

CAPÍTOL IV:

**COMPLEXOS CATIÒNICS DE Pd(II) AMB
LLIGANDS QUIRALS *P*-ESTEREOGÈNICS I LLUR
APLICACIÓ EN L'ALQUILACIÓ AL·LÍLICA
ASIMÈTRICA**

Capítol IV. Complexos catiónics de Pd(II) amb lligands fosforats *P*-estereogènics i llur aplicació en l'alquilació al·lílica asimètrica

PART I. Síntesi i caracterització de complexos catiónics de pal·ladi(II)

1. Introducció

Els complexos que es tracten en aquest capítol es poden representar genèricament amb l'estructura de la **Figura 1**.

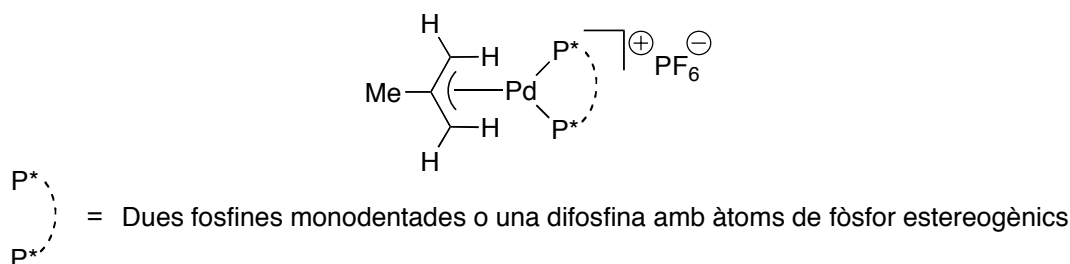
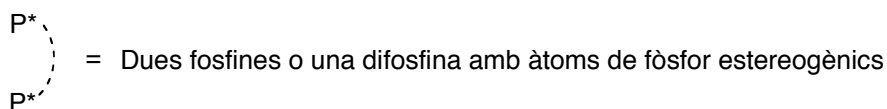
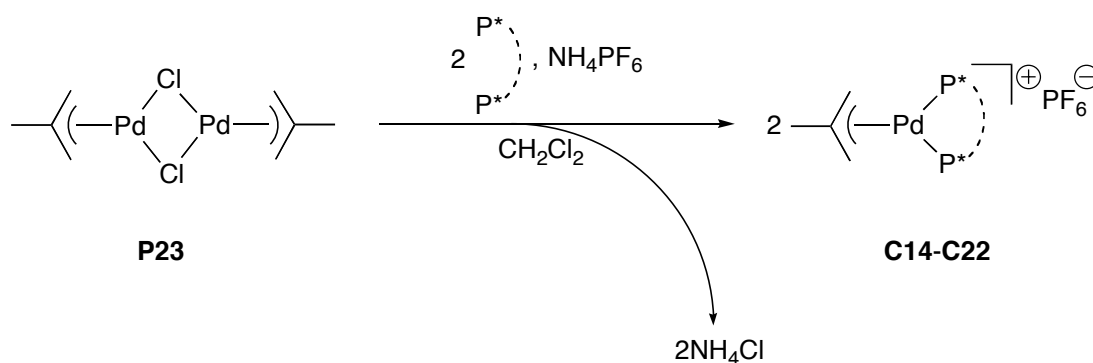


Figura 1. Estructura general dels complexos que es tracten en aquest capítol.

Totes les consideracions sobre la geometria i els processos fluxionals que afecten el grup al·lílic d'aquests complexos, discutits en el capítol **III** (§ **3.1**), són vàlides per als complexos d'aquest capítol. De fet, a la bibliografia es troba que hi ha un nombre molt més elevat de complexos catiónics de Pd descrits que no pas de neutres¹. Això probablement respon al fet que els complexos catiónics de pal·ladi tenen un ventall més ampli d'aplicacions que els neutres.

A la segona part del capítol es descriurà una de les principals aplicacions catalítiques dels complexos de pal·ladi: la reacció d'alquilació al·lílica asimètrica.

Així doncs, la síntesi dels complexos d'aquest capítol pot resumir-se en l'**Equació 1**.



Equació 1. Síntesi dels complexos catiónics de Pd(II) per escissió del dímer al·lílic.

La reacció es seguí fàcilment per RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, que mostrà la desaparició del pic de la fosfina inicial i l'aparició dels pics corresponents als complexos **C14-C22**. En tots els casos s'observaren dos pics, a causa de la no-equivalència entre els àtoms de fòsfor. La reacció es trobà que era completa en una hora. El clorur d'amoni i l'excés d'hexafluorofosfat d'amoni s'eliminaren fàcilment mitjançant extraccions aquoses. Una etapa final de recristal·lització amb pentà (per als complexos de tipus **I**) o amb toluè (per als complexos de tipus **II** i **III**) forní els productes desitjats de forma gairebé pura (excepte **219**, *vide infra*), ja que es detectaren només restes de dissolvents en llurs espectres d'RMN.

En total es prepararen deu complexos al·lílics catiónics de Pd(II), que es troben llistats a la **Figura 2**.

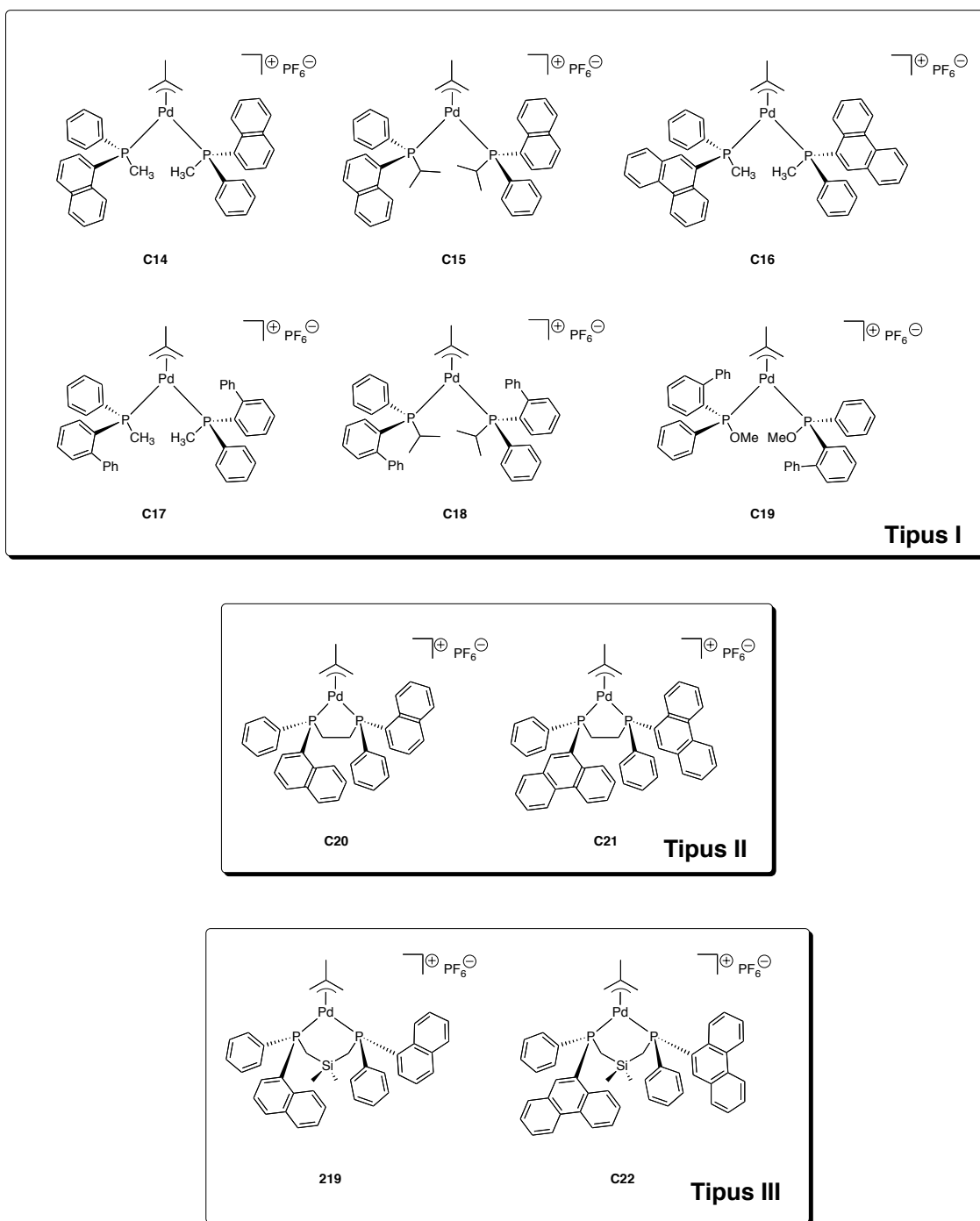


Figura 2. Complexos catiónics de Pd(II) que s'han preparat.

Cal fer una puntualització sobre la puresa dels complexos de tipus **II** i de tipus **III**. Aquests complexos es prepararen a partir de difosfines les quals es trobaven impurificades amb les corresponents metil monofosfines (*vid.* capítol **II**, § **10.3.2** i **10.3.3**), de forma que els complexos finals es trobaren impurificats amb els corresponents complexos catiónics *bis*(monometilfosfina) **C14** i **C16**. Aquesta impuresa es pogué eliminar fàcilment en el cas dels

complexos **C20-C22**, per recristal·lització en toluè. Es va trobar que el complex difosfina era molt més insoluble que el *bis*(monometilfosfina) en toluè i per tant es van poder separar sense problemes. En la preparació de **219**, en canvi, la solubilitat dels dos complexos (**219** i **C14**) era similar i no es va poder aïllar **219** de forma pura.

Tots aquests complexos s'han caracteritzat per les tècniques habituals, com es descriu a la següent secció. En el cas de **C21**, a més, ha estat possible l'obtenció de cristalls aptes per resoldre'n l'estructura cristal·lina per difracció de raigs X.

3. Caracterització

3.1. Introducció

Els complexos s'han caracteritzat en estat sòlid i en dissolució. En estat sòlid s'ha usat l'anàlisi elemental, l'espectroscòpia d'IR i en un cas la difracció de raigs X. En solució la caracterització s'ha efectuat emprant l'RMN multinuclear.

En el capítol III (§ 3.1) s'han descrit amb detall els processos fluxionals que afecten el grup al·lil. Tots aquests processos també tenen lloc en els complexos del present capítol, però amb la diferència que no originen diferents isòmers i per tant no es veu la duplicació de senyals com en el capítol III. Això es deu al fet que els dos lligands de l'àtom del pal·ladi són idèntics (o en el cas de les difosfines, són un lligand de tipus C_2) i per tant l'àtom de pal·ladi no esdevé estereogènic. Cal tenir en compte, però, que els dos àtoms de fòsfor així com també els quatre protons al·lílics sí són potencialment diferents i per tant discernibles per RMN.

3.2. Complexos catiónics de tipus I

3.2.1. Caracterització per anàlisi elemental i IR

Els complexos de tipus I contenen dues fosfines monodentades (o en un cas dos fosfinitos monodentats) per àtom de pal·ladi. La Figura 3 recull els complexos d'aquest tipus que s'han preparat.

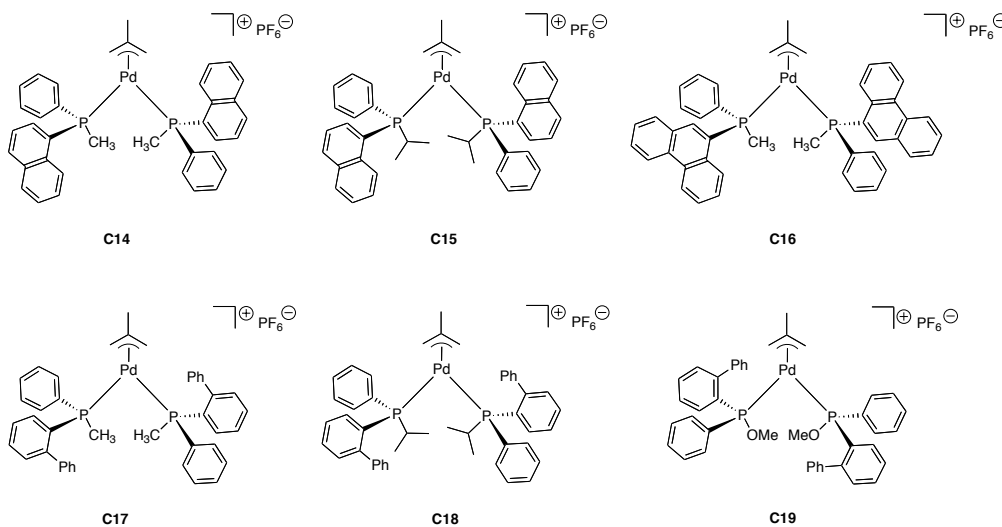


Figura 3. Complexos catiónics de pal·ladi amb dos lligands fosforats monodentats (tipus I).

Tots aquests productes s'obtingueren en forma de sòlids groguencs o vermellosos, després de rentar-los amb *n*-pentà.

La caracterització dels complexos començà amb l'anàlisi química, que donà els resultats recollits a la **Taula 1**.

| <i>Compost</i> | <i>Rendiment (%)</i> | <i>Anàlisi elemental</i> | |
|----------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | | <i>Calculat (%)</i> | <i>Trobat (%)</i> ¹ |
| | | <i>C</i> <i>H</i> | <i>C</i> <i>H</i> |
| C14 | 66 | 56.56 | 57.1 |
| | | 4.62 | 5.4 |
| C15 | 42 | 58.45 | 58.5 |
| | | 5.26 | 5.8 |
| C16 | 52 | 60.90 | 60.1 |
| | | 4.56 | 5.3 |
| C17 | 62 | 58.72 | 59.3 |
| | | 4.81 | 5.0 |
| C18 | 50 | 60.37 | 60.8 |
| | | 5.40 | 5.9 |
| C19 | 58 | 54.40 | 57.0 |
| | | 4.44 | 5.2 |

¹: Mitjana d'almenys dos duplicats.

Taula 1. Anàlisis elementals i rendiments dels complexos de la **Figura 3**.

Com es desprèn de les dades de la taula, els complexos s'han obtingut amb rendiments moderats. Les anàlisis elementals experimentals concorden bastant bé amb les esperades, sobretot pel que fa al carboni. La presència de dissolvents fa variar una mica aquests valors. En particular, la presència de toluè en **C19** (detectada per RMN de ¹H) provoca que el percentatge de carboni en aquest cas sigui molt més elevat del que pertoca.

L'espectroscòpia d'IR també donà informació sobre els complexos. En els espectres es pogueren identificar fàcilment les bandes de tensió C-H (al voltant de 3000 cm⁻¹) així com també les bandes anomenades de *combinació* dels grups aromàtics entre 1600 cm⁻¹ i 2000 cm⁻¹. Una banda intensa, al voltant de 1435 cm⁻¹, s'associa la banda de tensió C-C deslocalitzada del grup al·lil³⁻⁷. Finalment, una banda ampla i molt intensa al voltant de 840 cm⁻¹ és característica de la vibració dels enllaços P-F i per tant dóna fe de la presència del grup hexafluorofosfat. Aquesta banda és en tots els casos la més intensa de l'espectre.

Com a exemple del que s'ha dit sobre l'IR, la **Figura 4** mostra l'espectre d'IR del compost **C18**.

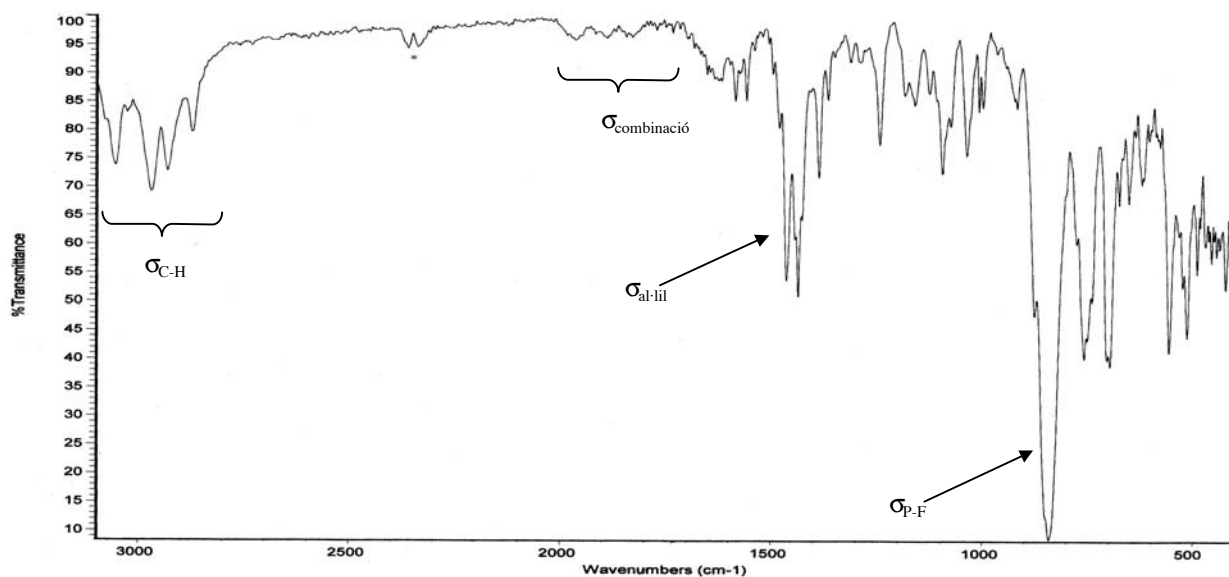


Figura 4. Espectre infraroig (en KBr) del complex **C18**. *: CO₂.

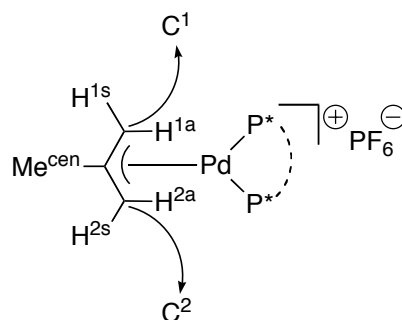
3.2.2. Caracterització per RMN

La caracterització per RMN ha comprès l'enregistrament i l'assignació dels espectres de ¹H, ¹³C{¹H} i ³¹P{¹H}. També s'han dut a terme espectres bidimensionals.

En els tres tipus d'espectres monodimensionals hom s'adona de la no-equivalència entre les dues fosfines i entre els dos extrems del grup 2-metilal·lil. Així doncs, en els espectres de ³¹P{¹H} el producte apareix en forma de dos doblets amb un efecte teulada més o menys pronunciat segons el cas. En alguns casos, els dos doblets són asimètrics, fet que suggereix que una de les fosfines està enllaçada més fortament que l'altra.

Els espectres de ¹H mostren quatre ressonàncies, clarament diferenciades, atribuïbles als quatre protons al·lílics. A més també mostren una única ressonància deguda al metil del fragment al·lílic i un senyal per cada grup de cadascuna de les fosfines. Finalment, els espectres de ¹³C{¹H} presenten dos doblets diferenciats al voltant de $\sigma = 75$ ppm, corresponents als dos carbonis al·lílics terminals, acoblats amb l'àtom de fòsfor.

A l'**Esquema 2** s'il·lustra la nomenclatura utilitzada per llistar les dades d'RMN a les taules subsegüents. Cal dir que els descriptors 1 i 2 per a les posicions terminals dels fragment al·lílic són arbitraris.



Esquema 2. Nomenclatura utilitzada per llistar les dades d'RMN.

La **Taula 2** mostra les dades d'RMN de la part del lligand fosforat, mentre la **Taula 3** presenta les dades del fragment al·lílic.

| Compost | RMN ³¹ P α(ppm) ^{1, 4} | | RMN ¹ H α(ppm) ^{2, 4} | | | | RMN ¹³ C α(ppm) ^{3, 4} | | |
|------------------------|---|-------------------|--|------------------|-------------------------|-------------------------|---|---------------------|------------------|
| | | | P-CH _n | | P-X-CH ₃ | | P-CH _n | P-X-CH ₃ | |
| C14 | -0.4 (d, 38.4) | 2.2 | 1.74 (d, 8.0) | 1.97 | - | | 13.6 (d, 28.2) | 15.0 - | |
| C15 | 21.3 (d, 32.4) | 24.2 (d, 32.9) | 1.20-1.72 (m) | | 0.24 (d, 14.8) | 0.47 | 25.2-25.8 (m) | 18.4 (d, 3.8) | 18.5 (s) |
| | | | | | 0.59 (dd, 14.0, 6.8) | 0.67 (dd, 14.4, 6.4) | | 19.2 (d, 6.9) | 19.6 (d, 8.4) |
| C16 | 0.5 (d, 37.9) | 3.7 (d, 37.7) | 1.80 (d, 8.0) | 2.09 (d, 7.6) | - | | 14.3 (d, 27.4) | 16.1 (d, 28.2) | - |
| C17⁵ | 10.5 (d, 39.5) | 12.4 | 0.98 (d, 7.8) | 1.33 (d, 7.7) | - | | - ⁶ | | |
| C18⁷ | 39.4 (d, 31.0) | 40.0 | 1.26-1.68 (m) | | 0.61-0.91 (m) | | - ⁶ | | |
| C19⁸ | 120.7 (d, 53.9) | 124.7 | - | | 3.11 (d, 10.4) | 3.21 (d, 10.0) | - ⁶ | | |

¹: Condicions d'adquisició: CDCl₃, 298 K, equip de 101.1 MHz. La finestra espectral usada no permet detectar el senyal corresponent a l'anió hexafluorofosfat. Desacoblat de ¹H.
²: Condicions d'adquisició: CDCl₃, 298 K, equip de 400.1 MHz.
³: Condicions d'adquisició: CDCl₃, 298 K, equip de 100.0 MHz. Desacoblat de ¹H.
⁴: Multiplicitat i constants d'acoblament donades a sota, entre parèntesis i en Hertz.
⁵: Condicions d'adquisició: CD₃COCD₃, 298 K, equip de 250.1 MHz per al ¹H.
⁶: No s'ha pogut mesurar a causa de la inestabilitat del complex.
⁷: Mesurat en un equip de 250.1 MHz per al ¹H.
⁸: Mesurat en un equip de 500.1 MHz per al ¹H.

