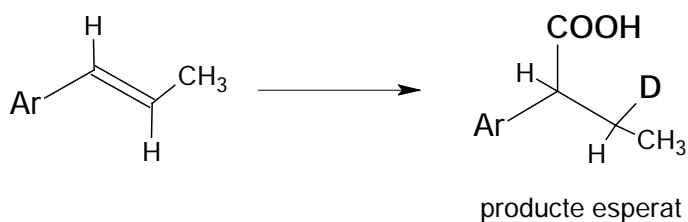


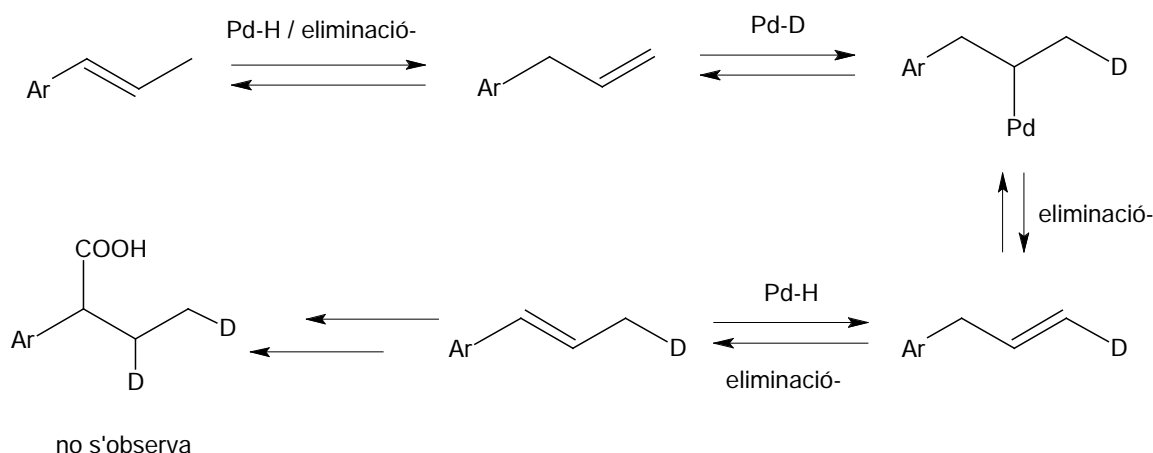
### 3.3.2 Deuteriocarboxilació de *trans*-propenilarens.

L'estudi d'hidrocarboxilació catalítica d'aquestes olefines disubstituídes asimètriques, que constitueixen el segon grup de l'Esquema 3.37, ha demostrat que dels dos possibles isòmers ramificats de l'àcid carboxílic que és possible obtenir, s'obté selectivament el 2-arilbutanoic. Partint d'aquest punt, es pot preveure que la reacció de deuteriocarboxilació es comportarà de la mateixa manera i, per tant, el producte esperat és el que es mostra a l'Esquema 3.43.



Esquema 3.43: Reacció de deuteriocarboxilació de *trans*-propenilarens.

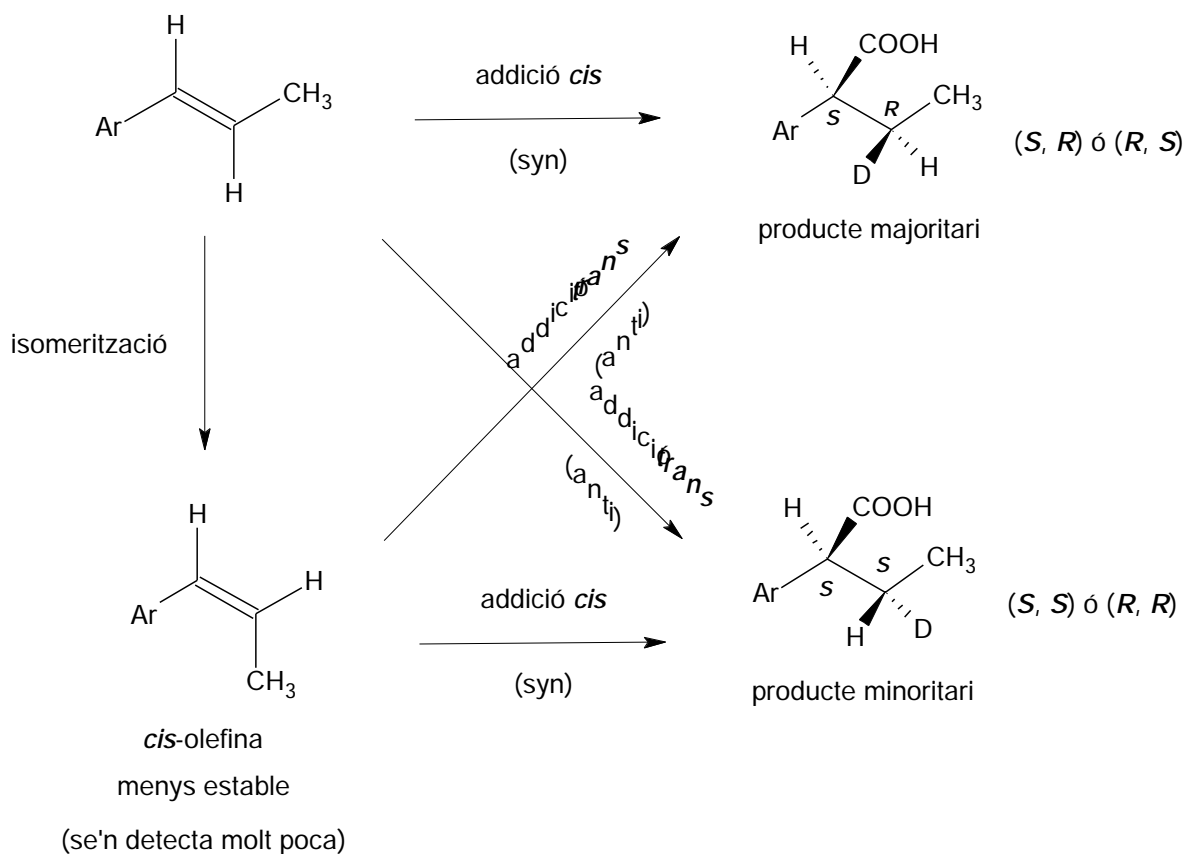
Les característiques estructurals d'aquest tipus d'olefines permetran, en primer lloc, determinar el mode d'addició *syn* o *anti* sobre el carboni doncs els hidrògens del metilè són fortament diastereotòpics. Al mateix temps, també es pot determinar si hi ha incorporació de deuteri a les posicions i . La incorporació al metil es podria produir, per exemple, *via* isomerització de l'olefina, com es mostra a l'Esquema 3.44 que segueix.



Esquema 3.44: Possible mecanisme d'incorporació de deuteri a la posició .

S'ha de considerar també que les olefines propenilarèniques poden existir en forma de l'isòmer *cis* i que l'addició *syn* sobre l'olefina *cis* dona el mateix producte

que l'addició *anti* sobre l'olefina *trans* (Esquema 3.45). La proporció *trans/cis* a les olefines de partida és superior a 99.8/0.2 (GC) a causa de la diferència d'estabilitat termodinàmica. Ara bé, s'ha de preveure la possibilitat de la formació de l'isòmer *cis* sobre el metall (via eliminació), doncs les olefines *cis* formen generalment complexos més estables que les *trans*.



Esquema 3.45: Addició *cis* i *trans* sobre els dos isòmers *cis/trans* del propenilarene.

A continuació (Taula 3.55) es detallen tots els experiments de deuteriocarboxilació que s'han dut a terme amb els *trans*-propenilarens. Per tal de deixar paleses les condicions i els sistemes catalítics emprats s'enumeren les entrades dels seus experiments homòlegs d'hidrocarboxilació.

Taula 3.55: Experiments de deuteriocarboxilació realitzats amb els *trans*-propenilarens, en referència amb els seus homòlegs d'hidrocarboxilació.

<i>trans</i> -propenilare	Apartat	Taula	Experiments
<i>trans</i> -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe)	3.2.5	3.38	78, 80, 82- 84
<i>trans</i> -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3,4-(OMe) <sub>2</sub> )	3.2.6	3.41, 3.42	85-96

En cada cas s'ha realitzat l'aïllament de l'àcid i la seva caracterització per RMN de <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>D{<sup>1</sup>H}, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, MS i en alguns casos de <sup>13</sup>C. En tots els experiments de deuteriocarboxilació s'han obtingut conversions i regioselectivitats del mateix ordre que els registrats pels seus homòlegs d'hidrocarboxilació.

Els protons metilènics dels àcids 2-arilbutanoics són fortament diastereotòpics, es distingeixen clarament a l'espectre de RMN, però l'assignació de cada protó és difícil. La base de la diastereotopia en aquests metilens està en la influència del grup aril proper. Així, els observables espectroscòpics, és a dir, els desplaçaments químics dels protons i les constants d'acoblament s'hauran d'interpretar en termes de l'estabilitat relativa dels rotàmers al voltant de l'enllaç C2-C3. Aquesta estabilitat relativa dels rotàmers ha estat analitzada fent ús de models moleculars i de càlculs de mecànica molecular del tipus MM2, els quals han produït els resultats recollits a la Figura 3.84, on s'observen dues conformacions esteses (B i C) d'estabilitat similar, ambdues més estables que la tercera (A).

A priori, és un resultat previsible que la conformació que situa el grup metil entre el grup aril i el grup carboxílic sigui la més alta en energia. Si es consideren els confòrmers B i C de la Figura 3.84, es pot veure que els angles dièdrics dels protons H<sup>a</sup> i H<sup>b</sup> i el protó metínic H<sup>c</sup> són en promig iguals, fet aquest que justifica que les constants d'acoblament siguin iguals, i que aquesta dada espectroscòpica no permeti diferenciar entre H<sup>a</sup> i H<sup>b</sup>. El fet de que els multiplets formats per H<sup>a</sup> i H<sup>b</sup> siguin simètrics, indica que les constants d'acoblament <sup>3</sup>J<sub>ac</sub> i <sup>3</sup>J<sub>bc</sub> són iguals o molt similars, a més, s'ha simulat l'espectre de protó i s'ha comprovat aquesta similitud (Figura 3.85, Taula 3.56).

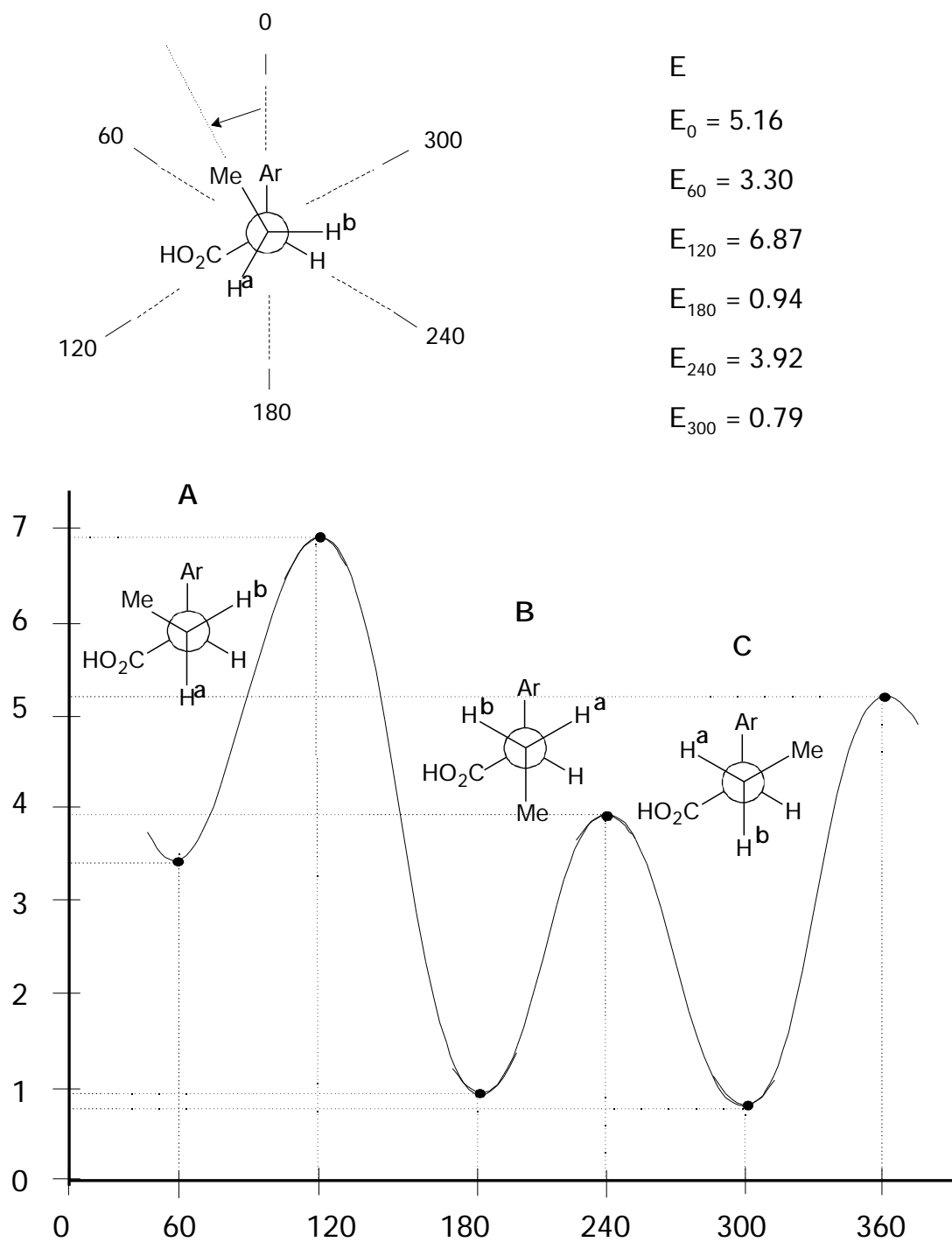


Figura 3.84: Rotàmers dels àcids 2-arylbutanoics al voltant de l'enllaç C2-C3.

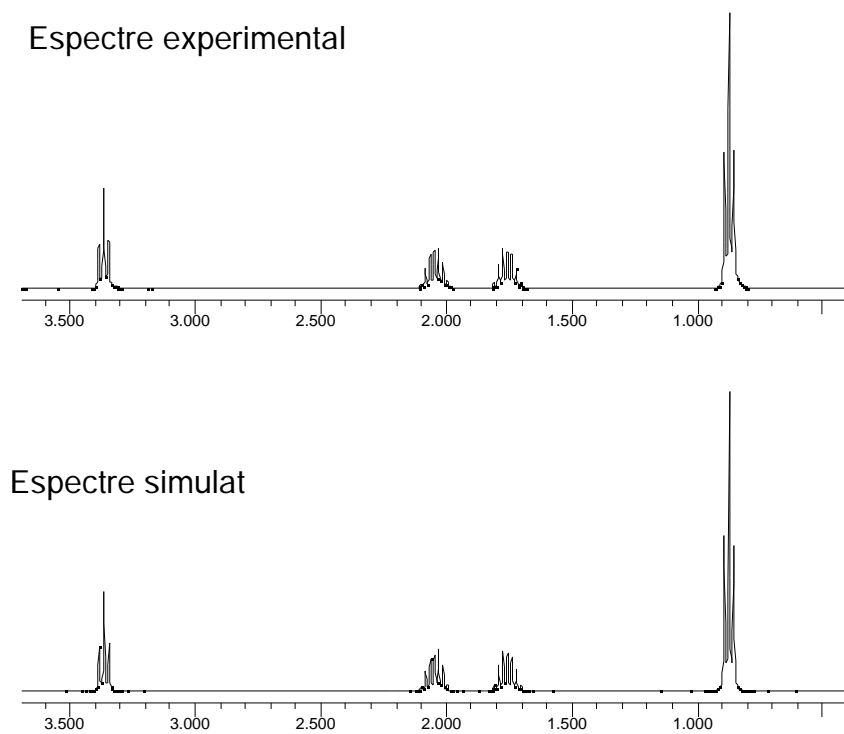
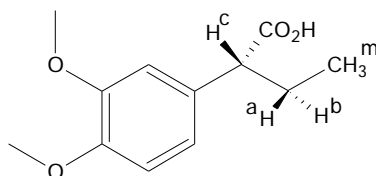


Figura 3.85 Espectre experimental (dalt) i simulat (baix) de l'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric.

Taula 3.56: Resultat de la simulació de l'espectre de l'àcid 2-(3,4-metoxifenil)butíric amb el programa gNMR.



	Àtom	n	Amplada		J		
1	1H	1	3.364	1.89			
-			c	w1			
2	1H	1	2.050	1.89	7.79		
-			b	w1	bc		
3	1H	1	1.760	1.89	7.72	-13.56	
-			a	w1	ac	ab	
4	1H	3	0.879	1.89	0.00	7.33	7.33
-			me	w1	-mc	bm	am

És el desplaçament químic el que ha de permetre diferenciar  $H^a$  i  $H^b$ . Per això, s'ha fet servir el gràfic construït per Johnson i Bovey<sup>30</sup> (Figura 3.86), que descriu gràficament l'efecte anisotròpic de l'anell benzènic sobre els protons veïns depenent de la seva posició espacial. D'acord amb el diagrama, els protons que

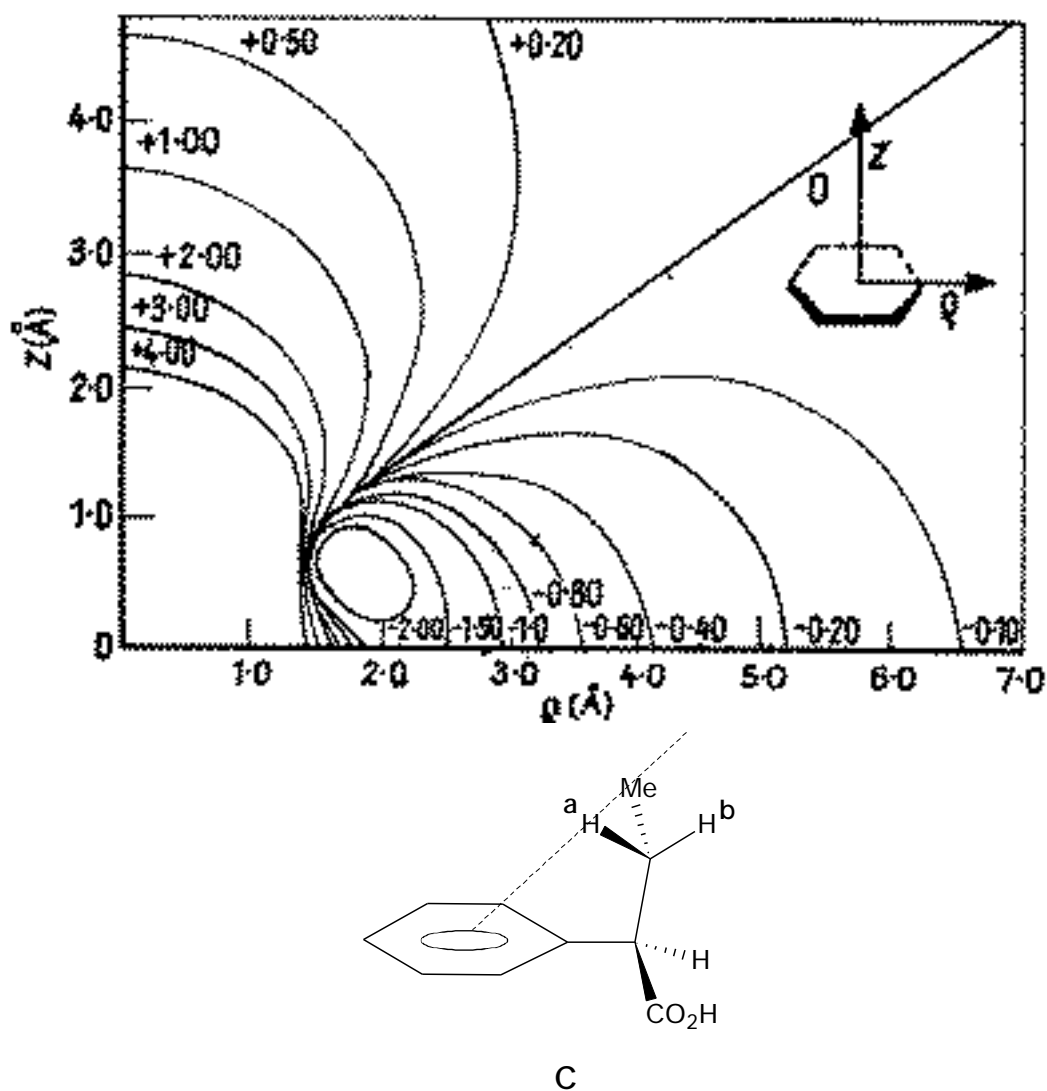


Figura 3.86: Apantallament a llarga distància associat a l'anell benzènic i l'estructura del conformer C.

<sup>30</sup> a) Jonson, C.E.; Bovey, F.A. *J. Chem. Phys.* 1958, 29, 1012. b) Jackman, L.M.; Sternhell, S. *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Ed. Pergamon Press, 1972, p. 94.

estan aparentment més a prop de l'aril, cauen justament a sobre de la superfície d'apantallament zero, en canvi, el protó en *anti* respecte aquest grup es situa entre les superfícies que marquen desapantallaments de  $-0.2$  i  $-0.4$  ppm. La diferència de desplaçament químic observada entre  $H^a$  i  $H^b$  és de aproximadament  $0.3$  ppm. Mitjançant l'ús de models moleculars s'ha constatat que la conformació C (la més estable) és responsable del desapantallament del protó  $H^b$ . La conclusió és que als metilens dels àcids 2-arilbutanoics el protó que apareix a freqüències més altes és  $H^b$ . És important destacar aquí que per diferenciar les posicions  $^2H^a$  i  $^2H^b$  a l'espectre de deuteri és important que existeixi una  $J$  prou gran com perquè les ressonàncies amples d'aquest nucli quadrupolar quedin resoltes als camps magnètics emprats.

Als espectres de RMN de  $^1H$  realitzats (Figura 3.87-3.90) es pot observar que la deuteració és gairebé completa, ja que pràcticament ha desaparegut el senyal corresponent a  $H^b$ . Els valors de la integral de  $H^b$  respecte d' $H^c$  ens indiquen que la deuteració és de l'ordre del 90%. D'altra banda, s'observa també una certa disminució de la intensitat al senyal d' $H^a$ , la qual cosa indica que hi ha hagut una addició parcial en *trans*. En aquest punt, no es pot decidir si això correspon a l'isotòpomer  $d_1(a)$  o bé doble deuteració al carboni  $\alpha$ . Per altra banda, la multiplicitat inicial d' $H^c$  (triplet per acoblament a dos protons molt semblants, tot i que no tenen desplaçaments iguals) esdevé una banda ampla per pèrdua completa de l'acoblament amb el protó  $H^b$ , que ha estat substituït pràcticament del tot per un àtom de deuteri, i parcial amb el  $H^a$  que ha estat parcialment substituït. Com ja s'ha comentat anteriorment, no s'observa l'acoblament a  $^2D$ .

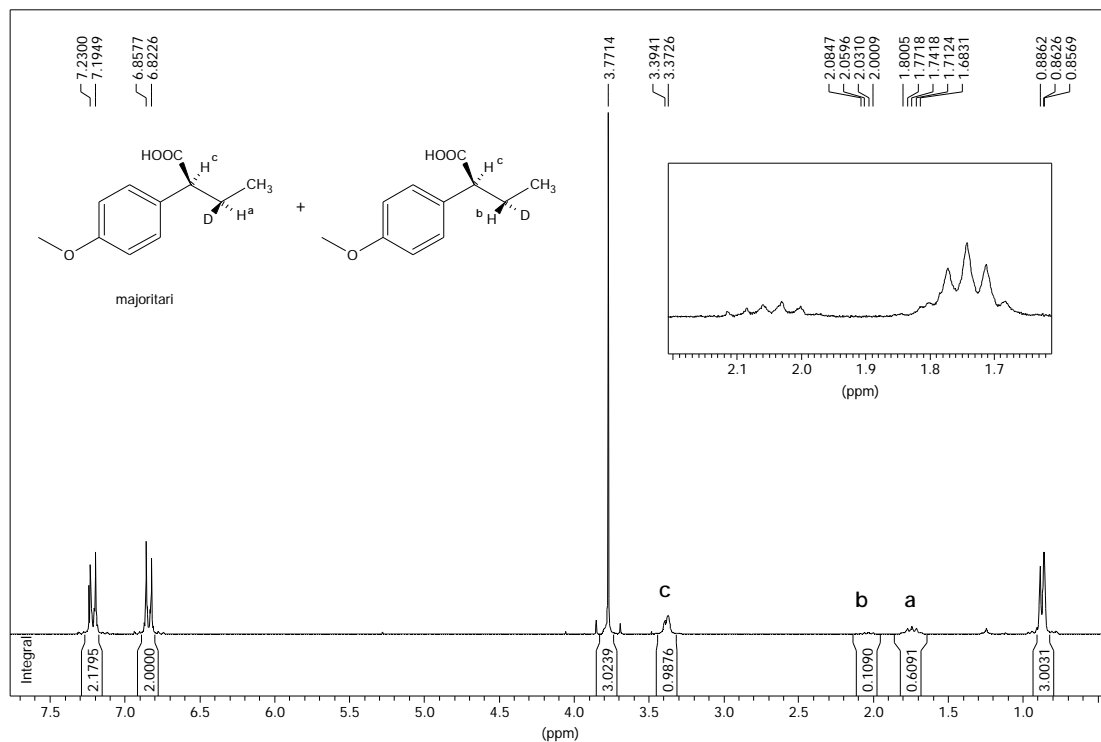


Figura 3.87: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric sintetitzat amb  $\text{DCl} / \text{D}_2\text{O}$ .

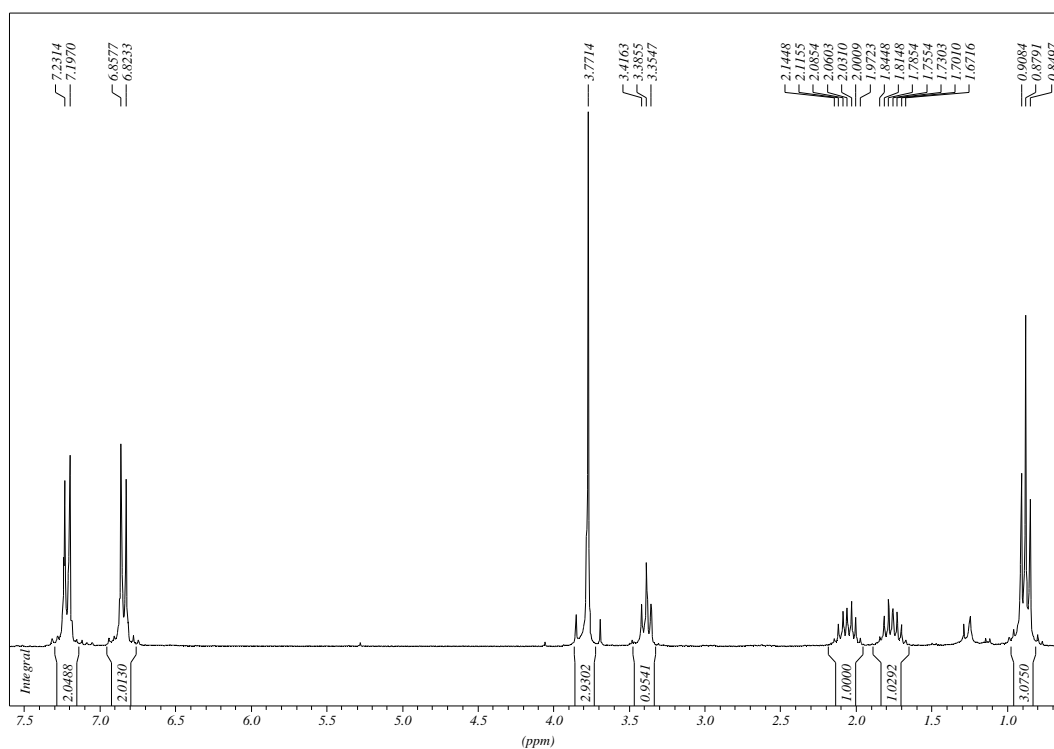


Figura 3.88: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric sintetitzat amb  $\text{HCl} / \text{H}_2\text{O}$ .



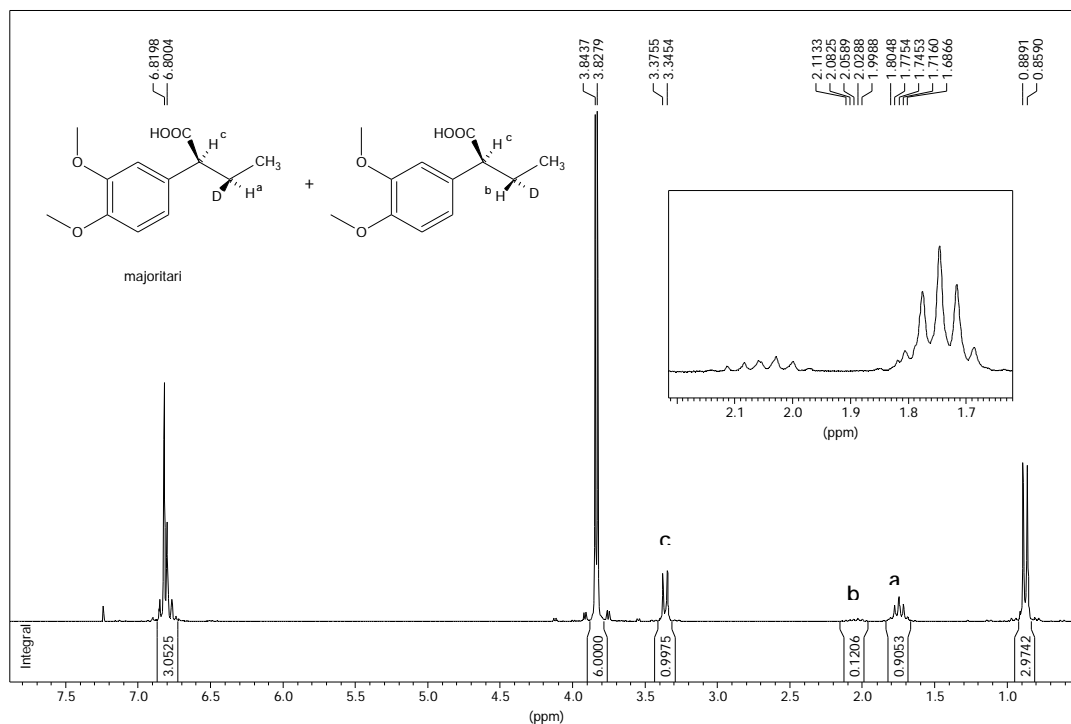


Figura 3.89: Espectre de <sup>1</sup>H-RMN (250MHz) en CDCl<sub>3</sub> de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric sintetitzat amb DCl / D<sub>2</sub>O.

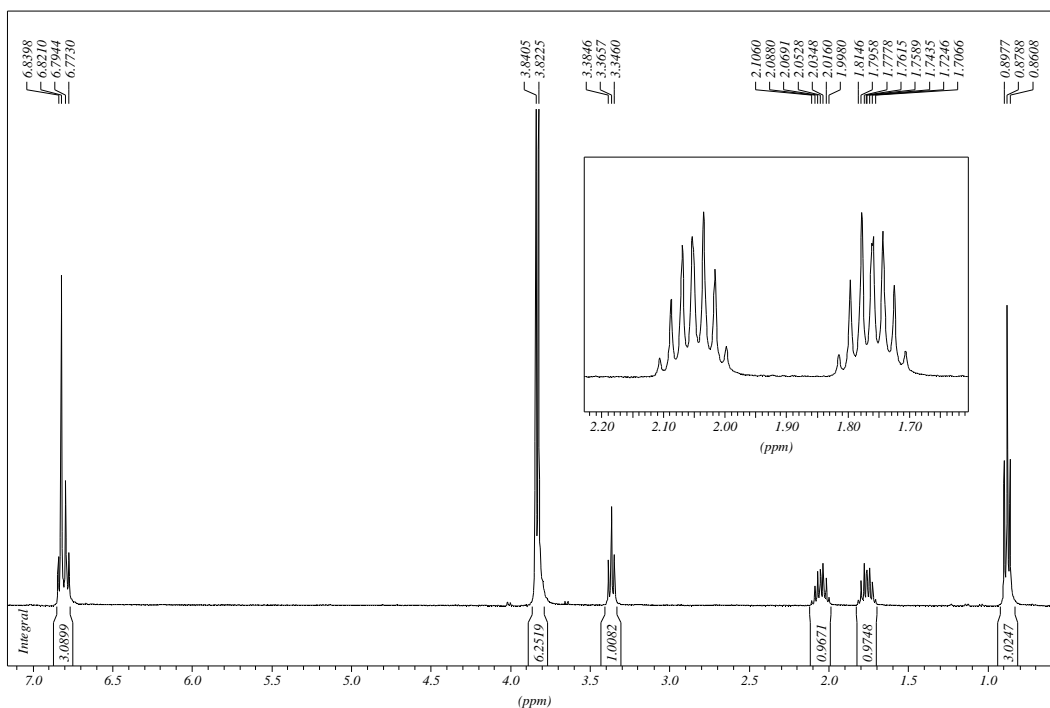


Figura 3.90: Espectre de <sup>1</sup>H-RMN (400MHz) en CDCl<sub>3</sub> de l'àcid 2-(3,4-metoxifenil)butíric sintetitzat amb HCl / H<sub>2</sub>O.

Els espectres de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN mostre com a producte principal l'isotopòmer de monodeuteració al carboni  $\beta$  (Figures 3.91 i 3.93). S'observa el senyal del carboni del metilè (C $\beta$ ) situat a  $\delta$  26 desdoblant en un triplet d'intensitat 1:1:1 a causa de l'acoblament amb l'àtom de deuteri que suporta. Donat que als experiments amb *trans*-anetol el percentatge de deuteració ha estat més alt que als descrits anteriorment amb els vinilarens, ja no s'observa un dels tres pics del triplet de CHD amb intensitat més alta, sinó que tan sols es distingeix un desdoblament d'una de les bandes, d'igual intensitat ( $d_0$ , singlet al  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ). Aquest espectre ens indica novament que l'addició del deuteri té lloc majoritàriament al carboni carboxílic. L'absència de cap alteració a la resta dels senyals, especialment a  $\delta$  52 i  $\delta$  12, ens fa pensar que el deuteri no s'addiciona sobre els carbonis C $\alpha$  i C $\gamma$ . Per altra banda, en tots els casos sembla que, dins els límits de detecció permesos per la relació senyal-soroll, no s'observa cap senyal de l'isotopòmer  $d_2$ . Aquest fet està d'acord amb l'espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN amb acoblament a  $^1\text{H}$ , el qual permet observar una millor resolució dels isotopòmers  $d_1$  (doblet de triplets, per acoblament amb un protó i un deuteri) i  $d_0$  (triplet, per acoblament amb dos protons) (Figura 3.92). Així, tot i que queda demostrat que el producte monodeuterat és el majoritari, tant per RMN de  $^1\text{H}$  com de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , la manca de sensibilitat impedeix afirmar que és l'únic. De manera que cal emprar una tècnica específica per la determinació del grau de deuteració: l'espectrometria de masses.

La combinació de l'espectroscòpia de deuteri i l'espectrometria de masses ha permès identificar i quantificar els isotopòmers formats a la deuteriocarboxilació dels 1-propenilarens. A l'Esquema 3.46 es mostren els possibles isotopòmers tenint en compte que no s'observa incorporació de deuteri al metil ni a l'aril. Si a més es considera que no hi ha incorporació de deuteri al carboni C $\beta$  (RMN de  $^2\text{D}$ ,  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ ), els isotopòmers observats són:  $d_0$ ,  $d_1(a)$ ,  $d_1(b)$  i  $d_2(ab)$  de l'Esquema 3.46. L'espectre de masses de cada mostra ens dona els valors de  $d_0$ ,  $d_1(a)+d_1(b)$  i  $d_2(ab)$ .

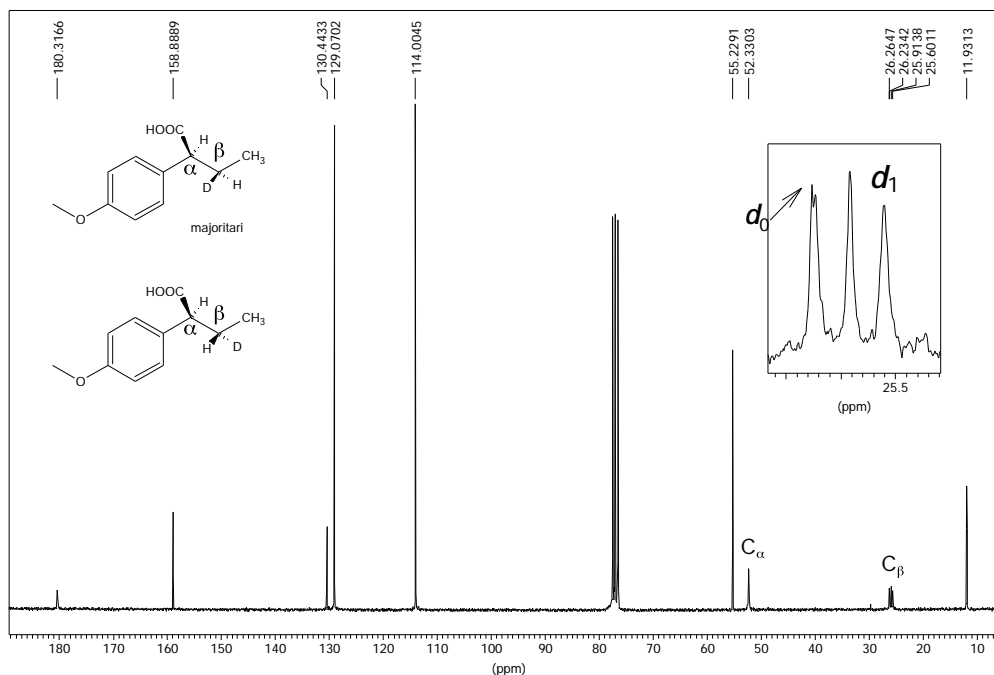


Figura 3.91: Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric sintetitzat amb  $\text{DCl} / \text{D}_2\text{O}$ . S'observa el triplet al carboni carboxílic mentre que no s'observa cap alteració al carboni carboxílic.

