

# CAPÍTOL 7

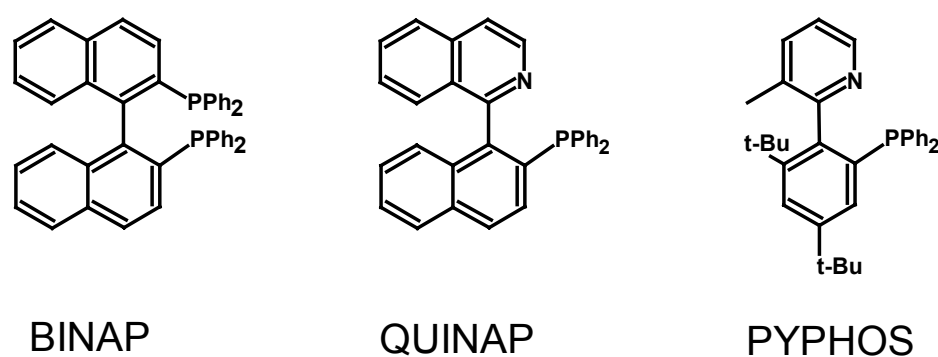
## Origen de la regio- i l'estereoselectivitat en la hidroboració de vinilarens catalitzada per complexos de rodi

### 7.1 Introducció

El desenvolupament de catalitzadors que indueixen asimetria per tal de sintetitzar noves espècies d'alt valor afegit és un dels objectius principals de la catàlisi asimètrica actual<sup>1</sup>. Aquests catalitzadors acostumen a ser complexos de metalls de transició que contenen lligands quirals<sup>2</sup>. En la catàlisi homogènia, lligands atropoisomèrics com la binaftilfosfina (BINAP, Esquema 7.1)<sup>3</sup> són molt valuosos per a un gran nombre de reaccions. Els atropoisòmers s'originen a través de la rotació impedida de dos grups binaftil. Els lligands s'anomenen homotòpics si els dos àtoms que es coordinen al metall són equivalents, com per exemple la BINAP, que és un lligand bifosfina P,P. En els lligands heterotòpics aquests àtoms són diferents, com és el cas dels lligands P,N. El lligand QUINAP<sup>4</sup> i el PYPHOS<sup>5</sup> són exemples de lligands P,N que hem considerat en aquest estudi. Tot i que a partir de molts lligands

quirals s'han obtingut síntesis enantioselectivament eficients<sup>1-3</sup>, en general encara no s'ha trobat la relació dels mateixos amb les transformacions asimètriques: petits canvis en la geometria i/o les propietats electròniques dels lligands i substractes poden afectar dramàticament l'enantioselectivitat.

### Esquema 7.1. Lligands atropoisomèrics

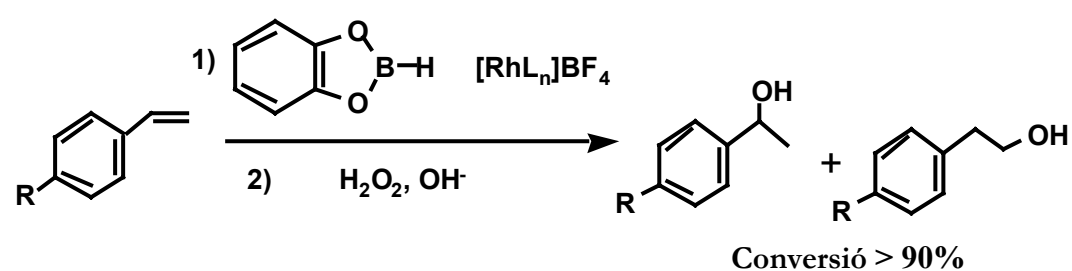


Tot i que els conceptes *contingut quiral* i *estereoinducció* estan clars, hi ha diverses preguntes fonamentals que encara no han trobat resposta: quanta quiralitat està implicada? i com es transfereix aquesta cap al centre reactiu?. Recentment, Zhang i col.<sup>6</sup> mostren com els angles diedres de lligands biaril quirals influencien l'enantioselectivitat de la reacció d'hidrogenació asimètrica. En la Diels-Alder asimètrica d'acrilats amb ciclopentadiè a través de lligands homotòpics biarildiols, Harada i col.<sup>7</sup> van trobar que hi havia una relació parabòlica entre els excessos enantiomèrics (e.e.) i l'angle de torsió dels dos biarils. Lipkowitz i col.<sup>8</sup> van definir una mesura del contingut quiral a partir de mesures contínues de quiralitat (MCQ) i quan les van representar front als valors d'e.e. van reproduir totalment la tendència observada anteriorment per Harada. A partir del càlcul de les MCQ i considerant diferents fragments del lligand,

van introduir la idea de *quiràfor*, que seria la part de la molècula responsable de l'estereoinducció. Molt recentment Lipkowitz i col.<sup>9</sup> han presentat una nova tècnica de mapejat computacional anomenada estereocartografia i han demostrat que els catalitzadors eficients en la reacció Diels-Alder presenten una convergència espacial del *quiràfor* amb el lloc on es dona la reacció. En altres paraules, demostren que un catalitzador estereoselectiu és eficient quan té una gran capacitat per diferenciar els dos possibles enantiòmers que es poden formar en el lloc de reacció, és a dir, quan les interaccions substracte/catalitzador permeten fer discriminacions entre els diferents camins de reacció, portant-nos preferentment cap a un enantiòmer en concret.

La síntesi enantioselectiva d'organoborans (veure Taula 7.1) és molt útil en síntesi orgànica perquè els organoborans es poden convertir *a posteriori* en una gran varietat de productes interessants<sup>10-12</sup> com poden ser alcohols, amines, halurs, etc... La reacció d'hidroboració de vinilarens catalitzada asimètricament pot donar-se amb regio i enantiocontrol<sup>13</sup>, en funció de la natura electrònica i estructural del lligand coordinat al metall en el complex catalític, del substracte i de l'agent d'hidroboració.

**Taula 7.1.** Influència del tipus de lligand, el substracte i la temperatura en la hidroboració/oxidació catalítica de vinilarens, catalitzada per complexos de rodi.



|   | Sistema Catalític                                 | R               | T (°C) | Ramificat | e.e.               |
|---|---|-----------------|--------|-----------|--------------------|
| 1 | [Rh(COD)R-BINAP]BF <sub>4</sub>                   | H               | 25     | 99        | 57R <sup>a</sup>   |
| 2 | [Rh(COD)R-QUINAP]BF <sub>4</sub>                  | H               | 25     | 98        | 91.5R <sup>b</sup> |
| 3 | [Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> / R-PYPHOS | H               | 25     | 99        | 69R <sup>c</sup>   |
| 4 | [Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> / R-PYPHOS | H               | 0      | 99        | 90R <sup>c</sup>   |
| 5 | [Rh(COD)R-QUINAP]BF <sub>4</sub>                  | Me              | 25     | 98        | 89R <sup>b</sup>   |
| 6 | [Rh(COD)R-QUINAP]BF <sub>4</sub>                  | OMe             | 25     | 98        | 94R <sup>b</sup>   |
| 7 | [Rh(COD)R-QUINAP]BF <sub>4</sub>                  | F               | 25     | 98        | 80R <sup>b</sup>   |
| 8 | [Rh(COD)R-QUINAP]BF <sub>4</sub>                  | Cl              | 25     | 98        | 78R <sup>b</sup>   |
| 9 | [Rh(COD)R-QUINAP]BF <sub>4</sub>                  | CF <sub>3</sub> | 25     | 98        | 45R <sup>b</sup>   |

<sup>a</sup>Referència 13a. <sup>b</sup>Referència 14. <sup>c</sup>Referència 5.

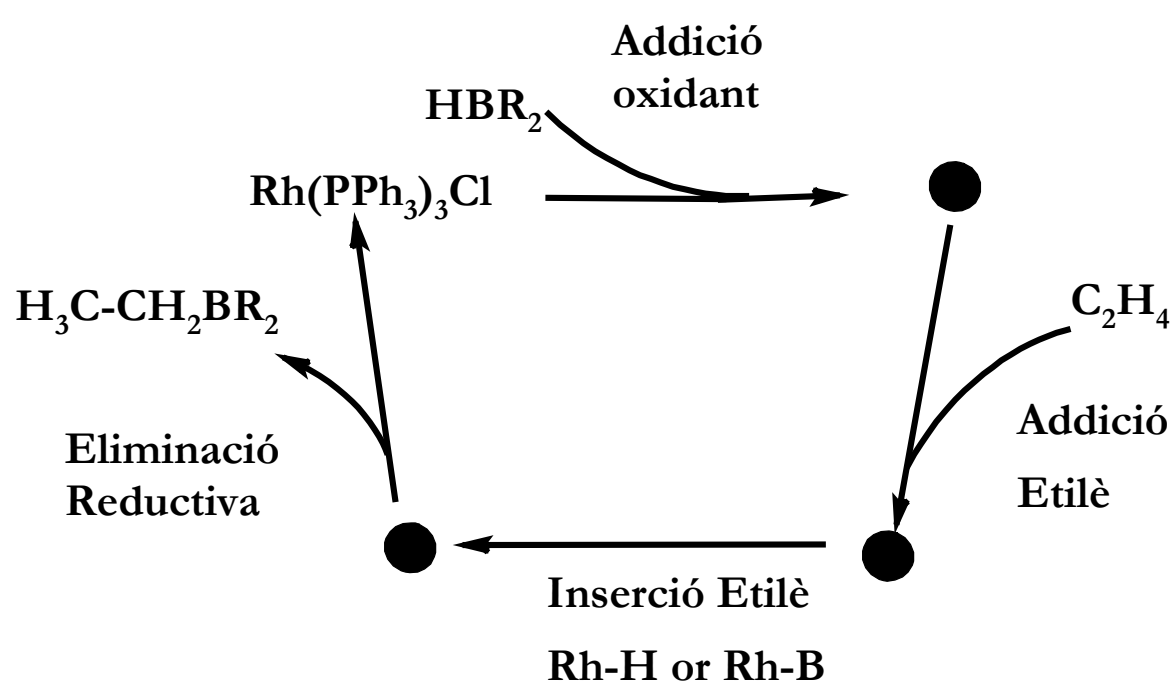
L'estructura dels lligands així com la natura dels substituents dels vinilarens s'han modificat experimentalment per tal d'elaborar un estudi sobre la importància relativa tant dels efectes estèrics com dels electrònics.<sup>14-15</sup> A més, el catecolborà com a agent d'hidroboració per aquesta reacció és el més efectiu tot i que el paper que desenvolupa en la mateixa, encara no ha estat aclarit del tot. Són diversos els punts que s'han de tenir en compte:

- Els lligands heterotòpics P,N<sup>5,13b,14</sup> modifiquen els complexos de rodi i permeten obtenir enantioselectivitats més elevades que els lligands homotòpics P,P,<sup>13a</sup> (Taula 7.1, entrades 1 i 2).
- Els complexos catiónics de rodi modificats amb lligands heterotòpics P,N emprats en la hidroboració de l'estirè, mostren una dependència amb la temperatura (Taula 7.1, entrades 2, 3 i 4).

- Les diferents propietats electròniques dels alquens influeixen sobre l'estereoselectivitat fins al punt que els diferents valors d'e.e. segueixen una relació lineal amb les constants Hammett, (Taula 7.1, entrades 5-9).

Podem veure com és necessari comprendre millor el paper dels lligands, el substracte i l'agent d'hidroboració per tal d'evitar que el disseny de nous lligands deixi de basar-se només en les aproximacions de prova i error i a més a més, per tal de poder fer bones prediccions davant petits canvis realitzats sobre els reactius i/o els catalitzadors.

**Esquema 7.2. Cicle catalític per a la hidroboració d'alquens**

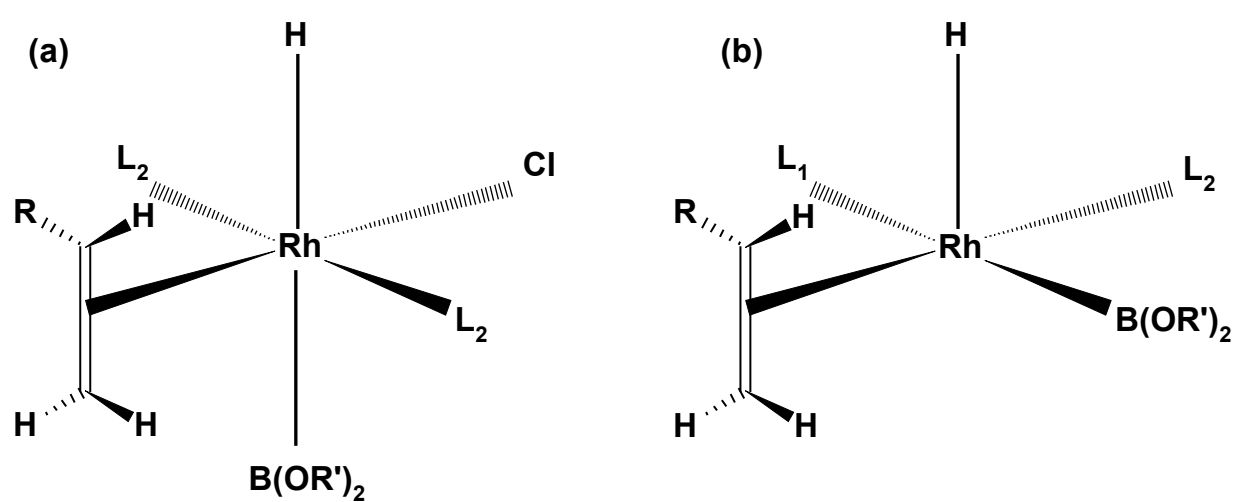


L'any 1985<sup>16</sup> Mänig i Nöth van ser els primers en reportar el cicle catalític per a la hidroboració d'alquens emprant el catalitzador de Wilkinson  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ . Aquest cicle que ha estat revisat recentment<sup>23</sup> (Esquema 7.2), s'ha estudiat tant experimentalment<sup>17-19</sup> com a través dels

mètodes de la química quàntica<sup>20-22</sup>. La primera etapa d'aquest cicle és l'addició oxidant del borà seguida de la coordinació de l'alquè. El fet de si el procés és *associatiu* o *dissociatiu* encara presenta certes controvèrsies. El mecanisme *dissociatiu* és aquell que presenta la dissociació d'un lligand fosfina simultàneament a l'addició de l'etilè. En el mecanisme *associatiu* alternatiu, es produeix la migració del bor seguida per una  $\beta$ -H eliminació com a procés competitiu en les hidroboracions catalítiques.

Tots els intermedis involucrats en el camí *associatiu* tenen dos lligands fosfina situats en *trans*, un clorur, l'alquè, l'hidrur i el grup  $B(OR')_2$  (Esquema 7.3; (a)). Aquesta és una forma de coordinar-se que els lligands bidentats com la BINAP o la QUINAP no poden assumir ja que el seu angle de coordinació no els hi ho permet. El camí dissociatiu presenta intermedis pentacoordinats (Esquema 7.3; (b)) que tenen un clorur ( $L_1$ ), un lligand fosfina ( $L_2$ ), l'alquè, l'hidrur i el grup  $B(OR')_2$ .

