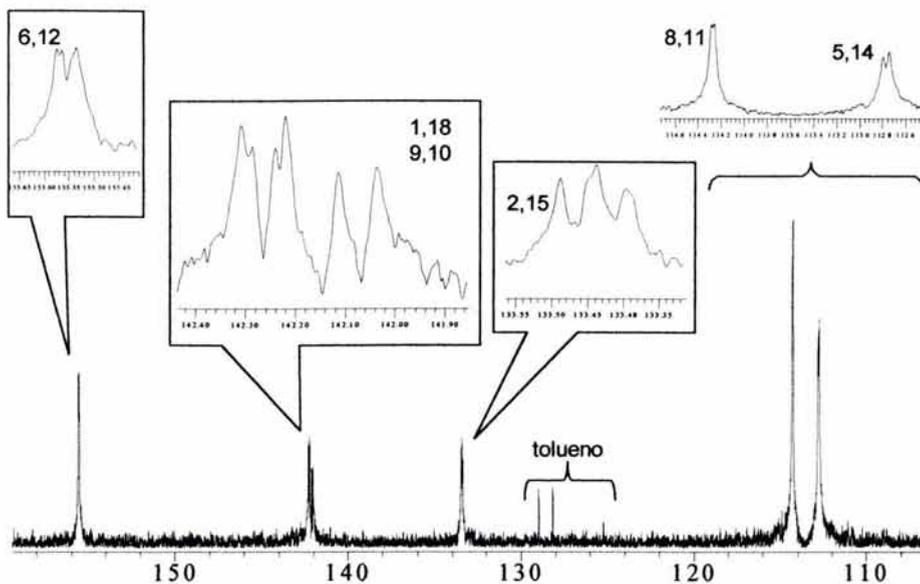


**(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[(3,3'-di-ter-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [1a]**

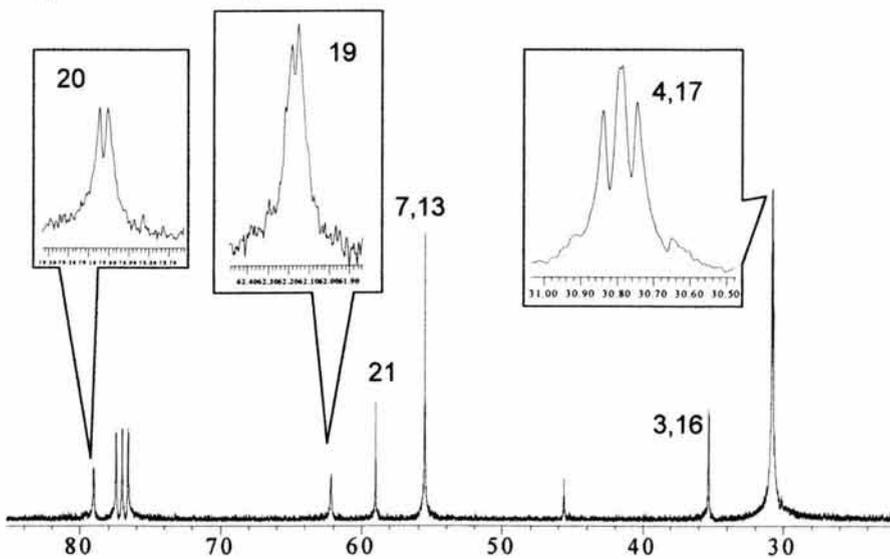
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75.366 MHz)



Ampliación de la zona aromática

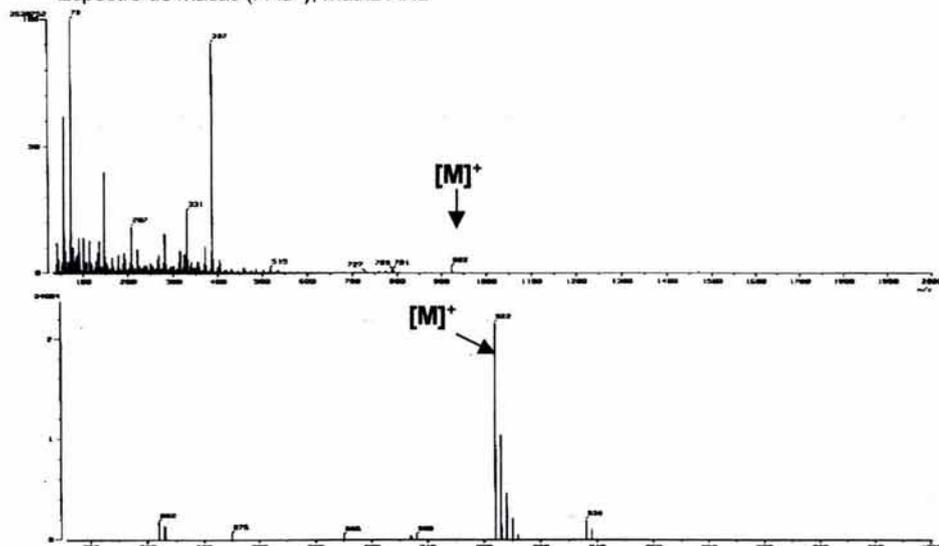


Ampliación de la zona alifática



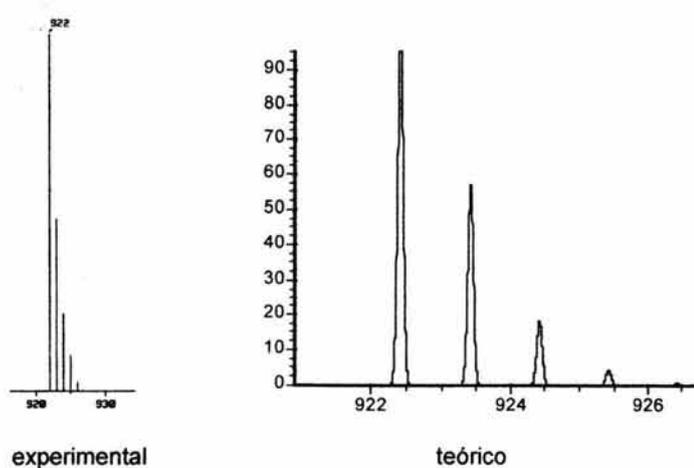
(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[(3,3'-di-ter-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [1a]