Taula 2. Dades d'RMN de la part fosfínica dels complexos catiónics de tipus I.

| Compost | RMN ¹ H | | | | | RMN ¹³ C | | |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| | <i>Me^{cen}</i> | <i>H^{1s}</i> | <i>H^{2s}</i> | <i>H^{1a}</i> | <i>H^{2a}</i> | α (ppm) ^{2,3} | | |
| | | | | | | <i>Me^{cen}</i> | <i>C¹</i> | <i>C²</i> |
| C14 | 1.65 (s) | 3.53 (s, sa) | 3.74 (s, sa) | 3.65 (d, 10.0) | 3.34 (d, 9.6) | 23.5 (s) | 74.3 (d, 28.2) | 76.1 (d, 29.7) |
| C15 | 1.89 (s) | 3.96 (s, sa) | 4.43 (s, sa) | 3.60 (d, 9.6) | 3.48 (d, 9.2) | 18.5 (s) | 75.4 (d, 26.6) | — ⁴ |
| C16 | 1.81 (s) | 3.76 (s, sa) | 3.92 (s, sa) | 3.78 (d, 10.0) | 3.47 (d, 9.6) | 23.7 (s) | 74.2 (d, 28.9) | 76.4 (d, 29.0) |
| C17⁵ | 1.95 (s) | 3.54 (s, sa) | 3.75 (s, sa) | 3.14 (d, 9.2) | 3.00 (d, 9.1) | | — ⁸ | |
| C18⁶ | 2.20 (s) | 4.13 (s, sa) | 4.42 (s, sa) | 3.60 (d, 9.5) | 3.36 (d, 8.8) | | — ⁸ | |
| C19⁷ | 1.61 (s) | 3.71 (sa) | 3.85 (sa) | 1.96 (d, 8.8) | 2.38 | | — ⁸ | |

¹: Condicions d'adquisició: CDCl₃, 298 K, equip de 400.1 MHz.
²: Condicions d'adquisició: CDCl₃, 298 K, equip de 100.0 MHz. Els descriptors 1 i 2 no es corresponen necessàriament amb els del ¹H. Desacoblat de ¹H.
³: Multiplicitat i constants d'acoblament donades a sota, entre parèntesis i en Hertz.
⁴: Senyals sobreposats amb els del CDCl₃.
⁵: Condicions d'adquisició: CD₃COCD₃, 298 K, equip de 250.1 MHz per al ¹H. Els descriptors 1 i 2 s'han col·locat per analogia als altres compostos, però no es disposa de l'espectre NOESY ¹H-¹H per confirmar l'assignació.
⁶: Mesurat en un equip de 250.1 MHz per al ¹H. Els descriptors 1 i 2 s'han col·locat per analogia als altres compostos, però no es disposa de l'espectre NOESY ¹H-¹H per confirmar l'assignació.
⁷: Mesurat en un equip de 500.1 MHz per al ¹H.
⁸: No s'ha pogut mesurar a causa de la inestabilitat del complex.

Taula 3. Dades d'RMN del fragment al·lílic dels complexos catiónics de tipus I.

Com es pot veure, els quatre protons al·lílics de cada complex apareixen clarament diferenciats. Dos d'ells com a doblet i dos més com a singlet ample. De la primera taula també sobresurt el gran acoblament entre els àtoms de fòsfor del complex **C19**, uns 20 Hz major que el dels altres complexos.

L'assignació dels espectres es va dur a terme enregistrant espectres bidimensionals de tipus NOESY ¹H-¹H. Analitzant els resultats d'aquest experiment, es va observar que no existia cap intercanvi entre protons al·lílics però sí hi havia senyals fora de la diagonal indicant efecte NOE. Es va trobar que els senyals que eren singlets amples estaven relacionats amb el metil del grup al·lil. Així doncs, tenint en compte la geometria del grup al·lil, aquests protons havien de correspondre als dos protons en *syn* respecte l'enllaç C^{cen}-Me i per tant els dos doblets restants havien de correspondre als protons en *anti*, acoblats amb l'àtom de fòsfor.

Cadascun dels protons *syn* mostrava un efecte NOE molt intens amb un dels protons *anti*. Aquest fet permeté correlacionar les dues parelles de protons que comparteixen el carboni en cadascun dels extrems del grup al·lílic. Els espectres NOESY també mostren efecte NOE més dèbil entre els dos protons *anti*, fet que corrobora l'assignació, ja que els dos protons *syn* estan massa lluny en l'espai per presentar efecte NOE.

L'espectre d'RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ mostrà que els carbonis terminals del grup al·lílic es troben clarament diferenciats i per tant s'han assignat arbitràriament a C¹ i C². No es dugueren a terme experiments d'heterocorrelació $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ i per tant els desplaçaments dels espectres de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ no es poden correlacionar amb els de ^1H , de manera que no es pot saber quin senyal correspon a C¹ i quin a C².

Per tal de mostrar l'aspecte dels espectres que s'han comentat, a les figures següents es mostren diferents espectres del complex **C19**, així com també l'RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **C16**.

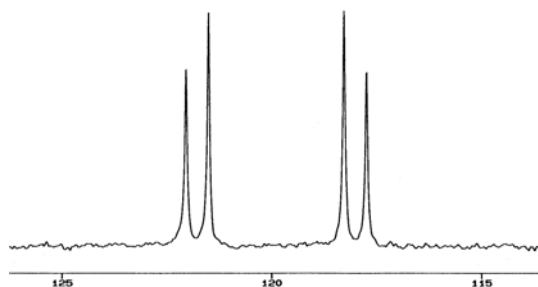


Figura 5. Espectre d'RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (101.1 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **C19**.

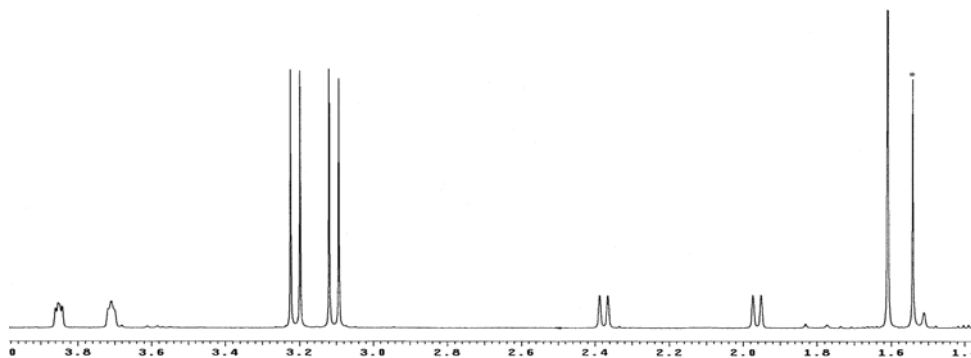


Figura 6. Espectre d'RMN de ^1H (500.1 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **C19**. S'ha omès la part aromàtica.
*: H_2O .

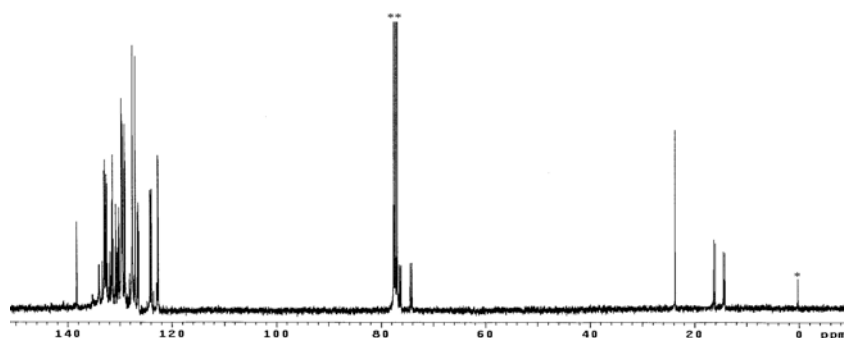


Figura 7. Espectre d'RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.0 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **C16**. *: TMS, **: CDCl_3 .

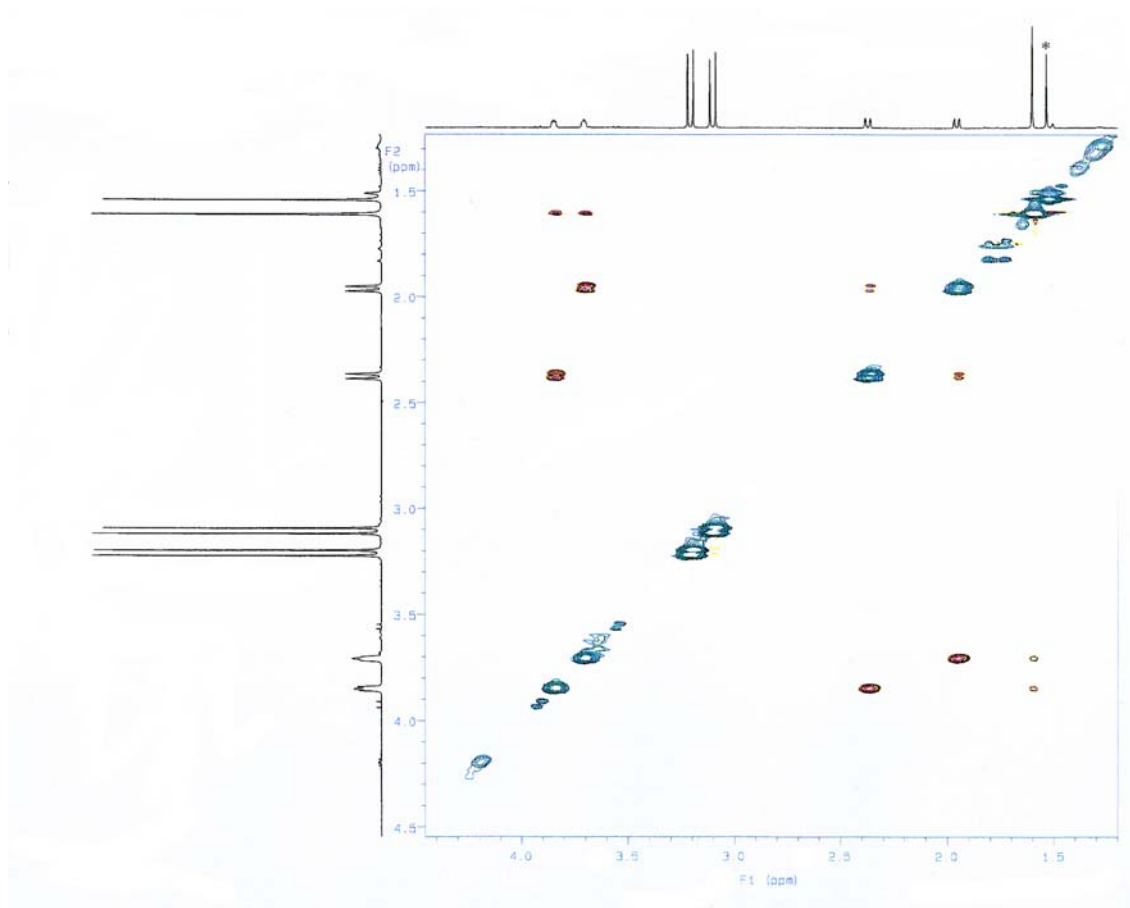


Figura 8. Espectre d'RMN NOESY $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **C19**. S'ha omès la part aromàtica. *: H_2O .

Durant la realització dels experiments d'RMN es va trobar que aquells complexos que contenen el grup 2-bifenil en el lligand fosforat (**C17**, **C18** i **C19**) eren inestables en solució. Aquesta inestabilitat es feia palesa en llurs espectres de ^1H , que canviaven radicalment en passar tan sols unes hores. En els espectres apareixien molts més senyals que no van poder ésser assignats. És possible que l'elevat impediment estèric provocat pel fet de tenir dues fosfines

amb un grup 2-bifenil en *cis* sobre l'àtom de pal·ladi provoqui la descomposició del complex donant altres espècies no identificades. La inestabilitat d'aquests complexos féu que no es pogués dur a terme l'espectre d'RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

S'intentaren obtenir monocristalls d'algun dels complexos de tipus **I** que s'han preparat per tal d'obtenir informació estructural en estat sòlid. En la majoria de casos, però, només s'aconseguien obtenir olis o sòlids amorfs en la majoria de mesclades de cristallització habituals. El complex **C18**, en canvi, cristallitzava formant cristalls cúbics de color groc pàl·lid, en diclorometà/hexà a 4 °C. Aquests cristalls, però, es destruïen si es deixaven més d'una setmana a les aigües mares, si s'escalfaven fins a temperatura ambient o bé si simplement es treien dels dissolvents de cristallització. Malgrat tots els esforços, cap dels cristalls obtinguts presentà una resistència suficient quan foren muntats al difractòmetre i sotmesos a l'experiment de difracció.

3.3. Complexos catiónics de tipus II

3.3.1. Caracterització per anàlisi elemental i IR

Els complexos de tipus **II** contenen una difosfina de la família de la DIPAMP. La **Figura 9** recull els complexos d'aquest tipus que s'han preparat. La difosfina del complex **C20** ha estat preparada anteriorment⁸⁻¹⁰ i s'anomena BNPE.

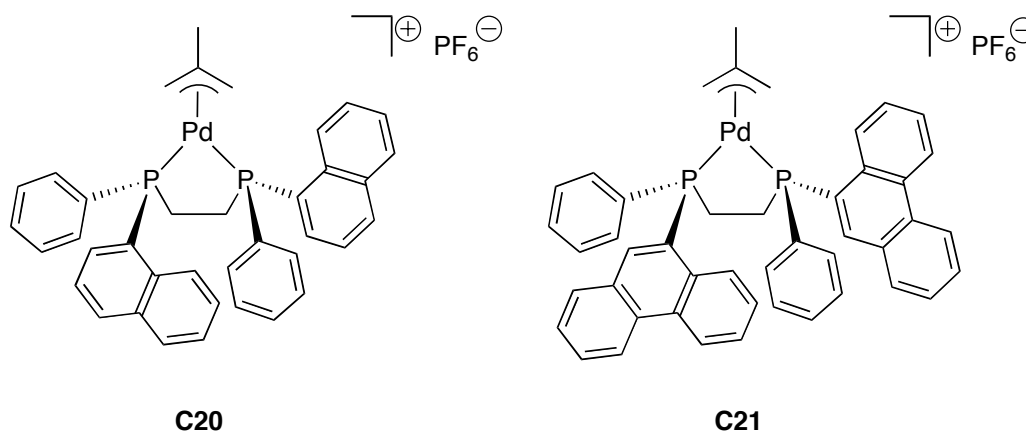


Figura 9. Complexos catiónics de pal·ladi amb una difosfina amb pont etil (tipus **II**).

El producte **C20** s'obtingué en forma d'un sòlid blanc, mentre el **C21** era groc molt pàl·lid. Els dos complexos es recristallitzaren fàcilment en toluè.

Tal com s'ha fet abans, es començà la caracterització dels complexos amb l'anàlisi química. Les dades obtingudes així com els rendiments es llisten a la **Taula 4**.

| <i>Compost</i> | <i>Rendiment (%)</i> | <i>Anàlisi elemental</i> | |
|----------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | | <i>Calculat (%)</i> | <i>Trobat (%)</i> ¹ |
| | | <i>C</i> <i>H</i> | <i>C</i> <i>H</i> |
| C20 | 57 | 56.04 4.45 | 58.3 5.1 |
| C21 | 55 | 60.52 4.40 | 65.0 4.5 |

¹: Mitjana d'almenys dos duplicats.

Taula 4. Dades no espectroscòpiques dels complexos de la **Figura 9**.

De la taula es desprèn que **C20** i **C21** s'obtingueren amb rendiments moderats. Les anàlisis elementals donen resultats incorrectes sobretot pel que fa al carboni. Aquest fet es deu amb tota seguretat a la presència d'una elevada quantitat de toluè, com s'ha detectat per RMN de ¹H. El toluè prové de la preparació de la fosfina i de la recristal·lització dels complexos. Malgrat que els productes es van assecar al buit durant diverses hores, no es pogué eliminar tot aquest toluè.

L'espectre IR dels complexos de tipus **II** mostrà el mateix tipus de bandes que els de tipus **I**. Així doncs, destaquen les bandes de tensió C-H (al voltant de 3000 cm⁻¹) així les bandes de combinació dels grups aromàtics entre 1600 cm⁻¹ i 2000 cm⁻¹. Al voltant de 1435 cm⁻¹ apareix la banda associada a la tensió C-C deslocalitzada del grup al·lil. Per últim, una banda ampla i molt intensa al voltant de 840 cm⁻¹ és característica de la vibració dels enllaços P-F i per tant dóna fe de la presència del grup hexafluorofosfat. Aquesta banda és, en tots dos casos, la més intensa de l'espectre.

Com a exemple del que s'ha descrit sobre l'IR, la **Figura 10** mostra l'espectre d'IR del compost **C21**.

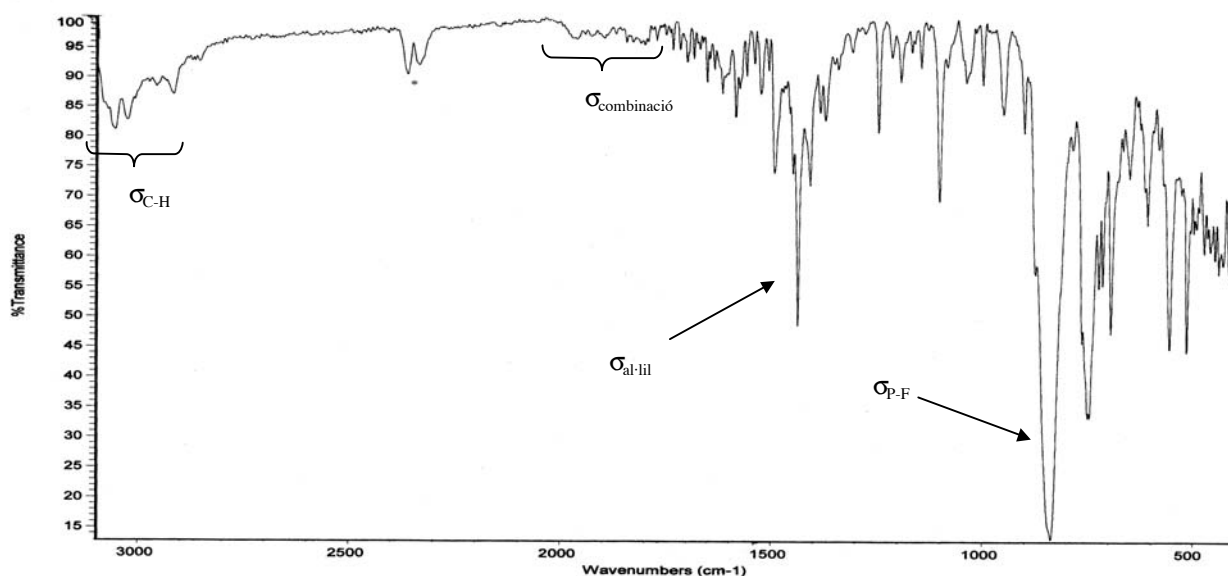


Figura 10. Espectre infraroig (en KBr) del complex **C21**. *: CO₂.

3.3.2. Caracterització per RMN

La caracterització per RMN ha comprès l'enregistrament i l'assignació dels espectres de 1H , $^{13}C\{^1H\}$ i $^{31}P\{^1H\}$. També s'han dut a terme espectres bidimensionals d'heterocorrelació $^1H-^{13}C\{^1H\}$.

Els resultats de l'espectre d'RMN de $^{31}P\{^1H\}$ posen de manifest altra vegada la no-equivalència entre els dos àtoms de fòsfor, que apareixen com a doblets amb efecte teulada. En aquest cas però la constant d'acoblament entre els dos àtoms de fòsfor és lleugerament més baixa que en els complexos de tipus **I**. De forma similar, l'espectre d'RMN de $^{13}C\{^1H\}$ mostra clarament diferenciats els dos carbonis pont de la fosfina, així com també els dos carbonis terminals del fragment al·lílic. Finalment, l'espectre de protó presenta les quatre ressonàncies atribuïbles als quatre protons al·lílics, dues d'elles en forma de doblets (els protons *anti*) i les altres dues com a singlets amples (els protons *syn*).

Seguint la nomenclatura de l'Esquema 2, a les taules següents es llisten les dades d'RMN per als complexos de tipus II.

| Compost | RMN ³¹ P | | RMN ¹ H | | RMN ¹³ C | |
|---------|-------------------------------|------|--------------------------------------|----------------|--------------------------------------|------|
| | α (ppm) ^{1,4} | | α (ppm) ^{2,4} | | α (ppm) ^{3,4} | |
| | | | P-CH ₂ CH ₂ -P | | P-CH ₂ CH ₂ -P | |
| C20 | 44.2 | 45.6 | 2.38-2.59 (2H) | 3.14-3.30 (2H) | 26.6 | 27.0 |
| | (d, 29.7) | | (m) | | (d, 12.9) | |
| C21 | 44.7 | 45.4 | 2.40-2.70 (2H) | 3.18-3.33 (2H) | 26.6 | 27.0 |
| | (d, 29.8) | | (m) | | (d, 13.7) | |

¹: Condicions d'adquisició: CDCl₃, 298 K, equip de 101.1 MHz. La finestra espectral usada no permet detectar l'anió hexafluorofosfat. Desacoblat de ¹H.

²: Condicions d'adquisició: CDCl₃, 298 K, equip de 400.1 MHz.

³: Condicions d'adquisició: CDCl₃, 298 K, equip de 100.0 MHz. Desacoblat de ¹H.

⁴: Multiplicitat i constants d'acoblament donades a sota, entre parèntesis i en Hertz.

Taula 5. Dades d'RMN de la part fosfínica dels complexos catiónics de tipus II.

| Compost | RMN ¹ H | | | | | RMN ¹³ C | | |
|---------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| | α (ppm) ^{1,3} | | | | | α (ppm) ^{2,3} | | |
| | Me ^{cen} | H ^{1s} | H ^{2s} | H ^{1a} | H ^{2a} | Me ^{cen} | C ¹ | C ² |
| C20 | 1.71 | 4.11 | 4.54 | 3.27 | 2.95 | 24.1 | 69.8 | 70.6 |
| | (s) | (s, sa) | (s, sa) | (d, 10.4) | (d, 10.0) | (s) | (dd, 29.8, 3.8) | (dd, 29.0, 3.8) |
| C21 | 1.69 | 4.11 | 4.52 | 3.31 | 3.03 | 24.2 | 70.2 | 71.0 |
| | (s) | (s, sa) | (s, sa) | (d, 9.6) | (d, 10.0) | (s) | (d, 28.9) | (d, 29.8) |

¹: Condicions d'adquisició: CDCl₃, 298 K, equip de 400.1 MHz.

²: Condicions d'adquisició: CDCl₃, 298 K, equip de 100.0 MHz. Desacoblat de ¹H.

³: Multiplicitat i constants d'acoblament donades a sota, entre parèntesis i en Hertz.

Taula 6. Dades d'RMN del fragment al·lílic dels complexos catiónics de tipus II.

