

# ESTUDIO PRELIMINAR DE NUEVOS SISTEMAS CATALÍTICOS EN LA HIDROACILACIÓN INTERMOLECULAR DE BENZALDEHÍDO Y 1-HEXENO

Preliminary study of new catalytic systems for intermolecular hydroacylation of Benzaldehyde and 1-Hexene

Xiomara Yáñez Rueda<sup>1</sup>  
Sergio Castellón Miranda<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Basicas, Departamento de Química, Universidad de Pamplona,  
e-mail: xyrquim@unipamplona.edu.co

<sup>2</sup> Departament de Química Analítica i Orgánica, Universitat Rovira i Virgili, Plaza Imperial Tarraco, 1,  
Tarragona, España.

## ABSTRACT

The C-H bond activation in aldehydes by transition metal complexes is a useful synthetic method for obtaining ketones from aldehydes and olefins. In the intermolecular hydroacylation an undesired side reaction is the decarbonylation of the acyl-metal intermediate formed by cleavage of the aldehydic carbon-hydrogen bond. It has recently been developed an indirect method to suppress decarbonylation by formation of iminoacyl-metal complexes from the aldehyde and imine.  $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$  has been mainly used as a catalytic precursor in this reaction. In this article we studied the new catalytic systems with modified ligands, paying attention about the influence that electronic and steric effects of ligands and the volume of assay have on the reaction.

## KEY WORDS

Intermolecular Hydroacylation, Benzaldehído, 1-hexeno.

## RESUMEN

La activación del enlace C-H en aldehídos, a través de complejos organometálicos, se considera una reacción de gran interés en síntesis orgánica por su eficaz transformación de aldehídos a cetonas, en presencia de olefinas. Aunque la reacción de hidroacilación intermolecular es muy versátil, no está exenta de una problemática que implica la desactivación de los sistemas catalíticos mediante descarbonilación de los intermedios acil-metal, lo cual se ha resuelto mediante la formación de complejos iminoacil-metal, gracias a la síntesis previa de una aldimina con el aditivo anilina. En este artículo se analiza la influencia que los efectos electrónicos y estéricos de diferentes ligandos fosforados y el volumen de ensayo tienen sobre la hidroacilación catalítica intermolecular de benzaldehído y 1-hexeno.

## INTRODUCCIÓN

Se conoce como hidroacilación catalítica intermolecular <sup>1</sup> a la reacción que se produce entre el grupo funcional aldehído y un alqueno para obtener cetonas, a través de la implicación de un complejo de un metal de transición, Esquema 1.

La revisión preliminar de la literatura muestra que la hidroacilación catalítica intramolecular de 4-pental para formar ciclopentanona y de otros sustratos análogos, ha sido una reacción ampliamente estudiada, mientras que la hidroacilación catalítica intermolecular lo ha sido menos.

Una problemática que presenta la reacción de hidroacilación catalítica es la descarbonilación del complejo de hidruro de acil-metal, por lo que se han desarrollado diversas metodologías para evitarla, entre ellas, la ciclometalación, el cual logra estabilizar el complejo catalítico y favorecer el rendimiento de la reacción.

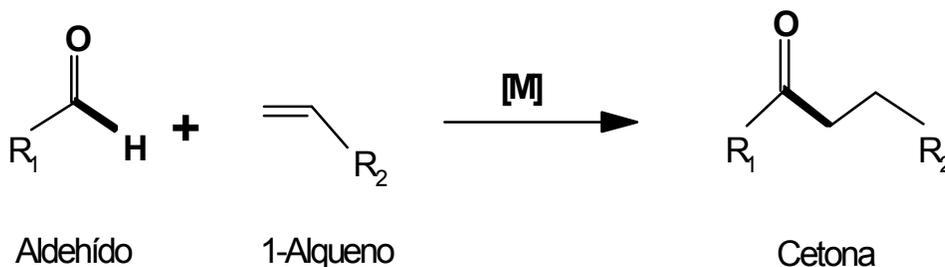
La activación del enlace carbono-hidrógeno (C-H) del aldehído para permitir la inserción de la olefina y la posterior formación del un nuevo enlace carbono-carbono (C-C) se puede lograr a través de sistemas catalíticos basados en complejos organometálicos, como el catalizador de Wilkinson [Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl]. Las especies de hidruro de

acil-metal que resultan de la activación del enlace C-H del aldehído por el metal de transición son consideradas especies intermedias clave en la reacción catalítica de hidroacilación, así como en otros procesos de interés en síntesis orgánica.