Espectro de masas (FAB<sup>+</sup>), matriz ANB



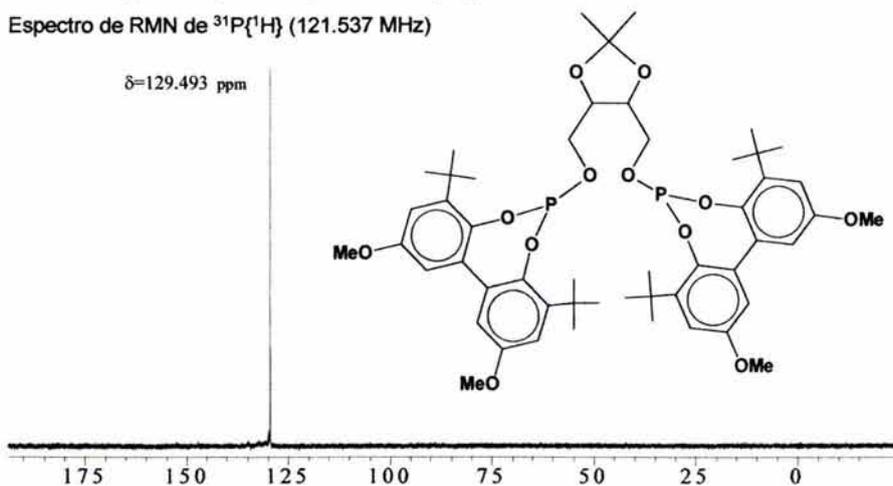
(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[(3,3'-di-ter-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [1a]

Patrón isotópico experimental y teórico del ion molecular: 922 [M]<sup>+</sup>. (FAB<sup>+</sup>; m/z)



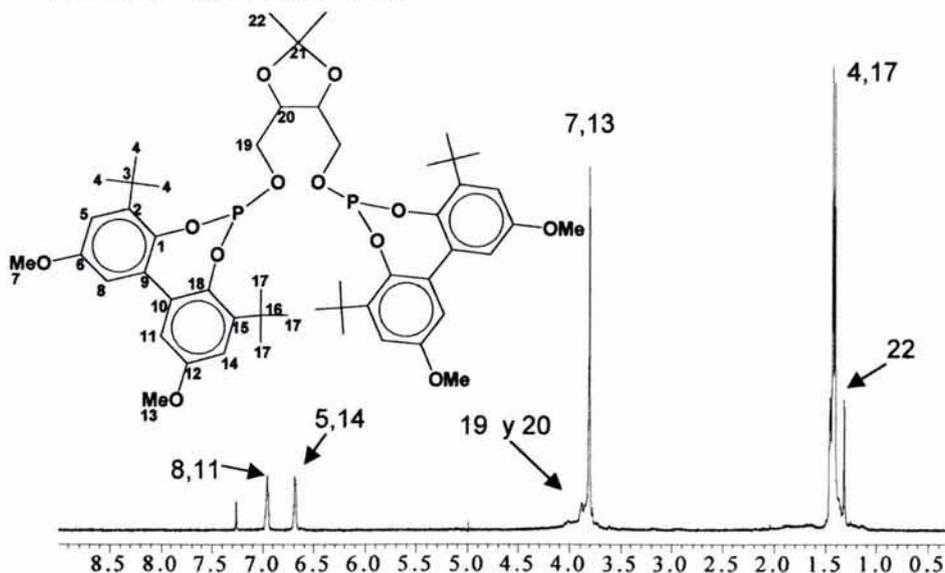
**(2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[(3,3'-di-ter-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [2a]**

Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.537 MHz)

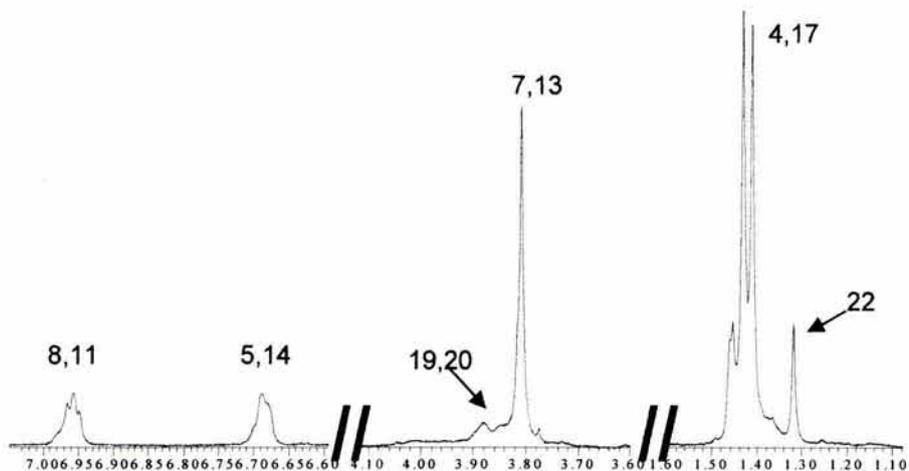


**(2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[(3,3'-di-ter-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [2a]**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (299.7 MHz)