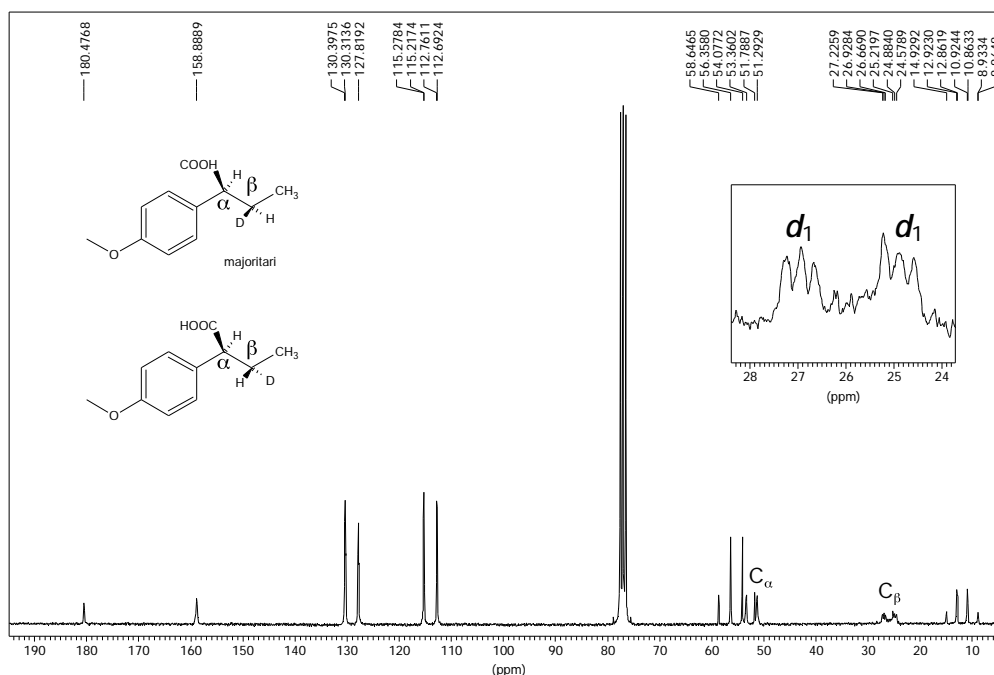
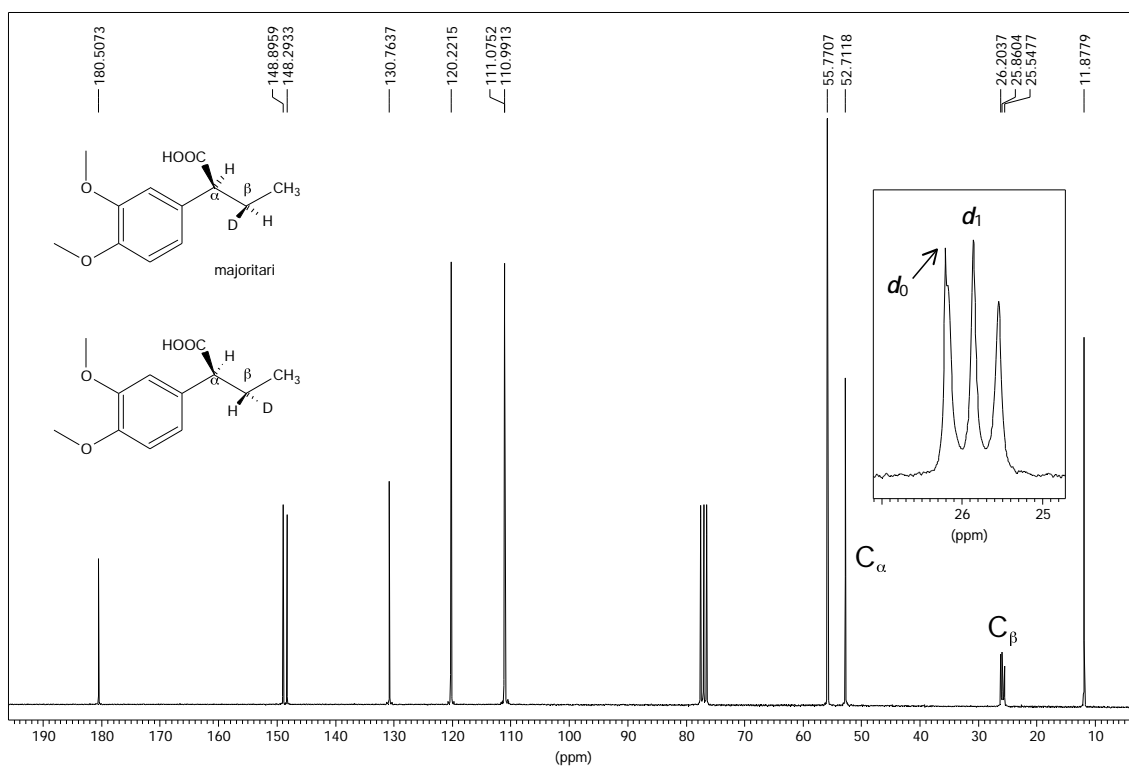
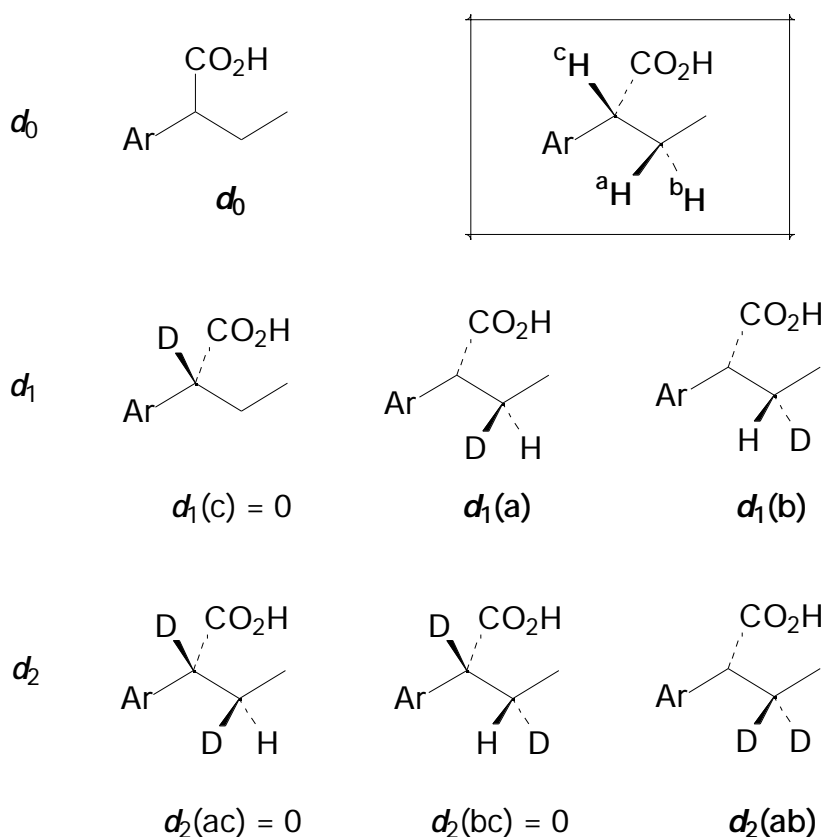


Figura 3.92: Espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric sintetitzat amb  $\text{DCl} / \text{D}_2\text{O}$ . Aquest espectre amb acoblament a  $^1\text{H}$  permet observar perfectament els isotòpomers  $d_1$  i  $d_0$ . Dins els límits de detecció, no s'observa cap senyal de l'isotòpomer  $d_2$ .



**Figura 3.93:** Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid 2-(3,4-metoxifenil)butíric sintetitzat amb  $\text{DCl}$  /  $\text{D}_2\text{O}$ . S'observa el triplet al carboni carboxílic mentre que no s'observa cap alteració al carboni carboxílic.



Esquema 3.46: Possibles isotopòmers resultants de la deuteriocarboxilació dels *trans*-propenilarens.

Als espectres de deuteri observem senyals a (a) i (b) exclusivament, a la integral de la primera senyal I(a) hi contribueixen  $d_1(a)$  i  $d_2(ab)$ , mentre que a la integral I(b) hi contribueixen  $d_1(b)$  i  $d_2(ab)$ . S'han determinat en tots els casos les relacions I(a)/I(b) fent ús del programa de simulació de forma de línia completa gNMR. A la Taula 3.57 es poden veure els espectres de deuteri dels àcids 2-arilbutanoics a diferents pressions fent ús d'arilfosfines de diferent electronegativitat:  $P(C_6H_4-4-Me)_3$  ( $L^{Me}$ ),  $PPh_3$  ( $L^H$ ),  $P(C_6H_4-4-F)_3$  ( $L^F$ ) i  $P(C_6H_4-4-CF_3)_3$  ( $L^{CF_3}$ ). Es pot apreciar que en cap cas hi ha entrada de deuteri a la posició c i que l'entrada de deuteri es produeix preferentment a la posició b, també en tots els casos. A la Taula 3.57 es pot apreciar directament que la millor diastereoselectivitat d'addició *syn* del grup  $-CO_2H$  i del  $-D$  s'observa amb  $L^H$  a 160 bar i amb  $L^{Me}$  a 60 bar. Però les dades precises d'abundància relativa dels isotopòmers formats estan a la Taula 3.58. L'isotopòmer  $d_1(b)$  és sempre dominant, però la seva abundància varia del 80 al 56%; el segon isotopòmer més abundant és el  $d_2(ab)$ , que varia d'un 8 a un 29%, coincidint

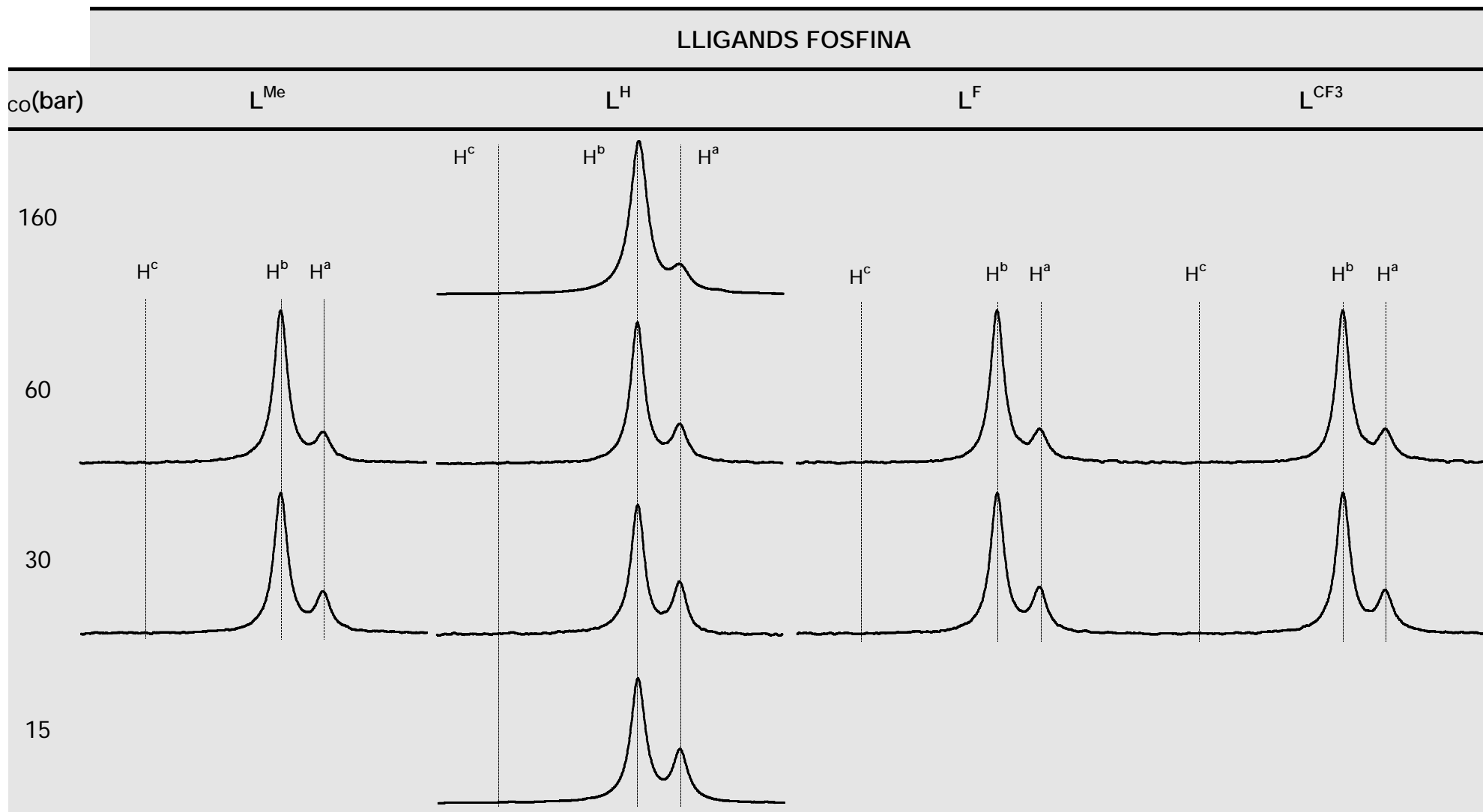


Figura 3.57: Espectres de  $^2H$  RMN (61 MHz,  $CHCl_3$ ) dels àcids 2-(3,4-dimetoxifenil)butírics deuterats aïllats obtinguts amb el sistema catalític D' a 80 °C.

LLIGANDS FOSFINA								
$P_{CO}(\text{bar})$	$L^{Me}$		$L^H$		$L^F$		$L^{CF_3}$	
160			$d_0 : 9$					
			$d_1 (a) : 2.6$	$d_1 (a) : 3$				
			$d_1 (b) : 80.4$	$d_1 (b) : 88$				
			$d_2 : 8$	$d_2 : 9$				
60	$d_0 : 7$		$d_0 : 8$		$d_0 : 12$		$d_0 : 9$	
	$d_1 (a) : 1.5$	$d_1 (a) : 2$	$d_1 (a) : 3$	$d_1 (a) : 4$	$d_1 (a) : 3$	$d_1 (a) : 3$	$d_1 (a) : 3$	$d_1 (a) : 3$
	$d_1 (b) : 77.5$	$d_1 (b) : 84$	$d_1 (b) : 71$	$d_1 (b) : 77$	$d_1 (b) : 72$	$d_1 (b) : 82$	$d_1 (b) : 76$	$d_1 (b) : 84$
	$d_2 : 13$	$d_2 : 14$	$d_2 : 18$	$d_2 : 19$	$d_2 : 13$	$d_2 : 15$	$d_2 : 12$	$d_2 : 13$
30	$d_0 : 16$		$d_0 : 8$		$d_0 : 9$		$d_0 : 9$	
	$d_1 (a) : 4.5$	$d_1 (a) : 5$	$d_1 (a) : 4$	$d_1 (a) : 5$	$d_1 (a) : 3$	$d_1 (a) : 4$	$d_1 (a) : 5$	$d_1 (a) : 6$
	$d_1 (b) : 62.5$	$d_1 (b) : 75$	$d_1 (b) : 59$	$d_1 (b) : 64$	$d_1 (b) : 65$	$d_1 (b) : 71$	$d_1 (b) : 67$	$d_1 (b) : 73$
	$d_2 : 17$	$d_2 : 20$	$d_2 : 29$	$d_2 : 31$	$d_2 : 23$	$d_2 : 25$	$d_2 : 19$	$d_2 : 21$
15			$d_0 : 11$					
			$d_1 (a) : 7.4$	$d_1 (a) : 8$				
			$d_1 (b) : 55.6$	$d_1 (b) : 63$				
			$d_2 : 26$	$d_2 : 29$				

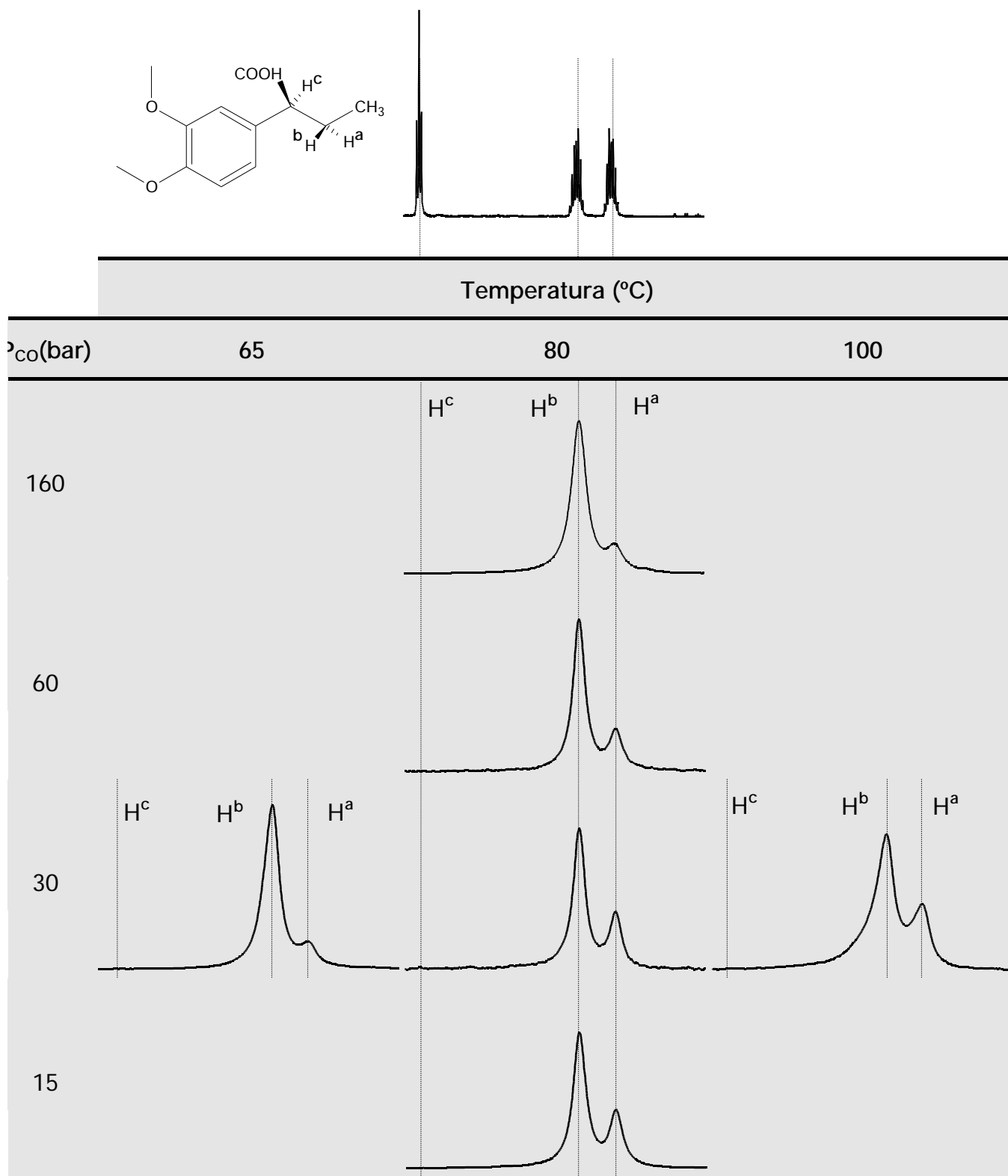
Taula 3.58: Abundància dels isotopòmers  $d_n$  formats. A cada entrada, els quadres de l'esquerra inclouen l'isotopòmer  $d_0$  i els de la dreta només inclouen els isotopòmers deuterats.

els casos de més gran abundància de  $d_2(ab)$  amb els de menor  $d_1(b)$ . Amb una excepció ( $L^{Me}$  a 30 bar), la quantitat de  $d_0$  varia poc: al voltant del 9%. L'isotòpomer  $d_1(a)$  és sempre el menys abundant: 2-4% en els casos de bona diastereoselectivitat *syn*. S'observa una certa dependència de la selectivitat amb l'electronegativitat de la fosfina, però les variacions més importants a la taula anterior són amb la pressió. La Taules 3.59 i 3.60 mostren els resultats per  $L^H$  a diferents pressions i temperatures. A la sèrie de pressió constant (30 bar) es veu que la selectivitat en  $d_1(b)$  és molt millor a la temperatura més baixa, un 83% en  $d_1(b)$  a 65°C, aquest valor disminueix a 58 i 54% a 80 i 100°C respectivament i augmenta especialment el producte de bideuteració. Els resultats a 30 bar i 65°C i a 160 bar i 80°C són pràcticament iguals, l'augment de la pressió compensa l'augment de la temperatura.

Per l'anàlisi de les implicacions mecanístiques es farà èmfasi en les etapes d'incorporació de deuteri a la molècula. A l'Esquema 3.47 es mostren els intermedis i els resultats previstos pels mecanismes de tipus **A** (intermedi Pd-H), **B** (intermedi tipus Pd-COOH) i **C** (carbocatiònic). Per ordre, l'intermedi alquilic format per la inserció de l'olefina a l'enllaç metall-hidrur porta necessàriament a una incorporació del deuteri a la posició (b), justificant el fet de que  $d_1(b)$  sigui el producte majoritari en tots els casos, i això és així tan si es considera un alquil metàl·lic <sup>1</sup> com un complex al·lílic <sup>3</sup> (**A**). L'estructura <sup>3</sup> sembla molt important també per justificar l'excel·lent regioselectivitat de la reacció vers l'àcid 2-arilbutanoic. El mecanisme **B** ens porta a un intermedi alquilic -carboxílic que pot evolucionar a un alquil metal·lacíclic **B**. En qualsevol cas, sembla que la inserció contrària, es a dir aquella que ens porta a un pal·ladi enllaçat al carboni benzílic, hauria de ser més favorable, però l'àcid -metilcarboxílic ('lineal') que provindria d'aquest alquil no s'observa. Tampoc s'observen els àcids insaturats o els diàcids corresponents (vegeu apartat anterior), productes d'eliminació- i de carbonilació d'aquest tipus d'alquils, respectivament. A partir de l'intermedi **B**, la manera de justificar la preponderància de  $d_1(b)$  seria admetre que la protonòlisi (deuteròlisi) d'aquest intermedi es produeix selectivament en *endo*. La protonació en *exo* donaria  $d_1(a)$ . Una dificultat important del mecanisme **B** és la de justificar la presència de  $d_0$  i  $d_2$  en les quantitats que s'observen. Al mecanisme carbocatiònic, tal com està expressat a l'Esquema 3.46, es formaria un



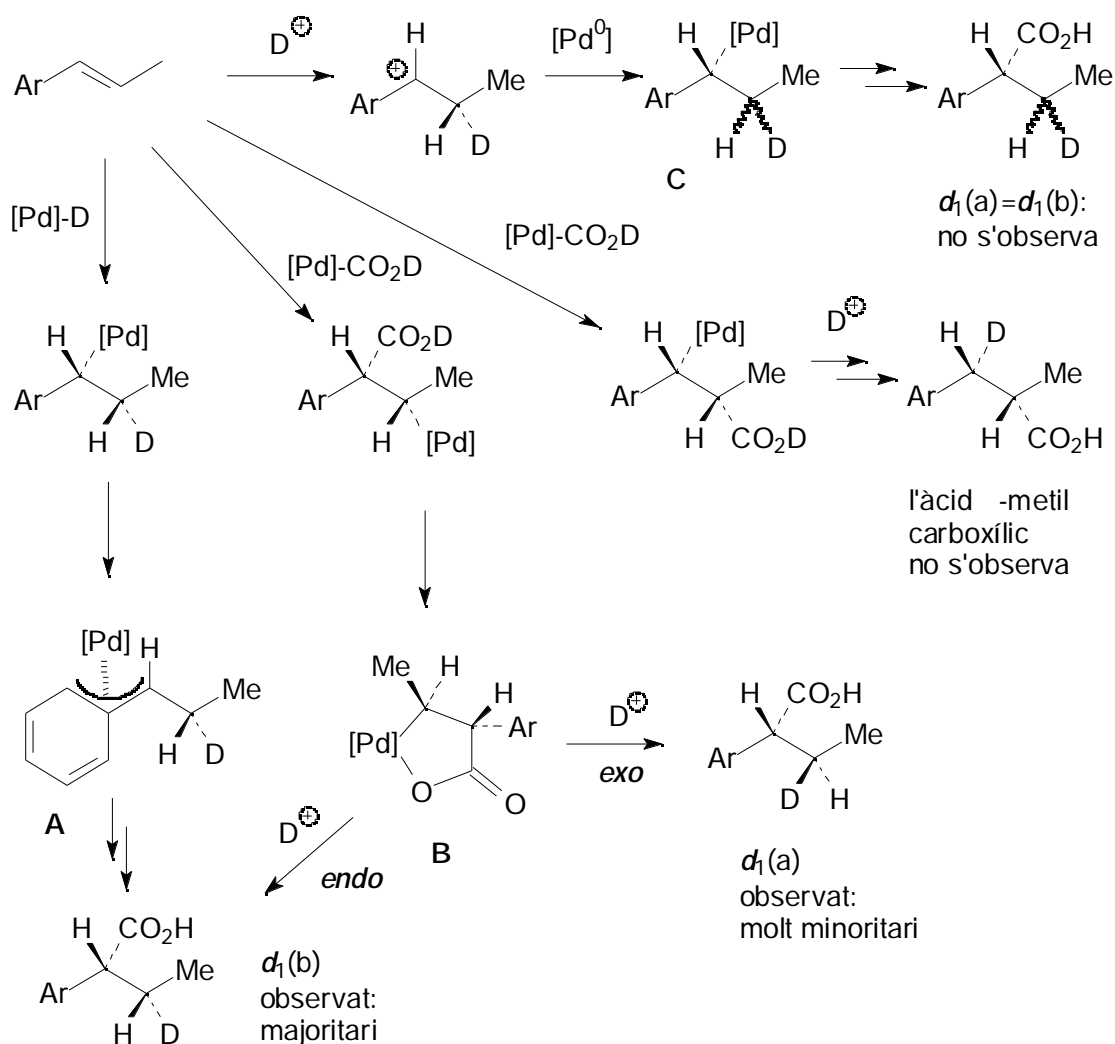
Taula 3.59: Espectres de  $^2\text{H}$  RMN (61 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ) dels àcids 2-(3,4-dimetoxifenil)butírics deuterats aïllats obtinguts amb el sistema catalític D' amb  $\text{L}^{\text{H}}$ .



Taula 3.60: Abundància dels isotopòmers  $d_n$  formats. A cada entrada, els quadres de l'esquerra inclouen l'isotopòmer  $d_0$  i els de la dreta només inclouen els isotopòmers deuterats.

$P_{CO}$ (bar)	Temperatura (°C)					
	60		80		100	
160			$d_0 : 9$			
			$d_1 (a) : 2.6$	$d_1 (a) : 3$		
			$d_1 (b) : 80.4$	$d_1 (b) : 88$		
			$d_2 : 8$	$d_2 : 9$		
60			$d_0 : 8$			
			$d_1 (a) : 3$	$d_1 (a) : 4$		
			$d_1 (b) : 71$	$d_1 (b) : 77$		
			$d_2 : 18$	$d_2 : 19$		
30	$d_0 : 8$		$d_0 : 8$		$d_0 : 11$	
	$d_1 (a) : 2$	$d_1 (a) : 2$	$d_1 (a) : 4$	$d_1 (a) : 5$	$d_1 (a) : 3$	$d_1 (a) : 4$
	$d_1 (b) : 83$	$d_1 (b) : 90$	$d_1 (b) : 59$	$d_1 (b) : 64$	$d_1 (b) : 55$	$d_1 (b) : 61$
	$d_2 : 7$	$d_2 : 8$	$d_2 : 29$	$d_2 : 31$	$d_2 : 31$	$d_2 : 35$
15			$d_0 : 11$			
			$d_1 (a) : 7.4$	$d_1 (a) : 8$		
			$d_1 (b) : 55.6$	$d_1 (b) : 63$		
			$d_2 : 26$	$d_2 : 29$		

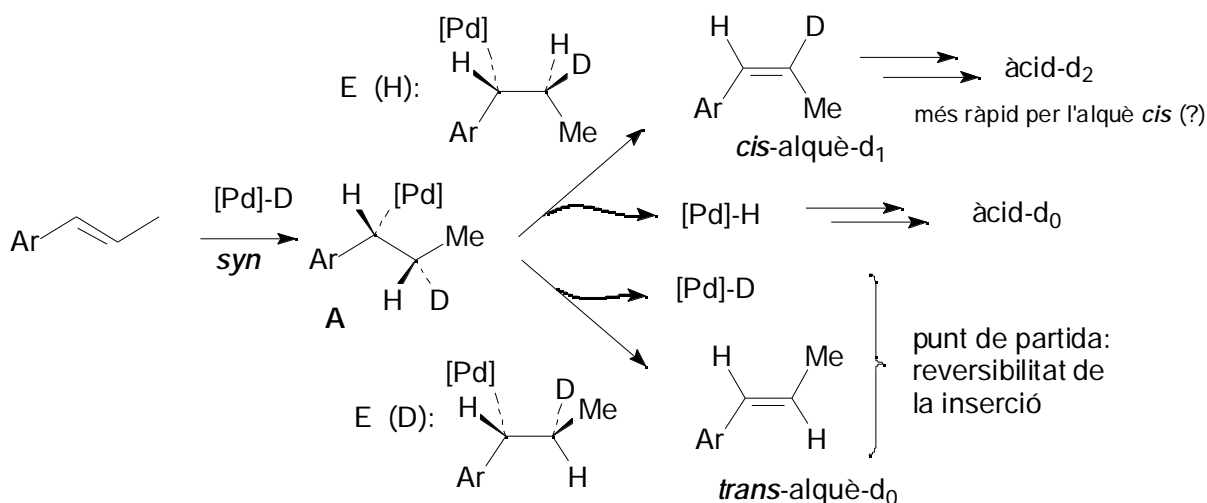
alquil metàl·lic amb una distribució equivalent del deuteri entre les posicions (a) i (b), és a dir  $d_1(a) = d_1(b)$ , i això no s'observa en cap de les condicions assajades. La diferència entre l'abundància de  $d_1(a)$  (sempre la més baixa) i  $d_1(b)$  (sempre la més alta) és màxima en tots els casos.



Esquema 3.47: Mecanismes A, B i C d'hydrocarboxilació adaptats al cas dels 1-propenilarens.

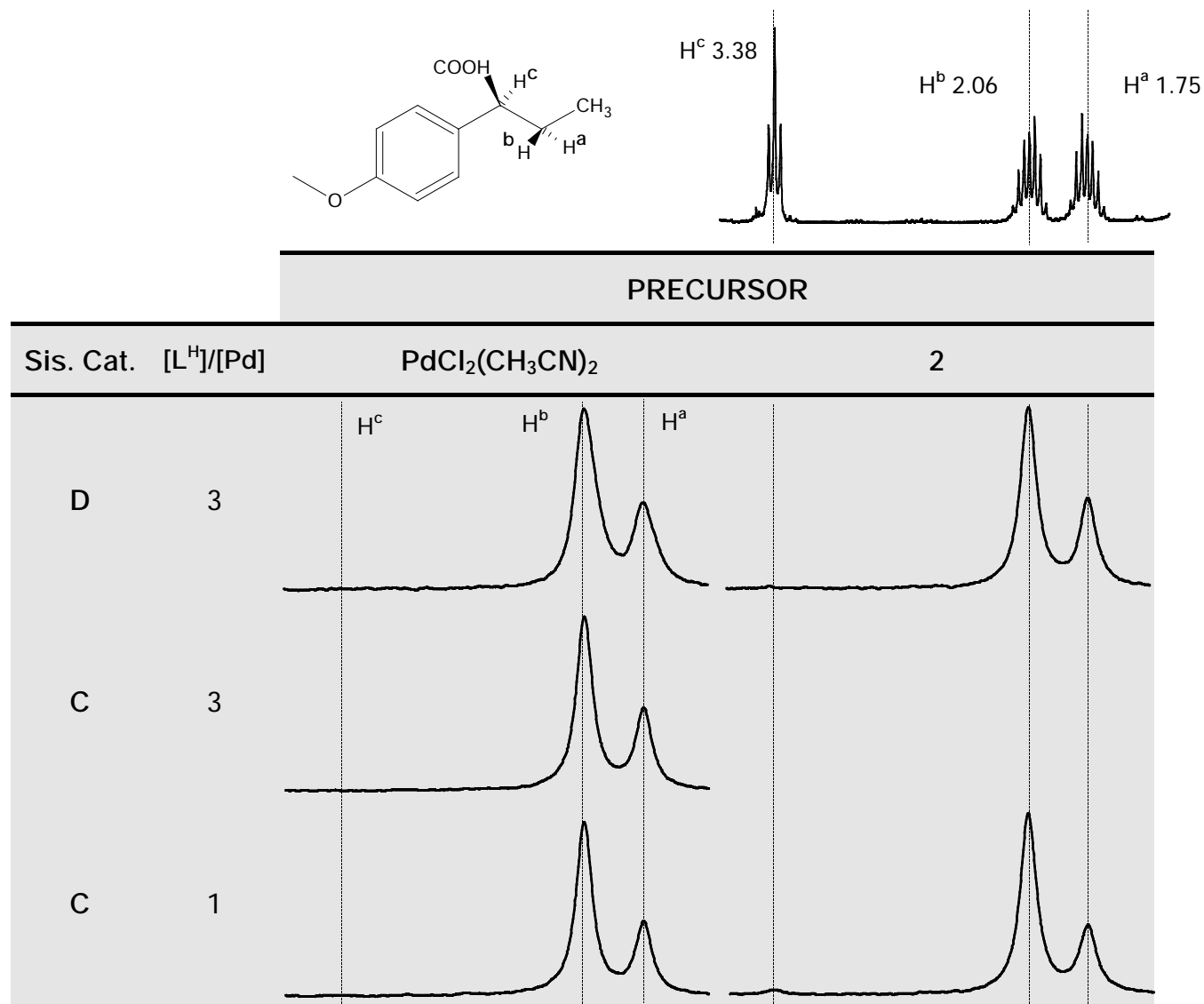
L'aparició dels isotopòmers  $d_0$  i  $d_2$  es justifica dins del mecanisme A considerant l'eliminació sobre l'intermedi alquílic (Esquema 3.48). Tenint en compte que l'eliminació requereix que el metall, l'hidrogen que haurà de formar l'hidrur (deuterur) i els dos carbonis que hauran de formar l'olefina es situïn al mateix pla, s'han dibuixat les conformacions corresponents als dos tipus d'eliminació possibles. L'eliminació de l'olefina *trans* i d'un  $\text{Pd}-\text{D}$  és improductiva, ens porta als productes de partida, i és justament el contrari de la reacció prèvia d'inserció. La

formació de Pd-H, però, dona l'eliminació del *cis*-propenilarè- $d_1$ . La deuteriocarboxilació d'aquesta olefina *cis* dona el producte de bideuteració  $d_2(ab)$ . És interessant notar la correlació que existeix entre les condicions que afavoreixen l'eliminació- i la quantitat de  $d_2(ab)$  observada. A temperatures més altes i a pressions més baixes, la quantitat de  $d_2(ab)$  augmenta (Taules 3.58 i 3.60). En alguns casos s'ha observat el senyal de l'olefina *cis* al cromatograma dels productes, però sempre en quantitats molt petites. Això és previsible perquè normalment l'olefina *cis*, que formarà un complex olefínic amb el pal·ladi més estable que la *trans*, ha de gaudir d'una velocitat d'hidrocarboxilació més alta. L'hidrur Pd-H haurà de ser l'origen de l'isotopòmer  $d_0$  quan entra en un cicle d'hidrocarboxilació d'una molècula de *trans*- $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHAr}$ , si reacciona amb una molècula de *cis*- $\text{CH}_3\text{CD}=\text{CHAr}$ , tornem a l'intermedi A. Ara bé, en tots els casos la quantitat de  $d_0$  és inferior a la de  $d_2$ . Això és justificable si considerem, primerament, que en las condicions de deuteriocarboxilació, es fa servir un excés de deuteri (en forma de DCl i  $\text{D}_2\text{O}$ ), i que el bescanvi Pd-H/Pd-D afavoriria la formació del deuterur sobre l'hidrur. També, s'ha de tenir en compte que l'espècie Pd-H és relativament poc estable, i podria descomposar per donar finalment una espècie de pal·ladi que tornés a entrar al cicle catalític incorporant deuteri i no hidrogen, doncs aquest últim té l'avantatge de la concentració.



Esquema 3.48: Productes resultants de l'eliminació- sobre l'intermedi alquílic.