**Esquema 7.3.** (a) Intermedi hexacoordinat present en el camí *associatiu* de la reacció d'hidroboració. (b) Intermedi pentacoordinat present en el camí *dissociatiu* de la reacció d'hidroboració



S'han realitzat diversos intents per tal de raonar l'origen de la regio- i l'enantioselectivitat en la hidroboració. Un d'aquests intents el van realitzar Brown i col., els quals van proposar com a intermediari reactiu, un complex pentacoordiant amb la forma H-Rh-QUINAP-catecolborà-vinilarè, equivalent a l'estructura que es presenta a l'Esquema 7.3(b), (on  $L_1$  i  $L_2 = \text{QUINAP}$ ), tot basant-se en resultats de raigs-X corresponents a una estructura anàloga de pal·ladi:  $\text{PdCl}_2(\text{QUINAP})^{24}$ . Aquest model va suggerir que el paper dels efectes electrònics sobre l'excés enantiomèric podria ser degut a l'apilament- $\pi$  format entre el grup aril del substracte i un mateix grup proper del lligand. Recentment, Chan i col.<sup>5</sup> suggereixen que l'efecte electrònic de lligands i substractes en la hidroboració asimètrica es pot explicar en base a la manera com els vinilarens es coordinen en els complexos pentacoordiants H-Rh-(P,N)-catecolborà-vinilarè, els quals podrien ser els intermedis clau. Aquells vinilarens que tenen substituents electrodonadors podrien coordinar-se més fortament en *trans* al grup piridínic del lligand que aquells vinilarens amb substituents electroatraients. Això vol dir que aquells substractes més rics en electrons poden estar més a prop del centre metàl·lic de rodi que aquells que són més pobres en electrons, fet que provocaria que no hi hagués comunicació estereoquímica i per tant s'obtinguessin enantioselectivitats elevades. En altres paraules, la hipòtesi d'en Chan i col. es basa en les diferents interaccions existents entre els substractes i el complex rodi-lligand-catecolborà. Tot i això, el fet de saber quines són aquestes interaccions i quin paper juguen els efectes electrònics i estèrics en les mateixes, encara està per resoldre.

L'estudi que presentem a continuació s'ha realitzat en col.laboració amb les doctores Elena Fernández i Anna M. Segarra del grup d'organometàl·lics i catàlisi homogènia del Departament de QF i QI. Aquest és un treball que les dues parts vam començar fa més d'un any i que ha donat resultats molt profitosos, tant a nivell cinetífic com a nivell personal. En aquest capítol desenvolupem la part teòrica del mateix mentre que la part experimental es discuteix a fons en el capítol dos de la tesi de l'Anna M. Segarra (*"Catalytic Asymmetric Hydroboration Reaction of Alkenes. Recycling of a Catalyst"*) defensada el juny d'aquest mateix any.

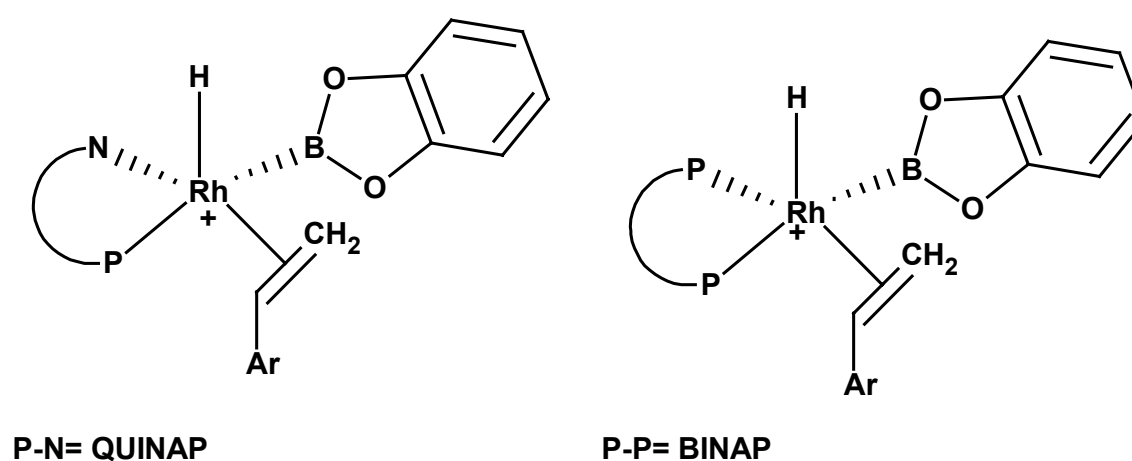
Fernández i Segarra van caracteritzar per primera vegada intermedis involucrats en el cicle catalític a través d'experiments de RMN. A més a més, a partir de l'ús d'estratègies MQ/MM, es van considerar models que intentessin reproduir en la seva totalitat l'estructura del catalitzador. Es van determinar l'estructura i l'estabilitat dels intermedis clau per diferents lligands i per diferents substractes i es va trobar que les estabilitats relatives dels mateixos estaven en molt bon acord amb les tendències observades experimentalment. A més, el nostre model va ser capaç de diferenciar petits detalls com els diferents valors d'e.e. obtinguts per lligands molt semblants entre ells com són la QUINAP i la PYPHOS. Tot i això, el principal objectiu d'aquest treball era identificar les interaccions entre catalitzador i substracte i avaluar la importància dels factors estèrics i electrònics en la determinació de la regio- i l'enantioselectivitat.



## 7.2. Caracterització dels intermedis clau a través de RMN

Per tal d'estudiar de quina manera afecten a l'estereoquímica diversos lligands específics de la reacció catalítica d'hidroboració de vinilarens electrònicament diferents, s'ha d'establir en primer lloc un model d'intermedi que sigui el responsable de la diastereoselecció. Tot i que diversos estudis presents en la bibliografia tracten sobre l'aïllament de complexos boril-metall a partir de l'addició oxidant de  $R_2BH$  sobre el complex metàl·lic<sup>25</sup>, només uns quants utilitzen complexos de rodi<sup>25c</sup>. La dificultat que suposa l'aïllament d'intermedis de rodi en la reacció d'hidroboració on el lligand quiral, l'hidrur, el boril i l'olefina estan coordinats al metall, ha limitat la determinació d'intermedis de reacció en comparació amb altres complexos metàl·lics<sup>5,14,26-28</sup>. No obstant, aquests treballs fan èmfasi en el fet que el vinilarens es coordina en el pla que formen el rodi i el lligand quelat, desplaçant el lligand boril al mateix pla i l'hidrur en la posició apical de l'intermedi de rodi pentacoordinat. Quan els lligands quelat són P,N heterotòpics com la QUINAP i la PYPHOS, s'assumeix que el lligand boril es troba *trans* al grup  $PPh_2$  i *cis* al grup piridínic,<sup>5,14</sup> Esquema 7.4.

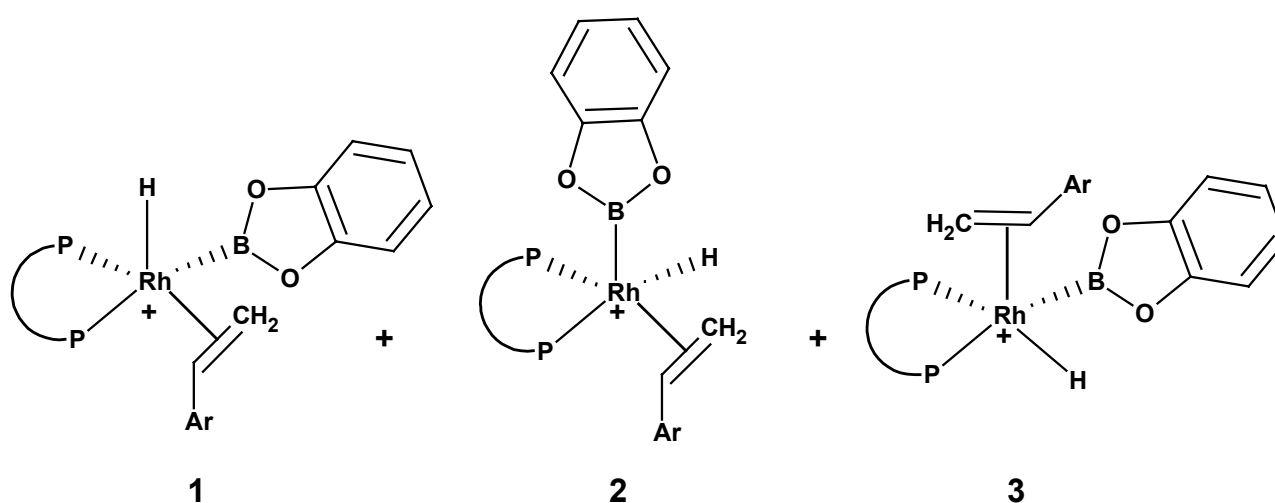
Esquema 7.4.



Per tal de confirmar quina és la natura de l'intermedi clau, Fernández i Segarra van realitzar un estudi a través d'espectroscòpia RMN de l'addició d'estirè i catecolborà sobre el precursor catalític  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{L-L})]\text{BF}_4$ , on  $\text{L-L}=(\text{R})\text{-BINAP}$  i  $(\text{R})\text{-QUINAP}$ . Per l'addició estequiomètrica en *cis* del catecolborà i l'estirè sobre el complex  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{BINAP})]\text{BF}_4$ , es poden preveure diferents isòmers (veure Esquema 7.5).

Els resultats de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}$  i  $^{31}\text{P}$ , indicaven que l'hidrur està en posició *cis* respecte dos nuclis de fòsfor no equivalents, fet que suggereix la més que probable formació de l'isòmer **1**. A més, la inequivalència dels nuclis de fòsfor podria ser deguda a que mentre un P està en *trans* al catecolboril, l'altre està en *trans* a l'estirè.

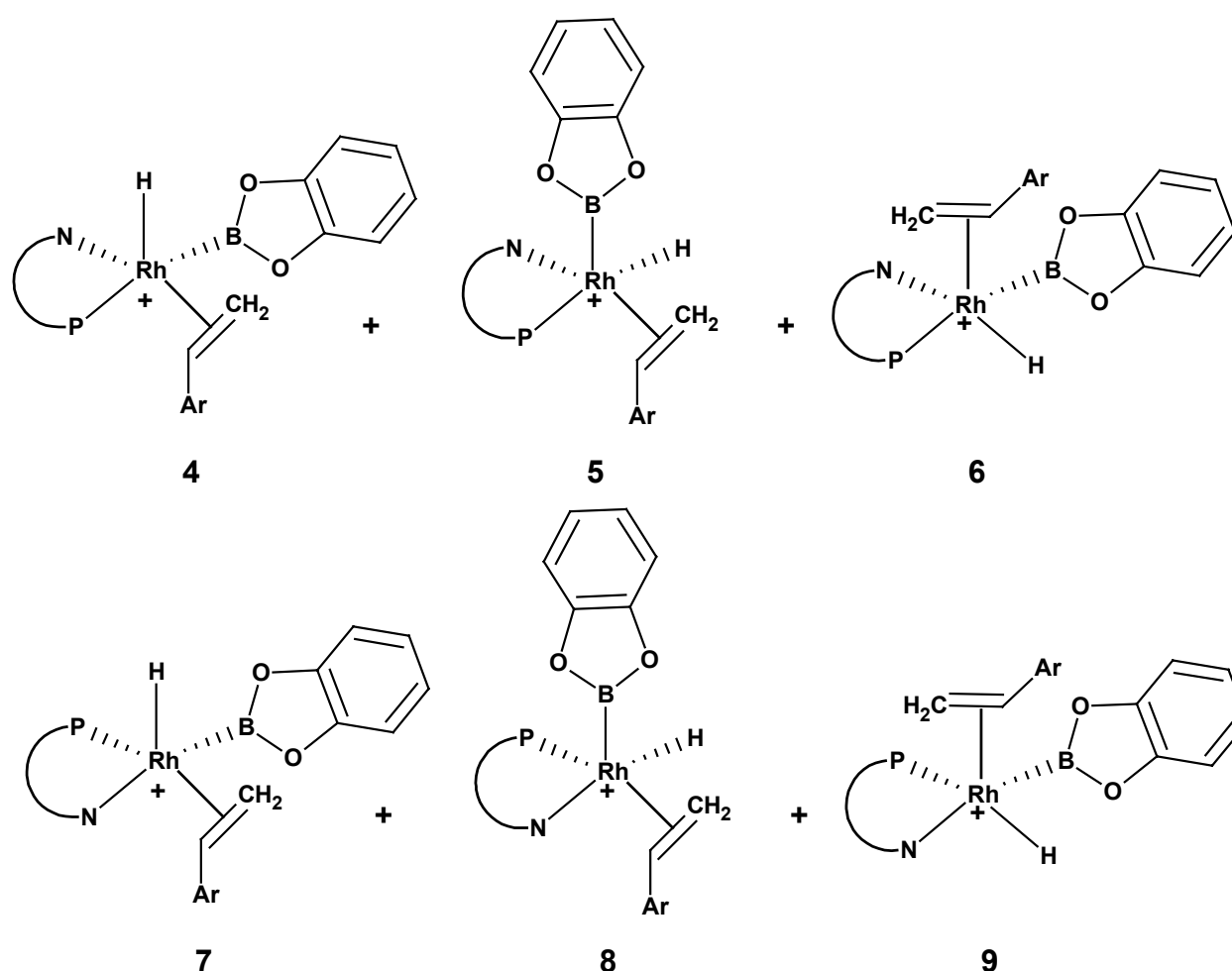
Esquema 7.5.



La natura heterotòpica del lligand P,N fa pensar que l'addició *cis* del catecolborà i l'estirè sobre  $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R})\text{-QUINAP})]\text{BF}_4$  pot comportar la formació d'un gran nombre d'isòmers (veure Esquema 7.6).

Fernández i Segarra van seguir l'addició en *cis* del catecolborà i l'estirè sobre el precursor catalític  $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R})\text{-QUINAP})]\text{BF}_4$  a través de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}$  i  $^{31}\text{P}$  en  $d^8\text{-THF}$  però no va aparèixer cap senyal associada a l'hidrur en l'espectre de protó.

Esquema 7.6.



El diferent comportament observat després de l'addició del catecolborà sobre  $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R})\text{-QUINAP})]\text{BF}_4$  i  $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R})\text{-BINAP})]\text{BF}_4$  podria ser degut a la diferent natura dels dos lligands afavorint l'addició oxidant en el segon cas. Tot i que no podem demostrar la formació de cap isòmer en concret en l'addició *cis* del catecolborà i l'estirè sobre  $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R})\text{-QUINAP})]\text{BF}_4$ , podem

assumir que l'intermedi clau podria ser qualsevol dels dos isòmers **4** i **7**, fent una similitud amb el sistema catalític anàleg, Rh-BINAP. Brown<sup>14</sup> i Chang<sup>5</sup> han suggerit que molt probablement l'intermedi clau sigui el **4**.