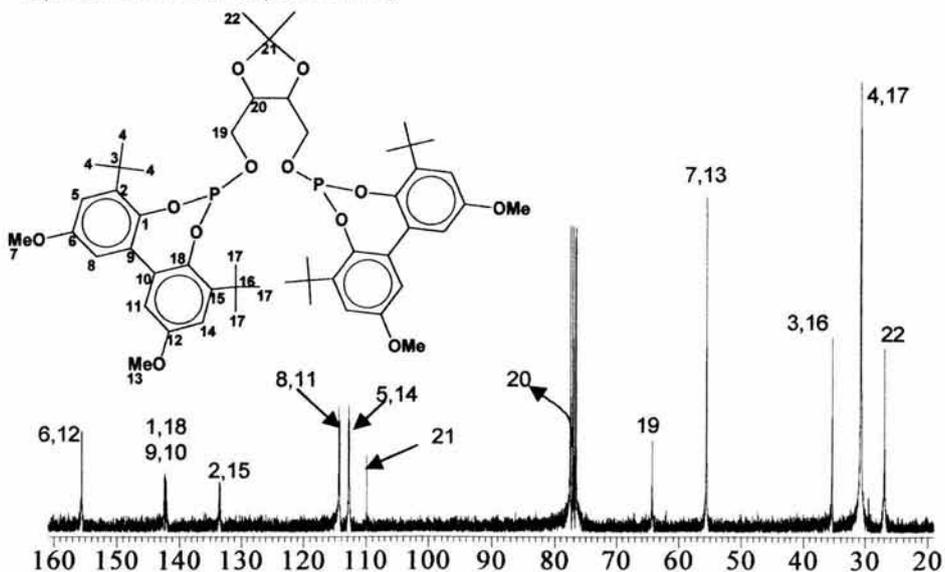


Ampliación de la zona aromática y alquílica

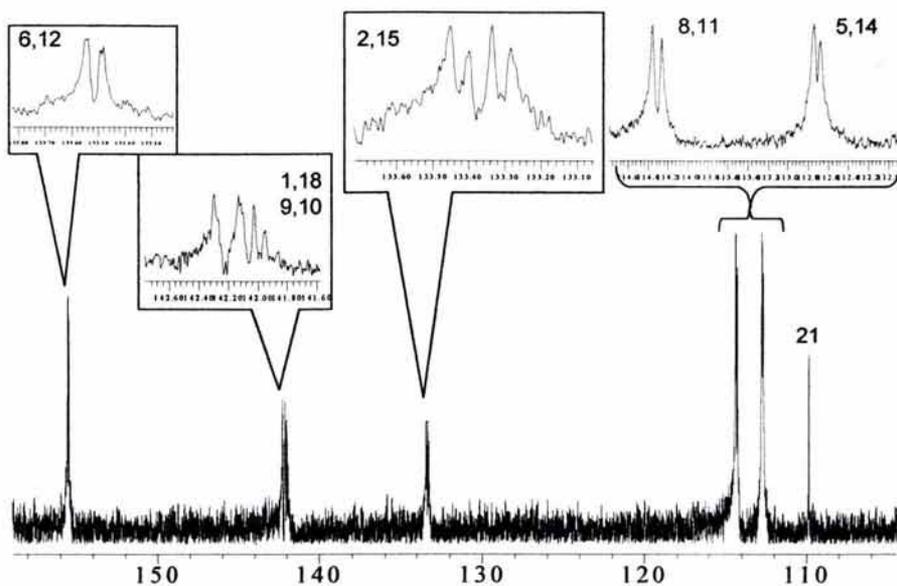


**(2*S*,3*S*)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[(3,3'-di-ter-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [2a]**

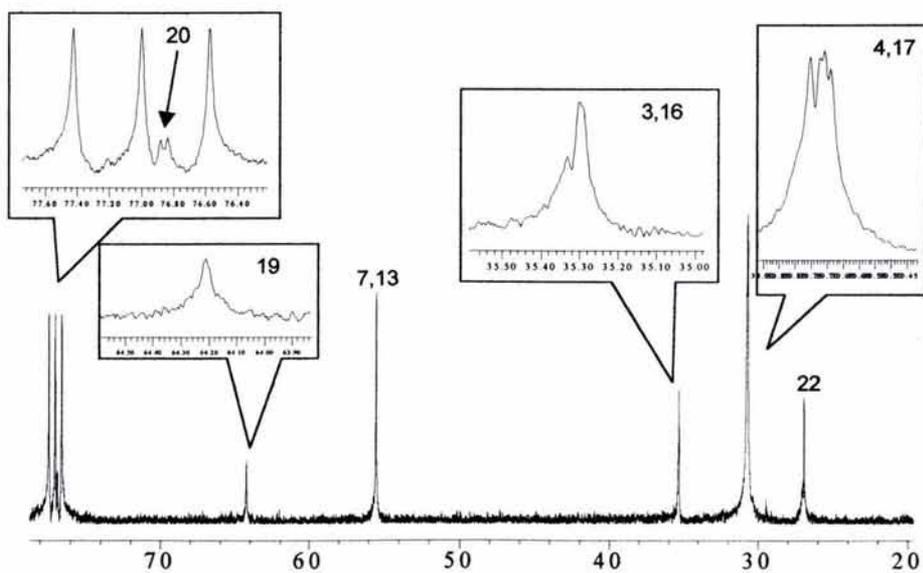
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75.366 MHz)