A les taules es pot veure que els quatre protons que formen part del pont etil de la fosfina (potencialment, són tots diferents) apareixen separats en dos grups de dos. Es van dur a terme experiments bidimensionals d'heterocorrelació ¹H-¹³C{¹H} de tipus HSQC que van permetre assignar sense ambigüitats els dos protons que hi ha units a cadascun dels carbonis terminals del fragment al·lílic. Comparant les dades dels dos productes, hom s'adona de la gran similitud entre ells, fet que no és sorprenent si es té en compte la semblança entre les dues difosfines.

Per tal de mostrar algun exemple del que s'ha descrit, a les figures següents es mostren diferents espectres del complex **C20**.

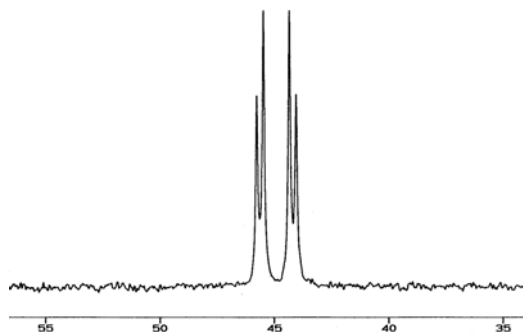


Figura 11. Espectre d'RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (101.1 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **C20**.

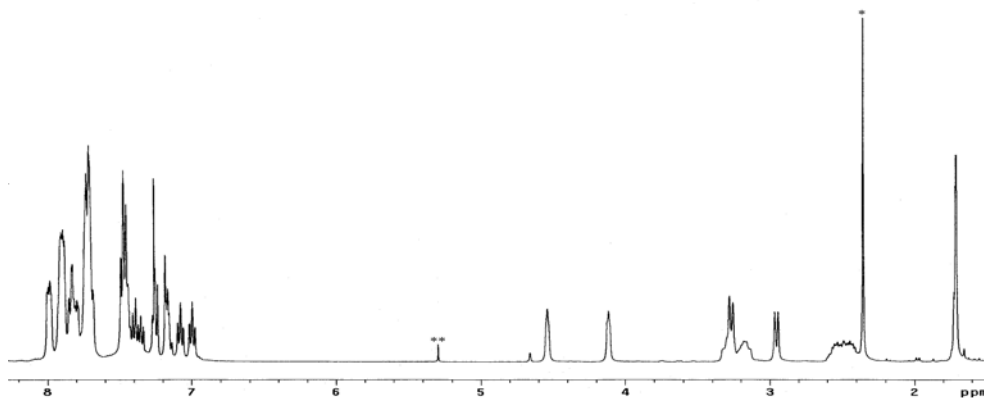


Figura 12. Espectre d'RMN de ^1H (400.1 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **C20**. *: toluè, **: CH_2Cl_2 .

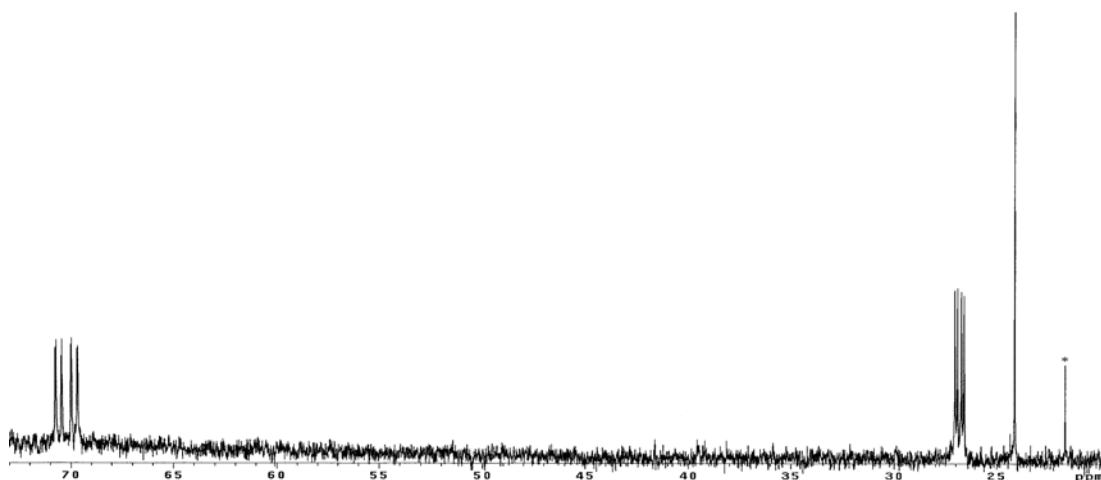


Figura 13. Espectre d'RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.0 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **C20**. S'ha omès la part aromàtica. *: toluè.

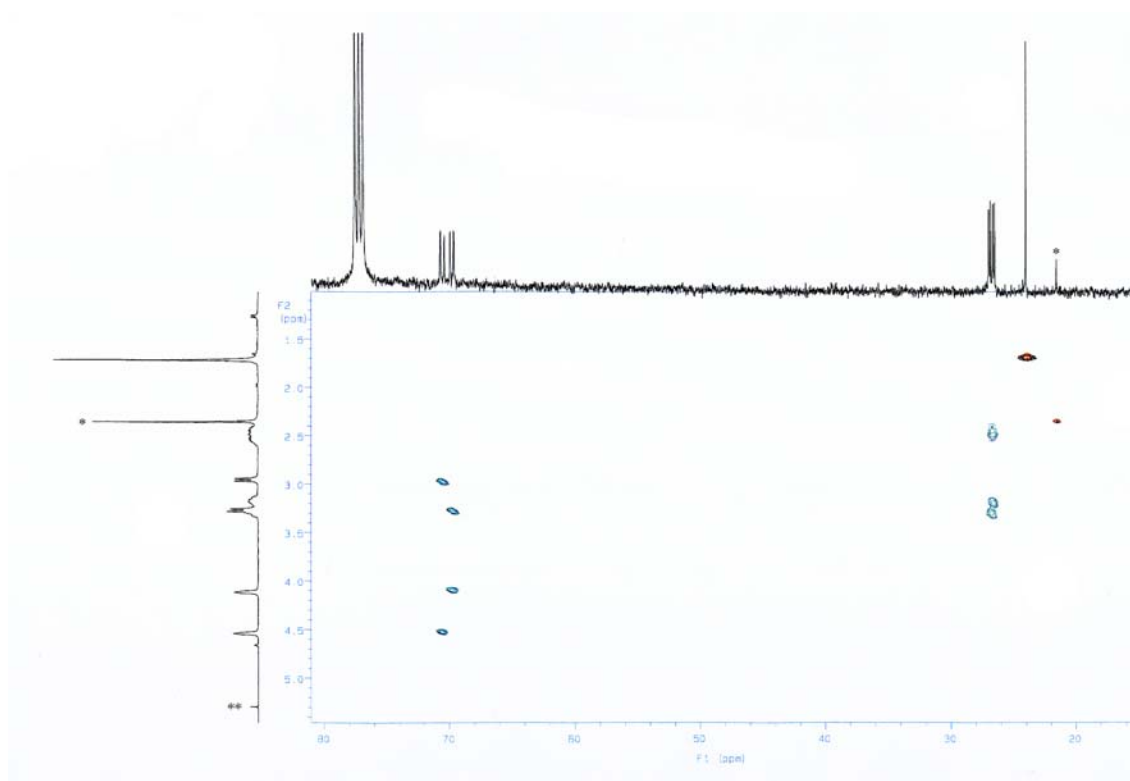


Figura 14. Espectre d'RMN HSQC ^1H - ^{13}C (400.1 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **C20**. S'ha omès la part aromàtica. *: toluè, **: CH_2Cl_2 .

3.3.3. Estructura cristal·lina de C21

Es van poder obtenir monocristalls del complex **C21** aptes per resoldre'n l'estructura cristal·lina per difracció de raigs X. Els cristalls incoloros es van fer créixer per difusió lenta de toluè sobre una solució del complex en diclorometà, a 4 °C.

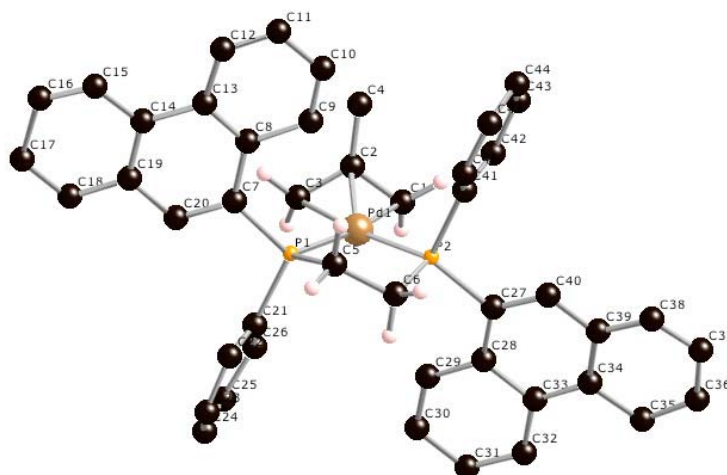


Figura 15. Estructura molecular per a **C21**. La numeració dels àtoms és arbitrària. La majoria d'àtoms d'H, les molècules de diclorometà i els grups hexafluorofosfat han estat omesos per claredat.

A la **Taula 7** es llisten algunes distàncies i angles seleccionats per a l'estructura de **C21**.

| <i>Enllaç</i> | <i>Longitud (Å)^a</i> | <i>Angle</i> | <i>Valor (°)^a</i> |
|---------------|---------------------------------|----------------|------------------------------|
| Pd-C(1) | 2.158(10) | C(1)-Pd-C(2) | 37.7(4) |
| Pd-C(2) | 2.178(9) | C(2)-Pd-C(3) | 38.6(4) |
| Pd-C(3) | 2.135(9) | C(1)-Pd-C(3) | 67.8(4) |
| Pd-P(1) | 2.285(2) | C(1)-Pd-P(2) | 105.8(3) |
| Pd-P(2) | 2.297(2) | C(2)-Pd-P(2) | 134.4(3) |
| P(1)-C(5) | 1.826(10) | C(3)-Pd-P(2) | 172.9(3) |
| P(1)-C(7) | 1.807(11) | C(3)-Pd-P(1) | 99.4(3) |
| P(1)-C(21) | 1.814(10) | C(2)-Pd-P(1) | 131.3(3) |
| P(2)-C(6) | 1.817(10) | C(1)-Pd-P(1) | 167.1(3) |
| P(2)-C(27) | 1.851(10) | P(1)-Pd-P(2) | 87.11(9) |
| P(2)-C(41) | 1.830(9) | C(1)-C(2)-C(3) | 115.6(9) |
| C(5)-C(6) | 1.575(15) | C(1)-C(2)-C(4) | 118.6(10) |
| C(1)-C(2) | 1.402(14) | C(3)-C(2)-C(4) | 123.5(10) |
| C(2)-C(3) | 1.425(13) | | |
| C(2)-C(4) | 1.436(16) | | |

^a: Les desviacions estàndard es mostren entre parèntesis.

Taula 7. Distàncies i angles seleccionats per a l'estructura de **C21**.

L'estructura consisteix en unitats discretes del complex catiónic i de grups hexafluorofosfat, separats per distàncies típiques de van der Waals, amb valors de distàncies atòmiques i angles normals per a complexos σ -al·lílics de Pd (*vid.* capítol **III**, § **3.2.3**). La quiralitat del lligand fa que els dos àtoms de fòsfor siguin diferents en coordinar-se, fet que es reflecteix en distàncies Pd-P i Pd-C_{al·lílic} diferents. Tenint en compte la simetria C_2 del lligand, aquesta diferenciació ve donada per motius purament estèrics. Pel que fa a les distàncies d'enllaç entre l'àtom de pal·ladi i els extrems del fragment al·lílic, la distància Pd-C(1) és més llarga que la Pd-C(3), encara que la diferència entre les dues distàncies és de només 0.023 Å. Aquesta diferència és considerablement menor que en els complexos neutres vistos al capítol **III**, a causa que en aquests darrers la diferència venia donada també per motius electrònics, ja que hi havia un Cl i un P com a àtoms donadors.

Tal i com passava en els complexos neutres, es comprova que en l'estructura de **C21** a la distància Pd-C_{al·lílic} més llarga li correspon una distància C-C del fragment al·lílic més curta, a causa el major caràcter de doble enllaç que presenta. En aquest cas, la diferència entre les longituds dels dos enllaços és de 0.023 Å, un valor gairebé idèntic als que s'obtingueren per a les estructures dels complexos neutres **C5** i **C6** (*vid.* capítol **III**, § **3.2.3**).

3.4. Complexos catiónics de tipus III

3.4.1. Caracterització per anàlisi elemental i IR

Els complexos de tipus **III** contenen una difosfina amb un pont de tres baules entre els dos àtoms de fòsfor, de la família de la Si-DIPAMP. La **Figura 16** recull els complexos d'aquest tipus que s'han preparat. La difosfina del complex **219** ha estat descrita¹¹ i es coneix amb el nom de RoDiphos.

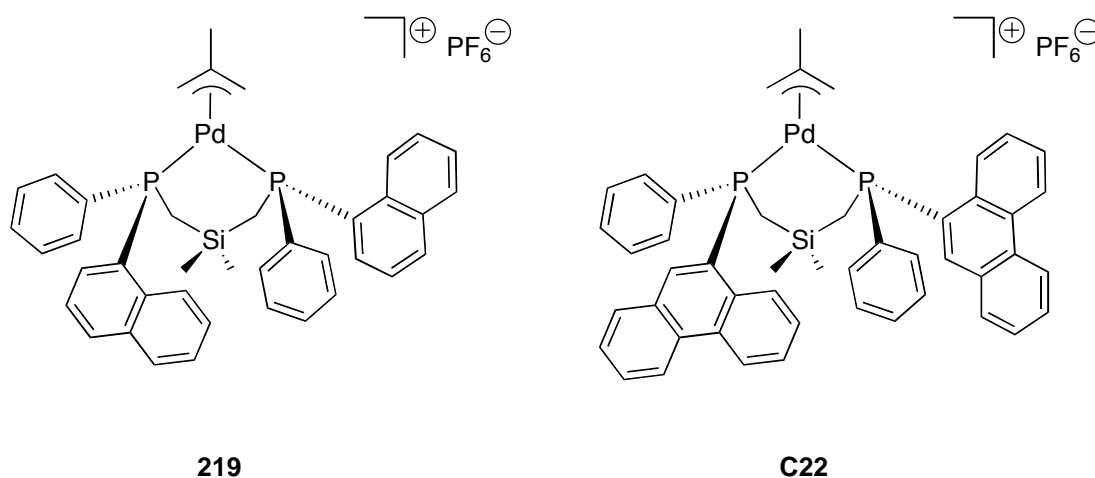


Figura 16. Complexos catiónics de pal·ladi amb una difosfina amb pont de tres baules (tipus **III**).

El complex **C22** s'obtingué inicialment barrejat amb **C16**, però després de recristal·litzar-lo en toluè es pogué isolar com a producte pur.

En canvi, el complex **219** no s'ha pogut separar del complex **C14** ($\approx 20\%$) i per aquesta raó només ha estat caracteritzat parcialment.

La **Taula 8** llista el rendiment i les anàlisis elementals per al complex **C22**.

| <i>Compost</i> | <i>Rendiment (%)</i> | <i>Anàlisi elemental</i> | |
|----------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | | <i>Calculat (%)</i> | <i>Trobat (%)</i> ¹ |
| | | <i>C</i> <i>H</i> | <i>C</i> <i>H</i> |
| C22 | 36 | 59.85 4.71 | 60.0 4.4 |

¹: Mitjana d'almenys dos duplicats.

Taula 8. Dades no espectroscòpiques per al complex **C22**.

Com es pot veure, el complex **C22** s'ha obtingut amb un rendiment baix després de recristal·litzar-lo en toluè, en forma d'un sòlid blanc.

El seu espectre d'IR mostra les bandes que hom esperaria per aquest tipus de complexos i que ja s'han discutit en els apartats 3.2.1 i 3.3.1. L'espectre infraroig per a **C22** es mostra a la **Figura 17**.

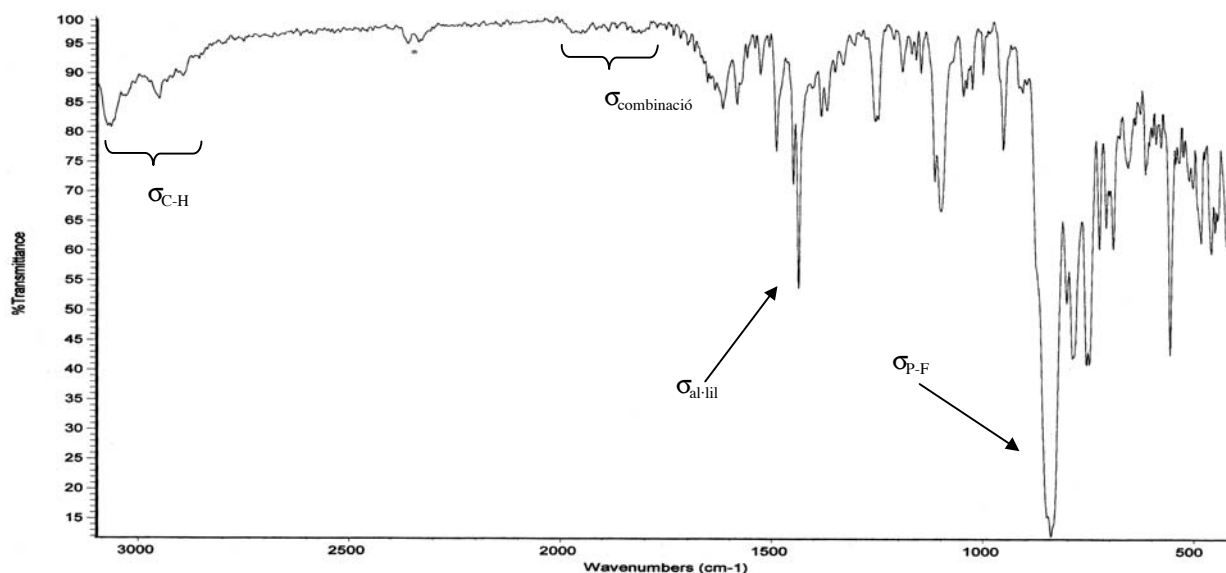


Figura 17. Espectre infraroig (en KBr) del complex **C22**. *: CO₂.

3.4.2. Caracterització per RMN

Tal com s'ha fet amb els altres tipus de complexos, el complex **C22** s'ha caracteritzat mitjançant l'RMN de ¹H, ¹³C{¹H} i ³¹P{¹H}. També s'ha dut a terme l'espectre bidimensional ¹H-¹H de tipus NOESY.

Els resultats de l'espectre d'RMN de ³¹P{¹H} posen de manifest altra vegada la no-equivalència entre els dos àtoms de fòsfor. Aquesta vegada però els efectes de segon ordre són molt pronunciats, a causa de la similitud entre els desplaçaments químics dels dos àtoms i les constants d'acoblament entre ells, que són uns 15 Hz més grans que en els dos complexos de tipus **II** suara descrits. De fet, els senyals apareixen com a doble doblet (**Figura 18**) asimètric, fet que suggereix que un dels dos àtoms de fòsfor està enllaçat de forma més dèbil que l'altre a l'àtom de pal·ladi.

De forma similar, l'espectre d'RMN de ¹³C{¹H} mostra clarament diferenciats els dos grups metil que hi ha enllaçats a l'àtom de silici del pont de la fosfina, així com també els dos carbonis terminals del fragment al·lílic. Aquest espectre també mostra que els dos grups -CH₂- del pont de la fosfina apareixen com a multiplet al voltant de $\sigma = 11$ ppm, sense resoldre's completament.

Finalment, l'espectre de protó presenta les quatre ressonàncies típiques atribuïbles als quatre protons al·lílics, dues d'elles en forma de doblets (els protons *anti*) i dues d'elles com a singlets amples (els protons *syn*). També es diferencien clarament els dos grups metil de l'àtom de silici de la fosfina. No s'observen senyals de bescanvi a l'espectre NOESY.

Seguint la nomenclatura de l'Esquema 2, a les taules següents es llisten les dades d'RMN pels complexos de tipus III separades entre la part fosfínica i la part del fragment al·lílic.

| Compost | RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ | | RMN ^1H | | | | RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ | | |
|---------------------------|---------------------------------|----------------------------|---|---|---|---|---------------------------------|----------------------|--|
| | $\alpha(\text{ppm})$ | | $\alpha(\text{ppm})$ | | | | $\alpha(\text{ppm})$ | | |
| | | | $\text{PCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{P}$ | $\text{PCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{P}$ | $\text{PCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{P}$ | $\text{PCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{P}$ | | | |
| 219 ^{1,4} | 9.7 (<i>d</i> , 47.6) | 11.6 | 1.82-2.15 (<i>m</i>) | -0.85 (<i>s</i>) | -0.75 (<i>s</i>) | | | - ³ | |
| C22 ^{2,4} | 12.2 (<i>d</i> , 47.9) | 13.4 (<i>d</i> , 47.6) | 2.36-2.44 (<i>m</i>) | -0.56 (<i>s</i>) | -0.48 (<i>s</i>) | 11.0-11.3 (<i>m</i>) | -0.3 (<i>s</i>) | -0.2 (<i>s</i>) | |

¹: Condicions d'adquisició: CDCl_3 , 298 K, equip de 101.1 MHz per l'RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ i 250.1 MHz per l'RMN de ^1H . La finestra espectral usada no permet detectar l'anió hexafluorofosfat.
²: Condicions d'adquisició: CD_3COCD_3 , 298 K, equip de 101.1 MHz per l'RMN de $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$, 400.1 MHz per l'RMN de ^1H i 100.1 MHz per l'RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$.
³: No s'ha mesurat.
⁴: Multiplicitat i constants d'acoblament donades a sota, entre parèntesis i en Hertz.