### 7.3 Estratègia de modelatge

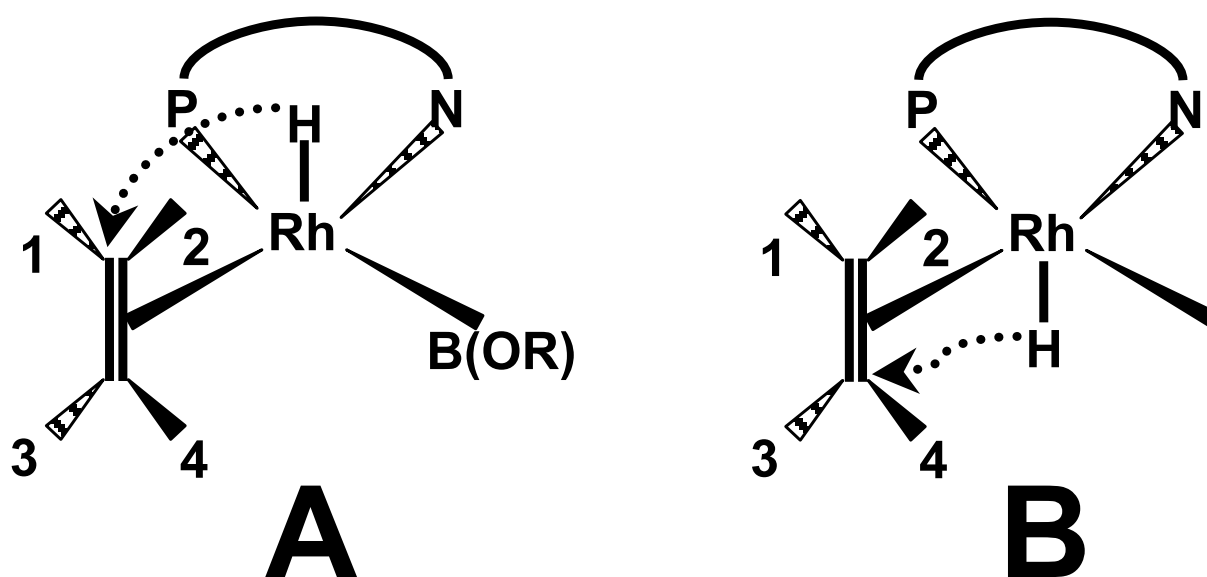
En base als resultats obtinguts en l'apartat anterior, ens vam centrar en el modelatge de l'intermedi tipus **4** per tal de determinar si aquest complex podria ser el responsable de la diastereoselecció. La posició relativa de l'alquè en relació a l'enllaç Rh-H ens porta a considerar diferents isòmers els quals ens porten a diferents productes. Es podria argumentar que la coordinació no ha de ser necessàriament l'etapa que estableixi l'estereodiferenciació i que aquesta podria arribar a ser l'etapa d'inserció. Evans i col.<sup>17,18</sup> van suggerir que la inserció migratòria de l'alquè sobre l'enllaç Rh-H es donava abans que l'eliminació reductora que implica l'enllaç C-B, però els resultats presentats per Ziegler i col.<sup>20</sup> a partir de l'estudi de sistemes model basats en el catalitzador de Wilkinson suggereixen tot el contrari (veure Esquema 7.2). En aquest punt, s'ha de tenir en compte dues coses: d'una banda, el fet que la reacció és molt ràpida (barreres baixes). De l'altra, que l'enantioselectivitat depèn de la temperatura i això ens porta a assumir que la quantitat de cada isòmer és proporcional a la seva energia relativa, tot seguint una distribució de Boltzman. La diferència entre ells prové de les diferents interaccions existents entre el substracte i el catalitzador. En termes de regioselectivitat i enantioselectivitat no importa quin dels dos passos és el primer, si la inserció de l'alquè o l'eliminació reductora. En canvi,

l'estereoquímica del producte final molt probablement ja està determinada en les espècies prèvies intermitges.

L'intermedi clau que hem considerat ha estat un complex pentacoordiant del tipus H-Rh-(P,N)-catecolborà-estirè, on l'estirè està coordinat *trans* respecte la piridina i l'hidrur està en posició apical (veure Esquema 7.7). Es van definir dos possibles isòmers en funció de la posició de l'hidrur: es va anomenar isòmer A aquell que té l'hidrur per la part superior de la piràmide de base quadrada i isòmer B, aquell que el té per la part inferior. De fet, cada isòmer presenta quatre possibilitats d'acord amb les quatre diferents maneres que té l'estirè de coordinar-se. En l'Esquema 7.7, es van anomenar A1 fins A4 les quatre possibles formes que té l'alquè monosubstituit de coordinar-se. Cal destacar que dues d'elles ens porten cap a productes lineals (A1 i A2 o B3 i B4), una cap a un producte ramificat pro-S (A3 o B2) i una cap a un producte ramificat pro-R (A4 o B1).

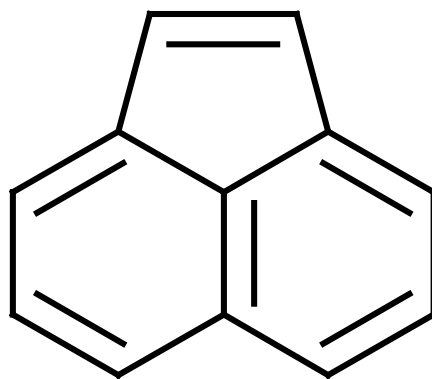
Per exemple, un alquè que no és proquiral com l'acenaftè (Esquema 7.8), reacciona enantioselectivament<sup>14</sup> i tal i com es mostra en l'Esquema 7.9, importa molt la manera com l'alquè es coordina al metall (quatre possibilitats en aquest cas).

Esquema 7.7.



|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| A1 (pro-lineal) | B1 (pro-R)      |
| A2 (pro-lineal) | B2 (pro-S)      |
| A3 (pro-S)      | B3 (pro-lineal) |
| A4 (pro-R)      | B4 (pro-lineal) |

Esquema 7.8.

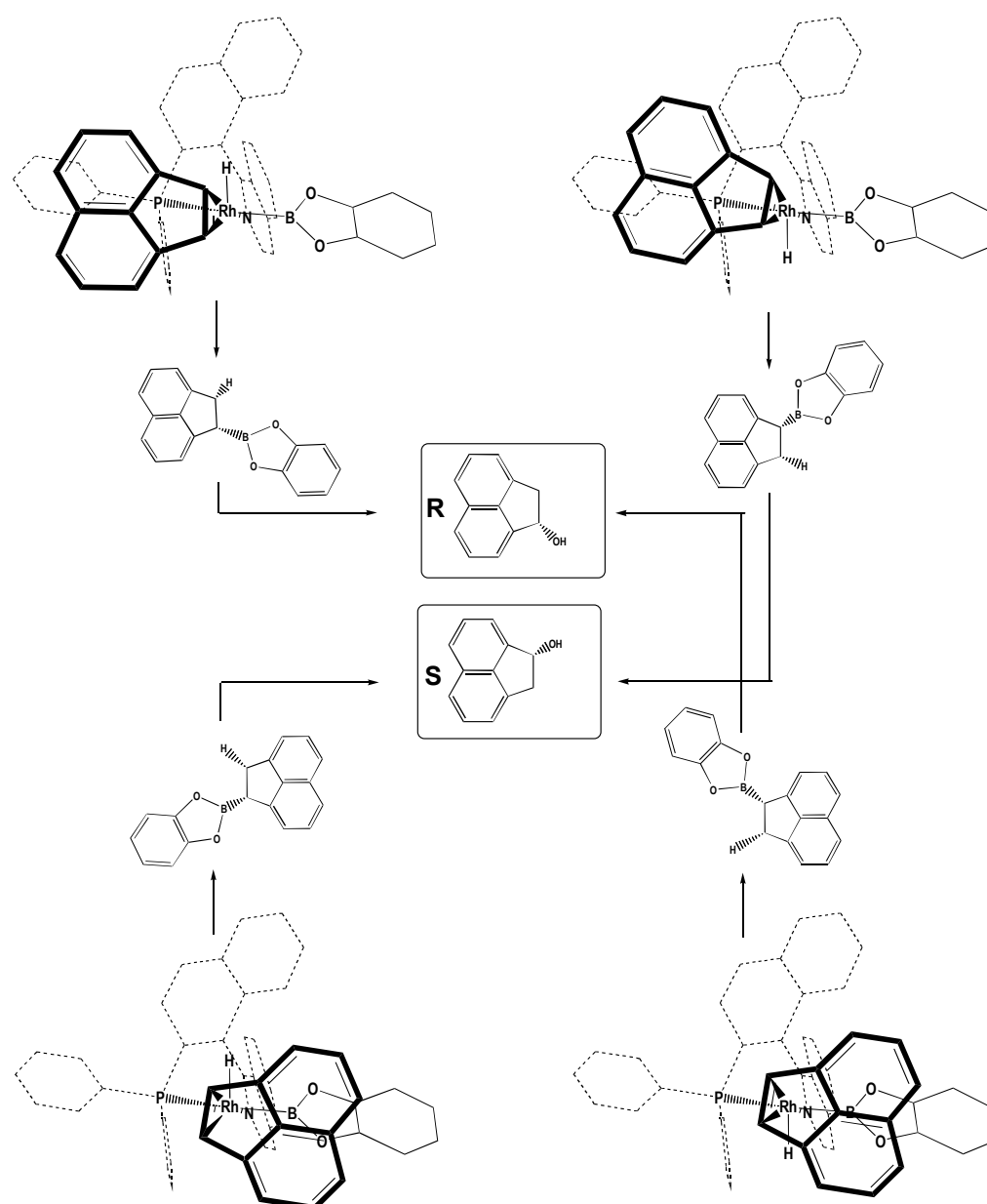


A l'Esquema 7.9, l'acenaftè es coordina al complex tipus 4, H-Rh-QUINAP-catecolboril i està dibuixat en primer pla tot ocupant una

posició basal respecte la piràmide de base quadrada i té l'hidrur en posició apical (veure també l'Esquema 7.3 (b)). L'Esquema 7.9 mostra com cada isòmer ens porta cap a un producte diferent i que cada isòmer presenta interaccions diferents entre l'alquè i el complex de rodi i per tant, podrien presentar estabilitats relatives diferents. Tot i que aquest alquè no és proquiral, la quiralitat s'indueix quan l'alquè es coordina al complex metàl·lic i es dóna la inserció. Per tant, la nostra principal hipòtesi de treball serà que l'estereodiferenciació s'origina durant la coordinació de l'alquè i que la determinació dels estats de transició no es necessària en aquest cas.

Tal i com ja s'ha comentat anteriorment, l'enantioselectivitat és molt sensible al lligand i al substracte, per tant s'haurà de tenir en compte un model que reproduïxi el catalitzador el millor possible. La diferència entre els dos lligands P,N, PYPHOS i QUINAP es troba en l'esquelet del lligand, fet que ens porta a pensar que els efectes estèrics poden jugar un paper important. Estudis recents sobre temes relacionats amb el nostre<sup>29</sup> han demostrat com el mètode IMOMM<sup>30</sup> (MQ/MM) que combina la mecànica quàntica i la mecànica molecular es pot emprar a l'hora d'estudiar els efectes estèrics derivats dels lligands voluminosos a un cost computacional baix.

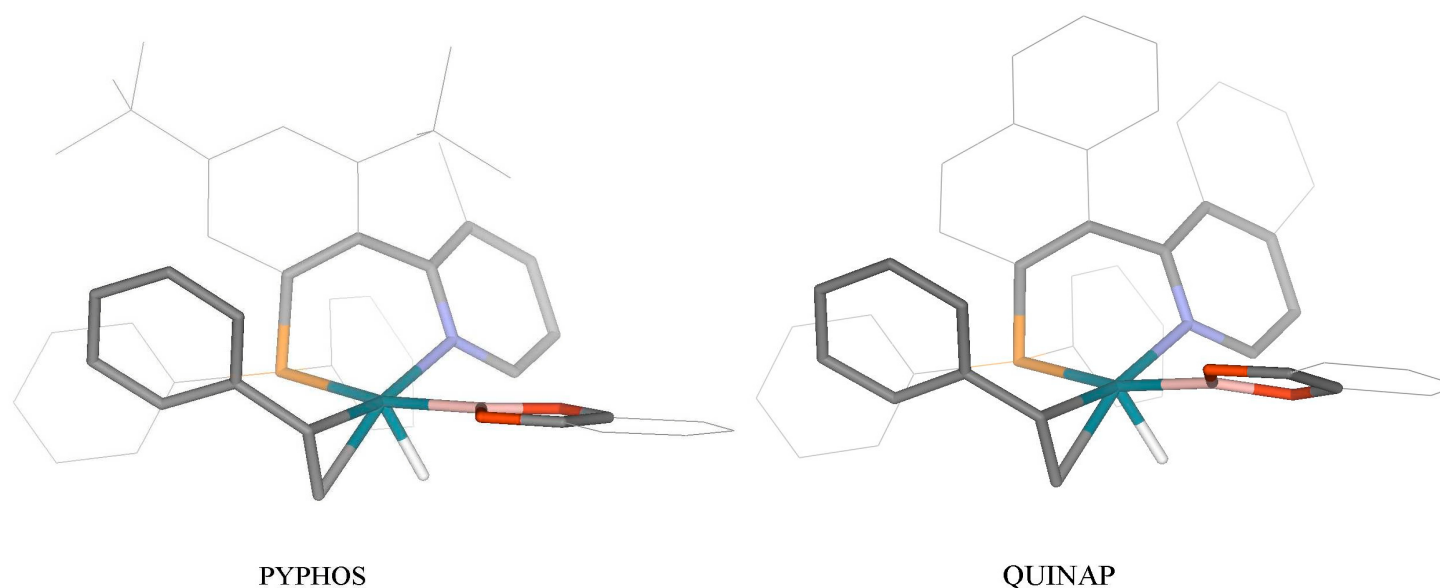
**Esquema 7.9.**



Per això, es van utilitzar paràmetres de camp de força per tal de descriure l'esquelet del lligand i els substituents fenil fosfina. Per altra banda, s'ha demostrat que els efectes electrònics són els responsables dels diferents valors d'enantioselectivitat obtinguts per diversos estirens substituïts. Per tal de tenir en compte els efectes electrònics dels substituents de l'estirè, es va descriure l'estirè a nivell MQ. La Figura 7.2 mostra la partició MQ/MM que es va utilitzar en aquest estudi pels



complexos PYPHOS i QUINAP. Per BINAP, es va utilitzar una descripció equivalent a un dels grups fosfina de la QUINAP.