Ampliación de la zona aromática

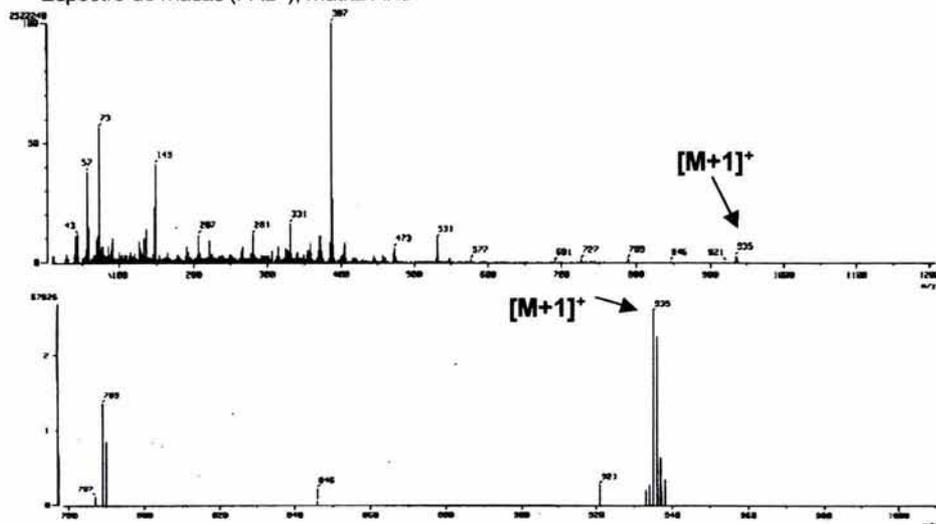


Ampliación de la zona alquílica



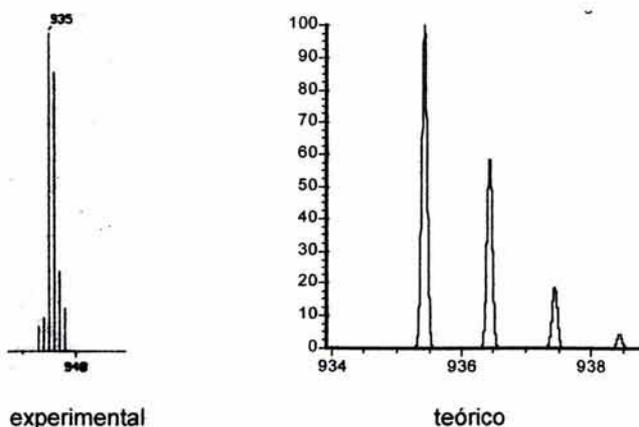
**(2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[(3,3'-di-ter-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [2a]**

Espectro de masas (FAB<sup>+</sup>), matriz ANB

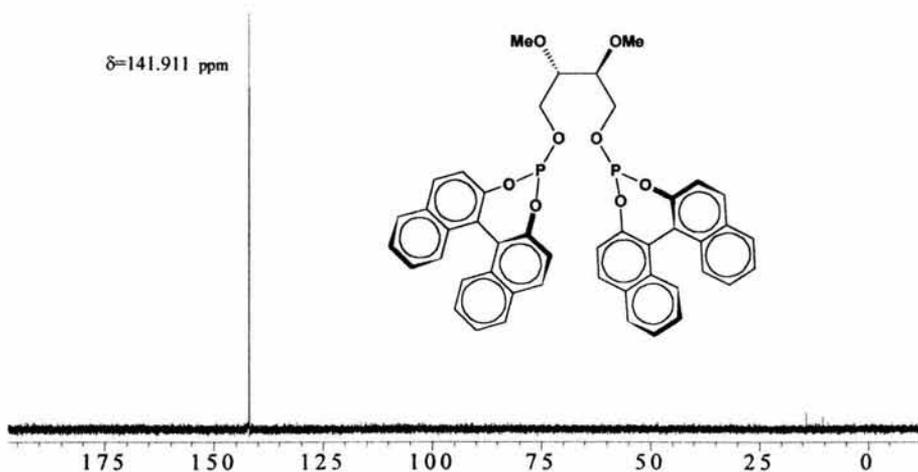
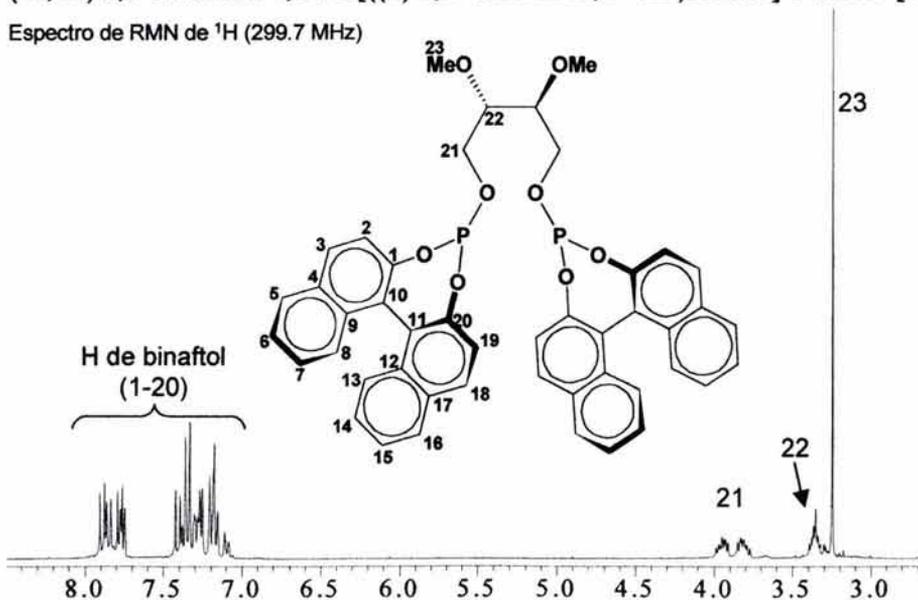