S'ha dut a terme un estudi de la selectivitat de la reacció de deuteriocarboxilació emprant el complex **2** com a precursor del catalitzador, comparat amb el sistema catalític sense sofre a les mateixes condicions, els resultats es presenten a les Taules 3.61 i 3.62. Els resultats, analitzats en la línia del que s'ha descrit fins ara pels sistemes clàssics, indiquen que el comportament del precursor **2** és molt similar, si no equivalent, al del sistema clàssic en termes de diastereoselectivitat vers l'addició *syn* (quantitat de  $d_1(b)$ ) i també en el que fa referència a l'eliminació, prenent aquesta com proporcional als productes de bideuteració i no-deuteració. Aquest resultat indueix a pensar que en les condicions dràstiques dels sistemes catalítics **C** i **D** es produeix la descoordinació del lligand cisteïna i el precursor **2** actua simplement com una font de pal·ladi. És interessant observar que la presència de coure (sistema catalític **D**) no afecta pràcticament la distribució isotopomèrica dels productes.



Taula 3.61: Espectre de <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric i espectres de <sup>2</sup>H RMN (61 MHz, CHCl<sub>3</sub>) dels àcids 2-(4-metoxifenil)butíric deuterats aïllats obtinguts amb els sistemes catalítics C i D a 80 °C.

		PRECURSOR			
Sis. Cat.	[L <sup>H</sup> ]/[Pd]	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>		2	
D	3	<i>d</i> <sub>0</sub> : 14		<i>d</i> <sub>0</sub> : 10	
		<i>d</i> <sub>1</sub> (a) : 7	<i>d</i> <sub>1</sub> (a) : 8	<i>d</i> <sub>1</sub> (a) : 6	<i>d</i> <sub>1</sub> (a) : 7
		<i>d</i> <sub>1</sub> (b) : 50	<i>d</i> <sub>1</sub> (b) : 58	<i>d</i> <sub>1</sub> (b) : 50	<i>d</i> <sub>1</sub> (b) : 55
		<i>d</i> <sub>2</sub> : 29	<i>d</i> <sub>2</sub> : 34	<i>d</i> <sub>2</sub> : 34	<i>d</i> <sub>2</sub> : 38
C	3	<i>d</i> <sub>0</sub> : 6			
		<i>d</i> <sub>1</sub> (a) : 3.6	<i>d</i> <sub>1</sub> (a) : 4		
		<i>d</i> <sub>1</sub> (b) : 52.4	<i>d</i> <sub>1</sub> (b) : 56		
		<i>d</i> <sub>2</sub> : 38	<i>d</i> <sub>2</sub> : 40		
C	1	<i>d</i> <sub>0</sub> : 11		<i>d</i> <sub>0</sub> : 16	
		<i>d</i> <sub>1</sub> (a) : 5.3	<i>d</i> <sub>1</sub> (a) : 6	<i>d</i> <sub>1</sub> (a) : 7	<i>d</i> <sub>1</sub> (a) : 8
		<i>d</i> <sub>1</sub> (b) : 54.7	<i>d</i> <sub>1</sub> (b) : 61	<i>d</i> <sub>1</sub> (b) : 54	<i>d</i> <sub>1</sub> (b) : 64
		<i>d</i> <sub>2</sub> : 29	<i>d</i> <sub>2</sub> : 33	<i>d</i> <sub>2</sub> : 23	<i>d</i> <sub>2</sub> : 28

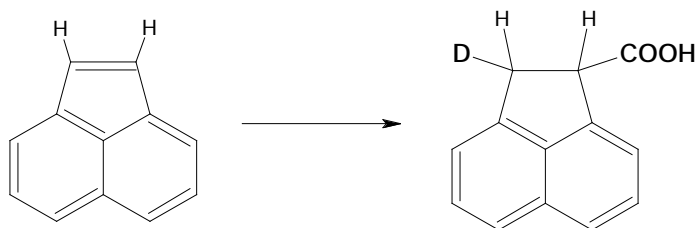
Taula 3.62: Abundància dels isotòpomers *d*<sub>n</sub> formats a la deuteriocarboxilació de *trans*-anetol. A cada entrada, els quadres de l'esquerra inclouen l'isotòpomer *d*<sub>0</sub> i els de la dreta només inclouen els isotòpomers deuterats.

### 3.3.3 Deuteriocarboxilació de 1,2-diarilolefines.

De les olefines que componen aquest grup (Esquema 3.37), s'han obtingut bons resultats d'hydrocarboxilació a l'assaig de l'acenaftilè, però, estranyament, l'aplicació dels sistemes d'hydrocarboxilació catalítica **A**, **B** i **C** al *trans* i al *cis*-estilbè no ha permès, en cap cas, l'obtenció d'àcid carboxílics com s'esperava. El *trans*-estilbè es recupera inalterat i el *cis*-estilbè s'isomeritza a l'isòmer *trans* més estable. És per aquest motiu que la deuteriocarboxilació d'aquest tipus d'olefines es dedica a l'estudi de l'acenaftilè en exclusiva.

A part de l'interès sintètic comentat a la introducció, s'ha escollit l'acenaftilè com a subjecte d'estudi en aquest tipus de reacció per les especials característiques estructurals i espectroscòpiques de l'àcid acenaftè-1-carboxílic (AnCO<sub>2</sub>H). Estructuralment, l'acenaftilè és una olefina simètrica, amb un únic producte d'hydrocarboxilació. També és molt rígida, és cíclica i la rotació al voltant de l'eix C -C de l'àcid o dels intermedis alquílics no és possible. Per altra banda, les especials característiques d'aquesta molècula fan que les ressonàncies dels protons **a**, **b** i **c** siguin molt diferents de manera que el sistema d'spin de l'àcid a la zona 3.5-4.0 (ABC, gairebé de primer ordre a camps relativament baixos) conté tres senyals molt clarament separades i fàcilment assignables.<sup>31</sup>

Veient els resultats obtinguts als experiments d'hydrocarboxilació es pot preveure que la reacció de deuteriocarboxilació es comportarà de la mateixa manera i, per tant, el producte esperat és el que es mostra a l'Esquema 3.49.



Esquema 3.49: Reacció de deuteriocarboxilació de l'acenaftilè.

<sup>31</sup> Fay, C.K.; Grutzner, J.B.; Johnson, L.F.; Sternhell, S.; Westerman, P.W. *J.Org.Chem.* 1973, **38**, 3122.



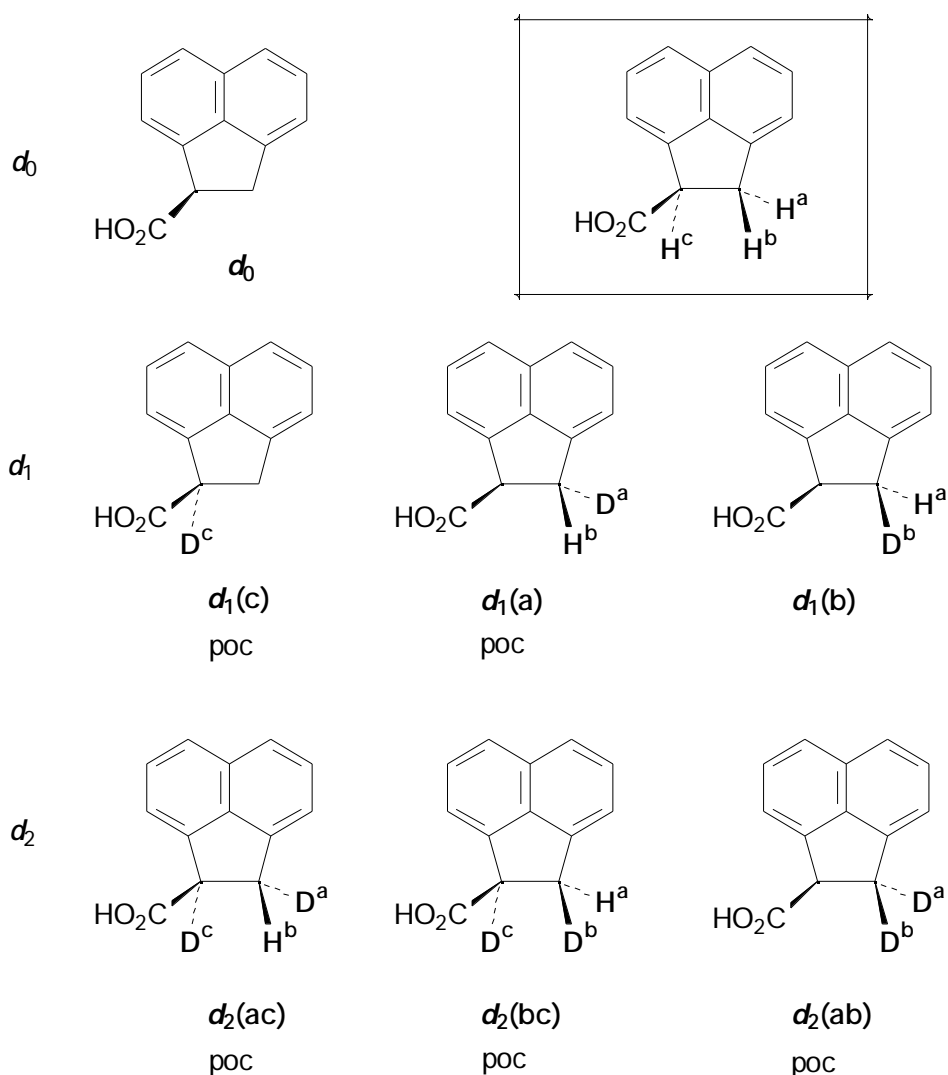
A continuació (Taula 3.63) es detallen tots els experiments de deuteriocarboxilació que s'han dut a terme amb l'acenaftilè. Per tal de deixar palesos les condicions i els sistemes catalítics emprats s'enumeren les entrades dels seus experiments homòlegs d'hidrocarboxilació.

**Taula 3.63:** Experiments de deuteriocarboxilació realitzats amb l'acenaftilè, en referència amb els seus homòlegs d'hidrocarboxilació, amb els sistemes catalítics **A** i **B**.

	Apartat	Taula	Experiments
acenaftilè	3.2.4	3.31	<i>47-66</i>

En cada cas s'ha realitzat l'aïllament de l'àcid i s'ha caracteritzat mitjançant la RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  i en alguns casos de  $^{13}\text{C}$ . En tots els experiments s'ha detectat una conversió i quimioselectivitat equivalent als corresponents d'hidrocarboxilació. S'ha determinat també en totes les mostres la posició d'entrada del deuteri mitjançant la RMN de  $^2\text{D}$ .

L'estructura de l' $\text{AnCO}_2\text{H}$ , fent èmfasi a la part que ens interessa, està representada a l'Esquema 3.50, amb els possibles productes de deuteriocarboxilació. No s'ha inclòs l' $\text{AnCO}_2\text{H}-d_3$  perquè no es té constància de la seva presència en cap de les mostres en cap quantitat mesurable.



Esquema 3.50: Productes possibles de deuteriocarboxilació de l'acenafilè. Les etiquetes *a*, *b* i *c* són equivalents a les emprades pels àcids 2-arilbutanoics i tenen un origen espectroscòpic.

En primer lloc, cal dir que en l'anàlisi de  $^1\text{H}$  RMN de totes les mostres s'ha determinat que per aquest mètode es pot assolir un grau de deuteració global d'entre un 60 i un 80 %. A continuació, es mostra un dels espectres de RMN de  $^1\text{H}$  realitzats (Figures 3.94, 3.95), on es pot observar que la deuteració no és del tot completa, ja que no ha desaparegut totalment cap senyal tot i que el corresponent a  $H^b$  ha disminuït sensiblement d'intensitat. Els valors de la integral de  $H^b$  respecte d' $H^c$  ens indica que la deuteració és de l'ordre del 65%. D'altra banda, la multiplicitat inicial d' $H^c$  (doblet de doblets per acoblament a dos protons no equivalents) esdevé un doblet per acoblament a un únic protó ( $H^a$ ), ja que  $H^b$  ha estat substituït majoritàriament per un àtom de deuteri. L'acoblament a l'àtom

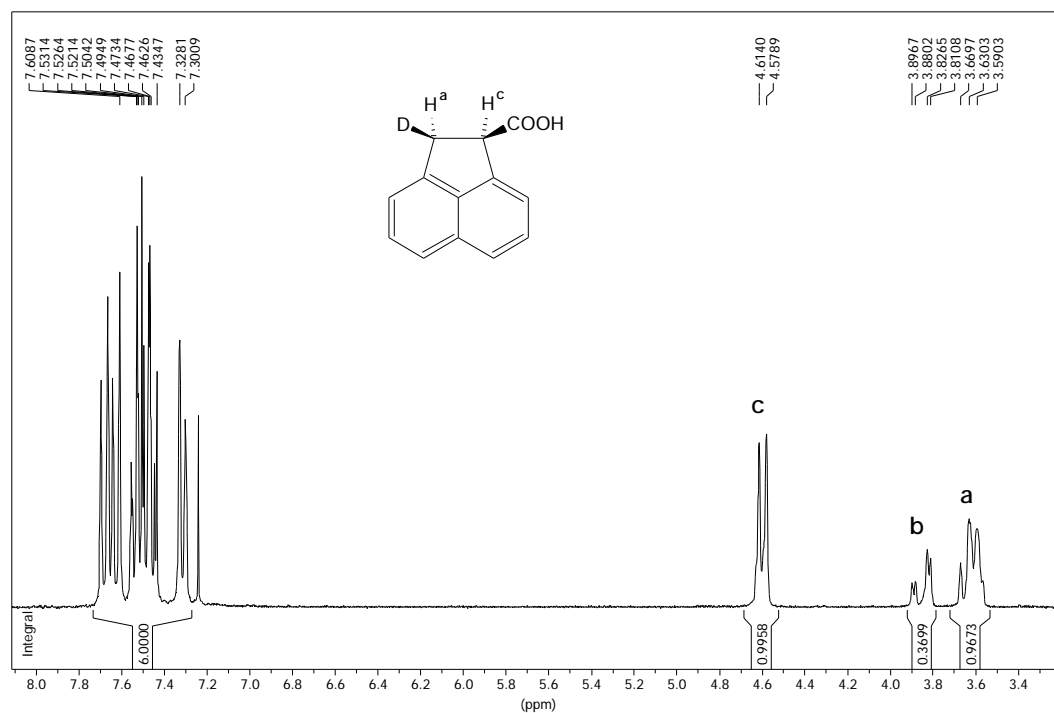


Figura 3.94: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid acenafè-1-carboxílic sintetitzat amb  $\text{D}_2\text{O} \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ . S'observa la pèrdua d'una constant d'acoblament al senyal de  $H^c$ .

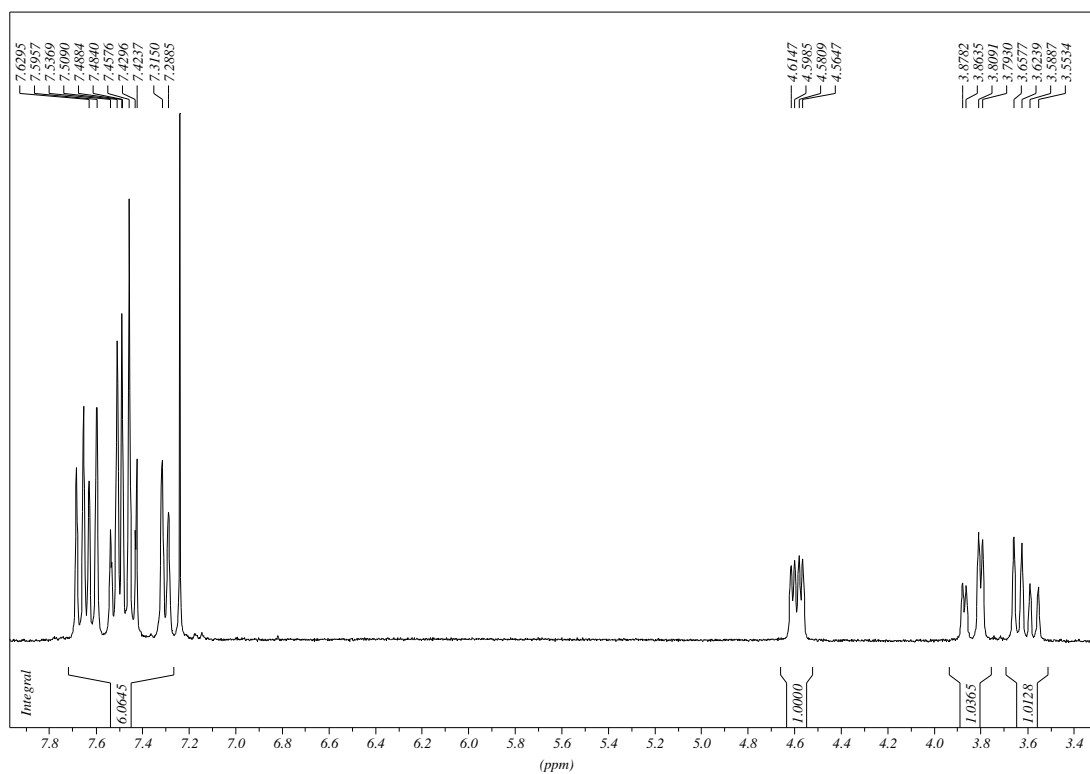


Figura 3.95: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid acenafè-1-carboxílic sintetitzat amb  $\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

de deuteri no s'observa atès que la constant d'acoblament depèn de la constant magnetogírica del nucli  $i$ , per tant, la constant d'acoblament a deuteri ha de ser aproximadament  $1/6$  del valor de la constant H-H, això afegit a l'efecte del nucli quadrupolar del deuteri fa que molt sovint aquest tipus d'acoblements no s'observin, com ja s'ha vist abans. El fet que només es perdi una constant d'acoblament ens indica també que només s'ha addicionat un àtom de deuteri al doble enllaç olefínic.

L'espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN de tots els àcids acenaftè-1-carboxílic productes de deuteriocarboxilació aïllats és consistent amb l'afirmació de que existeix monodeuteració al carboni  $\text{C}^{\text{b}}$  (Figura 3.96), on s'observa el senyal del carboni del metilè ( $\text{C}^{\text{b}}$ ) situat a  $\delta_{\text{b}} 34$  desdoblant en un triplet d'intensitat 1:1:1 a causa de l'acoblament amb l'àtom de deuteri que suporta. La intensitat d'un dels tres pics es presenta a primer cop d'ull més alta. Aquest fet és degut a que, com hem dit anteriorment, la deuteració no és completa i es produeix així el solapament dels senyals dels dos isotopòmers, el que conté deuteri ( $d_1$ , triplet) i el que no en conté ( $d_0$ , singlet). Aquest espectre ens indica novament que l'addició del deuteri té lloc únicament al carboni carboxílic, mentre que l'absència de cap alteració al senyal de  $\delta_{\text{c}} 48$  ens indica que el deuteri no s'addiciona sobre el carboni  $\text{C}^{\text{c}}$ . Per altra banda, sembla evident en tots els casos que, dins els límits de detecció permesos per la relació senyal-soroll, no s'observa cap senyal de l'isotopòmer  $d_2$ . Aquest fet queda palès a l'espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN amb acoblament a  $^1\text{H}$ , el qual permet observar una millor resolució dels isotopòmers  $d_1$  i  $d_0$  (Figura 3.97).

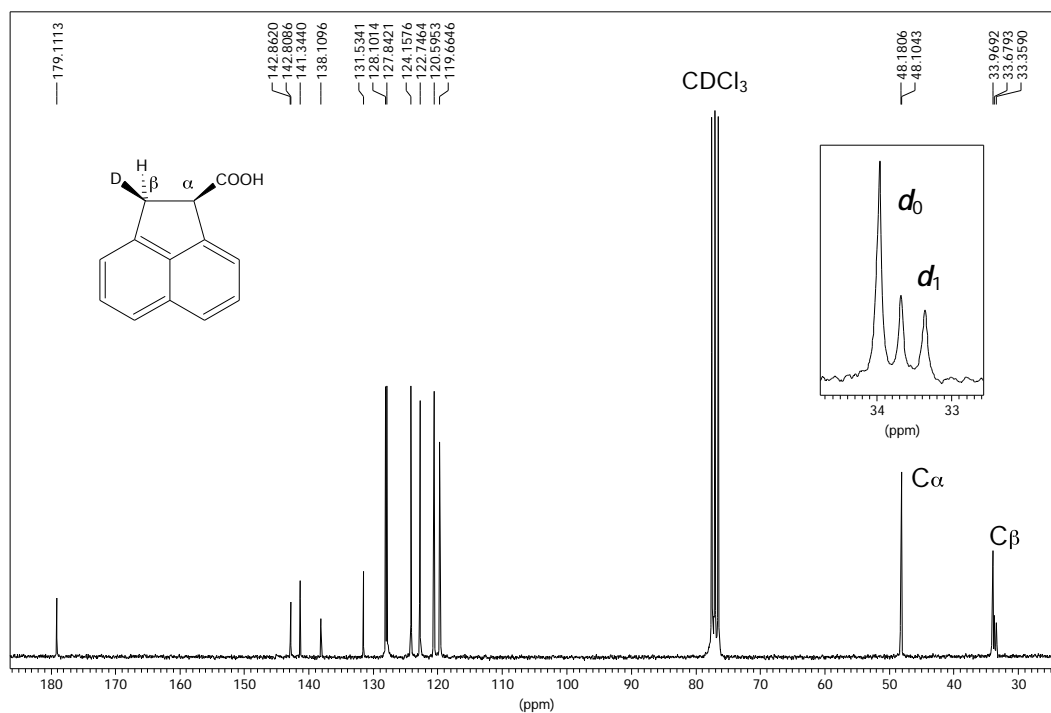


Figura 3.96: Espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid acenafè-1-carboxílic sintetitzat amb  $\text{D}_2\text{Ox}\cdot 2\text{D}_2\text{O}$ . S'observa el triplet al carboni carboxílic mentre que no s'observa cap alteració al carboni carboxílic.

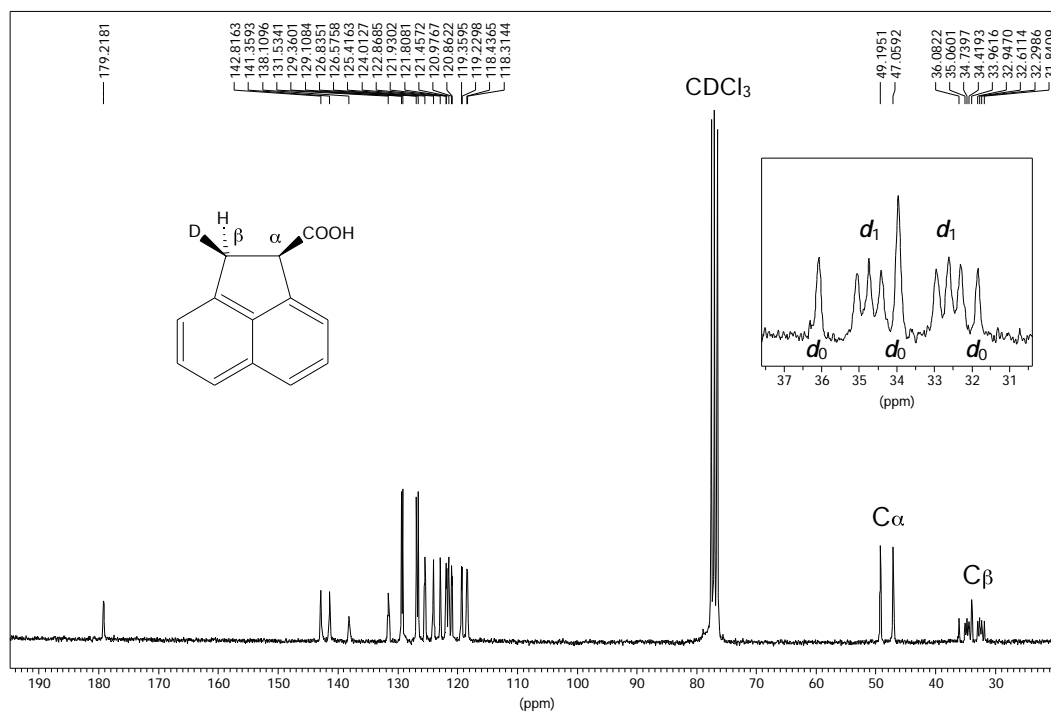


Figura 3.97: Espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de l'àcid acenafè-1-carboxílic sintetitzat amb  $\text{D}_2\text{Ox}\cdot 2\text{D}_2\text{O}$ . Aquest espectre amb acoblament a  $^1\text{H}$  permet observar perfectament els isotopòmers  $d_1$  i  $d_0$ . Dins els límits de detecció, no s'observa cap senyal de l'isotopòmer  $d_2$ .

Els espectres de deuteri de l'estudi sistemàtic de deuteriocarboxilació de l'acenaftilè, emprant el sistema catalític **B** es presenten a la Taula 3.64. Es pot apreciar que, en un cas excepcional, la incorporació de deuteri és altament diastereoselectiva en *syn*: l'isotòpomer  $d_1(b)$  és sempre molt majoritari. La incorporació de deuteri en la posició *c* és sempre molt petita, així, a la taula mostrada anteriorment dels possibles isotòpomers deuterats, n'hi ha d'haver poca quantitat dels que contenen deuteri en aquesta posició. La relació d'integrals va de  $\{(d_1(b))/I(d_1(a))\} = 100/2$  a  $100/15$  a la majoria dels casos. Però n'hi ha alguns on s'observa una menor diastereoselectivitat, per aquests s'ha determinat també l'espectre de masses, la qual cosa permet calcular la proporció en que es troben els isotòpomers presents (Taula 3.65). En tots els casos l'isotòpomer  $d_1(b)$  és el majoritari, com era d'esperar, però el més interessant és que la quantitat de  $d_2(ab)$  és sempre molt petita. Això vol dir que la intensitat a la posició de freqüència més baixa (*a*) és causada per la presència de  $d_1(a)$ . Val la pena recordar que amb els àcids 2-arilbutanoics la situació és ben diferent: hi ha una preponderància de  $d_2$  sobre  $d_1(a)$  en tots els casos, i l'observació de senyal a la posició *a* és general, no excepcional. Aquesta diferència entre l'olefina cíclica i l'oberta recolza la idea de que l'origen de l'isotòpomer  $d_2$  és l'eliminació- $\beta$ . Efectivament, l'E del producte d'inserció (vegeu Esquema 3.51) de l'acenaftilè i el [Pd]-D és un procés degenerat a causa de la impossibilitat de la rotació al voltant de l'eix C-C.

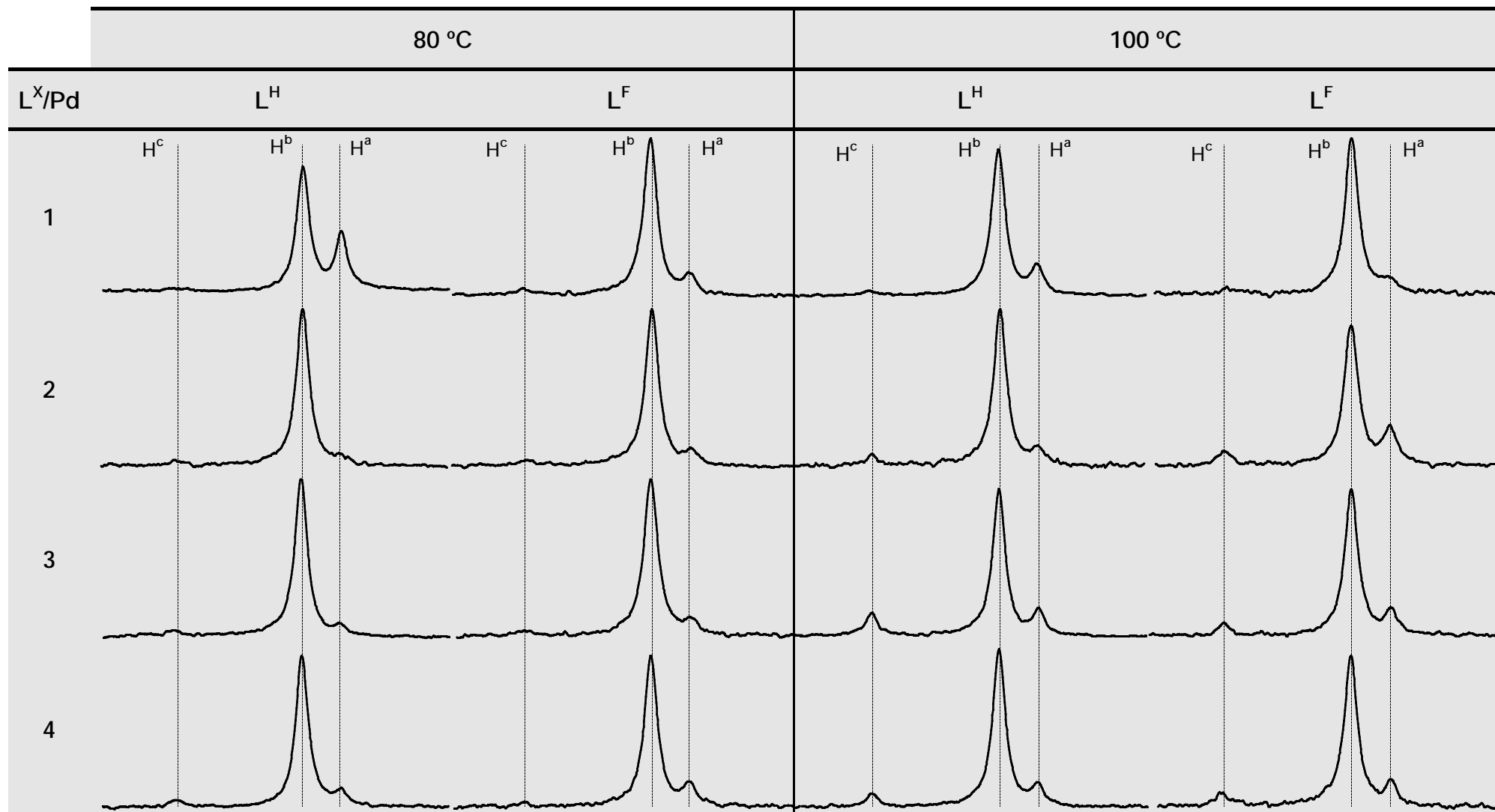
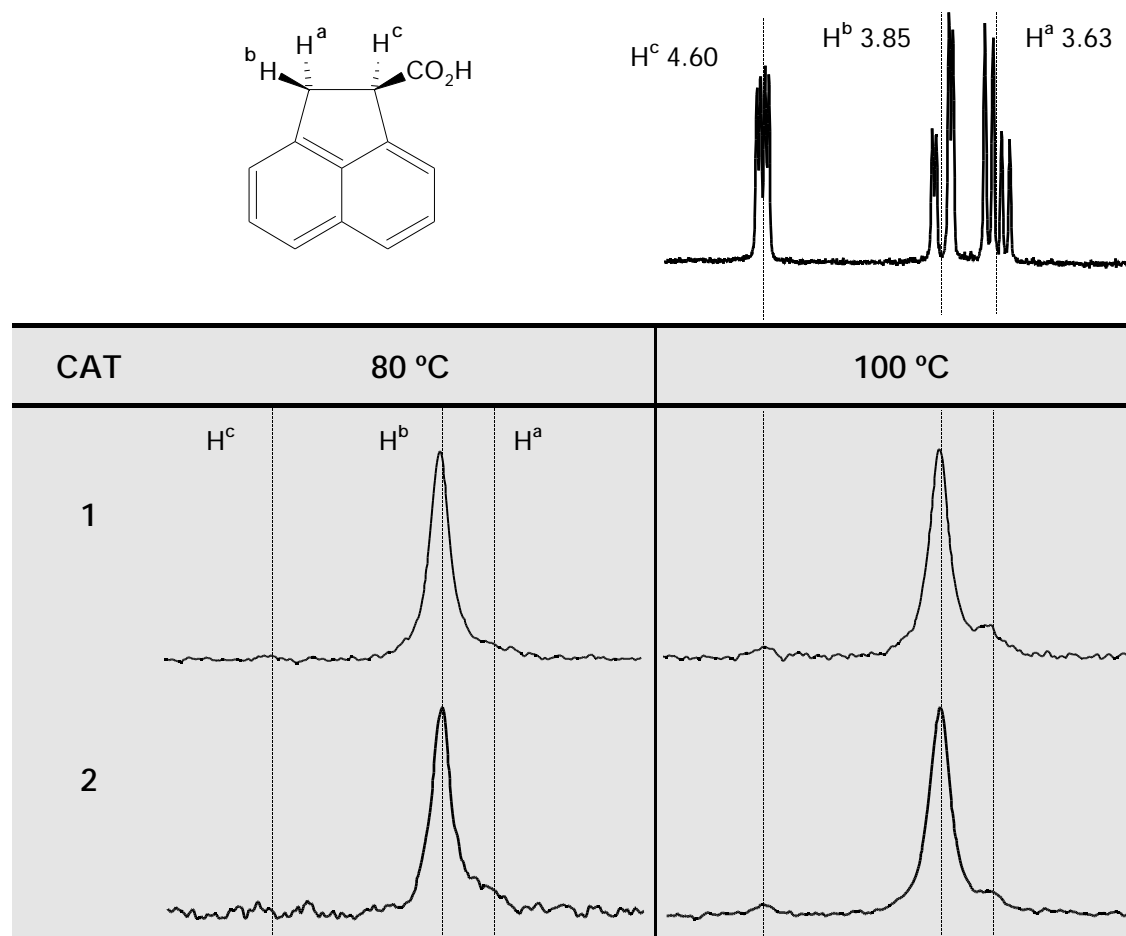
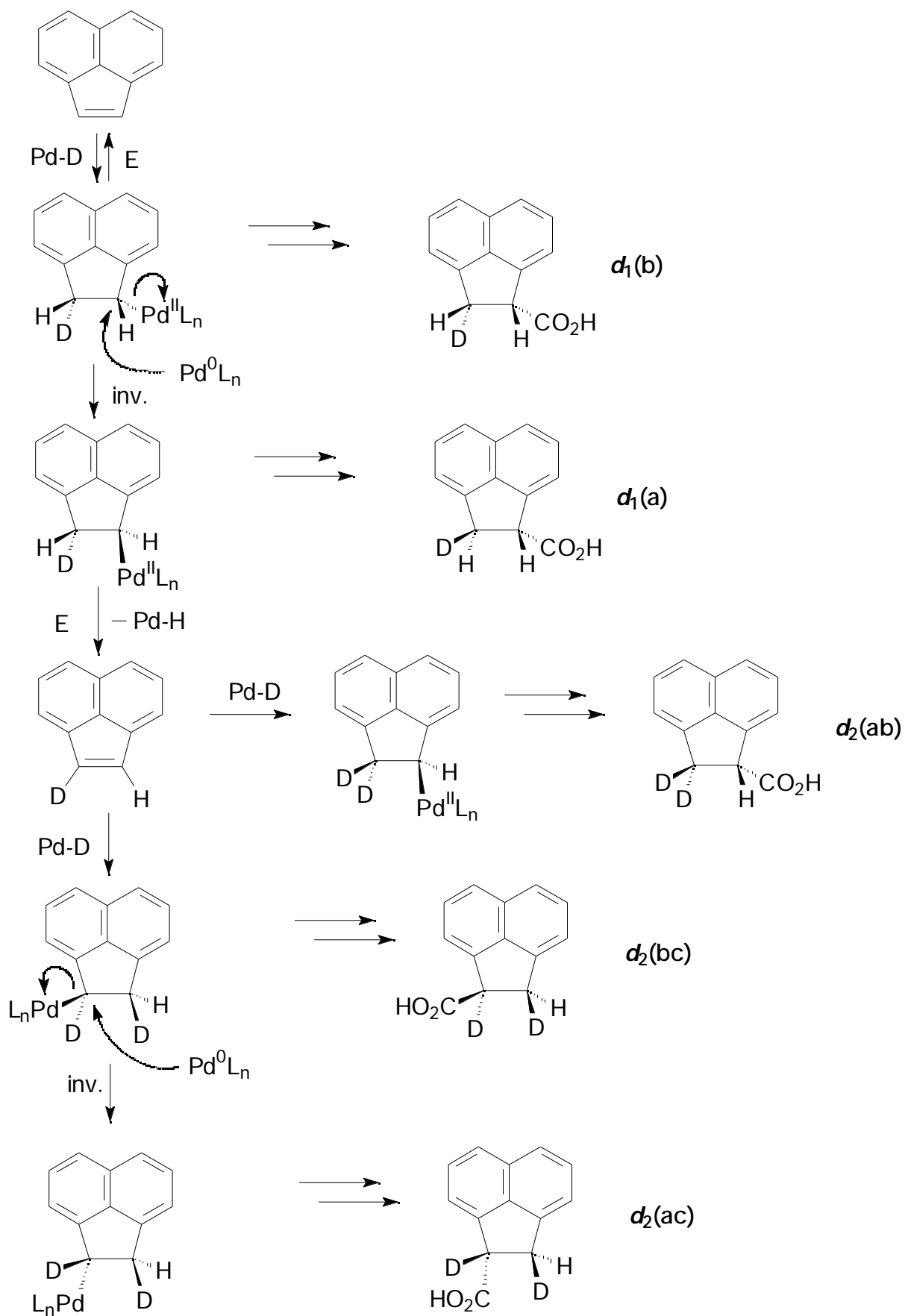


Figura 3.64: Espectres de  $^2H$  RMN (61 MHz,  $CHCl_3$ ) dels àcids acenaftè-1-carboxílics deuterats aïllats obtinguts amb el sistema catalític B.



