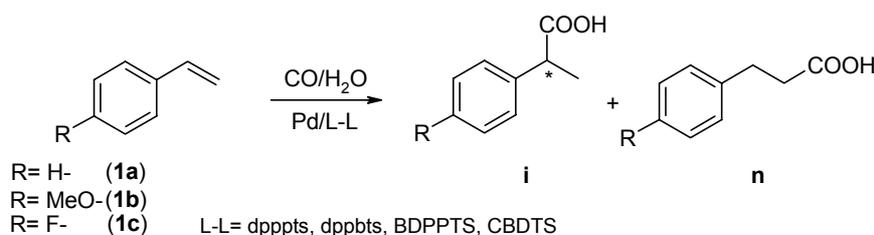


I.3.2.1 Hidrocarboxilación de estireno y de sus derivados con sistemas de Pd(II)/difosfinas sulfonadas

En sistemas bifásicos acuosos, la reacción de hidrocarboxilación no ha sido muy estudiada, y en los pocos ejemplos que existen en la bibliografía principalmente se utilizó la TPPTS (trifenilfosfina trisulfonada). Aunque la enantioselectividad es un reto en esta reacción no existe ningún ejemplo que utilizó ligandos quirales en sistemas acuosos. En este apartado del trabajo se ha estudiado la reacción de hidrocarboxilación de estireno y de sus derivados en medio acuoso usando como sistema catalítico Pd(OAc)₂/difosfinas sulfonadas (dpppts, dppbts, (*S,S*) BDPPTS y (*R,R*) CBDTS) (esquema 14). Los resultados obtenidos están recogidos en la tabla 4.



Esquema 14

Generalmente y como ya se comentó en la introducción, la reacción de hidrocarboxilación está favorecida en medio ácido, sin embargo, cuando se ha utilizado el sistema PdCl₂/TPPTS en la hidrocarboxilación de estireno (substrato/Pd = 50) en ausencia de ácido, se obtuvo una conversión cuantitativa de estireno en sus ácidos carboxílicos correspondientes [101]. Así pues, en una primera etapa, se planteó el estudio de la actividad catalítica del sistema Pd(OAc)₂/difosfina sulfonada en medio básico ya que las disoluciones de las fosfinas sulfonadas en agua tienen valores de pH entre 10 y 12 a causa de las trazas de NaOH procedentes del proceso de sulfonación. En una segunda etapa, se estudió la reacción en medio ácido ajustando el pH a valores entre 3 y 4 mediante ácido sulfúrico diluido.

Hidrocarboxilación en medio básico

Usando los sistemas catalíticos con las difosfinas aquirales dpppts y dppbts en la hidrocarboxilación de estireno (ensayos 1 y 2, tabla 4), se obtiene una conversión prácticamente total en ácidos después de 16 horas de reacción con unas selectividades en el ácido ramificado de 24% y 33% respectivamente. Estos valores de regioselectividad son similares a los obtenidos con sistemas no acuosos de Pd/difosfina [89].

Tabla 4. Resultados de la hidrocarboxilación de estireno y de sus derivados^a

Ensayo	L	sustrato	pH ^b	Conversion (%)	selectividad (%)	n/i (%)	%ee
1 ^c	dpppts	1a	11.8	99	99	76/24	–
2	dppbts	1a	13.6	100	100	67/33	–
3	BDPPTS	1a	12.7	57	91	81/19	< 1(S)
4 ^{c,d}	BDPPTS	1b	12.7	81	28	70/39	22(+)
5	BDPPTS	1c	12.7	74	100	71/29	14(-)
6	CBDTS	1a	12.1	100	100	71/29	10(S)
7	CBDTS	1b	12.1	95	100	51/49	14(+)
8	CBDTS	1c	12.1	97	100	76/24	13(-)
9	dpppts	1a	3.5	98	100	78/22	–
10	dppbts	1a	2.9	100	100	69/31	–
11	BDPPTS	1a	3.4	99	94	66/34	32(S)
12 ^c	BDPPTS	1b	3.5	98	96	55/45	43(+)
13 ^c	BDPPTS	1c	3.5	99	92	65/35	36(+)
14 ^c	CBDTS	1a	3.2	100	87	71/29	14(R)
15 ^c	CBDTS	1b	3.7	98	95	67/33	20(-)
16 ^c	CBDTS	1c	3.6	100	99	74/26	17(-)

^aCondiciones de reacción: Pd(OAc)₂ : 0.04mmol; [sustrato]/Pd(OAc)₂: 62.5; 10 ml H₂O; P(CO)=20 atm; T(°C)=120; L/Pd=2; tiempo(h)= 16; ^bpH inicial; ^cformación de paladio metálico; ^dformación de polímero; ^e100°C.

Usando los sistemas con las difosfinas quirales CBDTS y BDPPTS (ensayos 3-8, tabla 4) en las mismas condiciones, se observa claramente que el sistema Pd/CBDTS es más activo y produce el ácido ramificado en porcentajes más elevados, sobre todo para

los sustratos **1a** y **1b** (49% del ácido ramificado en el caso de Pd/CBDTS para el sustrato **1b**, ensayo 7, tabla 4), que el sistema Pd/BDPPTS. El mejor resultado de la enantioselectividad ha sido obtenido en el caso de la hidroxilación del sustrato **1b** usando el sistema Pd/BDPPTS (ee = 22%), pero en este caso concreto la selectividad en ácidos es baja a causa de la polimerización del sustrato (ensayo 4, tabla 4). Para el sistema Pd/CBDTS las enantioselectividades obtenidas para los diferentes sustratos presentan valores entre 10 y 14% (ensayos 6- 8, tabla 4).