**(2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[(3,3'-di-ter-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bisfenil-2,2'-diil)fosfito]-butano [2a]**

Patrón isotópico experimental y teórico del ion: 935 [M+1]<sup>+</sup>. (FAB<sup>+</sup>; m/z)<sup>ε</sup>

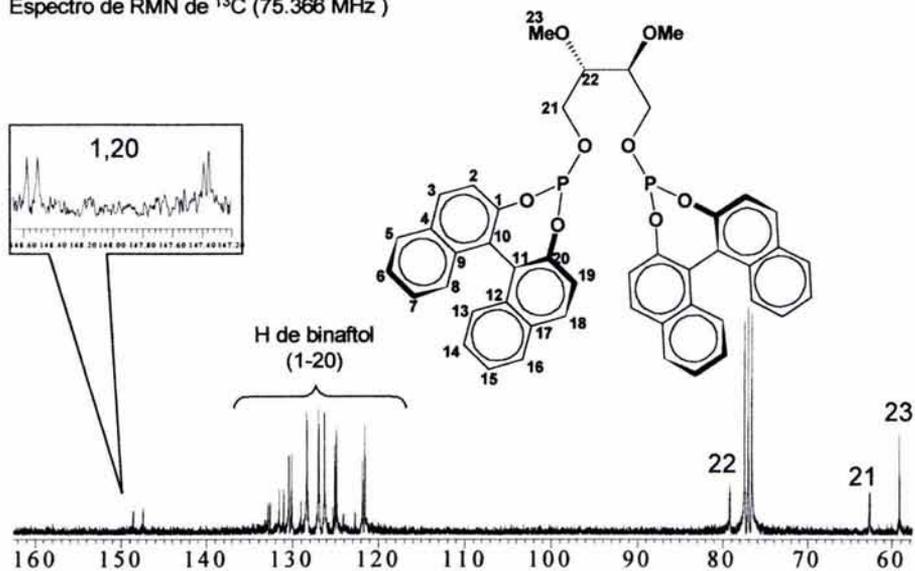


<sup>ε</sup> Es común que en esta técnica de ionización (FAB<sup>+</sup>) se obtenga el ion molecular con una unidad de masa más o menos

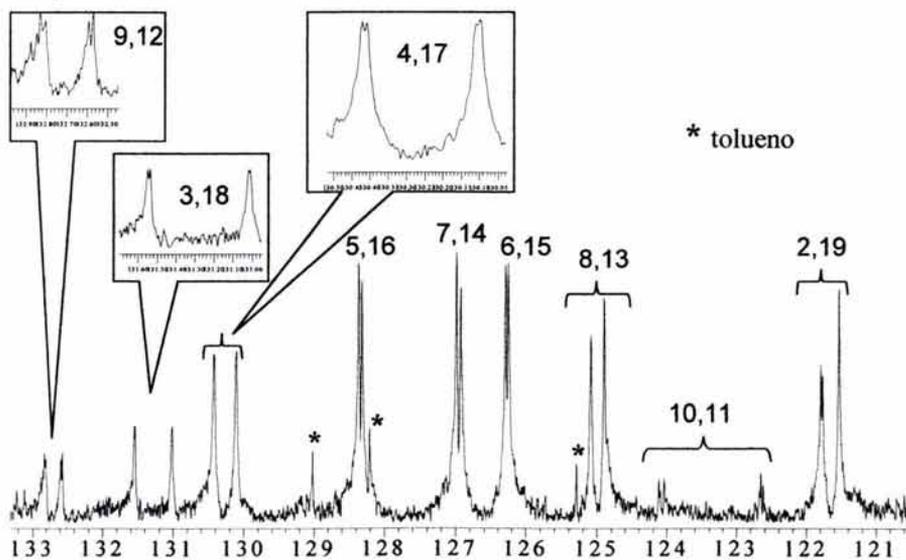
**(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-bis(((S)-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito)-butano [1b]**Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.32 MHz)**(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-bis(((S)-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito)-butano [1b]**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (299.7 MHz)

(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-bis(((S)-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito)-butano [1b]

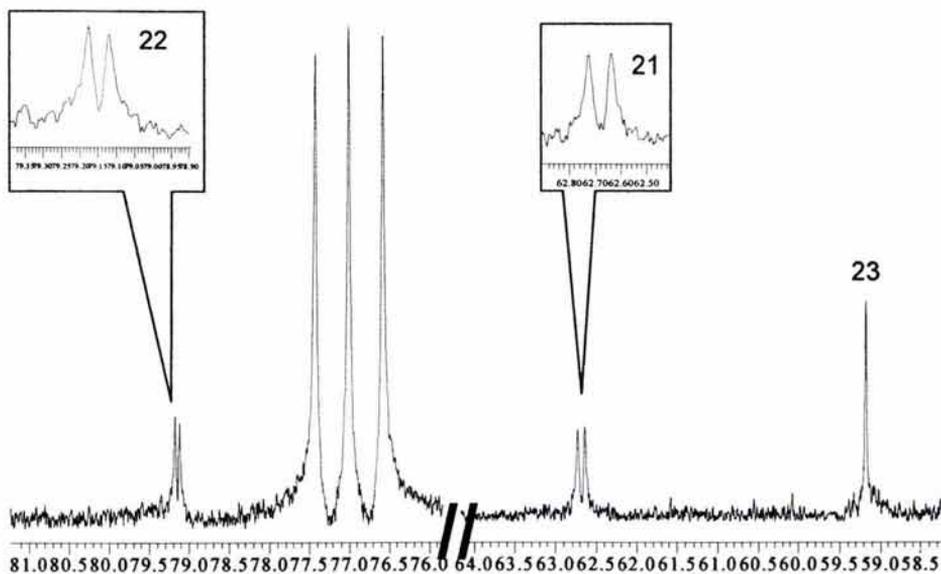
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.366 MHz)