La reacción del hidruro de metal acilo con olefinas para dar cetonas fue descubierta por Sakai <sup>2</sup> en 1972 y se denominó hidroacilación, por analogía con la conocida reacción de hidroformilación<sup>3</sup>. La posibilidad de llevar a cabo la reacción de hidroacilación catalítica con complejos de metales de transición tiene su origen en la observación inicial de Tsuji y Ohno <sup>4</sup> en 1967, de que el sistema catalítico de Wilkinson descarbonilaba el grupo funcional aldehído.

A partir de los años 90, los investigadores se han centrado en aquellos procesos catalizados por metales de transición, que se puedan lograr en una sola etapa, combinando factores como economía y eficiencia<sup>5</sup>. En general, los catalizadores de paladio y rutenio son los más usados, seguidos de cerca por los complejos de rodio.

Jun y colaboradores<sup>1</sup> han desarrollado la hidroacilación intermolecular general de 1-alquenos mediante complejos de rodio (I) y la 2-amino-3-picolina como co-catalizador ó auxiliar de ciclometalación y asumen que la aldimina formada es el intermedio clave que suprime la descarbonilación <sup>6, 7</sup> y permite



Esquema 1

la activación del enlace C-H, hacia la hidroacilación, Esquema 2.

Con base en lo anterior, Jun diseña la formación de una imina que luego transimine hacia la imina quelatante <sup>8,9</sup>. Para ello se propone agregar como aditivo, la anilina. La adición de anilina permite aumentar el rendimiento de la reacción al 100%, a 130°C, en una hora.

## OBJETIVO

Analizar la actividad de nuevos sistemas catalíticos para la reacción de hidroacilación intermolecular.

## METODOLOGÍA

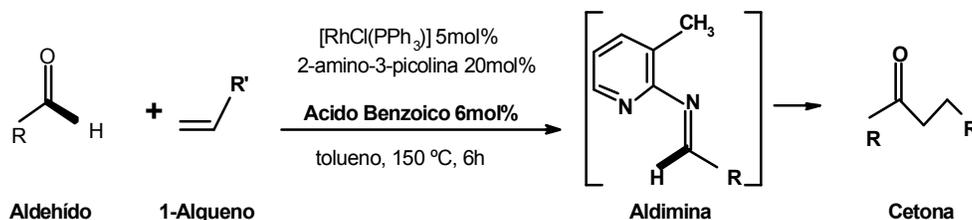
Método general para la hidroacilación catalítica intermolecular<sup>10</sup>: En un experimento típico se adicionan en un "screw-capped pressure vial" de 7ml, 2.5mmol del aldehído, 12.5mmol de la olefina y 0.05mmol del sistema catalítico, en 0.5 ml de tolueno. La mezcla se coloca en agitación magnética durante 1h, a 130°C. Luego se enfría y se filtra al vacío.

Técnicas instrumentales: La caracterización de los productos sintetizados se realiza por RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS), por RMN <sup>13</sup>C (90MHz, CDCl<sub>3</sub>) y por RMN <sup>13</sup>C (161.9MHz, CDCl<sub>3</sub>). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) han sido registrados en un espectrómetro VARIAN GEMINI-400.

El rendimiento de los productos presentes en la mezcla de reacción se determina por Cromatografía de Gases (CG) y para ello, se inyecta 1µl de la mezcla de reacción solubilizada en diclorometano. La identificación de productos se confirma por medio de CG-MS utilizando un cromatógrafo de gases HP 5890 equipado con columna capilar HP-5 (25m x diámetro interno 0.2mm x 0.33µm) y acoplado a un detector selectivo de masas modelo 5989A con fuente de ionización doble, por impacto electrónico e ionización química, 70ev y 35-550 u.m.a. Los espectros obtenidos se comparan con las bibliotecas de espectros WILEY 138 y NBS75K.

## RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Inicialmente se reproduce el protocolo de Jun<sup>1</sup> para la reacción de hidroacilación intermolecular de benzaldehído y 1-hexeno. Se utiliza como auxiliar de ciclometalación, la 2-amino-3-picolina, como catalizador el sistema de Wilkinson y un matraz sellado de 15 ml, adecuado para las condiciones de presión y temperatura descritas por el autor. De acuerdo con las condiciones de reacción, Tabla 1, en 1h, a 130°C, se obtuvo un 87% de conversión del benzaldehído en los intermedios correspondientes a las aldiminas, las cetiminas y el producto final, la cetona. Los productos de la catálisis, las cetiminas 9, 10 y la cetona 11 se obtienen en un 30%, correspondiendo el 70% restante a las aldiminas 4 y 6 (entrada 1). Cuando se aumenta el tiempo de reacción a 6



Esquema 2

horas la conversión de sustratos en productos aumenta al 99%, pero sólo se incrementa la selectividad en los productos 9, 10 y 11 al 35% (entrada 2). Cuando se reduce la temperatura a 100 °C, la conversión baja al 73% y la producción de 9, 10 y 11 disminuye al 18% (entrada 3); mientras que cuando se aumenta la temperatura a 150°C (entrada 4), se obtiene un 40% de formación de productos 9, 10 y 11. En todos los casos anteriores, no se observa una actividad catalítica notable.

Teniendo en cuenta que los anteriores resultados fueron bajos para la producción de heptanofenona, se diseña una segunda serie de experimentos, en los cuales se varía el ligando monofosfina a partir del sistema catalítico neutro dinuclear  $[Rh(\mu-Cl)(COD)]_2$ , para observar la influencia de los complejos catalíticos formados "in situ" sobre la reacción global de hidroacilación. Con un ligando básico como la trietilfosfina no se observa actividad catalítica notable hacia la formación de cetiminas y cetona (entrada 1, Tabla 2). Con el ligando p-flúorotrietilfosfina se analiza el efecto electrónico por la presencia del flúor, de carácter fuertemente electroatractor y se obtiene un 47% de los productos 9, 10 y 11 (entrada 2). Con el ligando trifenilfosfina se estudia la variación de la proporción rodio/ligando (Rh/L), en proporciones (1:2), (1:3) y (1:4) (entradas 3, 4 y 5) pero la producción de 9, 10 y 11 se mantiene en un rango entre un 30 y un 40 %. Cuando se utilizan ligandos como la triciclohexilfosfina, el tri-*o*-terbutilfosfito y la *o*-tolilfosfina, con ángulos cónicos mayores a la trifenilfosfina y propiedades electrónicas diferentes, no se observa aumento en la producción de heptanofenona. Por el contrario sólo se detectó la formación de las aldiminas 4 y 6, en un rango entre el 80 y el 100% (entradas 6, 7 y 8). Lo anterior indica que la actividad catalítica es mínima.

Dados los resultados anteriores, a continuación se realizaron ensayos exploratorios, usando ligandos difosfina con diferente "bite angle", sin

embargo tampoco se consiguieron mejores resultados con relación a la producción de las cetiminas y cetona, Tabla 3. Con los ligandos difenilfosfinometano, difenilfosfinoetano y difenilfosfinopropano sólo se producen las aldiminas con valores que superan el 96% (entradas 1, 2 y 3). Los bajos porcentajes que se obtuvieron para las cetiminas y la cetona confirmaron que la actividad catalítica fue mínima. Con el ligando difenilfosfinobutano se procede a variar la relación rodio a ligando (Rh/L), de una forma progresiva 1:1, 1:2 y 1:4, sin que se lograra aumentar el porcentaje de productos (entradas 4, 5 y 6). Sólo se detectan los intermedios con valores entre el 87 y el 97% respectivamente. Con el ligando difenilfosfinoferroceno tampoco se observa ninguna actividad catalítica y sólo se detectan los intermedios 4 y 6, en un porcentaje del 98% (entrada 7).