**Figura 7.2. Models moleculars que mostren la partició MQ/MM utilitzada en aquest estudi. Els àtoms de la part tractada a nivell MQ estan representats per pals de colors: estirè (gris), Rh (verd), H (blanc), l'esquelet del lligand més el cicle piridínic P(taronja)-N(blau)-C(gris) i el B del catecolborà (rosa) i els O (vermell). Els àtoms inclosos en la part MM estan dibuixats amb línies. Els àtoms d'hidrogen s'han eliminat per fer més entenedor el dibuix**

Aquest model (veure els detalls computacionals) reproduïx força bé l'estructura de raigs-X del complex pla-quadrat  $\text{PdCl}_2(\text{S-QUINAP})^{24}$ . Considerant la partició MQ/MM per la QUINAP i incloent els àtoms de Pd i Cl a la part MQ, les distàncies metall-ligand calculades per aquest complex estan en molt bon acord amb els valors de raigs-X disponibles<sup>31</sup>. Així mateix, també s'aconsegueix reproduir la conformació del lligand. L'angle de torsió entre els dos grups naftil és de 55.8 graus mentre que el valor de raigs-X és de 60. A més, l'apilament  $\pi-\pi$  intramolecular entre el substituent fenil fosfina i el naftil-piridina del lligand QUINAP observat

en l'estructura de raigs-X, també és trova a l'estructura que vam calcular.<sup>32</sup> Aquest test ens va permetre avaluar la fiabilitat d'aquest mètode. Altres autors<sup>33</sup> han demostrat que aquesta metodologia és vàlida per reproduir altres complexos de metalls de transició on els apilaments  $\pi-\pi$  són fonamentals.

En aquest estudi, es va determinar l'estabilitat relativa d'aquests vuit intermedis pels complexos de rodi amb (R)-QUINAP, (R)-PYPHOS i (R)-BINAP quan el *p*-Cl-estirè, l'estirè i el *p*-OMe-estirè eren els substractes i el catecolborà l'agent d'hidroboració. A més, per tal d'aprofundir en la sensibilitat de la reacció d'hidroboració, també es va estudiar l'efecte del pinacolborà com a agent d'hidroboració, la natura del precursor catalític amb un metall com l'iridi i la natura del precursor amb un halur coordinat de més a més sobre el centre metàl·lic.

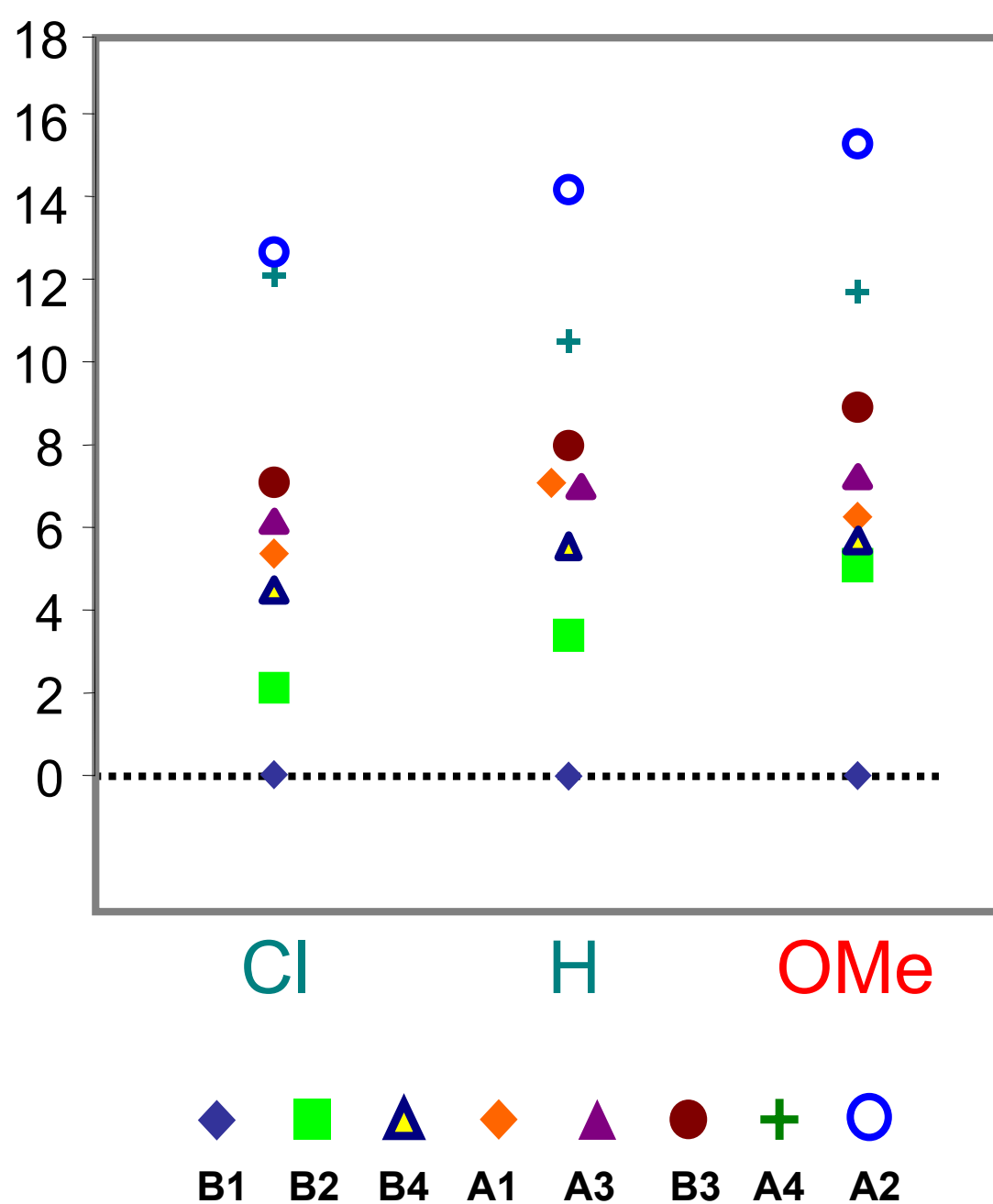
#### 7.4 PYPHOS *versus* QUINAP

La Figura 7.3 mostra l'estabilitat relativa de diferents isòmers (A1-A4 i B1-B4) per *p*-Cl-estirè, l'estirè i el *p*-OMe-estirè amb el lligand PYPHOS. Per l'estirè, els isòmers amb l'energia més baixa són el B1 i el B2 i els menys estables són A2 i A4. En general, l'hidrur prefereix estar cap a baix (veure Esquema 7.7). Observem la mateixa tendència en els casos del *p*-Cl-estirè i el *p*-OMe-estirè. En tots els casos, els intermedis pro-lineals estan més alts en energia que els intermedis pro-ramificats i les formes més estables són el pro-R B1 i el pro-S B2. La primera conclusió que podem extreure d'aquests resultats és que l'elevada regioselectivitat observada experimentalment amb aquest lligand es deu a

la gran estabilitat dels intermedis pro-ramificats. Pel cas del lligand QUINAP es van observar les mateixes tendències pels isòmers més estables. A més a més, l'isòmer més estable, el B1, ens porta cap al producte observat, l'enantiòmer R.

Aquests resultats justifiquen totalment la diastereoselecció entre els intermedis pro-R i pro-S i mostren com aquesta ja és present en l'intermedi clau.

Cal dir que la diferència entre els isòmers pro-R B1 i pro-S B2, les dues formes més estables, creix a mesura que el caràcter electroatraient dels substituents de l'estirè disminueix (Taula 7.2). Per PYPHOS, aquesta diferència augmentava seguint l'ordre: *p*-Cl-estirè (2.1 kcal.mol<sup>-1</sup>) < estirè (3.5 kcal.mol<sup>-1</sup>) < *p*-OMe-estirè (5.2 kcal.mol<sup>-1</sup>). Per QUINAP, aquesta diferència era lleugerament més gran: *p*-Cl-estirè (2.7 kcal.mol<sup>-1</sup>) < estirè (4.1 kcal.mol<sup>-1</sup>) < *p*-OMe-estirè (5.7 kcal.mol<sup>-1</sup>). Per tots tres substractes, la diferència en l'estabilitat relativa entre B1 i B2 augmentava quan comparàvem PYPHOS amb QUINAP. Aquests resultats poden explicar els valors d' e.e. observats en la hidroboració asimètrica quan la PYPHOS i la QUINAP modifiquen els complexos catiónics de rodi.



**Figura 7.3.** Estabilitat relativa ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ) dels isòmers (A1-A4 i B1-B4) per *p*-Cl-estirè (Cl), estirè (H) i *p*-OMe-estirè (OMe) amb PYPHOS

A més, podrien explicar també la influència de la temperatura en la inducció asimètrica. A més diferència energètica entre B1 i B2, més gran és el valor d'e.e. que es pot obtenir a temperatura ambient.

**Taula 7.2. Estabilitat relativa (kcal.mol<sup>-1</sup>) i paràmetres geomètrics (distàncies en Å i angles en graus) dels dos isòmers més estables, B1 i B2 pels lligands PYPHOS i QUINAP i els substractes, *p*-Cl-estirè, estirè i *p*-OMe-estirè**

|                          | PYPHOS              |       |        |       |                      |       | QUINAP              |       |        |       |                      |       |
|--------------------------|---------------------|-------|--------|-------|----------------------|-------|---------------------|-------|--------|-------|----------------------|-------|
|                          | <i>p</i> -Cl-estirè |       | estirè |       | <i>p</i> -OMe-estirè |       | <i>p</i> -Cl-estirè |       | estirè |       | <i>p</i> -OMe-estirè |       |
|                          | B1                  | B2    | B1     | B2    | B1                   | B2    | B1                  | B2    | B1     | B2    | B1                   | B2    |
| Energia Relativa         | 0,0                 | 2,1   | 0,0    | 3,5   | 0,0                  | 5,2   | 0,0                 | 2,7   | 0,0    | 4,1   | 0,0                  | 5,7   |
| contribució MQ           | 0,0                 | 1,5   | 0,0    | 2,9   | 0,0                  | 4,6   | 0,0                 | 1,5   | 0,0    | 3,0   | 0,0                  | 4,4   |
| contribució MM           | 0,0                 | 0,6   | 0,0    | 0,6   | 0,0                  | 0,6   | 0,0                 | 1,2   | 0,0    | 1,1   | 0,0                  | 1,3   |
| C1-Rh                    | 2,243               | 2,286 | 2,252  | 2,288 | 2,274                | 2,295 | 2,254               | 2,311 | 2,258  | 2,312 | 2,277                | 2,330 |
| C2-Rh                    | 2,198               | 2,204 | 2,197  | 2,201 | 2,186                | 2,190 | 2,196               | 2,198 | 2,194  | 2,197 | 2,190                | 2,195 |
| C1-C2                    | 1,399               | 1,400 | 1,399  | 1,400 | 1,402                | 1,404 | 1,399               | 1,400 | 1,398  | 1,399 | 1,401                | 1,402 |
| Rh-B                     | 2,051               | 2,046 | 2,044  | 2,043 | 2,044                | 2,042 | 2,042               | 2,038 | 2,042  | 2,037 | 2,066                | 2,042 |
| Rh-H                     | 1,521               | 1,527 | 1,521  | 1,525 | 1,521                | 1,527 | 1,520               | 1,532 | 1,520  | 1,531 | 1,523                | 1,530 |
| P-Rh-N                   | 78,7                | 79,9  | 78,3   | 79,9  | 78,1                 | 79,8  | 78,5                | 79,8  | 78,4   | 79,8  | 78,8                 | 80,3  |
| $\pi_3$ distància(R1-R2) | 8,230               | 3,919 | 8,178  | 3,899 | 7,008                | 3,802 | 8,162               | 4,018 | 8,117  | 3,992 | 8,032                | 3,874 |
| $\pi_2$ distància(R2-R3) | 4,022               | 5,191 | 4,057  | 5,118 | 4,107                | 5,125 | 3,530               | 5,309 | 3,555  | 5,265 | 3,640                | 5,398 |
| $\pi_1$ distància(R4-R5) | 4,313               | 4,269 | 4,277  | 4,252 | 4,271                | 4,254 | 4,263               | 4,278 | 4,253  | 4,278 | 4,264                | 4,296 |
| angle(R1-R2)             | 59,8                | 18,5  | 62,3   | 23,3  | 58,9                 | 18,8  | 47,2                | 36,8  | 47,4   | 36,7  | 43,4                 | 30,7  |
| angle(R2-R3)             | 20,0                | 69,3  | 22,2   | 70,6  | 28,0                 | 68,7  | 24,4                | 76,7  | 24,3   | 76,4  | 25,0                 | 76,9  |
| angle(R4-R5)             | 15,5                | 12,5  | 14,5   | 11,9  | 13,9                 | 11,7  | 13,8                | 11,1  | 13,3   | 11,1  | 12,9                 | 10,1  |

C1- carboni alquè terminal; C2- carboni alquè substituït

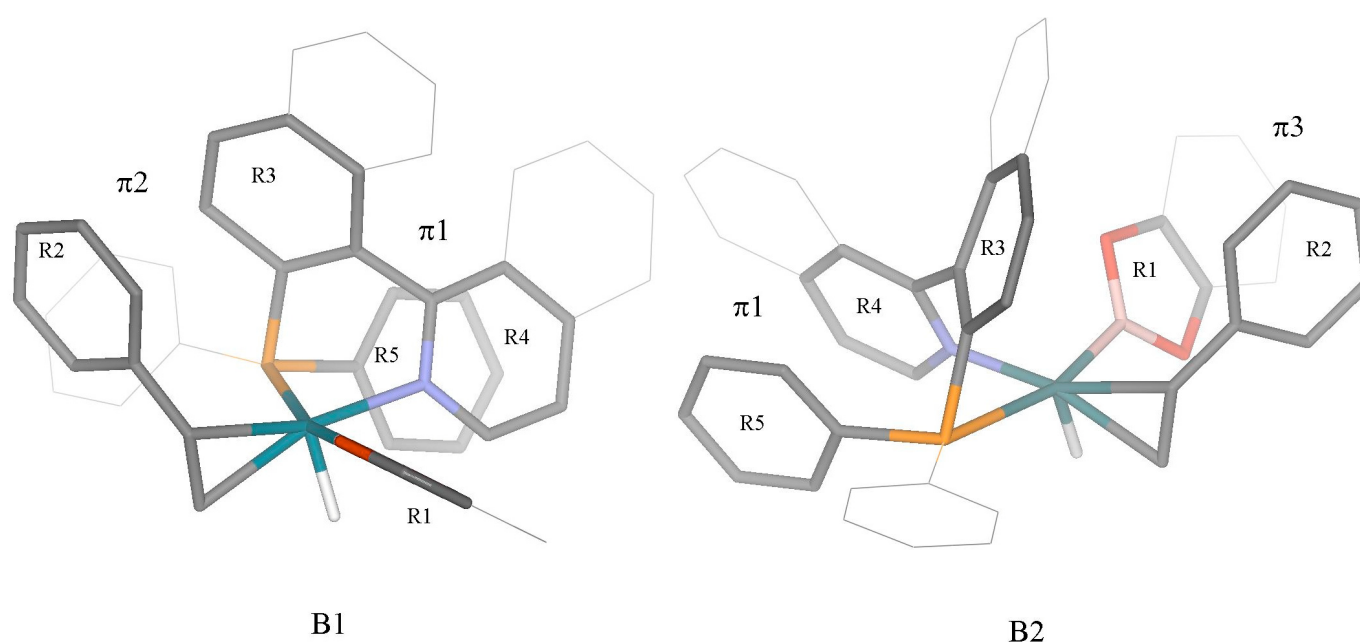
R1- catecolborà; R2- fenil estirè; R3- fenil lligand-P; R4- piridina; R5- fenil fosfina

El mètode IMOMM es basa en un esquema additiu a l'hora de calcular l'energia total del sistema híbrid MQ/MM. Evidentment, el valor de cada component individual de l'energia,  $E_{MQ}$  i  $E_{MM}$ , depèn molt de la partició MQ/MM escollida, però si aquesta s'escull de forma adequada, aquests components de l'energia ens poden ser molt útils per tal de separar i avaluar els efectes electrònics i estèrics.<sup>29</sup> Es van descomposar les energies relatives calculades en les seves respectives components (veure Taula 7.2) i es va observar que en ambdós casos (PYPHOS i QUINAP) les diferències energètiques entre B1 i B2 es trobaven a la part MQ. A més, aquesta contribució, que roman pràcticament constant en els dos lligands, depèn del substracte: *p*-Cl-estirè ( $\sim 1.5$  kcal.mol<sup>-1</sup>), estirè ( $\sim 3.0$  kcal.mol<sup>-1</sup>) i *p*-OMe-estirè ( $\sim 4.5$  kcal.mol<sup>-1</sup>). D'altra banda, la

contribució MM era diferent entre els lligands, però es mantenia constant al llarg de la sèrie de substractes (0.6 kcal.mol<sup>-1</sup> per PYPHOS i 1.2 kcal.mol<sup>-1</sup> per QUINAP). En altres paraules, tot i tenir en compte les limitacions d'aquest tipus d'anàlisi, sembla que quan es consideren diferents tipus de substractes, la diferència en l'estabilitat relativa entre B1 i B2 té un origen electrònic clar. Si es consideren diferents lligands, la diferència es troba en la contribució MM i podria assignar-se als efectes estèrics.