Taula 9. Dades d'RMN de la part fosfínica dels complexos catiónics de tipus III.

| Compost | RMN ^1H | | | | | RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ | | |
|---------------------------|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | $\alpha(\text{ppm})$ | | | | | $\alpha(\text{ppm})$ | | |
| | Me^{cen} | H^{1s} | H^{2s} | H^{1a} | H^{2a} | Me^{cen} | C^1 | C^2 |
| 219 ^{1,4} | 2.05 (<i>s</i>) | 3.48 (<i>s</i> , <i>sa</i>) | 3.57 (<i>s</i> , <i>sa</i>) | 3.35 (<i>d</i> , 9.3) | 3.10 (<i>d</i> , 10.0) | | | - ³ |
| C22 ^{2,4} | 1.78 (<i>s</i>) | 3.63 (<i>t</i> , <i>sa</i> , 4.0) | 3.79 (<i>t</i> , <i>sa</i> , 4.0) | 3.46 (<i>d</i> , 10.4) | 3.23 (<i>d</i> , 10.0) | 23.5 (<i>s</i>) | 74.0 (<i>d</i> , 32.7) | 76.6 (<i>d</i> , 31.2) |

¹: Condicions d'adquisició: CDCl_3 , 298 K, equip de 250.1 MHz per l'RMN de ^1H . Els descriptors 1 i 2 s'han col·locat arbitràriament.
²: Condicions d'adquisició: CD_3COCD_3 , 298 K, equip de 400.1 MHz per l'RMN de ^1H i 100.1 MHz per l'RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$. En l'RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ els descriptors 1 i 2 s'han col·locat arbitràriament.
³: No s'ha mesurat.
⁴: Multiplicitat i constants d'acoblament donades a sota, entre parèntesis i en Hertz.

Taula 10. Dades d'RMN del fragment al·lílic dels complexos catiónics de tipus III.

L'assignació de l'espectre de ^1H de **C22** es duagué a terme amb l'experiment bidimensional NOESY ^1H - ^1H . Aquest permeté esbrinar quins protons compartien carboni i quins eren *syn* i *anti* analitzant si tenien o no efecte NOE amb el metil central del fragment al·lílic. Com que el complex **219** no s'obtingué en forma pura, no es féu un estudi d'RMN acurat i llurs ressonàncies s'han assignat per analogia a les de **C22**. En aquest darrer complex

els protons *syn* del grup al·lílic apareixen com a triplets mal definits. Cal dir que en tots els altres complexos catiónics el senyal també era ample, però no s'acabaven de definir els triplets. L'origen d'aquests triplets és degut, probablement, a l'acoblament amb els dos àtoms de fòsfor, car l'acoblament geminal amb el protó *anti* normalment forneix una constant d'acoblament igual o menor a 1 Hz.

Per tal d'exemplificar l'aspecte dels espectres que s'han comentat, a les figures següents es mostren diferents espectres del complex **C22**.

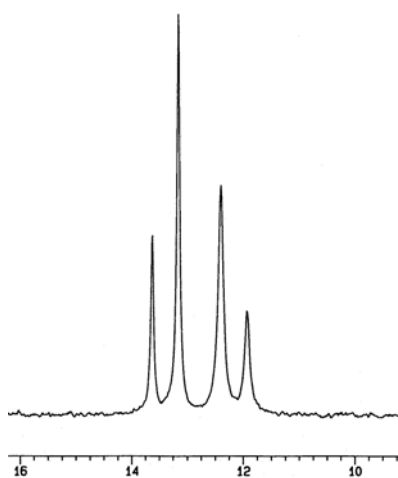


Figura 18. Espectre d'RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (101.1 MHz, acetona- d_6 , 298 K) de **C22**.

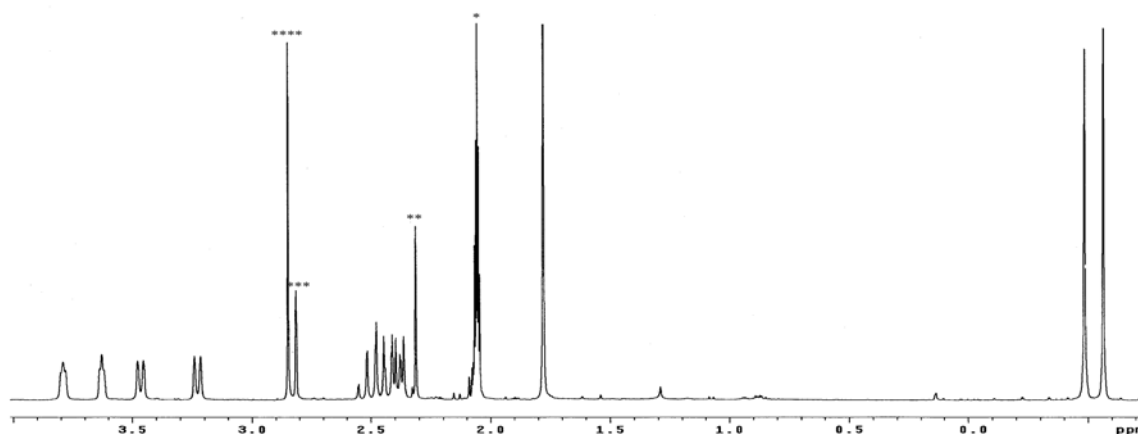


Figura 19. Espectre d'RMN de ^1H (400.1 MHz, acetona- d_6 , 298 K) de **C22**. *: acetona, **: toluè, ***: HDO, ****: H_2O . S'ha omès la part aromàtica.

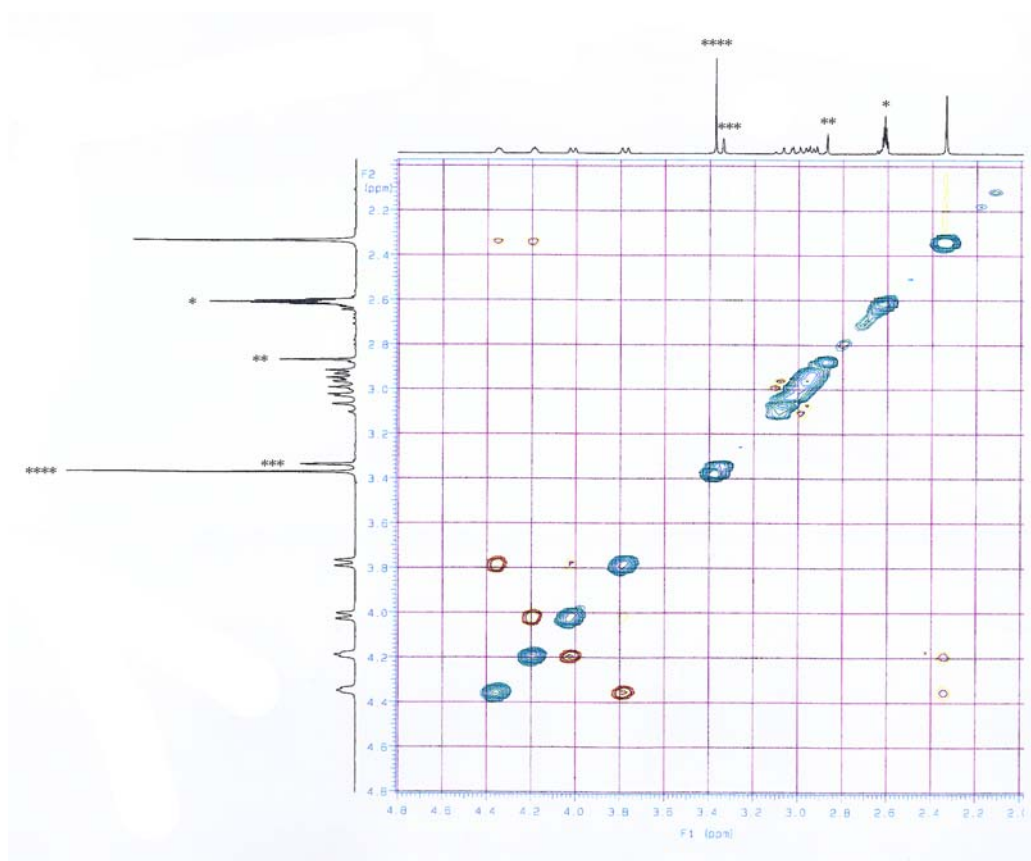


Figura 20. Espectre d'RMN NOESY ^1H - ^1H (400.1 MHz, acetona- d_6 , 298 K) de **C22**. S'ha omès la part aromàtica. *: acetona, **: toluè, ***: HDO , ****: H_2O . S'ha omès la part aromàtica.

Es van intentar obtenir cristalls aptes per dur a terme la difracció de raigs X del complex **C22**. Es van provar diferents mescles de cristal·lització. No obstant això, en tots els assajos s'obtingueren olis o bé cristalls maclats que per tant no tenien la qualitat suficient per ésser utilitzats.

4. Conclusions

A la part I d'aquest capítol s'ha descrit amb detall la síntesi i caracterització de complexos catiónics σ -al·lílics de pal·ladi amb dues fosfines monodentades *P*-estereogèniques o bé amb una difosfina. En tots els casos, el contraió emprat ha estat l'hexafluorofosfat i el fragment al·lílic el 2-metilal·lil.

La caracterització d'aquests nous complexos ha comprès l'ús de les tècniques habituals, com l'anàlisi elemental, l'espectroscòpia d'IR i l'espectroscòpia d'RMN.

L'anàlisi de les dades d'RMN mostra que en tots els casos els lligands fosforats discriminen efectivament entre els quatre protons del fragment al·lílic. Els experiments bidimensionals (d'homocorrelació i d'heterocorrelació) han permès identificar, en alguns casos, els dos protons que hi ha sobre cada un dels extrems del grup al·lil. En els experiments d'homocorrelació ^1H - ^1H no s'ha detectat intercanvi entre els H del fragment al·lílic, fet que indica que no hi ha mecanismes fluxionals que operin a l'escala de temps l'RMN, que és d'uns 500 ms en el cas dels experiments NOESY.

En el cas del complex **C21** s'ha pogut resoldre'n l'estructura cristal·lina mitjançant la difracció de raigs X.

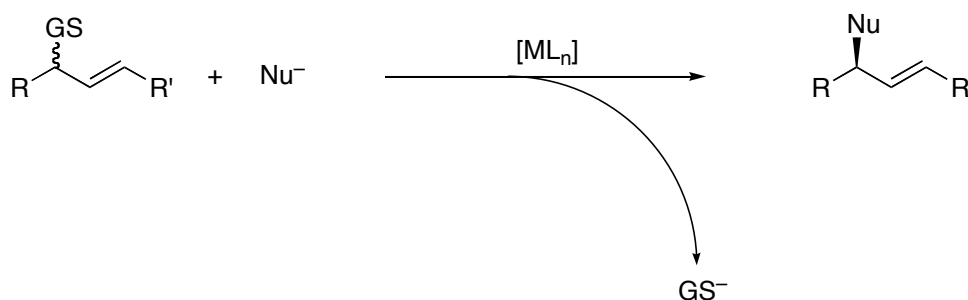
PART II. Alquilàció al·lílica asimètrica

5. Introducció

El ràpid desenvolupament de la catàlisi asimètrica en les darreres dècades ha estat clau en síntesi orgànica ja que ha permès l'accés a una gran varietat de molècules biològicament importants de forma enantiomèricament pura. Les reaccions que s'han desenvolupat més han estat aquelles en les quals es forma un enllaç C-H o C-O, com són la hidrogenació¹², l'epoxidació i la dihidroxilació^{13,14}. En aquestes reaccions, el mecanisme d'enantiodiscriminació es basa en la diferenciació entre les cares enantiotòpiques –que esdevenen diastereotòpiques en coordinar-se al complex metàl·lic quirals– d'una olefina o d'un grup carbonil proquirals.

La reacció de substitució al·lílica presenta algunes característiques que la fan diferent respecte a les altres reaccions catalítiques asimètriques^{1,15-20}. En primer lloc, en la reacció de substitució al·lílica el mecanisme d'enantiodiscriminació no és únic sinó que n'hi ha diversos. En segon lloc, la reacció de substitució al·lílica permet la formació d'una diversitat considerable d'enllaços C-X, incloent els C-C, que han estat els més estudiats. Finalment, la reacció de substitució al·lílica asimètrica permet transformar substrats proquirals i quirals racèmics en productes enantiopurs sota condicions molt similars. Aquesta darrera característica és gairebé exclusiva de la reacció de substitució al·lílica.

La reacció de substitució al·lílica es pot definir com la substitució d'un grup sortint, que es troba en una posició al·lílica, per un nucleòfil. Aquesta reacció està catalitzada per un complex d'un metall de transició, $[ML_n]$. La reacció es troba representada a l'**Equació 2** i és un bon exemple d'una reacció que inicialment era considerada "organometàl·lica" però que ha acabat esdevenint imprescindible en síntesi orgànica^{20,21}.



Equació 2. Reacció de substitució al·lílica catalitzada pel complex $[ML_n]$.

La reacció de substitució al·lílica presenta una notable versatilitat pel que fa al substrat, el grup sortint i el nucleòfil. Així doncs, el substrat pot ser cíclic o acíclic mentre el grup sortint pot ser, entre d'altres, acetat, halur, carbamat o sulfonat. El nucleòfil, per la seva part, també presenta una notable varietat i comprèn entre d'altres: carbanions estabilitzats com ara els

malonats i derivats de nitroalcans, alcòxids primaris, fenòxids, carboxilats, amines alquíliques, azides, sulfonamides, imides o nucleòfils sulfurats com els sulfinats aromàtics. També pot ser un nucleòfil no estabilitzat com els reactius de Grignard o els organozíncics.

També hi ha una gran varietat de complexos metàl·lics que catalitzen la reacció de substitució al·lílica¹⁹. Fent una cerca bibliogràfica hom troba descrits complexos de pal·ladi^{1,15}, plati²², níquel^{23,24}, ruteni^{25,26}, rodi²⁷⁻²⁹, iridi³⁰⁻³⁴, molibdè³⁵⁻³⁸, tungstè^{39,40}, ferro⁴¹, coure⁴² i cobalt⁴³. Cal dir però que la substitució al·lílica catalitzada per pal·ladi és la que ha donat millors resultats i per això el pal·ladi és, amb molt, el metall més estudiat. De fet, el nombre d'articles apareguts sobre l'alquilació al·lílica catalitzada per pal·ladi supera amb escreix el de tots els altres metalls suara esmentats junts. En aquesta TESI s'han utilitzat complexos de pal·ladi i per tant tota la discussió bibliogràfica es farà fonamentalment sobre aquest tipus de complexos.

6. Aspectes mecanístics

Les diferents variants de la reacció d'alquilació al·lílica es poden classificar de diverses maneres.

Una primera diferenciació es fa en funció del nucleòfil emprat en la substitució. Hom els ha classificat, tradicionalment, en dos grups: nucleòfils “durs” o no estabilitzats i nucleòfils “tous” o estabilitzats⁴⁴. Els nucleòfils durs són aquells anions l'àcid conjugat dels quals té un $pK_a > 25$, com els reactius de Grignard o bé els reactius organometàl·lics de zinc. Aquests nucleòfils han estat molt menys estudiats que els tous. El mecanisme de la reacció de substitució al·lílica amb nucleòfils durs es creu que transcorre per coordinació prèvia del nucleòfil al pal·ladi i posterior eliminació reductora per fornir el producte¹⁷. Més avall es veurà que el mecanisme acceptat per la reacció de substitució al·lílica amb nucleòfils tous és diferent, ja que té lloc per atac extern del nucleòfil sobre el substrat al·lílic coordinat⁴⁵.

Els nucleòfils tous constitueixen el grup més important i inclouen els carbanions estabilitzats com per exemple els derivats dels malonats. De fet, el carbanió del malonat de dimetil és el nucleòfil més àmpliament usat i de fet ha esdevingut el model. Quan s'empra un carbanió com a nucleòfil es forma un enllaç C-C i per tant la reacció de substitució al·lílica s'anomena alquilació al·lílica. En la discussió que segueix s'entendrà que el nucleòfil és un nucleòfil tou, habitualment el malonat de dimetil i per tant *alquilació* al·lílica i *substitució* al·lílica s'usaran com a sinònims.

Els diferents tipus de substrats poden ser cíclics o acíclics i dins dels segon grup poden ser simètrics o asimètrics, depenent de la naturalesa relativa dels grups terminals del fragment al·lílic. En el cas de substrats acíclics i asimètrics, el resultat de la substitució dona lloc, potencialment, a dos productes regioisomèrics.

A la bibliografia, el substrat més utilitzat és l'acetat d'1,3-difenilal·lil, **rac-P22**, que ha esdevingut el substrat de referència des que va ser utilitzat per primera vegada el 1973 per Trost⁴⁶. En aquest TREBALL, a part de **rac-P22** també s'ha usat l'acetat de cinamil, **220**, que és considerat el substrat de referència per estudiar la regioselectivitat de la reacció. Aquests dos substrats es mostren a la **Figura 21**, junt amb d'altres que també es troben citats sovint a la bibliografia.

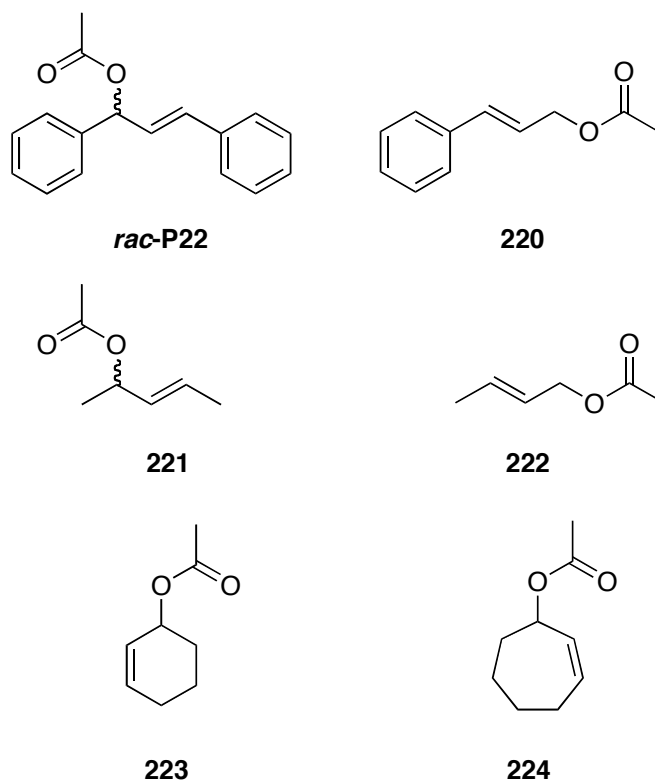
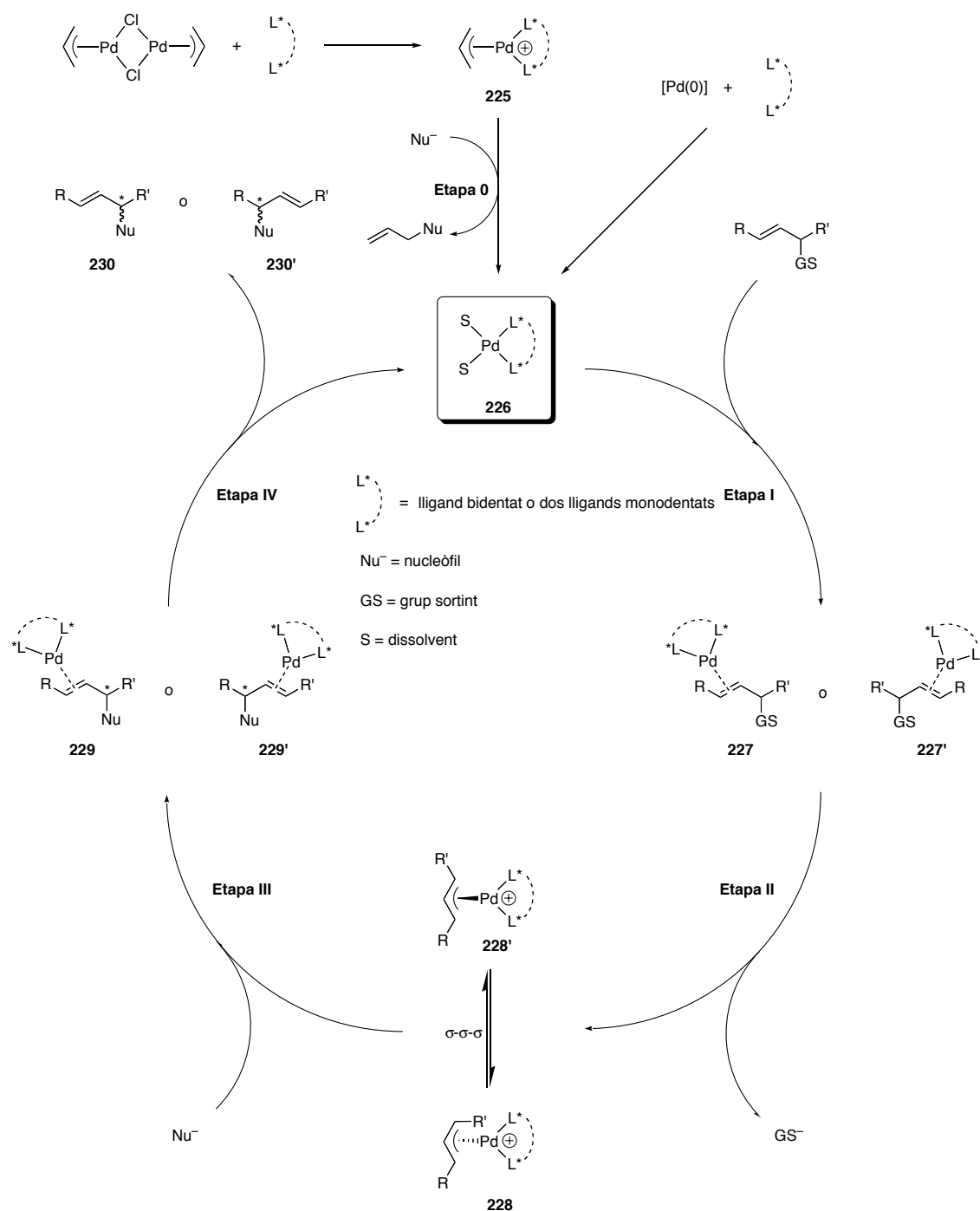


Figura 21. Alguns dels substrats més utilitzats en la reacció de substitució al·lílica.

En general, amb el substrat acíclic **rac-P22** s'han obtingut els millors resultats, ja que els substrats cíclics i altres acíclics però menys impeditos com **221** solen produir resultats molt inferiors i, de fet, constitueixen un dels camps de recerca oberts en la reacció d'alquilació al·lílica.

El mecanisme catalític que hom accepta majoritàriament¹⁹ per l'alquilació al·lílica es troba representat a l'**Esquema 3**. El catalitzador és un complex de Pd(0) similar a **226**, originat *in situ* per l'acció del nucleòfil sobre el precatalitzador **225** (etapa **0**). El precatalitzador que hom utilitza pot ser directament **225** o bé, com es fa moltes vegades, formar-se *in situ* al mesclar el dímer de σ -al·lil pal·ladi amb el lligand emprat. Alternativament, també es poden utilitzar espècies de Pd(0) directament, com el $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, en presència del lligand.



Esquema 3. Mecanisme proposat per la reacció de substitució al·lílica.