La comparación de las condiciones en que se realizaban nuestros experimentos con las descritas por Jun nos llevó a pensar que la única diferencia podía estribar en el tamaño del matraz donde se llevaba a cabo la reacción. Dado que la reacción se realiza a 130°C y uno de los reactivos es 1-hexeno con bajo punto de ebullición, éste reactivo se podría encontrar principalmente en la fase gas dificultando la reacción, circunstancia que se vería favorecida contra mayor fuese el volumen del matraz en relación con el volumen de reactivos y disolvente. Para verificar esta hipótesis realizamos una reacción en donde la mezcla de reacción ocupaba una tercera parte del volumen total del matraz donde se hacía el ensayo, por ejemplo, 5 ml de la mezcla de reactivos con relación a los 15 ml del volumen total del matraz. En estas condiciones sólo se obtuvo un 20% de cetona y un 8% de las cetiminas (entrada 1, Tabla 4). Cuando se disminuyó el volumen del matraz de 15ml a 7ml, teniendo la precaución de que la mezcla de reactivos ocupara la mitad del matraz, se obtuvo un 37% de la cetimina y un 63% de la cetona, no detectándose aldiminas intermedias

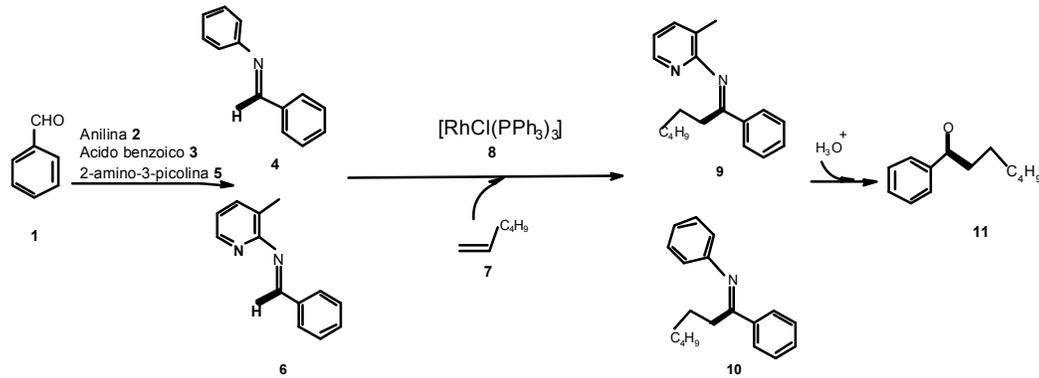
(entrada 2, Tabla 4). Este resultado confirma nuestra hipótesis ya que la reacción catalítica se ha producido en un 100%. Actualmente se evalúan con esta condición de reacción los sistemas catalíticos anteriormente citados en este estudio. Es conveniente señalar que cuando se aumenta el nivel de reactivos, a una cantidad que sea equivalente a más de la mitad con relación al volumen total del tubo, la nueva presión interna generada dentro del tubo de reacción tampoco favorece el aumento de los porcentajes de selectividad en cetiminas y en

cetona, los cuales bajan al 35% y 41% respectivamente (entrada 3, Tabla 4).

## AGRADECIMIENTOS

Al Grupo de Organometálicos y Catálisis Homogénea (OMICH) de la Facultat de Química, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, España, dirigido por la Dra. Carmen Claver y a la Dra. Elena Fernández, investigadora principal de la línea de Hidroacilación.

Tabla 1. Influencia del tiempo y la temperatura sobre la hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación de benzaldehído y 1-Hexeno(a, b)