#### **7.4.1 Anàlisi estructural dels complexos PYPHOS i QUINAP**

Els paràmetres geomètrics de la Taula 7.2 indicaven que la geometria dels intermedis és molt similar i només es van trobar petites diferències. En tots els casos, l'enllaç entre el rodi i el carboni de l'alquè terminal (C1) era més llarg que l'enllaç entre el rodi i el carboni de l'alquè substituït (C2). Per ambdós lligands, la presència de substituents electroatraïents redueix la diferència entre els enllaços C1-Rh i C2-Rh. Tot i que els enllaços carboni-rodi mostraven una variació entre les sèries, l'enllaç carboni-carboni de l'alquè no era sensible al substituent de l'alquè ni a la forma de coordinació. Destacar que l'angle diedre entre els dos grups P- i N-naftil per l'intermedi B1 era d'uns 126° per QUINAP i d'uns 121° per PYPHOS.



C1-carboni alquè terminal; C2-carboni alquè substituït  
R1- catecolborà; R2- fenil estirè; R3- fenil lligand-P; R4- piridina; R5- fenil fosfina

**Figura 7.4.** Apilaments  $\pi$ - $\pi$  en els isòmers B1 i B2 per QUINAP.  $\pi 1$  es dona entre una fenil fosfina (R5, Taula 7.2) i l'anell piridínic (R4 Taula 7.2). La  $\pi 2$  és la interacció entre el fenil de l'estirè (R2, Taula 7.2) i el fenil del lligand P (R3, Taula 7.2) i la  $\pi 3$  correspon a una interacció entre el catecolborà (R1, Taula 7.2) i el fenil de l'estirè (R2, Taula 7.2)

L'anàlisi de les interaccions intramoleculares és més que significatiu. En un gran nombre de casos, les interaccions intramoleculares que involucren anells aromàtics han esdevingut clau en molts processos de reconeixement químic i biològic.<sup>33</sup> Recentment, s'ha demostrat el paper molt important que desenvolupen els apilaments  $\pi$ - $\pi$  en la determinació estructural acurada d'alguns complexos de pal·ladi, emprant un mètode equivalent al que s'ha emprat en aquest estudi.<sup>34</sup> Els darrers i molt recents càlculs d'alt nivell realitzats sobre el dímer de benzè<sup>35</sup> mostren tres possibles formes d'interacció: paral·lela, forma de T i quasi paral·lela. Les dues últimes són les que mostren una interacció més forta, aproximadament  $2.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , mentre que l'energia de la interacció en

paral·lel era d'aprox.  $1.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Es van analitzar les estructures dels isòmers B1 i B2 en profunditat i es van trobar tres interaccions d'apilament  $\pi-\pi$  (veure Taula 7.2 i Figura 7.4). La Figura 7.4 fa referència als complexos amb QUINAP però podem aplicar el mateix esquema als casos amb PYPHOS. La interacció  $\pi 1$  (Figura 7.4) és una interacció paral·lela que es troba en ambdós isòmers i consisteix en una interacció fenil-naftil dins del propi lligand, ja observada en altres resultats de raigs-X<sup>24</sup> i estructures calculades del complex  $\text{PdCl}_2(\text{QUINAP})$ . A la Taula 7.2,  $\pi 1$  correspon a la distància entre els anells R4 i R5. Els valors recollits d'aquest paràmetre mostraven que pràcticament no varia al llarg de les sèries, fet que indica que sempre trobem aquest tipus d'interacció. En els complexos tipus B1, es va observar una segona interacció, anomenada  $\pi 2$ , entre el substracte i el lligand. Aquesta interacció, també va ser observada amb anterioritat per Brown i col.<sup>24</sup>. Les distàncies entre els anells involucrats (distància R2-R3 a la Taula 7.2) eren d'uns  $4 \text{ \AA}$  en els intermedis B1 Rh-PYPHOS i  $3.5 \text{ \AA}$  pels intermedis B1 Rh-QUINAP. En els complexos B2, a més de la interacció  $\pi 1$ , se'n va observar una de nova, anomenada  $\pi 3$ , entre el substracte i el catecolborà. En tots els casos, la distància entre els anells (R1-R2 a la Taula 7.2) estava dins del petit rang ( $3.8$  a  $4.0 \text{ \AA}$ ), i era lleugerament més llarga en els complexos amb QUINAP que en els de PYPHOS. Per tant, la raó que explica diferència d'estabilitat relativa entre els complexos B1 i B2 podria recaure sobre les diferents interaccions presents entre el substracte i el catalitzador (la interacció  $\pi 2$  en els complexos B1 i la  $\pi 3$  en els B2).



A més a més, la Taula 7.2 mostra que les interaccions d'apilament  $\pi-\pi$  eren sensible als petits canvis en el substracte i en el lligand. Tal i com ja s'ha comentat, la principal diferència entre QUINAP i PYPHOS es va trobar en la interacció  $\pi^2$  dels complexos B1. Cal recordar que aquest tipus d'interacció és estabilitzant<sup>35</sup> i que en el cas del dímer de benzè, la distància d'equilibri entre els centroids dels anells era de 3.8 Å. Els valors de la Taula 7.2 (distància R2-R3) suggereixen que la major proximitat del substracte amb els anells en el cas QUINAP, podria ser la responsable del fet que els complexos B1 fossin més estables amb QUINAP. Ens referim al fet que, en els complexos amb QUINAP, la diferència entre B1 i B2 és més gran que en els complexos amb PYPHOS. En el següent apartat presentarem una anàlisi energètica en profunditat de les diferents interaccions intramoleculares existents en aquests complexos.

També s'han de tenir en compte els complexos B2. La interacció que trobem en els complexos B2 ( $\pi^3$ ) no presentava grans diferències entre els complexos QUINAP I PYPHOS tot i que en els complexos amb QUINAP era lleugerament més llarga. Tot i això, en aquest punt s'hauria d'evaluar quin tipus d'interacció és  $\pi^3$ . El fragment B-O<sub>2</sub>-C<sub>2</sub> del catecolborà forma l'anell R1 (veure Figura 7.4) i en aquest punt, no queda gens clar com aquest interacciona amb un fenil. Això ho discutirem en el següent apartat, però ens agradaria destacar que la principal diferència en les geometries dels complexos QUINAP i PYPHOS es troba en la interacció d'apilament  $\pi^2$ .

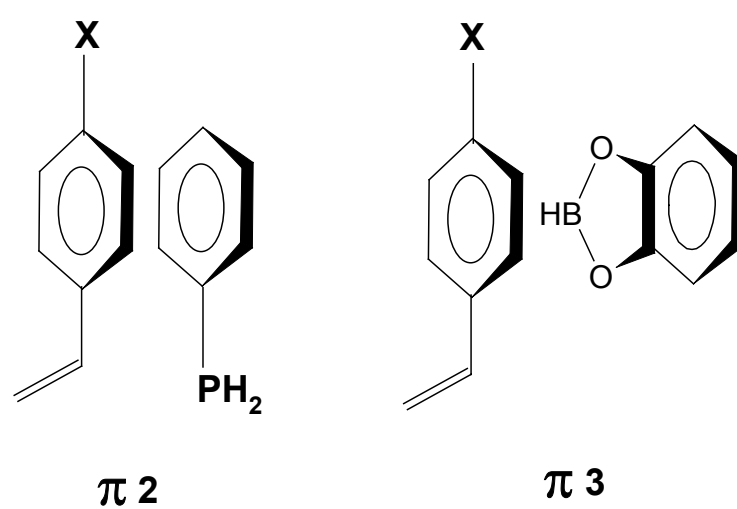
Quan es van canviar les propietats electròniques del substracte (Cl, H, OMe-estirè), es van trobar tendències clares en les interaccions

d'apilament  $\pi-\pi$ . La interacció  $\pi 2$  esdevé menys important quan la natura electroatracient dels substituents de l'estirè disminueix, mentre que en la interacció  $\pi 3$  succeeix tot el contrari. Aquestes tendències són les mateixes per ambdós complexos QUINAP i PYPHOS.

### 7.4.2 Anàlisi energètica

Per a analitzar detalladament el paper de les interaccions  $\pi 2$  i  $\pi 3$ , es va avaluar la força relativa de cadascuna d'elles tot considerant una sèrie de sistemes model. El nostre objectiu no era avaluar quantitativament l'energia de cada interacció sinó que el que es volia investigar era la natura estabilitzadora o desestabilitzadora de les mateixes. Es van construir els sistemes model per semblança amb els dos anells que realment interaccionen en el sistema complet, tal i com es mostra en l'Esquema 7.10, tot tenint en compte la mateixa orientació relativa que tenen en el sistema real.

Esquema 7.10



Cada grup es va tractar al mateix nivell de càlcul que el descrit a la Figura 7.2. En el cas de la interacció  $\pi_2$ , el grup del lligand es va modelar considerant una molècula simple fenilfosfina, tot posant el fenil a la part MM i el  $\text{PH}_3$  a la part MQ. Els tres substractes (*p*-Cl-estirè, estirè i *p*-OMe-estirè) es van posar totalment al nivell MQ.

El catecolborà, que participa en la interacció  $\pi_3$ , també es va incloure, però es va descriure MQ/MM, de la mateixa manera que en el sistema real (veure Figura 7.2). D'aquesta manera, es va optimitzar la geometria dels dímers que simulen les interaccions  $\pi_2$  i  $\pi_3$  i es va avaluar l'energia d'interacció (EI) pels tres tipus de substractes. Emprant aquesta estratègia es van avaluar els efectes electrònics induïts pel substrate en les interaccions d'apilament  $\pi-\pi$ .

**Taula 7.3. Energia d'interacció (EI) en kcal.mol<sup>-1</sup>, distància entre els centroids dels anells (d) en Å, angle entre els plans dels anells ( $\alpha$ ) per les interaccions  $\pi_2$  i  $\pi_3$  en els sistemes model. En  $\pi_3$ , Eisp correspon a l'energia d'interacció calculada exactament a la mateixa geometria que té el dímer en el sistema real**

| X   | $\pi_2$ |       |          | $\pi_3$ |       |          |      |
|-----|---------|-------|----------|---------|-------|----------|------|
|     | EI      | d     | $\alpha$ | EI      | d     | $\alpha$ | Eisp |
| OMe | -3.9    | 3.314 | 9.7      | 0.2     | 4.641 | 17.5     | 16.3 |
| H   | -4.6    | 3.539 | 13.3     | -0.2    | 4.525 | 21.5     | 15.4 |
| Cl  | -5.1    | 3.375 | 9.9      | -0.7    | 4.661 | 18.7     | 14.2 |

Per a  $\pi_2$ , l'energia d'interacció EI tenia un valor negatiu (Taula 7.3), és a dir, era una interacció estabilitzant que incrementava seguint l'ordre següent: *p*-OMe-estirè < estirè < *p*-Cl-estirè. Les distàncies entre

els centroids dels anells (3.4 Å de mitja) eren molt similars als valors calculats pels complexos B1 amb QUINAP. El fet que en els complexos Rh-QUINAP la distància entre els anells sigui més curta (3.5 Å) que en els complexos Rh-PYPHOS (4.1 Å), mostra com la interacció  $\pi_2$  és més forta, afegint cert grau d'estabilització extra. Si comparem QUINAP amb PYPHOS, la diferència més gran en l'estabilitat relativa dels complexos B1 i B2 podria ser deguda a l'estabilització dels complexos B1 en el cas QUINAP, la qual no es dona de forma tant significativa amb PYPHOS. Coneixent la mobilitat restringida de l'estirè coordinat al rodi i el fet que els dos lligands comparteixen característiques estructurals similars, pensem que el lligand QUINAP adopta una conformació que afavoreix una major proximitat entre el lligand i el substrate que estabilitza més l'intermedi B1.