El cicle catalític comença amb la coordinació del substrat olefínic sobre l'espècie de Pd(0) **226** (etapa I) per generar els complexos **227** i **227'**, que experimenten una addició oxidant (etapa II) que dóna lloc al complex al·lílic **228**, que pot experimentar el conegut mecanisme σ - σ - σ per donar el complex **228'**.

Aquests compostos catiónics acostumen a ser estables en absència de nucleòfils i per tant poden ser aïllats i caracteritzats totalment, com es troba descrit en múltiples exemples a la bibliografia.

Les espècies catióniques de Pd(II) del tipus **228** són molt actives enfront l'atac nucleofílic, ja que l'electrofilia de l'àtom de pal·ladi ha activat les posicions terminals del fragment al·lílic. Així doncs, el nucleòfil ataca a **228** (etapa **III**) en un dels àtoms de carboni terminals del grup al·lil (hi ha descrits exemples d'atac al carboni central⁴⁷) i genera els complexos olefínics de Pd(0) **229**, que tenen ja coordinat el producte de la substitució al·lílica. Finalment, una darrera etapa de descoordinació (etapa **IV**) forneix el producte **230** i regenera el catalitzador, **226**, a punt per recomençar el cicle catalític.

Si R i R' són diferents es forma, potencialment, una mescla de regiosòmers **230** i **230'**, cadascun dels quals està present en forma de dos enantiòmers. Usant lligands quirals adequats, es pot assolir una elevada regioselectivitat i estereoselectivitat envers un dels quatre possibles productes de tipus **230**.

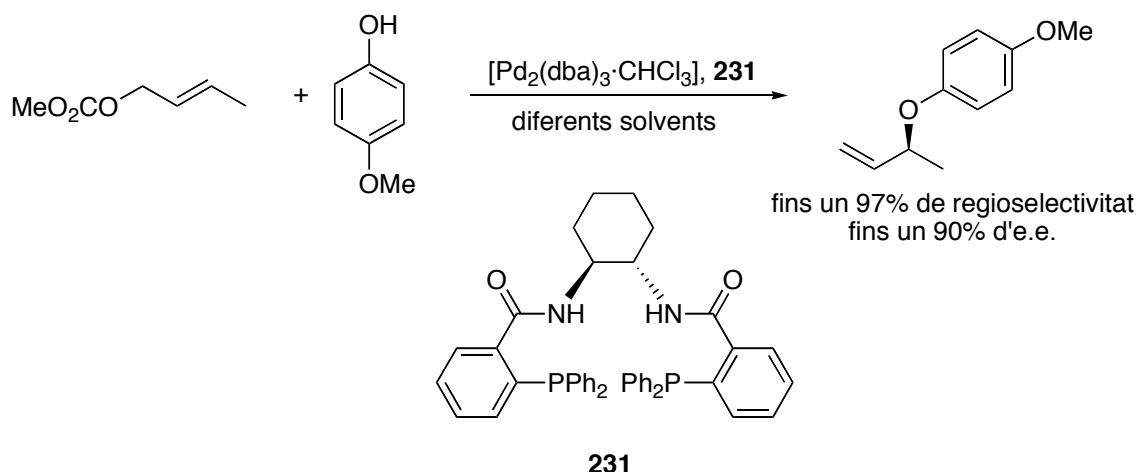
En l'estudi de l'origen de l'enantioselectivitat de la reacció s'han identificat, com a mínim, cinc possibles mecanismes d'enantiodiscriminació^{17,19,20} i a vegades àdhuc més d'un d'ells pot ésser operatiu al mateix temps, per exemple quan hom emplaça elements estereogènics en el nucleòfil i en el substrat de la substitució al·lílica.

En el cicle catalític de la reacció, cadascuna de les etapes constitueix una oportunitat d'enantioselectió, excepte l'etapa **IV** de descomplexació a la qual la configuració absoluta del producte ja està determinada.

Els cinc possibles mecanismes d'enantiodiscriminació es discuteixen breument tot seguit.

1.- Complexació enantiofacial. En l'etapa de complexació del substrat olefínic (etapa **I** de l'**Esquema 3**) pot passar que un dels complexos **227** formats s'addicioni oxidativament més ràpid que l'altre per donar un dels complexos **228**, de manera que l'atac nucleofílic en aquest diastereòmer sigui ràpid en front de l'equilibració mitjançant el procés σ - σ - σ . En aquest cas, la cara per la qual s'ha complexat el substrat determina, en darrer terme, l'estereoquímica de la reacció. Aquest mecanisme és idèntic al que té lloc en l'enantiodiscriminació en altres reaccions catalítiques, com ara la hidrogenació.

Encara que habitualment es considera que la complexació d'olefines al pal·ladi és ràpida i reversible, cal tenir en compte que l'estabilitat dels complexos de metalls d¹⁰-olefina varia 14 ordres de magnitud depenent dels efectes estèrics i electrònics de l'olefina que es coordina⁴⁸⁻⁵⁰. Aquest mecanisme d'enantiodiscriminació sembla ésser rar en la substitució al·lílica, segurament a causa del nombre de circumstàncies que cal que es donin simultàniament (substrat al·lílic proquiral, addició oxidant controlada cinèticament, atac nucleofílic més ràpid que no pas l'equilibració σ - σ - σ). Un exemple de substitució al·lílica en què l'enantioselectivitat es pot atribuir a la complexació enantiofacial fou donat per Trost²⁰ i està descrit a l'**Equació 3**.

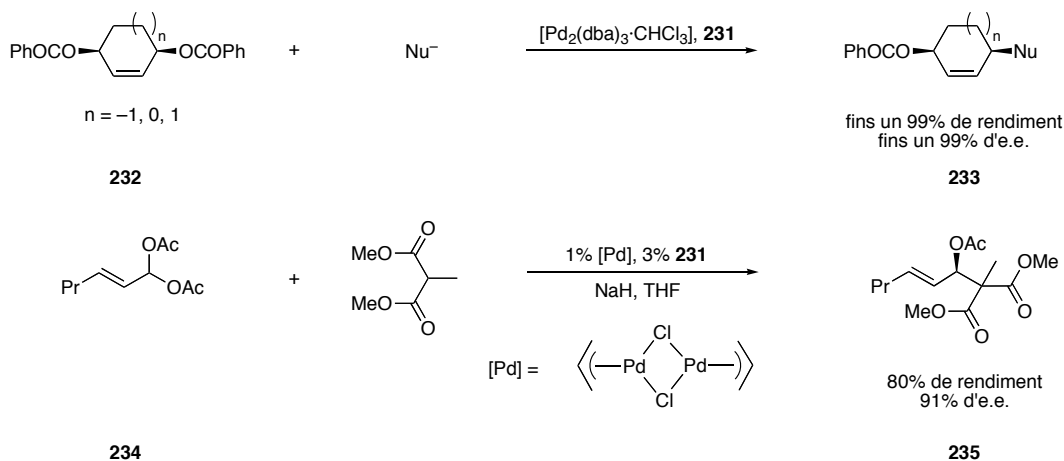


Equació 3. Substitució al·lílica asimètrica en la qual el pas enantiodeterminant és la coordinació de l'olefina.

2.- Addició oxidant enantioselectiva. Aquest mecanisme es basa en l'addició oxidant estereoselectiva (etapa **II** de l'**Esquema 3**) en el cas en què hi hagi dos grups sortint en el substrat olefínic.

Aquest mecanisme es dona quan hi ha dos grups sortint en un substrat olefínic *meso* o bé aquiral però substituït de forma geminal. Aquest mecanisme ha estat bastant explotat en síntesi orgànica, en un nombre important de síntesis totals, ja que la reacció sol produir-se amb gran enantioselectivitat i rendiment.

Trost ha identificat^{18,51} dos tipus de substrats olefínics que pertanyen a aquesta classe mecanística: els substrats cíclics *meso* en els quals hi ha dos grups sortint i els diacetats geminals. En l'**Esquema 4** es dona un exemple de cadascun dels dos substrats.



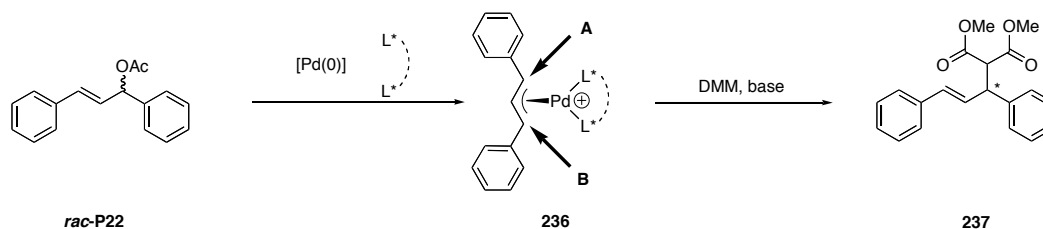
Esquema 4. Substitució al·lílica asimètrica en la qual el pas enantiodeterminant és l'addició oxidant de l'olefina.

Cal dir que el producte de substitució de les reaccions de l'**Esquema 4** és encara un èster al·lílic i per tant encara és capaç d'experimentar una segona substitució al·lílica, fet que ha

estat aprofitat en el compost **235** per efectuar una substitució de l'acetat per tosilamina amb una total estereoselectivitat.

3.- Atac selectiu als extrems enantiotòpics del grup al·lil. Quan el substrat olefínic és quiral però racèmic i, en coordinar-se i addicionar-se oxidativament al complex al·lílic forneix un fragment al·lílic *meso*, la diferenciació entre els extrems del grup al·lil (que en el complex al·lílic quiral han esdevingut diastereotòpics) és el mecanisme responsable de l'enantioselectivitat.

Aquest és un dels mecanismes més importants, ja que és el que es dona en l'alquilació al·lílica del 3-acetoxi-1,3-difenil-2-propè, *rac*-**P22**, que és el substrat acíclic model en la reacció de substitució al·lílica⁵²⁻⁵⁵. Aquest substrat és el que s'usa habitualment per provar nous lligands i nous sistemes catalítics. El nucleòfil sol ser el malonat de dimetil, el carbanió del qual es genera en presència d'una base. La reacció s'il·lustra a l'**Esquema 5**.

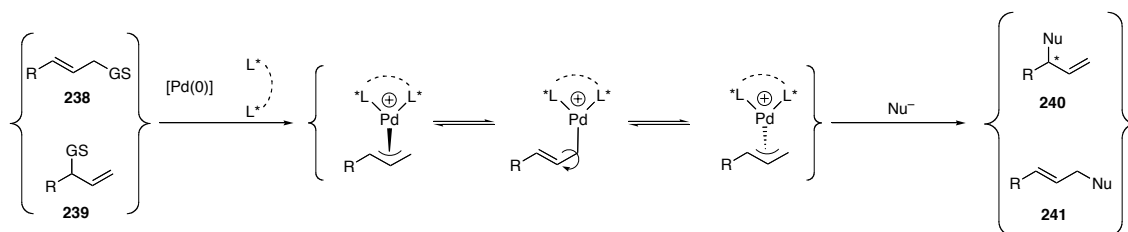


Esquema 5. Dissimetrització de l'acetat *rac*-**P22** amb el malonat de dimetil com a nucleòfil.

L'atac de la base conjugada del malonat de dimetil en el complex **236** pot dur-se a terme pel camí **A** o **B** i aquesta elecció determina la configuració absoluta del producte **237** que s'obté^{15,56-60}.

4.- Intercanvi enantioselectiu entre les cares del complex al·lílic. Quan la coordinació inicial de l'olefina és ràpida i reversible (etapa **I** de l'**Esquema 3**), es formen dos complexos de pal·ladi diastereomèrics (**228** i **228'** a l'**Esquema 3**). Aquests complexos diastereomèrics es poden intercanviar mitjançant el mecanisme σ - σ - σ i llavors en l'etapa posterior el més abundant o bé el més reactiu acaba donant el complex **229** i el producte **230**. Aquest procés és el que determina l'enantioselectió quan no ho fa ni el mecanisme **1** ni el mecanisme **2** i el substrat és asimètricament substituït als extrems del grup al·lil. Per tal que aquest mecanisme es doni, fa falta que l'equilibració entre els complexos **228** sigui més ràpida que llur captura nucleofílica. Cal puntualitzar que aquest mecanisme no només determina l'enantioselectivitat sinó també la regioselectivitat. El nivell d'enantioselectivitat que s'ateny en la reacció pot ésser avaluat a partir de l'abundància de cadascun dels complexos **228** si la seva reactivitat en front del nucleòfil és similar, o bé a partir de les velocitats de reacció d'aquests complexos en front el nucleòfil^{19,20}.

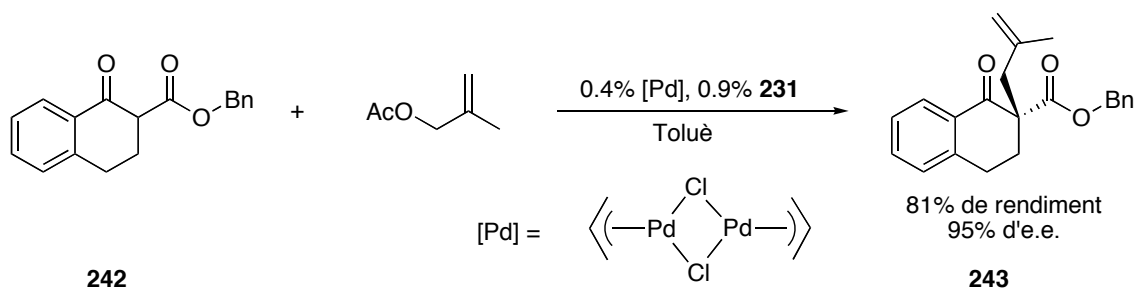
A l'**Esquema 6** es mostra el mecanisme d'intercanvi entre les dues cares del grup al·lil.



Esquema 6. Substitució al·lífica asimètrica en la qual hi ha un intercanvi entre les cares del complex al·lilic.

Aquest mecanisme és el que opera quan el substrat de la reacció de substitució al·lífica és l'acetat de cinamil, **220** (**Figura 21**).

5.- Diferenciació entre les cares proquirals del nucleòfil. Finalment, existeix un darrer mecanisme d'enantioselectió, que es dona quan l'element estereogènic es troba al nucleòfil i el complex al·lilic és aquiral. Sota aquestes condicions, el nucleòfil pot, potencialment, discriminar entre les cares proquirals del fragment al·lilic i atacar-ne preferencialment una (etapa **III** de l'**Esquema 3**). Un exemple d'alquilació al·lífica amb un nucleòfil quiral ve donat a l'**Equació 4**²⁰.



Equació 4. Exemple d'alquilació al·lífica utilitzant un nucleòfil quiral.

7. Antecedents bibliogràfics

7.1. Introducció

L'enorme quantitat d'articles que tracten sobre la reacció de substitució al·lílica catalítica apareguts en els darrers anys^{15,19,20,61} fa que sigui impossible donar una visió de conjunt, mínimament exhaustiva i alhora breu sobre els antecedents bibliogràfics d'aquesta reacció.

És per això que a la discussió dels antecedents bibliogràfics s'han fet algunes restriccions. En primer lloc, només es tracta la reacció d'alquilació al·lílica catalitzada per complexos de pal·ladi amb lligands fosforats. Només s'esmenten, breument, altres tipus de lligands. En segon lloc, es descriuen, majoritàriament, les reaccions de substitució en el substrat *rac*-**P22** i en **220** (**Figura 21**) amb alguna referència esporàdica a altres substrats. Cal dir, però, que la majoria d'articles tracten sobre el substrat *rac*-**P22**. Es fa especial èmfasi en els aspectes asimètrics de la reacció.

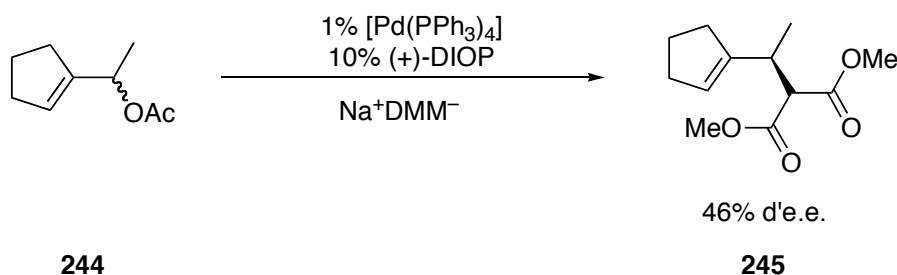
7.2. Primers antecedents

La primera referència a la reacció d'alquilació al·lílica aparegué el 1965 en un article de Tsuji i col·laboradors⁶². Aquests autors van descriure que un determinat nombre de nucleòfils era capaç de reaccionar amb el fragment al·lílic si aquest es trobava coordinat a un àtom de Pd. No va ser però fins a la dècada de 1970 que es va desenvolupar la variant catalítica de la reacció⁶³ i es va estudiar amb detall el mecanisme, principalment gràcies al treball del grup de Trost. Les reaccions de substitució al·lílica catalitzades per Pd s'anomenen també reaccions de Tsuji-Trost en reconeixement al treball pioner d'aquests autors.

El primer exemple de reacció de substitució al·lílica en la qual s'observà certa inducció asimètrica data de 1973 en un treball de Trost⁴⁶, però cal remarcar altra vegada que en aquest primer exemple la reacció és *estequiomètrica* i no pas catalítica.

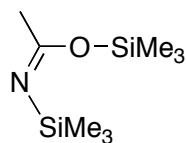
Aquestes primeres investigacions establiren els substrats que hom utilitza encara avui de manera sistemàtica per avaluar els nous lligands que van apareixent. Així com a model dels substrats al·lílics acíclics simètrics es va escollir el substrat *rac*-**P22** i pels cíclics l'acetat de ciclohexenil, **223** (**Figura 21**)⁴⁶. També es va començar a utilitzar sistemàticament el carbaníol derivat del malonat de dimetil com a nucleòfil.

El primer exemple de reacció d'alquilació al·lílica asimètrica catalítica no aparegué a la bibliografia fins el 1977, en un treball de Trost i Strege⁶⁴. Aquests autors van alquilar un derivat del ciclopentè usant Pd(0) i la difosfina DIOP (**Equació 5**).



Equació 5. Primer exemple d'alquilació al·lílica asimètrica catalítica.

Uns anys més tard, el 1985, Trost va publicar una comunicació en la qual va acabar de fixar les condicions experimentals que encara avui s'usen habitualment⁵². En concret, va començar a utilitzar la *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) en presència d'una quantitat catalítica d'acetat de potassi per generar, *in situ*, la base encarregada de desprotonar el malonat de dimetil. El principal avantatge de la base derivada de la BSA és que té una capacitat nucleofílica nul·la i per tant no competeix amb l'anió derivat del malonat de dimetil en la reacció. Darrerament però hom ha suggerit que aquesta base té un mecanisme d'acció més complicat del que es pensava⁶⁵. L'estructura de la BSA es mostra a la **Figura 22**.



246

Figura 22. Estructura de la BSA.

En la comunicació que s'ha esmentat, Trost va donar a conèixer un concepte que ha esdevingut molt important, el de "butxaca quirals". Aquest concepte es refereix a l'ús de lligands amb un *bite angle* gran, superior a 100 °, de manera que en el complex metàl·lic es crea una cavitat suficient per envoltar el fragment al·lílic, de forma que el substrat queda "immers" en un espai quirals. Més avall es donen exemples de lligands en els quals es creu que es dona aquest efecte.

Seguint aquests primers exemples, hom va emprendre un estudi sistemàtic de la reacció de substitució al·lílica asimètrica, que continua avui en dia. Aquest estudi es pot dividir en dos fronts. En un primer front, s'ha treballat molt per escatir els mecanismes d'enantioselectió que operen en la reacció per tal de dissenyar lligands més efectius. En un segon front, s'han dissenyat, sintetitzat i utilitzat centenars de lligands quirals per la reacció de substitució al·lílica asimètrica catalitzada per pal·ladi amb l'objectiu de descobrir quins esquelets són els millors per

a cada substrat. Cal dir que hi ha sistemes pels quals s'han aconseguit regioselectivitats i enantioselectivitats quasi completes.

7.3. *Lligands bidentats homodonadors*

El nom de lligands bidentats homodonadors es refereix a lligands bidentats els àtoms coordinants dels quals són idèntics. Dins dels lligands homodonadors hom pot distingir-ne dues subclasses. En primer lloc, hi ha els que tenen simetria C_2 i que per tant tenen els dos fragments coordinants equivalents i són veritablement homodonadors. La segona classe és aquella família de lligands que malgrat tenir els àtoms coordinants idèntics no posseeixen un eix de simetria i, per tant, tenen els fragments coordinants diferents.

Durant els primers anys d'estudi de la reacció d'alquilació al·lílica asimètrica catalitzada per complexos de pal·ladi, hom va utilitzar difosfines de tipus C_2 , que havien donat resultats excel·lents en la reacció d'hidrogenació asimètrica (*vid.* capítol II, § 2). Així doncs, es provaren les difosfines BINAP^{52,66}, DIOP⁶⁴, CHIRAPHOS⁵⁶ i DIPAMP⁵⁶ entre d'altres, però els resultats que s'obtingueren mostraren que aquests lligands tenen una aplicabilitat limitada en la substitució al·lílica, sobretot pel que fa a l'enantioselectivitat. Una de les raons que, *a posteriori*, s'ha esgrimit per justificar la poca enantioselectivitat d'aquests lligands ha estat la gran distància existent entre el nucleòfil i l'inductor asimètric, car s'ha de considerar que l'atac del nucleòfil al fragment al·lílic té lloc per la cara *exo* d'aquest grup i per tant aquest atac no pot ésser controlat efectivament pel lligand, que es troba a l'altra banda del metall¹⁹. Cal dir però que variant les condicions de reacció s'han pogut millorar els resultats obtinguts amb alguna d'aquestes fosfines, com la BINAP¹⁹.

Més recentment, però, s'han utilitzat altres lligands difosforats amb els quals s'han obtingut resultats més satisfactoris. Alguns dels lligands fosforats que s'han utilitzat es presenten a la **Figura 23**^{19,52,56,64,66-78}.