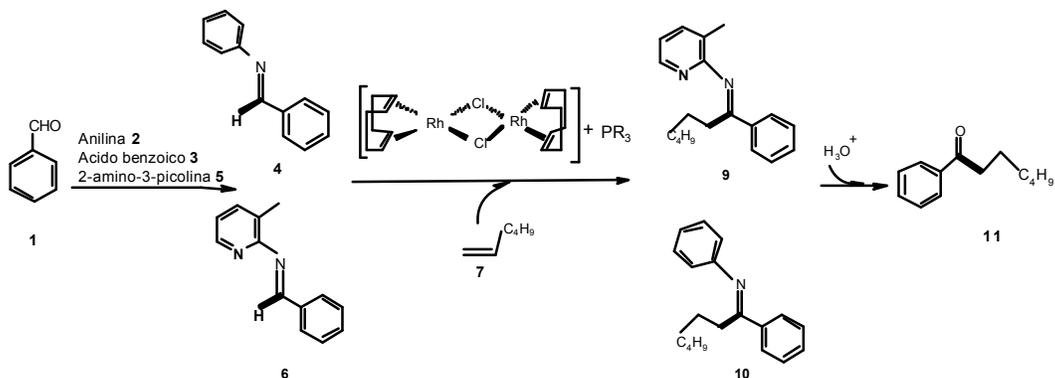


Entrada	T (°C)	t (h)	Conversión (%) <sup>(b)</sup>	Aldiminas 4,6 (%)	Cetiminas 9+10 Cetona 11 (%)
1	130	1	87	70	30
2	130	6	99	65	35
3	100	1	73	82	18
4	150	1	99	60	40

a) Condiciones de reacción: Benzaldehído (5 mmoles), 1-hexeno (25 mmol), 2-amino-3-picolina (20 mol% con relación al sustrato, 2 mmoles), anilina (60 mol% con relación al sustrato, 3 mmoles), ácido benzoico (6 mol% con relación al sustrato, 0.3 mmoles), catalizador de Wilkinson  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  (0.1 mmol, 2 mol% con relación al sustrato), como disolvente tolueno.

b) Porcentajes determinados por CG.

Tabla 2. Influencia del ligando monofosfina sobre la hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación de benzaldehído y 1-hexeno



Entrada	Ligando PR <sub>3</sub> R=	Angulo cónico (T°)	Rh/L	Conversión (%)	Aldiminas 4+6 (%)	Cetimas 9+10 Cetona 11 (%)
1	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	132	1/3	98	87	13
2	<i>p</i> -F-Ph	145	1/3	99	53	47
3	-Ph	145	½	99	70	30
4	-Ph	145	1/3	99	68	32
5	-Ph	145	¼	99	60	40
6	-Cy	170	1/3	98	80	20
7	-O-( <i>o</i> - <i>t</i> Bu)Ph	175	173	99	98	2
8	<i>o</i> -Tol	194	1/3	99	100	0

Tabla 3. Influencia del ligando difosfina en la hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación de benzaldehído y 1-hexeno

Entrada	Ligando <sup>6</sup>	Rh/L	Conversión (%)	4+6 (%)	9+10+11 (%)
1	dppm	1/2	85	97	3
2	dppe	1/2	98	95	5
3	dppp	1/2	98	96	4
4	dppb	1/1	99	97	3
5	dppb	1/2	99	92	8
6	dppb	1/4	98	87	13
7	dppf	1/2	98	98	2

Tabla 4. Influencia del volumen del ensayo en la reacción de hidroacilación intermolecular con auxiliar de ciclometalación entre benzaldehído y 1-hexeno

Entrada	Relación Vol.Reactivos/		Conversión. (%)	4 (%)	6 (%)	9 (%)	10 (%)	Cetona 11 (%)
	Vol. Tubo (ml/ml)							
1	2.5/15		90	60	12	3	5	20
2	3.5/7		95	-	-	-	37	63
3	5/7		93	14	10	-	35	41

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jun, C.-H.; Lee, D.-Y.; Lee, H.; Hongo, J.-B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2000, 39, 3070
2. Sakai, K.; Ide, J.; Odd, O.; Nakamura, N. *Tetrahedron Lett.* 1972, 13, 1287
3. Schwartz, J.; Cannon, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 4721
4. Tsuji, J.; Ohno, K. *Synthesis* 1967, 1, 157
5. Trost, B. M. *Science.* 1991, 254, 1471
6. Suggs, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 640
7. Suggs, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 489
8. Jun, C.-H.; Moon, Ch. W.; Lee, D. -Y. *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 2423
9. Jun, C.-H.; Hong, J.-B.; Lee, D. Y. *Synlett.* 1999, 1
10. Yáñez, X.; Claver, C.; Castillón, S.; Fernández, E. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1631