Ampliación de la zona aromática

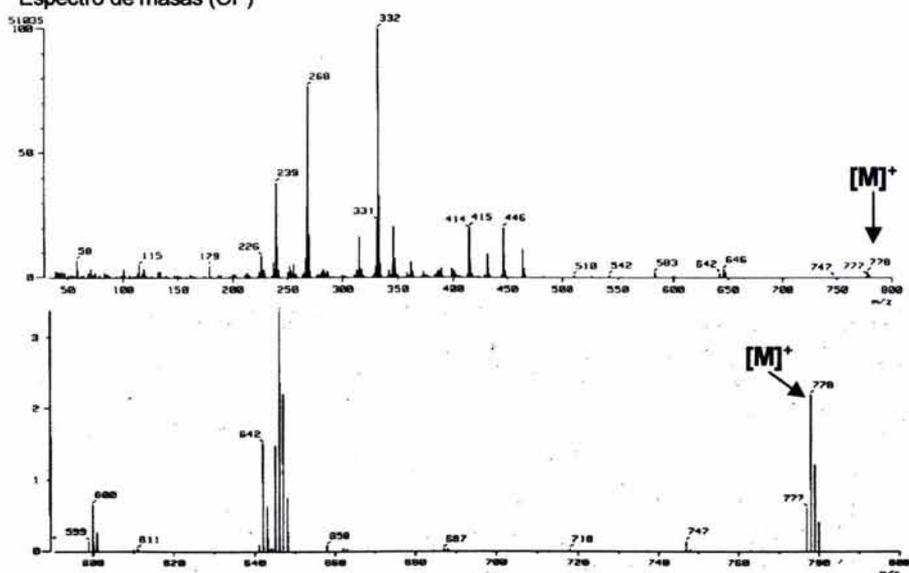


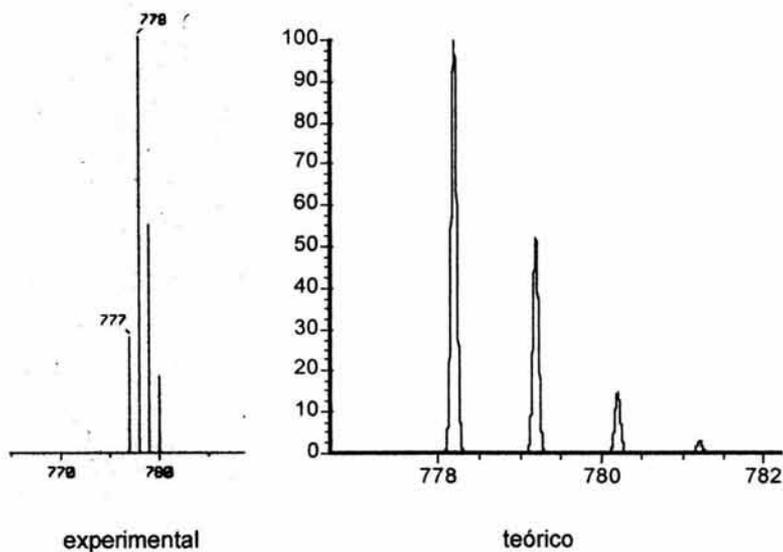
Ampliación de la zona alquílica



(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-bis(((S)-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito)-butano [1b]

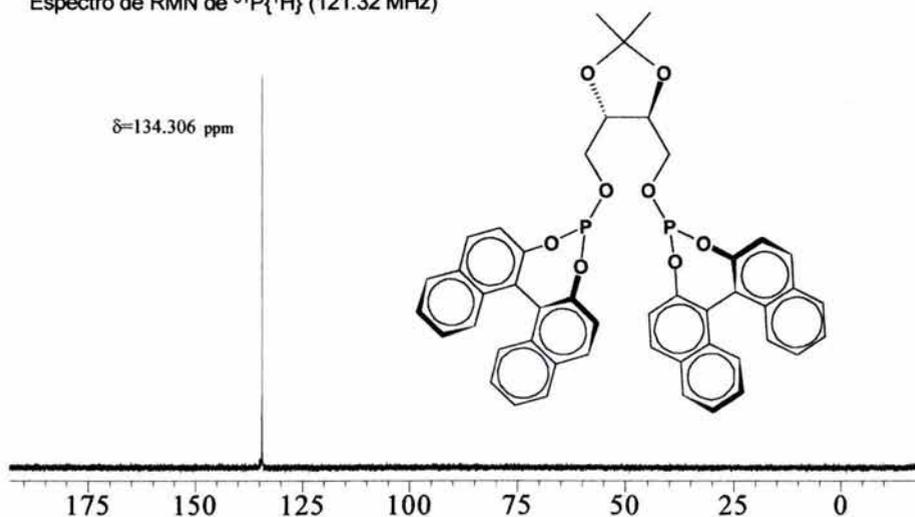
Espectro de masas (CI<sup>+</sup>)