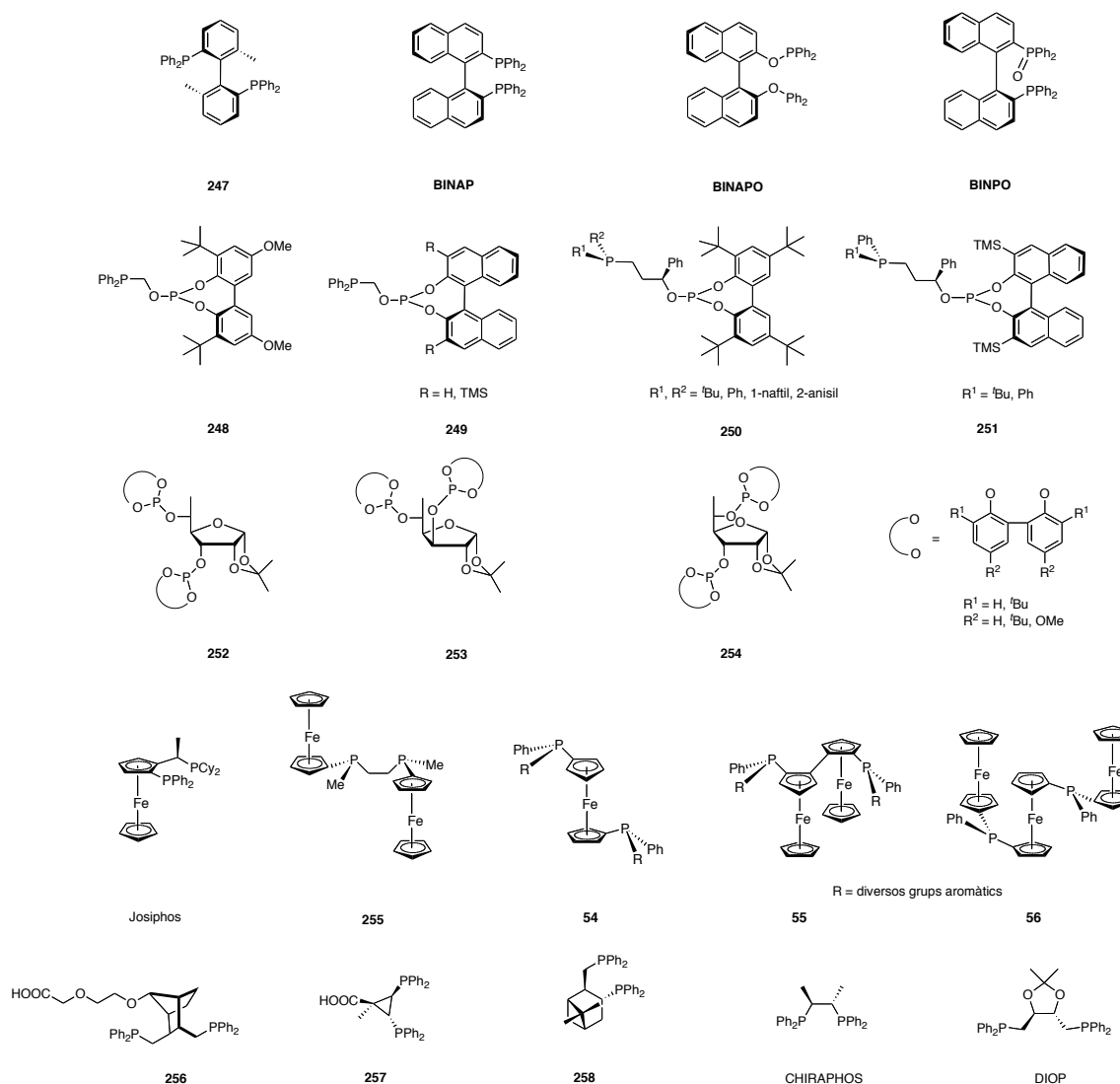


Figura 23. Alguns dels lligands difosforats descrits per la substitució al·lílica.

Amb la majoria de lligands de la figura s'han assolit rendiments i enantioselectivitats superiors al 90% en l'alquilació de **rac-P22**; habitualment, les condicions de reacció emprades són les de Trost (DMM, BSA i acetat de potassi). Addicionalment, algun dels lligands dona bons resultats amb altres substrats. Els lligands BINPO⁶⁸ i **252-254**⁷¹ han estat utilitzats en treballs previs del grup. Com es pot veure, hi ha descrit l'ús de lligands *P*-estereogènics, encara que són minoritaris.

Els lligands *N,N*-donadors també han estat usats amb èxit en la substitució al·lílica. Una de les famílies de lligands més estudiades ha estat la de les *bis*(oxazolines) derivades de l'àcid malònic introduïdes per Pfaltz^{79,80}. Aquests lligands (**259**) es mostren a la **Figura 24**. Els altres lligands de la figura són variacions que s'han preparat i utilitzat en treballs previs del grup⁸¹⁻⁸⁴.

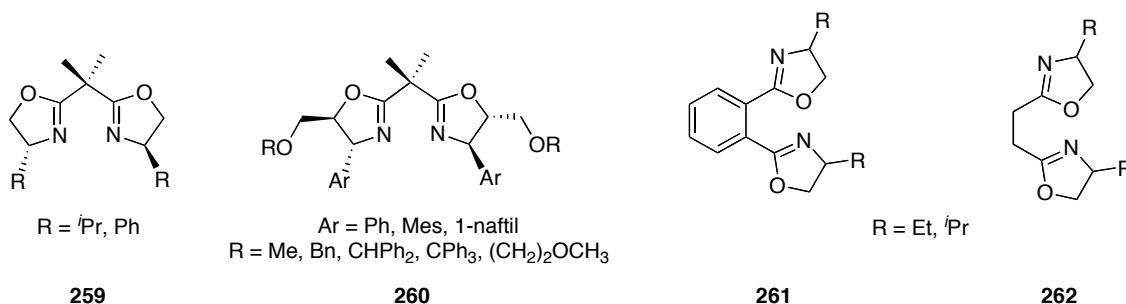


Figura 24. Alguns dels lligands de tipus *bis*(oxazolina) descrits a la bibliografia.

Amb aquest tipus de lligands s'han assolit enantioselectivitats superiors al 95% d'e.e. en l'alquilació al·lílica del substrat *rac*-**P22**.

Finalment, l'últim grup de lligands homodonadors és el format pels ditiòeters quirals i derivats, que són lligands bidentats *S,S* donadors. Aquests lligands han estat estudiats amb anterioritat al grup^{85,86}. Amb aquests tipus de lligands s'han assolit bones enantioselectivitats (> 80 % d'e.e.) en l'alquilació al·lílica de *rac*-**P22**. Alguns d'aquests lligands es mostren a la **Figura 25**.

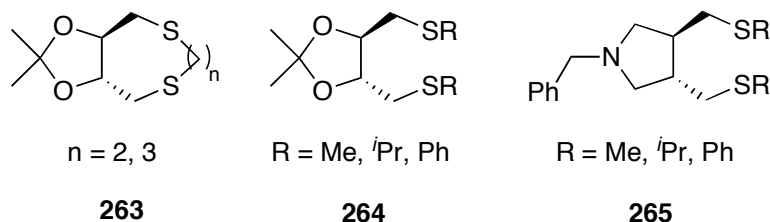


Figura 25. Alguns lligands disulfurats descrits per l'alquilació al·lílica.

Com a reflexió final sobre els lligands homodonadors, cal puntualitzar que aquells que són de tipus C_2 basen la seva acció enantiodiscriminant en arguments estèrics quan el substrat és *rac*-**P22**, per tal de discriminar entre els dos extrems del grup al·lílic, ja que la influència *trans* que provoquen a cada extrem del grup al·lílic és idèntica. Els lligands heterodonadors, en canvi, tenen un altre mecanisme de diferenciació entre els dos extrems del grup 1,3-difenilal·lílic coordinat.

7.4. Lligands bidentats heterodonadors

El nombre de lligands que s'han desenvolupat per la substitució al·lílica que incorporen dos àtoms donadors diferents (lligands heterodonadors) és encara molt més gran que el nombre de lligands homodonadors. En el cas d'un lligand heterodonador, els dos àtoms coordinants provoquen una influència *trans* diferent a l'àtom de pal·ladi, fet que al seu torn provoca una diferència d'electrofilia (electrodiferenciació) entre els dos carbonis terminals del fragment al·lílic coordinat. Quant més gran sigui la diferència d'electrofilia entre els dos àtoms de carboni, més afavorit estarà un d'ells per ésser atacat pel nucleòfil augmentant així la regioselectivitat (si el substrat és asimètric, com l'acetat de cinamil, **220**) i l'enantioselectivitat (com en el cas d'un substrat simètric com ara *rac*-**P22**).

D'entre els lligands heterodonadors, destaquen els P,N-donadors, que són els únics que es discutiran aquí. En aquest cas l'àtom de fòsfor provoca una influència *trans* molt superior a l'àtom de nitrogen i per tant fa que l'àtom de carboni *trans* a l'àtom de fòsfor del grup al·lílic coordinat sigui més electròfil que el de l'altre extrem i estigui afavorit per ser atacat pel nucleòfil.

D'entre els lligands P,N donadors sobresurt fosfino(oxazolines), desenvolupades per Helmchen⁸⁷⁻⁹⁰. Algunes d'elles es mostren a la **Figura 26**.

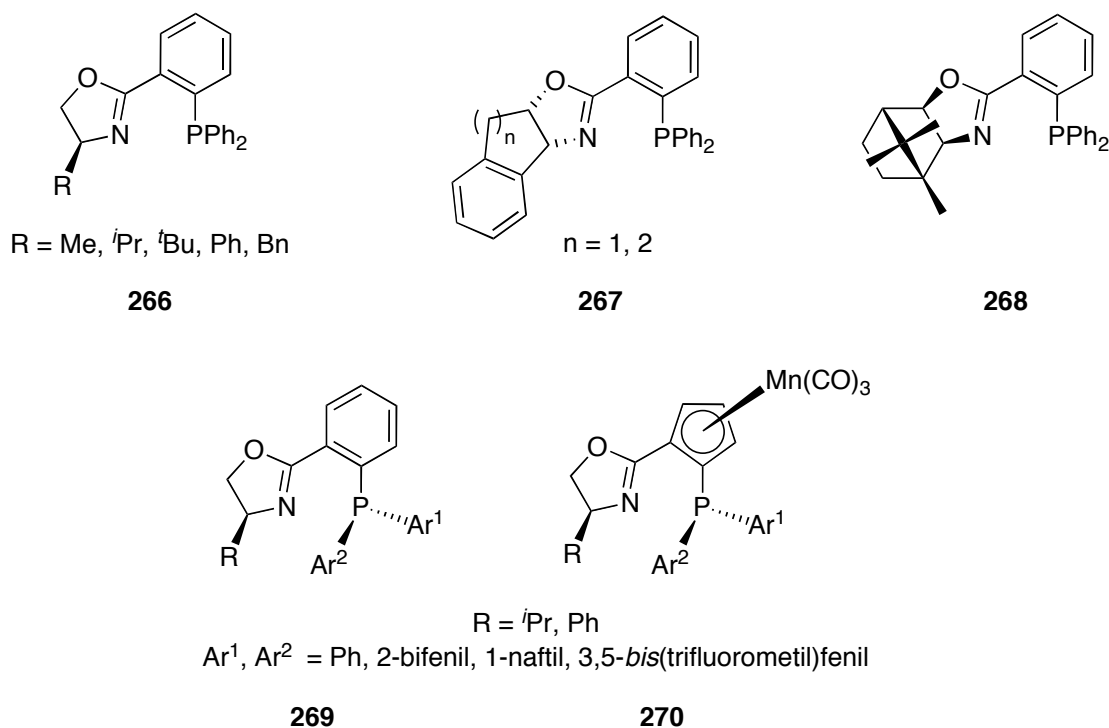


Figura 26. Fosfino(oxazolines) usades en la substitució al·lílica.

Amb aquest tipus de lligands (que s'anomenen habitualment PHOX) es van poder alquilar enantioselectivament substrats que no solen donar gaire bon resultat, com els substrats cíclics de 5, 6 i 7 baules (**223**, **224**, **Figura 21**)⁹¹ i substrats simètrics acíclics que contenen grups petits als extrems (com ara **221**, **Figura 21**)⁹². Aquest tipus de lligands també han estat útils per tal d'alquilar regioselectivament a la posició més substituïda l'acetat de cinamil (**220**, **Figura 21**)⁹⁰.

Esperonats per aquests bons resultats, molts grups han anat sintetitzant altres lligands P,N tot i incorporant diversos elements estereogènics i estudiant-ne llur interacció. Alguns d'aquests nous lligands es mostren a la **Figura 27**^{54,93-103}.

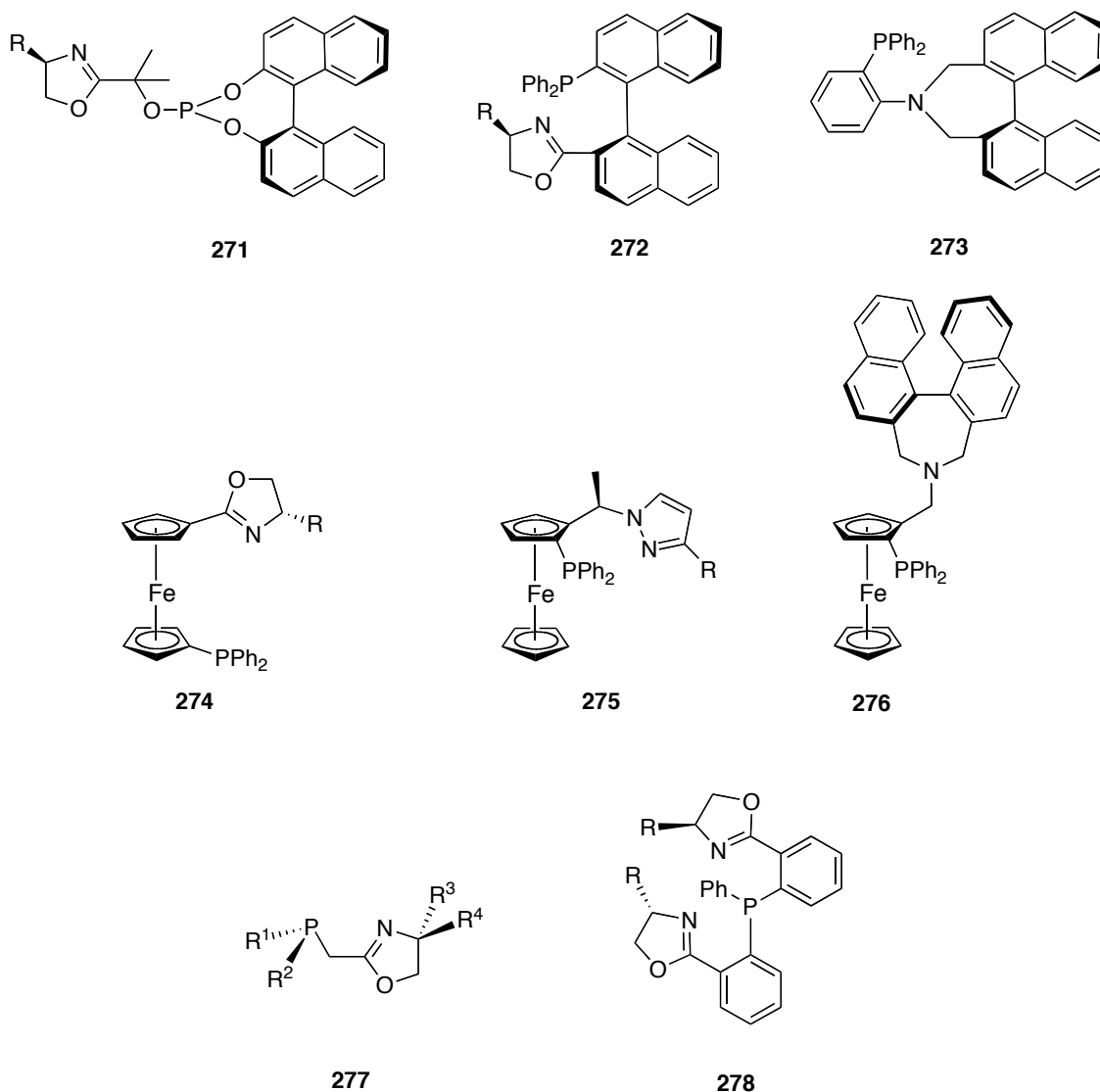


Figura 27. Lligands de tipus P,N preparats recentment.

Tots aquests lligands han donat resultats excel·lents en l'alquilació del substrat *rac*-**P22**, i molts d'ells són també útils en l'alquilació d'altres tipus de substrats. Els lligands **271**, **272** i **273**, per exemple, presenten estereogeneïtat axial i han donat resultats molt bons en l'alquilació de l'acetat de cinamil, amb una alta regioselectivitat envers el producte ramificat i

una elevada enantioselectivitat⁹⁴⁻⁹⁶. Altres tipus de lligands, com **274**, **275** i **276** incorporen el ferrocè i altres elements estereogènics⁹⁷⁻¹⁰⁰ mentre els lligands **277** i **278** presenten àtoms de carboni i de fòsfor estereogènics^{101,102}.

Finalment, cal esmentar també que a la bibliografia hom troba molts altres tipus de lligands bidentats heterodonadors de tipus P,S i N,S entre d'altres^{86,104,105}.

7.5. Lligands amb més de dos àtoms potencialment coordinants

Fent un repàs bibliogràfic, hom troba un altre gran grup de lligands que contenen més de dos àtoms potencialment coordinants, encara que aquests lligands actuen de forma bidentada quan es coordinen a l'àtom pal·ladi. En aquest apartat es comenten alguns d'aquests lligands, aquells que almenys contenen un àtom de fòsfor i àtoms de nitrogen. En concret s'analitzen aquells lligands amb el conjunt d'àtoms coordinants P₂N i P₂N₂ i PN₃.

Un primer grup de lligands d'aquest tipus són ferrocenildifosfines amb àtoms de nitrogen addicionals ja siguin amínics, imínics o oxazolínics. Alguns d'aquests lligands es mostren a la **Figura 28**^{93,106-109}.

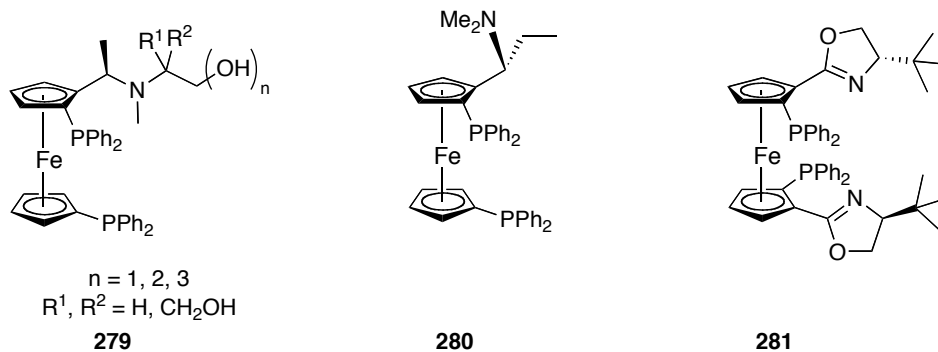


Figura 28. Ferrocenildifosfines amb àtoms de nitrogen addicionals.

En els lligands **279**, desenvolupats per Hayashi¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, es creu que les cadenes aminohidroxíliques són suficientment llargues per arribar a la cara *exo* del grup al·lil coordinat i interaccionar amb el nucleòfil (mitjançant l'enllaç d'hidrogen), dirigint-ne l'atac envers un dels dos extrems. Amb aquests lligands i fent la substitució nucleofílica amb benzilamina s'han assolit excessos del 97% amb el substrat *rac*-**P22**.

Analitzant la bibliografia, però, es troba que el conjunt de lligands que han donat millors resultats ha estat un conjunt de lligands formalment tetradentats, desenvolupats per Trost a partir de l'àcid difenilfosfinobenzoic i de la difenilfosfinoanilina^{19,20,93,110,111}. Aquests lligands es mostren a la **Figura 29**.

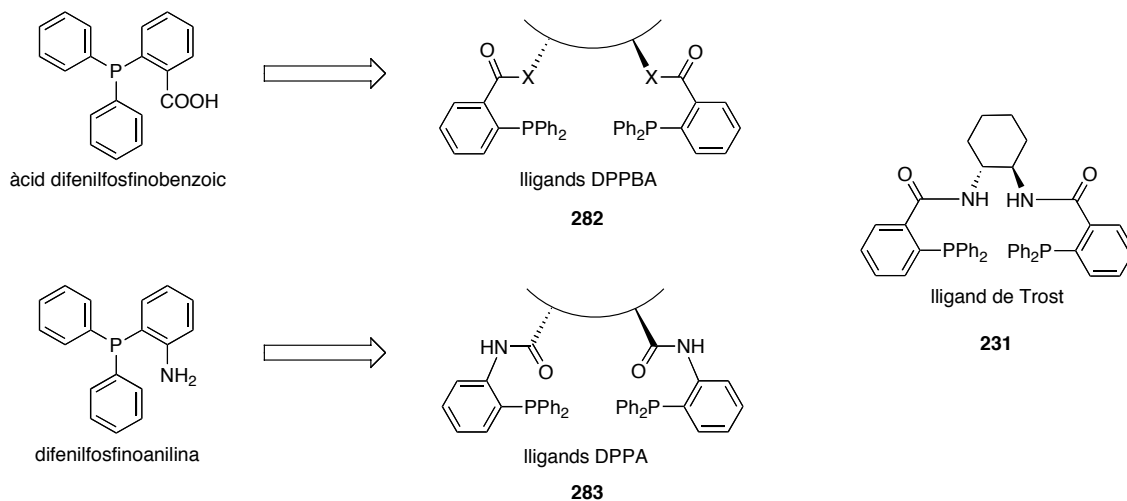


Figura 29. Lligands formalment tetradentats desenvolupats per Trost.

Hi ha un gran nombre de lligands d'aquest tipus descrits, amb diferents ponts entre els dos grup difenilfosfina. La síntesi és simple i es fa a partir de diamines o diols enantiomèricament purs, que són els que aporten la quiralitat al lligand. El lligand **231** rep el nom de lligand de Trost en reconeixement al seu descobridor i ja s'ha esmentat abans al discutir els mecanismes d'enantioselectió. Variant el pont hom pot modular el *bite angle* del lligand i afectar-ne considerablement el seu comportament catalític.

Amb aquest tipus de lligands, Trost va desenvolupar el seu concepte de "butxaca quiral" suava esmentat¹¹². Amb el lligand **231** es va aconseguir alquilar l'acetat d'1,3-dimetilal·lil (**221**, **Figura 21**) amb una elevada enantioselectivitat, 92% d'e.e. En canvi, el substrat model, el *rac*-**P22** no va donar resultats satisfactoris, cosa que indicà que tal com s'havia postulat, el catalitzador imposa restriccions estèriques al substrat¹¹³.

Altres lligands del tipus P_2N_2 amb àtoms de fòsfor estereogènics i fragments oxazolina han estat preparats i usats prèviament pel grup l'alquilació del substrat *rac*-**P22** amb resultats satisfactoris¹¹⁴. També hi ha descrita una tetrafosfina aquiral emprada en l'aminació al·fílica regioselectiva, on s'observa que el sistema és extraordinàriament actiu^{115,116}.