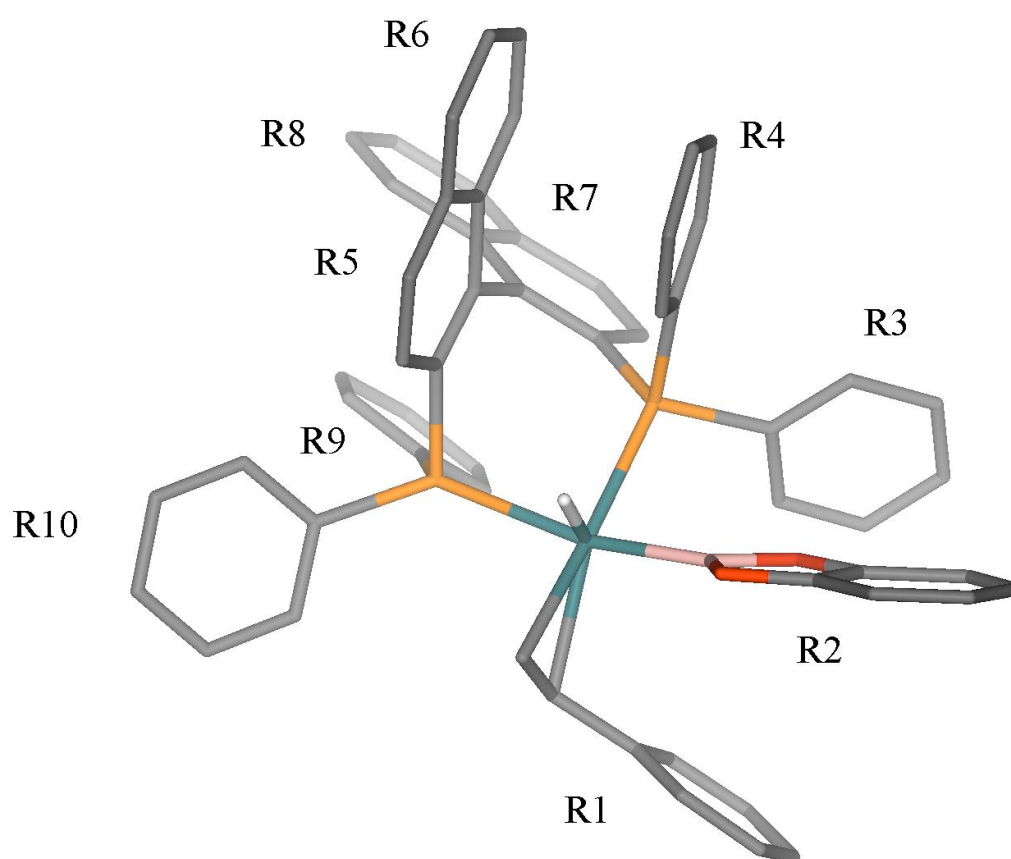
Ara volem analitzar els efectes electrònics que indueixen els substituents de l'estirè. Les dues interaccions d'apilament  $\pi-\pi$  es veien afectades pels canvis en les propietats electròniques de l'anell fenil. En la interacció  $\pi_2$  i tal i com ja s'ha comentat, EI augmenta en l'ordre *p*-OMe-estirè < estirè < *p*-Cl-estirè, que és exactament el mateix ordre, però oposat al de l'estabilitat relativa dels intermedis B1 i B2. Les propietats de la interacció  $\pi_3$  eren diferents de les de la interacció  $\pi_2$ . La Taula 7.3 mostra que la EI entre l'estirè i el catecolborà era repulsiva per *p*-OMe-estirè i una mica atractiva per l'estirè i *p*-Cl-estirè. Tot i això, la distància d'equilibri entre els centroids dels anells en els sistemes model (4.6 Å de mitja) era més llarga que la mateixa en els complexos B2, per tant es va avaluar EI per la interacció  $\pi_3$  a la mateixa configuració dels complexos B2 amb QUINAP (EI<sub>sp</sub> a la Taula 7.3). A aquestes distàncies

més curtes, la interacció  $\pi_3$  era clarament repulsiva i incrementava en l'ordre *p*-OMe-estirè > estirè > *p*-Cl-estirè. Recordem al lector que la interacció  $\pi_3$  desestabilitza els complexos B2. Els substituents electroatraïents incrementen la força atractiva de la interacció  $\pi_2$  i estabilitza més el complex B1 i a més, disminueixen la força repulsiva de la interacció  $\pi_3$ , desestabilitzant lleugerament els complexos B2. Els efectes electrònics jugaven papers oposats en termes d'incrementar la diferència en l'estabilitat relativa dels intermedis B1 i B2. Tot i això, si es consideren ambdues interaccions al mateix temps, sembla que la  $\pi_3$  contribueix més que la  $\pi_2$  a la diferència entre els substituents de l'estirè i també, a maximitzar la desestabilització del complex B2 amb *p*-OMe-estirè.

En aquest apartat, s'han identificat i analitzat les interaccions intramoleculares entre el substrate, el lligand i el catecolborà. Les interaccions d'apilament  $\pi$ - $\pi$ , els efectes estèrics induïts pels lligands i les propietats electròniques del substrate afectaven l'estabilitat relativa dels intermedis clau i l'estereoselectivitat de forma diferent. L'intermedi més estable de tots, el B1, s'estabilitza gràcies a una interacció ( $\pi_2$ ) entre el substrate i el lligand, mentre que B2 es desestabilitza gràcies a una interacció entre el substrate i el catecolborà. En aquest sentit, tant el lligand com l'agent d'hidroboració són responsables de l'estereoinducció. Això està completament d'acord amb els resultats experimentals de Fernández i Segarra. Per tant, l'estereodiferenciació s'origina per la interacció d'aquests dos grups amb el substrate.

## 7.5 BINAP

La hidroboració emprant  $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R})\text{-BINAP})]\text{BF}_4$  produeix un e.e. d'un 57% (veure Taula 7.1). En aquest cas, si apliquem la mateixa hipòtesi que s'ha fet servir per QUINAP i PYPHOS, hauríem d'esperar que la diferència en estabilitat relativa dels dos isòmers més estables fos petita, més petita que el valor més baix obtingut per PYPHOS. En el cas dels complexos amb BINAP i estirè, es van considerar 8 intermedis diferents, els vuit ja considerats amb anterioritat (veure Esquema 7.7).



**Figura 7.5.** Estructura molecular del complex A4 BINAP. Els àtoms d'hidrogen s'han eliminat per més claredat

La Figura 7.5 mostra un dels mínims obtinguts, l'intermedi A4 i el sistema numèric emprat per definir els diferents anells. Els resultats que es troben a la Taula 7.4 són dels isòmers que estan per sota d'una diferència energètica de 3 kcal.mol<sup>-1</sup> respecte el més estable. L'isòmer més estable era l'intermedi pro-R B1, que està d'acord amb els resultats experimentals i amb els nostres resultats obtinguts pels lligands P,N. A més a més, el segon intermedi més estable era el A3, un intermedi pro-S que només està 0.3 kcal.mol<sup>-1</sup> per sobre de B1. Aquesta diferència tant petita indica que hi ha molt poca estereodiferenciació, fet que està totalment d'acord amb el valor baix d'e.e. obtingut amb aquest lligand. Es van trobar cinc intermedis per sobre del més estable amb unes diferències no superiors a 3 kcal.mol<sup>-1</sup>. Cal esmentar que els complexos amb BINAP també presenten interaccions d'apilament  $\pi-\pi$ . Entre les distàncies entre els centroids dels anells, podem identificar clarament els apilaments intra-lligand (4-5,6) i (9-7,8) que també es troben en altres estructures de raigs-X<sup>3a,d</sup> de complexos amb BINAP. Són interaccions substrate-lligand, substrate-catecolborà i interaccions catecolborà-lligand.

Finalment, volem recalcar que quan es van comparar l'estructura de l'intermedi més estable per QUINAP i PYPHOS, es va trobar que l'angle diedre entre els grups P- i N-naftil era 126° per QUINAP i 121° per PYPHOS. En el cas de la BINAP, es va trobar que l'angle diedre entre els grups naftil era de l'ordre de 111°. Per tant, trobem una molt bona correlació entre l'angle diedre i l'e.e. (QUINAP 88%, PYPHOS 70% i BINAP 57%). Quan més gran és l'angle diedre, més gran és l'e.e.

**Taula 7.4. Energies relatives (kcal.mol<sup>-1</sup>), paràmetres geomètrics, distàncies entre anells i angles entre anells (Å, graus) per alguns complexos BINAP**

| BINAP            |       |       |       |        |       |        |
|------------------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|
|                  | B1    | A3    | A4    | B3     | B2    | A1     |
| producte         | R     | S     | R     | lineal | S     | lineal |
| Energia Relativa | 0,0   | 0,3   |       | 2,4    | 2,6   | 2,7    |
| contribució QM   | 0,0   | -0,3  | 0,5   | 1,4    | -0,1  | 3,0    |
| contribució MM   | 0,0   | 0,6   | 1,9   | 1,0    | 2,7   | -0,3   |
| C1-Rh            | 2,312 | 2,352 | 2,363 | 2,415  | 2,303 | 2,272  |
| C2-Rh            | 2,269 | 2,265 | 2,253 | 2,268  | 2,262 | 2,395  |
| C1-C2            | 1,391 | 1,389 | 1,393 | 1,388  | 1,392 | 1,388  |
| Rh-B             | 2,054 | 2,044 | 2,051 | 2,066  | 2,061 | 2,047  |
| Rh-H             | 1,523 | 1,525 | 1,536 | 1,547  | 1,526 | 1,530  |
| P-Rh-P           | 86,4  | 84,7  | 85,2  | 84,0   | 86,0  | 86,5   |
| Distància anells |       |       |       |        |       |        |
| 1,3              |       |       |       |        |       | 4,614  |
| 1,4              |       | 4,604 |       | 4,587  |       |        |
| 1,5              | 5,171 |       |       |        |       |        |
| 1,10             | 5,342 |       |       |        |       |        |
| 2,3              | 3,999 |       |       |        | 4,026 |        |
| 4,5              | 3,571 | 3,495 | 3,487 | 3,433  | 3,447 | 3,764  |
| 4,6              | 3,924 | 3,949 | 3,955 | 3,965  | 4,004 | 3,916  |
| 7,9              | 3,629 | 3,630 | 3,631 | 3,573  | 3,662 | 3,615  |
| 8,9              | 3,948 | 3,924 | 3,954 | 4,096  | 3,876 | 4,040  |
| angle anells     |       |       |       |        |       |        |
| 1,3              |       |       |       |        |       | 8,0    |
| 1,4              |       | 34,3  |       | 31,9   |       |        |
| 1,5              | 61,9  |       |       |        |       |        |
| 1,10             | 37,0  |       |       |        |       |        |
| 2,3              | 36,1  |       |       |        | 35,1  |        |
| 4,5              | 6,1   | 8,0   | 6,5   | 7,7    | 7,2   | 5,6    |
| 4,6              | 6,4   | 7,8   | 6,4   | 8,1    | 7,8   | 5,0    |
| 7,9              | 7,0   | 7,3   | 7,0   | 7,3    | 7,4   | 7,3    |
| 8,9              | 6,8   | 6,6   | 6,3   | 7,3    | 7,3   | 6,3    |



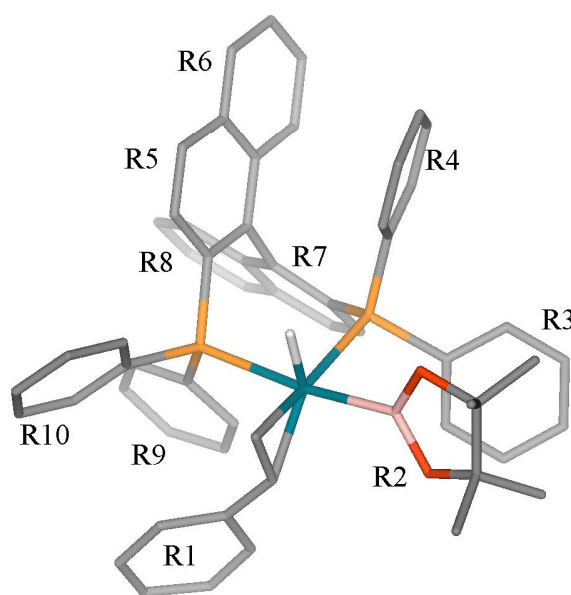
## 7.6 El paper de l'agent d'hidroboració

A l'hora d'ampliar el nostre estudi pel que fa a l'agent d'hidroboració, vam suggerir a la part experimental la utilització del pinacolborà ja que a l'igual que el catecolborà, forma un anell de cinc membres però té un impediment estèric molt més gran. El pinacolborà no és pla degut a la presència dels grups metil. Així, Fernández i Segarra van utilitzar aquest compost com a agent d'hidroboració. En general, es va observar com el catalitzador  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{S})\text{QUINAP}]\text{BF}_4$  donava excessos enantiomèrics més grans quan s'utilitzava el catecolborà enlloc del pinacolborà, 88% i 73%, respectivament. Aquesta tendència també s'observava al modificar el caràcter electrònic de l'alquè. Sorprenentment, quan el complex de rodi es modifica amb el lligand (S)-BINAP, es va observar un canvi en la configuració absoluta del producte quan es substitueix el catecolborà pel pinacolborà, 57% (S) i 18% (R), respectivament. A partir d'aquest resultat es va estudiar la reacció tot modificant el caràcter electrònic de l'estirè i es va observar el mateix comportament.

Seguint la mateixa metodologia emprada en apartats anteriors, es van considerar tots els vuit possibles isòmers (A1-A4; B1-B4) pels intermedis clau QUINAP/estirè/catecolborà (ja considerats anteriorment) i QUINAP/estirè/pinacolborà i pels mateixos amb BINAP. La Taula 7.5 mostra l'estabilitat relativa de les formes més estables (B1 i B2) pel sistema catalític H-Rh-(QUINAP)-borà-estirè i (B1 i A3) pel sistema H-Rh-(BINAP)-borà-estirè. Comparant el catecolborà amb el pinacolborà, en el cas de la QUINAP, la diferència entre els

isòmers pro-R B1 i pro-S B2 disminueix, (de 4.1 a 1.9 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivament). Aquest resultat podria explicar el descens dels valors d'e.e. observat quan es canvia un agent d'hidroboració per l'altre.

En els punts 7.4.1 i 7.4.2, vam descriure les interaccions d'apilament  $\pi$ - $\pi$  presents en els complexos B1 i B2 del tipus H-Rh-QUINAP-catecolborà-estirè. Vam mostrar com l'isòmer B1 s'estabilitzava gràcies a la interacció  $\pi_2$  i que l'isòmer B2 es desestabilitzava per culpa de la interacció  $\pi_3$ , una interacció entre el substrate i el catecolborà. En el cas que aquí ens ocupa, l'isòmer B2 del sistema H-Rh-QUINAP-pinacolborà-estirè presentava una nova interacció, anomenada H(Me)-R2, 3.125 Å (Taula 7.5), entre el substrate i un grup metil del pinacolborà. Aquest tipus d'interacció estabilitzant va ser calculada en un estudi recent per Tanabe i col.<sup>35</sup> i pel cas del dímer benzè-etilè, la distància d'equilibri era de 3.6 Å.



**Figura 7.6.** Estructura molecular del complex H-Rh-BINAP-pinacolborà-estirè, A3. Els àtoms d'hidrogen s'han eliminat per més claredat

Quan canviem el catecolborà pel pinacolborà, l'isòmer B2 s'estabilitza gràcies a aquesta nova interacció, H(Me)-R2. En aquest sentit, l'agent d'hidroboració és el responsable de l'estereoinducció. Això està totalment d'acord amb el descens dels valors d'e.e. i de la regioselectivitat observats experimentalment.