**Figura:** Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid acenafè-1-carboxílic i espectres de  $^2\text{H}$  RMN (61 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ) dels àcids acenafè-1-carboxílics deuterats aïllats obtinguts utilitzant el sistema catalític A i amb els precursors 1 i 2.





Esquema 3.51: Possibles isotòmers resultants de la deutero-carboxilació de l'acenaftilè.

L'entrada de deuteri en posicions diferents de *b*, i l'abundància de l'isotòpòmer  $d_1(a)$  en algun cas, no es pot justificar per l'E . A l'Esquema 3.51 es proposa que en les condicions reductores del medi hi ha  $Pd^0L_n$ , possiblement el producte d'eliminació de l'acil de pal·ladi en reaccionar amb aigua. Aquest és nucleòfil i pot atacar l'alquil metàl·lic causant la inversió, tal i com es mostra a l'Esquema 3.51, i aquest nou alquil condueix directament a l'isotòpòmer  $d_1(a)$ . Aquest procés ha estat descrit prèviament per alquils de pal·ladi,<sup>32</sup> però no ha estat mai observat en reaccions de carbonilació catalítica.

El fet de que  $d_1(a)$ , producte de la inversió, s'observi com a isotòpòmer molt minoritari entre els àcids 2-arilbutanòics i s'observi de forma excepcional en el cas del  $AnCO_2H$ , indica clarament que aquest és un procés menys freqüent que l'eliminació ; dit d'una altra manera, és un procés més lent. En tot cas, però, és crucial per justificar l'entrada de deuteri en *a* i *c*. L'abundància dels isotòpòmers està d'acord amb el nivell on es situen a l'Esquema 3.51, doncs els primers, més a prop de l'olefina i l'alquil de partida, són més abundants:  $d_1(b)$ ,  $d_1(a)$  i  $d_2(ab)$ , en aquest ordre. Es pot comprovar que els isotòpòmers amb un component *c*, és a dir  $d_2(bc)$  i  $d_2(ac)$  no apareixen fins el quart i cinquè nivell, mentre que l'isotòpòmer  $d_1(c)$  no apareix a l'esquema en absolut.

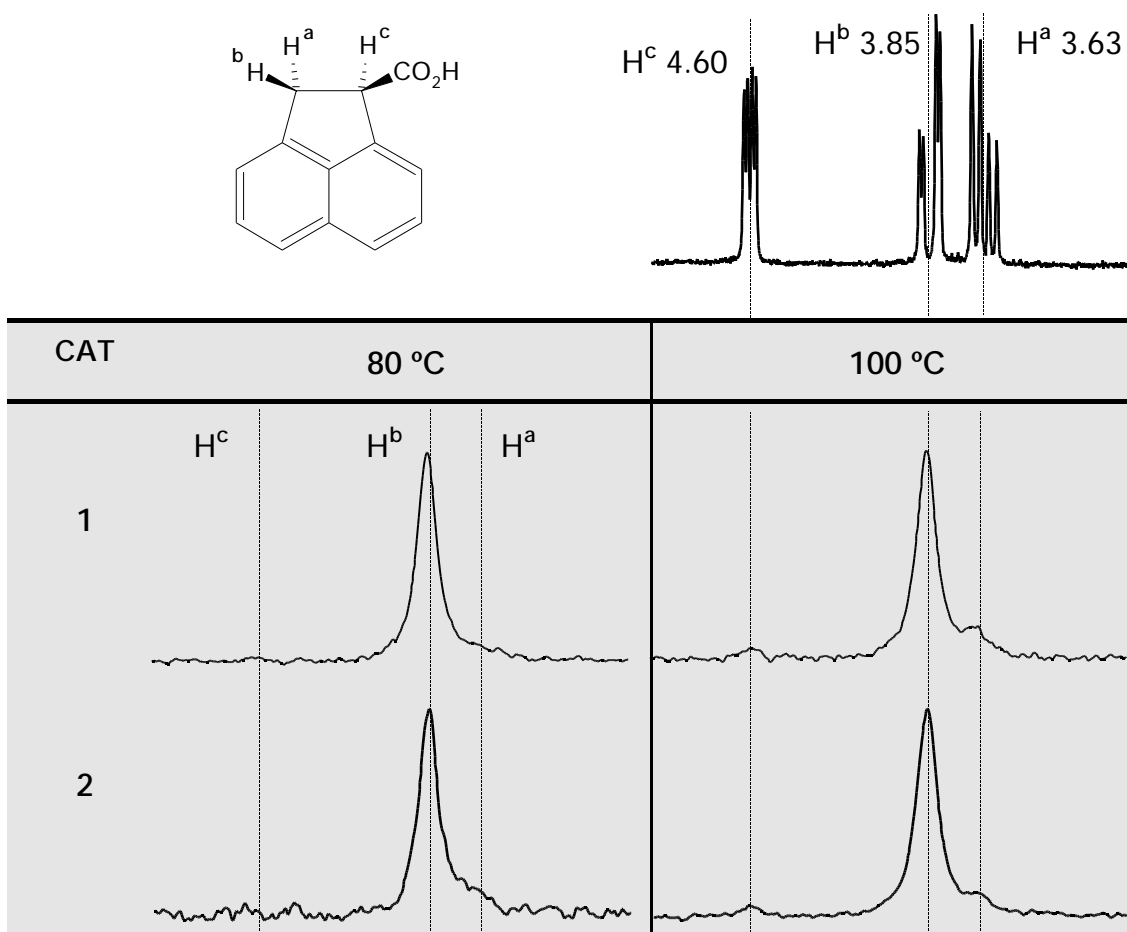
Els resultats de l'avaluació dels complexos **1** i **2** com a precursors catalítics en la deuteriocarboxilació de l'acenaftilè es mostra a la Taula 3.66. Els precursors **1** i **2** són molt diastereoselectius per l'addició en *syn*. Es poden comparar els espectres de deuteri de la Taula 3.66 amb els de la Taula 3.64 corresponents: entrada  $L^H/Pd=1$ , que és la relació fòsfor/metall als complexos **1** i **2**. En el primer cas, fent servir els complexos **1** i **2** com a precursors, l'entrada de deuteri és molt selectiva, mentre que en el segon cas no ho és. Aquesta diferència en diastereoselectivitat conjuntament amb la diferent activitat indiquen que es tracta de sistemes catalítics diferents, la qual cosa implicaria que el lligand cisteïna resta coordinat al metall en les etapes en que es decideix la selectivitat.

Segons l'Esquema 3.51, l'entrada del deuteri en posicions diferents de la *b* depèn de l'existència i concentració d'espècies de pal·ladi(0). És lògic pensar que en

<sup>32</sup> Lou, K.S.Y.; Fries, R.W.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, **96**, 4983.

presència d'un lligand carregat negativament (tiolat) aquest estat d'oxidació serà menys estable que en presència de lligands neutres (fosfina) exclusivament. Així, justifiquem la bona diastereoselectivitat dels precursors 1 i 2 en termes de la baixa concentració d'espècies de pal·ladi(0) originades per aquests precursors.

Taula 3.66: Espectre de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'àcid acenaftè-1-carboxílic i espectres de  $^2\text{H}$  RMN (61 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ) dels àcids acenaftè-1-carboxílics deuterats aïllats obtinguts utilitzant el sistema catalític A i amb els precursors 1 i 2.



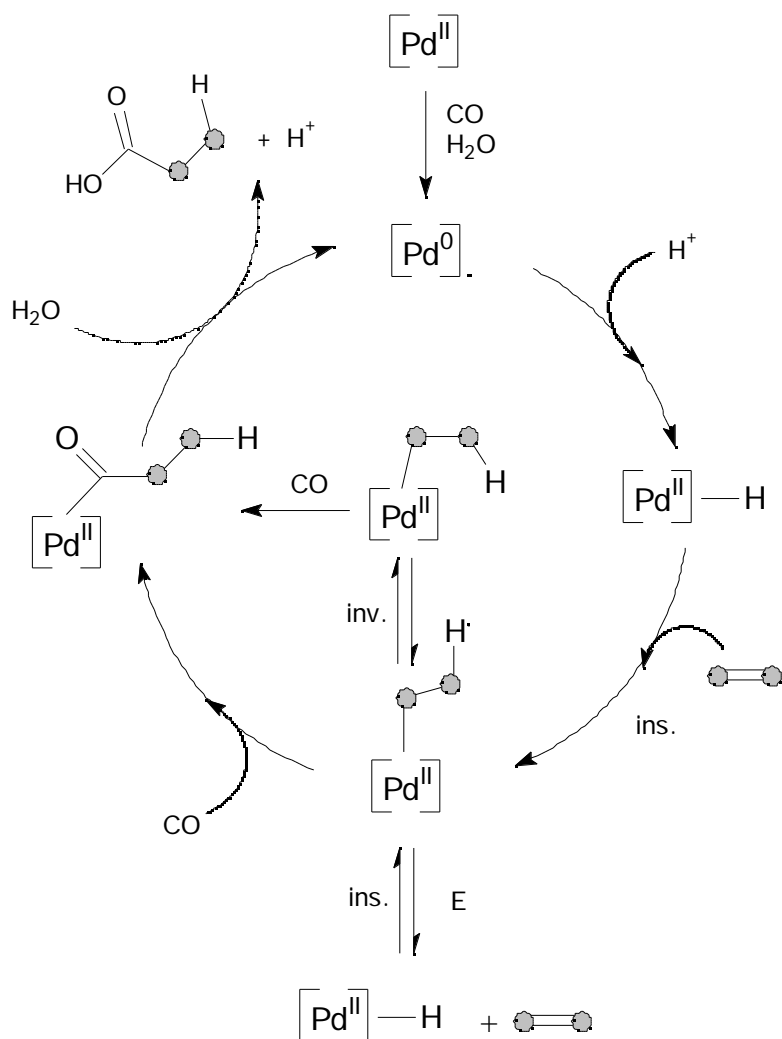
### 3.4 PROPOSTA MECANÍSTICA.

L'anàlisi dels resultats d'hidrocarboxilació i deuteriocarboxilació catalítica amb els sistemes clàssics i amb els precursors **1** i **2** ha permès comprovar en cada cas la capacitat dels diversos mecanismes proposats per explicar els resultats. S'ha vist clarament que el mecanisme carbocatiònic és totalment incapaç d'explicar l'alta o molt alta regioselectivitat *syn* de la reacció. La conclusió és que en els sistemes catalítics emprats no està justificada la presència de carbocations ni la seva actuació com a intermedis. Això no implica que en la carbonilació d'alcohols (per exemple) no sigui possible el mecanisme C.<sup>33</sup> Tampoc es pot excloure la formació de carbocations en carbonilacions fetes en dissolvents molt àcids, com per exemple l'àcid sulfúric concentrat.<sup>34</sup> El mecanisme basat en el complex hidroxicarbonil (**B**) no explica bé la natura dels productes observats. Primerament, no s'observen els productes de dicarboxilació o els àcids insaturats que troben els investigadors que proposen aquests intermedis.<sup>35</sup> Així mateix, la distribució  $d_n$  observada amb tots els substrats no es pot explicar fàcilment amb el mecanisme **B**, especialment les relativament grans quantitats de  $d_2$  als casos dels vinil i propenilarens, mentre que amb l'acenaftilè aquest valor de  $d_2$  es manté molt baix. La regioselectivitat *syn* de l'addició depèn directament, al mecanisme **B**, de que la protonólisi de l'intermedi alquílic sigui selectivament en *endo*, la qual cosa seria extraordinària, doncs en general no s'espera que la protonólisi d'un alquil metàl·lic sigui tan específica. Es podria argumentar que l'addició d'àcid (HCl) donaria un hidrur que eliminaria amb l'alquil en *endo*. Ara bé, s'ha de tenir en compte que l'intermedi alquílic és de Pd(II) i l'addició oxidant ens portaria a Pd(IV). Aquest fet sembla altament improbable, ja que el medi és reductor i l'estat d'oxidació (IV) pel pal·ladi és rar i només s'observa en presència d'oxidants forts (no es pot comparar el Pd amb el Pt en quant a l'estabilitat de l'estat d'oxidació IV). També s'ha de tenir en compte que si bé la formació d'hidrurs per protonació és una reacció ben coneguda pel Pd(0), no ho és pel Pd(II), la qual cosa sembla raonable, doncs aquest és formalment un dicatió.

<sup>33</sup> Papadogianakis, G., Maat, L., Sheldon, R.A. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 1997, 70, 83.

<sup>34</sup> a) Xu, Q.; Souma, Y.; Umezawa, J.; Tanaka, M.; Nakatani, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6306. b) Xu, Q.; Imamura, Y.; Fujiwara, M.; Souma, Y. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1594.

<sup>35</sup> a) Sperrle, M.; Consiglio, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 12130. b) Sperrle, M.; Consiglio, G. *Chem. Ber. Recl.* 1997, 130, 1557.



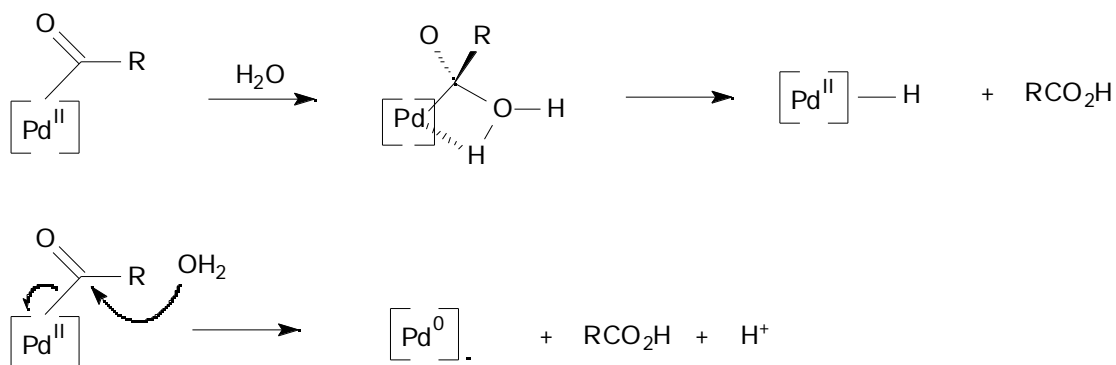
Esquema 3.52: Mecanisme d'hidrocarboxilació *via* l'intermedi hidrídric, adaptat a les observacions d'aquest treball.

A diferència dels altres, el mecanisme hidrídric ens ha permès racionalitzar els resultats observats d'una manera molt satisfactòria. Alhora, els resultats permeten discutir detalls del que pot estar passant a cada etapa. A l'Esquema 3.52 es mostra una adaptació del mecanisme hidrídric a les nostres observacions. L'intermedi metàl·lic inicial seria l'hidrur de pal·ladi  $[Pd^{II}]-H$ , l'origen del qual pot ser múltiple en les condicions reductores del medi. No s'han fet experiments que permetin determinar l'origen d'aquest hidrur, però ha estat proposat que en presència de  $CO$  i aigua, aquest es podria formar d'acord amb:



Aquesta via de formació té dos problemes: primer, sembla desafavorida en medi àcid, i segon, encara que no fos responsable de la formació de la major part de l'àcid, l'intermedi hidroxicarbonil complex de pal·ladi podria donar traces d'àcids insaturats i de diàcids, que no s'observen. D'una altra banda, al medi reductor es poden formar complexos de Pd(0) que, en contacte amb el medi àcid, formaran hidrurs. El fet que el medi és prou reductor per donar Pd(0) és innegable: si la concentració de lligands fosforats no permet l'estabilització d'espècies de Pd(0), aquest precipita en forma de pols metàl·lica. També s'han observat els efectes del caràcter nucleofílic dels complexos Pd<sup>0</sup>L<sub>n</sub> presents al medi, quan la concentració d'aquests esdevé prou alta (inversió). Per aquestes raons es proposa com a origen de l'hidrur la reacció de protonació d'espècies de Pd(0).

La natura de la inserció de l'olefina a l'enllaç [Pd]-H és la que determina la regioselectivitat *syn* de la reacció en el pas de formació de l'intermedi clau de la reacció, l'espècie alquil-pal·ladi. L'estructura i reactivitat d'aquest alquil determinen l'estereoquímica del producte final. La inserció de CO seguida d'hidròlisi produeix l'àcid directament. A l'esquema no s'ha dibuixat una hidròlisi "a quatre centres" (Esquema 3.52), que portaria directament a l'hidrur de pal·ladi(II) [Pd<sup>II</sup>]-H, encara que així és com s'explica en la majoria de les referències bibliogràfiques, sense una base experimental a l'efecte. El que s'ha representat és una *eliminació reductiva* (Esquema 3.52) que ens porta a l'espècie inicial de Pd(0). D'altra banda, la natura dels productes que hem observat indica que l'espècie alquímica està sotmesa a dos processos col·laterals: l'eliminació- i la inversió per atac del Pd(0). Com s'ha discutit en cada cas, els seus efectes es poden diferenciar en la deuteriocarboxilació dels propenilarens i de l'acenaftilè.



Esquema 3.53: L'eliminació de l'àcid es pot produir a través d'un estat de transició de quatre centres o bé pot ser una eliminació reductiva.

Pel que fa a l'estructura de l'espècie catalítica de pal·ladi, no es tenen proves directes de la seva natura. Tot i això, les proves indirectes recollides i publicades en el present treball<sup>36</sup> i les d'altres autors,<sup>37</sup> suggereixen que molt probablement es tracti d'una espècie mononuclear de pal·ladi amb un lligand fosforat neutre i un halur o pseudohalur (PdLX), amb dos forats de coordinació on es situarien els lligands actius: CO, olefina, hidrur, alquil i acil (esquema 3.54). Un problema aparent de l'entorn de lligands que inclou un lligand negatiu com el clorur o el tiolat podria ser que aquests no són lligands típics de l'estat d'oxidació (0), però Jutand i col·laboradors<sup>38</sup> han demostrat que, en condicions reductores i en presència de clorurs, les espècies  $[Pd^0Cl_xL_y]^{x-}$  (L = lligand fosforat) són estables. Efectivament, la concentració de clorur té una gran influència en la selectivitat, si es comparen els experiments en els que s'han emprat els sistemes catalítics rics en clorurs amb els pobres en clorurs, es veu que als primers (a part de ser més actius) estan molt afavorits els productes ramificats (l'entrada benzílica del grup carboxil). Les observacions del comportament dels precursors 1 i 2, que també donen sistemes molt selectius vers l'àcid ramificat (encara que menys actius), ens fan proposar aquí que el tiolat de la cisteïna a 2 i de la cisteïmina a 1 actuen com a lligands monodentats (Esquema 3.54). Aquesta obertura del quelat, que vindria facilitada per la presència d'àcid al medi, és tan necessària per completar el cicle catalític com la presència de dos forats de coordinació lliures pels lligands productius i justificaria el nul excés enantiomèric observat pel precursor 2. Així mateix, s'ha publicat que els complexos *fosfinotiolat* de pal·ladi de la mateixa estructura,  $[PdCl(PPh_2CH_2CH_2S-P,S)(PPh_3)]$ , són menys actius que els aminotiols. Clarament, la menor activitat podria estar relacionada amb el fet de que els forats de coordinació necessaris no es formaran de la mateixa manera en aquests complexos.<sup>39</sup> Val la pena remarcar que un lligand tiolat equival (en termes de la selectivitat aconseguida) a un llarg excés de clorurs als sistemes sense

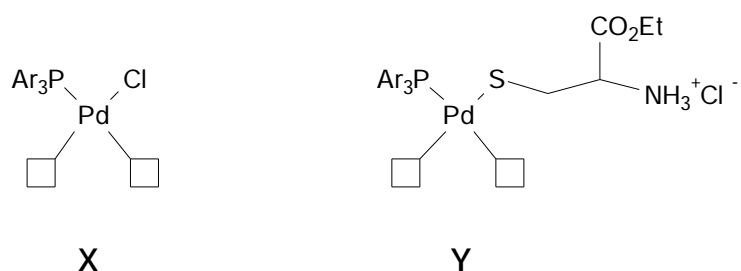
<sup>36</sup> a) Real, J.; Pagès, M.; Polo, A.; Piniella, J.F.; Álvarez-Larena, A. *Chem. Commun.* 1999, 277. b) Real, J.; Prat, E.; González-Cabello, S.; Pagès, M.; Polo, A. *Organometallics*. 2000, 19, 4715.

<sup>37</sup> del Río, I.; Ruiz, N.; Claver, C.; van der Veen, L.A.; van Leeuwen, P.W.N.M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2000, 161, 39.

<sup>38</sup> a) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 314. b) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M.A.; Meyer, G. *Organomet.* 1995, 14, 5605. d) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 9531. e) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8375.

<sup>39</sup> Brugat, N.; Polo, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.F.; Real, J. *Inorg. Chem.* 1999, 38, 4829.

sofre.<sup>40</sup> També és remarcable que els precursors **1** i **2** tenen una relació P/Pd= 1, però es comporten de manera molt diferent als sistemes clàssics que tenen la mateixa relació lligand/metall, en termes de selectivitat (*vide supra*). També s'han detectat diferències entre **1** i **2**, els quals, presumiblement, són lligands electrònicament diferents. Aquestes observacions i el paral·lisme que existeix entre el clorur i el tiolat com a lligands semblen justificar l'entorn de coordinació proposat per a l'espècie activa en fer servir **1** i **2** com a precursors caracteritzats estructuralment en la hidrocarboxilació d'olefines.



**Esquema 3.54:** Proposta de l'entorn de les espècies actives a la hidrocarboxilació amb clorurs (**X**) i tiolats (**Y**).

<sup>40</sup> del Río, I.; Ruiz, N.; Claver, C. *Inorg. Chem. Commun.* 2000, 3, 166.



# 4. EXPERIMENTAL

---

---

## 4.1 GENERALITATS

### 4.1.1 Purificació i manipulació dels reactius i dissolvents emprats.

Totes les síntesis dels productes s'efectuen sota atmosfera de nitrogen, emprant tècniques Schlenk o Schlenk modificades.

Els dissolvents emprats es sotmeten als següents tractaments:

- Diclorometà: 99.95% pur per síntesi es destil·la sobre hidrur de calci i es guarda sobre tamís molecular activat de 4Å.
- Èter dietílic (Et<sub>2</sub>O), tetrahidrofurà (THF), dimetoxietà (DME, glima) (99.5%, pur per síntesi) es destil·len sobre sodi/benzofenona. Es recull en el mateix moment de ser emprat i no es guarda en una ampolla per evitar la formació de peròxids.
- Hexà: 95% pur per anàlisi es destil·la sobre sodi/benzofenona i es guarda sobre tamís molecular activat de 4Å.
- Toluè: 99% pur per síntesi es destil·la sobre sodi/benzofenona i es guarda sobre tamís molecular de 4Å.

- Metanol: 99% pur per anàlisi es destil·la sobre metòxid de magnesi i es guarda sobre tamís molecular de 4Å.

Cal esmentar que abans de la utilització dels dissolvents, es desgasen d'aire bombollejant nitrogen durant uns 15 minuts.

Els reactius utilitzats s'han obtingut de fonts comercials o bé han estat preparats per mètodes descrits a la bibliografia. Si ha estat necessari, s'han purificat per mètodes estàndard.<sup>1</sup> El  $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$  ha estat preparat pel mètode descrit<sup>2</sup> de la mateixa manera que el  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,<sup>3</sup> el  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ <sup>4</sup> i el  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ <sup>4</sup>.

Pels experiments d'hidrocarboxilació s'ha emprat  $\text{HCl}(\text{aq})$  de concentració 12M (aprox) ( $d = 1.19 \text{ g/ml}$ , 37%). Pels experiments de deuteriocarboxilació s'ha emprat  $\text{DCl}$  en  $\text{D}_2\text{O}$  de concentració ( $d = 1.10 \text{ g/ml}$ , 20%). S'ha de tenir en compte l'aportació en  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) extra dels àcids en solució aquosa.

#### 4.1.2 Aparells emprats en la caracterització dels productes.

- Cromatografia de gasos

La cromatografia de gasos ha estat emprada sistemàticament per l'anàlisi dels productes de les reaccions catalítiques, així com per determinar la composició de crus de reacció. Els aparells emprats són els següents:

a) Cromatògraf *G1800A* de *Hewlett Packard* equipat amb una columna capil·lar *HP-5*<sup>5</sup> de *Hewlett Packard* de 30 m de longitud i 0.25 mm de diàmetre intern i un detector d'ionització de flama (FID). L'equip es controla a través d'un ordinador Pentium-III equipat amb el software de *Hewlett Packard*, que permet l'adquisició i el tractament de les dades.

<sup>1</sup> a) Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*. 2<sup>a</sup> ed. Oxford: Pergamon Press, c1980. b) Gordon, A.J.; Ford, R.A. *The Chemist's companion* J. Wiley & Sons, 1972.

<sup>2</sup> R.Ugo, F.Cariati, G.La Monica, *Inorg.Synt.* 1968, 11, 105.

<sup>3</sup> Colquhoun, H. M.; et al. *New pathways for organic synthesis. practical applications of transition metals*. New York; London: Plenum Press, 1984.

<sup>4</sup> Komiya, S. *Synthesis of organometallic compounds : a practical guide*. Chichester; J. Wiley & Sons, 1997. p. 287.

<sup>5</sup> Columna capil·lar de caràcter no polar, la seva fase estacionària consta d'un 5% de difenilpolisiloxà i d'un 95% de dimetilpolisiloxà, l'entrecruament s'ha realitzat mitjançant un 5% de fenilmetilsiloxà.

b) Cromatògraf GC-MS *G1800A GCD System* de *Hewlett Packard* equipat amb una columna capil·lar *HP-5*<sup>5</sup> de *Hewlett Packard* de 30 m de longitud i 0.25 mm de diàmetre intern. Aquest aparell consisteix en un cromatògraf de gasos i un detector d'ionització electrònica (EID). L'equip es controla a través d'un ordinador Pentium-III equipat amb el software de *Hewlett Packard*, que permet l'adquisició i el tractament de les dades. La identificació dels productes s'efectua mitjançant la comparació dels seus espectres de masses amb els existents a les *llibreries* NIST98 i WILEY275.

c) Cromatògraf *Konik HRGC-3000C* equipat amb una columna capil·lar quiral amb un 20% de  $\beta$ -ciclodextrines, *Supelco  $\beta$ -Dex 120*<sup>6</sup>, de 30m de longitud y 0.25 mm de diàmetre intern, capaç de separar enantiòmers. Les dades del cromatògraf es tracten amb un ordinador PC-386 equipat amb el programa *Millenium*<sup>TM</sup> de *WATERS*.

d) Cromatògraf *Konik 3000-HRGC* equipat amb una columna de rebriment *Chromosorb-W-HP*, amb un 5% de *OV-17* com a fase líquida, 4 m d'allargada i 2 mm de diàmetre intern. El detector és de tipus FID (detector d'ionització de flama). Les dades es tracten amb un ordinador PC-386 equipat amb el programa *Millenium 2001(versió 2.0)* de *MILLIPORE*.

- **Espectroscòpia infraroja**

Els espectres dels productes sòlids estudiats en aquesta tesi, s'enregistren dispersant la mostra en una pastilla de bromur potàssic sec, que s'aconsegueix aplicant una pressió d'aproximadament 10 tones sobre la barreja dels dos sòlids, o bé com a dispersió en oli mineral amb finestres de NaCl. Els espectres dels productes líquids s'enregistren aplicant una sola gota (film) del producte entre les finestres de NaCl. Pel que fa als espectres en dissolució s'utilitzen cel·les de NaCl. Els aparells utilitzats són els espectrofotòmetres de transformada de Fourier *Perkin-Elmer FT-1710* i *Perkin-Elmer FT-2000*.

---

<sup>6</sup> Columna capil·lar quiral amb una fase estacionària de  $\beta$ -Ciclodextrines.

- **Anàlisi elemental**

Les anàlisis de carboni, nitrogen, hidrogen i sofre s'efectuen amb un analitzador elemental *Carlo Erba CHNS EA-1108* del Servei d'Anàlisi Química de la UAB.

- **Espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear**

Els aparells emprats són un *Bruker AC 250* i un *Bruker AX 400* del Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la UAB. En el cas de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  els desplaçaments químics es donen en referència al tetrametilsilà (TMS). En el cas dels espectres de  $^{31}\text{P}$  s'empra una referència externa d'àcid fosfòric al 85% i als espectres de  $^2\text{D}$  es fa servir una referència interna de cloroform deuterat. Els valors són sempre de l'escala  $\delta$ , és a dir, en parts per milió mesurades a freqüències creixents respecte al valor zero. Els espectres dels compostos potencialment sensibles a l'aire s'enregistren en tubs preparats i tancats sota atmosfera de nitrogen. Els tubs de ressonància magnètica nuclear emprats són *Wilmad 528-PP* i *Wilmad 507-PP*.

- **Polarimetria**

L'activitat òptica dels productes quirals es determina amb un polarímetre *PROPOL* de *Hucoa-Erlös S.A.* de la Unitat de Química Orgànica de la U.A.B. Totes les mesures es realitzen a temperatura ambient i a una longitud d'ona corresponent a la línia D del sodi.

- **Difracció de Raigs X**

Les estructures cristal·lines de **1**, **2** i l'àcid acenafè-1-carboxílic han estat resoltes al Servei de Difracció de Raigs X de la UAB fent servir un difractòmetre Enraf Nonius CAD4 i el paquet de programes SHELX. Els cristalls s'han muntat sobre una fibra de vidre amb ciment epoxi i s'han col·locat a un capçal goniomètric a l'aire. No s'ha observat degradació de les difraccions estàndard amb el temps d'exposició als raigs-X.

### 4.1.3 Experiments de catàlisi.

#### 4.1.3.1 Instal·lació de gasos i reactor.

A les Figures 4.1 i 4.2 es poden veure un esquema de la instal·lació de gasos i un del reactor utilitzat:

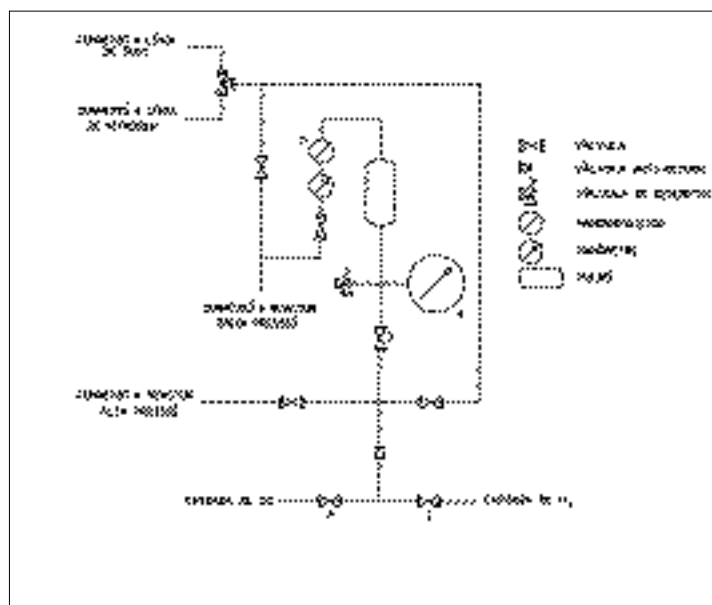


Figura 4.1: Esquema de la instal·lació de gasos utilitzada en els experiments d'hidrocarboxilació.

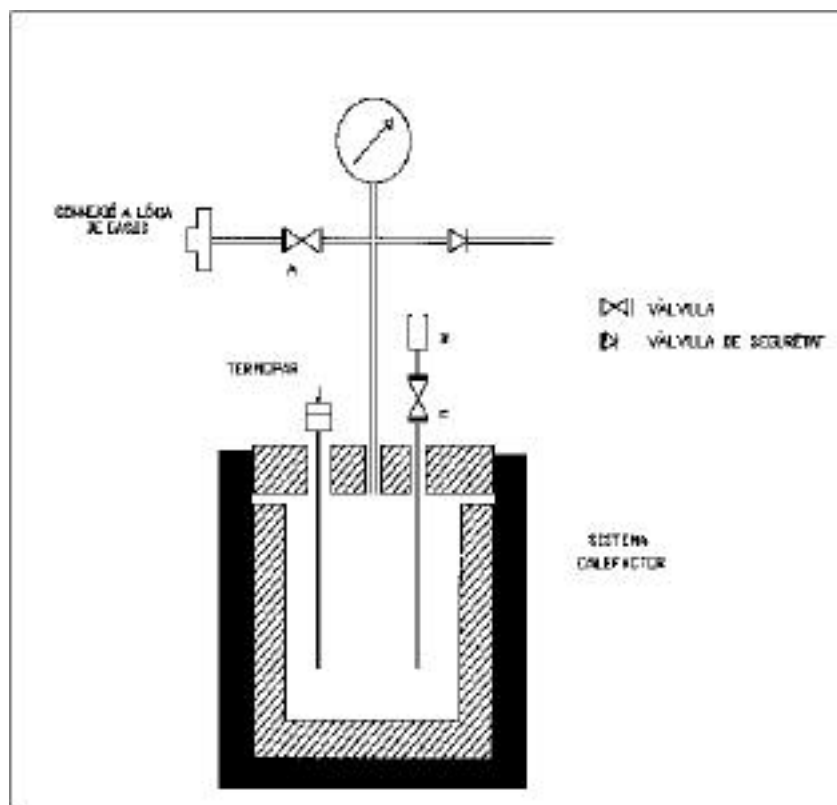


Figura 4.2: Esquema del reactor utilitzat als experiments catalítics.

## 4.1.3.2 Procediment d'hidrocarboxilació.

En aquest treball s'han assajat quatre sistemes catalítics d'hidrocarboxilació, els quals es descriuen a continuació a les Taules 4.1-4.4:

Taula 4.1: Sistema catalític A.

Composició	Quantitats
[Pd] <sup>(a)</sup>	0.04 mmol
[L <sup>H</sup> ]/[Pd]	1 <sup>(b)</sup>
H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	2.5 mmol
Substrat <sup>(c)</sup>	2.0 mmol
Patrò intern (decà)	0.2 mmol
Dissolvent (DME)	10 mL
P <sub>CO</sub>	30 bar
Temperatura	Variable (60, 80, 100, 120 °C)

<sup>a</sup>En aquest sistema en la forma de complex 1 ó 2

<sup>b</sup>El lligand fosforat del complex.

<sup>c</sup>Substrats olefínics.

Taula 4.2: Sistema catalític B.

Composició	Quantitats
PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	0.04 mmol
[L <sup>X</sup> ]/[Pd]	Variable (1, 2, 3 ó 4)
H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	2.5 mmol
Substrat <sup>(a)</sup>	2.0 mmol
Patrò intern (decà)	0.2 mmol
Dissolvent (DME)	10 mL
P <sub>CO</sub>	30 bar
Temperatura	Variable (60, 80, 100, 120 °C)

<sup>a</sup> Substrats olefínics.

Taula 4.3: Sistema catalític C.

Composició	Quantitats
[Pd] <sup>(a)</sup>	0.04 mmol
[L <sup>H</sup> ]/[Pd]	3
CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.12 mmol
HCl	0.72 mmol
H <sub>2</sub> O	20 mmol
Substrat <sup>(b)</sup>	2.0 mmol
Patrò intern (decà)	0.2 mmol
Dissolvent (DME)	10 mL
P <sub>CO</sub>	30 bar
Temperatura	Variable (80, 100 °C)

<sup>a</sup>En aquest sistema en la forma de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> ó de complex 1 ó 2.

<sup>b</sup>Substrats olefínics.

Taula 4.4: Sistemes catalítics D i D'.

Composició	Quantitats (D)	Quantitats (D')
[Pd] <sup>(a)</sup>	0.04 mmol	0.2 mmol
[L <sup>X</sup> ] <sup>b</sup> /[Pd]	Variable (1 ó 3)	3
HCl	0.72 mmol	7.2 mmol
H <sub>2</sub> O	20 mmol	80 mmol
Substrat <sup>(c)</sup>	2.0 mmol	40 mmol
Patrò intern (decà)	0.2 mmol	0.2 mmol
Dissolvent (DME)	10 mL	50 mL
P <sub>CO</sub>	30 bar	Variable (15, 30, 60, 160 bar)
Temperatura	80 °C	Variable (60, 80, 100 °C)

<sup>a</sup>En aquest sistema en la forma de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> ó de complex 1 ó 2. L<sup>X</sup>: <sup>b</sup>L<sup>X</sup>: L<sup>H</sup>= PPh<sub>3</sub>; L<sup>Me</sup>= P(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Me)<sub>3</sub>; L<sup>F</sup>= P(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F)<sub>3</sub>; L<sup>CF<sub>3</sub></sup>= P(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. <sup>c</sup>Substrats olefínics.

A continuació, es descriu un procediment standard d'un experiment d'hidrocarboxilació:

En un baló schlenk i en atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució amb el complex de pal·ladi que es vol avaluar com a catalitzador en 10 mL de dissolvent (DME), l'olefina en la proporció escollida, una quantitat fixa de patró intern i els reactius i/o cocatalitzadors indicats per a cada tipus de reacció. Una petita part de la solució es passa per una microcolumna de sílica o celita (depenent de l'experiment), es dilueix amb més dissolvent i es punxa al cromatògraf de gasos, amb el mètode de separació adequat.

En els casos que s'ha treballat entre 5 i 30 bar, s'empra un reactor d'acer model Bellaterra, dissenyat i fabricat localment (Figura 4.2). Aquest s'escalfa mitjançant una camisa calefactora elèctrica connectada a un termopar que permet regular la temperatura amb un controlador extern. Al interior del reactor es col·loca un vas de PYREX i un imant teflonat, de manera que l'agitació es fa mitjançant un agitador magnètic.

