

“Lligands hemilàbils en la reacció de Pauson-Khand
intermolecular i asimètrica”

Jordi Solà i Oller

Departament de Química Orgànica

Programa de doctorat: Química Orgànica–Bienni 2002-2004

Director de tesi: Xavier Verdaguer i Espauella

Capítol 3

Reconeixement lligand- substrat mitjançant pont d'hidrogen no clàssic.

3.1 Introducció	45
3.2 Síntesi dels lligands donadors de pont d'hidrogen	50
3.3 Complexos acceptors de pont d'hidrogen	56
3.4 Reaccions d'intercanvi amb els lligands bidentats	66
3.5 Reaccions de Pauson-Khand estequiomètriques	89
3.6 Reaccions de Pauson-Khand catalítiques	93
3.7 Resum dels resultats obtinguts i conclusions	103

3.1 Introducció

3.1.1 Antecedents: lligands bidentats en la reacció de Pauson-Khand

Tal com s'ha exposat en el capítol d'antecedents, un dels mètodes que s'ha mostrat més eficaç per a la realització de la reacció de Pauson-Khand asimètrica intermolecular és la introducció de lligands bidentats P,S sobre el complex de cobalt (Fig. 3.1).

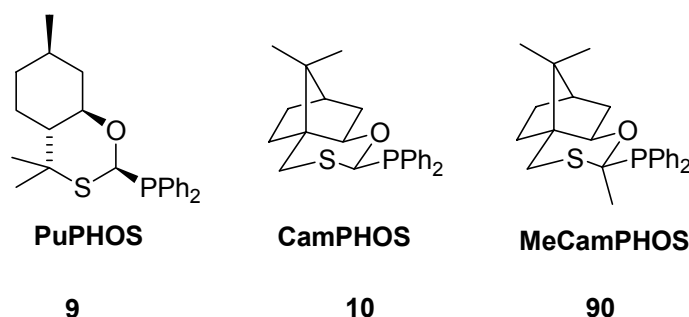
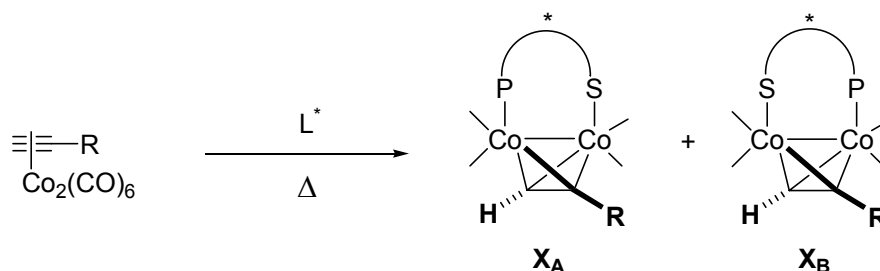


Fig. 3.1. Lligands bidentats emprats a la reacció de PK asimètrica.

Aquests lligands es coordinen en forma de pont sobre els dos àtoms de cobalt. En fer reaccionar un complex de dicobalt hexacarbonil d'un acetilè amb lligands bidentats tals com PuPHOS **9**, CamPHOS **10** i MeCamPHOS **90**, s'obtenen dos diastereòmers (**X_A** i **X_B**).

Esquema 3.1. Coordinació de lligands bidentats.

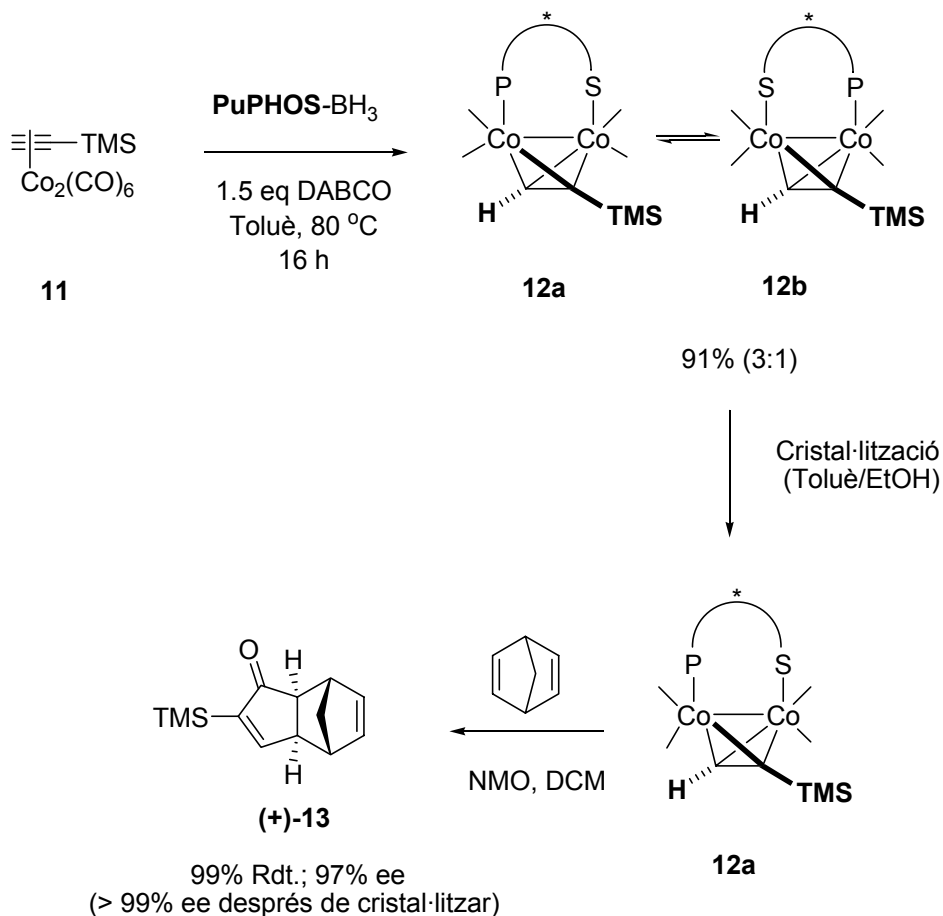


La millor diastereoselectivitat observada en aquesta reacció correspon al lligand MeCamPHOS,¹ amb una relació 20 a 1 quan R= *t*-Bu. Tot i això, és el lligand PuPHOS el que s'ha mostrat més útil per a la síntesi asimètrica. Tot i que la selectivitat del PuPHOS no sobrepassa la relació 4.5:1, el fet que el diastereòmer majoritari sigui aïllable (en alguns casos) per cristal·lització o cromatografia confereix major utilitat a aquest lligand.^{2,3} Com que la relació obtinguda és una relació termodinàmica, el procés

és dinàmic: es pot separar el complex majoritari per cristal·lització, escalfar la mescla de diastereòmers de les aigües mares fins a tornar a la relació inicial i cristal·litzar novament. L'obtenció d'un dels diastereòmers de forma pura és molt important, ja que la posterior reacció de PK dels complexos obtinguts amb el norbornadiè és estereoselectiva. El sofre és un lligand hemilàbil, es creu que la seva dissociació dirigeix l'estereoquímica de la reacció. En dissociar-se es crea una vacant de coordinació que pot ocupar l'olefina. A més a més, la dissociació del sofre és més fàcil que la d'un lligand CO, de manera que afavoreix la cinètica de la reacció.

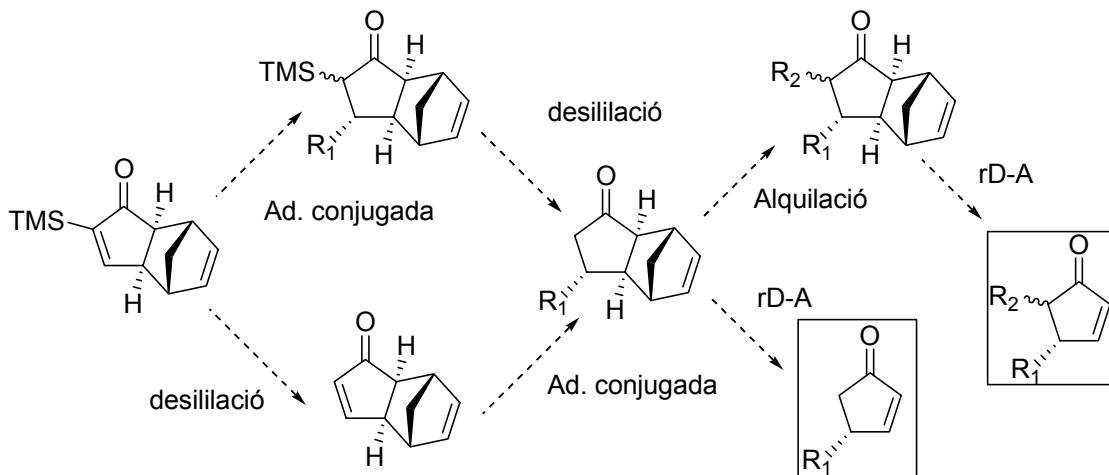
Un exemple de la utilitat d'aquests lligands és la síntesi de l'adducte del trimetilsililacetilè amb norbornadiè. El primer pas de la síntesi és la formació dels dos complexos **12a** i **12b**. El diastereòmer majoritari es separa per cristal·lització (es pot obtenir fins a un 70% de rendiment amb la metodologia explicada) i aquest reacciona amb el norbornadiè, en presència de NMO, per donar lloc a la ciclopentenona (+)-**13**, amb excel·lent rendiment i excés enantiomèric (esquema 3.2).

Esquema 3.2. Ús dels lligands bidentats en la reacció de PK asimètrica.



Aquest adducte ofereix un gran potencial sintètic,^{3,4} la qual cosa permet arribar a un ampli ventall de ciclopentenones (esquema 3.3).

Esquema 3.3. Potencial sintètic de l'adducte del trimetilsililacetilè.



Per tal d'obtenir les ciclopentenones amb bons rendiments, és necessari tenir un sol diastereòmer. Controlar la selectivitat del procés d'intercanvi de lligand és, així, de vital importància. Cal obtenir bones diastereoselectivitats en la reacció per tal de fer més eficient el procés. Tal com s'ha discutit amb anterioritat, interaccions purament estèriques condueixen a selectivitats relativament baixes. Un dels objectius de la present tesi doctoral fou, doncs, el desenvolupament de metodologies que permetessin millorar la selectivitat de l'intercanvi.

Si hom es fixa detingudament en l'estructura dels lligands PuPHOS i CamPHOS, es pot observar l'existència d'un grup metí unit a tres heteroàtoms (P, S, O).

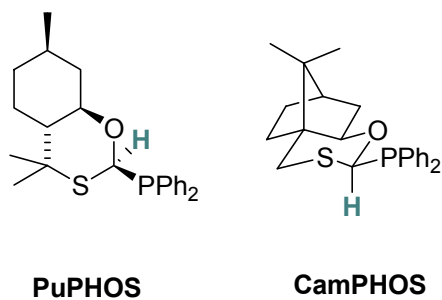
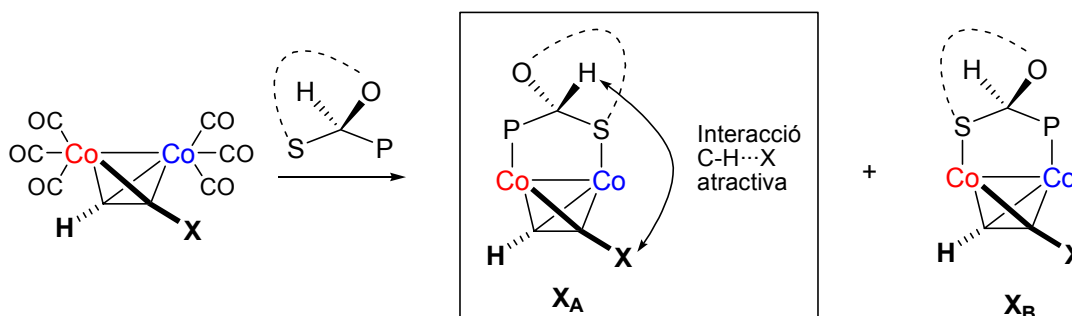


Fig. 3.2. Estructura dels lligands: hidrogen 'àcid'.

Donades les característiques electroattractores d’aquest àtoms, es va plantejar la hipòtesi que aquest hidrogen pogués actuar com a donador de pont d’hidrogen ‘no clàssic’. De fet, és conegut que la unitat metilè del bisdifenilfosfinometà (dppm) pot actuar com a donador de pont d’hidrogen.⁵ Si aquesta hipòtesi es complís, col·locant un grup acceptor de pont d’hidrogen ‘X’ en la posició adequada de l’alquí, es podria donar una interacció estabilitzant per pont d’hidrogen. A causa de la quiralitat del lligand, però, dels dos diastereòmers que es formen, tan sols en un (X_A) es podria produir aquesta interacció. D’aquesta manera, podria tenir lloc un procés de reconeixement lligand–substrat més eficaç que conduís a la formació de tan sols un dels dos diastereòmers possibles (esquema 3.4).

Esquema 3.4. Hipòtesi: interacció estabilitzant per pont d’hidrogen.



3.1.2 El pont d’hidrogen

El descobriment de la interacció per pont d’hidrogen^{6,7} data de fa més de cent anys. Els primers articles que parlen del tema apareguren a principis del segle XX. Entre els estudis pioners podem trobar noms com Latimer, Rodebush, Huggins i Pauling.

Els ponts d’hidrogen constitueixen la interacció direccional intermolecular més important i estan involucrats en un gran nombre de processos químics que van des de la química inorgànica fins a la bioquímica. A grans trets, podem definir un pont d’hidrogen ‘clàssic’ com una interacció $X-H\cdots A$ formada per un grup polar $X^{\delta-}-H^{\delta+}$, per una banda, i àtoms $A^{\delta-}$ per l'altra ($X= O, N, \text{halogen}$; $A= O, N, S, \text{halur}$). Aquesta interacció és deguda a les càrregues parcials i és direccional. Això comporta un acostament entre l'àtom d’hidrogen i l'àtom A a una distància per sota de la suma dels seus radis de van der Waals. Aquest acostament comporta una interpenetració dels

orbitals per formar un enllaç tricèntric amb quatre electrons. Tot i la transferència de càrrega, la interacció és majoritàriament electrostàtica.

Sens dubte, el pont d'hidrogen clàssic és molt important i abundant en la química, però aquest és només una part d'un fenomen molt més ampli. Avui en dia coneixem l'existència de ponts d'hidrogen que són tan forts que comparteixen propietats amb la majoria d'enllaços covalents, mentre que n'hi ha d'altres tan febles que costen de distingir de les interaccions de van der Waals. En primer lloc, es va haver de considerar la interacció $O-H\cdots\pi$ en complexos de benzè en aigua i metanol. Posteriorment, es va haver de considerar la interacció per pont d'hidrogen en enllaços del tipus $C-H\cdots A$, on A és un àtom electronegatiu, i fins i tot a interaccions $C-H\cdots\pi$.

Les energies calculades en fase gas per dímers amb enllaços $C-H\cdots A$ oscil·len, de mitjana, entre les 0.5 i les 3.8 kcal/mol.^{8,9} D'altra banda, els ponts d'hidrogen 'no clàssics' més forts corresponen a enllaços del tipus $^+N-CH_3\cdots O$, amb energies de fins a 18 kcal/mol¹⁰. Per fer-nos-en una idea, l'energia calculada per un dímer format per dues molècules d'aigua és de 5.0 kcal/mol.⁶

Els ponts d'hidrogen no clàssics s'han demostrat importants en la formació i empaquetament de cristalls,¹¹⁻¹³ en plegament de proteïnes,^{14,15} en l'estructura de membranes^{16,17} i en els processos d'unió entre fàrmac i receptor.¹⁸ Tot i la gran importància que tenen en sistemes biològics, els ponts d'hidrogen no clàssics han estat rarament emprats en síntesi asimètrica.^{19,20}

Per tal que una interacció $X-H\cdots A$ sigui considerada com a pont d'hidrogen, s'han de complir dues condicions bàsiques:

- Que $X-H\cdots A$ constitueixi un enllaç local.
- Que $X-H$ actuï com a donador de protons vers A .

Aquestes dues condicions es tradueixen en tres requeriments estructurals:²¹⁻²³

- Quan a distància:

Tradicionalment s’ha acceptat que un hidrogen està involucrat en una interacció per pont d’hidrogen si la distància H···A és inferior a la suma dels radis de van der Waals format pel parell H···A. Actualment, aquest criteri està qüestionat i hi ha autors que creuen que no hauria de ser emprat, ja que hi ha evidències d’interacció per pont d’hidrogen encara que la distància sigui més gran.

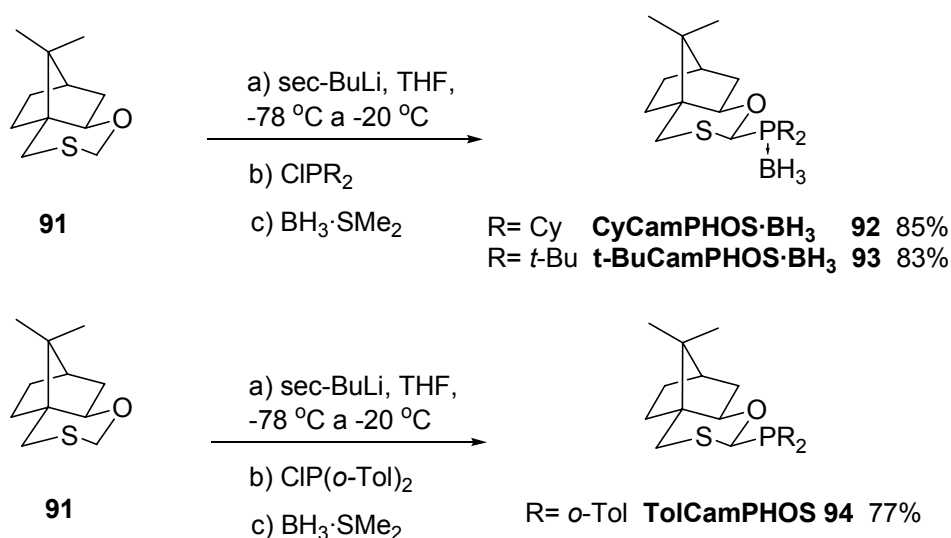
- Quant a direccionalitat:

- L’angle d’enllaç X–H···A ha de ser pròxim a la linealitat o, almenys, més gran de 110°.