**Taula 7.5. Energia relativa i paràmetres geomètrics pels isòmers més estables per diferents sistemes amb estirè, catecolborà i pinacolborà pels lligands QUINAP i BINAP. Energies en kcal.mol<sup>-1</sup>. Distàncies en Å i angles en graus**

| QUINAP             |                             |       |                              |       |                             |       |
|--------------------|-----------------------------|-------|------------------------------|-------|-----------------------------|-------|
|                    | Rodi / estirè / catecolborà |       | Iridi / estirè / catecolborà |       | Rodi / estirè / pinacolborà |       |
|                    | B1                          | B2    | B1                           | B2    | B1                          | B2    |
| Producte           | R                           | S     | R                            | S     | R                           | S     |
| Energia relativa   | 0,0                         | 4,1   | 0,0                          | 2,5   | 0,0                         | 1,9   |
| distància R1-R2    | -                           | 3,992 | -                            | 4,647 | -                           | -     |
| distància R2-R3    | 3,555                       | -     | 3,560                        | -     | 3,410                       | -     |
| distància H(Me)-R2 | -                           | -     | -                            | -     | -                           | 3,125 |
| angle R1-R2        | -                           | 36,7  | -                            | 33,3  | -                           | -     |
| angle R2-R3        | 24,3                        | -     | 24,3                         | -     | -                           | -     |
| BINAP              |                             |       |                              |       |                             |       |
|                    | Rodi / estirè / catecolborà |       | Rodi / estirè / pinacolborà  |       |                             |       |
|                    | B1                          | A3    | A3                           | B1    |                             |       |
| Producte           | R                           | S     | S                            | R     |                             |       |
| Energia relativa   | 0,0                         | 0,3   | 0,0                          | 0,2   |                             |       |
| distància anells   |                             |       |                              |       |                             |       |
| 1,4                | -                           | 4,604 | 4,484                        | -     |                             |       |
| 1,5                | 5,171                       | -     | -                            | 5,127 |                             |       |

A la Figura 7.6 podem veure l'estructura de l'intermedi A3 pel cas amb BINAP. Els resultats obtinguts pel dos isòmers més estables (B1 i A3) es presenten a la Taula 7.5. En el cas H-Rh-BINAP-catecolborà-estirè, l'isòmer més estable és l'intermedi B1 mentre que pel mateix cas

amb pinacolborà, H-Rh-BINAP-pinacolborà-estirè, l'isòmer més estable és l'intermedi pro-S A3. Tot i que les diferències energètiques són molt petites, aquestes reproduïxen bé les tendències observades experimentalment pel que fa a la inversió de l'enantioselectivitat.

## 7.7 El paper del metall

La reacció d'hidroboració no està limitada només als complexos de rodi<sup>16</sup>. Un estudi recent realitzat amb complexos de rodi i iridi<sup>36</sup>, ens va portar a pensar que el sistema Ir-BINAP podria ser un bon catalitzador per la hidroboració de vinilarens. Fernández i Segarra van utilitzar el complex  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{S})\text{-BINAP}]\text{BF}_4$  en les mateixes condicions per la catàlisi que el sistema amb rodi i la conversió va ser total però no hi va haver enantioselectivitat (valors < a 5%) i la regioselectivitat només va ser del 30% .

Per tal de racionalitzar la baixa selectivitat mostrada pels complexos amb iridi, vam decidir estendre el nostre estudi teòric als sistemes  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{R})\text{-QUINAP}]\text{BF}_4$  . Recentment han estat proposats dos cicles catalítics basats en dades experimentals<sup>36</sup> i estudis teòrics<sup>37</sup>, que mostren com el pas on es produeix l'enantiodiferenciació en la catàlisi amb iridi involucra la inserció migratòria de Ir-B, mentre que en cas del complex amb rodi involucra la inserció migratòria Rh-H. Nosaltres vam observar una diferència important en l'estabilitat relativa dels isòmers quan el substracte es coordina als complexos d'iridi(I) o bé als de rodi(I). La Taula 7.5 mostra com la diferència entre els isòmers pro-R B1 i pro-S B2 disminueix quan l'àtom de rodi es substitueix pel d'iridi. Aquests

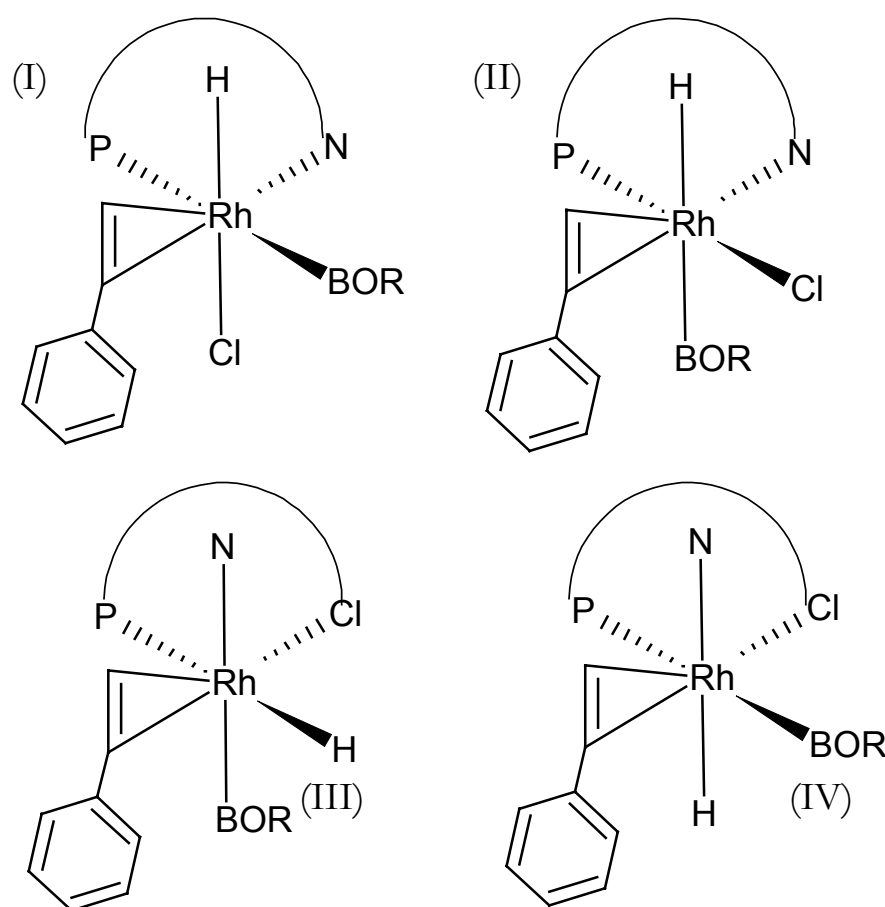
resultats expliquen els valors baixos d'e.e. observats experimentalment. La diferència més important entre les estructures amb rodi i les estructures amb iridi la trobem en l'isòmer B2. En aquest isòmer, la distància de la interacció  $\pi_3$  augmenta de 3.992 Å (rodi) a 4.647 Å (iridi). En l'apartat 7.4.2, vam presentar una anàlisi energètica per les interaccions  $\pi_2$  i  $\pi_3$ . Per la interacció  $\pi_3$ , la distància d'equilibri entre els centroids dels anells en els sistemes model era de 4.6 Å. Vam demostrar que, a aquesta distància, la interacció  $\pi_3$  era menys repulsiva que a una distància més curta, tal i com passa amb el complex de rodi. Per aquesta raó, en el cas amb iridi, l'isòmer B2 és més estable que el seu homòleg amb rodi i la diferència entre les energies relatives dels isòmers B1 i B2 és més petita. Aquest resultat està d'acord amb les tendències experimentals i mostra com al canviar el volum del centre metàl·lic, es poden induir canvis en les interaccions intramoleculares i per tant modificar els valors d'e.e.

## 7.8 El paper del clorur coordinat

Sabent que tant la regio- com l'enantioselectivitat de la hidroboració dels alquens depenen molt de les característiques estructurals del catalitzador, es va pensar que seria molt interessant modificar-lo, afegint-li un clorur a l'esfera de coordinació per tal d'augmentar la congestió estèrica, tot obtenint un sistema amb càrrega neutra.

Així, Fernández i Segarra van realitzar un estudi comparatiu de la hidroboració asimètrica de vinilarens amb  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{S})\text{-QUINAP}]\text{BF}_4$  i

amb  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})]_2/2\text{eq.}(\text{S})\text{-QUINAP}$ . Van observar com els complexos catalítics neutres resultants tenien una influència favorable sobre l'enantioselectivitat fins assolir, valors d'e.e. del 94%, mentre que sense clorur eren del 88%.

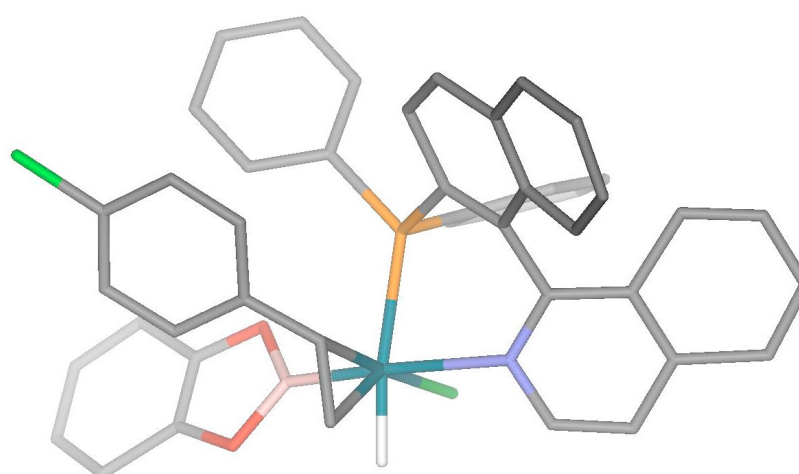


**Figura 7.7.** Esquelet de tots els isòmers del tipus H-Rh-Cl-QUINAP-borà-*p*-Cl-estirè considerats en aquest treball

El paper dels sistemes neutres es va testejar amb diversos tipus de vinilarens. En tots els casos, amb alquens amb grups atraïents i també amb grups donadors, l'ús d'un sistema neutre incrementava l'enantioselectivitat amb valors des del 91.5% (*p*-F-estirè) fins al 96% (*p*-OMe-estirè). Aquesta tendència s'observa molt clarament en la hidroboració amb alquens deficients d'electrons com el *p*-CF<sub>3</sub>-estirè, on

l'increment de l'enantioselectivitat va des del 38% amb el complex catiònic fins al 66% amb el sistema neutre.

Des d'un punt de vista teòric, cal ressaltar que en aquest cas, no podíem considerar les mateixes aproximacions utilitzades en els apartats anteriors ja que quan es coordina un clorur, el nou sistema catalític presenta una estructura hexacoordinada diferent a les estudiades prèviament. Vam considerar més de vint isòmers diferents per tal de trobar l'estructura més estable i explorar una part important de l'espai de les configuracions. La Figura 7.7 mostra esquemàticament l'esquelet de tots els intermedis considerats aquí.



**Figura 7.8. Isòmer més estable dels complexos hexacoordinats tipus H-Rh-Cl-QUINAP-borà-*p*-Cl-estirè**

Primerament vam definir isòmers on l'estirè està en *trans* a la piridina i l'hidrur en *trans* al clorur. Tenint en compte les quatre possibles maneres de coordinació de l'estirè i l'intercanvi de posicions entre l'hidrur i el clorur, vam tenir en compte 8 isòmers del tipus (I). Els del segon tipus (II) també tenen l'estirè en *trans* a la piridina però aquí, el clorur està en *cis* a l'hidrur. Els del tercer tipus (III) tenen l'estirè *trans* al

clorur i l'hidrur *trans* al grup fosfina i els de l'últim tipus (IV) tenen l'estirè *trans* al clorur i l'hidrur *trans* a la piridina. La forma més estable de totes les calculades és l'isòmer B1/tipus III (veure Taula 7.6 i Figura 7.8), un intermedi que ens porta fins a un producte R. El segon i el tercer isòmers més estables ens porten a un producte lineal i a un producte S, respectivament.

**Taula 7.6. Estabilitat relativa i alguns paràmetres geomètrics pels isòmers més estables pels sistemes H-Rh-Cl-QUINAP-catecolborà-*p*-Cl-estirè. Energies en kcal.mol<sup>-1</sup>. Distàncies en Å i angles en graus**

|                    |        |        |        |        |        |      |        |      |        |      |        |
|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|
| tipus d'isòmer     | III    | I      | III    | III    | IV     | I    | IV     | IV   | III    | IV   | I      |
| conformació estirè | B1     | A1     | B2     | B4     | A2     | A3   | A1     | A4   | B3     | A3   | B1     |
| producte           | R      | lineal | S      | lineal | lineal | S    | lineal | R    | lineal | S    | R      |
| Energia relativa   | 0,0    | 2,0    | 2,3    | 2,5    | 4,1    | 4,4  | 4,4    | 6,4  | 6,6    | 6,7  | 7,7    |
| contribució MQ     | 0,0    | 3,3    | 2,1    | 1,2    | 4,7    | 5,4  | 2,9    | 3,9  | 3,9    | 5,1  | 8,5    |
| contribució MM     | 0,0    | -1,3   | 0,2    | 1,3    | -0,6   | -1,0 | 1,6    | 2,6  | 2,7    | 1,6  | -0,8   |
| distància (R2-R3)  | 4,490  | 4,735  | 4,854  |        |        |      |        |      |        |      |        |
| distància (R2-R3') |        | 4,881  |        |        |        |      |        |      |        |      |        |
| angle (R2-R3)      | 44,9   | 28,6   | 33,23  |        |        |      |        |      |        |      |        |
| angle (R2-R3')     |        | 43,4   |        |        |        |      |        |      |        |      |        |
| tipus d'isòmer     | I      | I      | I      | II     | I      | I    | II     | II   | II     | II   | II     |
| conformació estirè | B3     | A4     | A2     | B3     | B4     | B2   | A3     | B2   | B4     | B1   | A2     |
| producte           | lineal | R      | lineal | lineal | lineal | S    | S      | S    | lineal | R    | lineal |
| Energia relativa   | 7,8    | 8,3    | 9,2    | 9,7    | 12,1   | 12,5 | 17,3   | 17,9 | 19,8   | 20,2 | 26,8   |
| contribució MQ     | 12,4   | 6,4    | 7,0    | 18,1   | 11,7   | 10,9 | 17,5   | 20,6 | 22,8   | 23,5 | 20,2   |
| contribució MM     | -4,6   | 1,9    | 2,2    | -8,4   | 0,4    | 1,6  | -0,2   | -2,7 | -3,0   | -3,3 | 6,6    |

Cal destacar que, en general, les estructures del tipus I i II són menys estables que les del tipus III i IV tot i que l'isòmer I/A1 és el segon més estable. Analitzant les contribucions MQ i MM de les energies relatives, les dades de la Taula 7.6 indiquen que la major diferència entre



elles es troba en la contribució MQ, és a dir, la part de la molècula que té en compte les diferències que es produeixen en l'esfera de coordinació del rodi. En l'isòmer I/A1, la contribució MM és estabilitzant. Una anàlisi de la geometria ens mostra com hi ha dues interaccions d'apilament  $\pi-\pi$ .