Als experiments on la pressió de treball és superior a 30 bar es fa servir un reactor d'acer inoxidable AISI-316 (Autoclave Engineers) amb una capacitat de 80 mL. Aquest reactor s'escalfa, també, mitjançant una camisa calefactora amb un termopar i la temperatura es regula amb un controlador extern. L'equip inclou un sistema d'agitació mecànica i un tacòmetre que permet controlar la velocitat d'agitació de la solució de reacció, que en tots els experiments és de 600 Rev/min.

El reactor tancat es connecta al sistema de subministrament de gasos el qual permet fer el buit inicialment al reactor i realitzar una purga amb el gas de reacció, CO. Aquesta sèrie de buit-purga es repeteix tres cops. Un cop l'interior del reactor es troba exempt d'aire, es fa el buit i s'introdueix la dissolució de reacció amb una xeringa a través de la connexió B obrint la clau de càrrega de mostra (C). Tot seguit es carrega el CO directament de la línia de subministrament obrint la vàlvula A. Quan la temperatura ja s'ha estabilitzat, s'ajusta la pressió de treball i es connecta l'agitació. Es pren com a temps de reacció zero el moment en el que es comença a agitar la solució.

Després del temps de reacció (normalment 24h) es para l'agitació i es deixa refredar el reactor. Quan ja és a temperatura ambient, es despressuritza, a través de la vàlvula d'entrada i sortida de gasos (A), dins de la vitrina. S'obre el reactor i s'extreu la mostra.

Una petita part d'aquesta mostra es passa per una microcolumna de sílica o cel·lita (depenent del cas), es dilueix en més quantitat del mateix dissolvent i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode optimitzat per a cada substrat. A continuació, per determinar un possible excés enantiomèric de l'àcid ramificat, es punxa 0.5µL de la mateixa dissolució, amb condicions de temperatura i flux molt similars a les anteriors, a un cromatògraf de columna quiral el qual permet la separació d'enantiòmers.

Els mètodes d'anàlisi qualitatiu i quantitatiu per cromatografia de gasos i amb detector d'espectrometria de masses s'han dissenyat i optimitzat especialment per aquest conjunt d'experiments, obtenint-se valors reproduïbles en tots els casos. En tots els experiments s'ha fet servir patró intern (decà 99%) per tal de poder detectar la formació de productes que no apareixen al cromatògraf (per ex. polímers). L'ús simultani de GC-FID i GC-MS ha permès identificar els reactius de partida i els productes de catàlisi.

Un cop determinada la conversió, químic, regio i enantioselectivitat en tots els experiments, es procedeix a l'aïllament de l'àcid carboxílic format.

#### 4.1.3.3 Aïllament dels àcids carboxílics sintetitzats.

S'ha dissenyat un procediment per tal de poder aïllar tots els àcids sintetitzats en cada un dels substrats utilitzats. Aquest mètode ha permès obtenir-los de forma molt pura, tal com s'ha pogut confirmar als experiments sense interferències de RMN de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  realitzats en tots els casos.

El procés general d'aïllament és el següent:

En primer lloc es filtra la solució extreta del reactor passant-la a través de cel·lita. D'aquesta solució s'evapora el dissolvent fins a sequedat quedant només un residu sòlid, el qual es dissol en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuació, es fan tres extraccions de 15 mL amb una solució aquosa de NaOH 1.5M, comprovant que



cada fracció de fase aquosa extreta té un pH de 11-12. Les tres fraccions s'ajunten i, en cas d'observar-se algun residu insoluble, es filtra. Seguidament se li afegeix HCl concentrat fins a pH 2. Arribat aquest punt, en el cas de l'acenaftilè i el 2-vinilnaftalè, immediatament s'observa l'aparició d'un precipitat blanc, el qual es filtra i es recristalitza amb toluè. En el altres casos, però, l'àcid format no precipita a la fase aquosa, de manera que s'ha d'extreure amb 3-4 fraccions de de 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, les quals s'ajunten i s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre. Un cop sec, es filtra el sulfat magnèsic, i s'evapora el solvent fins a sequedat, obtenint-se un sòlid blanc en tots els casos excepte al cas de l'estirè, en el qual s'obté un oli de color groc.

El rendiment d'aïllament es manté, en totes les ocasions, dins d'un rang aproximat del 85-90% de tot l'àcid format a la reacció d'hidrocarboxilació.

#### 4.1.3.4 Caracterització dels àcids carboxílics aïllats.

A partir d'aquest procés d'aïllament és possible la separació amb alta puresa de l'isòmer ramificat (ó 2-arílic). En tots els experiments s'observa una regioselectivitat molt alta vers aquest isòmer de manera que la part residual de l'isòmer lineal (ó 3-arílic) s'elimina durant el procés.

Els àcids carboxílics sintetitzats i aïllats es caracteritzen per RMN de <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C, IR, anàlisi elemental i espectroscòpia de masses. En algunes ocasions, la completa assignació dels senyals de RMN es fa amb l'ajut del programa de simulació ACD Labs. En un dels casos, el de l'àcid acenaftè-1-carboxílic, és possible la determinació de la seva estructura cristal·lina per difracció de raigs-X.

## 4.2 HIDROCARBOXILACIÓ

### 4.2.1 Hidrocarboxilació d'estirè (S1).

L'estirè ha estat obtingut de Fluka (ref. 85960) amb una puresa 99%, tal com demostra el seu anàlisi per GC. El seu aspecte és d'un oli incolor però que engrogeix amb el temps en contacte amb la llum i la humitat. Per aquest motiu, l'estirè comercial, es conserva a una temperatura 4°C sobre alúmina.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, la hidrocarboxilació de l'estirè ha estat realitzada en diferents condicions i amb els sistemes catalítics **A** i **B**. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític **A** amb el complex **2**:

En un schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 0.23 mL (2.0 mmol) d'estirè en 10 mL de DME desgasat i sec. A continuació s'hi afegixen 22.1 mg (0.04 mmol) del complex **2**, 315 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic dihidratat i 50 µL de decà (patró intern, Aldrich, 99+%, ref. D 90-1). De la solució, de color taronja, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.5) per tal de determinar la relació de substrat i patró. La solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode descrit a la Taula 4.5.

**Taula 4.5:** Condicions d'anàlisi amb cromatografia de gasos per determinar la conversió i la regioselectivitat en els experiments d'hidrocarboxilació d'estirè.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura inicial de la columna	100 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.5 ml/min
Relació de split	100/1

A la Figura 4.3 que segueix es mostra un cromatograma d'una reacció d'hidrocarboxilació amb estirè on els reactius i productes principals estan etiquetats. Aquesta identificació de productes va ser duta a terme després de punxar la mateixa mostra al cromatògraf de gasos amb detector de masses (Apèndix IV).

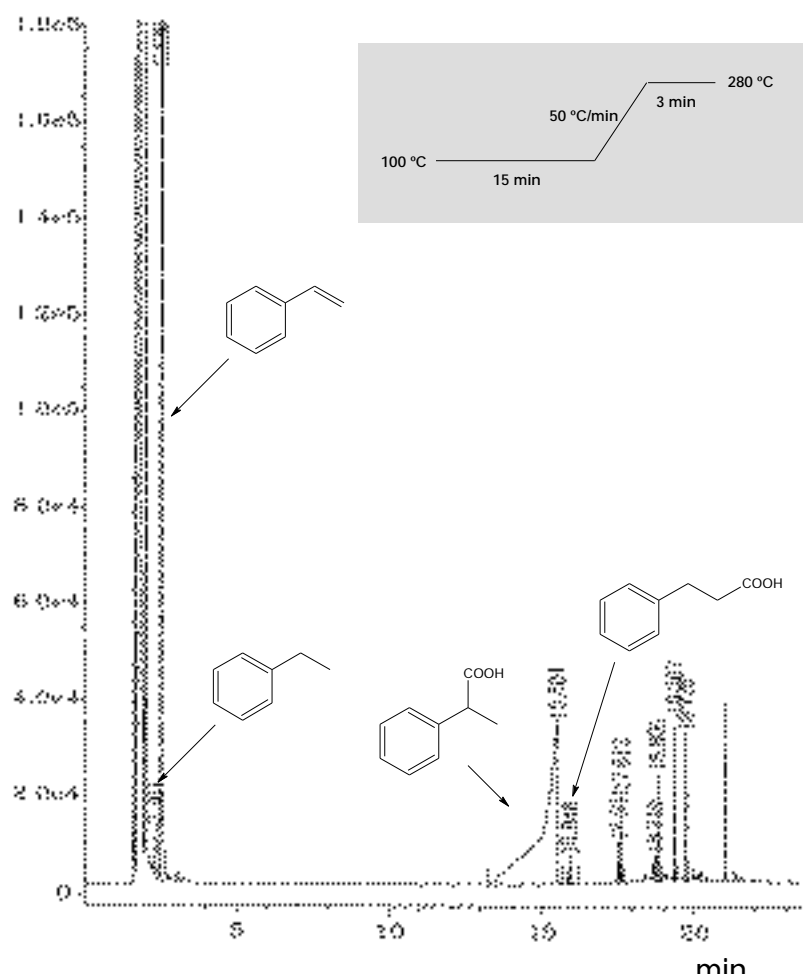


Figura 4.3: Cromatograma d'un experiment d'hidrocarboxilació catalítica d'estirè.

La Taula 4.6 següent presenta els productes principals de les reaccions catalítiques amb estirè amb els seus temps de retenció.

**Taula 4.6:** Temps de retenció dels productes presents a la mescla de reacció d'hidrocarboxilació d'estirè a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.5 i la Figura 4.3.

estirè	2.53 min
etilbenzè	2.36 min
àcid 2-fenilpropanoic	15.50 min
àcid 3-fenilpropanoic	15.95 min

La conversió es determina dividint l'àrea del substrat per la del patró intern als cromatogrames d'abans i després de la reacció catalítica. La diferència ha de ser igual al valor de les divisions de les àrees dels productes observats al cromatograma dividits pel mateix patró. En cas contrari voldria dir que s'ha format algun altre producte que no apareix al cromatograma (ex. polímer). La relació entre els diversos productes observats ens permet determinar la quimioselectivitat, i la relació entre els dos isòmers d'àcid carboxílic la regioselectivitat.

En aquest cas, i en tots els altres, la quimioselectivitat és >99%, de manera que els resultats presentats en aquest treball es calculen a partir de les àrees del cromatograma, com es mostra a continuació:

$$\% \text{Conversió} = ((\text{àcids})/(\text{àcids} + \text{olefina})) \times 100$$

$$\% \text{Regioselectivitat} = ((\text{àcid 2-arílic})/(\text{àcid 2-arílic} + \text{àcid 3-fenílic})) \times 100$$

Donat que algunes reaccions d'hidrocarboxilació s'han dut a terme amb el sistema catalític **A** i, dins d'aquest, amb el complex **2**, que és quiral, cal determinar la proporció d'enantiòmers de l'àcid 2-fenilpropanoic obtingut.

En tots els casos, 0.5 µL d'aquestes dissolucions s'injecten a un cromatògraf de gasos equipat amb columna quiral (descriu a l'apartat d'aparells emprats). En el cas dels àcids carboxílics pràcticament qualsevol concentració permet una bona integració. L'error trobat al injectar una mostra racèmica és inferior al ±4% d'excés enantiomèric en ambdós casos. Les condicions de treball del cromatògraf per a l'estirè (Taula 4.7), així com els temps de retenció trobats per a cada enantiòmer (Taula 4.8), es presenten a continuació.

**Taula 4.7:** Condicions d'anàlisi per a determinar per cromatografia de gasos l'enantioselectivitat als experiments d'hidrocarboxilació d'estirè.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	240 °C
Temperatura de la columna	135 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	0.8 ml/min
Pressió en cap de columna	1.3 bar
Flux make-up (N <sub>2</sub> )	23 ml/min
Relació de split	80/1

Taula 4.8: Temps de retenció dels enantiòmers de l'àcid 2-fenilpropanoic, obtinguts a la reacció d'hidrocarboxilació d'estirè, en les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.7.

àcid ( <i>S</i> )-2-fenilpropanoic	50.1 min
àcid ( <i>R</i> )-2-fenilpropanoic	54.2 min

A continuació es pot veure un exemple de cromatograma on s'observa la separació dels dos enantiòmers de l'àcid 2-fenilpropanoic (Figura 4.4).

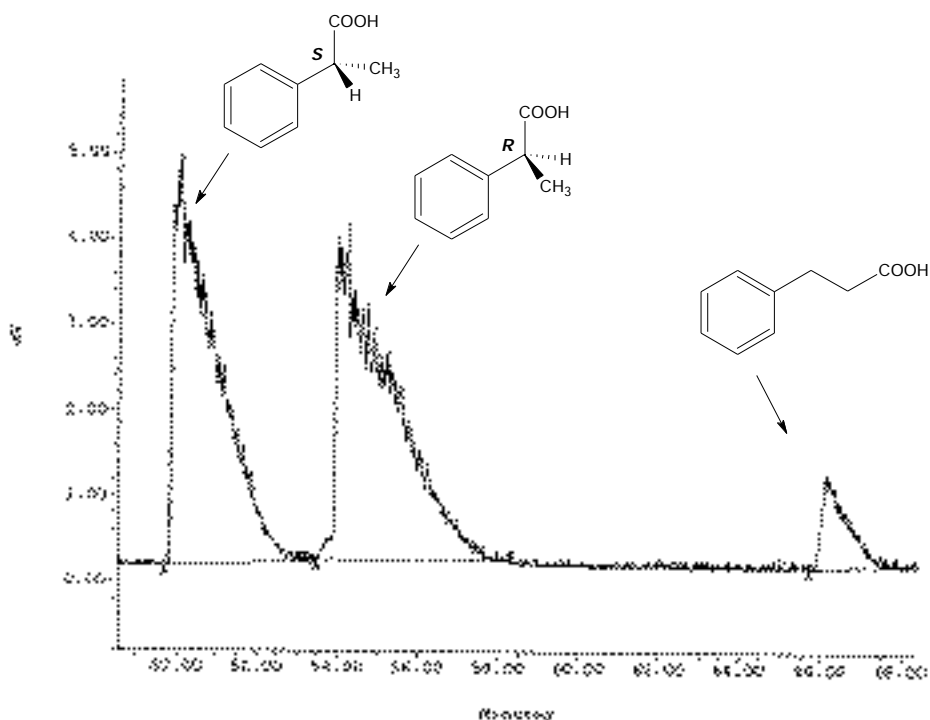


Figura 4.4: Cromatograma on es separen els enantiòmers de l'àcid 2-fenilpropanoic. La identificació de cada un d'ells s'ha realitzat mitjançant patrons.

El càlcul d'enantioselectivitat es realitza de la manera següent:  
 $\% \text{Enantioselectivitat (1)} = ((\text{enantiòmer 1} - \text{enantiòmer 2}) / (\text{1} + \text{2})) \times 100.$

#### 4.2.1.1 Aïllament de l'àcid 2 fenilpropanoic.

La solució catalítica extreta del reactor, es fa passar per una microcolumna de celita, per tal d'eliminar el residu sòlid. A continuació, s'evapora tot el solvent al buit, quedant tan sols una crosta ataronjada. Aquest residu es dissol en uns 20 mL de diclorometà i s'hi afegeix solució aquosa de NaOH 1.5M fins que el pH de les dues fases sigui 11-12. Arribat aquest moment, s'extreu la fase aquosa i es fan dues extraccions més de 15 mL cada una amb solució aquosa d'hidròxid sòdic.

S'ajunten les tres fraccions aquoses i es filtren sobre celita, obtenint-se una solució incolora. Aquesta solució s'acidifica amb HCl concentrat fins observar-se pH 2. Tot seguit, es fan extraccions amb quatre fraccions de 10 mL de diclorometà i s'ajunten. Aquesta solució orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i, després d'uns minuts en agitació, es filtra sobre celita. Aquesta solució incolora, que tan sol conté l'àcid, es concentra fins a sequedat fins obtenir un oli groc pàl·lid, l'àcid 2-fenilpropanoic en forma pura (comprovat per GC), amb un rendiment d'aïllament del 80% aproximadament.

Aquest àcid es caracteritza per RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR i anàlisi elemental.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.61 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz), 3.84 (q, 1H,  $\text{CH}$ ,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz), 7.36-7.44 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 17.9 (s,  $\text{CH}_3$ ), 45.3 (s,  $\text{CH}$ ), 127.3, 127.5, 128.6, 139.7 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 181.2 (s,  $\text{CO}$ ).

IR (film):  $1705.0\text{ cm}^{-1}$  (  $\text{C}=\text{O}$ ).

Anàlisi Elemental Calculat per  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ : C, 71.98%; H, 6.71%. Trobat: C, 70.91%; H, 6.50%.

Espectre de Masses: (M/e, intensitat relativa): 150 ( $\text{M}^+$ ), 24%; 105, 100%; 91, 7%; 79, 13%; 77, 15%.

#### 4.2.2 Deuteriocarboxilació de l'estirè (S1).

L'agent deuterant emprat a la deuteriocarboxilació d'estirè ha estat l'àcid oxàlic deuterat ( $\text{D}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ ), tant quan s'ha experimentat amb el sistema catalític **A** com el **B**. La preparació d'aquest agent deuterant és la següent:

Es prenen 5 g. d'àcid oxàlic dihidratat ( $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) comercial (Aldrich, 98%, ref.19,413-1) i es posen a un Schlenk on es dissolen amb 15 mL de  $\text{D}_2\text{O}$  (Aldrich, 99%, 43,576-7). Per a que la dissolució sigui completa s'escalfa l'Schlenk a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  amb una manta elèctrica. Un cop dissolt es deixa refredar i després es posa en un bany de gel a  $0^\circ\text{C}$  i s'espera que el producte precipiti en forma de cristalls. Quan la precipitació és completa, es filtra el sòlid. Tot aquest procediment es repeteix dues vegades més. A cada recristal·lització, es retira l'aigua parcialment

protonada i se'n posa de nova. Al final s'obté àcid oxàlic deuterat ( $D_2C_2O_4 \cdot 2D_2O$ ) amb un rendiment del 90%.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, els diversos experiments de deuteriocarboxilació de l'estirè han estat realitzats en diferents condicions. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític **A** amb el complex **2**:

En primer lloc, cal tenir en compte tot el material que caldrà fer servir i posar-lo a l'estufa una estona abans. Un cop sec, en un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 0.23 mL (2.0 mmol) d'estirè en 10 mL de DME desgasat i assecat uns instants abans de preparar la solució. Per a fer-ho, es destil·la la quantitat necessària de solvent amb hidrur d'alumini i liti. A continuació s'hi afegeixen 22.1 mg (0.04 mmol) del complex **2**, 330 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic deuterat i 50  $\mu$ L de decà (patró intern). De la solució, de color taronja, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.5) per tal de determinar la relació de substrat i de patró. Abans de muntar el reactor, s'ambienta el vas de Pyrex i la cànula de l'injector de mostra del reactor amb  $D_2O$ . A continuació, la solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una al·lquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mateix mètode, descrit a la Taula 4.5, que es feia servir pels experiments d'hidrocarboxilació d'estirè.

Es detecten els mateixos productes de catàlisi que als experiments homòlegs d'hidrocarboxilació, així com també s'obtenen pràcticament idèntiques conversions, regioselectivitats i enantioselectivitats.

L'aïllament de l'àcid 2-fenilpropanoic deuterat es realitza de la mateixa manera descrita anteriorment pel mateix no deuterat i s'obté també amb un rendiment aproximat del 80%.

Un cop aïllats, s'ha pogut obtenir els espectres de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^2\text{D}$  de cada un dels experiments i de  $^{13}\text{C}$  acoblat a  $^1\text{H}$  en alguns d'ells.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.52 (m, **2.1H**), 3.77 (m, 1H, **CH**), 7.3-7.4 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 17.4 (quint,  $\text{CHD}_2$ , isotopòmer  $d_2$ ,  $J_{\text{C-D}} = 19$  Hz), 17.8 (t,  $\text{CH}_2\text{D}$ , isotopòmer  $d_1$ ,  $J_{\text{C-D}} = 19$  Hz), 18.0 (s,  $\text{CH}_3$ , isotopòmer  $d_0$ ), 45.3 (s, **CH**), 127.3 (s,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 127.5 (s,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 128.6 (s,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ), 139.7 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 181.2 (s, **CO**).

$^2\text{H}\{^1\text{H}\}$  RMN (61 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ): 1.52.

### 4.2.3 Hidrocarboxilació del 4-*tert*-butilestirè (S2).

El 4-*tert*-butilestirè ha estat obtingut de forma comercial d'Aldrich (ref. 15,669-8) amb una puresa del 95% i inhibit amb 100 ppm de TBC, tal com demostra el seu anàlisi per GC. Donat el seu alt grau de puresa i el seu bon aspecte, líquid dens incolor, es decideix utilitzar-lo tal i com arriba del distribuïdor.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, la hidrocarboxilació del 4-*tert*-butilestirè ha estat realitzada en diferents condicions i amb els sistemes catalítics **A** i **B**. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític **A** amb el complex 1:

En un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 0.4 mL (2.0 mmol) de 4-*tert*-butilestirè (95% puresa) en 10 mL de DME desgasat i sec. A continuació s'hi afegeixen 19 mg (0.04 mmol) del complex 1, 315 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic dihidratat i 50  $\mu\text{L}$  de decà (patró intern). De la solució, de color taronja, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.9) per tal de determinar la relació de substrat i patró. La solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode descrit a la Taula 4.9



Taula 4.9: Condicions d'anàlisi amb cromatografia de gasos per determinar la conversió i la regioselectivitat en els experiments d'hidrocarboxilació de 4-*tert*-butilestirè.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura inicial de la columna	100 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.0 ml/min
Relació de split	100/1

A la Figura 4.5 que segueix es mostra un cromatograma d'una reacció d'hidrocarboxilació amb 4-*tert*-butilestirè on els reactius i productes principals estan etiquetats. Aquesta identificació de productes va ser duta a terme després de punxar la mateixa mostra al cromatògraf de gasos amb detector de masses (Apèndix IV).

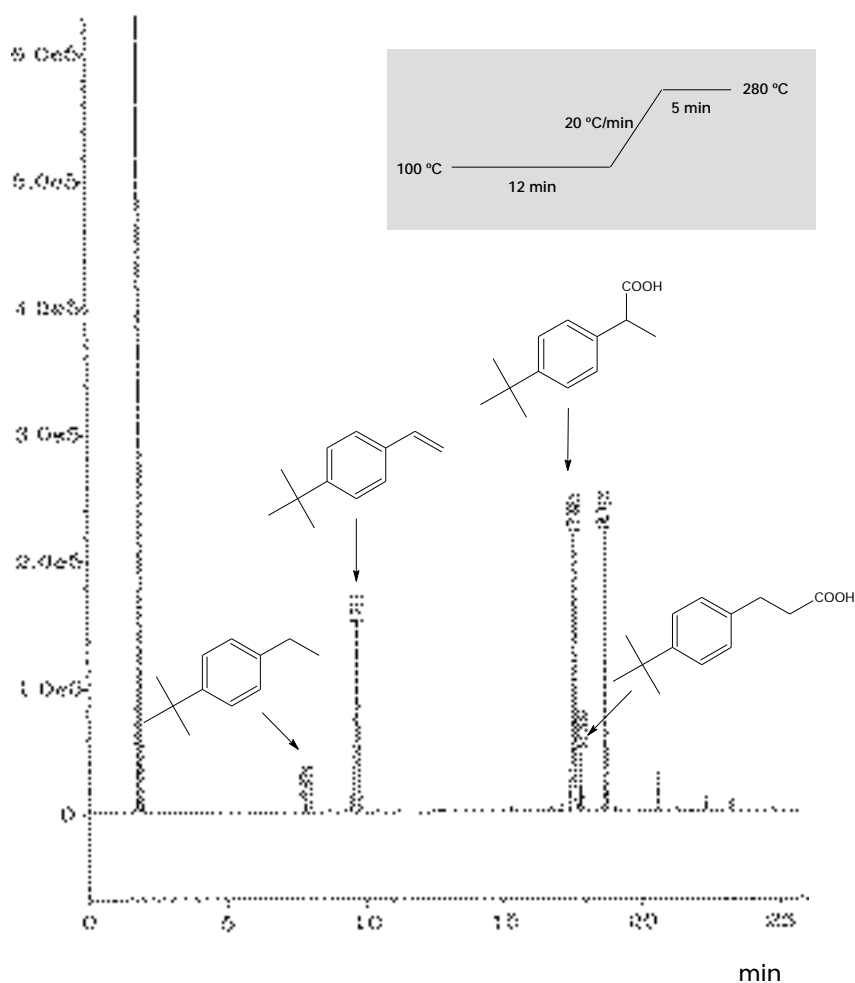


Figura 4.5: Cromatograma d'un experiment d'hidrocarboxilació catalítica de 4-*tert*-butilestirè.

La Taula 4.10 següent presenta els productes principals de les reaccions catalítiques amb 4-*tert*-butilestirè amb els seus temps de retenció.

**Taula 4.10:** Temps de retenció dels productes presents a la mescla de reacció d'hidrocarboxilació de 4-*tert*-butilestirè a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.9 i la Figura 4.5.

4- <i>tert</i> -butilestirè	9.71 min
4- <i>tert</i> -butiletilbenzè	7.87 min
àcid 2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)propioníc	17.62 min
àcid 3-(4- <i>tert</i> -butilfenil)propioníc	17.83 min

La conversió, regio i enantioselectivitat es calculen tal com s'ha descrit als apartats anteriors d'hidrocarboxilació.

Donat que algunes reaccions d'hidrocarboxilació s'han dut a terme amb el sistema catalític **A** i, dins d'aquest, amb el complex **2**, que és quiral, cal determinar la proporció d'enantiòmers de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc obtingut.

En tots els casos, 0.5 µL d'aquestes dissolucions s'injecten a un cromatògraf de gasos equipat amb columna quiral (descrit a l'apartat d'aparells emprats). En el cas dels àcids carboxílics pràcticament qualsevol concentració permet una bona integració. L'error trobat al injectar una mostra racèmica és inferior al ±4% d'excés enantiomèric en ambdós casos. Les condicions de treball del cromatògraf per al 4-*tert*-butilestirè (Taula 4.11), així com els temps de retenció trobats per a cada enantiòmer (Taula 4.12), es presenten a continuació.

**Taula 4.11:** Condicions d'anàlisi per a determinar per cromatografia de gasos l'enantioselectivitat als experiments d'hidrocarboxilació de 4-*tert*-butilestirè.

Temperatura del detector	240 °C
Temperatura de la columna	150 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	0.8 ml/min
Pressió en cap de columna	1.3 bar
Flux make-up (N <sub>2</sub> )	23 ml/min
Relació de split	80/1

Taula 4.12: Temps de retenció dels àcids 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc, obtinguts a la reacció d'hydrocarboxilació del 4-*tert*-butilèstirè, a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.11.

àcid ( <i>S</i> )-2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)propioníc	53.0 min
àcid ( <i>R</i> )-2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)propioníc	57.4 min

A continuació es pot veure un exemple de cromatograma on s'observa la separació dels dos enantiòmers de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc.

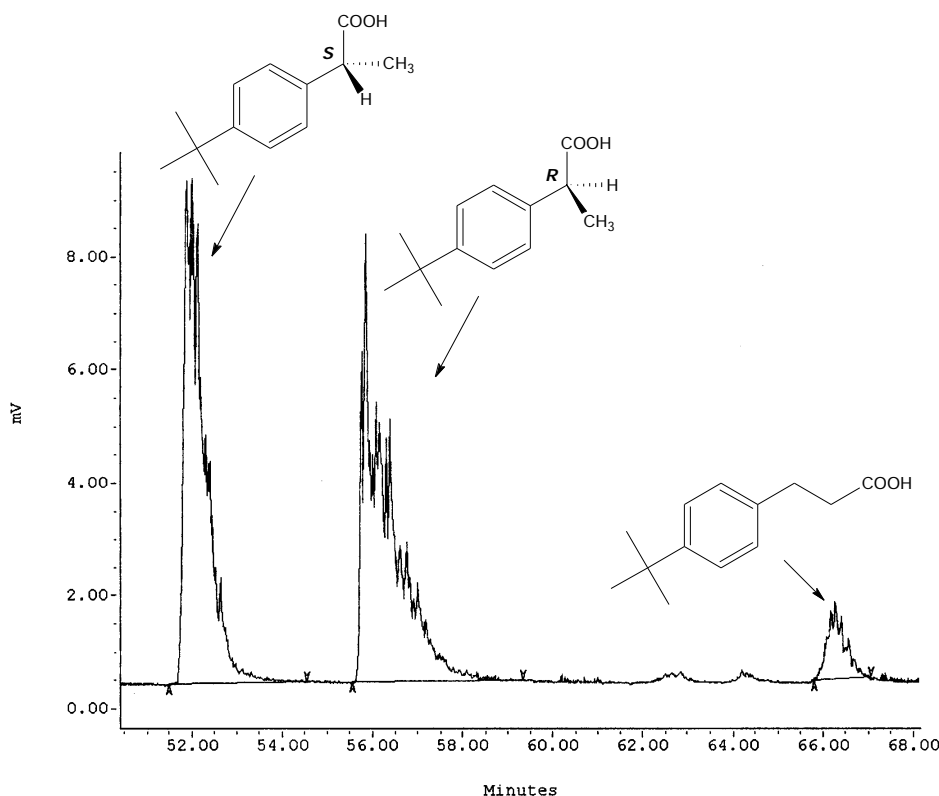


Figura 4.6: Cromatograma on es separen els enantiòmers de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc. La identificació de cada un d'ells s'ha realitzat mitjançant patrons.

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

La solució catalítica extreta del reactor, es fa passar per una microcolumna de cel·lita, per tal d'eliminar el residu sòlid. A continuació, s'evapora tot el solvent al buit, quedant tan sols una crosta grogosa. Aquest residu es dissol en uns 20 mL de diclorometà i s'hi afegeix solució aquosa de NaOH 1.5M fins que el pH de les

dues fases sigui 11-12. Arribat aquest moment, s'extreu la fase aquosa i es fan dues extraccions més de 15 mL cada una amb solució aquosa d'hidròxid sòdic. S'ajunten les tres fraccions aquoses i es filtren sobre celita, obtenint-se una solució incolora. Aquesta solució s'acidifica amb HCl concentrat fins observar-se pH 2. Immediatament, comença a aparèixer un sòlid blanc, l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc, però escàs. Per aquest motiu, es fan extraccions amb tres fraccions de 15 mL de diclorometà cada una, les qual s'ajunten i s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre. La solució es filtra amb celita per eliminar l'agent assecador i posteriorment es concentra fins a sequedat. Com a resultat s'obté un sòlid blanc que és l'àcid desitjat en forma pura (comprovat per GC), amb un rendiment d'aïllament del 90% aproximadament.

Aquest àcid es caracteritza per RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR i anàlisi elemental.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.30 (s, 9H, *t*Bu), 1.50 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz), 3.71 (q, 1H,  $\text{CH}$ ,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz), 7.24 (dd, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $^3\text{J} = 6.4$  Hz,  $^4\text{J} = 2.0$  Hz), 7.35 (dd, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $^3\text{J} = 6.4$  Hz,  $^4\text{J} = 2.0$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 18.0 (s,  $\text{CH}_3$ ), 31.3 (s,  $\text{CH}_3$  *ter*butil), 34.4 (s,  $\text{C}_{\text{terbutil}), 45.0$  (s, CH), 125.6, 127.2 (s,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ); 136.6, 150.2 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 181.0 (CO).

IR (KBr):  $1706.2\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

Anàlisi Elemental Calculat per  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : C, 75.69%; H, 8.79%. Trobat: C, 74.76%; H, 8.72%.

Espectre de Masses: (M/e, intensitat relativa): 206 ( $\text{M}^+$ ), 15%; 191, 100%; 145, 8%; 131, 29%; 117, 12%; 91, 12%.

#### 4.2.4 Deuteriocarboxilació de 4-*tert*-butilestirè (S2).

L'agent deuterant emprat a la deuteriocarboxilació de 4-*tert*-butilestirè ha estat l'àcid oxàlic deuterat ( $\text{D}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ ), tant quan s'ha experimentat amb el sistema catalític A com el B. La preparació d'aquest agent deuterant ja s'ha descrit a l'apartat de deuteriocarboxilació de l'estirè.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, els diversos experiments de deuteriocarboxilació de 4-*tert*-butilestirè han estat realitzats en diferents condicions. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític **A** amb el complex **1**:

En primer lloc, cal tenir en compte tot el material que caldrà fer servir i posar-lo a l'estufa una estona abans. Un cop sec, en un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 0.4 mL (2.0 mmol) de 4-*tert*-butilestirè en 10 mL de DME desgasat i assecat uns instants abans de preparar la solució. Per a fer-ho, es destil·la la quantitat necessària de solvent amb hidrur d'alumini i liti. A continuació s'hi afegeixen 19 mg (0.04 mmol) del complex **1**, 330 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic deuterat i 50 µL de decà (patró intern). De la solució, de color taronja, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.9) per tal de determinar la relació de substrat i patró. Abans de muntar el reactor, s'ambienta el vas de Pyrex i la cànula de l'injector de mostra del reactor amb D<sub>2</sub>O. A continuació, la solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mateix mètode, descrit a la Taula 4.9, que es feia servir pels experiments d'hidrocarboxilació de 4-*tert*-butilestirè.

Es detecten els mateixos productes de catàlisi que als experiments homòlegs d'hidrocarboxilació, així com també s'obtenen pràcticament idèntiques conversions, regioselectivitats i enantioselectivitats.

L'aïllament de l'àcid 2-(4-*tert*-butilfenil)propioníc deuterat es realitza de la mateixa manera descrita anteriorment pel mateix no deuterat i s'obté també amb un rendiment aproximat del 90%.

Un cop aïllats, s'ha pogut obtenir els espectres de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C i <sup>2</sup>D de cada un dels experiments i de <sup>13</sup>C acoblat a <sup>1</sup>H en alguns d'ells.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.29 (s, 9H, *t*Bu), 1.48 (m, 1.9H), 3.69 (m, 1H, CH), 7.24 (dd, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^4J = 2.0$  Hz), 7.35 (dd, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^4J = 2.0$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 17.4 (quint,  $\text{CHD}_2$ , isotopòmer  $d_2$ ,  $J_{\text{C-D}} = 19$  Hz), 17.7 (t,  $\text{CH}_2\text{D}$ , isotopòmer  $d_1$ ,  $J_{\text{C-D}} = 19$  Hz), 18.0 (s,  $\text{CH}_3$ , isotopòmer  $d_0$ ), 31.3 (s,  $\text{CH}_3$  *ter*butil), 34.4 (s, C *ter*butil), 45.0 (s, CH), 125.6, 127.2 (s,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ); 136.6, 150.2 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 181.0 (CO).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 17.8 (tt,  $\text{CH}_2\text{D}$ , isotopòmer  $d_1$ ,  $J_{\text{C-H}} = 128$  Hz,  $J_{\text{C-D}} = 20$  Hz), 18.0 (q,  $\text{CH}_3$ , isotopòmer  $d_0$ ,  $J_{\text{C-H}} = 128$  Hz), 31.3 (q,  $\text{CH}_3$  *ter*butil,  $J_{\text{C-H}} = 125$  Hz), 34.4 (s, C *ter*butil), 44.7 (d, CH,  $J_{\text{C-H}} = 131$  Hz), 125.5 (d,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ,  $J_{\text{C-H}} = 155$  Hz), 127.2 (d,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ,  $J_{\text{C-H}} = 156$  Hz), 136.6, 150.2 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 181.0 (CO).

$^2\text{H}\{^1\text{H}\}$  RMN (61 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ): 1.48.

#### 4.2.5 Hidrocarboxilació del 2-vinilnaftalè (S3).

El 2-vinilnaftalè ha estat obtingut de forma comercial d'Aldrich (ref. V290-9) amb una puresa del 98%, tal com demostra el seu anàlisi per GC. Tot i la seva elevada puresa, el seu aspecte és la d'un sòlid aglomerat i marronós quan hauria de ser blanc i cristal·lí. Per aquest motiu es decideix fer servir la seva propietat de sublimació per tal de purificar-lo més. A continuació es descriu el procés de purificació:

A un sublimador de buit es carreguen 3g de 2-vinilnaftalè comercial, prèviament polvoritzats amb un morter, i a sobre s'hi col·loca un paper de filtre amb forats per on pugui passar el producte en fase gas. Es tanca el sublimador i se li fa el buit amb la línia. A dins el "dit fred" se li posa gel per tal que el producte sublimat cristal·litzi, i la base del sublimador es submergeix en un bany d'aigua que s'escalfa a uns 60°C aproximadament. En breus minuts, apareixen cristalls de color blanc a la punta del "dit fred" que van formant estalactites. Quan ja només queda un residu negre a la base, es treu del bany i es deixa refredar. A continuació, es deixa entrar nitrogen amb compte a dins els sublimador i ja es pot obrir per recollir els cristalls i ficar-los a un vial.

La puresa del 2-vinilnaftalè final, determinada per cromatografia de gasos, és >99% i s'obté amb un rendiment del 83% (2.5 g).