- Hi ha d’haver direccionalitat apropiada vers l’àtom acceptor (en l’angle H···A–C)

3.2 Síntesi dels lligands donadors de pont d’hidrogen

Per a l’estudi de la selectivitat de complexos d’alquins que continguin un acceptor de pont d’hidrogen, es va decidir emprar diferents lligands bidentats P,S. A banda dels coneguts PuPHOS i CamPHOS, es van sintetitzar altres lligands derivats de la càmfora (ligands ‘tipus’ CamPHOS) amb diferents fosfines per, així, tenir un ventall de lligands amb propietats electròniques i estèriques diferents. Aquests lligands s’obtenen a partir de l’oxatià **91** (esquema 3.5). La reacció és molt senzilla i neta: en primer lloc s’efectua la litiació de l’oxatià amb *sec*-BuLi en THF a –78 °C; a continuació, es deixa augmentar la temperatura fins –20 °C i s’hi afegeix el clorur de la fosfina corresponent. Un cop la reacció ha finalitzat, s’afegeix a la dissolució el complex de borà amb sulfur de dimetil (BH₃·SMe₂) per tal de protegir la fosfina de l’oxidació. Finalment, es fa un tractament aquós i la posterior purificació, usualment per cromatografia en columna. Per a la síntesi de nous lligands, s’escolliren, en un primer moment, tres clorofosfines diferents comercialment assequibles: clorur de di-*tert*-butilfosfina, clorur de dicitclohexilfosfina i clorur de di-*o*-tolilfosfina. Els rendiments per a aquesta reacció són molt bons (esquema 3.5).

Esquema 3.5. Síntesi de lligands derivats de la càmfora.

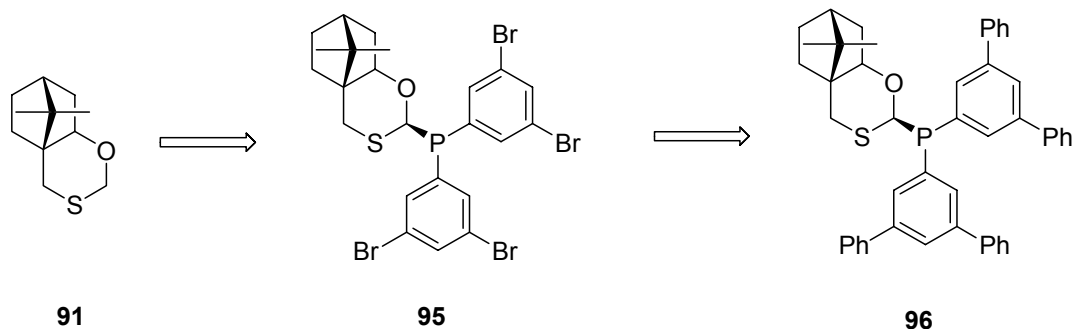
Així doncs, s'obtingueren sense dificultat les fosfines CyCamPHOS **92** i *tert*-BuCamPHOS **93** protegides en forma de borà i la fosfina TolCamPHOS **94**, la qual, a causa de l'impediment que presenta al voltant del fòsfor, no formà el complex amb borà. De totes maneres, la fosfina **94** precisament gràcies a aquest impediment és igualment estable a l'aire.

Aquesta tria s'efectuà per tenir uns lligands en els quals la fosfina fos rica en electrons (di-*tert*-butilfosfina i dicitclohexilfosfina), en contraposició amb el CamPHOS (R= Ph) on el fòsfor és relativament pobre en electrons. A més, la di-*tert*-butilfosfina crearà un gran impediment estèric al voltant de l'àtom de fòsfor. D'altra banda s'escollí la di-*o*-tolilfosfina per tal de tenir una fosfina més pobra en electrons però que també creés un elevat impediment al voltant de l'àtom de fòsfor. De fet, la di-*o*-tolilfosfina crea un impediment estèric similar a la di-*tert*-butilfosfina, ja que tenen un angle de con molt semblant.²⁴

També es plantejà construir fosfines quirals altament impedides partint de l'esquelet de la càmfora. L'objectiu era crear un gran impediment en la fosfina, però una mica més allunyat de l'àtom de fòsfor.

En primer lloc, es va plantejar la síntesi del lligand **96**. Aquest lligand podria obtenir-se per litiació de l’oxatíà **91**, reacció amb el clorur de fosfina de *bis*(3,5-dibromofenil) i posterior reacció d’acoblament de Suzuki amb l’àcid fenilborònic (esquema 3.6).

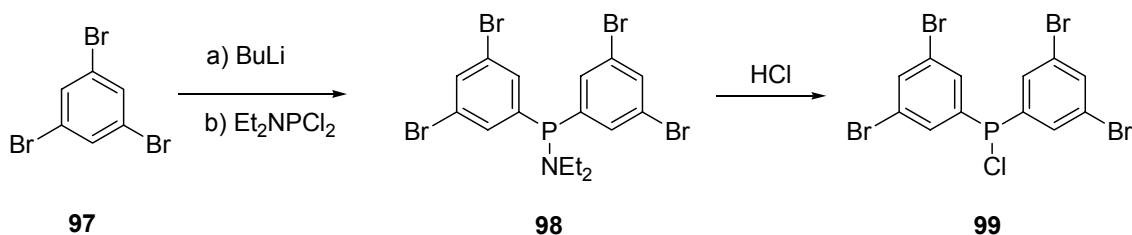
Esquema 3.6. Síntesi de fosfines amb elevada congestió estèrica.



En aquesta seqüència, seria també interessant emprar el producte **95** com a lligand ja que els àtoms de brom són molt voluminosos i electroatracients, fet que donaria unes propietats diferents a la molècula.

Per a efectuar aquesta síntesi, primer cal obtenir la fosfina **99** (esquema 3.7), ja que aquesta no és comercial. De totes maneres, la síntesi d’aquesta fosfina es troba descrita en un procediment publicat per Trost.²⁵

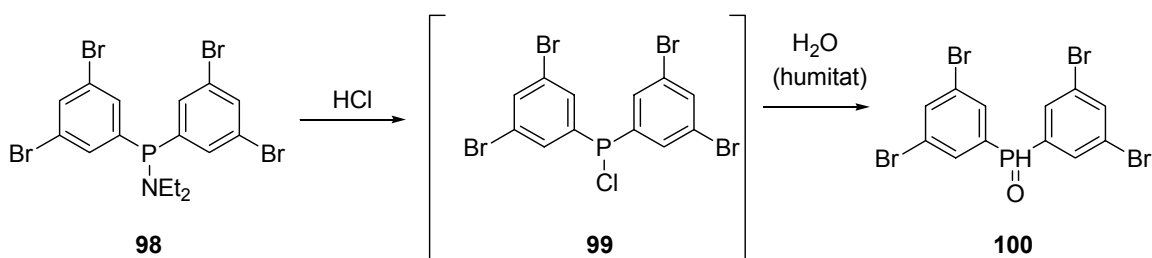
Esquema 3.7. Obtenció del clorur de fosfina **99** descrit per Trost.



Aquest procediment consta de dos passos a partir del 1,3,5-tribromobenzè **97**. La reacció d’aquest bromobenzè amb BuLi, i posterior addició de diclorodietilaminofosfina, condueix a la fosforamida **98**. La reacció de **98** amb HCl acaba donant la clorofosfina desitjada **99**.

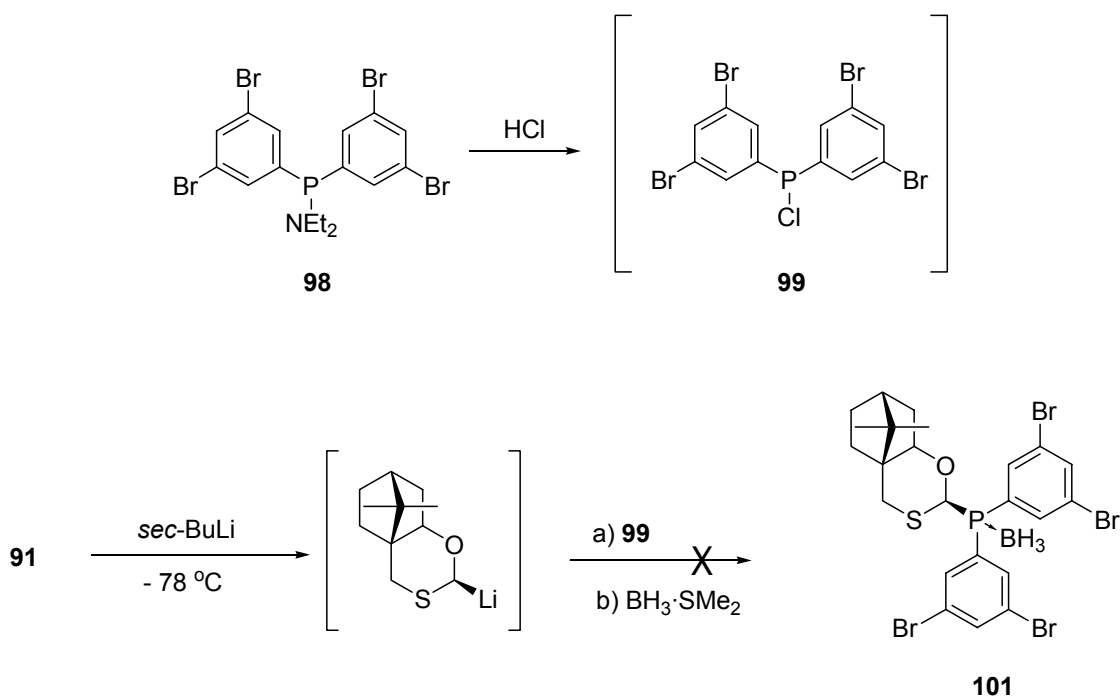
Així doncs, es procedí a la síntesi de la clorofosfina **99**. L'obtenció del producte intermedi **98** no presentà cap problema i s'obtingué en un 84% de rendiment seguint el procediment descrit per Trost. No obstant, la posterior reacció amb clorur d'hidrogen en èter o bé en toluè no conduí al producte esperat, sinó que s'obtingué sempre l'òxid de fosfina **100** producte de la hidròlisi de **99** (esquema 3.8).

Esquema 3.8. Hidròlisi de **99**.



Tot i les precaucions preses en aquesta reacció (atmosfera inert, assecat de l'HCl a través d'àcid sulfúric) no s'aconseguí aïllar el producte desitjat. Tampoc es tingué èxit en emprar triclorur de fòsfor en comptes de clorur d'hidrogen.

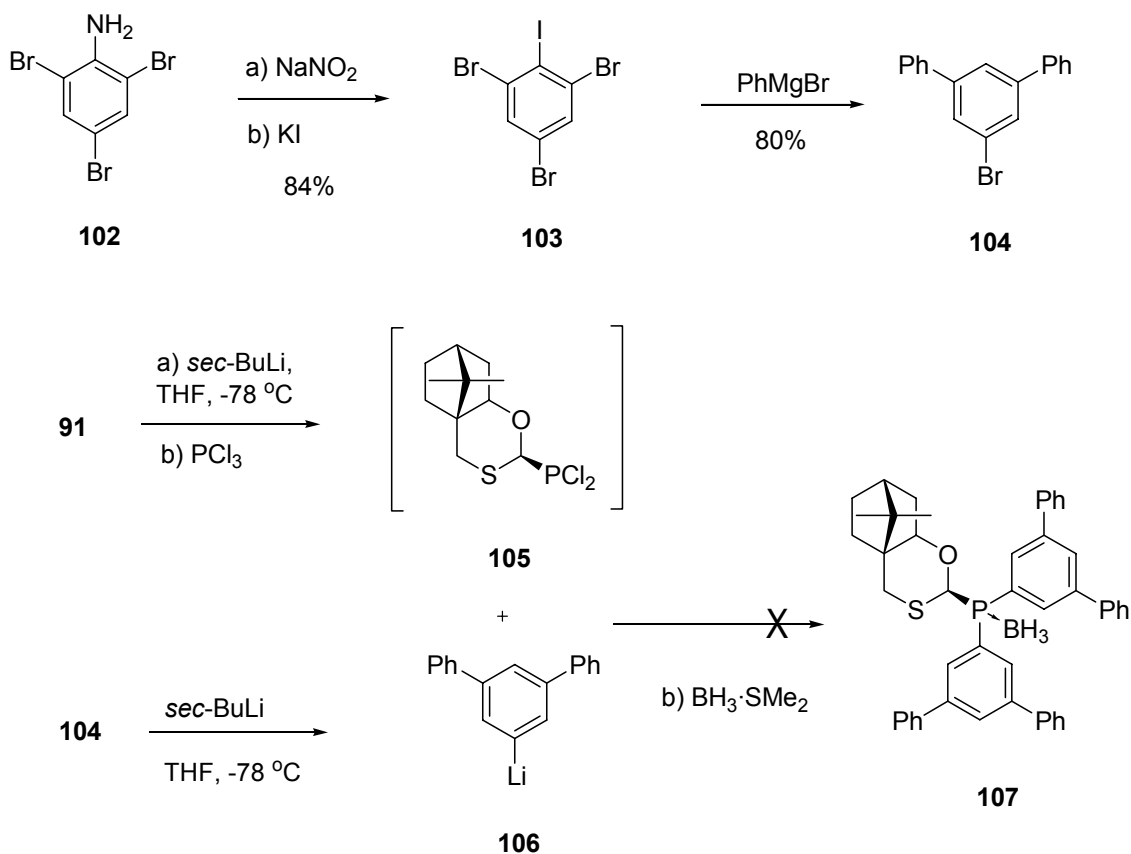
Com que no es pogué aïllar el clorur de fosfina **99**, s'intentà efectuar la posterior reacció amb la sal de liti de l'oxatià **91** amb el clorur de fosfina sense aïllar. Així es tractà el derivat **98** amb HCl en toluè, es purgà el sistema durant una nit amb nitrogen per eliminar l'excés de clorur d'hidrogen i s'afegí la sal de liti de l'oxatià **91** a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriorment, s'addicionà el complex de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ per evitar l'oxidació de la fosfina (esquema 3.9).

Esquema 3.9. Intent de síntesi de **101**.

Desafortunadament, cap de les fraccions aïllades després de purificar el cru de la reacció per cromatografia de columna no correspongué al producte desitjat **101**.

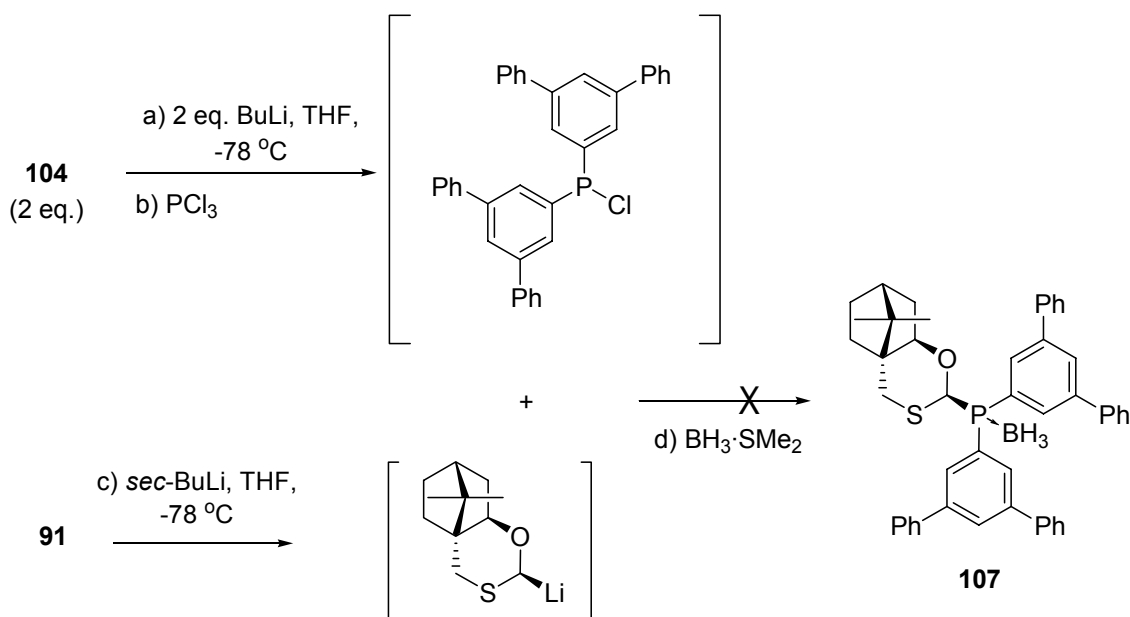
En vista d'aquests resultats, es decidí canviar d'estratègia. S'intentà la síntesi a partir de l'anió de l'oxatià i posterior tractament amb triclorur de fòsfor per donar lloc a la diclorofosfina **105**, la qual no es va intentar aïllar. Un cop es comprovà l'absència de l'oxatià en la reacció (CCF), s'addicionà el derivat litiat **106** (que es formà per metal·lació del bromur **104** amb sec-BuLi). El producte **104** es pot obtenir fàcilment a partir de la tribromoanilina **102** en dos passos, segons un procediment descrit a la bibliografia (esquema 3.10).²⁶

Esquema 3.10.



Desafortunadament, després de purificar el cru per cromatografia en columna tampoc no s'aconseguí cap fracció del producte desitjat **107**. S'intentà variar l'ordre d'addició dels reactius, addicionant el tricolorur de fòsfor sobre **106** i després afegint l'anió de **91**, però tampoc així no es tingué èxit (esquema 3.11).

Esquema 3.11.



Cap de les fraccions de columna obtingudes no presentà un espectre de ¹H-RMN que es pogués correspondre al producte desitjat; tampoc per espectrometria de masses no es detectà un pic corresponent a la massa esperada de **107**. Davant de la impossibilitat d'obtenir aquests tipus de compostos, s'optà, finalment, per abandonar l'intent de la síntesi d'aquests.

3.3 Complexos acceptors de pont d'hidrogen

3.3.1 Introducció

Per al present estudi fou necessària la síntesi de complexos de cobalt amb un acceptor de pont d'hidrogen en la posició adequada (vegeu apartat 3.1.1). Aquest acceptor s'ha de trobar necessàriament a prop del lligand; per tant, es va creure que el grup acceptor s'havia de col·locar en el carboni en α del triple enllaç.

Existeix una gran quantitat de grups funcionals que poden actuar com a acceptors de pont d'hidrogen; a la taula 3.1 es mostren alguns d'aquests grups.²⁷

Taula 3.1. Grups acceptors de pont d'hidrogen.