**(2S,3S)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[*(S)*-1,1'-binaftil-2,2'-diil]fosfito]-butano [1b]**Patrón isotópico experimental y teórico del ion molecular: 778 [M]<sup>+</sup>. (Cl<sup>+</sup>, m/z)

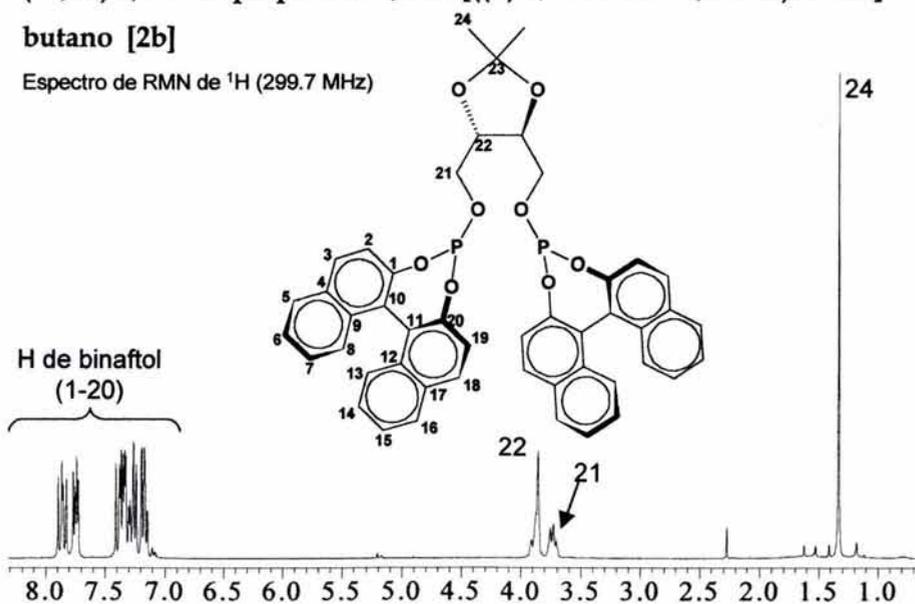
**(2*S*,3*S*)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[*(S)*-1,1'-binaftil-2,2'-diil]fosfito]-butano [2b]**

Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.32 MHz)



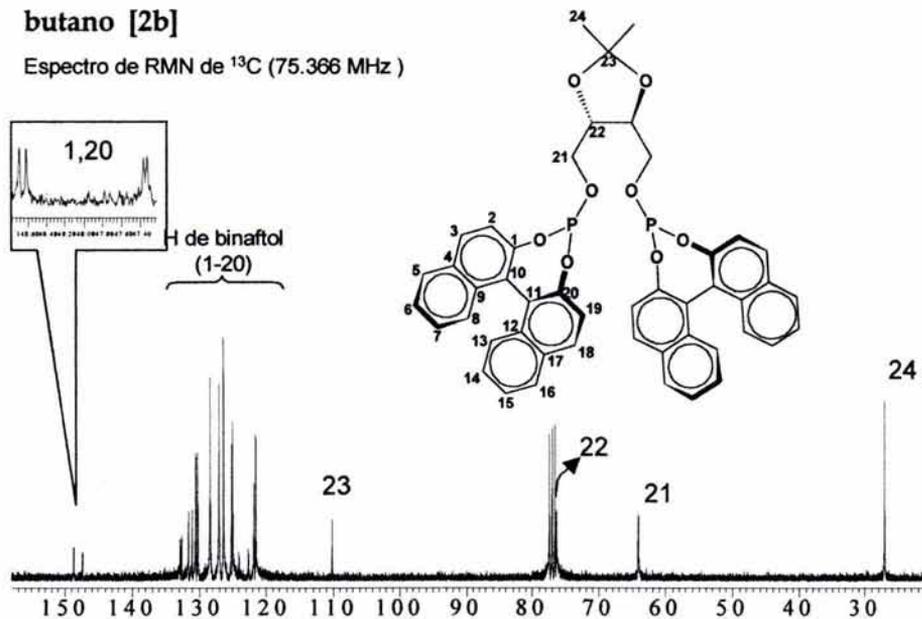
**(2*S*,3*S*)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[*(S)*-1,1'-binaftil-2,2'-diil]fosfito]-butano [2b]**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (299.7 MHz)

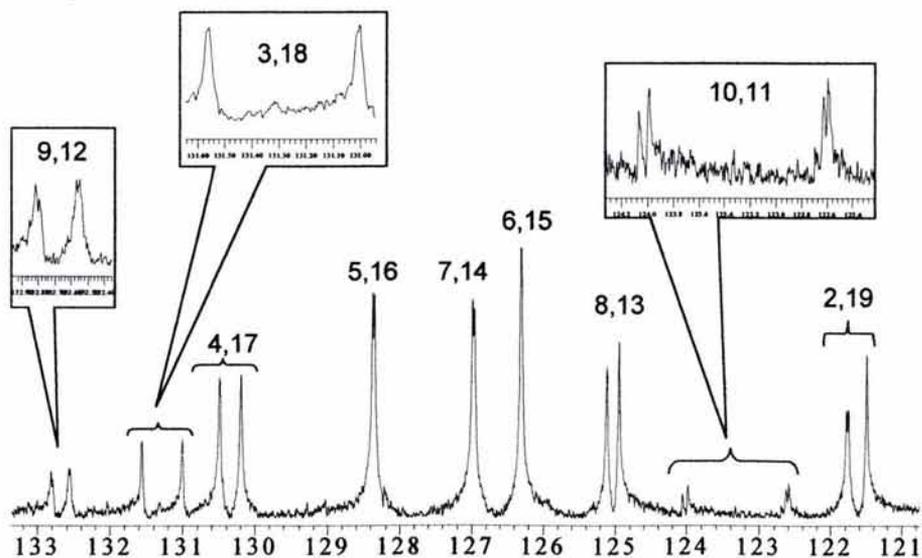


**(2*S*,3*S*)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[*(S)*-1,1'-binaftil-2,2'-diil]fosfito]-  
butano [2b]**