Así pues, se observa que el sistema paladio/difosfinas sulfonadas es activo en la hidroxilación de estireno y de sus derivados en agua sin adición de ácido. Sin embargo, al final de los ensayos 1 y 4 se observó un precipitado negro, probablemente Pd metálico, lo que indica que el sistema catalítico es inestable. Esto se confirmó por la notable disminución de la actividad catalítica observada reciclando la fase acuosa del primer ensayo después de la extracción de los productos (60% de conversión después de 16h).

Hidroxilación en medio ácido

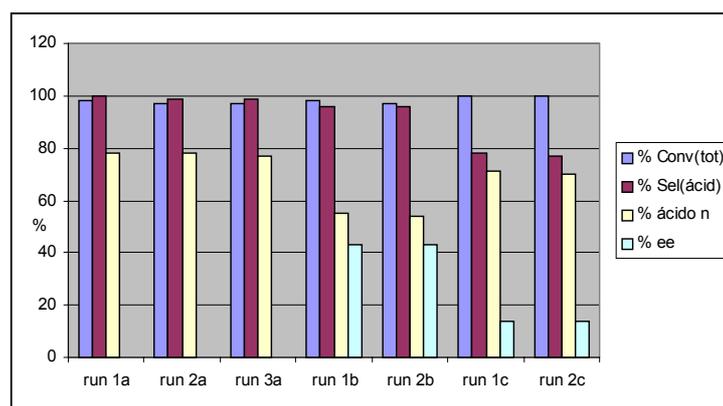
Los sistemas de paladio con las difosfinas aquirales dpppts y dppbts en medio ácido proporcionaron resultados similares a los obtenidos en medio básico (ensayos 9 y 10, tabla 4), pero sin formación de Pd metálico, lo que indica que se forman sistemas más estables.

Usando las difosfinas quirales BDPPTS y CBDTS en la hidroxilación de los diferentes sustratos (**1a-c**) se obtienen unas conversiones casi totales después de 16h de reacción. Las selectividades son de más del 90% en los correspondientes ácidos, y se observa un ligero aumento de la regioselectividad en favor del ácido ramificado en el caso del sistema Pd/BDPPTS (ensayos 11-13, tabla 4) y una retención de la misma en el caso del sistema Pd/CBDTS (ensayos 14-16, tabla 4). El mejor porcentaje de regioselectividad en el ácido 2-fenil propanoico se ha obtenido con el sistema Pd/BDPPTS (ensayo 11 tabla 4). Este valor es similar al publicado en la bibliografía usando el sistema Pd/XANSUL/TsOH [103]. La mejor regioselectividad en ácido

ramificado (45%) de los tres substratos ha sido obtenida para el substrato **1b** con el sistema Pd/BDPPTS (ensayo 12, tabla 4). En este caso se ha mejorado la selectividad en los ácidos trabajando a temperatura más baja (100 °C) con lo que se evitó la polimerización.

Comparando estos resultados con los obtenidos en medio básico, se ha observado un notable aumento de los excesos enantioméricos en medio ácido. El mejor exceso enantiomérico se ha obtenido en el caso del substrato **1b** usando el sistema Pd/BDPPTS (% ee = 43%).

La estabilidad de los sistemas catalíticos mejoró en medio ácido ya que no se observó la formación de paladio metálico al final de la reacción. Para confirmar este punto se han reciclado las fases acuosas de los ensayos 9, 12 y 14 (tabla 4) después de la extracción de los productos. El sistema Pd/dpppts pudo ser reciclado 2 veces sin observar desactivación y con retención de la actividad, selectividad y regioselectividad. Sólo después del tercer reciclaje se observó formación de Pd metálico. Los sistemas Pd/BDPPTS y Pd/CBDTS se reciclaron una vez en la hidrocarboxilación de **1b** y **1a** respectivamente sin ninguna pérdida de actividad, selectividad, regioselectividad y enantioselectividad, y sin que se observara formación de Pd metálico (gráfico 4).



a: Reciclajes del ensayo 9. b: reciclajes del ensayo 12. c: reciclajes del ensayo 14.

Gráfico 4

Comparando las configuraciones de los enantiómeros mayoritarios de los ácidos ramificados obtenidos con las difosfinas quirales de los diferentes sustratos (**1a-c**) en medio básico y ácido, se observa que, mientras que en medio básico, y para el mismo sustrato, los dos sistemas catalíticos Pd/BDPPTS y Pd/CBDTS producen mayoritariamente el mismo enantiómero, en medio ácido los dos sistemas producen mayoritariamente enantiómeros con configuraciones totalmente inversas ((+) o (S) para el sistema Pd/BDPPTS y (-) o (R) para el sistema Pd/CBDTS). Este hecho se puede atribuir a la formación de diferentes especies catalíticas dependiendo del valor del pH del medio.

A partir de estos resultados podemos concluir que los sistemas Pd(OAc)₂/difosfinas sulfonadas son activos en la hidrocarboxilación de estireno y de sus derivados independientemente del pH del medio. Sin embargo en medio ácido, estos sistemas son mucho más estables ya que se pueden reciclar varias veces sin ningún cambio en la actividad, en la selectividad ni en la enantioselectividad en el caso de las difosfinas quirales.