Acceptor	β^a	Acceptor	β^a	Acceptor	β^a
alcans	0.3	aigua	4.5	carbamat	7.3
diclorometà	1.1	aldehid	4.7	amina	7.8
fluorur d'aril	1.6	àcid carboxílic	5.3	sulfinamida	8.3
fenol	2.7	alcohol	5.8	amida	8.3
fluorur d'alquil	2.7	cetona	5.8	amidina	8.9
tioèter	3.6	amoníac	6.1	sulfòxid	8.9
disulfur	3.7	sulfona	6.3	òxid de fosfina	9.9

a) β és una constant pròpia del grup funcional relacionada amb les propietats acceptores de pont d'hidrogen de les molècules.

Per al present treball es va decidir estudiar l'ús de diferents acceptors per tal de determinar si es pot formar una interacció C–H...X, i estudiar, també, l'aplicabilitat que pugui tenir la formació d'aquesta interacció. Es va escollir un acceptor fort, com és el grup amido, un de feble, com és el fluorur i un d'intermedi, com és el grup sulfonil.

3.3.2 Acceptors fluorats

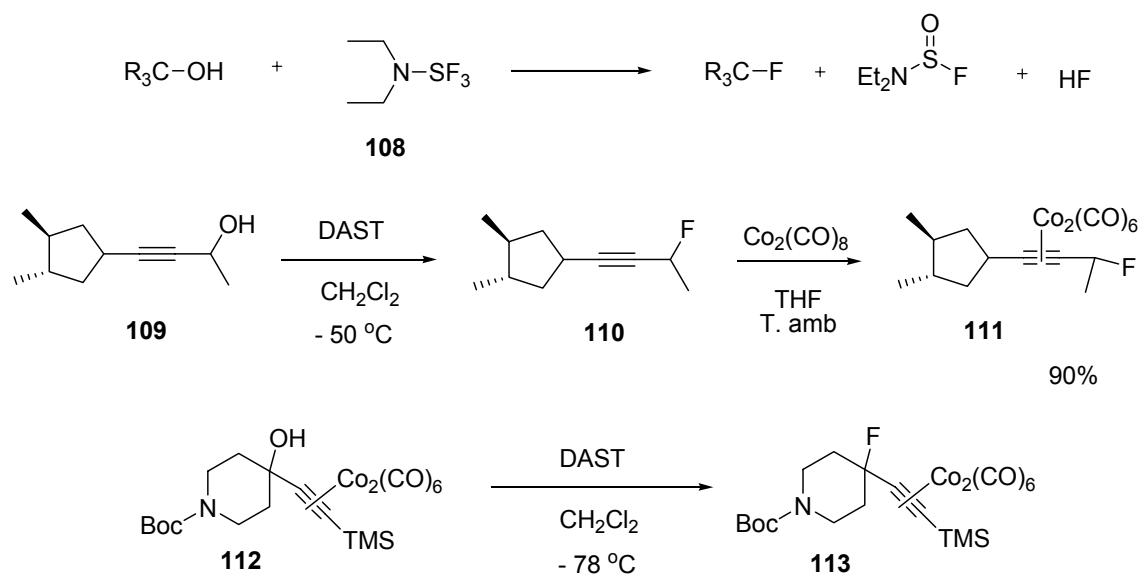
El fluor és un acceptor de pont d'hidrogen bastant pobre (vegeu taula 2.1). Tot i que la interacció C–H...F és gairebé el pont d'hidrogen més dèbil sobre el qual hi ha consens de la seva existència,²⁸ aquest ha estat observat en estructures d'àcids ribonucleics no naturals,²⁹ en fluorobenzens³⁰ i en catalitzadors de polimerització.³¹ Tot i la seva relativa feblesa, el fet que, en alguns casos, es poden tenir evidències experimentals de la interacció per experiments de ¹H–RMN i ¹⁹F–RMN, fa atractiu l'estudi d'aquesta interacció. Si realment es formés un pont d'hidrogen seria possible, en principi, observar un acoblament 'a través de l'espai' mitjançant un enllaç C–H...F–C en solució.³¹

Amb aquesta idea es va proposar la síntesi de complexos de cobalt amb un àtom de fluor en α del triple enllaç.

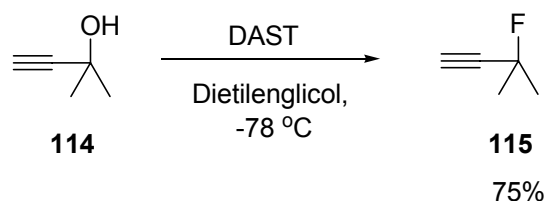
Intent de síntesi de complexos de dicobalt hexacarbonil amb fluor en α del triple enllaç.

La síntesi de derivats fluorats és relativament senzilla a partir d'un alcohol anèleg emprant com a agent fluorant trifluorur de dietilaminosulfur (DAST) **108**.³² D'altra banda, tot i que no de forma àmplia, es troben descrits a la bibliografia alguns complexos de dicobalt hexacarbonil amb un àtom fluor en α del triple enllaç. Aquests es formen directament per reacció del derivat fluorat amb $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en THF i a temperatura ambient,³³ o per reacció del complex de l'alcohol amb DAST a baixa temperatura³⁴ (esquema 3.12).

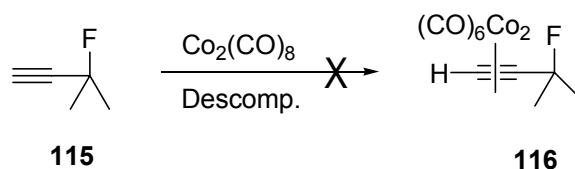
Esquema 3.12. Formació de complexos de dicobalt hexacarbonil amb un àtom de fluor en α descrits a la literatura.



En primer lloc, es va sintetitzar el 3-fluoro-3-metil-1-butí **115** a partir del 2-metil-3-butin-2-ol **114** per reacció amb DAST. Aquesta reacció, descrita per Middleton,³² es porta a terme en dietilenglicol i el rendiment és força bo (esquema 3.13). S'obtingué el derivat fluorat **115** sense problemes.

Esquema 3.13.

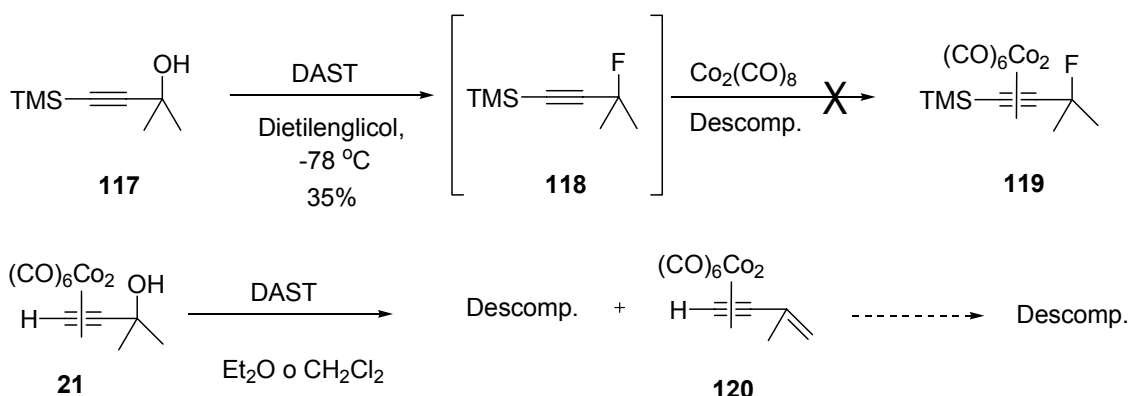
Desafortunadament, en fer reaccionar el derivat fluorat **115** amb $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en hexà es produí la descomposició del complex, de manera que no es pogué aïllar el complex **116** (esquema 3.14).

Esquema 3.14.

Tampoc no s'aconseguí obtenir el producte desitjat **116** efectuant la reacció en èter o diclorometà a baixa temperatura. Encara que sembla que a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ es forma un complex nou (seguiment per CCF), aquest és poc estable i s'acaba descomponent.

Per tal d'augmentar l'estabilitat del complex i, alhora, evitar la possible polimerització de l'acetilè en presència de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, es sintetitzà el derivat fluorat **118** a partir de l'acetilè **117**, el qual té el triple enllaç protegit amb un grup trimetilsilil.³⁵ El producte **118** resultà ser extremadament volàtil, de manera que no es pogué aïllar, sinó que es féu reaccionar seguidament amb $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, però s'obtingueren només productes de descomposició. Tampoc no es tingué èxit en efectuar la reacció amb DAST sobre el complex de cobalt del 2-metil-3-butin-2-ol **21**. En algun cas s'aconseguí aïllar un complex en el qual s'observen senyals de protons vinílics en l'espectre de ^1H -RMN corresponents, segurament, al complex **120**. Sembla, doncs, que a causa de l'estabilitat del catió adjacent al triple enllaç, es produeix una eliminació que condueix a productes de descomposició (esquema 3.15).

Esquema 3.15.



En vista d'aquests resultats, es decidí provar d'obtenir el complex de dicobalt hexacarbonil del 3-fluoropropí **122** a partir del complex del propinol **121**, ja que aquest no pot eliminar (esquema 3.16).

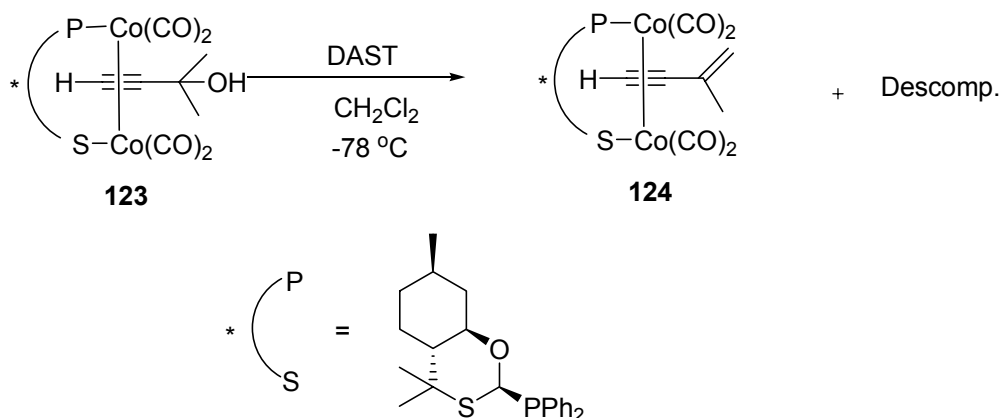
Esquema 3.16.



Dissortadament, tampoc en aquest cas no es pogué aïllar el complex desitjat **122** a causa de la descomposició dels complexos de cobalt en el medi de reacció.

Per últim s'intentà la reacció del complex de dicobalt tetracarbonil del 2-metil-3-butin-2-ol amb PuPHOS **123** i DAST, esperant que el complex fos més estable gràcies a la coordinació amb el lligand (esquema 3.17).

Esquema 3.17.



El resultat obtingut, però, fou la formació de productes de degradació, només es pogué aïllar una petita fracció que correspon al producte d'eliminació **124** (esquema 3.17).

Així doncs, probablement, quan s'intenta la formació d'un derivat fluorat per tractament d'un complex en DAST, la formació del catió en α del triple enllaç condueix a reaccions d'eliminació i a la formació productes de degradació. D'altra banda, és possible que es produeixi la polimerització sobre el triple enllaç en tractar derivats fluorats amb $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. En el cas de l'acetilè protegit amb TMS **118**, és possible que traces de fluorurs condueixin a l'eliminació del grup trimetilsilil, el posterior tractament amb $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ condueix de nou, doncs, a la descomposició.

Davant d'aquests resultats, veient la dificultat per obtenir complexos de cobalt amb un àtom de fluor en α del triple enllaç, es decidí abandonar l'intent de síntesi d'aquests.

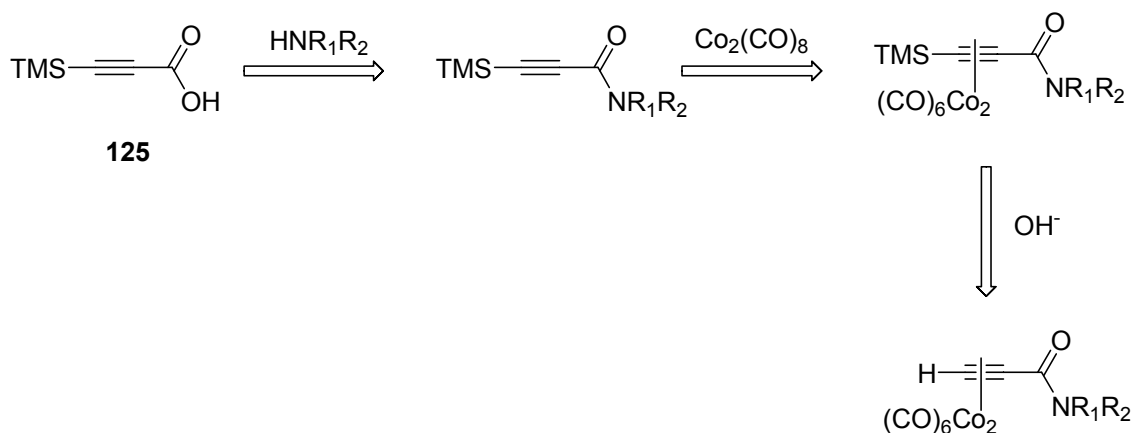
3.3.3 Acceptors amido

Un dels acceptors de pont d'hidrogen més forts és el grup amido.²⁷ La síntesi d'amides, a més, no hauria de comportar cap problema, ja que la seva formació a partir dels corresponents àcids és una reacció àmpliament coneguda. Així doncs, el següent objectiu fou la síntesi de complexos de dicobalt hexacarbonil de diferents amides derivades de l'àcid propiòlic.

Síntesi de complexos hexacarbonílics d'amides.

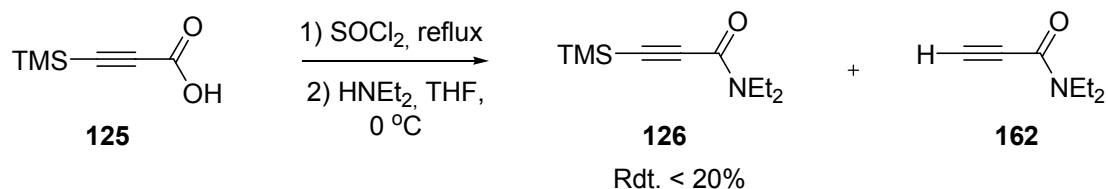
Per tal d'arribar als complexos desitjats, es parteix de l'àcid 3-trimetilsililpropiòlic **125** comercial. El primer pas és la formació de l'enllaç amida per reacció amb l'amina corresponent; a continuació, es forma el complex de cobalt per reacció amb $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ i, finalment, s'elimina el grup trimetilsilil en medi bàsic per tal d'arribar als complexos de les amides terminals (esquema 3.18).

Esquema 3.18. Esquema sintètic proposat per a la formació de complexos d'amides derivades de l'àcid propiòic.



En primer lloc, es va intentar l'acoblament per formació del clorur de l'àcid 3-trimetilsililpropiòic i posterior reacció amb dietilamina (esquema 3.19).

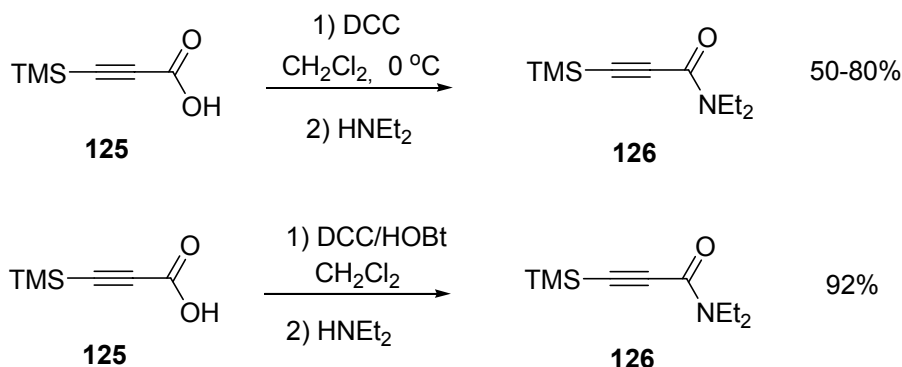
Esquema 3.19. Formació del clorur d'àcid de **125** i reacció amb dietilamina.



Aquest mètode, però, donà lloc a baixos rendiments (per sota del 20%). Una de les causes del baix rendiment és l'eliminació parcial del grup trimetilsilil que protegeix el triple enllaç, de manera que s'obté la propinamida **162**.

Seguidament es realitzà l'acoblament entre l'àcid **125** i la dietilamina en diclorometà en presència de dicitclohexilcarbodiimida (DCC). Els rendiments milloraren força, però eren poc reproduïbles (entre el 50 i el 90%). Una possible causa d'aquesta manca de reproductibilitat pot ser deguda a la formació de l'anhídrid de l'àcid, el qual sembla que reacciona molt lentament amb la dietilamina (esquema 3.20).

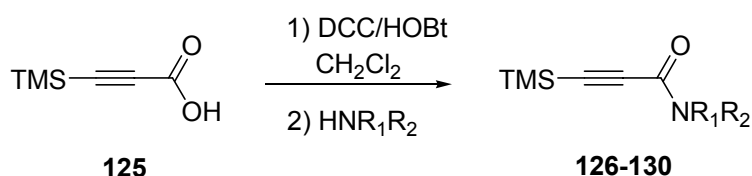
Esquema 3.20.



Finalment, s'obtingué l'amida **126** per reacció de **125** amb DCC i 1-hidroxibenzo-triazole (HOBt), formant així l'èster actiu, i posterior reacció amb dietilamina. El rendiment emprant aquesta metodologia fou excel·lent i els rendiments totalment reproduïbles (esquema 3.20).

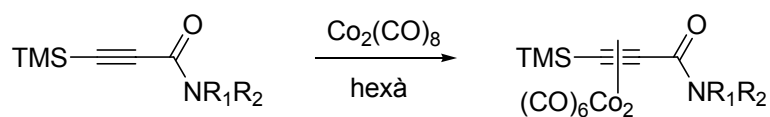
Un cop optimitzada la formació de l'amida, s'empraren les mateixes condicions per a la síntesi d'uns quants substrats amb diferents substituents sobre el nitrogen (taula 3.2)

Taula 3.2. Síntesi d'amides derivades de l'àcid 3-trimetilsililpropídic.