7.6. Lligands monodentats

Com en altres reaccions catalítiques, els lligands monodentats han estat tradicionalment poc emprats en front dels bidentats. No obstant això, en els darrers anys hi ha hagut un reviscolament de l'ús de lligands monodentats en les reaccions catalítiques i la reacció de substitució al·lílica no n'és una excepció. Així doncs, malgrat que encara romanen en minoria, s'han publicat resultats molt interessants usant aquest tipus de lligands. En tots els casos s'han usat lligands fosforats.

Els lligands monodentats que s'han emprat recentment en la reacció de substitució al·lílica es poden dividir en dos grups: fosfines monodentades i fosforamidits.

Pel que fa a les fosfines monodentades s'ha trobat que fosfines simples, com ara la triciclohexilfosfina presenta resultats interessants a l'alquilar l'acetat de cinamil (**220**, **Figura 21**), ja que proporciona l'isòmer ramificat, al contrari del que és habitual quan es duu a terme la reacció amb pal·ladi¹¹⁷.

Quant a la reacció asimètrica, s'han utilitzat, recentment, diverses monofosfines per ser aplicades a la reacció de substitució al·lílica, algunes de les quals es mostren a la **Figura 30**¹¹⁸⁻¹³².

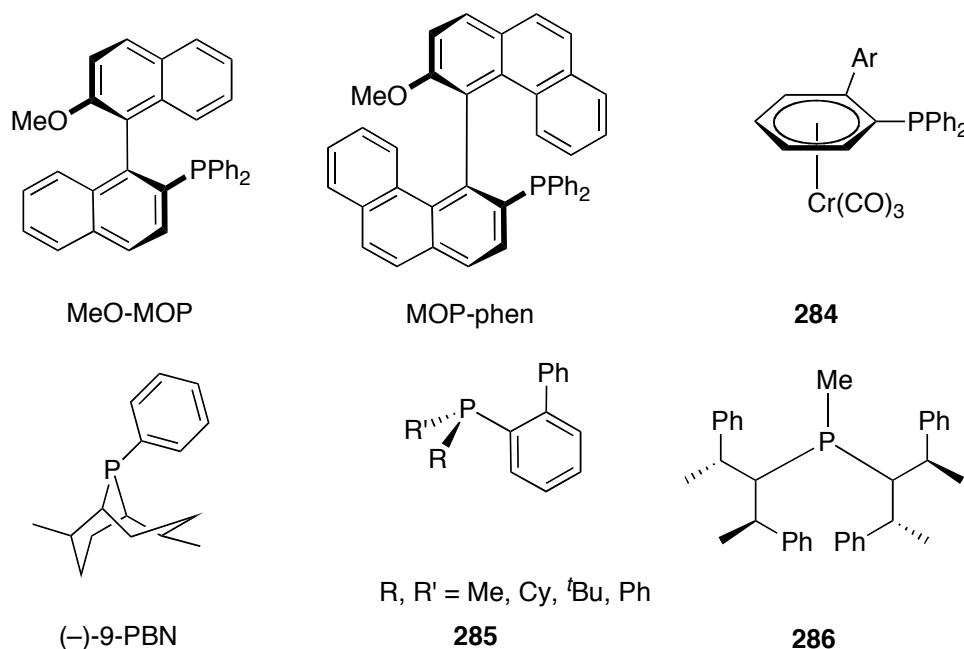


Figura 30. Fosfines monodentades que s'han utilitzat recentment en la substitució al·lílica.

Hayashi^{121,122} ha usat les fosfines de la família de la MOP en l'alquilació regioselectiva (afavorint el regioisòmer ramificat) i altament enantioselectiva de **220**¹¹⁸. Aquest control de la

regioselectivitat és complementari al que hom pot assolir mitjançant l'ús de lligands bidentats heterodonadors.

Hamada¹²⁵ ha utilitzat la fosfina impedida estèricament 9-BPN per reaccions de substitució al·lílica amb nucleòfils nitrogenats i oxigenats, sobre el substrat *rac*-**P22** amb bons resultats de rendiment i enantioselectivitat. Utilitzant el mateix substrat, Imamoto¹³² ha avaluat l'enantioselectivitat de l'alquilació al·lílica amb les fosfines de Horner *P*-estereogèniques **285**. Altres fosfines com **284** (amb un pla estereogènic)¹²⁴ i **286** (amb àtoms de carboni estereogènics ja que el fòsfor no és estereogènic, sinó quirotòpic)¹²³ també han donat bons resultats, pel que fa a activitat i enantioselectivitat, en l'alquilació al·lílica del substrat *rac*-**P22**.

Molt recentment, el grup de van Leeuwen ha usat alguns fosforamidits en la reacció de substitució al·lílica¹³³. L'estructura d'alguns d'ells es dona a la **Figura 31**.

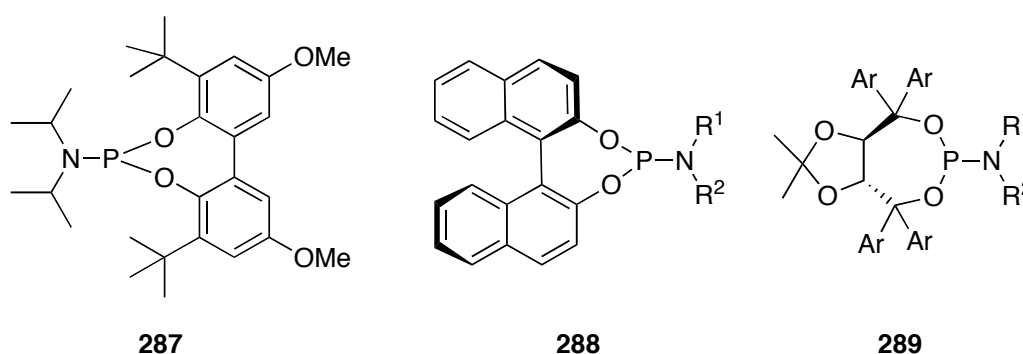


Figura 31. Fosforamidits que s'han usat recentment en la substitució al·lílica.

S'ha trobat que aquests lligands presenten característiques catalítiques marcadament diferents dels lligands bidentats que s'usen normalment, en especial pel que fa a la regioselectivitat. També s'han trobat excessos enantiomèrics considerablement elevats malgrat ser lligands monodentats.

Aquests resultats esperançadors pel que fa a l'ús de lligands monodentats fa que hom esperi que es continuï investigant en aquest camp per tal de descobrir el potencial complet d'aquests lligands en la reacció de substitució al·lílica.

8. Alquilació al·lílica catalitzada per complexos catiónics de Pd

8.1. Introducció

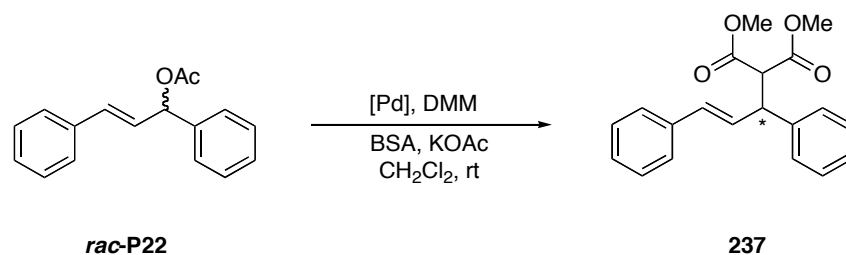
Com ja s'ha dit unes ratlles més amunt, els compostos *P*-estereogènics han estat encara poc explotats com a lligands en la reacció de substitució al·lílica catalitzada per complexos de Pd(II). És per això que es van utilitzar els complexos catiónics de Pd(II), discutits a la primera part d'aquest capítol, com a precatalitzadors en la reacció d'alquilació al·lílica. S'han usat les condicions habituals de Trost⁵², amb el carbaníon del malonat de dimetil com a nucleòfil. També s'han assajat alguns dels complexos neutres de pal·ladi discutits en el capítol III.

Pel que fa al substrat, s'han escollit dos substrats clàssics i ben documentats a la bibliografia (**Figura 21**). En primer lloc s'ha emprat el substrat model per als substrats simètrics, el *rac*-(*E*)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propè (acetat d'1,3-difenilal·lil), **rac-P22**. Amb aquest substrat s'han pogut avaluar l'activitat i l'enantioselectivitat de cada catalitzador. El segon substrat ha estat l'(*E*)-3-acetoxi-1-fenil-1-propè (acetat de cinamil), **220**. Amb aquest substrat s'ha pogut avaluar l'activitat i la regioselectivitat dels diferents catalitzadors.

En aquesta part del capítol es presenten i es discuteixen els resultats obtinguts en l'alquilació al·lílica d'aquests dos substrats.

8.2. Alquilació al·lílica de l'acetat d'1,3-difenilal·lil

Es començaren els assajos catalítics amb l'acetat d'1,3-difenilal·lil. Aquest substrat, com ja s'ha comentat en repetides ocasions, és el que hom empra com a model en la reacció de substitució al·lílica. El procés que té lloc es representa a l'**Equació 6**.



Equació 6. Alquilació del substrat **rac-P22**.

Abans d'esmentar els resultats obtinguts amb els complexos d'aquest capítol, es llistaran els resultats publicats per altres autors que han usat prèviament lligands *P*-estereogènics, alguns d'ells similars o iguals als que s'han preparat. Una selecció d'aquests lligands ve donada a la **Figura 32**. Cal remarcar que la majoria són bidentats.

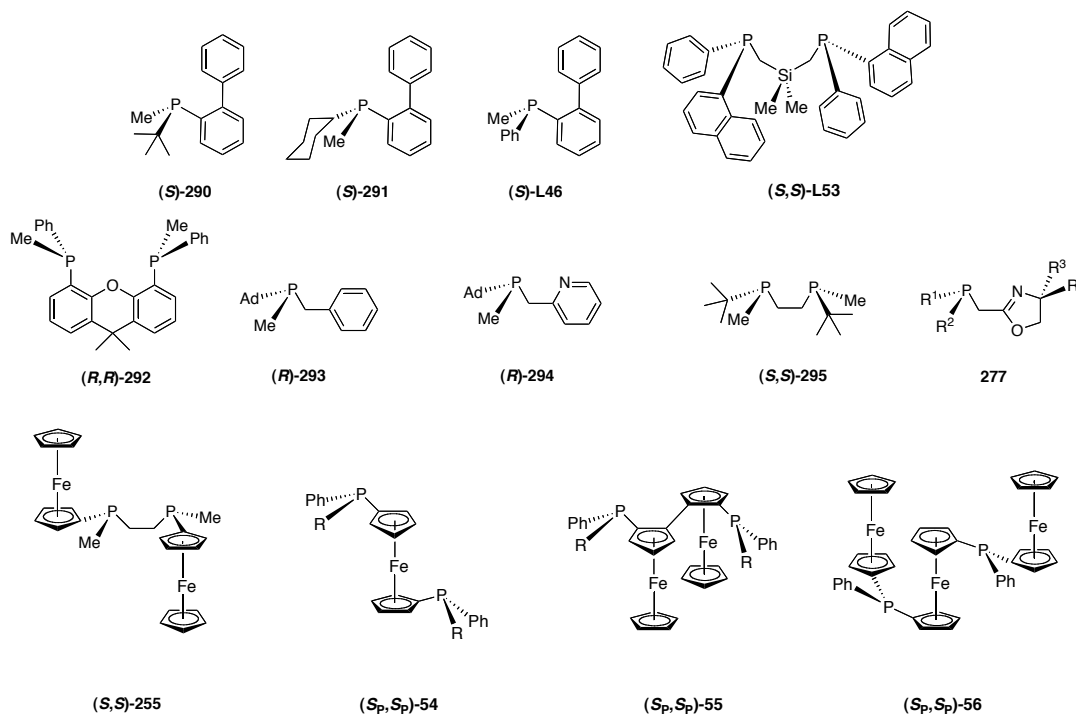


Figura 32. Lligands *P*-estereogènics utilitzats en alquilació al·lílica a la bibliografia.

Els lligands **290-291**, **L46**, **293-295**, **277** i **255** han estat desenvolupats i emprats per Imamoto^{73,101,132} mentre els lligands **54-56** han estat preparats i usats pel grup de van Leeuwen^{74,75}. Finalment, Mezzetti va preparar el lligand **L53**¹¹ mentre Hamada¹³⁴ féu el mateix per a **292**.

En la **Taula 11** es llisten els resultats descrits a l'utilitzar els lligands de la **Figura 32**.

| <i>Entrada</i> | <i>Lligand</i> | <i>t (h)</i> | <i>Conversió (%)</i> | <i>e.e. 237 (%)</i> |
|----------------|--|--------------|----------------------|---------------------|
| 1 | (S)- 290 | 15 | > 99 | 81 (-) ¹ |
| 2 | (S)- 291 | 105 | > 99 | 96 (-) ¹ |
| 3 | (S)- L46 | 17 | > 99 | 0 (-) |
| 4 | (S,S)- L53 | 4 | > 99 | 27 (R) |
| 5 | (R,R)- 292 | 6 | 96 | 85 (R) |
| 6 | (R)- 293 | 2.5 | 91 | 74 (R) |
| 7 | (R)- 294 | 0.1 | 93 | 44 (R) |
| 8 | (S,S)- 295 | 16 | 96 | 88 (S) |
| 9 | 277 | 16 | 99 | 96 (S) |
| 10 | (S,S)- 255 | 1 | 99 | 95 (S) |
| 11 | (R,R)- 54 | 2-48 | 82 | 77 (R) |
| 12 | (S _p ,S _p)- 55 | 2-48 | 87 | 88 (R) |
| 13 | (S _p ,S _p)- 56 | 2-48 | 84 | 81 (R) |

Les dades de la taula corresponen a la reacció de l'**Equació 6**, encara que les condicions de reacció varien d'una entrada a l'altra. S'han escollit les que donen millor resultat per a cada lligand. En el cas en què l'estructura del lligand en representa més d'un (entrades 9, 11-13), les dades de la taula corresponen al que ofereix millors resultats.

¹: No està descrit a la bibliografia.

Taula 11. Resultats obtinguts de la bibliografia amb els lligands de la **Figura 32**.

Com es pot veure a la taula, alguns dels lligands utilitzats són excel·lents pel que fa a l'activitat i selectivitat obtingudes. Cal destacar també que lligands monodentats i relativament simples, com **291**, poden proporcionar també resultats excel·lents, com es mostra a l'entrada 2 de la taula.

Els resultats obtinguts amb els complexos catiónics descrits a la primera part del capítol es recullen a la **Taula 12**.

| <i>Entrada</i> | <i>Complex</i> | <i>t (h)</i> | <i>Conversió (%)¹</i> | <i>e.e. 237 (%)²</i> |
|----------------|----------------|--------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 1 | C14 | 1 | > 99.0 | 28 (<i>R</i>) |
| 2 | C15 | 1 | 92.6 | 45 (<i>S</i>) |
| 3 | C16 | 1 | > 99.0 | 68 (<i>R</i>) |
| 4 | C17 | 1 | 89.5 | 8 (<i>R</i>) |
| 5 | C18 | 1 | 87.5 | 14 (<i>S</i>) |
| 6 | C19 | 1 | > 99.0 | 74 (<i>S</i>) |
| 7 | C6 | 1 | < 2.0 | – (–) |
| 8 | C6 | 24 | > 99.0 | 60 (<i>S</i>) |
| 9 | C20 | 1 | 2.0 | – (–) |
| 10 | C20 | 24 | > 99.0 | 5 (<i>S</i>) ³ |
| 11 | C21 | 1 | 4.1 | – (–) |
| 12 | C21 | 24 | > 99.0 | 8 (<i>R</i>) |
| 13 | C22 | 1 | 12.3 | 42 (<i>R</i>) |
| 14 | C22 | 24 | > 99.0 | 60 (<i>R</i>) |

Resultats obtinguts a partir de dos duplicats com a mínim. Condicions de reacció: es mesclaren, en l'ordre indicat: 0.02 mmol de complex (2%), 1 mmol de **rac-P22** (252 mg), 3 mmol BSA (610 mg) i una quantitat catalítica de KOAc en 4 ml de CH₂Cl₂. Es tancà l'*schlenk*, es protegí de la llum i es deixà agitant el temps indicat. La hidròlisi es féu extraient amb 10 ml de dietilèter i 10 ml de NH₄Cl al 10% en aigua.

¹: Determinat per HPLC.

²: Determinat per HPLC, la configuració absoluta de l'enantiòmer majoritari es deduí per ordre d'elució.

³: El baix excés enantiomèric fa que la configuració absoluta de l'enantiòmer majoritari sigui incerta.

Taula 12. Resultats obtinguts en l'alquilació al·lílica de **rac-P22**.

La taula presenta les dades per a quatre tipus de complexos. Les entrades 1-6 corresponen als resultats obtinguts amb els complexos catiónics de tipus **I**, o sigui, aquells que estan formats per dues monofosfines. Les entrades 7-8 corresponen al clorocomplex neutre **C6** (capítol **III**), amb el fosfinit que també conté **C19**. Les entrades 9-12 corresponen als complexos catiónics de tipus **II**, amb difosfines amb pont etil. Finalment les entrades 13-14 corresponen al complex de tipus **III C22**.

Respecte a l'activitat, un primer comentari general és que tots els sistemes estudiats condueixen a conversions totals a temps suficientment llargs. De totes maneres, queda palès que els complexos catiónics de tipus **I** són considerablement més actius que els altres, ja que la reacció és pràcticament completa en una hora. Pel que fa a la selectivitat, alguns lligands donen lloc a excessos moderats o bons (entrades 3, 6, 8 i 14) mentre d'altres gairebé no produeixen inducció asimètrica (entrades 4, 10 i 12). A continuació es desenvolupa la discussió per a cada tipus de sistema catalític.

Els complexos catiónics de tipus **I** són molt actius, arribant a conversió gairebé completa en una hora en tots els casos. Les selectivitats observades varien molt, però presenten

tendències clares i algunes peculiaritats interessants. En primer lloc si es comparen les diferents fosfines (descartant el complex **C19** que conté un fosfinit, entrada 6) queda clar que el sistema més selectiu és aquell amb la fosfina que conté el fragment 9-fenantril (entrada 3) i els sistemes menys selectius són aquells amb les fosfines que contenen el fragment 2-bifenil (entrades 4 i 5). També s'observa que a l'augmentar l'impediment estèric de la fosfina, quan es passa de metil a isopropil, augmenta també la selectivitat i al mateix temps hi ha un canvi en la configuració absoluta de l'enantiòmer majoritari de **237** que s'obté (cf. entrada 1 vs. 2, entrada 4 vs. 5). El millor resultat però s'obté amb el complex **C19** (entrada 6), que conté un fosfinit amb el fragment 2-bifenil. En aquest cas la configuració absoluta del producte majoritari, com era d'esperar, és inversa a l'obtinguda amb les metilfosfines (entrades 1, 3 i 4).

El resultat –gairebé racèmic– obtingut amb el complex **C17** (entrada 4) concorda amb el trobat per Imamoto (**Taula 11**, entrada 3)¹³² i contrasta amb la bona enantioselectivitat obtinguda pel mateix autor emprant altres lligands similars (**Taula 11**, entrades 1 i 2).

El bon resultat obtingut amb el complex **C19** féu que es provés de dur a terme la reacció amb el complex neutre **C6** (capítol III, § 2). Es va trobar que la reacció era considerablement més lenta, però passat un dia la conversió era total. Aquest fet és comprensible si es té en compte que l'anió del malonat de dimetil ha d'atacar un complex neutre en comptes d'un complex catiónic. La inducció asimètrica també fou considerablement més baixa, d'un 60% e.e. (cf. entrada 8 vs. 6), però en el mateix sentit que **C19**. Aquests fet es pot explicar tenint en compte que el complex **C19** conté dos lligands quirals mentre el **C6** només un, per tant hom espera que el primer pugui controlar de forma més eficaç la forma en què s'aproxima el nucleòfil i per tant augmentar l'enantioselectivitat.

El següent grup de sistemes és aquell format per complexos de tipus **II** (entrades 9-12), que formen un cicle de 5 baules. Aquests sistemes són considerablement menys actius que els de tipus **I**, encara que passat un dia presenten conversió total. La inducció asimètrica que es troba és gairebé nul·la. Aquest fet concorda amb el resultat obtingut per Bosnich amb la difosfina DIPAMP, amb la qual va obtenir el producte **237** com a racèmic⁵⁶.

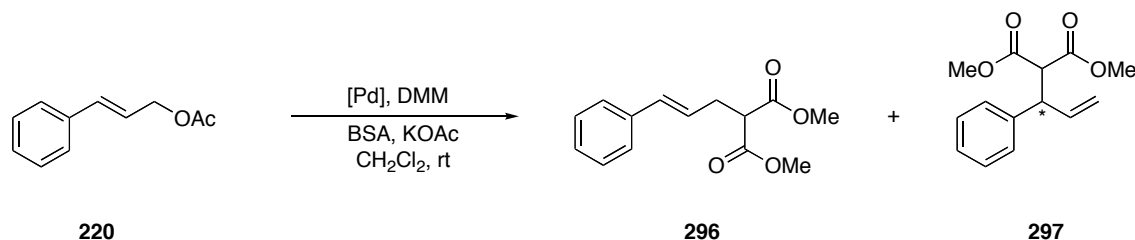
Finalment, resta discutir el sistema basat en el complex **C22**, que és de tipus **III** (entrades 13 i 14) i forma un cicle de sis baules. Aquest sistema presenta una activitat intermèdia entre els sistemes de tipus **I** i els de tipus **II**. Pel que fa a la selectivitat, és incomparablement més bona que l'obtinguda amb els complexos de tipus **II**, encara que no arriba a ser tant bona com aquella obtinguda emprant alguns dels complexos de tipus **I** (entrades 3 i 6). Es poden comparar els resultats obtinguts amb el sistema **C22** amb aquells obtinguts per Mezzetti amb el lligand (*S,S*)-**L53** (que de fet seria equivalent a usar el sistema **219**)¹¹, llistats a l'entrada 4 de la **Taula 11**. Com es pot veure, en aquest darrer sistema la inducció asimètrica és considerablement inferior, encara que el sentit de la inducció és el mateix que l'obtingut amb **C22**. Es dedueix doncs que tal com passava en els complexos de tipus **I** (i de forma molt lleu en els de tipus **II**) el fet de canviar, en la fosfina, el grup 1-naftil pel grup 9-fenantril té un efecte molt beneficiós en l'enantioselectivitat. L'increment de la inducció asimètrica que s'ha observat a l'augmentar el pont entre els dos àtoms de fòsfor està d'acord

amb una observació de Trost^{52,135}, encara que en aquest cas les difosfines no eren *P*-estereogèniques.