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, la hidrocarboxilació del 2-vinilnaftalè ha estat realitzada en diferents condicions i amb els sistemes catalítics A i B. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític B:

En un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 308 mg (2.0 mmol) de 2-vinilnaftalè (>99% puresa) en 10 mL de DME desgasat i sec. A continuació s'hi afegeixen 10 mg (0.04 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ , 11 mg (0.04 mmol) de  $\text{PPh}_3$ , 315 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic dihidratat i 50  $\mu\text{L}$  de decà (patró intern). De la solució, de color groc, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.13) per tal de determinar la relació de substrat i patró. La solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode descrit a la Taula 4.13

**Taula 4.13:** Condicions d'anàlisi amb cromatografia de gasos per determinar la conversió i la regioselectivitat als experiments d'hydrocarboxilació de 2-vinilnaftalè.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura inicial de la columna	180 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.0 ml/min
Relació de split	100/1

A la Figura 4.7 que segueix es mostra un cromatograma d'una reacció d'hydrocarboxilació amb 2-vinilnaftalè on els reactius i productes principals estan etiquetats. Aquesta identificació de productes va ser duta a terme després de

punxar la mateixa mostra al cromatògraf de gasos amb detector de masses (Apèndix IV).

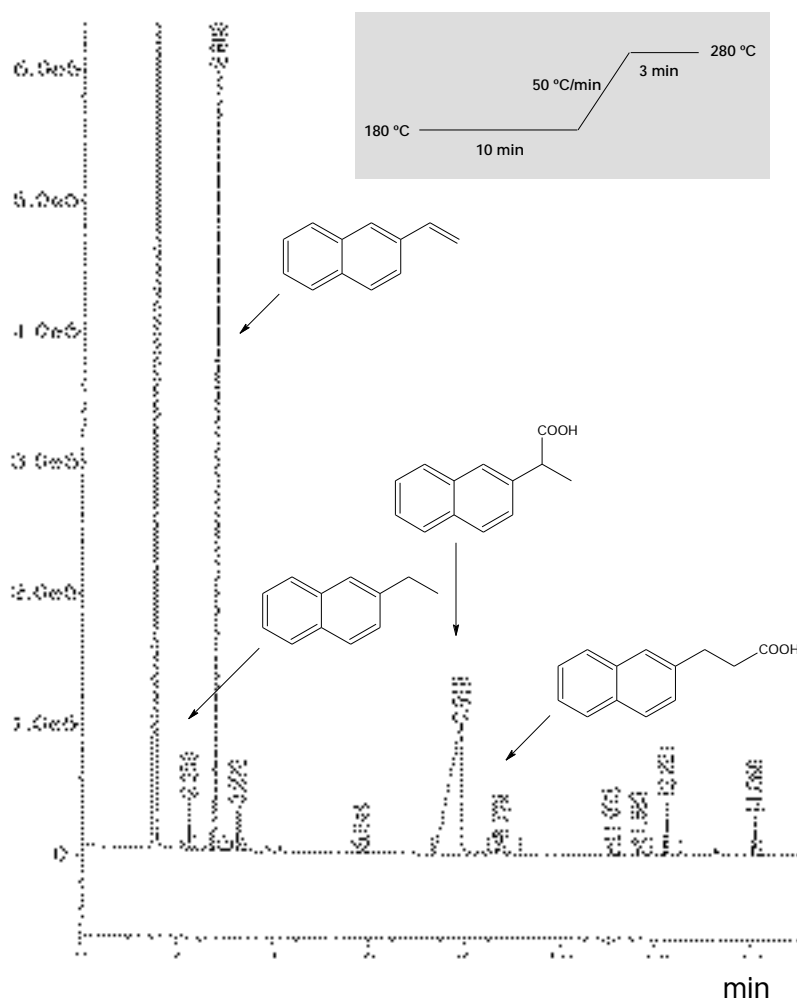


Figura 4.7: Cromatograma d'un experiment d'hydrocarboxilació catalítica de 2-vinilnaftalè.

La Taula 4.14 següent presenta els productes principals de les reaccions catalítiques amb 2-vinilnaftalè amb els seus temps de retenció.

Taula 4.14: Temps de retenció dels productes presents a la mescla de reacció d'hydrocarboxilació de 2-vinilnaftalè a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.13 i la Figura 4.7.

2-vinilnaftalè	2.80 min
2-etilnaftalè	2.25 min
àcid 2-naftalen-2-il-propioníc	7.92 min
àcid 3-naftalen-2-il-propioníc	8.78 min



La conversió, regio i enantioselectivitat es calculen tal com s'ha descrit a l'apartat anterior d'hidrocarboxilació amb estirè.

Donat que algunes reaccions d'hidrocarboxilació s'han dut a terme amb el sistema catalític **A** i, dins d'aquest, amb el complex **2**, que és quiral, cal determinar la proporció d'enantiòmers de l'àcid 2-naftalen-2-il-propioníc obtingut.

En tots els casos, 0.5 µL d'aquestes dissolucions s'injecten a un cromatògraf de gasos equipat amb columna quiral (descriu a l'apartat d'aparells emprats). En el cas dels àcids carboxílics pràcticament qualsevol concentració permet una bona integració. L'error trobat al injectar una mostra racèmica és inferior al ±4% d'excés enantiomèric en ambdós casos. Les condicions de treball del cromatògraf per al 2-vinilnaftalè (Taula 4.15), així com els temps de retenció trobats per a cada enantiòmer (Taula 4.16), es presenten a continuació.

**Taula 4.15:** Condicions d'anàlisi per a determinar per cromatografia de gasos l'enantioselectivitat als experiments d'hidrocarboxilació de 2-vinilnaftalè.

Temperatura del detector	240 °C
Temperatura de la columna	180 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	0.8 ml/min
Pressió en cap de columna	1.3 bar
Flux make-up (N <sub>2</sub> )	23 ml/min
Relació de split	80/1

**Taula 4.16:** Temps de retenció dels àcids 2-naftalen-2-il-propionics, obtinguts a la reacció d'hidrocarboxilació del 2-vinilnaftalè, a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.15.

àcid ( <b>S</b> )-2-naftalen-2-il-propioníc	149.5 min
àcid ( <b>R</b> )-2-naftalen-2-il-propioníc	161.2 min

A continuació es pot veure un exemple de cromatograma on s'observa la separació dels dos enantiòmers de l'àcid 2-naftalen-2-il-propioníc.

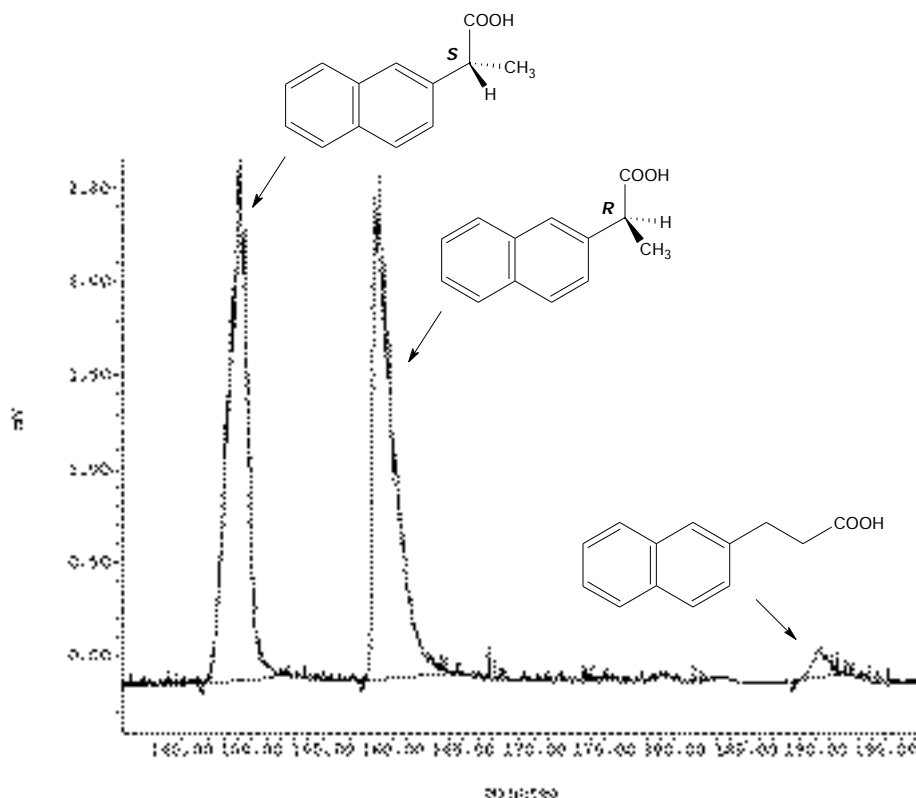


Figura 4.8: Cromatograma on es separen els enantiòmers de l'àcid 2-naftalen-2-il-propionic. La identificació de cada un d'ells s'ha realitzat mitjançant patrons.

#### 4.2.5.1 Aïllament de l'àcid 2-naftalen-2-il-propionic.

La solució catalítica extreta del reactor, es fa passar per una microcolumna de celita, per tal d'eliminar el residu sòlid. A continuació, s'evapora tot el solvent al buit, quedant tan sols una crosta groga. Aquest residu es dissol en uns 20 mL de diclorometà i s'hi afegeix solució aquosa de NaOH 1.5M fins que el pH de les dues fases sigui 11-12. Arribat aquest moment, s'extreu la fase aquosa i es fan dues extraccions més de 15 mL cada una amb solució aquosa d'hidròxid sòdic. S'ajunten les tres fraccions aquoses i es filtren sobre celita, obtenint-se una solució incolora. Aquesta solució s'acidifica amb HCl concentrat fins observar-se pH 2. Immediatament, comença a aparèixer un sòlid blanc, l'àcid 2-naftalen-2-il-propionic, que flocula per tota la solució i fa que esdevingui totalment blanca. Es filtra el sòlid amb Büchner, es renta el sòlid amb diverses porcions d'aigua i es deixa assecar al buit. Aquest àcid s'obté de forma pura (comprovat per GC), amb un rendiment d'aïllament del 90-95% aproximadament.

Aquest àcid es caracteritza per RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR i anàlisi elemental.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.60 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J} = 7.15$  Hz), 3.90 (q, 1H,  $\text{CH}$ ,  $^3\text{J} = 7.15$  Hz), 7.42-7.52 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.75-7.80 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 18.1 (s,  $\text{CH}_3$ ), 45.4 (s,  $\text{CH}$ ), 125.7, 129.9, 126.2, 126.3, 127.6, 127.8, 128.4 (s,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ); 132.7, 133.4, 137.2 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 180.6 (s,  $\text{CO}$ ).

IR (KBr):  $1699.4\text{ cm}^{-1}$  (  $\text{C}=\text{O}$ ).

Anàlisi Elemental Calculat per  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$ : C, 77.98%; H, 6.04%. Trobat: C, 76.70%; H, 5.95%.

Espectre de Masses: (M/e, intensitat relativa): 200 ( $\text{M}^+$ ), 35%; 156, 14%; 155, 100%; 153, 17%; 128, 12%; 115, 8%.

#### 4.2.6 Deuteriocarboxilació del 2-vinilnaftalè (S3).

L'agent deuterant emprat a la deuteriocarboxilació de 2-vinilnaftalè ha estat l'àcid oxàlic deuterat ( $\text{D}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ ), tant quan s'ha experimentat amb el sistema catalític **A** com el **B**. La preparació d'aquest agent deuterant ja s'ha descrit a l'apartat anterior.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, els diversos experiments de deuteriocarboxilació de 2-vinilnaftalè han estat realitzats en diferents condicions. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític **B**:

En primer lloc, cal tenir en compte tot el material que caldrà fer servir i posar-lo a l'estufa una estona abans. Un cop sec, en un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 308 mg (2.0 mmol) de 2-vinilnaftalè en 10 mL de DME desgasat i assecat uns instants abans de preparar la solució. Per a fer-ho, es destil·la la quantitat necessària de solvent amb hidrur d'alumini i liti. A continuació s'hi afegeixen 10 mg (0.04 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ , 11 mg (0.04 mmol) de  $\text{PPh}_3$ , 330 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic deuterat i 50  $\mu\text{L}$  de decà (patró intern). De la solució, de color groc, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.13) per tal de determinar la relació de

substrat i patró. Abans de muntar el reactor, s'ambienta el vas de Pyrex i la cànula de l'injector de mostra del reactor amb D<sub>2</sub>O. A continuació, la solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mateix mètode, descrit a la Taula 4.13, que es feia servir pels experiments d'hidrocarboxilació de 2-vinilnaftalè.

Es detecten els mateixos productes de catàlisi que als experiments homòlegs d'hidrocarboxilació, així com també s'obtenen pràcticament idèntiques conversions, regioselectivitats i enantioselectivitats.

L'aïllament de l'àcid 2-naftalen-2-il-propionic deuterat es realitza de la mateixa manera descrita anteriorment pel mateix no deuterat i s'obté també amb un rendiment aproximat del 90%.

Un cop aïllats, s'ha pogut obtenir els espectres de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C i <sup>2</sup>D de cada un dels experiments i de <sup>13</sup>C acoblat a <sup>1</sup>H en alguns d'ells.

<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.59 (m, **1.8H**), 3.92 (m, 1H, **CH**), 7.42-7.52 (m, 3H, **H<sub>arom</sub>**), 7.75-7.80 (m, 4H, **H<sub>arom</sub>**).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 17.5 (quint, **CHD<sub>2</sub>**, isotopòmer **d<sub>2</sub>**, J<sub>C-D</sub> = 20 Hz), 17.8 (t, **CH<sub>2</sub>D**, isotopòmer **d<sub>1</sub>**, J<sub>C-D</sub> = 20 Hz), 18.1 (s, **CH<sub>3</sub>**, isotopòmer **d<sub>0</sub>**), 45.4 (s, **CH**), 125.7, 129.9, 126.2, 126.3, 127.6, 127.8, 128.4 (s, **HC<sub>arom</sub>**); 132.7, 133.4, 137.2 (s, **C<sub>arom</sub>**); 180.6 (s, **CO**).

<sup>2</sup>H{<sup>1</sup>H} RMN (61 MHz, CHCl<sub>3</sub>): 1.59.

#### 4.2.7 Hidrocarboxilació de l'acenaftilè (S6).

L'acenaftilè tècnic comercial utilitzat és d'una puresa del 85% (Aldrich ref. A80-5), conté acenaftè gairebé en un 15% i quitrans de forma residual, tal com demostra el seu anàlisi per GC. Tot i que la major part de l'agent impurificador és acenaftè, el qual no resulta molest pel tipus de reacció que s'assaja es va decidir purificar el producte sobretot per eliminar els quitrans que poden perjudicar els instruments analítics. Aquests quitrans fan que el seu aspecte sigui la d'un sòlid aglomerat i marronós quan hauria de ser groc i cristal·lí.

L'acenaftilè també presenta capacitat de sublimació, a l'igual que el 2-vinilnaftalè, de manera que es fa servir aquesta propietat i es procedeix a la seva purificació seguint el mateix procés que el descrit anteriorment per la purificació del 2-vinilnaftalè. La puresa de l'acenaftilè final, determinada per cromatografia de gasos, és del 90%, essent la resta acenaftè, i s'obté amb un rendiment del 77% (2.3 g).

L'acenaftilè també es pot purificar per recristal·lització, aquest segon mètode consisteix en dissoldre 5 g d'acenaftè tècnic en 50 mL de pentà calent, escalfar fins la completa dissolució del sòlid, filtrar en calent la solució amb celita i deixar refredar el filtrat fins l'aparició del sòlid groc. Aquest acenaftilè presenta una puresa del 92%, per GC, essent la resta acenaftè, i s'obté amb un rendiment del 93% (4.6 g). Veient-se la millora de rendiment i puresa el mètode per recristal·lització és el que s'emprà de forma general.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, la hidrocarboxilació de l'acenaftilè ha estat realitzada en diferents condicions i amb els sistemes catalítics **A** i **B**. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític **A** amb el complex **2**:

En un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 330 mg (2.0 mmol) d'acenaftilè (92% puresa) en 10 mL de DME desgasat i sec. A continuació s'hi afegeixen 22 mg (0.04 mmol) del complex **2**, 315 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic dihidratat i 50 µL de decà (patró intern). De la solució, de color taronja, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de

gasos (Taula 4.17) per tal de determinar la relació de substrat i patró. La solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode descrit a la Taula 4.17

**Taula 4.17:** Condicions d'anàlisi amb cromatografia de gasos per determinar la conversió i la regioselectivitat als experiments d'hidrocarboxilació d'acenaftilè.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura inicial de la columna	100 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.5 ml/min
Relació de split	100/1

A la Figura 4.9 que segueix es mostra un cromatograma d'una reacció d'hidrocarboxilació amb acenaftilè on els reactius i productes principals estan etiquetats. Aquesta identificació de productes va ser duta a terme després de punxar la mateixa mostra al cromatògraf de gasos amb detector de masses (Apèndix IV).

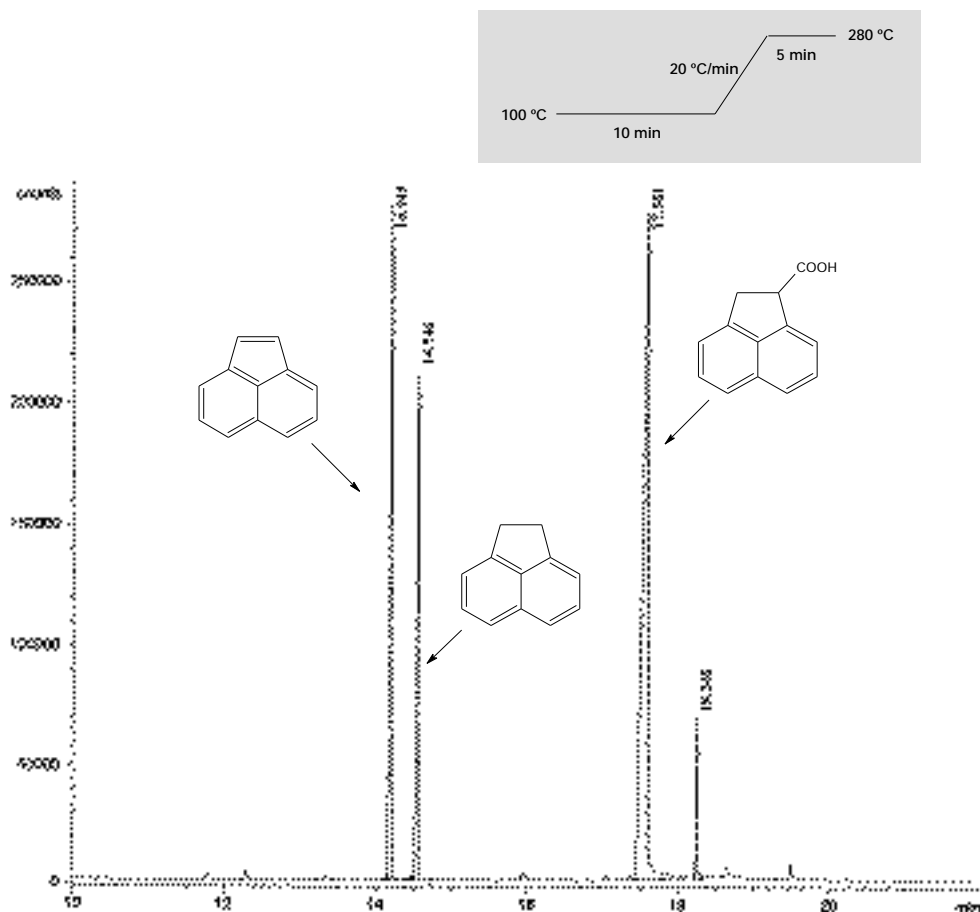


Figura 4.9: Cromatograma d'un experiment d'hydrocarboxilació catalítica d'acenaftilè.

La Taula 4.18 següent presenta els productes principals de les reaccions catalítiques amb acenaftilè amb els seus temps de retenció.

Taula 4.18: Temps de retenció dels productes presents a la mescla de reacció d'hydrocarboxilació d'acenaftilè a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.17 i la Figura 4.9.

acenaftilè	14.20 min
acenaftè	14.55 min
àcid acenaftè-1-carboxílic	17.58 min

La conversió i enantioselectivitat es calculen tal com s'ha descrit als apartats anteriors d'hydrocarboxilació. Al cas de l'acenaftilè no s'obtenen regioisòmers ja que la incorporació del grup àcid, en un o altre carboni olefínic, dóna com a resultat la mateixa molècula. Això es degut a l'existència d'un pla de simetria, perpendicular al pla de l'olefina, que fa indistingibles als dos carbonis vinílics.

Donat que algunes reaccions d'hidrocarboxilació s'han dut a terme amb el sistema catalític **A** i, dins d'aquest, amb el complex **2**, que és quiral, cal determinar la proporció d'enantiòmers de l'àcid acenaftè-1-carboxílic obtingut.

En tots els casos, 0.5 µL d'aquestes dissolucions s'injecten a un cromatògraf de gasos equipat amb columna quiral (descriu a l'apartat d'aparells emprats). En el cas dels àcids carboxílics pràcticament qualsevol concentració permet una bona integració. L'error trobat al injectar una mostra racèmica és inferior al ±4% d'excés enantiomèric en ambdós casos. Les condicions de treball del cromatògraf per a l'acenaftilè (Taula 4.19), així com els temps de retenció trobats per a cada enantiòmer (Taula 4.20), es presenten a continuació.

**Taula 4.19:** Condicions d'anàlisi per a determinar per cromatografia de gasos l'enantioselectivitat als experiments d'hidrocarboxilació d'acenaftilè.

Temperatura del detector	240 °C
Temperatura de la columna	180 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	0.8 ml/min
Pressió en cap de columna	1.3 bar
Flux make-up (N <sub>2</sub> )	23 ml/min
Relació de split	60/1

**Taula 4.20:** Temps de retenció dels àcids acenaftè-1-carboxílics, obtinguts a la reacció d'hidrocarboxilació d'acenaftilè, a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.20.

àcid ( <b>S</b> )-acenaftè-1-carboxílic	60.2 min
àcid ( <b>R</b> )-acenaftè-1-carboxílic	60.9 min

A continuació es pot veure un exemple de cromatograma on s'observa la separació dels dos enantiòmers de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.



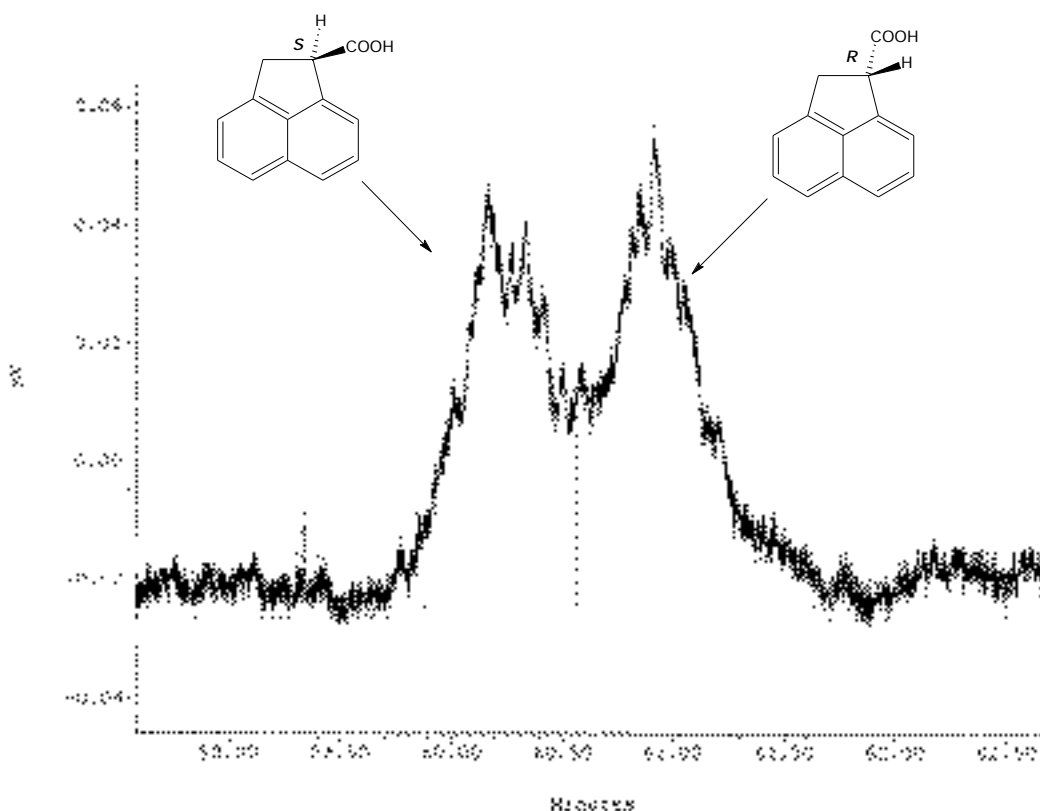


Figura 4.10: Cromatograma on es separen els enantiòmers de l'àcid acenaftè-1-carboxílic. La identificació de cada un d'ells s'ha realitzat mitjançant patrons.

#### 4.2.7.1 Aïllament de l'àcid acenaftè-1-carboxílic.

La solució catalítica extreta del reactor, es fa passar per una microcolumna de celita, per tal d'eliminar el residu sòlid. A continuació, s'evapora tot el solvent al buit, quedant tan sols una crosta grogosa. Aquest residu es dissol en uns 20 mL de diclorometà i s'hi afegeix solució aquosa de NaOH 1.5 M fins que el pH de les dues fases sigui 11-12. Arribat aquest moment, s'extreu la fase aquosa i es fan dues extraccions més de 15 mL cada una amb solució aquosa d'hidròxid sòdic. S'ajunten les tres fraccions aquoses i es filtren sobre celita, obtenint-se una solució incolora. Aquesta solució s'acidifica amb HCl concentrat fins observar-se pH 2. Immediatament, comença a aparèixer un sòlid blanc, l'àcid acenaftè-1-carboxílic, que floclula per tota la solució i fa que esdevingui totalment blanca. Es filtra el sòlid amb Büchner, es renta el sòlid amb diverses porcions d'aigua i es deixa assecar al buit. Aquest àcid s'obté de forma pura (comprovat per GC), amb un rendiment d'aïllament del 90-95% aproximadament.

Aquest àcid es caracteritza per RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR, anàlisi elemental i espectroscòpia de masses.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.63 (dd, 1H,  $\text{HCH}$ ,  $^2\text{J} = 17.5$  Hz,  $^3\text{J} = 8.7$  Hz), 3.85 (dd, 1H,  $\text{HCH}$ ,  $^2\text{J} = 17.5$  Hz,  $^3\text{J} = 3.7$  Hz), 4.60 (dd, 1H,  $\text{CH}$ ,  $^3\text{J} = 8.7$  Hz,  $^3\text{J} = 3.7$  Hz), 7.30 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.48 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.64 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 34.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 48.2 (s,  $\text{CH}$ ), 119.6, 120.6, 122.7, 124.1, 127.8, 128.1 (s,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ); 131.5, 138.1, 141.4, 142.9 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 178.9 (s,  $\text{CO}$ ).

IR (KBr):  $1704.8\text{cm}^{-1}$  (  $\text{C}=\text{O}$ ).

Anàlisi Elemental Calculat per  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$ : C, 78.77%; H, 5.09%. Trobat: C, 78.01%; H, 5.06%.

Espectre de Masses: ( $M/e$ , intensitat relativa): 198 ( $M^+$ ), 12%; 154, 100%; 153, 98%; 152, 37%; 76, 7%.

#### 4.2.8 Deuteriocarboxilació d'acenaftilè (S6).

L'agent deuterant emprat a la deuteriocarboxilació de 4-*tert*-butilestirè ha estat l'àcid oxàlic deuterat ( $\text{D}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ ), tant quan s'ha experimentat amb el sistema catalític **A** com el **B**. La preparació d'aquest agent deuterant ja s'ha descrit a l'apartat de deuteriocarboxilació de l'estirè.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, els diversos experiments de deuteriocarboxilació d'acenaftilè han estat realitzats en diferents condicions. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític **A** amb el complex **2**:

En primer lloc, cal tenir en compte tot el material que caldrà fer servir i posar-lo a l'estufa una estona abans. Un cop sec, en un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 330 mg (2.0 mmol) d'acenaftilè (92% puresa) en 10 mL de DME desgasat i assecat uns instants abans de preparar la solució. Per a fer-ho, es destil·la la quantitat necessària de solvent amb hidrur d'alumini i liti. A continuació s'hi afegeixen 22 mg (0.04 mmol) del complex **2**, 330 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic deuterat i 50  $\mu\text{L}$  de decà (patró intern). De la solució, de color taronja, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.17) per tal de determinar la relació de substrat i patró. Abans de

muntar el reactor, s'ambienta el vas de Pyrex i la cànula de l'injector de mostra del reactor amb D<sub>2</sub>O. A continuació, la solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mateix mètode, descrit a la Taula 4.17, que es feia servir pels experiments d'hidrocarboxilació d'acenaftilè.

Es detecten els mateixos productes de catàlisi que als experiments homòlegs d'hidrocarboxilació, així com també s'obtenen pràcticament idèntiques conversions i enantioselectivitats.

L'aïllament de l'àcid acenaftè-1-carboxílic deuterat es realitza de la mateixa manera descrita anteriorment pel mateix no deuterat i s'obté també amb un rendiment aproximat del 90%.

Un cop aïllats, s'ha pogut obtenir els espectres de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C i <sup>2</sup>D de cada un dels experiments i de <sup>13</sup>C acoblat a <sup>1</sup>H en alguns d'ells.

<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.63 (m, 1H, HCH), 3.85 (m, 0.37H, HCH), 4.60 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz), 7.30 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.48 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.64 (m, 2H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 33.7 (t, CHD, isotòpomer *d*<sub>1</sub> J<sub>C-D</sub> = 20 Hz), 34.0 (s, CH<sub>2</sub>, isotòpomer *d*<sub>0</sub>), 48.2 (s, CH), 119.6, 120.6, 122.7, 124, 127.8, 128.1 (s, HC<sub>arom</sub>); 131.5, 138.1, 141.4, 142.9 (s, C<sub>arom</sub>), 178.9 (s, CO).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 33.7 (dt, CHD, isotòpomer *d*<sub>1</sub> J<sub>C-H</sub> = 131.6 Hz, J<sub>C-D</sub> = 20 Hz), 34.0 (t, CH<sub>2</sub>, isotòpomer *d*<sub>0</sub>, J<sub>C-H</sub> = 132.5 Hz), 48.1 (d, CH, J<sub>C-H</sub> = 133.5 Hz), 119.7 (d, CH, J<sub>C-H</sub> = 158.8 Hz), 120.6 (d, CH, J<sub>C-H</sub> = 160.7 Hz), 123.4 (d, CH, J<sub>C-H</sub> = 159.7 Hz), 124.1 (d, CH, J<sub>C-H</sub> = 159.2 Hz), 127.8 (d, CH, J<sub>C-H</sub> = 158.8 Hz), 127.9 (d, CH, J<sub>C-H</sub> = 157.3 Hz), 131.5 (s, C), 138.1 (s, C), 141.4 (s, C), 142.8 (s, C), 179.2 (s, CO).

<sup>2</sup>H{<sup>1</sup>H} RMN (61 MHz, CHCl<sub>3</sub>): 3.63, 3.85.

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

El *trans*-anetol ha estat obtingut de forma comercial d'Avocado (Panreac) (ref. 13482) amb una puresa +98%, tal com demostra el seu anàlisi per GC. Donat el seu alt grau de puresa i el seu bon aspecte, sòlid incolor que liqua a 25°C, es decideix utilitzar-lo tal i com arriba del distribuïdor i guardar-lo refrigerat.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, la hidrocarboxilació del *trans*-anetol ha estat realitzada en diferents condicions i amb els sistemes catalítics **A**, **B**, **C** i **D**. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític **C**:

En un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 296 mg (2.0 mmol) de *trans*-anetol (>99% puresa) en 10 mL de DME desgasat i sec. A continuació s'hi afegeixen 10 mg (0.04 mmol) de  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ , 21 mg (0.12 mmol) de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 32 mg (0.12 mmol) de  $\text{PPh}_3$ , 0.06 mL (0.72 mmol) de HCl al 37%, 0.36 mL (20 mmol) d' $\text{H}_2\text{O}$  i 50  $\mu\text{L}$  de decà (patró intern). De la solució, de color groc, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.21) per tal de determinar la relació de substrat i patró. La solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color ataronjat i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode descrit a la Taula 4.21.

**Taula 4.21:** Condicions d'anàlisi amb cromatografia de gasos per determinar la conversió i la regioselectivitat als experiments d'hidrocarboxilació de *trans*-anetol.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura inicial de la columna	100 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.0 ml/min
Relació de split	100/1

A la Figura 4.11 que segueix es mostra un cromatograma d'una reacció d'hidrocarboxilació amb *trans*-anetol on els reactius i productes principals estan etiquetats. Aquesta identificació de productes va ser duta a terme després de punxar la mateixa mostra al cromatògraf de gasos amb detector de masses

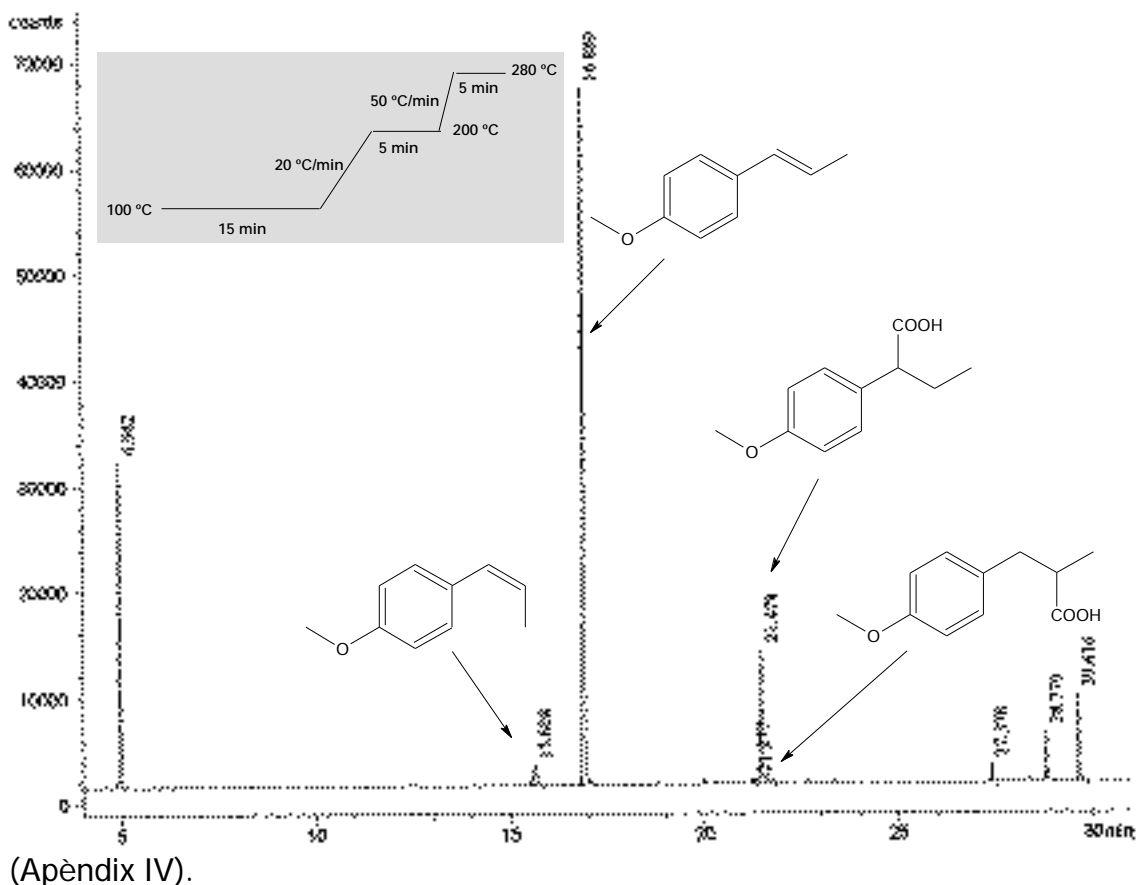


Figura 4.11: Cromatograma d'un experiment d'hidrocarboxilació catalítica de *trans*-anetol.

La Taula 4.22 següent presenta els productes principals de les reaccions catalítiques amb *trans*-anetol amb els seus temps de retenció.

Taula 4.22: Temps de retenció dels productes presents a la mescla de reacció d'hidrocarboxilació de *trans*-anetol a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.21 i la Figura 4.11.

<i>trans</i> -anetol	16.88 min
<i>cis</i> -anetol	15.61 min
Àcid 2-(4-metoxifenil)butíric	21.28 min
Àcid 3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionic	21.48 min

La conversió, la regio i enantioselectivitat es calculen tal com s'ha descrit als apartats anteriors d'hidrocarboxilació.

Donat que algunes reaccions d'hidrocarboxilació s'han dut a terme amb els sistemes catalítics **A**, **C** i **D** i, dins d'aquests, amb el complex **2**, que és quiral, cal determinar la proporció d'enantiòmers de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric obtingut.

En tots els casos, 0.5 µL d'aquestes dissolucions s'injecten a un cromatògraf de gasos equipat amb columna quiral (descrit a l'apartat d'aparells emprats). En el cas dels àcids carboxílics pràcticament qualsevol concentració permet una bona integració. L'error trobat al injectar una mostra racèmica és inferior al ±4% d'excés enantiomèric en ambdós casos. Les condicions de treball del cromatògraf per al *trans*-anetol (Taula 4.23), així com els temps de retenció trobats per a cada enantiòmer (Taula 4.24), es presenten a continuació.