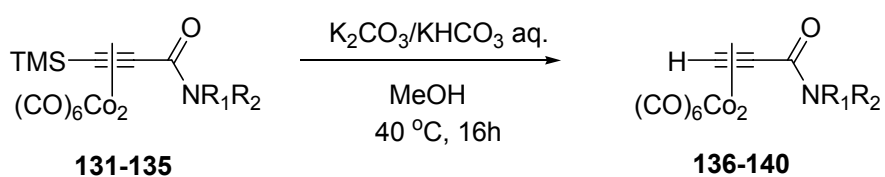
Producte	R ₁	R ₂	Rendiment (%)
126	Et	Et	92
127	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	85
128	R ₁ -R ₂ = -(CH ₂) ₅ -		86
129	Mes	H	96
130	<i>p</i> -C ₆ H ₅ OMe	H	92

La síntesi dels complexos derivats de les amides descrites no comportà cap problema. En addicionar el dicobalt octacarbonil sòlid sobre una dissolució de l'amida en hexà es forma el complex corresponent. Aquests complexos són relativament estables a l'aire i es poden purificar per cromatografia en columna (taula 3.3).

Taula 3.3. Formació dels complexos de propinamides.**126-130****131-135**

Producte	R ₁	R ₂	Rdt. (%)
131	Et	Et	95
132	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	96
133	R ₁ -R ₂ = -(CH ₂) ₅ -		94
134	Mes	H	quant.
135	<i>p</i> -C ₆ H ₅ OMe	H	96

El següent pas és l'eliminació del grup trimetilsilil en medi bàsic. La desililació de complexos de cobalt s'havia realitzat en carbonat potàssic en metanol.³⁶ No obstant, en sotmetre el complex **131** a les condicions descrites el producte va descompondre's. Fou necessari emprar un tampó K₂CO₃/KHCO₃ (6.2·10⁻³M) aquós per evitar la descomposició dels complexos i escalfar lleugerament a 40 °C per tal que la conversió fos total (taula 3.4).

Taula 3.4. Eliminació del grup TMS en medi bàsic.**131-135****136-140**

Producte	R ₁	R ₂	Rdt. (%)
136	Et	Et	74
137	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	72
138	R ₁ -R ₂ = -(CH ₂) ₅ -		74
139	Mes	H	93
140	<i>p</i> -C ₆ H ₅ OMe	H	64

Així doncs, s'arribà a cinc complexos d'alquí terminals amb diferents substituents amido.

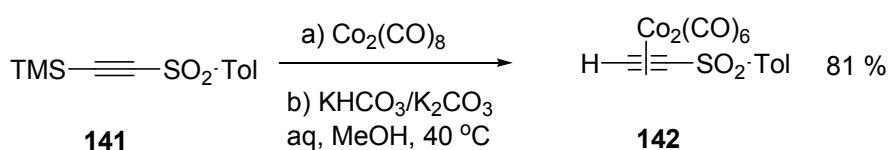
3.3.4 Acceptors sulfonil

En el grup de recerca es tenia experiència en la síntesi i reactivitat del complex de cobalt del *p*-tolilsulfonilacetilè, de manera que es va decidir estudiar també aquest substrat en la reacció d'intercanvi de lligand. Les sulfones són un grup acceptor de pont d'hidrogen molt menys fort que les amides i els sulfòxids, però lleugerament superior a cetones i èsters,²⁷ de manera que hauria de donar una idea de l'eficiència del mètode per a diferents grups funcionals.

Síntesi del substrat.

La síntesi del complex terminal de dicobalt hexacarbonil *p*-tolilsulfonilacetilè és senzilla. Es parteix del trimetilsilil(tosil)acetilè **141**, el qual es fa reaccionar amb $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ per donar lloc al seu corresponent complex de cobalt. A continuació, s'elimina el grup trimetilsilil en medi bàsic tamponat per donar lloc al complex desitjat **142**.

Esquema 3.21. Síntesi del complex de tosilacetilè terminal.



El rendiment de la reacció és excel·lent (81%) i el producte obtingut, un sòlid taronja, és estable a l'aire (esquema 3.21).

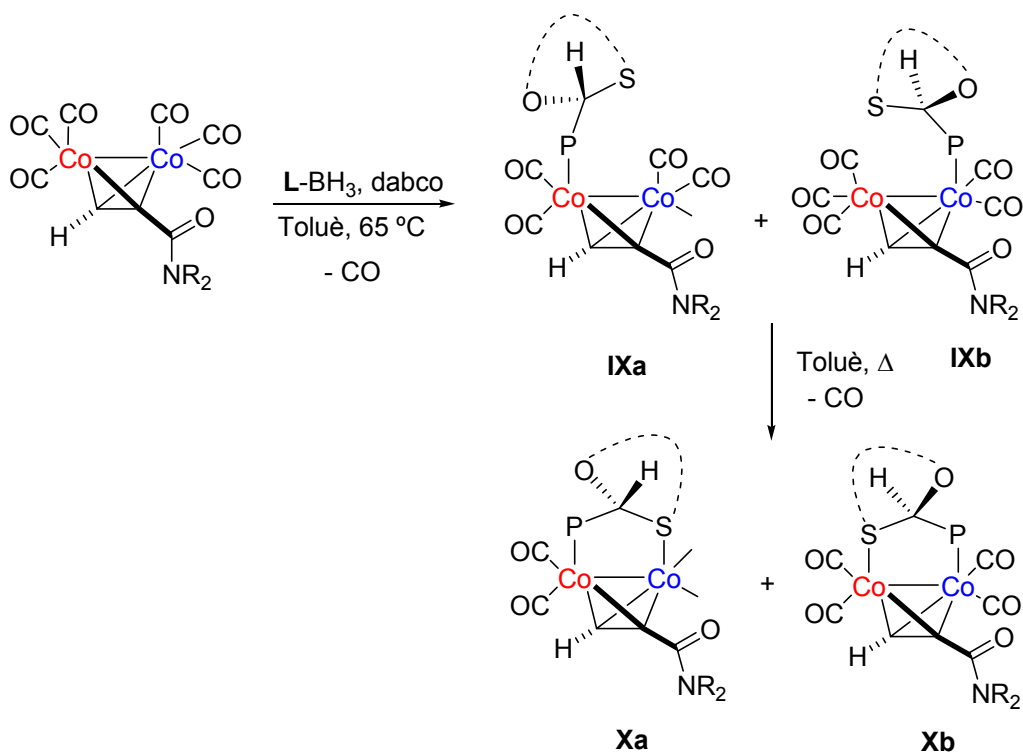
3.4 Reaccions d’intercanvi amb els lligands bidentats

3.4.1 Acceptors amido

Un cop es va disposar dels diferents complexos, es va procedir a avaluar la selectivitat dels lligands enfront d’aquests. En primer lloc, s’assajaren els lligands coneguts PuPHOS i CamPHOS. La reacció es realitzà en toluè, a 65 °C, en presència de DABCO per tal d’alliberar la fòsfora que es troba protegida en forma de borà.

En els primers experiments, els lligands mostraren un comportament coherent amb el camí de reacció proposat amb els substrats que no poden formar pont d’hidrogen.¹ En primer lloc, es coordina l’àtom de fòsfor formant un complex pentacarbonílic **IXa/IXb** (esquema 3.22).

Esquema 3.22. Coordinació amb lligands P,S.

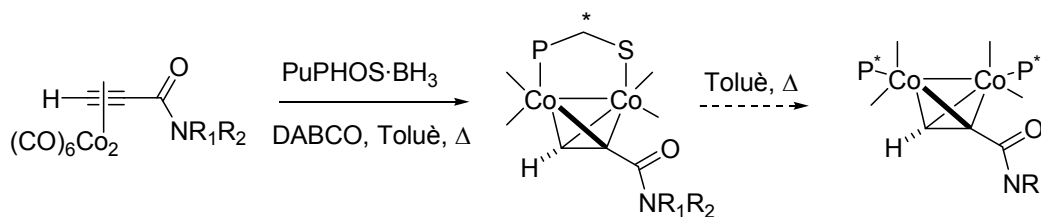


La formació dels complexos pentacarbonílics **IX** es pot apreciar fàcilment per CCF. En aquesta primera etapa no hi ha selectivitat (tal com es desprèn del seguiment per CCF o ¹H-RMN). Posteriorment la coordinació del sofre dona lloc als productes de coordinació **Xa/Xb**, els quals van isomeritzant fins a la relació termodinàmica final. La relació

d'energies entre els complexos determinarà aquesta relació. La formació dels complexos pont **X** també es pot observar per CCF.

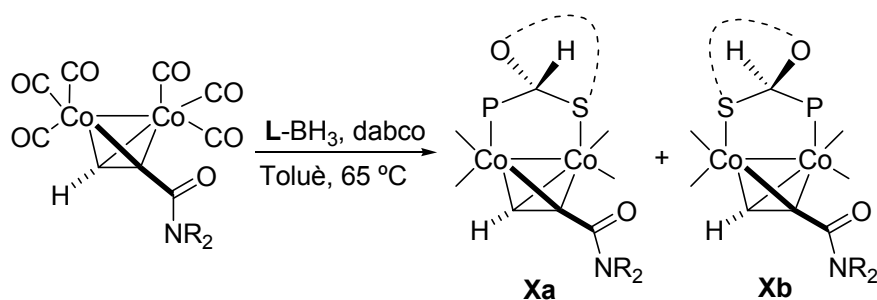
Usualment, la reacció s'acostumava a deixar sota calefacció al llarg d'una nit.² En les primeres hores s'evacua contínuament el CO del medi (mitjançant aplicació de buit i reomplint amb nitrogen o argó). En aquest cas, no obstant, s'observà que el complexos de cobalt de les amides obtinguts amb anterioritat són bastant sensibles a la temperatura. Quan s'efectua la reacció, es produeix la descomposició parcial del complex. D'aquesta manera, com que el lligand passa a estar en excés en el medi de reacció, es forma un complex de cobalt que conté dues fosfines actuant com a lligands monodentats (esquema 3.23).

Esquema 3.23. Descomposició parcial en la reacció d'intercanvi de lligand.



Al cap d'un temps, aquest producte és l'únic present en la reacció. Això es deu al fet que aquesta espècie és molt més estable, ja que té una fosfina coordinant cada un dels àtoms de cobalt. Malauradament, les *N*-monoarilamides (**139** i **140**) es mostraren molt sensibles a les condicions de reacció usades. A causa de la seva poca estabilitat, al cap de poc temps, l'únic producte aïllable en el medi de reacció és el complex resultat de la coordinació de dos lligands que actuen com a monodentats. Per aquest motiu es desestimà el seu ús en aquest estudi.

Un cop ajustats els temps de reacció, els primers resultats indicaren de bon començament una gran discriminació dels lligands. La reacció entre el complex dietilamido **136** i el lligand PuPHOS va donar lloc als complexos tetracarbonílics **143a/143b** amb un 68% de rendiment en un e.d. del 94% (relació 32:1, taula 3.5 entrada 1). La selectivitat també fou elevada per als complexos de les amides derivades de la diisopropilamina i piperidina (taula 3.5, entrades 2 i 3).

Taula 3.5. Reacció d'intercanvi de lligand amb complexos P,S.

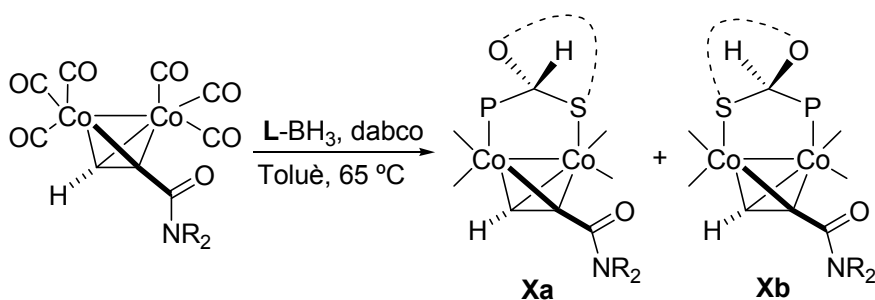
#	R	L	Temps (h)	Rdt (%)	Xa/Xb	e.d. (%)
1	Et	PuPHOS	12	68	143a/143b	94
2	<i>i</i> -Pr	PuPHOS	8	70	144a/144b	90
3	–(CH ₂) ₅ –	PuPHOS	25	74	145a/145b	76
4	Et	CamPHOS	6	74	146a/146b	96
5	<i>i</i> -Pr	CamPHOS	9	89	147a/147b	99
6	–(CH ₂) ₅ –	CamPHOS	18	73	148a/148b	99
7 ^a	<i>i</i> -Pr	CamPHOS	16	90	147a/147b	80

^a La reacció es va realitzar en THF (65 °C) en comptes de toluè

El lligand CamPHOS, per la seva banda, es mostrarà encara més selectiu (entrades 4–6). En emprar aquesta fosfina s'arribà a obtenir un sol diastereòmer per als complexos diisopropil i piperidino (taula 3.5, entrades 5 i 6).

Els dos diastereòmers, en aquests casos, són fàcilment separables per cromatografia en columna, ja que mostren, en tots els casos, una destacada diferència de polaritat ($\Delta R_f \approx 0.5$). Un cop separats per cromatografia, els complexos són configuracionalment estables i no s'observa isomerització a temperatura ambient. L'elecció del dissolvent és molt important: en realitzar la reacció en un dissolvent més polar (THF), la selectivitat es veu afectada (taula 3.5, entrada 7). Aquest fet referma la hipòtesi segons la qual l'espectacular augment de la selectivitat de la reacció és conseqüència de la formació d'un pont d'hidrogen no clàssic ja que un dissolvent polar interferirà en la formació d'aquest.

A continuació, es passà a assajar la reacció del complex de la dietilamida amb els nous lligands per observar el comportament dels lligands en funció de la substitució en el fòsfor.

Taula 3.6. Reacció d'intercanvi de lligand amb els nous lligands P,S.

Entrada	R	L	Temps (h)	Rdt (%)	Xa/Xb	e.d. (%)
1	Et	CyCamPHOS	16	66	149a/149b	51
2	Et	<i>t</i> -BuCamPHOS	16	78	150a/150b	51
3	Et	TolCamPHOS	16	74	151a/151b	99

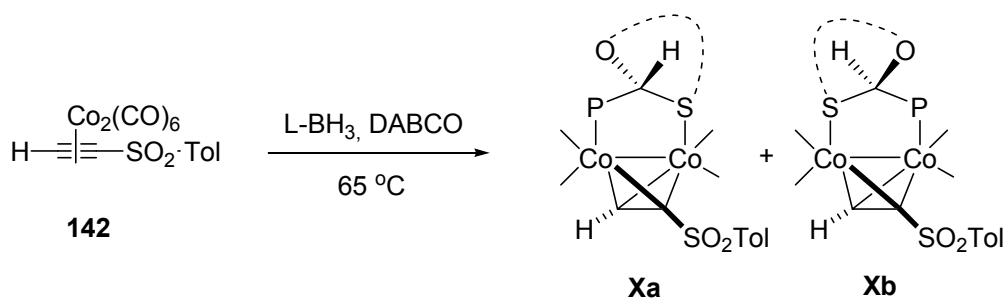
Novament, la reacció amb *o*-TolCamPHOS resultà totalment selectiva (taula 3.6, entrada 3). No obstant, en emprar fosfines amb substituents electrodonadors la selectivitat disminueix de forma notòria (taula 3.6, entrades 1 i 2). Això es pot explicar d'acord amb el mecanisme d'isomerització descrit anteriorment. La isomerització és més probable a l'estadi on el lligand es troba coordinat només per l'àtom de fòsfor. D'aquesta manera, les fosfines amb substituents aromàtics tendeixen a isomeritzar més ràpidament que els equivalents alifàtics, ja que en aquests últims la coordinació és més forta.

3.4.2 Acceptors sulfonil

Després dels bons resultats obtinguts en el reconeixement dels lligands amb acceptors amido a través del pont d'hidrogen no clàssic (C–H···O), es va estudiar aquesta interacció també emprant el grup sulfonil com a acceptor.

Un cop sintetitzat el complex **142**, es va procedir a investigar la reacció d'intercanvi de lligand emprant PuPHPOS i CamPHOS i TolCamHOS. En tots els casos, la reacció es va fer a 65 °C en presència d'1.5 equivalents de DABCO per tal d'alliberar la fosfina del complex de borà (a excepció del lligand TolCamPHOS en el qual no és necessari afegir DABO a la reacció).

Taula 3.7. Reaccions d’intercanvi de lligand.



#	L	Rdt. (%)	Temps (h)	Dissolvent	Xa/Xb	e.d. (%) ^a
1	CamPHOS	96	16	Toluè	152a/152b	78
2	PuPHOS	89	16	Toluè	153a/153b	86
3	TolCamPHOS ^b	96	16	Toluè	154a/154b	0
4	CamPHOS	76	24	Hexà	152a/152b	20
5	PuPHOS	88	24	Hexà	153a/153b	50
6	CamPHOS	98	16	THF	152a/152b	0
7	PuPHOS	88	16	THF	153a/153b	13

a) Determinat per ¹H-RMN. b) Reacció sense presència de DABCO.

La reacció d’intercanvi de lligand va donar lloc a les mescles de complexos diastereomèrics amb molt bons rendiments. La millor diastereoselectivitat s’observà fent servir toluè com a dissolvent (taula 3.7, entrades 1 i 2). Per contra del que s’havia observat amb els complexos de les propinamides, en aquest cas el lligand PuPHOS es mostra més selectiu que el CamPHOS (86% e.d. vs. 78% e.d. respectivament). Sorprenentment, el lligand TolCamPHOS, que s’havia mostrat totalment selectiu amb un complex d’amida (taula 3.6, entrada 3), no mostrarà cap tipus de selectivitat en aquest cas (taula 3.7, entrada 3). És possible que l’impediment estèric creat pels metils dificulti la formació de pont d’hidrogen, o bé que el procés d’isomerització es vegi afectat. En aquest cas, però, no s’emprà DABCO, ja que no era necessària l’eliminació del borà. Podria ser que la presència de DABCO infuís en el procés d’isomerització ja que es podria coordinar reversiblement al complex accelerant, així, la interconversió dels diastereòmers.