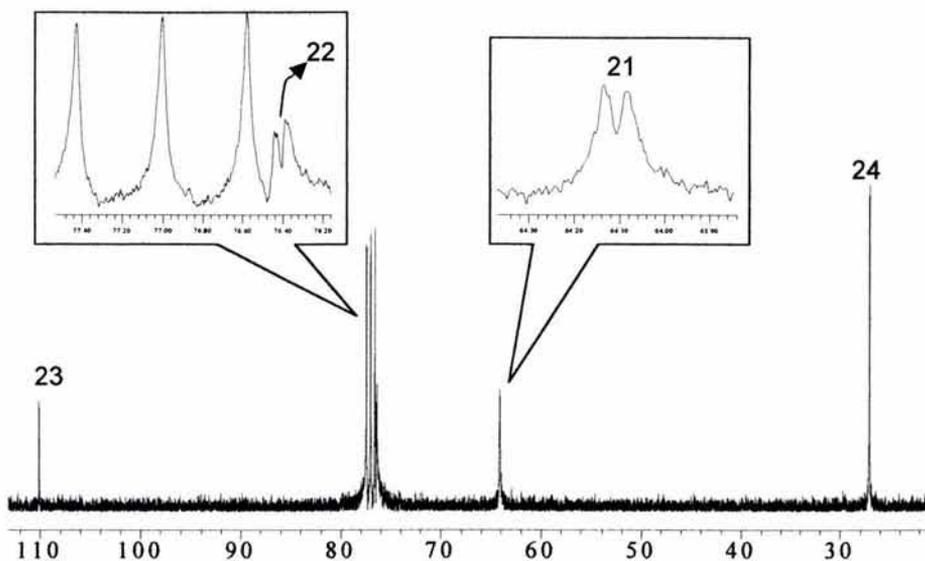
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.366 MHz)



Ampliación de la zona aromática

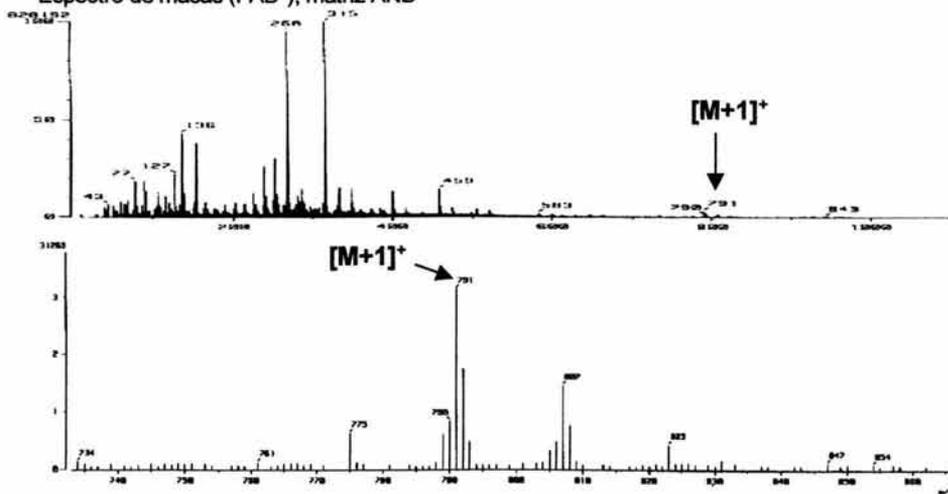


Ampliación de la zona alquílica



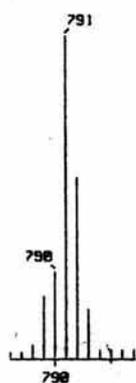
**(2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[*((S)*-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito]-butano [2b]**

Espectro de masas (FAB<sup>+</sup>), matriz ANB

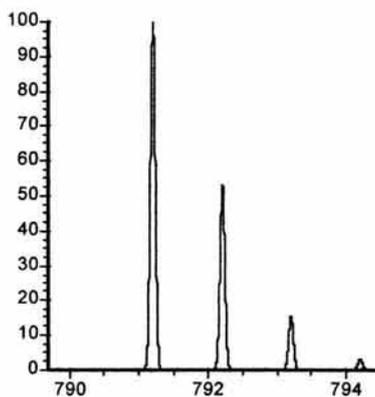


**(2S,3S)-2,3-O-isopropilidén-1,4-bis[*((S)*-1,1'-binaftil-2,2'-diil)fosfito]-  
butano [2b]**

Patrón isotópico experimental y teórico del ion 791 [M+1]<sup>+</sup>. (FAB<sup>+</sup>, m/z)<sup>\*</sup>



experimental



teórico

<sup>\*</sup>Es común que en esta técnica de ionización (FAB<sup>+</sup>) se obtenga el ion molecular con una unidad de masa más o menos