**Taula 4.23:** Condicions d'anàlisi per a determinar per cromatografia de gasos l'enantioselectivitat als experiments d'hidrocarboxilació de *trans*-anetol.

Temperatura del detector	240 °C
Temperatura de la columna	150 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	0.8 ml/min
Pressió en cap de columna	1.3 bar
Flux make-up (N <sub>2</sub> )	23 ml/min
Relació de split	60/1

**Taula 4.24:** Temps de retenció dels àcids 2-(4-metoxifenil)butírics, obtinguts a la reacció d'hidrocarboxilació de *trans*-anetol, a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.23.

àcid ( <b>S</b> )-2-(4-metoxifenil)butíric	52.6 min.
àcid ( <b>R</b> )-2-(4-metoxifenil)butíric	57.4 min.

A continuació es pot veure un exemple de cromatograma on s'observa la separació dels dos enantiòmers de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric.

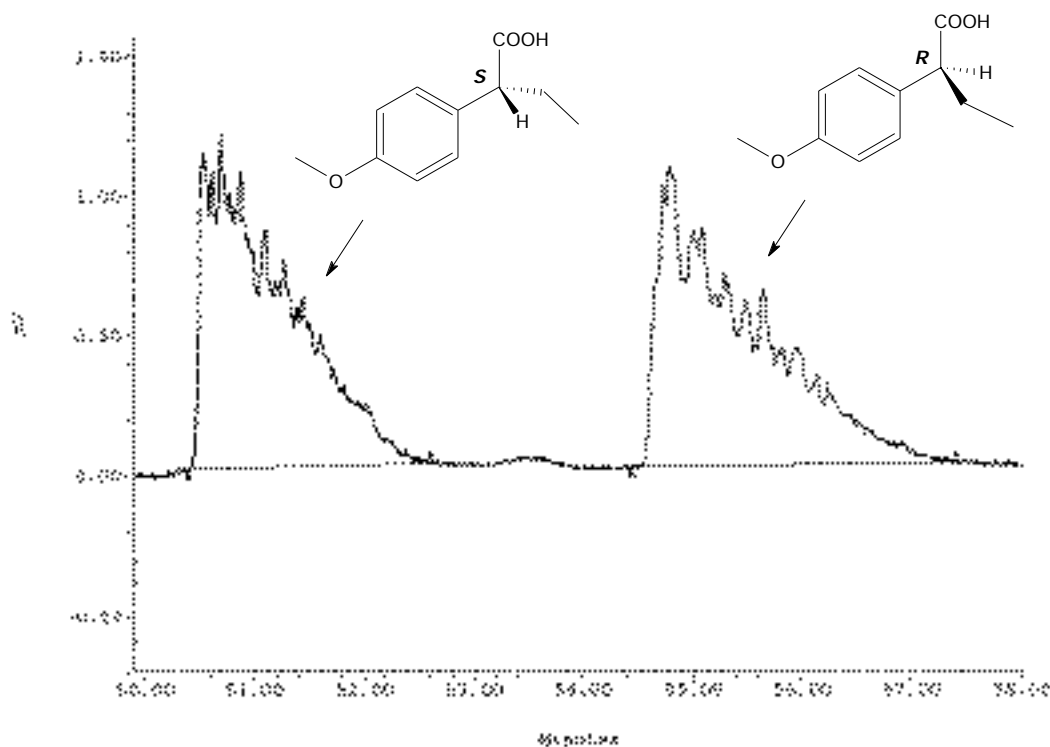


Figura 4.12: Cromatograma on es separen els enantiòmers de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric.

#### 4.2.9.1 Aïllament de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric.

La solució catalítica extreta del reactor, es fa passar per una microcolumna de celita, per tal d'eliminar el residu sòlid. A continuació, s'evapora tot el solvent al buit, quedant tan sols una crosta grogosa. Aquest residu es dissol en uns 20 mL de diclorometà i s'hi afegeix solució aquosa de NaOH 1.5 M fins que el pH de les dues fases sigui 11-12. Arribat aquest moment, s'extreu la fase aquosa i es fan dues extraccions més de 15 mL cada una amb solució aquosa d'hidròxid sòdic. S'ajunten les tres fraccions aquoses i es filtren sobre celita, obtenint-se una solució incolora. Aquesta solució s'acidifica amb HCl concentrat fins observar-se pH 2. Immediatament, comença a aparèixer un sòlid blanc, l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric, però escàs. Per aquest motiu, es fan extraccions amb tres fraccions de 15 mL de diclorometà cada una, les qual s'ajunten i s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre. La solució es filtra amb celita per eliminar l'agent assecador i posteriorment es concentra fins a sequedat. Com a resultat s'obté un

sòlid blanc que és l'àcid desitjat en forma pura (comprovat per GC), amb un rendiment d'aïllament del 85% aproximadament.

Aquest àcid es caracteritza per RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR i anàlisi elemental.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz), 1.75 (m, 1H,  $\text{HCH}$ ,  $^2\text{J} = -13.6$  Hz,  $^3\text{J} = 7.7$  Hz,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz), 2.06 (m, 1H,  $\text{HCH}$ ,  $^2\text{J} = -13.6$  Hz,  $^3\text{J} = 7.7$  Hz,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz), 3.38 (t, 1H,  $\text{CH}$ ,  $^3\text{J} = 7.7$  Hz), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.84 (d, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $^3\text{J} = 8.6$  Hz), 7.21 (d, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $^3\text{J} = 8.6$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.0 (s,  $\text{CH}_3$ ), 26.3 (s,  $\text{CH}_2$ ), 52.4 (s,  $\text{CH}$ ), 55.2 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 114.0, 129.1 (s,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ); 130.4 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 158.9 (s,  $\text{OC}_{\text{arom}}$ ), 180.4 (s,  $\text{CO}$ ).

IR (KBr):  $1698.7\text{ cm}^{-1}$  (  $\text{C}=\text{O}$ ).

Anàlisi Elemental Calculat per  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ : C, 68.02%; H, 7.26%. Trobat: C, 68.06%; H, 7.23%.

Espectre de Masses: (M/e, intensitat relativa): 194 ( $\text{M}^+$ ), 30%; 165, 21%; 149, 100%; 121, 55%; 91, 15%; 77, 12%.

#### 4.2.10 Deuteriocarboxilació de *trans*-anetol (S4).

Els agents deuterants emprats a la deuteriocarboxilació de *trans*-anetol han estat l'àcid clorhídric concentrat al 20% deuterat (DCI) i l'aigua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ), ambdós obtinguts de forma comercial d'Aldrich (DCI: 99.5% puresa, ref. 17,672-9,  $\text{D}_2\text{O}$ : 99% puresa, 43,576-7), ja que amb aquest substrat s'han realitzat deuteriocarboxilacions amb els sistemes catalítics C i D.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, els diversos experiments de deuteriocarboxilació de *trans*-anetol han estat realitzats en diferents condicions. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític C:

En primer lloc, cal tenir en compte tot el material que caldrà fer servir i posar-lo a l'estufa una estona abans. Un cop sec, en un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 296 mg (2.0 mmol) de *trans*-anetol (>99% puresa) en 10 mL de DME desgasat i assecat uns instants abans de preparar la



solució. Per a fer-ho, es destil·la la quantitat necessària de solvent amb hidrur d'alumini i liti. A continuació s'hi afegeixen 10 mg (0.04 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ , 21 mg (0.12 mmol) de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 32 mg (0.12 mmol) de  $\text{PPh}_3$ , 0.07 mL (0.72 mmol) de  $\text{DCI}$  concentrat, 0.4 mL (20 mmol) d' $\text{D}_2\text{O}$  i 50  $\mu\text{L}$  de decà (patró intern). De la solució, de color grogós, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.21) per tal de determinar la relació de substrat i patró. Abans de muntar el reactor, s'ambienta el vas de Pyrex i la cànula de l'injector de mostra del reactor amb  $\text{D}_2\text{O}$ . A continuació, la solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de  $\text{CO}$  triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color ataronjat i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mateix mètode, descrit a la Taula 4.21, que es feia servir pels experiments d'hidrocarboxilació de *trans*-anetol.

Es detecten els mateixos productes de catàlisi que als experiments homòlegs d'hidrocarboxilació, així com també s'obtenen pràcticament idèntiques conversions, regio i enantioselectivitats.

L'aïllament de l'àcid 2-(4-metoxifenil)butíric deuterat es realitza de la mateixa manera descrita anteriorment pel mateix no deuterat i s'obté també amb un rendiment aproximat del 85%.

Un cop aïllats, s'ha pogut obtenir els espectres de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^2\text{D}$  de cada un dels experiments i de  $^{13}\text{C}$  acoblat a  $^1\text{H}$  en alguns d'ells.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.3$  Hz), 1.74 (m, 0.6H, HCH), 2.04 (m, 0.1H, HCH), 3.38 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.84 (d, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ,  $^3J = 8.6$  Hz), 7.21 (d, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ,  $^3J = 8.6$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 11.9 (s,  $\text{CH}_3$ ), 25.9 (t, CHD, isotopòmer  $d_1$ ,  $J_{\text{C-D}} = 20$  Hz), 26.3 (s,  $\text{CH}_2$ , isotopòmer  $d_0$ ), 52.3 (s, CH), 55.2 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 114.0, 129.1 (s,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ); 130.4 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 158.9 (s,  $\text{OC}_{\text{arom}}$ ), 180.3 (s, CO).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 11.9 (q,  $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{C-H}} = 125$  Hz), 25.9 (dt, CHD, isotòpomer  $d_1$ ,  $J_{\text{C-H}} = 127$  Hz,  $J_{\text{C-D}} = 20$  Hz), 52.3 (d, CH,  $J_{\text{C-H}} = 129$  Hz), 55.2 (q,  $\text{OCH}_3$ ,  $J_{\text{C-H}} = 143$  Hz), 114.0 (d,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ,  $J_{\text{C-H}} = 157$  Hz), 129.1 (d,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ,  $J_{\text{C-H}} = 159$  Hz), 130.4 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 158.9 (s,  $\text{OC}_{\text{arom}}$ ), 180.5 (s, CO).

$^2\text{H}\{^1\text{H}\}$  RMN (61 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ): 1.74, 2.04.

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

El *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè ha estat obtingut de forma comercial d'Aldrich (ref. D13,690-5) amb una puresa del 99%, tal com demostra l'anàlisi per GC). La hidrocarboxilació d'aquesta olefina ha estat realitzada a diferents condicions, tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, i emprant el sistema catalític D'. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant aquest sistema catalític:

En un baló Schlenk de 100 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 7.13g (40 mmol) de *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè en 50 mL de DME desgasat i sec. A continuació s'hi afegeixen 50 mg (0.2 mmol) de  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ , 158 mg (0.6 mmol) de  $\text{PPh}_3$  ( $\text{L}^{\text{H}}$ ), 0.6 mL de HCl (7.2 mmol, en solució aquosa), 1.45 mL d'aigua (80 mmol), i 50  $\mu\text{L}$  de decà com a patró intern de GC. De la solució, de color groc, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica gel per cromatografia i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.25) per tal de determinar la relació de substrat i patró. La solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de treball de CO (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després del temps de reacció (6 hores), s'atura l'agitació i es refreda el reactor. Se n'extreu la mostra, de color ataronjat i sense pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode descrit a la Taula 4.25.

**Taula 4.25:** Condicions d'anàlisi amb cromatografia de gasos per determinar la conversió i la regioselectivitat als experiments d'hidrocarboxilació de *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura inicial de la columna	100 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.0 ml/min
Relació de split	100/1

A la Figura 4.13 que segueix es mostra un cromatograma d'una reacció d'hidrocarboxilació amb *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè on els reactius i productes principals estan etiquetats. Aquesta identificació de productes va ser duta a terme després de punxar la mateixa mostra al cromatògraf de gasos amb detector de masses (Apèndix IV).

La Taula 4.26 següent presenta els productes principals de les reaccions catalítiques amb *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè amb els seus temps de retenció.

**Taula 4.26:** Temps de retenció dels productes presents a la mescla de reacció d'hidrocarboxilació de *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.25 i la Figura 4.13.

<i>trans</i> -1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè	20.22 min
<i>cis</i> -1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè	19.75 min
Àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric	23.66 min
Àcid 2-metil-3-(3,4-dimetoxifenil)propíonic	23.79 min

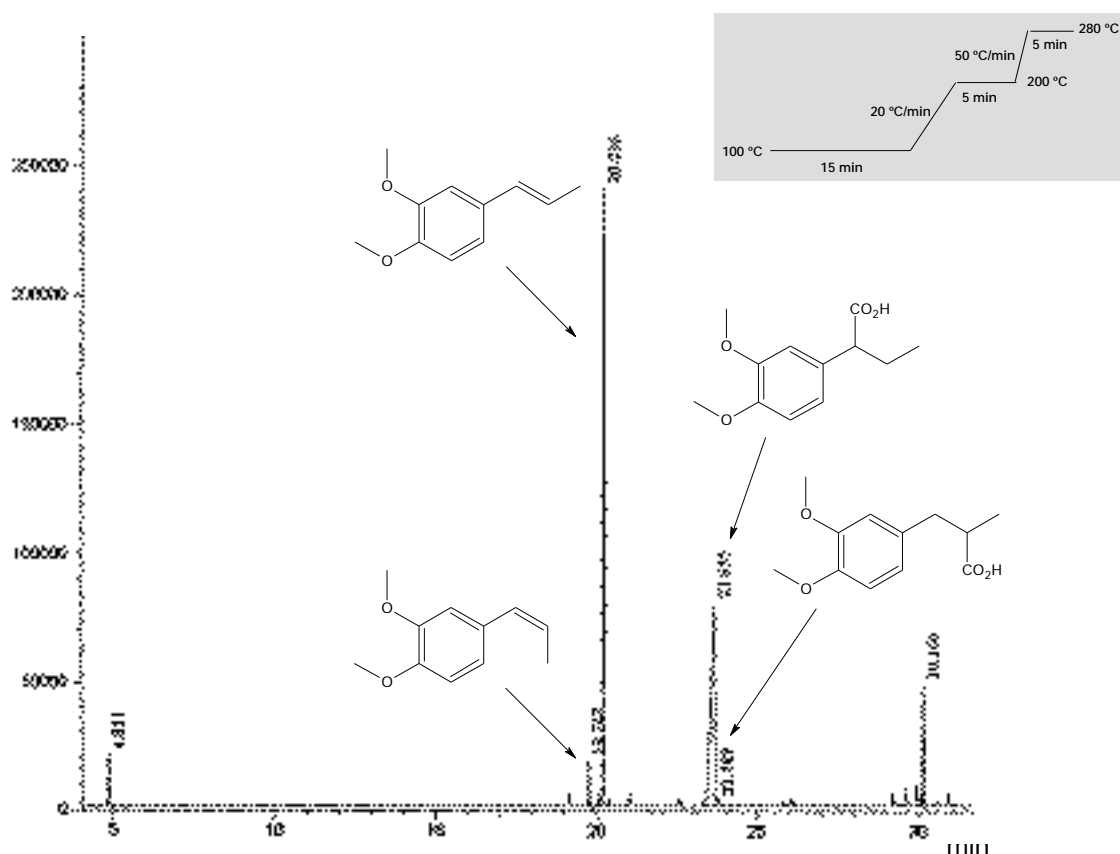


Figura 4.13: Cromatograma d'un experiment d'hidrocarboxilació catalítica de *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè.

La conversió i la regioselectivitat es calculen tal com s'ha descrit als apartats anteriors d'hidrocarboxilació.

#### 4.2.11.1 Aïllament de l'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric.

La solució de reacció tal com s'ha extret del reactor es filtra a través de celita i es transfereix a un baló (aquestes solucions tenen color taronja). S'elimina tot el solvent al rotavapor i el residu es dissol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). La solució es transfereix a un embut de decantació de 500 mL i s'hi afegeixen 50 mL d'aigua amb la quantitat estequiomètrica de NaOH calculada per neutralitzar tot l'àcid carboxílic. L'embut d'extracció s'agita enèrgicament durant 15 min. Es deixa un temps en repòs i s'observa la formació d'un precipitat gelatinós de color marró que molt probablement sigui  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ . S'ha observat que deixant-ho reposar prou temps (d'un dia per l'altre), la fase aquosa (a dalt) es clarifica i que el precipitat es

sedimenta amb la fase orgànica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Aixó ha estat relacionat amb un aïllament més eficient del producte aïllat finalment en termes de quantitat i qualitat. La solució aquosa bàsica es filtra a través de celita, es refreda amb gel i s'hi afegeix HCl (conc.) lentament tot agitant fins pH àcid (pH ca. 3). Es deixa reposar el precipitat blanc uns 20 min al bany de gel, es filtra, es renta amb aigua freda i s'asseca al buit i es conserva sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Els rendiments d'àcid aïllats seguint aquest procediment són consistents amb les conversions mesurades per GC.

En el cas de que la qualitat de l'àcid ho aconselli, aquest es pot recristal·litzar d'acord amb el procediment següent:

Recristal·lització: L'àcid 2-(3,4-dimetoxifenil)butíric (5g, 22.3 mmol) es dissol en 40-50 mL d'aigua que contenen la quantitat estequiomètrica de NaOH (0.9g, 22.3 mmol) suficient per donar un pH lleugerament bàsic. La solució es filtra per tal d'eliminar qualsevol residu sòlid que quedi sense dissoldre en aquest punt. Si la solució té color, s'afegeix carbó actiu i s'agita. Es filtra el carbó actiu fent ús de celita per obtenir una solució decolorada. La solució es refreda en un bany de gel i s'afegeix HCl (conc.) fins a pH àcid tot agitant (pH ca. 3), es deixa precipitar totalment uns 20 minuts, es filtra i s'aseca al buit i es conserva sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Com a resultat s'obté un sòlid blanc que és l'àcid desitjat en forma pura (comprovat per GC), amb un rendiment d'aïllament del 85% aproximadament.

Un cop aïllats els àcids, s'ha pogut obtenir els espectres de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, IR i anàlisi elemental.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.879 (t, 3H, *H<sup>m</sup>*, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>m-a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>m-b</sub> = 7.33 Hz); 1.760 (m-7, 1H, *H<sup>a</sup>*, CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>a-b</sub> = -13.56 Hz, <sup>3</sup>J<sub>a-c</sub> = 7.72 Hz); 2.050 (m-7, 1H, *H<sup>b</sup>*, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>b-c</sub> = 7.79 Hz); 3.364 (t, 1H, *H<sup>c</sup>*, CH, <sup>3</sup>J<sub>a-c</sub>, <sup>3</sup>J<sub>b-c</sub>); aquesta part de l'espectre ha estat simulada amb gNMR amb una amplada de banda comú w = 1.89 Hz; 3.82, 3.84 (s, s, 3H, 3H, CH<sub>3</sub>O); 6.77-6.84 (m-4, 3H, *H<sub>arom</sub>*).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.9 (s, CH<sub>3</sub>), 26.2 (s, CH<sub>2</sub>), 52.7 (s, CH), 55.7 (s, OCH<sub>3</sub>), 110.9, 111.0, 120.2 (s, HC<sub>arom</sub>); 130.7 (s, C<sub>arom</sub>), 148.2, 148.9 (s, OC<sub>arom</sub>), 180.5 (s, CO).

IR (KBr): 1698.2 cm<sup>-1</sup> ( C=O).

**Anàlisi Elemental Calculat** per  $C_{12}H_{16}O_4$ : C, 64.27%; H, 7.19%. **Trobat**: C, 62.01%; H, 6.97%.

**Espectre de Masses**: (M/e, intensitat relativa): 225 ( $M^+$ ), 46%; 195, 30%; 180, 100%; 165, 10%; 151, 19%; 138, 10%; 92, 8%.

#### 4.2.12 Deuteriocarboxilació del *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè (S5).

Els agents deuterants emprats a la deuteriocarboxilació de *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè han estat l'àcid clorhídric concentrat deuterat (DCI) i l'aigua deuterada ( $D_2O$ ), ja que amb aquest substrat només s'han realitzat deuteriocarboxilacions amb el sistema catalític D'.

Els diversos experiments de deuteriocarboxilació del *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè (veure Resultats) han estat realitzats en diferents condicions. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant aquest sistema catalític:

En primer lloc, cal tenir en compte tot el material que caldrà fer servir i posar-lo a l'estufa una estona abans. Un cop sec, en un baló Schlenk de 100 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 7.13g (40 mmol) de *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè (99% puresa) en 50 mL de DME desgasat i assecat uns instants abans de preparar la solució. Per a fer-ho, es destil·la la quantitat necessària de solvent amb hidrur d'alumini i liti. A continuació s'hi afegeixen 50 mg (0.2 mmol) de  $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ , 158 mg (0.6 mmol) de  $PPh_3$  ( $L^H$ ), 0.7 mL (7.2 mmol, en solució de  $D_2O$ ) de DCI concentrat, 1.6 mL (80 mmol) d' $D_2O$  i 50  $\mu$ L de decà com a patró intern de GC. De la solució, de color grogós, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.25) per tal de determinar la relació de substrat i patró. Abans de muntar el reactor, s'ambienta el vas de Pyrex i la cànula de l'injector de mostra del reactor amb  $D_2O$ . A continuació, la solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada, tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de les hores de reacció pertinents, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color ataronjat i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una

alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mateix mètode, descrit a la Taula 4.25, que es feia servir pels experiments d'hidrocarboxilació de *trans*-1,2-dimetoxi-4-(1-propenil)benzè.

Es detecten els mateixos productes de catàlisi que als experiments homòlegs d'hidrocarboxilació, així com també s'obtenen pràcticament idèntiques conversions, regio i enantioselectivitats.

L'aïllament de l'àcid 2-(3,4-metoxifenil)butíric deuterat es realitza de la mateixa manera descrita anteriorment pel mateix no deuterat i s'obté també amb un rendiment aproximat del 85%.

Un cop aïllats, s'ha pogut obtenir els espectres de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^2\text{D}$  de cada un dels experiments i de  $^{13}\text{C}$  acoblat a  $^1\text{H}$  en alguns d'ells.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz), 1.74 (m, **0.6H**, HCH), 2.04 (m, **0.1H**, HCH), 3.38 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.84 (d, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $^3\text{J} = 8.6$  Hz), 7.21 (d, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $^3\text{J} = 8.6$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 11.9 (s,  $\text{CH}_3$ ), 25.9 (t, CHD, isotopòmer  $d_1$   $J_{\text{C-D}} = 20$  Hz), 26.2 (s,  $\text{CH}_2$ , isotopòmer  $d_0$ ), 52.7 (s, CH), 55.7 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 111.0, 111.1, 120.2 (s,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ); 130.8 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 148.3, 148.9 (s,  $\text{OC}_{\text{arom}}$ ), 180.5 (s, CO).

$^2\text{H}\{^1\text{H}\}$  RMN (61 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ): 1.75, 2.06.

### 4.2.13 Assaig d'hidrocarboxilació de l'epoxiestirè (S9).

L'epoxiestirè ha estat obtingut de forma comercial d'Aldrich (ref. S500-6) amb una puresa del 97%, tal com demostra el seu anàlisi per GC. Donat el seu alt grau de puresa i el seu bon aspecte, líquid dens incolor, es decideix utilitzar-lo tal i com arriba del distribuïdor.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, l'assaig d'hidrocarboxilació de l'epoxiestirè ha estat realitzat a diferents condicions i amb els sistemes catalítics **A** i **B**. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític **B**:

En un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 0.24 mL (2.0 mmol) d'epoxiestirè (97% puresa) en 10 mL de DME desgasat i sec. A continuació s'hi afegeixen 10 mg (0.04 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ , 11 mg (0.04 mmol) de  $\text{PPh}_3$ , 315 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic dihidratat i 50  $\mu\text{L}$  de decà (patró intern). De la solució, de color groc, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.27) per tal de determinar la relació de substrat i patró. La solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode descrit a la Taula 4.27.

Taula 4.27: Condicions d'anàlisi amb cromatografia de gasos als experiments d'hidrocarboxilació d'epoxiestirè.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura inicial de la columna	70 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.0 ml/min
Relació de split	100/1



A la Figura 4.14 que segueix es mostra un cromatograma d'una reacció d'hidrocarboxilació amb epoxiestirè on els reactius i productes principals estan etiquetats. Aquesta identificació de productes va ser duta a terme després de punxar la mateixa mostra al cromatògraf de gasos amb detector de masses.

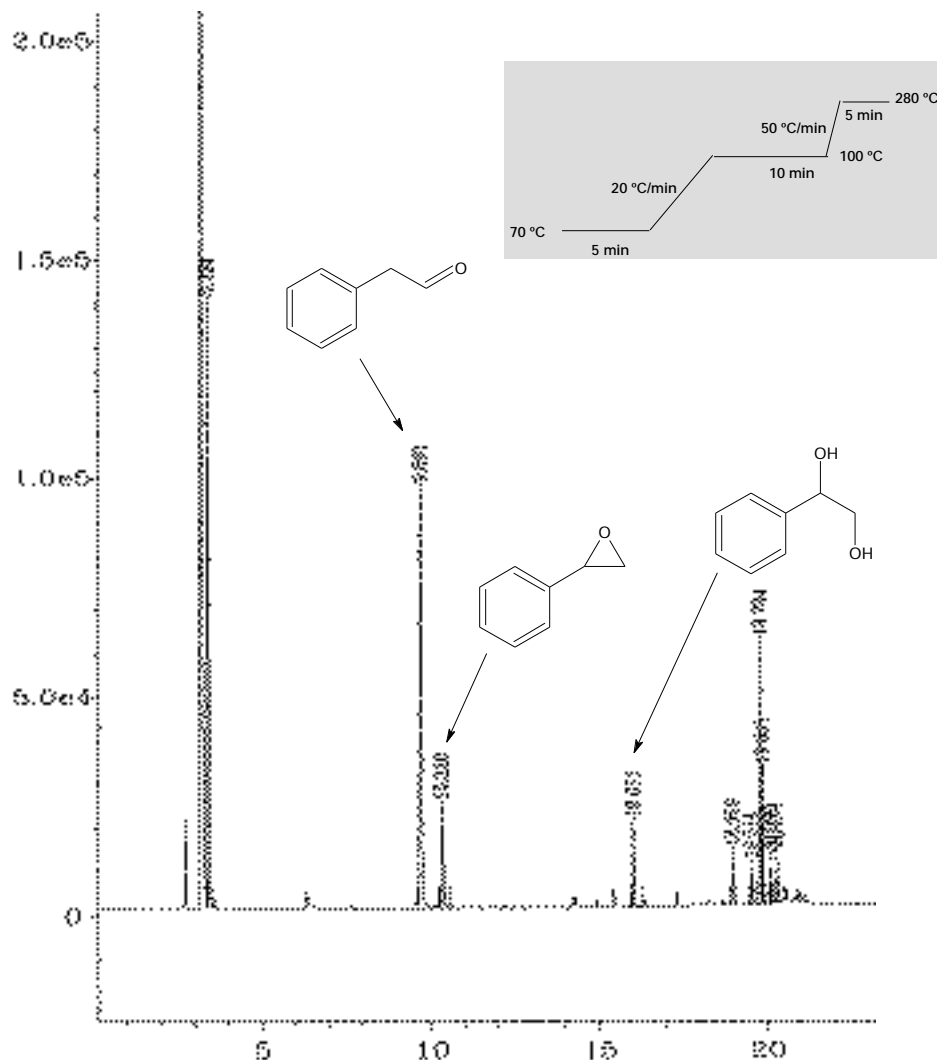


Figura 4.14: Cromatograma d'un experiment d'hidrocarboxilació catalítica d'epoxiestirè.

La Taula 4.28 següent presenta els productes principals de les reaccions catalítiques amb epoxiestirè amb els seus temps de retenció.

Taula 4.28: Temps de retenció dels productes presents a la mescla de reacció d'hidrocarboxilació d'epoxiestirè a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.27.

benzeacetaldehid	9.69 min
epoxiestirè	10.33 min
1-fenil-1,2-etanodiol	16.01 min

La conversió del substrat a d'altres productes es calcula en relació a la desaparició d'àrea d'epoxiestirè respecte el patró intern. Alhora, la formació d'aquests també es calcula relacionant les seves àrees amb les del patró.

No es pot procedir a l'aïllament ni a la caracterització d'àcids carboxílics ja que en aquesta reacció no se n'obtenen.

#### 4.2.14 Assaig d'hidrocarboxilació del *trans*- $\beta$ -nitroestirè (S10).

El *trans*-nitroestirè ha estat obtingut de forma comercial d'Aldrich (ref. N2,680-6) amb una puresa del 99%, tal com demostra el seu anàlisi per GC. Donat el seu alt grau de puresa i el seu bon aspecte, sòlid groc, es decideix utilitzar-lo tal i com arriba del distribuïdor.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, l'assaig d'hidrocarboxilació de l'epoxiestirè ha estat realitzada a diferents condicions i amb el sistema catalític **B**. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant aquest sistema catalític:

En un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 298 mg (2.0 mmol) de *trans*-nitroestirè (99% puresa) en 10 mL de THF desgasat i sec. A continuació s'hi afegeixen 10 mg (0.04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, 21 mg (0.08 mmol) de PPh<sub>3</sub>, 315 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic dihidratat i 50  $\mu$ L de decà (patró intern). De la solució, de color groc, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de THF. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.29) per tal de determinar la relació de substrat i patró. La solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de THF i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode descrit a la Taula 4.29.

Taula 4.29: Condicions d'anàlisi amb cromatografia de gasos als experiments d'hidrocarboxilació de *trans*-nitroestirè.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura inicial de la columna	100 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.0 ml/min
Relació de split	100/1

A la Figura 4.15 que segueix es mostra un cromatograma d'una reacció d'hidrocarboxilació amb *trans*-nitroestirè on els reactius i productes principals estan etiquetats. Aquesta identificació de productes va ser duta a terme després de punxar la mateixa mostra al cromatògraf de gasos amb detector de masses.

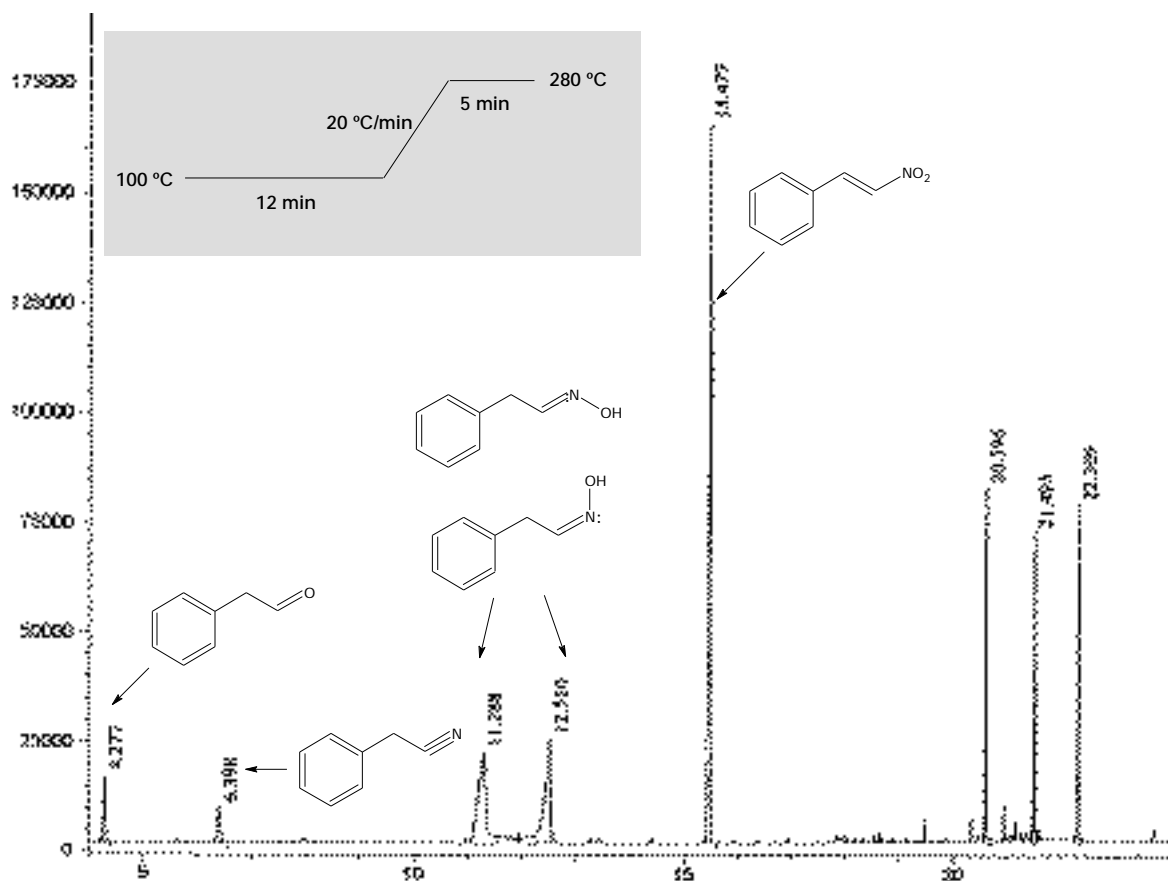


Figura 4.15: Cromatograma d'un experiment d'hidrocarboxilació catalítica de *trans*-nitroestirè.

La Taula 4.30 següent presenta els productes principals de les reaccions catalítiques amb *trans*-nitroestirè amb els seus temps de retenció.

Taula 4.30: Temps de retenció dels productes presents a la mescla de reacció d'hidrocarboxilació de *trans*-nitroestirè a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.29.

fenilacetaldehid	4.28 min
fenilacetonitril	6.40 min
oxima del fenilacetaldehid (isòmer 1)	11.29 min
oxima del fenilacetaldehid (isòmer 2)	12.51 min
<i>trans</i> -nitroestirè	15.48 min

La conversió del substrat a d'altres productes es calcula en relació a la desaparició d'àrea *trans*-nitroestirè respecte el patró intern. Alhora, la formació d'aquests també es calcula relacionant les seves àrees amb les del patró.

Atès que la reacció no condueix a la formació d'àcids no es pot procedir a l'aïllament ni a la caracterització d'aquests.

#### 4.2.15 Assaig d'hidrocarboxilació del *trans*-estilbè (S7).

El *trans*-estilbè ha estat obtingut de forma comercial d'Aldrich (ref. 13,993-9) amb una puresa del 96%, tal com demostra el seu anàlisi per GC. Donat el seu alt grau de puresa i el seu bon aspecte, sòlid groc, es decideix utilitzar-lo tal i com arriba del distribuïdor.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, l'assaig d'hidrocarboxilació del *trans*-estilbè ha estat realitzat a diferents condicions i amb els sistemes catalítics B i D. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant el sistema catalític B:

En un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 376 mg (2.0 mmol) de *trans*-estilbè (96% puresa) en 10 mL de DME desgasat i sec. A continuació s'hi afegeixen 10 mg (0.04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, 21 mg (0.08 mmol) de PPh<sub>3</sub>, 315 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic dihidratat i 50 µL de decà (patró intern). De la solució, de color grogós, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.31) per tal de determinar la

relació de substrat i patró. La solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode descrit a la Taula 4.31.

Taula 4.31: Condicions d'anàlisi amb cromatografia de gasos als experiments d'hidrocarboxilació de *trans*-estilbè.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura inicial de la columna	100 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.0 ml/min
Relació de split	100/1

A la Figura 4.16 que segueix es mostra un cromatograma d'una reacció d'hidrocarboxilació amb *trans*-estilbè on els reactius i productes principals estan etiquetats. Aquesta identificació de productes va ser duta a terme després de punxar la mateixa mostra al cromatògraf de gasos amb detector de masses.

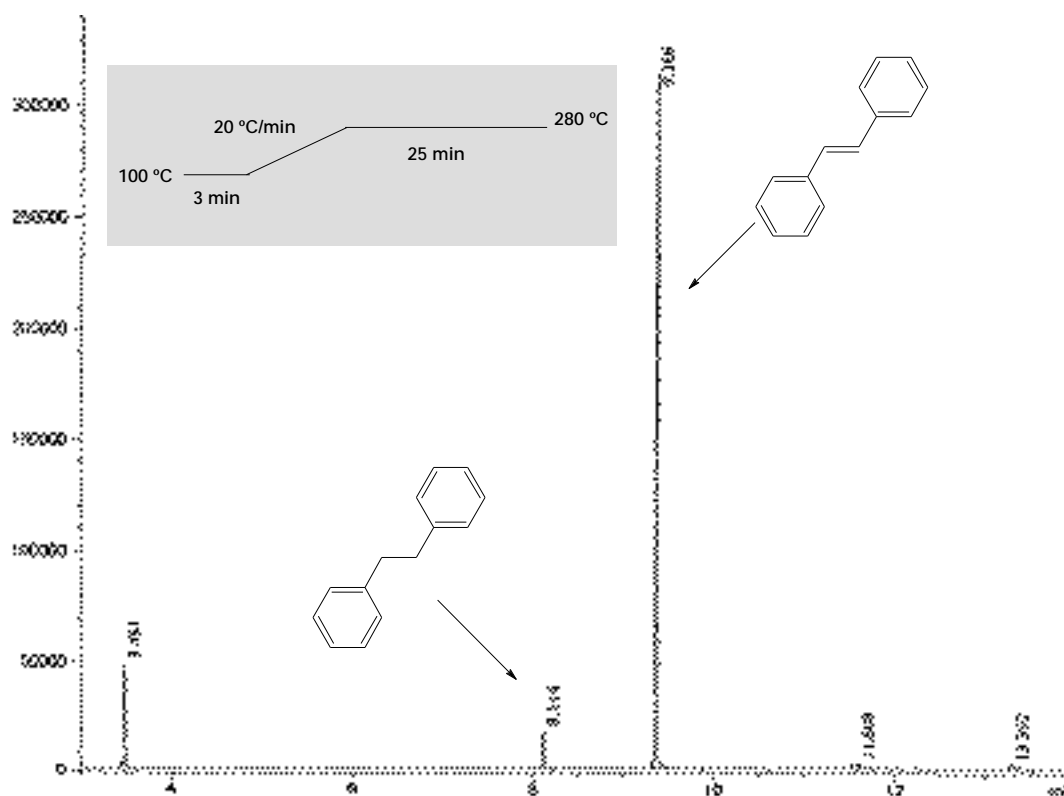


Figura 4.16: Cromatograma d'un experiment d'hidrocarboxilació catalítica de *trans*-estilbè.