Per als altres dos lligands es va avaluar la influència del dissolvent per a aquesta reacció realitzant-la en dos dissolvents més: hexà, i THF (taula 3.7). Inesperadament, en efectuar la reacció en hexà la selectivitat decaigué dramàticament (taula 3.7, entrades 4 i 5). Probablement aquest fet és degut a la poca solubilitat del complex en aquest

dissolvent fins i tot a temperatures elevades. En dur a terme la reacció en THF, es va observar una baixa o nul·la selectivitat (taula 3.7, entrades 5 i 6). Sembla, doncs, que en aquest cas és la interferència del dissolvent polar la responsable d'aquesta manca de discriminació per part del lligand. Cal recordar que en emprar THF com a dissolvent ja s'apreciava un lleuger descens en la diastereoselectivitat obtinguda quan el grup acceptor era una amida (vegeu taula 3.5, entrada 7).

Aquests experiments indiquen que l'intercanvi de lligand en el cas dels complexos d'aquesta sulfona també està dirigit per pont d'hidrogen. De totes maneres, és evident que aquesta interacció és més feble que en el cas dels complexos de propinamides, ja que la selectivitat observada és menor que en aquest darrers. Aquest fet no és d'estranyar, ja que el grup sulfonil és un acceptor més dèbil de pont d'hidrogen.

3.4.3 Estudi de la interacció C–H···X per difracció de raigs X

Per tal de confirmar que la interacció C–H···O és la responsable de la gran selectivitat observada, es va dur a terme un estudi en estat sòlid. S'aconseguien monocristalls del diastereòmer majoritari **143a** aptes per a l'estudi per difracció de raigs X, deixant evaporar lentament una dissolució concentrada del producte en hexà (fig. 3.3). L'anàlisi d'aquesta estructura confirmà l'existència d'un pont d'hidrogen no clàssic entre el metí (C11, H11) i el grup carbonil (O6) de l'amida (Fig. 3.3).

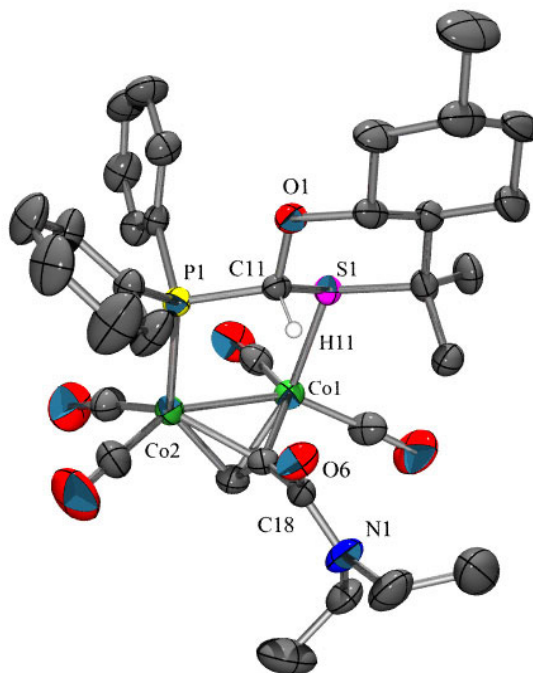


Fig. 3.3. Representació ORTEP (els el·lipsoides mostren un 50% de probabilitat) de l’estructura obtinguda per difracció de raigs X de **143a**. Només es dibuixa l’hidrogen responsable de la interacció.

Les característiques estructurals de la interacció són les següents:

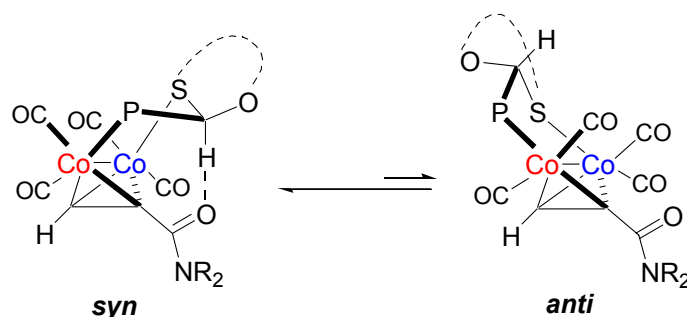
- La distància C(11)–O(6) i H(11)–O(6) són 3.27(1) i 2.35(1) Å respectivament. Aquestes distàncies són clarament inferiors a la suma dels radis de van der Waals:³⁷ 1.2 Å per l’hidrogen, 1.52 Å per l’oxigen i 1.70 Å pel carboni.
- L’angle θ (C–H \cdots O) és de 155.7(5) $^\circ$, proper a la linealitat.
- L’angle ϕ (H \cdots O–C) és de 103.3(5) $^\circ$, cosa que indica que el pont d’hidrogen es troba dirigit a un parell d’electrons no enllaçants del carbonil tot i que es troba una mica desplaçat del pla que formen aquests (34(1) $^\circ$).

Tots aquests valors corroboren la formació de la interacció i són similars als valors descrits a la literatura per ponts d’hidrogen C–O \cdots H similars.¹¹⁻¹³

Cal comentar que els lligands bidentats mostren un comportament fluxional al voltant de l’eix Co–Co.³⁸ Així doncs, els complexos de cobalt d’alquins terminals que es troben enllaçats amb lligands bidentats poden trobar-se en dues formes, *syn* o *anti*, depenent de la posició relativa que ocupin el lligand i el substituent de l’alquí (esquema 3.24).

D'aquesta manera, els complexos majoritaris **Xa** podrien existir en qualsevol d'aquestes conformacions o bé en equilibri entre elles.

Esquema 3.24. Possibles conformers per als complexos majoritaris **Xa**.



És important destacar que només en la conformació *syn* la interacció per pont d'hidrogen pot tenir lloc. Per la majoria de les estructures de raigs X descrites, les repulsions estèriques forcen el lligand a adoptar una conformació *anti* respecte al substituent de l'alquí.³⁹ En el nostre cas, és remarcable que l'estructura de raigs X demostra que, en estat sòlid, la interacció per pont d'hidrogen força el lligand bidentat i el grup amido de l'alquí a adoptar una conformació *syn*.

També s'aconseguien cristalls aptes per a l'estudi dels complexos **149a** i **149b**, els quals es van cristal·litzar en *d*₆-DMSO. Per a **149a** (majoritari) també es pot apreciar el contacte per pont d'hidrogen (Fig. 3.4). Aquest fet dóna suport a la teoria que, en el cas dels lligands amb substituents donadors sobre la fosfina s'estableix igualment el pont d'hidrogen però la isomerització és més difícil a causa de la major donació electrònica sobre el cobalt.

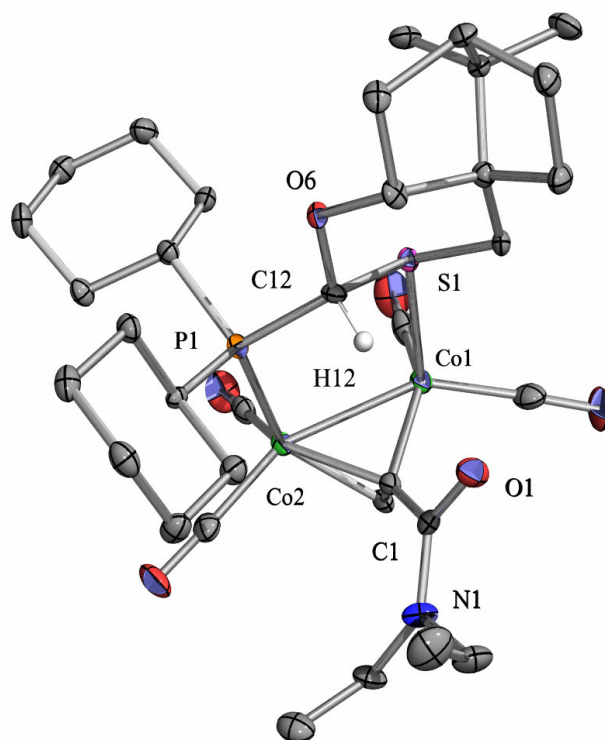


Fig. 3.4. Representació ORTEP (els el·lipsoides mostren un 50% de probabilitat) de l'estructura obtinguda per difracció de raigs X de **149a**. Només es dibuixa l'hidrogen responsable de la interacció.

En aquest cas les característiques estructurals de la interacció són les següents:

- Les distàncies C(12)–O(1) i H(12)–O(1) són 3.27(1) i 2.41(1) Å, respectivament. Aquesta distància és lleugerament més gran que en el cas anterior (**143a**), on els substituents sobre l'àtom de fòsfor eren dos grups fenils. En aquest cas els substituents sobre la fosfina són electrodonadors de manera que l'hidrogen és menys àcid i, per tant, el lligand és menys donador de pont d'hidrogen. De totes maneres, aquestes distàncies són, novament, clarament inferiors a la suma dels radis de van der Waals.
- L'angle θ (C–H \cdots O) és de 146.7(5) $^\circ$, més petit que en el cas anterior, però bastant proper a la linealitat.
- L'angle ϕ (H \cdots O–C) és de 100.6(5) $^\circ$, novament l'hidrogen es troba dirigit a un parell d'electrons no enllaçants del carbonil.

En aquest cas, també, cal destacar que el lligand i l'acetilè es troben en una conformació *syn*, obligats per l'establiment de la interacció per pont d'hidrogen.

Pel que fa a l'estructura obtinguda pel diastereòmer minoritari **149b**, es pot comprovar que la disposició espacial entre el metí (C12, H12) i el carbonil (C1) impedeix qualsevol tipus d'interacció entre aquests grups (fig. 3.5).

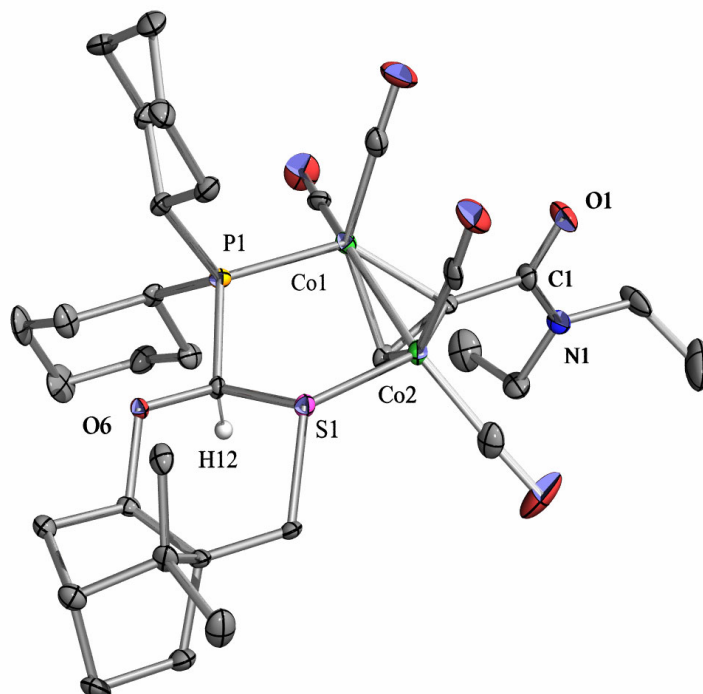


Fig. 3.5. Representació ORTEP (els el·lipsoides mostren un 50% de probabilitat) de l'estructura obtinguda per difracció de raigs X de **149b**. Només es dibuixa l'hidrogen del grup metí (C12, H12).

En aquesta estructura es pot comprovar que, en absència de pont d'hidrogen, el lligand adopta una configuració *anti* respecte el substituent de l'alquí del complex.

Finalment, també s'aconseguien cristalls aptes per a l'estudi per refracció de raig X del complex **153a**, deixant difondre hexà a través d'una dissolució concentrada d'aquest complex en toluè. L'estructura obtinguda es mostra a la figura 3.6.

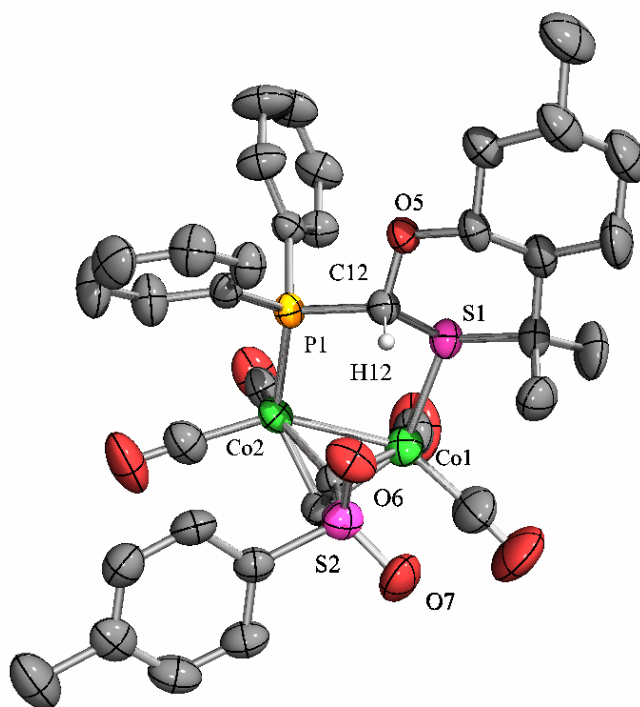


Fig. 3.6. Representació ORTEP (els el·lipsoides mostren un 50% de probabilitat) de l’estructura obtinguda per difracció de raigs X de **153a**. Només es dibuixa l’hidrogen del grup metí (C12, H12).

Altra vegada es pot observar un contacte entre l’hidrogen del metí (C12, H12) i el grup acceptor de pont d’hidrogen (en aquest cas O6 del grup SO₂). De la mateixa manera que en els casos de **143a** (fig. 3.3) i **149a** (fig. 3.4) aquesta interacció força el lligand a adoptar una conformació *syn* amb el substituent de l’alquí. Els trets estructurals d’aquest complex són els següents:

- Les distàncies C(12)–O(6) i H(12)–O(6) són de 3.29(1) i 2.40(1) Å, respectivament.
- L’angle θ (C–H \cdots O) és de 151.3(5)^o, bastant proper a la linealitat.
- L’angle ϕ (H \cdots O–S) és de 112.4(5)^o, l’hidrogen es troba novament dirigit al parell d’electrons no enllaçants de l’oxigen.

Aquests valors es troben, novament, dins el marge de valors descrits a la literatura per a interaccions C–H \cdots O.¹¹ La distància H(12)–O(6), en aquest cas, és lleugerament superior que en el complex de la dietilamida **143a** (2.35 Å). Aquesta dada és coherent amb una interacció més feble, fet totalment previsible, ja que, com s’ha comentat, el grup sulfonil és un acceptor de pont d’hidrogen menys fort que el grup amido.

3.4.4 Estudi de la interacció C–H...X en dissolució

Per tal de comprovar si la interacció C–H...X té lloc també en dissolució s'efectuà un estudi mitjançant ^1H -RMN. Per a tots els complexos majoritaris **143a–154a**, es pot observar un desplaçament del senyal del metí del lligand en C_6D_6 cap a camps més baixos respecte als complexos que no poden formar la interacció per pont d'hidrogen. Aquest fet és indicatiu que, fins i tot en dissolució, la interacció per pont d'hidrogen es manté i que força el lligand a adoptar una conformació *syn*. L'absència de protons aromàtics en els complexos **149a/149b** i **150a/150b** permeté comparar els desplaçaments del senyal del metí per a cada parell de diastereòmers. Així doncs, per exemple, el complex minoritari **149b** mostra un singulet per al protó H_a (H12 en la figura 3.5) a 4.5 ppm, mentre que per al complex majoritari **149a** el senyal d'aquest protó apareix a 6.6 ppm. Això significa un desplaçament de més de 2.0 ppm, mentre que el protó acetilènic H_b no es veu afectat (Fig. 3.7).

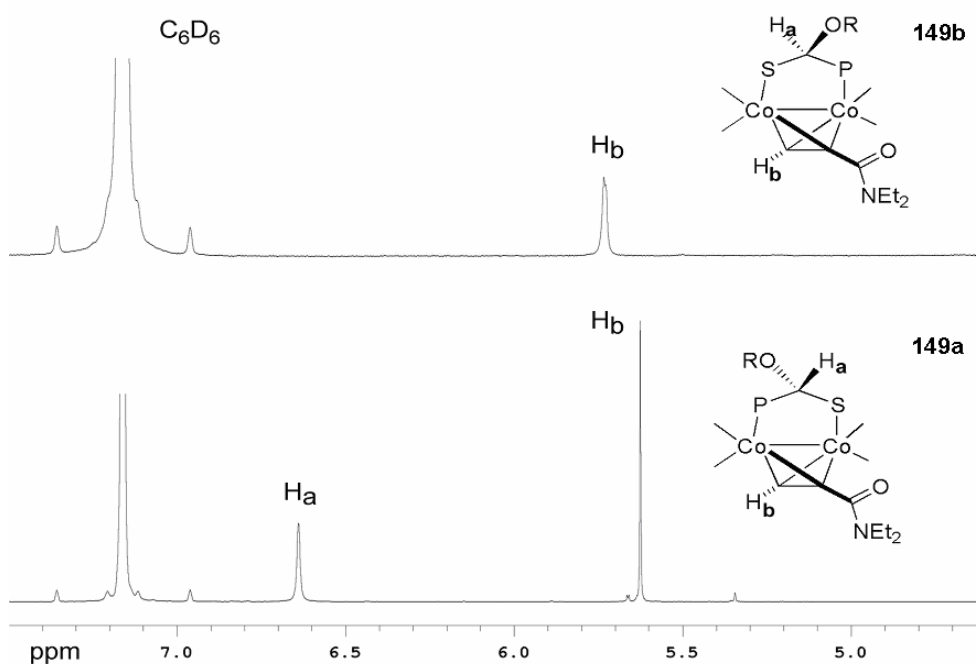


Fig. 3.7. Comparació dels senyals dels complexos **149a/149b**.

L'assignació dels senyals per a cada diastereòmer es féu inequívocament mitjançant experiments de correlació (HSQC). Per al diastereòmer majoritari, H_a correlaciona amb el senyal de carboni a 88.7 ppm, mentre que, per al minoritari, H_a correlaciona amb el senyal a 94.0 ppm. El mateix fenomen s'observa en altres dissolvents, com CD_3OD o

d_6 -DMSO, fet que indica que aquest pont d’hidrogen intramolecular es manté fins i tot en dissolvents polars i acceptors de pont d’hidrogen. Per exemple, en d_6 -DMSO el complex majoritari **149a** mostra el senyal per Ha a 5.7 ppm, mentre que el complex minoritari **149b** ho fa a 5.10 ppm.