Destacar que un cop més, els resultats obtinguts amb aquesta aproximació justifiquen, almenys qualitativament, els resultats experimentals.

## 7.9 Conclusions

Un estudi espectroscòpic de l'addició de l'estirè i el catecolborà sobre el precursor catalític  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{L-L})]\text{BF}_4$ , on L-L=(R)-BINAP i (R)-QUINAP va mostrar evidències de l'estructura dels intermedis que podrien estar involucrats en el cicle catalític. A partir d'aquesta evidència i emprant càlculs DFT i estratègies MQ/MM, es va estudiar l'origen de la regio- i l'enantioselectivitat de la reacció d'hidroboració catalitzada per complexos de rodi i el paper dels efectes estèrics i electrònics del lligand i el substrate. L'acord entre els resultats presentats en aquest treball i les tendències experimentals és excel·lent. Per ambdós complexos QUINAP i PYPHOS, els intermedis més estables han estat els pro-R B1 i el pro-S B2 i els menys estables han estat els intermedis pro-lineals. Els resultats presentats en aquest treball justifiquen l'origen de la regioselectivitat i també l'origen de l'enantioselectivitat. La diferència en l'estabilitat dels intermedis clau B1 i B2 (Figura 7.4) quan es comparen els lligands BINAP, QUINAP i PYPHOS està d'acord amb les tendències

observades experimentalment pel que fa als valors d'e.e. Quan més gran és la diferència entre B1 i B2, més gran és l'e.e. En aquest sentit, els efectes estèrics induïts per l'estructura del lligand estan ben reproduïts pels models emprats en aquest treball. Les mateixes hipòtesis expliquen l'efecte de la temperatura sobre l'e.e. En el cas PYPHOS, la diferència entre B1 i B2 és més petita que en el cas QUINAP i per tant, es necessita una temperatura més baixa per obtenir els mateixos valors d'e.e. També volem destacar la bona correlació trobada entre l'e.e. i l'angle diedre que formen els grups del lligand (P-P i P-N). Aquest angle diedre determina la conformació del lligand i això afecta la forma amb que l'estirè substituït interacciona amb el lligand.

A més a més, la naturalesa electrònica dels alquens substituïts influeix directament sobre l'enantioselectivitat. Les tendències observades han estat reproduïdes pels càlculs realitzats i s'han reflexat també en l'estabilitat relativa dels isòmers B1 i B2. Considerant els sistemes model, es va analitzar la natura d'algunes interaccions intramoleculares. Els apilaments  $\pi-\pi$  juguen un paper fonamental en l'estereodiferenciació. L'isòmer B1 s'estabilitza gràcies a la interacció atractiva ( $\pi_2$ ) entre el lligand i el substrate, mentre B2 es desestabilitza gràcies a la interacció repulsiva ( $\pi_3$ ) entre el substrate i el catecolborà. En ambdós casos aquests apilaments  $\pi-\pi$  es veuen afectats pels substituents de l'estirè.

Considerant l'estabilitat relativa de l'intermedi clau, el nostre model computacional ha reproduït l'estructura del catalitzador pels diferents lligands i diferents substrates i ha permès la identificació d'alguns factors que determinen l'enantiodiferenciació en complexos

catiònics. A més, els resultats presentats en aquest capítol permeten estendre aquestes conclusions a diferents tipus d'agents d'hidroboració i diferents metalls. Pels complexos neutres, formats per la coordinació d'un clorur sobre el centre metàl·lic, el panorama és més complex ja que el nombre de possibles isòmers incrementa considerablement. Tot i això, en aquest cas trobem com l'estructura més estable calculada està relacionada amb el producte majoritari que s'obté en l'experiment.

Finalment, podem veure com avui en dia, el modelatge computacional de la catàlisi homogènia pot complementar la recerca experimental per tal d'incrementar el coneixement però alhora, també per aportar noves guies pel disseny racional de nous catalitzadors.

Tot i que en aquest estudi no es van determinar estats de transició, possiblement en aquests també trobaríem les mateixes interaccions entre lligand i alquè, afectant les barreres energètiques de la mateixa manera que als intermedis.

## 7.10 Detalls computacionals

Els punts estacionaris de la superfície d'energia potencial es van determinar emprant el programa Amsterdam funcional de la densitat (ADFv2000), desenvolupat per Baerends i col.laboradors<sup>38,39</sup>. L'esquema d'integració numèrica utilitzat en els càlculs el van desenvolupar Velde i col.laboradors<sup>40,41</sup> i els algorismes d'optimització de geometries van ser implementats per Versluis i Ziegler<sup>42</sup>. Les configuracions electròniques dels sistemes moleculars es van descriure a partir de bases tipus Slater, triple zeta més polarització. Els electrons 1s-3d pel Rh, els 1s per C, O, B, N i els 2p per P i Cl es van tractar com a *core* congelat. Les diferències energètiques es van calcular augmentant el potencial local VWN d'intercanvi i correlació amb les correccions no locals d'intercanvi i correlació Becke<sup>43</sup> i Perdew<sup>44</sup> (BP86). Les correccions escalars i relativístiques de primer ordre de Pauli es van afegir variacionalment a l'energia total de tots els sistemes. No es va emprar cap restricció de geometria. Es van considerar els efectes relativistes emprant l'aproximació ZORA<sup>45</sup>. Els càlculs MQ/MM es van realitzar aplicant el mètode IMOMM<sup>30</sup> implementat en el programa ADF<sup>46</sup>. El nivell MQ utilitzat és el mateix que el descrit en el paràgraf anterior. El camp de força SYBYL<sup>47</sup> es va utilitzar per descriure els àtoms inclosos a la part MM. Per l'àtom de rodi es van utilitzar paràmetres extrets del camp de força universal (UFF).<sup>48</sup> La relació o *ratio* entre l'enllaç P-C(aromàtic) i l'enllaç P-H, era de 1.234, la relació entre l'enllaç C(aromàtic)-C(aromàtic) i l'enllaç C-H, era de 1.473 i la relació entre l'enllaç C(aromàtic)-C(sp<sup>3</sup>) i l'enllaç C-H, era de 1.466.

## Referències

- 1 (a) Kagan, H. B. in *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J. D. (Ed), Academic Press: Orlando, **1985**, vol 5, p 1. (b) Koenig, K. E. a *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J. D. (Ed), Academic Press: Orlando, **1985**, vol 5, p 71. (c) Noyori, R.; Kitamura, M. in *Modern Synthetic Methods*, Schefford, R. (Ed), Springer-Verlag: Berlin, **1989**, vol 5 p 115. (d) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima I. (Ed), VCH Publishers: New York, **2000**. (e) Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: Berlin, **1999**.
- 2 (a) Knowles, W. S.; Christopfel, W. C.; Koenig, K. E.; Hobbs, C. F. in *Catalytic Aspects of Metal Phosphine Complex*, Alyea, E. C.; Meek, D. W. (Eds), American Chemical Society: Washington, **1982**, 9325. (b) Kagan, H. B.; Sasaki, M. in *The Chemistry of Organophosphorous Compounds*, Hartley, F. R. (Ed), Wiley: Nwy York, **1990**, vol 1, p 53. (c) Brunner, H. *Top. Stereochem.* **1998**, 18, 129.
- 3 (a) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito. T.; Souchi, T.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932. (b) Miyashita, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Souchi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1245. (c) Takaya, H.; Mashima, K.; Koyano, K.; Yagi, M.; Kumobayashi, H. Taketomi, T.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 629. (d) Takaya, H.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1988**, 67, 20
- 4 Alcock, N. W.; Brown J. M., Hulmes D.I. *Tetrahedron:Asymmetry* **1993**, 4, 743.
- 5 Kwong, F. Y.; Yang, Q; Mak, T. C. W.; Chan A. S. C.; Chan K. S. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 2769.
- 6 Zhang, Z.; Qian, H.; Longmire, J.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6223.
- 7 Harada, T.; Takeuchi, M.; Hatsuda, M.; Ueda, S.; Oku, A. *Tetrahedorn:Asymmetry* **1996**, 7, 2479.
- 8 Gao, D.; Schefzick, S.; Lipkowitz, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9481.

- 9 Lipkowitz, K.B.; D'Hue, C.A.; Sakamoto, T.; Stack, J.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14255.
- 10 Fu, G. C. in *Transition Metal for Organic Synthesis Building Bloks and Fine Chemicals*, Beller, M.; Bolm, C. (Eds) Wiley-VCH: New York, **1998**, vol. 2.
- 11 (a) Fernandez, E.; Brown, J. M. in *Modern Amination Methods*, Ricci, A. (Ed) VCH Publishers, **2000**. (b) Fernandez, E.; Maeda, K.; Hooper, M. W.; Brown, J. M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1840. (c) Fernandez, E.; Hooper, M. W.; Knight, F. I.; Brown, J. M. *Chem. Commun.*, **1997**, 173.
- 12 (a) Chen, A. C.; Ren, L.; Crudden C. M. *Chem Commun.*, **1999**, 611; (b) Ren, L.; Crudden, C. M. *Chem Commun.*, **2000**, 721
- 13 (a) Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 601. (b) Brown, J. M.; Hulmes, D.I.; Layzell, T. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1673. (c) Schnyder, A.; Togni, A.; Wiesly, U. *Organometallics*, **1997**, *16*, 255. (d) Beletskaya, I.; Pelter, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 5957. (e) McCarthy, M.; Hooper, M.; Guiry, P.J. *Chem. Commun.*, **2000**, 1333. (f) Demay, S.; Volant, F.; Knochel, P. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **2001**, *40*, 1235.
- 14 Doucet, H.; Fernandez, E.; Layzell, P. T.; Brown, J. M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1320.
- 15 McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3809.
- 16 Männig, D.; Nöth, H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 878.
- 17 Evans, D. A.; Fu, G. C.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2280.
- 18 Evans, D. A.; Fu, G. C.; Anderson, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6679.
- 19 Burgess, K.; Donk, W. A. V. D.; Westcott, S. A.; Marder, T. B.; Baker, R. T.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9350.
- 20 Widauer, C.; Grützmacher, H.; Ziegler, T. *Organometallics*, **2000**, *19*, 2097.

- 21 Musaev, D. G.; Mebel, A. M.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10693.
- 22 Dorigo, A. E.; Schleyer, P. V. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 115.
- 23 Huang, X.; Lin, Z. in *Computational Modeling of Homogeneous Catalysis*, Maseras, F.; Lledós, A.; (Eds),. Kluwer **2002**, 189.
- 24 Brown, J. M.; Doucet, H.; Fernandez, E.; Heeres, H. E.; Hooper, M. W.; Hulmes, D. I.; Knight, F. I.; Layzell, T. P.; Lloyd-Jones, G. C., in *Transition Metal Catalysed Reactions*, Murahashi, S. I.; Davies S. G. (Eds), Blackwell Science: Oxford, **1999**, p. 465.
- 25 (a) Hartwig, J. F.; Huber, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4908. (b) Nguyen, P.; Blom, H. P.; Westcott, S. A.; Taylor, N. J.; Marder, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9329. (c) Baker, R. T.; Overnall, D. W.; Harlow, R. L.; Westcott, S. A.; Taylor, N. J.; Marder, T. B. *Organometallics* **1990**, *9*, 3028. (d) Knorr, J. R.; Merola, J. S. *Organometallics* **1990**, *9*, 3008. (e) Lam, W.H.; Shimada, S.; Batsanov, A.S.; Lin, Z.; Marder, T.B.; Cowan, J.A.; Howard, J.A.K; Mason, S.A.; McIntyre, G.J. . *Organometallics* **2003**, *22*, 4557.
- 26 Miki, K.; Shiotani, O.; Kai, Y.; Kasai, N.; Kanatani, H.; Kurosawa, H. *Organometallics* **1983**, *2*, 585.
- 27 Cleary, B. P.; Eisenberg, R. *Organometallics* **1995**, *14*, 4525.
- 28 (a) Schlecht, S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9435. (b) Hartwig, J. F.; De Gala, S. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3661. (c) Baker, R. T.; Ovenall, D. W.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9399. (d) Rablen, P. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4121.
- 29 (a) Daura-Oller, E.; Poblet, J.M.; Bo, C. *Dalton Trans.* **2003**, 92. (b) Carbó, J.J.; Maseras, F.; Bo, C.; van Leeuwen, P.W.N.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7630. (c) Vázquez, J.; Pericás, M.A.; Maseras, F.; Lledós, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7303. (d) Ujaque, G.; Maseras, F.; Lledós, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1317 .

- 30 (a) Maseras, F.; Morokuma, K. *J Comput Chem.* **1995**, *16*, 1170. (b) Maseras, F.; *Chem. Commun.* **2000**, 1821.
- 31 Pd-P: 2.22 Å (exp. 2.22); P-N: 2.12 (exp. 2.08); Pd-Cl *trans* a N: 2.30 (exp. 2.27); Pd-Cl *trans* a P: 2.34 (exp. 2.36).
- 32 Considerant l'anell format pels sis àtoms de carboni del substituent fenil-fosfina i l'anell piridina. La distància entre els dos centroides és 3.683 Å en l'estructura de raigs-X<sup>24</sup> i 3.814 Å en la geometria optimitzada. L'angle entre els dos anells és de 21 graus en l'estructura de raigs-X<sup>24</sup> i 26 graus en la geometria optimitzada.
- 33 Meyer, E.A.; Castellano, R.K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210.
- 34 Magistrato, A.; Pregosin, P.S.; Albinati, A.; Rothlisberger, U. *Organometallics*, **2001**, *20*, 4178.
- 35 Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 104
- 36 A. Perez Luna, M. Bonin, L. Micouin, H. Husson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12098.
- 37 R. P. Rablen, J. F. Hartwig, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4121.
- 38 Baerends, E.J.; Ellis, D.E.; Ros, P. *Chem. Phys.* **1973**, *2*, 41.
- 39 Fonseca Guerra, C.; Snijders, J. G.; te Velde, G.; Baerends, E. J. *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *99*, 391.
- 40 te Velde, G.; Baerends, E. J. *J. Comput. Chem.* **1992**, *99*, 84
- 41 Boerrigter, P.M.; te Velde, G.; Baerends, E. J. *Int. J. Quantum Chem.* **1988**, *33*, 87
- 42 Versluis, L.; Ziegler, T. *J. Chem. Phys.* **1988**, *88*, 322.
- 43 Becke, A. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.



- 44 (a) Perdew, J. P.; *Phys Rev. B* **1986**, *34*, 7406. (b) Perdew, J. P. *Phys Rev. B* **1986**, *33*, 8822.
- 45 Van Lenthe, E.; Ehlers, A. E.; Baerends, E. J. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 8943.
- 46 Woo, T.K.; Cavallo, L.; Ziegler, T. *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *100*, 307.
- 47 Clark, M., Cramer III, R.D. ;van Opdenbosch, N. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 982. Singh, U.C. and P.A. Kollman *J. Comput. Chem.* **1986**, *7*, 718.
- 48 Rappé, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard III, W. A.; Shiff, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024.