La Taula 4.32 següent presenta els productes principals de les reaccions catalítiques amb *trans*-estilbè amb els seus temps de retenció.

Taula 4.32: Temps de retenció dels productes presents a la mescla de reacció d'hidrocarboxilació de *trans*-estilbè a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.31.

<i>trans</i> -1,2-dihidroestilbè	8.11 min
<i>trans</i> -estilbè	9.37 min

La conversió del substrat a d'altres productes es calcula en relació a la desaparició d'àrea *trans*-estilbè respecte el patró intern. Alhora, la formació d'aquests també es calcula relacionant les seves àrees amb les del patró.

No s'observen, però, els productes esperats.

#### 4.2.16 Assaig d'hidrocarboxilació del *cis*-estilbè (S8).

El *cis*-estilbè ha estat obtingut de forma comercial d'Aldrich (ref. S480-8) amb una puresa del 96%, tal com demostra el seu anàlisi per GC. Donat el seu alt grau de puresa i el seu bon aspecte, líquid incolor, es decideix utilitzar-lo tal i com arriba del distribuïdor.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, l'assaig d'hidrocarboxilació del *cis*-estilbè ha estat realitzada a 80 °C i amb el sistema catalític **B**. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant aquest sistema catalític:

En un baló Schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 0.37 mL (2.0 mmol) de *cis*-estilbè (96% puresa) en 10 mL de DME desgasat i sec. A continuació s'hi afegeixen 10 mg (0.04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, 21 mg (0.08 mmol) de PPh<sub>3</sub>, 315 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic dihidratat i 50 µL de decà (patró intern). De la solució, de color grogós, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.33) per tal de determinar la relació de substrat i patró. La solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una alíquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode descrit a la Taula 4.33.

Taula 4.33: Condicions d'anàlisi amb cromatografia de gasos als experiments d'hidrocarboxilació de *cis*-estilbè.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura inicial de la columna	100 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.0 ml/min
Relació de split	100/1

A la Figura 4.17 que segueix es mostren els cromatogrames d'abans i després de la reacció d'hidrocarboxilació amb *cis*-estilbè on els reactius i productes principals estan etiquetats. Aquesta identificació de productes va ser duta a terme després de punxar la mateixa mostra al cromatògraf de gasos amb detector de masses. Amb aquesta comparació es pot observar la pràcticament completa isomerització del substrat.

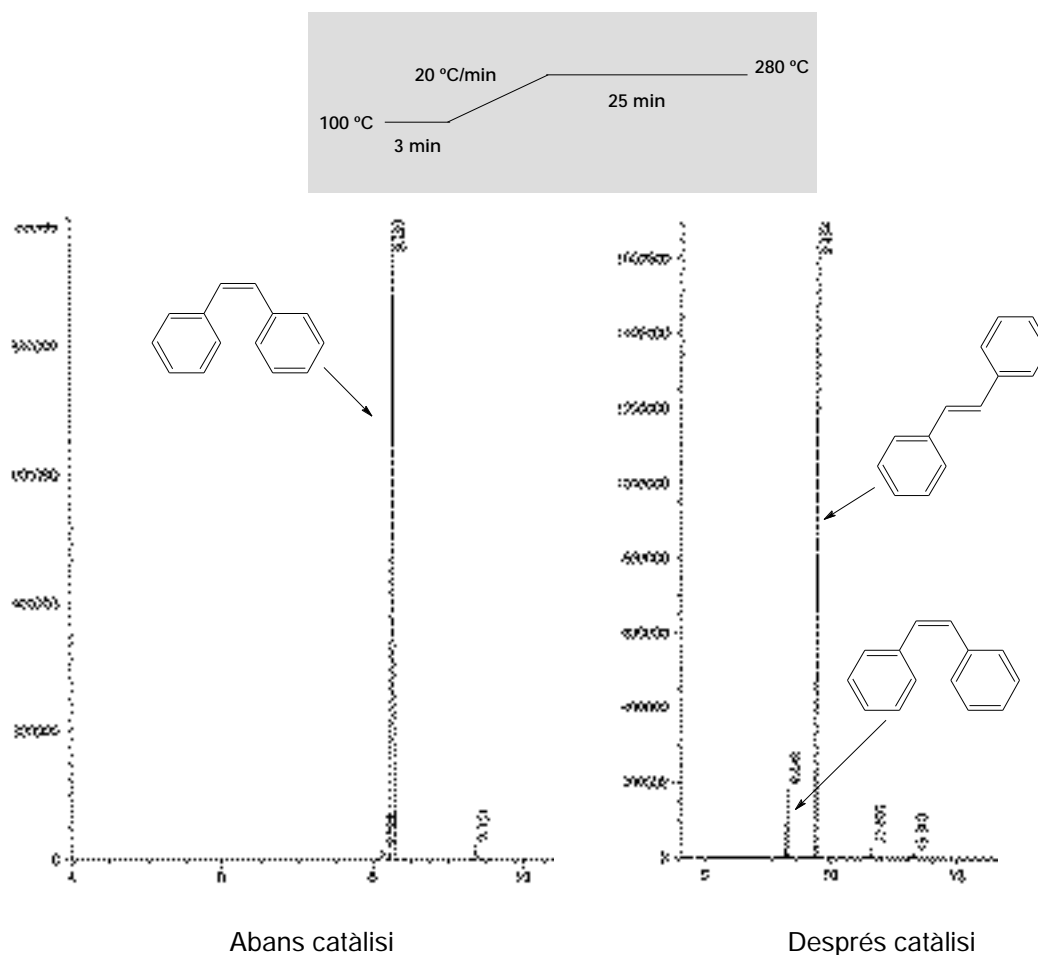


Figura 4.17: Cromatogrames d'abans i després d'un experiment d'hidrocarboxilació catalítica de *cis*-estilbè, on s'observa la isomerització del substrat.

La Taula 4.34 següent presenta els productes principals de la reacció catalítica amb *cis*-estilbè i els seus temps de retenció.

Taula 4.34: Temps de retenció dels productes presents a la mescla de reacció d'hidrocarboxilació de *cis*-estilbè a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.33.

<i>cis</i> -estilbè	8.26 min
<i>trans</i> -estilbè	9.43 min



La conversió del substrat a d'altres productes es calcula en relació a la desaparició d'àrea *cis*-estilbè respecte el patró intern. Alhora, la formació d'aquests també es calcula relacionant les seves àrees amb les del patró.

En cap cas s'ha detectat la formació de productes de carbonilació amb els estilbens.

#### 4.2.17 Assaig d'hidrocarboxilació de la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (S11).

La *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina no existeix en forma comercial (tampoc amb un grup protector alternatiu), de manera que s'ha hagut de sintetitzar utilitzant la quinolina (Aldrich, 98% puresa, ref.24,157-1) com a reactiu de partida i seguint una síntesi present a la bibliografia<sup>7</sup>. El seu procés sintètic es descriu a continuació.

En aquesta síntesi és essencial que tot el material, així com el dissolvent, que s'utilitza estigui ben sec. Per aquest motiu, just abans de començar la síntesi es destil·la el dissolvent necessari amb hidrur d'alumini i liti.

En un baló schlenk de 500 mL es dissolen, sota atmosfera inert, 4.2 mL (32 mmols) de quinolina (98%) en 34 mL de tetrahidrofurà (THF) sec i desgasat, obtenint-se una solució groc-taronja. A continuació, i evitant l'entrada d'aire al baló mitjançant un flux continu de nitrogen, es col·loca, unit al baló, un embut d'addició de pressió compensada al qual se li afegeix una connexió amb clau de vidre a la part superior que permeti connectar-lo a la línia de buit. Tot aquest muntatge es situa sobre un agitador magnètic. Un cop hi ha atmosfera inert a l'embut, i amb corrent de nitrogen, es treu la connexió amb clau i s'hi posa un *septum*; així es pot afegir a l'embut, mitjançant una xeringa, 38.3 mL (38 mmols) d'hidrur de di(*iso*-butil)alumini (DIBAL-H) 1 M en ciclohexà. Es canvia el *septum* per la connexió amb clau de vidre i es purga l'embut d'addició. Lentament es procedeix a l'addició del DIBAL-H sobre la solució de quinolina, gota a gota i amb constant agitació, durant uns 20-25 min vigilant que la temperatura no sobrepassi els 45°C. S'observa un immediat canvi de color de la solució de taronja a vermell fosc i

<sup>7</sup>R.F.Heier, L.A.Dolak, J.N.Duncan, D.K.Hyslop, M.F.Lipton, I.J.Martin, M.A.Mauragis, M.F.Piercey, N.F.Nichols, P.J.K.D.Schreur, M.W.Smith, M.W.Moon, *J.Med.Chem.* 1997,40, 639-646.

s'aprecia un lleuger escalfament del baló, però no arriba a ser necessari refredar-lo. Es deixa agitant durant una hora i, seguidament, s'addicionen lentament 5.4 mL (39 mmols) de trietilamina sense observar-se cap canvi a la solució. Es torna a deixar una altra hora en agitació i, a continuació, utilitzant novament l'embut d'addició de pressió compensada, s'addicionen 10.3 mL (43.5 mmols) de dicarbonat de di-*tert*-butil dissolts en 20 mL de toluè sec. S'afegeix gota a gota i controlant la temperatura de reacció durant uns 40 min. Després d'una hora d'agitació, es refreda el baló amb un bany de gel fins a 0-5°C.

Paral·lelament, es prepara una solució 1M de HCl concentrat en aigua. D'aquesta solució se n'utilitzen 115 mL (115 mmols) que s'afegeixen de manera controlada, vigilant l'augment de temperatura, sobre la solució de reacció. Al final la solució és tèrbola i de color groc. Quan l'àcid ha deixat de reaccionar, es transvasa la solució a un embut d'extracció i s'extreu amb tres fraccions de 50 mL d'acetat d'etil. S'ajunten les fraccions orgàniques grogues i s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre. Un cop seca, es filtra la solució i es concentra al rotavapor fins que s'obté un oli ataronjat, el qual es dissol en 49 mL de tetrahidrofurà. A aquesta darrera solució s'hi afegeixen 0.94 mL (8.5 mmols) de 1-metilpiperazina i es continua agitant durant una hora. La solució final es concentra a la línia de buit fins obtenir un oli groc.

Es dissol una gota del cru de reacció en tetrahidrofurà i es punxa al cromatògraf de gasos per tal de veure quants productes s'han obtingut. Utilitzant el mètode de separació mostrat a la Taula 4.35, i punxant simultàniament la mostra al GC-Masses amb el mateix mètode de separació, s'aconsegueixen identificar els productes descrits a la Taula 4.36 (Apèndix IV) i s'observa que el producte desitjat és el majoritari. A la Figura 4.18 s'observa la separació de les diverses espècies.

Taula 4.35: Condicions de separació per GC del cru de reacció de la síntesi de la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura de la columna (isoterma)	100 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.5 ml/min
Relació de split	100/1

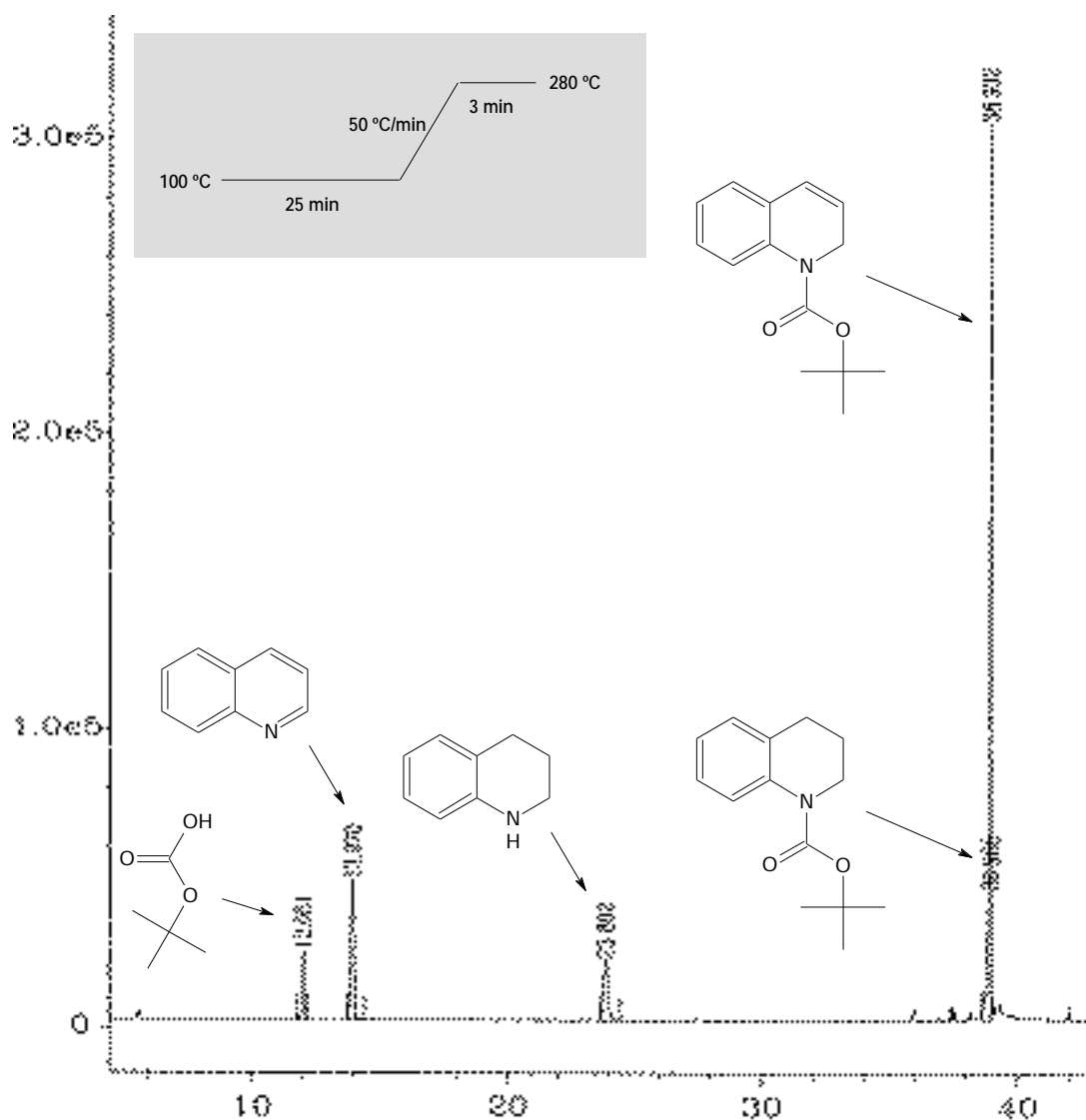


Figura 4.18: Cromatograma del cru de síntesi de la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

Taula 4.36: Temps de retenció dels productes presents al cru de reacció, utilitzant el mètode de separació mostrat a la Taula 4.35.

quinolina	13.97 min
1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolina	23.89 min
<i>N-tert</i> -butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina	38.93 min
<i>N-tert</i> -butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina	39.10 min

Es purifica el producte mitjançant cromatografia en columna de sílica (seguint les indicacions de la bibliografia). En primer lloc es fan diversos assaigs amb capa prima utilitzant diverses proporcions d'una barreja d'acetat d'etil / hexà com a eluent. La millor separació s'obté amb una proporció de 10 / 90. Amb la cromatografia en columna s'aconsegueixen separar els tres productes i, punxant les diferents fraccions al GC, observem que l'ordre d'elució correspon a l'ordre d'aparició al cromatograma. S'evapora el dissolvent, obtenint la *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina com un oli groc i amb una puresa aproximada del 90%, tal com es pot observar al cromatograma de la Figura 4.19.

El rendiment global és del 45% (3.32 g).

Aquest producte, que s'utilitzarà com a substrat de catàlisi, es caracteritza per RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.54 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  *tert*-butil), 4.37 (dd, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.99 (dt, 1H,  $\text{H}_2\text{CCH}$ ), 6.48 (dd, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.04 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.15 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.20 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.57 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28.2 (s,  $\text{CH}_3$  *tert*-butil), 43.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 80.9 (s,  $\text{C}_{\text{tert-butil}}$ ), 123.6 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 123.8, 123.9, 125.5, 125.7, 125.8, 126.1 (s,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ); 136.7 (s,  $\text{NC}_{\text{arom}}$ ), 152.9 (s, CO).

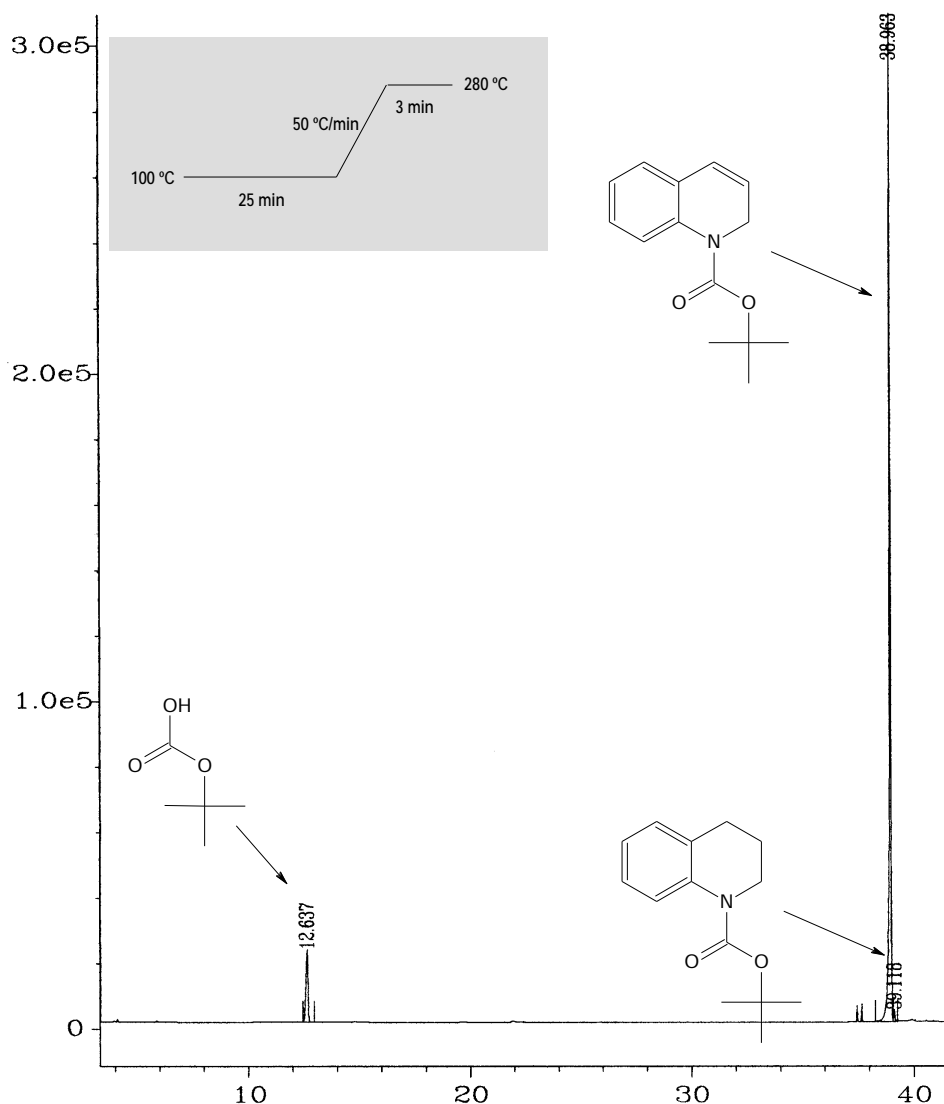


Figura 4.19: Cromatograma del producte obtingut per cromatografia en columna del cru de síntesi de la *N*-*tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

Tal i com es pot veure a l'apartat de resultats, la hidrocarboxilació de la *N*-*tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina ha estat realitzada en diferents condicions i amb el sistema catalític **B**. A continuació es detalla un procediment típic utilitzant aquest sistema catalític:

En un schlenk de 50 mL, i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 531 mg (2.0 mmol) de *N*-*tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina en 10 mL de DME desgasat i sec. A continuació s'hi afegixen 10 mg (0.04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, 21 mg (0.08 mmol) de PPh<sub>3</sub>, 315 mg (2.5 mmol) d'àcid oxàlic dihidratat i 50 μL de decà (patró intern). De la solució, de color groc, se n'extreu una gota la qual es fa passar per una microcolumna de sílica i es dissol en 1 mL de DME. Aquesta

última solució es punxa al cromatògraf de gasos (Taula 4.37) per tal de determinar la relació de substrat i patró. La solució de catàlisi es transfereix al reactor prèviament evacuat i es connecta al sistema de subministrament de gasos per tal d'assolir la pressió de CO triada (30 bar), tal com es descriu a l'apartat de generalitats. Després de 24 hores de reacció, s'atura l'agitació i es refreda el reactor. S'extreu la mostra, de color verd i amb presència de pal·ladi metàl·lic en suspensió, i una al·iquota d'aquesta es fa passar per una microcolumna de sílica, es dissol en 1 mL de DME i es punxa al cromatògraf de gasos amb el mètode descrit a la Taula 4.37.

**Taula 4.37:** Condicions d'anàlisi amb cromatografia de gasos als experiments d'hidrocarboxilació de *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura inicial de la columna	100 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.0 ml/min
Relació de split	100/1

A la Figura 4.20 que segueix es mostra un cromatograma d'una reacció d'hidrocarboxilació amb *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina on els reactius i productes principals estan etiquetats. Aquesta identificació de productes va ser duta a terme després de punxar la mateixa mostra al cromatògraf de gasos amb detector de masses (Apèndix IV).

La Taula 4.38 següent presenta els productes principals de la reacció catalítica amb *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina i els seus temps de retenció.

**Taula 4.38:** Temps de retenció dels productes presents a la mescla de reacció d'hidrocarboxilació de *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina a les condicions d'anàlisi indicades a la Taula 4.37.

quinolina	11.20 min
1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolina	16.30 min
<i>N-tert</i> -butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina	21.33 min
<i>N-tert</i> -butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina	21.42 min

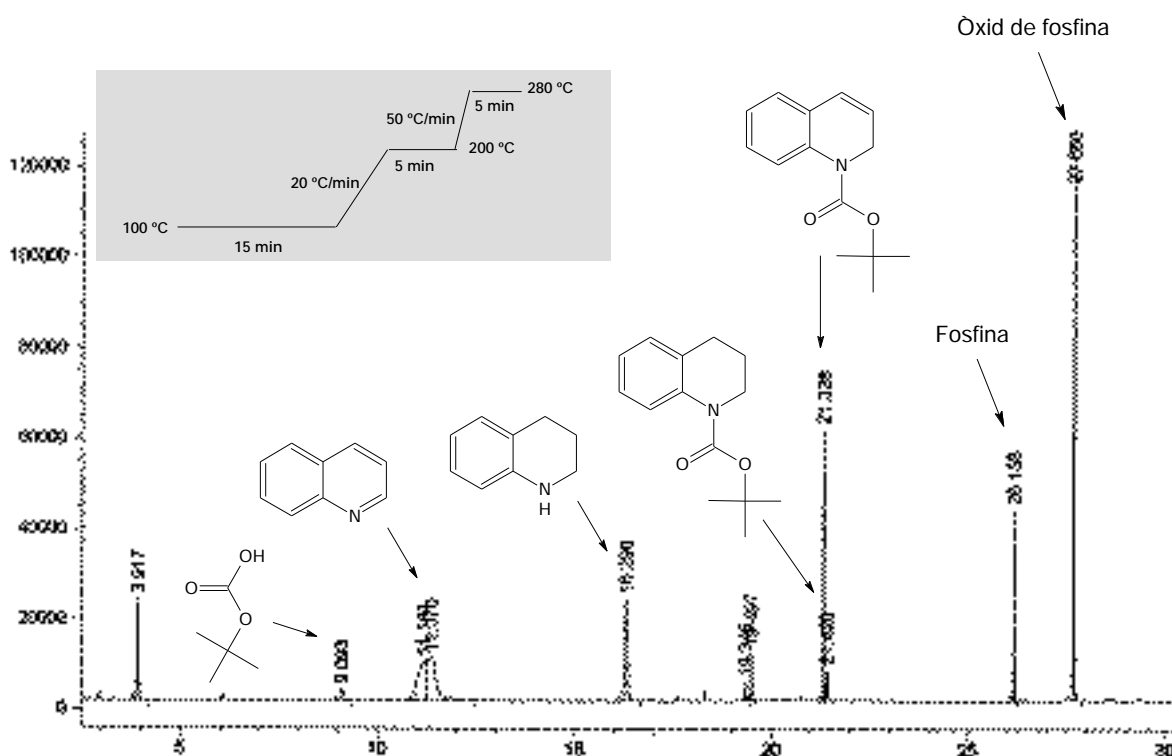


Figura 4.20: Cromatograma d'un experiment d'hidrocarboxilació catalítica de *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

La conversió del substrat a d'altres productes es calcula en relació a la desaparició d'àrea *N-tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina respecte el patró intern. Alhora, la formació d'aquests també es calcula relacionant les seves àrees amb les del patró.

En cap cas s'han detectat productes de carbonilació.

#### 4.2.18 Síntesi de 1,2-dihidroquinolina.

Es vol fer servir com a substrat de catàlisi la 1,2-dihidroquinolina, un derivat de la quinolina, com era el cas de l'apartat anterior, però més simple perquè no presenta el substituent carboxilat. Aquesta síntesi està basada en la trobada a la bibliografia<sup>1</sup>, però s'hi han introduït alguns canvis per tal de fer-la més adequada al producte final que es pretenia obtenir.

En aquesta síntesi, com a l'anterior, és essencial que tot el material, així com el dissolvent, que s'utilitza estigui ben sec. Per aquest motiu, just abans de començar la síntesi es destil·la el dissolvent necessari amb hidrur d'alumini i liti.

En un baló schlenk de 500 mL es dissolen, sota atmosfera inert, 4.2 mL (32 mmols) de quinolina (98%) en 34 mL de tetrahidrofurà (THF) sec i desgasat, obtenint-se una solució groc-taronja. A continuació, i evitant l'entrada d'aire al baló mitjançant un flux continu de nitrogen, es col·loca, unit al baló, un embut d'addició de pressió compensada al qual se li afegeix una connexió amb clau de vidre a la part superior que permeti connectar-lo a la línia de buit. Tot aquest muntatge es situa sobre un agitador magnètic. Un cop hi ha atmosfera inert a l'embut, i amb corrent de nitrogen, es treu la connexió amb clau i s'hi posa un *septum*; així es pot afegir a l'embut, mitjançant una xeringa, 38.3 mL (38 mmols) d'hidrur de di(*iso*-butil)alumini (DIBAL-H) 1M en ciclohexà. Es canvia el *septum* per la connexió amb clau de vidre i es purga l'embut d'addició. Lentament es procedeix a l'addició del DIBAL-H sobre la solució de quinolina, gota a gota i amb constant agitació, durant uns 20-25 min vigilant que la temperatura no sobrepassi els 45 °C. S'observa un immediat canvi de color de la solució de taronja a vermell fosc i s'aprecia un lleuger escalfament del baló, però no arriba a ser necessari refredar-lo. Es deixa agitant durant una hora i, a continuació, s'afegeixen 6.0 mL (148 mmols) de metanol lentament i en agitació. Cal refredar la solució amb un bany d'aigua freda ja que aquesta s'escalfa durant l'addició. El color de la mescla vira de vermell fosc a groc molt clar.

En un vas de precipitats es prepara una barreja amb 15 mL d'aigua, 15 mL de HCl concentrat i 15 mL aproximats de gel. La solució de reacció s'afegeix lentament sobre aquesta última i s'agita. Simultàniament, es prepara una solució de NaOH en aigua del 10% i es fan diverses addicions sobre la solució àcida fins que s'observa que el pH és bàsic. A mesura que la solució es basifica va apareixent un sòlid blanc a la fase aquosa. Després d'agitar bé la mescla amb un embut d'extracció, es separa la fase orgànica de color groc-ataronjat i es seca amb pastilles de KOH. Seguidament es filtra sobre celita obtenint-se una solució taronja nítida que es concentra fins a l'obtenció d'un oli ataronjat.

Aquest producte oliós es destil·la a 90 °C i 1 mm Hg separant-se dues fraccions que, segons l'anàlisi per cromatografia de gasos realitzat a les



condicions de la Taula 4.39, contenen els components que es mostren a les Figures 4.21 i 4.22.

Taula 4.39: Condicions de separació per GC de les dues fraccions de destil·lació del cru de reacció de la síntesi de la 1, 2-dihidroquinolina.

Temperatura de l'injector	220 °C
Temperatura del detector	280 °C
Temperatura de la columna (isoterma)	100 °C
Flux de gas portador (He) a la columna	1.5 ml/min
Relació de split	100/1

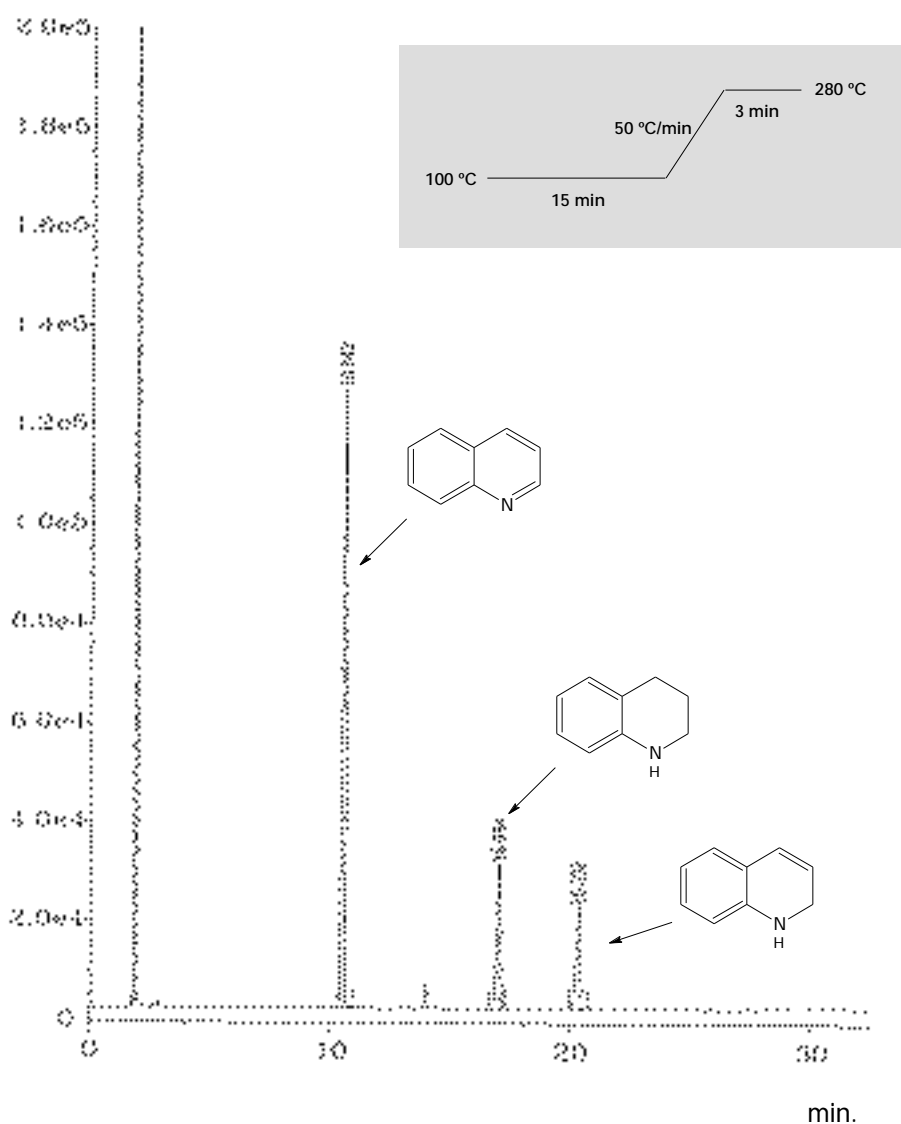


Figura 4.21: Cromatograma de la fracció lleugera de la destil·lació del cru de síntesi obtingut a les condicions de la Taula 4.39.

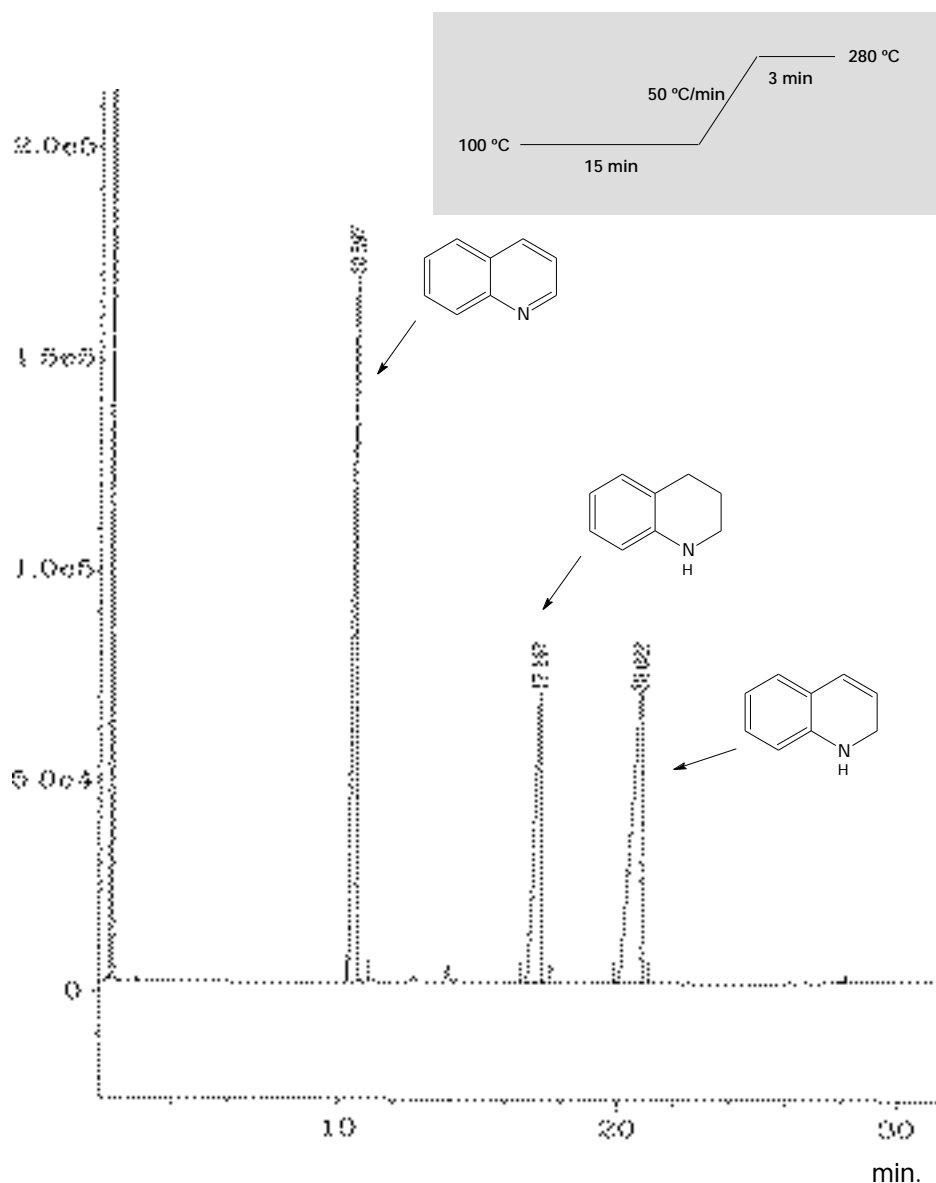


Figura 4.22: Cromatograma de la fracció pesada de la destil·lació del cru de síntesi obtingut a les condicions de la Taula 4.39.

La Taula 4.40 següent presenta la composició de les dues fraccions de destil·lació (identificats per masses, apèndix IV) i els seus temps de retenció.

Taula 4.40: Composició de les dues fraccions obtingudes per destil·lació del cru de reacció.

Components	Fracció lleugera	Fracció pesada	Temps retenció (min)
quinolina	6	1	10.54
1,2-dihidroquinolina	1	1	16.99
1,2,3,4-tetrahidroquinolina	2.4	1	20.33

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Atès que existeix una barreja, es selecciona un senyal característic que identifiqui cada producte. : 1.9 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  1,2,3,4-tetrahydroquinolina), 5.6 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$  1,2-dihidroquinolina), 8.9 (d, 1H,  $\text{NCH}$  quinolina). La integració als espectres de les dues fraccions confirma la proporció obtinguda pel GC.

En no aconseguir-se la separació de la 1,2-dihidroquinolina, no es realitzen experiments d'hidrocarboxilació utilitzant aquesta com a substrat.