El mateix succeeix per a **150a/150b**: mentre que el complex majoritari **150a** mostra el protó Ha a 6.4 ppm, el diastereòmer minoritari **150b** mostra el senyal a 4.6 ppm (ambdós en C_6D_6).

El complex **149a** es sotmeté, també, a diversos experiments de 1H -RMN a temperatura variable. S’augmentà la temperatura d’enregistrament en intervals de 5 °C, des de 25 °C fins a 70 °C (en C_6D_6). En efectuar aquests registres no s’observa cap alteració notable del desplaçament del senyal del protó Ha. Aquest fet indica que la interacció manté la conformació *syn* també a temperatures elevades.

Finalment, s’intentà observar l’existència d’un acoblament C–H a llarga distància mitjançant experiments de bidimensionals gHMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation). En principi es pot donar un acoblament ‘a través de l’espai’ mitjançant un pont d’hidrogen. Així, hi hauria una transferència de polarització del protó del grup metí cap a l’oxigen del carbonil i d’aquest cap al carboni del grup amido. Si es produís aquest fenomen, s’hauria de veure un senyal de correlació entre el protó del grup metí i el carboni del grup amido.⁴⁰ Es realitzaren diferents experiments de gHMBC [1H – ^{13}C] sobre el complex **143a** en C_6D_6 a diferents freqüències (2, 4 i 5 Hz) emprant un espectròmetre Varian Inova a 500 Mz. Dissortadament, mitjançant aquests experiments no es va detectar cap senyal de correlació entre el protó d’estudi i el carboni del carbonil.

3.4.5 Estudi de la interacció C–H \cdots X per càlculs teòrics

Tal com s’ha explicat en la introducció, les energies per interaccions del tipus C–H \cdots X en compostos orgànics es situen entre les 0.5 i les 3.8 kcal/mol (la meitat que per a una interacció O–H \cdots O clàssica). Les interaccions més energètiques corresponen a interaccions del tipus ^+N –CH $_3$ \cdots O, les quals tenen una energia d’entre les 9 i 18 kcal/mol.

Amb l'objectiu de determinar l'energia d'interacció aproximada en els complexos que es van sotmetre a estudi, es va dur a terme una avaluació mitjançant càlculs teòrics *ab initio*. Per tal d'estalviar temps de càlcul, es construí un model (**155**) a partir de l'estructura obtinguda per difracció de raigs X del complex **143**. Així doncs, amb aquest propòsit, s'eliminà el clúster metàl·lic del complex; es simplificà l'estructura del lligand deixant només l'anell d'oxatià del PuPHOS amb els dos metils; els dos fenils units al fòsfor es convertiren en hidrògens i el fragment amida es va reemplaçar per dimetilformamida (DMF) (fig 3.8).

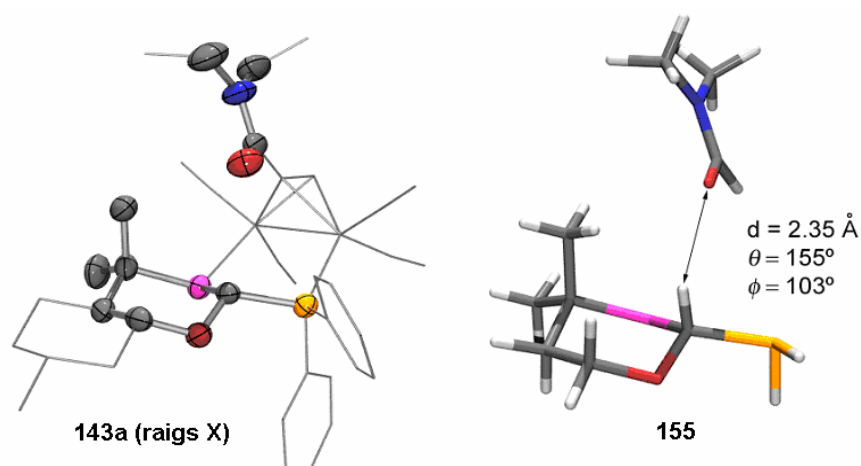


Fig. 3.8. Model simplificat **155** realitzat a partir de l'estructura obtinguda per difracció de raigs X de **143a**.

Es realitzà una estimació de l'energia mitjançant el càlcul en punt estacionari pel model **155**. Aquesta estimació donà com a resultat una energia per a la interacció en fase gas de 5.4 kcal/mol (MP2/6-311+G(2d,p)).[†] Es van realitzar correccions per l'error de superposició de bases (BSSE) mitjançant el mètode *counterpoise* descrit per Boys i Bernardi.⁴¹

Tot i que es tracta d'una aproximació, aquest valor estimat per MP2 dóna un valor d'energia superior al valor calculat per a un dímer de DMF C–H...O=C. Així mateix situa aquesta interacció en el rang d'energies dels ponts d'hidrogen clàssics (cal recordar que l'energia calculada per a un dímer format per dues molècules d'aigua és de

[†] Els càlculs foren realitzats emprant el programa Gaussian 03; Frisch, M.J.; et al *Gaussian 03*, revision C.02. Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.

5.0 kcal/mol). L’energia obtinguda per a aquesta interacció la situa entre els ponts d’hidrogen C–H···O forts.

També s’avaluà l’energia de la interacció establerta amb un acceptor sulfonil. Amb aquest propòsit, novament es construí un model simplificat a partir de l’estructura de raigs X obtinguda per a **153a**. En aquest cas es suprimí el clúster de cobalt, el substituent sulfona de l’alquí es va transformar en SO₂ i es deixà solament l’anell d’oxatíà del lligand donant lloc al model **156** (fig. 3.9).

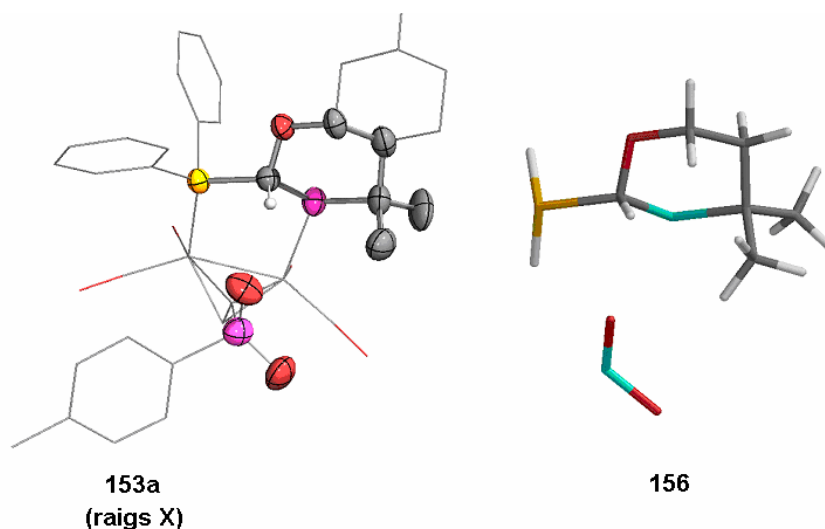


Fig 3.9. Estructura de raigs X original de **153a** i model simplificat **156**.

Els càlculs realitzats per al model **156** a nivell (MP2/6-311+G(2d,p)) van donar en aquest cas una energia d’interacció en fase gas de 3.18 kcal/mol[‡]. Com en el cas del model **155**, es van realitzar correccions per l’error de superposició de bases (BSSE) mitjançant el mètode *counterpoise* descrit per Boys i Bernardi.⁴¹ L’energia obtinguda és sensiblement inferior a l’obtinguda per al model **155** emprat per avaluar la interacció amb el grup amido. Aquesta menor energia d’interacció explica la menor selectivitat obtinguda respecte al grup amido en emprar una sulfona com a acceptor de ponts d’hidrogen. De totes maneres, el valor de l’energia obtingut segueix situant aquesta interacció en el rang dels ponts d’hidrogen C–H···O forts.

[‡] Els càlculs foren realitzats emprant el programa Gaussian 03; Frisch, M.J.; et al *Gaussian 03*, revision C.02. Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.

Per acabar l'estudi teòric, es realitzà un càlcul de desplaçaments de ^1H -RMN a nivell B3LYP (GIAO). Aquest càlcul predigué un desplaçament cap a camps més alts d'1.0 ppm pel senyal de H11 en el model **155** (fig 3.7). Cal recordar que el desplaçament observat experimentalment fou d'aproximadament 2.0 ppm. Aquest error es pot deure parcialment a una descripció deficient de la interacció feble per pont d'hidrogen mitjançant els càlculs DFT.⁴²

3.4.6 Estudi del mecanisme d'isomerització de complexos pont P,S (μ -alquí)Co₂(CO)₄

En aquest punt, es decidí fer un petit estudi mecanístic del procés d'isomerització en la reacció d'intercanvi de lligand. Tal com s'ha explicat, les anàlisis fetes tant per RMN com per CCF indicaven que la diastereoselectivitat és fruit d'un procés termodinàmic. La selectivitat va augmentant fins a arribar a una determinada relació entre els dos diastereòmers. Aquest procés es pot veure representat a la figura 3.10. En aquesta figura es representa l'excés diastereomèric obtingut en el cru de reacció d'intercanvi de lligand al llarg del temps de reacció per a l'obtenció de **153a/153b**.

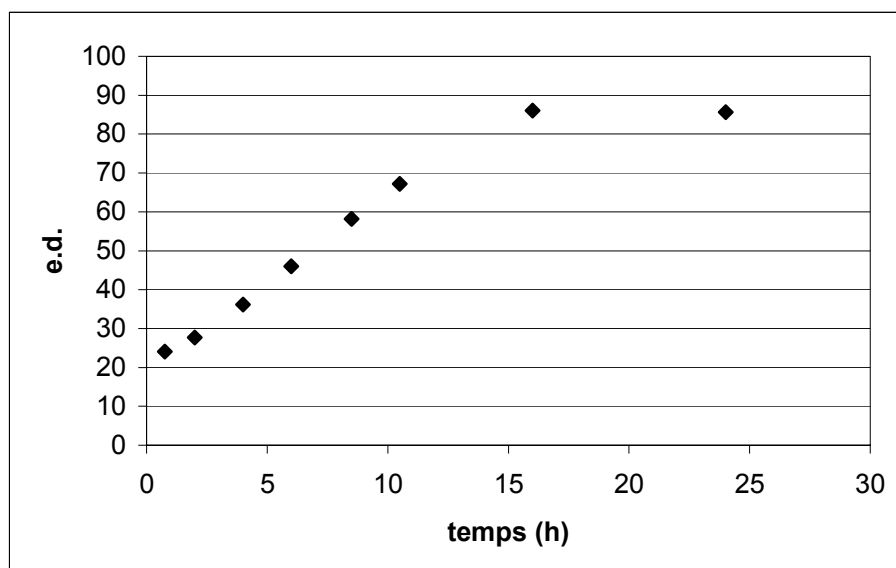
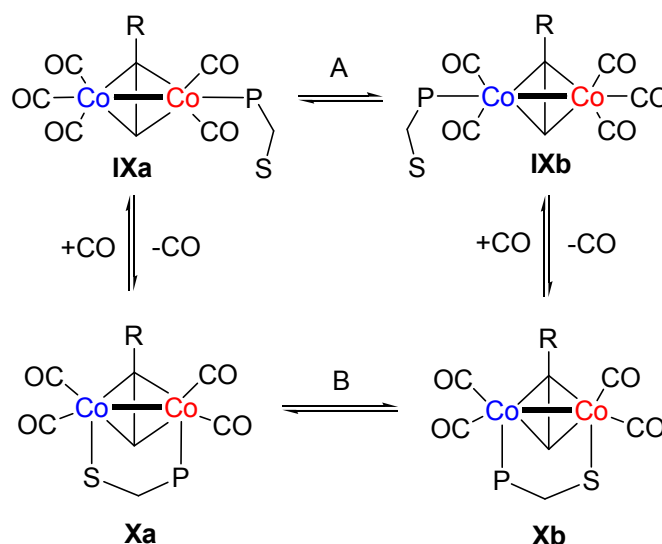


Fig. 3.10. Evolució de l'excés diastereomèric de **153a/153b** determinat per ^1H -RMN.

Com es pot comprovar, tot i que en els estadis inicials s'aprecia un cert excés, hi ha un procés d'isomerització dels complexos fins a arribar a la relació d'equilibri final. Tal com s'ha comentat amb anterioritat, un mecanisme plausible per a la formació dels

complexos bidentats es mostra en l’esquema 3.25. En una primera etapa, es formen els complexos pentacarbonílics **IXa** i **IXb**. En aquest punt, la formació d’una interacció C–H...X del lligand amb el substrat no és viable; en tots els casos s’aprecia una selectivitat molt baixa o nul·la (tan per ^1H -RMN com per CCF). En un segon estadi, l’àtom de sofre desplaça una segona molècula de CO del clúster de cobalt donant lloc als complexos **Xa** i **Xb**, els quals tenen el lligand bidentat coordinat en forma de pont. En aquest punt, un dels dos isòmers pot establir una interacció estabilitzant per pont d’hidrogen C–H...O, fet que afavoreix la formació d’un isòmer respecte a l’altre.

Esquema 3.25. Seqüència de formació de **Xa** i **Xb**

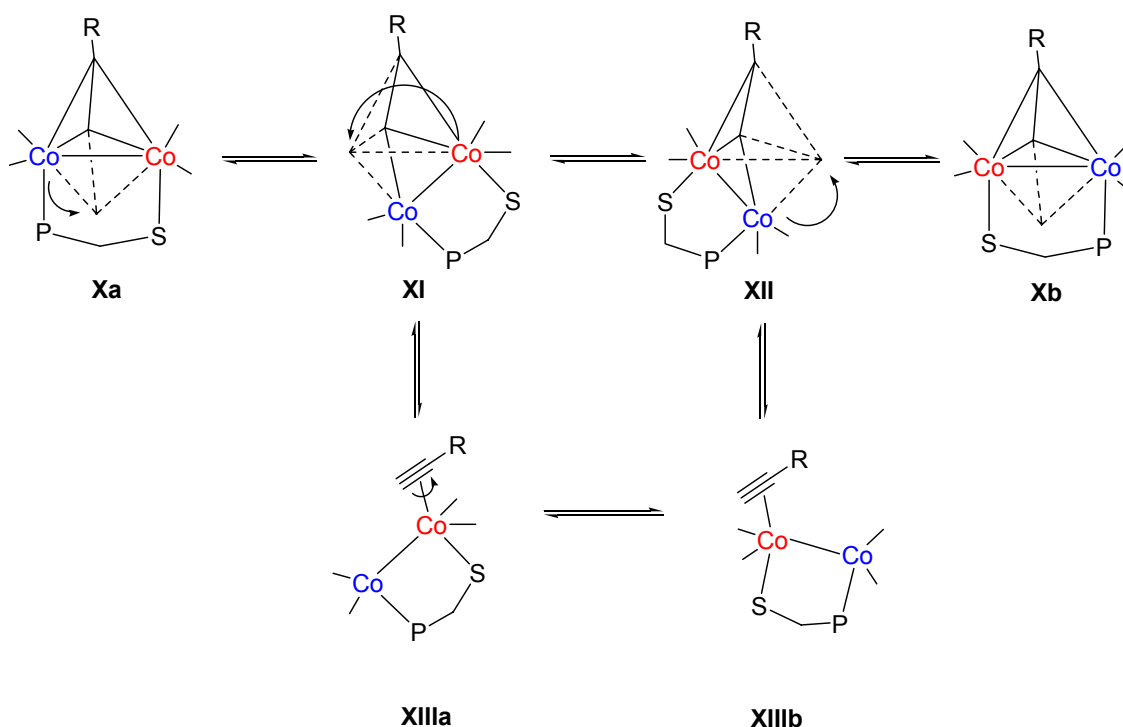


La interconversió entre espècies que contenen lligands monofosfina (equivalents a **IX**) del tipus $\text{Co}_2(\mu\text{-alquí})(\text{CO})_5\text{PR}_3$ és un procés ben documentat.⁴³ Ara bé, experimentalment el procés d’isomerització dels lligands coordinats en forma de pont $\text{Co}_2(\mu\text{-alquí})(\text{CO})_4(\mu\text{-P,S})$ s’esdevé tèrmicament fins i tot en absència de CO. Per aquest motiu, un procés d’isomerització a través d’un complex obert tipus **IX** és poc probable.⁴⁴ En absència de CO hi ha d’haver un mecanisme d’isomerització entre **Xa** i **Xb** que permeti la interconversió d’aquests (esquema 3.24, camí B).

Es poden plantejar dos mecanismes diferents per a la interconversió entre diastereòmers **Xa** i **Xb**. Un primer mecanisme possible fóra la isomerització a través d’una dissociació total o parcial de l’alquí d’un dels àtoms de cobalt del clúster metàl·lic. S’ha postulat que la isomerització de sistemes tetraèdrics M_2C_2 es pot donar a través d’una rotació

directa de l'alquí respecte a l'enllaç metall-metall.⁴⁵ En base a la teoria de clústers, en la qual el complex tetraèdric es pot considerar formalment com una bipiràmide trigonal amb una vacant de coordinació, Jaouen i col·laboradors proposen un mecanisme pel qual l'elongació d'un enllaç metall-carboni dóna lloc a un intermedi tipus papallona **XI** (esquema 3.26).⁴⁶ Una inversió de l'intermedi **XI** i la formació posterior de nou d'un enllaç Co–C conduiria al producte isomeritzat.

Esquema 3.26. Possible mecanisme d'isomerització dels complexos amb lligands bidentats sense dissociació del sofre segons el model de Jaouen.