Els resultats obtinguts en aquesta secció engruixeixen els pocs assajos que hi ha publicats fins ara sobre l'ús de fosfines *P*-estereogèniques en la reacció d'alquilació al·lílica. També demostren altra vegada que sistemes relativament simples, com **C19**, poden proporcionar bones activitats i selectivitats en la reacció de substitució al·lílica sobre el substrat **rac-P22**. Una darrera conclusió és que es pot extreure és que els resultats obtinguts amb complexos amb dues monofosfines o bé amb una difosfina equivalent són molt diferents i de complexa justificació.

8.3. Alquilació al·lílica de l'acetat de cinamil

Els experiments catalítics es van repetir amb l'acetat de cinamil, **220**, un substrat asimètricament substituït que permet l'estudi de la regioselectivitat de la reacció. La reacció d'alquilació al·lílica sobre l'acetat de cinamil pot proporcionar dos regioisòmers, tal i com es representa a l'Equació 7.



Equació 7. Alquilació del substrat **220**.

El compost **296** –que se sol formar únicament tal i com està representat, en la forma *E*– és el que es coneix habitualment com a *lineal* mentre el compost **297** s'anomena *ramificat*. En aquest darrer compost s'origina un centre estereogènic, per la qual cosa la reacció permet avaluar la regioselectivitat però també l'enantioselectivitat de la reacció. Habitualment, sol ser més difícil obtenir una bona regioselectivitat envers la formació del compost **297**, que habitualment és el compost desitjat. És per això que en els darrers anys hi ha hagut un gran esforç investigador per trobar catalitzadors que forneixin regioselectivament el producte **297**. En la reacció catalitzada per pal·ladi, però, sol predominar el producte lineal i només en alguns casos especials predomina el ramificat, com per exemple quan s'usen lligands fosforats monodentats molt voluminosos (§ 7.6) o bé certs tipus de lligands heterodonadors P,N (§ 7.4). En alguns d'aquests darrers casos s'han obtingut a més bons excessos enantiomèrics del producte **297**. Les úniques aplicacions de lligands quirals *P*-estereogènics en la reacció de substitució al·lílica del substrat **220** corresponen a l'ús de lligands del tipus fosfinooxazolina, com ara **269** i **270** de la Figura 26.

Una manera alternativa de resoldre el problema de la regioselectivitat és l'ús de complexos d'altres metalls de transició com ara el Fe, Ir, Mo, W i Pt (§ 5). Aquests sistemes catalítics estan esbiaixats envers l'isòmer ramificat, car el mecanisme de la reacció de substitució al·lílica és diferent que en el cas del Pd.

Els resultats obtinguts per als complexos de Pd(II) catiónics descrits a la primera part del capítol i alguns neutres del capítol III es recullen a la **Taula 13**.

| <i>Entrada</i> | <i>Complex</i> | <i>t (min)</i> | <i>Conversió (%)¹</i> | <i>297:296²</i> |
|----------------|-------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------------------|
| 1 | C14 | 10 | 6.2 | — ⁴ |
| 2 | C14 | 20 | > 99.0 | 1:15 |
| 3 | C15 | 60 | > 99.0 | 1:>20 |
| 4 | C16 | 60 | > 99.0 | 1:16 |
| 5 | C17 | 60 | > 99.0 | 1:15 |
| 6 | C19 | 60 | > 99.0 | 1:>20 |
| 7 ³ | C1 + AgBF ₄ | 30 | 37.2 | 1:17 |
| 8 ³ | C1 + AgBF ₄ | 60 | > 99.0 | 1:16 |
| 9 | C1 | 30 | 4.0 | — ⁴ |
| 10 | C1 | 45 | > 99.0 | 1:18 |
| 11 | C2 | 60 | > 99.0 | 1:>20 |
| 12 | C5 | 60 | < 2.0 | — ⁴ |
| 13 | C5 | 150 | 10.0 | — ⁴ |
| 14 | C20 | 60 | 86.2 | 1:9 |
| 15 | C21 | 60 | > 99.0 | 1:8 |
| 16 | C22 | 60 | 85.1 | 1:13 |

Resultats obtinguts a partir de dos duplicats com a mínim. Condicions de reacció: es mesclaren, en l'ordre indicat: 0.02 mmol de complex (2%), 1 mmol de **220** (176 mg), 3 mmol BSA (610 mg) i una quantitat catalítica de KOAc en 4 ml de CH₂Cl₂. Es tancà l'*schlenk*, es protegí de la llum i es deixà agitant el temps indicat. La hidròlisi es féu extraient amb 10 ml de dietilèter i 10 ml de NH₄Cl al 10% en aigua.

¹: Determinat per GC

²: Proporció entre isòmer ramificat (**297**):isòmer lineal (**296**) calculada mitjançant GC.

³: Reacció duta a terme amb el complex catiónic derivat del neutre **C1** mitjançant l'extracció del clorur en presència de **220** per estabilitzar i posterior filtració de l'AgCl.

⁴: La baixa conversió envers l'isòmer ramificat (**297**) fa que no se'n pugui avaluar la proporció de forma fiable.

Taula 13. Resultats obtinguts en l'alquilació al·lílica de **220**.

Tal i com s'ha fet en l'apartat anterior, la taula s'ha dividit en quatre parts basant-se en els quatre tipus diferents de complexos que s'han emprat com a precatalitzadors. Així doncs, les entrades 1-6 corresponen als resultats obtinguts amb els complexos catiónics de tipus **I**, o sigui, aquells que estan formats per dos lligands fosforats monodentats. Les entrades 7-13 corresponen als clorocomplexos neutres **C1**, **C2** i **C5** (capítol III), amb diferents fosfines. A les entrades 7 i 8 s'ha assajat el sistema format pel complex catiónic derivat de **C1** després d'extreure'n el clorur mitjançant sal d'argent. Les entrades 14 i 15 corresponen als complexos catiónics de tipus **II**, amb difosfines amb pont etil i finalment l'entrada 16 correspon al complex de tipus **III** **C22**.

Es pot fer un comentari general sobre l'activitat i sobre la regioselectivitat dels diferents tipus de complexos. Pel que fa a l'activitat, es troba que gairebé tots els complexos són molt actius ja que arriben a conversió total en una hora o menys en la gran majoria de casos. Només el complex neutre **C5** és molt lent i necessita més de dues hores per arribar a una

conversió apreciable. Els complexos de tipus **II** i **III** són també bastant actius, encara que menys que els de tipus **I**, fet que contrasta amb els assajos amb el substrat *rac*-**P22** (**Taula 12**), però que és lògic si es té en compte que el substrat **220** és considerablement menys impedit que el *rac*-**P22**.

Quant a regioselectivitat, tots els sistemes mostren una preferència clara per l'isòmer lineal, **296**, encara que hi ha notables diferències entre el grup format pels complexos de tipus **I** i els neutres i els sistemes de tipus **II**, que són els que més afavoreixen, *relativament*, l'isòmer ramificat **297**. A partir d'aquí es comenten els resultats concrets obtinguts per a cada tipus de complex.

Els complexos de tipus **I** són tots molt actius ja que la reacció és completa al cap d'una hora (entrades 2-6). És per això que es va fer un estudi més acurat pel cas del complex **C14** i es va trobar que la reacció gairebé no havia començat als 10 minuts (entrada 1) però en canvi ja s'havia acabat als 20 minuts (entrada 2). Aquest fet també es feia palès a l'observar l'aspecte de la mescla de reacció, ja que virava des d'un color groc molt pàl·lid fins a un color groc intens o ataronjat d'una forma molt ràpida. Aquests fets suggereixen l'existència d'un temps d'inducció, possiblement lligat a la formació del veritable catalitzador (**226**, **Esquema 3**), i un cop format la reacció transcorre llavors a gran velocitat. De totes maneres, no s'han fet estudis addicionals per confirmar o desmentir l'existència d'aquest temps d'inducció. Pel que fa a la regioselectivitat, tots els sistemes són molt regioselectius envers l'isòmer lineal, però els que en són més són **C15** (amb una isopropilfosfina, entrada 3) i **C19** (amb un fosfinit, entrada 6). És comprensible que el sistema **C15** sigui més regioselectiu que el **C14**, ja que en el primer cas la fosfina és més voluminosa i per tant és lògic que condueixi a l'isòmer lineal més preferentment. Pel que fa a **C19**, és possible que raons electròniques facin que també sigui molt regioselectiu envers l'isòmer lineal.

Els sistemes formats per complexos neutres condueixen a resultats similars als catiónics pel que fa a la regioselectivitat (cf. entrades 8 i 10 *vs.* entrada 2; entrada 11 *vs.* entrada 3), s'activi o no el complex amb AgBF₄. Aquesta activació però sí que afecta a l'activitat del complexos de forma previsible, ja que els complexos catiónics originats són catalitzadors més actius (cf. entrada 7 *vs.* 9). De totes maneres, al cap d'una hora tots dos tipus de sistemes arriben a conversions totals (entrades 8, 10 i 11), excepte el sistema format pel complex **C5**, que és remarcablement lent (entrades 12 i 13), segurament a causa de l'impediment estèric de la fosfina PPh(2-bifenil)(ⁱPr).

El grup de precursors de tipus **II**, amb les difosfines amb un pont de dues baules (entrades 14 i 15), són els que forneixen, *relativament*, una major quantitat de l'isòmer ramificat, fins a una relació 1:8 entre l'isòmer ramificat i el lineal (entrada 15).

Finalment el precursor de tipus **III** **C22**, amb un pont de tres baules, és més selectiu envers l'isòmer lineal que els precursors de tipus **II**, però menys que els de tipus **I**.

Els darrers resultats comentats per a les difosfines estan d'acord amb els treballs d'Åkermark¹³⁶⁻¹³⁹ i van Leeuwen¹⁴⁰, que van investigar l'efecte del *bite angle* en la regioselectivitat de la reacció d'alquilació al·lílica de l'acetat de 2-hexenil amb el DMM catalitzada per Pd. Åkermark va emprar lligands 1,10-fenantrolina substituïts mentre van Leeuwen va fer un estudi sistemàtic de l'efecte del *bite angle* de diferents difosfines, amb angles compresos entre 85° i 111°. Els dos autors van concloure que a mesura que augmentava el *bite angle*, el precursor es feia més regioselectiu envers l'isòmer lineal. Aquest efecte també s'ha observat a les dades de la taula, com es desprèn de la confrontació de l'entrada 18 amb l'entrada 19.

En resum, com era d'esperar, la reacció d'alquilació al·lílica de l'acetat de cinamil forneix majoritàriament l'isòmer lineal **296**, encara que hi ha diferències relatives en les proporcions **296:297** que estan d'acord amb la bibliografia prèvia. Cal dir, finalment, que la baixa proporció d'isòmer ramificat **297** que s'ha obtingut ha fet que no s'hagi pogut analitzar-ne la puresa òptica.

9. Bibliografia

- (1) Tsuji, J. In *Palladium Reagents and Catalysts*; Wiley: New York, 1995, p 290.
- (2) Baltzer, N.; Macko, L.; Schaffner, S.; Zehnder, M. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 803-812.
- (3) Lupin, M. S.; Powell, J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc.* **1966**, 1410-1411.
- (4) Cotton, F. A.; Faller, J. W.; Musco, A. *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 179-182.
- (5) Adams, D. M.; Squire, A. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 1808-1813.
- (6) Andrews, D. C.; Davidson, G. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *55*, 383-393.
- (7) Fritz, H. P. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1217-1224.
- (8) Yoshikuni, T.; Bailar, J. C. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 2129-2133.
- (9) Jugé, S.; Stephan, M.; Laffitte, J. A.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357-6360.
- (10) Stoop, R. M.; Bauer, C.; Setz, P.; Wörle, M.; Wong, T. Y. H.; Mezzetti, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 5691-5700.
- (11) Stoop, R. M.; Mezzetti, A. *Organometallics* **1998**, *17*, 668-675.
- (12) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley and Sons, Inc.: New York, 1994.
- (13) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.
- (14) Kolb, H. C.; van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- (15) Frost, C. G.; Howarth, J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089-1122.
- (16) Godleski, S. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Semmelhack, M. F., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 4, p 585.
- (17) Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257-276.
- (18) Trost, B. M.; Lee, C. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000, p 593.
- (19) Trost, B. M.; van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
- (20) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.
- (21) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; Vol. 8, p 799.
- (22) Brown, J. M.; McIntyre, J. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1985**, 961-970.
- (23) Consiglio, G.; Indolese, A. F. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *417*, C36-C40.
- (24) Morken, J. P.; Didiuk, M. T.; Hoveyda, A. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3613-3616.

- (25) Kondo, T.; Ono, H.; Satake, N.; Mitsudo, T.; Watanabe, Y. *Organometallics* **1995**, *14*, 1945-1953.
- (26) Zhang, S.; Mitsudo, T.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 197-207.
- (27) Evans, P. A.; Nelson, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581-5582.
- (28) Evans, P. A.; Nelson, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1725-1728.
- (29) Hayashi, T.; Okada, A.; Suzuka, T.; Kawatsura, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1713-1715.
- (30) Takeuchi, K.; Kashio, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 263-265.
- (31) Takeuchi, R.; Kashio, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8647-8655.
- (32) Takeuchi, R. *Polyhedron* **2000**, *19*, 557-561.
- (33) Bartels, B.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **1999**, 741-742.
- (34) Bartels, B.; García-Yebra, C.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2569-2586.
- (35) Trost, B. M.; Merlic, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9590-9600.
- (36) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5543-5545.
- (37) Trost, B. M.; Lautens, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4817-4820.
- (38) Palucki, M.; Um, J. M.; Conlon, D. A.; Yasuda, N.; Hughes, D. L.; Mao, B.; Wang, J.; Reider, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 46-50.
- (39) Lloyd-Jones, G. C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462-464.
- (40) Trost, B. M.; Hung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *105*, 7757-7759.
- (41) Xu, Y.; Zhou, B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 974-977.
- (42) Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4690-4691.
- (43) Bhatia, B.; Reddy, M. M.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6301-6304.
- (44) Fiaud, J.; Legros, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907-1911.
- (45) Pfaltz, A.; Lautens, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. II Chap. 24.
- (46) Trost, B. M.; Dietsche, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200-8201.
- (47) Castaño, A. M.; Aranyos, A.; Szabó, K. J.; Bäckvall, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2551-2553.
- (48) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2780-2789.
- (49) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, *36*, 95-158.
- (50) Schlosser, M. In *Organometallics in Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, 1994, pp 383-461.
- (51) Trost, B. M.; Lee, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3671-3686.
- (52) Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143-1145.

- (53) Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 663-666.
- (54) Wimmer, P.; Widhalm, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 657-660.
- (55) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769-1772.
- (56) Auburn, P. R.; Mackenzie, P. B.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033-2046.
- (57) Mackenzie, P. B.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2046-2054.
- (58) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140-145.
- (59) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1173-1192.
- (60) Togni, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 683-690.
- (61) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689-1708.
- (62) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *49*, 4387-4388.
- (63) Atkins, K. E.; Walker, W. E.; Manyik, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *43*, 3821-3824.
- (64) Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649-1651.
- (65) Aït-Haddou, H.; Hoarau, O.; Cramailère, D.; Pezet, F.; Daran, J.; Balavoine, G. G. A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 699-707.
- (66) Pregosin, P. S.; Ruegger, H.; Salzmänn, R.; Albinati, A.; Lianza, F.; Kunz, R. W. *Organometallics* **1994**, *13*, 83-90.
- (67) Knierzinger, A.; Schönholzer, P. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1211-1220.
- (68) Gladiali, S.; Taras, R.; Ceder, R. M.; Rocamora, M.; Müller, G.; Solans, X.; Font-Bardia, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1477-1485.
- (69) Arena, C. G.; Drommi, D.; Faraone, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2765-2779.
- (70) Deerenberg, S.; Schrekker, H. S.; van Strijdonck, G. P. F.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Fraange, J.; Goubitz, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4810-4817.
- (71) Diéguez, M.; Jansat, S.; Gómez, M.; Ruiz, A.; Müller, G.; Claver, C. *Chem. Commun.* **2001**, 1132-1133.
- (72) Abbenhius, H. C. L.; Burckhardt, U.; Gramlich, V.; Kollner, C.; Pregosin, P. S.; Salzmänn, R.; Togni, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 759-766.
- (73) Oohara, N.; Katagiri, K.; Imamoto, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2171-2175.
- (74) Nettekoven, U.; Widhalm, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3185-3188.
- (75) Nettekoven, U.; Widhalm, M.; Kalchhauser, H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Lutz, M.; Spek, A. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 759-770.
- (76) Yamazaki, A.; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *6*, 51.
- (77) Okada, Y.; Minami, T.; Yamamoto, T.; Ichikawa, J. *Chem. Lett.* **1992**, 547-550.
- (78) Halterman, R. L.; Nimmons, H. L. *Organometallics* **1990**, *9*, 273-275.

- (79) von Matt, P.; Lloyd-Jones, G. C.; Minidis, A. B. F.; Pfaltz, A.; Macko, L.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Ruegger, H.; Pregosin, P. S. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265-284.
- (80) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339-345.
- (81) Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Maestro, M. A.; Saavedra, J. M.; Font Bardia, M.; Solans, X. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 1432-1439.
- (82) Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *Organometallics* **2002**, *21*, 1077-1087.
- (83) Canal, J. M.; Gómez, M.; Jiménez, F.; Rocamora, M.; Muller, G.; Duñach, E.; Franco, D.; Jiménez, A.; Cano, F. H. *Organometallics* **2000**, *19*, 966-978.
- (84) Pericàs, M. A.; Puigjaner, C.; Riera, A.; Vidal-Ferran, A.; Gómez, M.; Jiménez, F.; Muller, G.; Rocamora, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4164-4178.
- (85) Jansat, S.; Gómez, M.; Muller, G.; Diéguez, M.; Aghmiz, A.; Claver, C.; Masdén-Bultó, A. M.; Flores-Santos, L.; Martín, E.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1469-1474.
- (86) Masdén-Bultó, A. M.; Diéguez, M.; Martín, E.; Gómez, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 159-201.
- (87) Steinhagen, H.; Reggelin, M.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2108-2110.
- (88) Bower, J. F.; Williams, J. M. J. *Synlett* **1996**, 685-686.
- (89) Rieck, H.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2687-2689.
- (90) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.
- (91) Kudis, S.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3047-3050.
- (92) Wiese, B.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5727-5730.
- (93) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231.
- (94) Imai, Y.; Zhang, A.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4343-4346.
- (95) Ogasawara, M.; Yoshida, K.; Kamei, H.; Kato, K.; Uozumi, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1979-1987.
- (96) Prêtot, R.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 323-325.
- (97) Zhang, W.; Yoneda, Y.-I.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3371-3380.
- (98) Togni, A.; Burckhardt, U.; Gramlich, V.; Pregosin, P. S.; Salzmänn, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1031-1037.
- (99) Burckhardt, U.; Baumann, M.; Togni, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 155-159.

- (100) Widhalm, M.; Mereiter, K.; Bourghida, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2983-2986.
- (101) Danjo, H.; Higuchi, M.; Yada, M.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 603-606.
- (102) Yamagishi, T.; Ohnuki, M.; Kiyooka, T.; Masui, D.; Sato, K.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3275-3279.
- (103) Pàmies, O.; Diéguez, M.; Claver, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3646-3647.
- (104) Boog-Wick, K.; Pregosin, P. S. *Organometallics* **1998**, *17*, 3254-3264.
- (105) You, S.; Hou, X.; Dai, L.; Yu, Y.; Xia, W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4684-4695.
- (106) Hayashi, T.; Yamamoto, Y.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301-6311.
- (107) Sawamura, M.; Ito, Y. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 857-871.
- (108) Hayashi, T.; Yamamoto, Y.; Ito, Y.; Higihara, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191-194.
- (109) Zhang, W.; Hirao, T.; Ikeda, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4545-4548.
- (110) Trost, B. M.; van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327-9343.
- (111) Trost, B. M.; Breit, B.; Peukert, S.; Zambrano, J.; Ziller, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2386-2388.
- (112) Trost, B. M.; Krueger, A. C.; Bunt, R. C.; Zambrano, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520-6521.
- (113) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 99-102.
- (114) Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Panyella, D.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Goubitz, K.; Fraange, J. *Organometallics* **1999**, *18*, 4970-4981.
- (115) Feuerstein, M.; Laurenti, D.; Doucet, H.; Santelli, M. *Chem. Commun.* **2001**, 43-44.
- (116) Laurenti, D.; Feuerstein, M.; Pèpe, G.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1633-1637.
- (117) Blacker, A. J.; Clarke, M. L.; Loft, M. S.; Williams, J. M. *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 1969-1971.
- (118) Hayashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 561-562.
- (119) Hayashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681-1687.
- (120) Fuji, K.; Sakurai, M.; Kinoshita, T.; Kawabata, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6323-6326.
- (121) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 195-202.
- (122) Hayashi, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354-362.
- (123) Graf, C.; Malan, C.; Harms, K.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5581-5588.
- (124) Nelson, S. G.; Hilfiker, M. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1379-1382.
- (125) Hamada, Y.; Seto, N.; Takayanagi, Y.; Nakano, T.; Hara, O. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7791-7794.

- (126) Dai, X.; Virgil, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1245-1248.
- (127) Kodama, H.; Taiji, T.; Ohta, T.; Furukawa, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4009-4015.
- (128) Cavazzini, M.; Pozzi, G.; Quici, S.; Maillard, D.; Sinou, D. *Chem. Commun.* **2001**, 1220-1221.
- (129) Tollabi, M.; Framery, E.; Goux-Henry, C.; Sinou, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3329-3333.
- (130) Ogasawara, M.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *Organometallics* **2001**, *20*, 3913-3917.
- (131) Chen, Y.; Smith, M. D.; Shimizu, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7185-7187.
- (132) Tsuruta, H.; Imamoto, T. *Synlett* **2001**, 999-1002.
- (133) Boele, M. D. K.; Kamer, P. C. J.; Lutz, F.; Spek, A. L.; de Vries, J. G.; van Leeuwen, P. W. N. M.; van Strijdonck, G. P. F. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6232-6246.
- (134) Hamada, Y.; Maturuta, F.; Oku, M.; Hatano, K.; Shiori, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8961-8964.
- (135) van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741-2769.
- (136) Sjögren, M. P. T.; Hansson, S.; Akermark, B. *Organometallics* **1994**, *13*, 1963-1971.
- (137) Sjögren, M.; Hansson, S.; Norrby, P.; Akermark, B.; Cucciolito, M. E.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3954-3964.
- (138) Akermark, B.; Hansson, S.; Vitagliano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4587-4588.
- (139) Oslob, J.; Akermark, B.; Helquist, P.; Norrby, P. *Organometallics* **1997**, *16*, 3015-3021.
- (140) Kranenburg, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 25-27.