Alternativament, aquesta dissociació parcial de l'alquí podria evolucionar cap a una dissociació completa d'un dels àtoms de cobalt. Això permetria la rotació lliure de l'alquí i, per tant, la isomerització del clúster de cobalt. La dissociació d'un àtom de cobalt ja fou proposada en el procés d'isomerització de complexos del tipus $\text{Co}_2(\mu\text{-alquí})(\text{CO})_4(\text{BINAP})$.⁴⁷

Per tal d'intentar conèixer millor el procés d'isomerització en absència de CO es va dur a terme un estudi computacional. Es van optimitzar i caracteritzar les geometries dels punts estacionaris i dels estats de transició (ET) a nivell semi-empíric PM3(tm) el qual inclou parametritzacions per als metalls de transició. Els camins de reacció foren verificats mitjançant l'optimització de les estructures perturbades dels ET. Finalment,

per tal de comparar els diferents camins de reacció des d’un punt de vista energètic, es van realitzar càlculs de punt estacionari a nivell DFT emprant el funcional B3LYP. Per a aquest objectiu, es va emprar la base LACVP*, que inclou el potencial efectiu de ‘core’ (ECP) de Hay i Wadt’s pel cobalt, mentre que la resta d’àtoms es va descriure emprant la base 6-31G*. Els càlculs PM3(tm) reproduïxen bastant fidelment les estructures obtingudes a partir de difracció de raigs X pels complexos de carbonil dicobalt acetilens. No obstant, aquesta teoria tendeix a saturar les vacants de coordinació mitjançant l’establiment de carbonils pont o l’establiment d’interaccions agòstiques amb hidrògens.⁴⁸ Per a estalviar temps de càlcul es va construir el model **R** (figura 3.11).

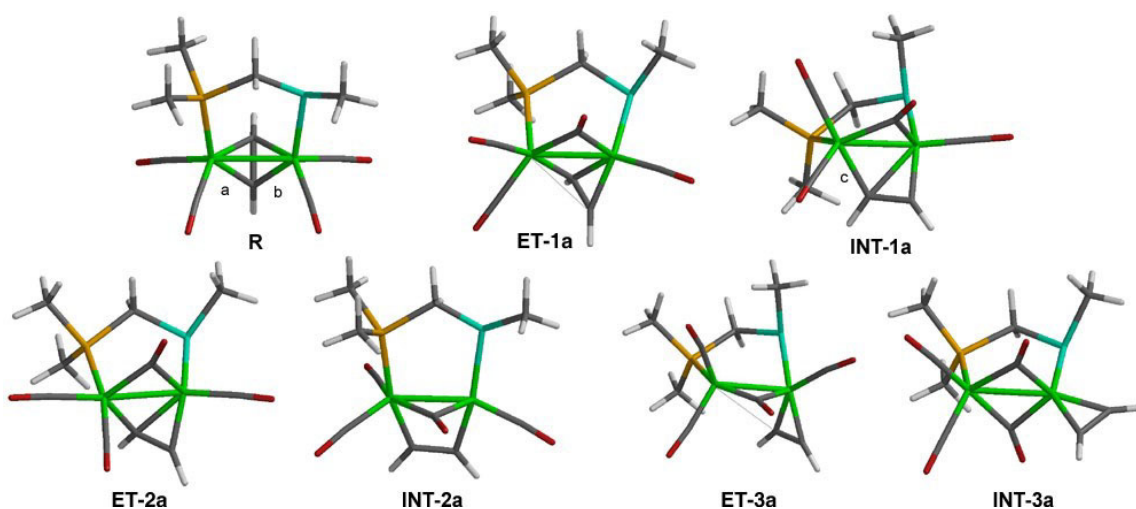


Fig. 3.11. Intermedis de reacció i estats de transició involucrats en el mecanisme d’isomerització d’**R** a través d’una dissociació de l’alquí.

En primer lloc, es va estudiar el mecanisme d’isomerització d’**R** a través de la dissociació de l’alquí d’un àtom de cobalt mitjançant un intermedi del tipus papallona.⁴⁶ A partir del model **R**, l’elongació de l’enllaç (**a**) i la conseqüent reordenació d’un lligand carbonil cap a una posició pont, permeten la localització de l’estat de transició **ET-1a**, el qual porta a un intermedi tipus papallona **INT-1a**. Un camí de reacció pseudosimètric es troba allargant l’enllaç (**b**) en el model **R** i permet localitzar a l’estat de transició **ET1b** i l’intermedi **INT-1b**. Les energies absolutes i relatives es mostren a la taula 3.8. També es van intentar allargar els altres dos enllaços Co–C, del clúster però això donà lloc a energies més elevades

Taula 3.8. Energies absolutes i relatives calculades (DFT) per a les espècies involucrades en el mecanisme d'isomerització d'**R** a través de la dissociació de l'alquí.

Estructura	ΔH_f (au) absoluta	ΔH_f (Kcal/mol) relativa
R	-1719.50628	0.0
ET-1a	-1719.48453	13.6
ET-1b	-1719.48766	11.68
INT-1a	-1719.49333	8.1
INT-1b	-1719.49227	8.8
ET-2a	-1719.47389	20.3
ET-2b	-1719.46910	23.3
INT-2a	-1719.49289	8.4
INT-2b	-1719.48718	11.9
ET-3a	-1719.47200	21.5
INT-3a	-1719.48318	14.5

A partir d'**INT-1a**, la inversió de l'àtom de cobalt enllaçat al fòsfor a través d'un estat de transició pseudooctaèdric (**ET-2a**), condueix a **INT-2a**, en el qual l'alquí es troba en el mateix pla que l'enllaç Co–Co. L'intermedi **INT-2a** és un 1,2-dimetal·laciobutè i representa una mitja rotació formal de l'alquí al voltant de l'eix Co–Co.⁴⁵ A partir de **INT-2a**, un camí de reacció simètric conduiria al producte de partida isomeritzat.

Alternativament, a partir de **INT-1a**, es va estudiar la dissociació total de l'alquí d'un dels dos àtoms de cobalt. L'elongació de l'enllaç (**c**) a partir de l' **INT-1a** permet la localització de l'estat de transició **ET-3a**. Allunyant el fragment de l'alquí del centre metàl·lic, amb la conseqüent formació d'un altre lligand carbonil pont, s'arriba a l'intermedi **INT-3a**, on l'alquí es troba unit només a un àtom de cobalt. En l'intermedi **INT-3a**, el fragment de l'alquí pot rotar lliurement de manera que pot conduir a la isomerització del clúster tetraèdric inicial **R**.

A la figura 3.12, es mostren les energies relatives dels diferents estats de transició i intermedis de reacció per a ambdós camins.

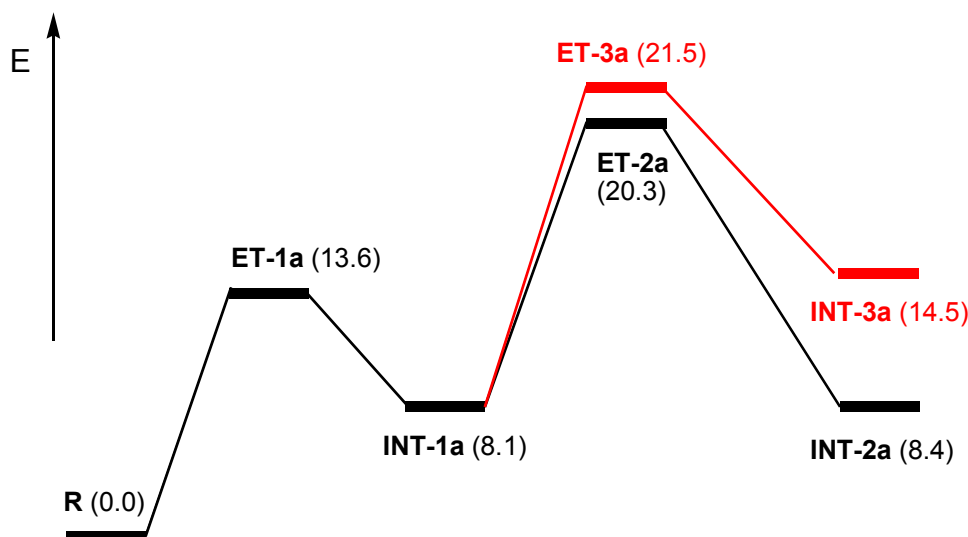


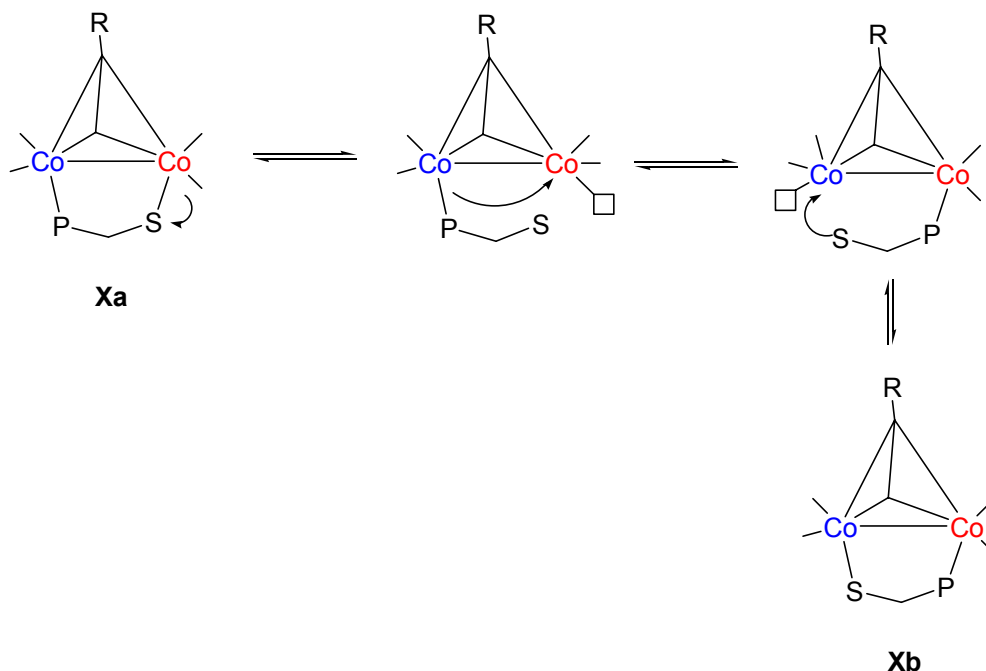
Fig 3.12. Perfil energètic (kcal/mol) per a la dissociació parcial i total de l'alquí d'un àtom de cobalt en el complex model **R**. El perfil correspon a l'elongació de l'enllaç (a) en **R**.

Com es pot veure, l'etapa més desfavorable energèticament és associada amb la inversió del lligand en el centre de cobalt (**ET-2a**), o la dissociació total de l'alquí d'un dels àtoms de cobalt (**ET-3a**). Ambdues etapes són, però, viables a partir de l'intermedi papallona comú (**INT-1a**), ja que tenen requeriments energètics similars. Els camins de reacció pseudo-simètrics resultants de l'allargament dels enllaços (a) i (b) són gairebé degenerats (taula 3.8). El camí de reacció (b) té una barrera energètica lleugerament inferior per a la formació del primer intermedi, mentre que en la inversió del metall (**ET-2**) el camí (a) és menys demandant energèticament.

El present model teòric (figura 3.12) indica que la isomerització dels complexos $\text{Co}_2(\mu\text{-alquí})(\text{CO})_4(\mu\text{-P,S})$ a través d'una dissociació parcial o total de l'alquí d'un dels dos àtoms de cobalt és un procés cinèticament factible sota les condicions de reacció assajades (calefacció a 60–70 °C en toluè en absència de CO).

Un segon mecanisme implicaria la ruptura de l'enllaç Co-S per tal de formar un complex coordinativament insaturat. A continuació, la migració de la fosfina i la coordinació novament del sofre a l'altre àtom de cobalt donarien lloc a l'altre diastereòmer sense la participació d'una molècula de CO. Aquest mecanisme és possible en lligands bidentats P,S, com ara PuPHOS i CamPHOS, ja que són lligands hemilàbils on hi ha un lligand més feble que l'altre, en aquest cas el sofre (esquema 3.27).^{49,50}

Esquema 3.27. Possible mecanisme d'isomerització amb dissociació de l'àtom de sofre.



La dissociació de l'àtom de sofre, deixant una vacant de coordinació sobre un àtom de cobalt, també fou estudiada computacionalment. Amb aquest objectiu, es va calcular ΔH_f° (en punt estacionari mitjançant DFT) per al model **R-SMe₂** (fig. 3.13), per al corresponent complex **R-0** amb una vacant de coordinació i per al sulfur de dimetil. En aquest cas, no es va emprar el model **R** utilitzat abans perquè en allargar la distància Co-S s'arribà a estructures amb interaccions agòstiques C-H-M poc realistes.

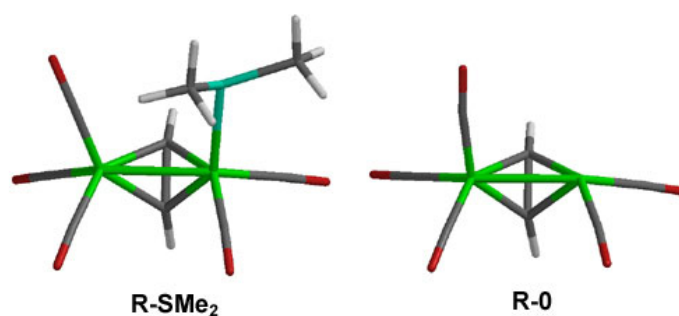


Figura 3.13. Estructures model per a un complex de sulfur de dimetil acetilendicobalt. (**R-SMe₂**) i el mateix complex, sense el lligand sulfur i amb una vacant de coordinació (**R-0**).

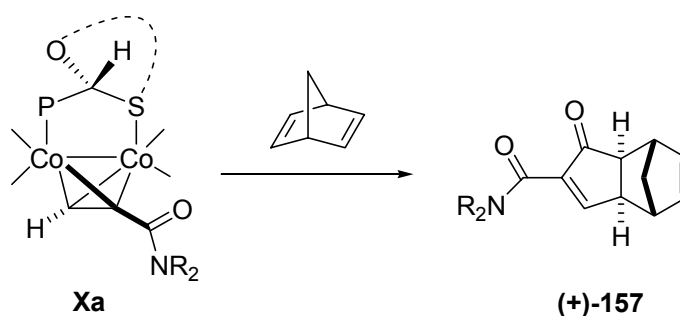
Els càlculs van donar com a fruit una energia teòrica de $\Delta H_f^\circ = 15.4$ kcal/mol per a la dissociació de **SMe₂** en **R-SMe₂**. Una energia semblant hauria d'anar associada amb la

ruptura de l’enllaç Co–S en els lligands P,S tipus pont per donar lloc a una vacant de coordinació. Arribats a aquest punt, la migració de la fosfina pot donar lloc a un camí de reacció energèticament favorable que condueix a la isomerització del complex. Tenint en compte els valors d’energia obtinguts per a la dissociació de l’alquí, aquest estudi teòric suggereix que, en absència de CO, un complex bidentat que contingui un lligand hemilàbil isomeritza preferentment a través de la dissociació de l’àtom de sofre i la consegüent migració de la fosfina. D’aquesta manera s’obté preferentment el complex diastereomèric on es pot donar el contacte C–H···O. De totes maneres, el camí alternatiu a través d’una dissociació de l’alquí no es pot descartar. Aquest mecanisme d’isomerització és més probable per substrats que tinguin lligands més forts (per exemple difosfines) on la dissociació parcial del lligand és més difícil.^{45,47}

3.5 Reaccions de Pauson-Khand estequiomètriques

Un cop es van haver aïllat els diferents complexos diastereomèricament purs sotmesos a estudi, aquests es van fer reaccionar amb norbornadiè per donar els adductes de Pauson-Khand corresponents. S'assajaren diferents mètodes d'activació i condicions experimentals (Taula 3.6).

Taula 3.9. Reaccions de Pauson-Khand estequiomètriques.



#	Complex	R	L	Condicions ^a	Rdt. (%)	ee (%) ^d	Producte
1	143a	Et	PuPHOS	Tèrmiques	33	90	(+)-157
2	143a	Et	PuPHOS	NMO	81	73	(+)-157
3	143a	Et	PuPHOS	Tèrmiques ^b	76	78	(+)-157
4	143a	Et	PuPHOS	Tèrmiques ^c	72	82	(+)-157
5	146a	Et	CamPHOS	Tèrmiques	47	94	(+)-157
6	146a	Et	CamPHOS	NMO	81	80	(+)-157
7	146a	Et	CamPHOS	Tèrmiques ^b	60	85	(+)-157
8	146a	Et	CamPHOS	Tèrmiques ^c	68	92	(+)-157

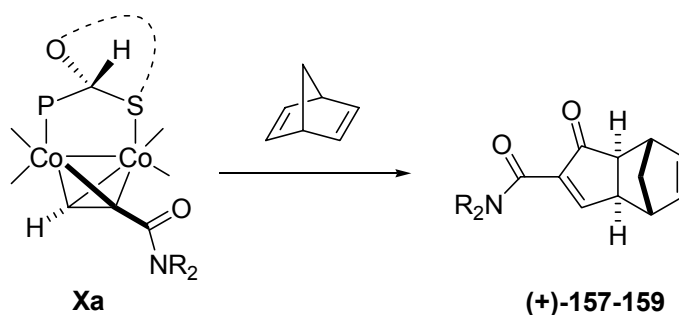
a) Condicions tèrmiques: norbornadiè (10 eq.), toluè, 65 °C sota atmosfera de nitrogen, 16-24h; NMO: norbornadiè (10 eq), N-òxid de N-metilmorfolina (6 eq), CH₂Cl₂, temperatura ambient 48h. b) La reacció es féu en dimetoxietà (DME) en comptes de toluè. c) S'afegiren 10 equivalents de DMSO a la reacció. d) Els excessos enantiomèrics van ser determinats mitjançant HPLC quiral (Chiracel-OD, hexà/2-propanol) .

En primer lloc, s'efectuà la reacció de Pauson-Khand dels complexos **143a** i **146a** on R= Et i els lligands emprats foren PuPHOS i CamPHOS, respectivament. En aquests casos, l'activació tèrmica (toluè a 65 °C) es mostrà més selectiva (entrades 1 i 5) que

l'activació per NMO (entrades 2 i 6), si bé aquestes darreres condueixen a la formació de l'adducte amb més bon rendiment. Per a les condicions tèrmiques, s'assolí un excés enantiomèric del 94% quan el lligand emprat fou el CamPHOS (entrada 5), i del 90% en el cas de PuPHOS (entrada 1), però amb rendiments baixos (47% i 33% respectivament). Per a la reacció amb NMO els rendiments pujaren fins al 81% però els excessos enantiomèrics obtinguts foren tan sols del 73% en el cas de PuPHOS (entrada 2) i del 80% en el cas de CamPHOS (entrada 6).

Per tal d'augmentar el rendiment de la reacció tèrmica, s'assajaren dues condicions de reacció més. Es provà de dur a terme la reacció en DME com a dissolvent, esperant accelerar, així, la reacció degut a l'efecte coordinant d'aquest. Els rendiments augmentaren, però disminuïren els excessos (entrades 3 i 7). També es va afegir DMSO (10 eq.) a la reacció (entrades 4 i 8). En aquest cas també augmentaren els rendiments, però novament se'n ressentiren els excessos enantiomèrics per bé que en el cas del lligand CamPHOS (entrada 8) aquest gairebé no es veié alterat respecte a la reacció sense DMSO (entrada 5).

L'ús d'additius o d'un solvent coordinant no aconseguí millorar significativament les condicions tèrmiques. Per aquest motiu, es decidí efectuar la cicloadició per a la resta de complexos emprant només les condicions tèrmiques sense additius, emprant toluè com a dissolvent, i l'activació amb NMO en diclorometà. Els resultats obtinguts es mostren a la taula 3.10.

Taula 3.10. Reaccions de Pauson-Khand estequiomètriques.

#	Complex	R	L	Condicions ^a	Rdt. (%)	ee (%) ^d	Prod.
1	167a	<i>i</i> -Pr	PuPHOS	Tèrmiques	92	67	(+)-158
2	167a	<i>i</i> -Pr	PuPHOS	NMO	94	78	(+)-158
3	170a	<i>i</i> -Pr	CamPHOS	Tèrmiques	91	91	(+)-158
4	170a	<i>i</i> -Pr	CamPHOS	NMO	81	79	(+)-158
5	168a	-(CH ₂) ₅ -	PuPHOS	Tèrmiques	24	75	(+)-159
6	168a	-(CH ₂) ₅ -	PuPHOS	NMO	48	82	(+)-159
7	171a	-(CH ₂) ₅ -	CamPHOS	Tèrmiques	67	85	(+)-159
8	171a	-(CH ₂) ₅ -	CamPHOS	NMO	48	80	(+)-159
9	172a	Et	CyCamPHOS	Tèrmiques	81	87	(+)-157
10	173a	Et	<i>t</i> -BuCamPHOS	Tèrmiques	99	98	(+)-157
11	173a	Et	<i>t</i> -BuCamPHOS	NMO	99	99	(+)-157
12	174a	Et	TolCamPHOS	Tèrmiques	47	93	(+)-157
13	174a	Et	TolCamPHOS	NMO	82	? ^c	(+)-157

a) Condicions tèrmiques: norbornadiè (10 eq.), toluè, 65 °C sota atmosfera de nitrogen, 16-24h; NMO: norbornadiè (10 eq), N-òxid d'N-metilmorfolina (6 eq), CH₂Cl₂, temperatura ambient 48h. b) Els excessos enantiomèrics van ser determinats mitjançant HPLC quiral (Chiracel-OD, hexà/2-propanol) c) L'excés enantiomèric no es pogué determinar a causa de la presència d'una impuresa (lligand oxidat) amb el mateix R_f que l'enantiòmer minoritari

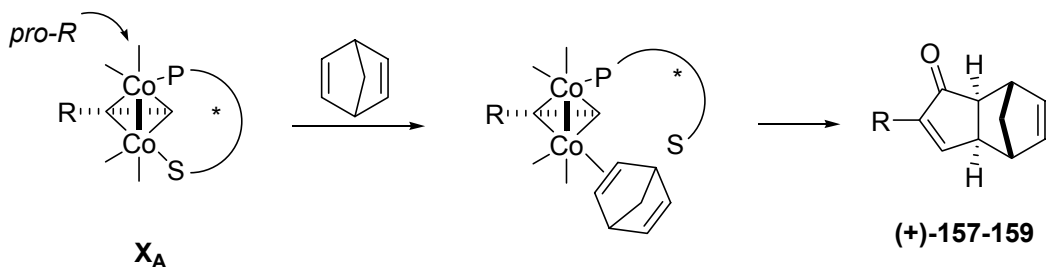
Els complexos on R= *i*Pr i R= -(CH₂)₅- donaren la reacció de PK amb menys selectivitat que els seus anàlegs on R= Et. El millor resultat s'obtingué per a R= isopropil i el lligand CamPHOS (entrada 3), amb un rendiment i un excés enantiomèric del 91%. Aquest producte és cristal·lí i, després d'una sola cristal·lització amb hexà, s'obté el producte enantiopur (ee > 99%).

Per a la resta de casos, els excessos no passaren de moderats tot i que s'obtenen, en la majoria de casos, molt bons rendiments.

Els nous lligands CyCamPHOS, TolCamPHOS i *t*-BuCamPHOS mostraren, també, una elevada selectivitat. Sí bé només s'assajaren amb R= Et, s'obtingué el producte **(+)-157** amb molt bons excessos enantimèrics. El més baix correspon al lligand CyCamPHOS (87% e.e, entrada 9), mentre que amb el lligand *t*-BuCamPHOS s'obtingué el producte de cicloaddició amb excel·lents rendiments i excessos tant en condicions tèrmiques com amb activació per NMO (rendiments del 99% i excessos del 98% i 99%, entrades 10 i 1211

L'assignació de la configuració absoluta dels productes **157-159** es va establir a partir de la rotació òptica i per analogia amb altres adductes de Pauson-Khand coneguts.^{1,51} D'altra banda, en el nostre grup de recerca es va establir el curs estereoquímic de la reacció de Pauson-Khand en presència de fosfines (Esquema 3.8).

Esquema 3.28. Control de la reacció de PK en lligands hemilàbils.



Quan la fosfina es troba coordinada al cobalt *pro-R*, la coordinació de l'olefina es veu dirigida al cobalt *pro-S*. Això condueix a ciclopentenones dextrogires. En el present cas, el fet que les ciclopentenones obtingudes siguin les de signe (+), i que l'estructura obtinguda per difracció de raigs X dels diastereòmers majoritaris **143a** i **149a** mostri el fòsfor enllaçat al cobalt *pro-R*, confirma que l'olefina reacciona pel cobalt *pro-S*. Des d'un punt de vista mecanístic, això vol dir que la naturalesa hemilàbil d'aquests lligands és la que facilita la coordinació de l'alquè.

La reacció, no obstant, no és totalment estereoespecífica. En la selectivitat de la reacció hi conflueixen diversos factors. És necessari que la reacció sigui molt més ràpida que el procés d'isomerització a la temperatura a la qual es realitza. El grau d'isomerització

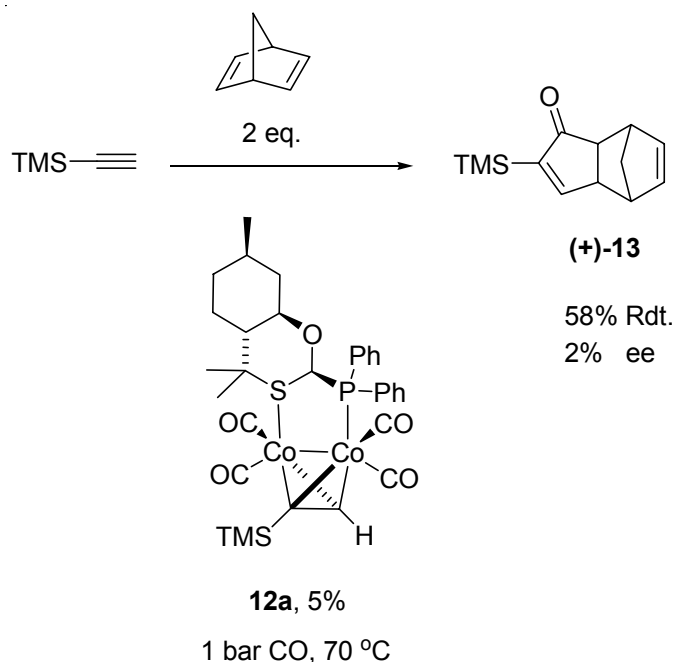
depèn de la naturalesa de l'alquí, experimentalment hi ha una gradació $\text{Ph} < n\text{-Bu} < \text{SiMe}_3 \ll t\text{-Bu}$. D'altra banda, l'ús de fosfines electrodonadores que dificultin la isomerització hauria de donar lloc a millors excessos, això és així en el cas del *t*-BuCamPHOS, però no pas en el CyCamPHOS, on l'excés no és tan elevat. És sorprenent, per això, que en els complexos estudiats les condicions tèrmiques donin lloc, en general, a millors excessos enantiomèrics que l'activació per NMO.

Els factors estèrics també s'han de considerar. En els casos estudiats, el fet que lligand i alquí es trobin en conformació *syn* fa que els dos cobalts presentin un impediment estèric similar, de manera que l'atac de l'olefina és igualment possible en ambdós àtoms. D'aquesta manera, en aquests casos, la diferenciació dels dos àtoms metàl·lics enantiotòpics és majoritàriament electrostàtica. No es pot, doncs, descartar una coordinació de l'olefina sobre l'àtom de cobalt unit a fòsfor, especialment en les condicions d'activació per NMO. En aquestes condicions es podria donar una coordinació de l'olefina, sense dissociació dels sofre, en cada un dels àtoms de cobalt.

3.6 Reaccions de Pauson-Khand catalítiques

Els bons resultats observats en la reacció de Pauson-Khand estequiomètrica i les excel·lents diastereoselectivats aconseguides en el procés d'intercanvi de lligand ens empenyeren a assajar la reacció de Pauson-Khand catalítica emprant els lligands estudiats i acceptors de pont d'hidrogen com a substrat.

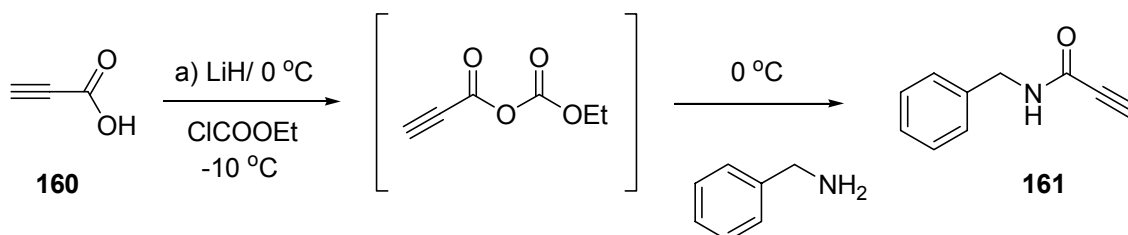
Aquest tipus de reaccions ja havien estat amb anterioritat assajades al nostre grup. En la Tesi doctoral d'A. Lledó,⁵² s'intentà la reacció de PK catalítica catalitzada per un complex tetraèdric de l'alquí amb el lligand bidentat en presència de CO (esquema 3.29).

Esquema 3.29. Reacció de Pauson-Khand catalítica.

En absència d'interacció estabilitzant per pont d'hidrogen, tot i emprar lligands quirals, la reacció condueix a l'obtenció de racemats o de productes amb un excés enantiomèric ínfim. Tot i aquest precedent, es va decidir assajar la reacció de PK catalítica amb substrats acceptors de pont d'hidrogen. Es volia estudiar si, gràcies a la formació de la interacció estabilitzant, es podia aconseguir una reacció selectiva o, almenys, assolir un cert grau de selectivitat.

3.6.1 Síntesi dels substrats

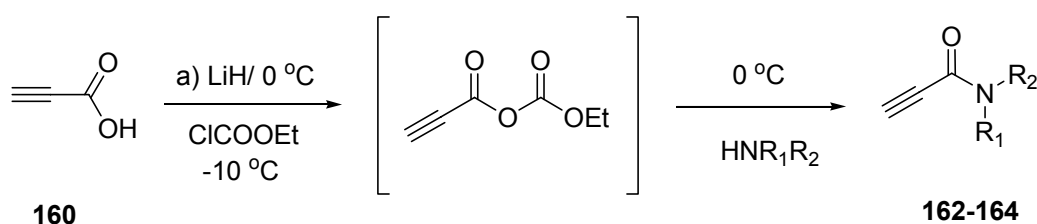
Per a la reacció catalítica, fou necessari construir els substrats amido derivats de l'àcid propiòlic. Un mètode senzill per a la formació de 2-propinamides es troba descrit a la literatura (esquema 3.30).⁵³

Esquema 3.30. Formació de 2-propinamides.

La reacció entre la sal de liti de l'àcid propiòlic **160** i el cloroformiat d'etil forma un anhidríd mixte el qual es tracta *in situ* amb una amina per donar lloc a les 2-propinamides. La reacció es fa en THF i els autors senyalen que no és necessària la purificació per columna ja que només mitjançant rentats àcid/base s'obtenen productes purs. A més la reacció es pot portar a terme a gran escala.

Seguint aquesta metòdica es va procedir a la síntesi de les propinamides **185-187** (Taula 3.11).

Taula 3.11. Formació de les 2-propinamides.

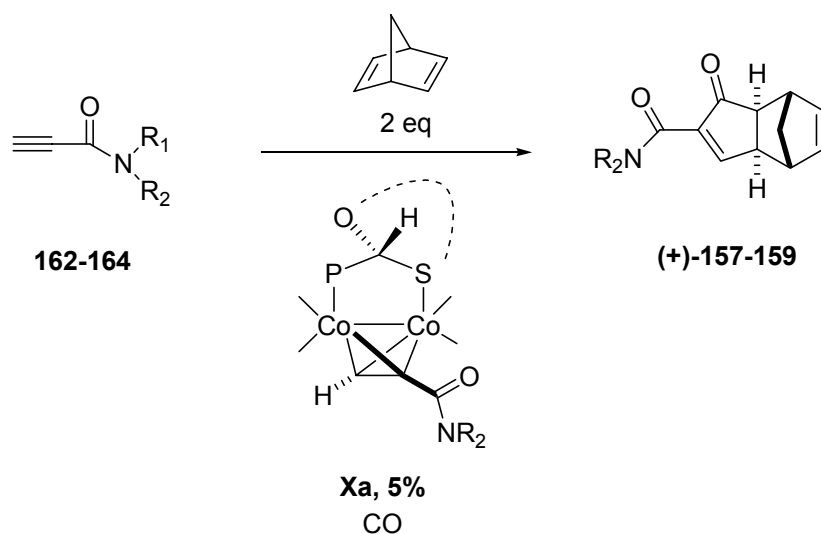


Entrada	R ₁	R ₂	Rendiment	Producte
1	Et	Et	65%	162
2	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	78%	163
3	-(CH ₂) ₅ -		60%	164

Tot i que la reacció és força neta (CCF, ¹H-RMN), s'obtingueren crus marronosos que feren necessària la seva purificació, bé per cromatografia en columna (**163**) o bé per destil·lació (**162** i **164**). Tot i això els rendiments obtinguts són força bons.

3.6.2 Reaccions de Pauson-Khand catalítiques de propinamides terminals

A continuació es passà a investigar la reacció de Pauson-Khand catalítica amb aquests substrats. En primer lloc, s'empraren com a catalitzadors els complexos majoritaris de les amides amb CamPHOS com a lligand (Taula 3.12).

Taula 3.12. Reaccions de PK catalítiques de 2-propinamides.

#	Cat	R	Condicions	Temps (h)	Rdt. (%)	Prod.	ee (%) ^a
1	146a	Et	2 atm CO/toluè/90 °C	24	75	(+)-157	16
2	146a	Et	0.5 atm CO/toluè/90 °C	24	12	(+)-157	40
3	146a	Et	2 atm CO/toluè/70 °C	24	90	(+)-157	16
4	147a	<i>i</i> Pr	2 atm CO/toluè/70 °C	24	91	(+)-158	23
5	148a	-(CH ₂) ₅ -	2 atm CO/toluè/70 °C	24	30	(+)-159	23

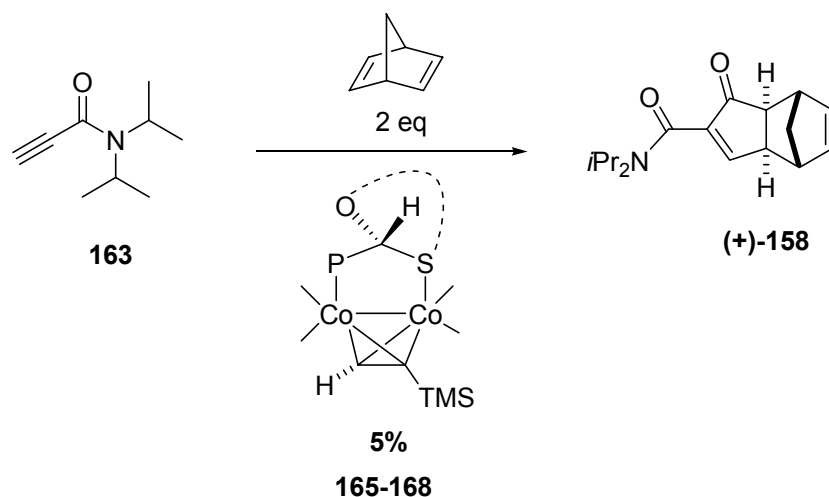
a) Determinat per HPLC.

S'ajustaren lleugerament les condicions de reacció amb el primer dels substrats (R= Et). La reacció transcorre amb millor rendiment a 70 °C (entrada 3) que no pas a 90 °C (entrada 1), segurament per la formació de diversos subproductes (polimerització de l'alquí, etc.). Es prengué com a pressió de CO en un principi 2 atmosferes (entrades 1, 3). Disminuir la pressió té efectes negatius en el rendiment, almenys a 90 °C (entrada 2). Els excessos en aquestes condicions es mouen entre el 16 i el 40%. De totes maneres, cal analitzar aquests excessos obtinguts amb cura. El primer cicle de la reacció és altament selectiu, ja que es va emprar un complex diastereomèricament pur com a catalitzador. Si el catalitzador fa pocs cicles, es poden detectar majors excessos ja que el pes relatiu del primer cicle serà major. Per aquest motiu, les entrades amb baix rendiment (2 i 5) no s'han de tenir en consideració. Per evitar aquest falsejament dels resultats obtinguts, es va decidir emprar un complex d'un altre alquí, per evitar que el primer cicle de la reacció afectés els excessos. S'escollí el complex de TMS (emprant

una mescla de diastereòmers), ja que l'adducte d'aquest es pot separar amb facilitat per cromatografia gràcies a la seva poca polaritat respecte als adductes de les propinamides. No s'afegí una mescla enriquida, ja que el que determinarà la selectivitat final de la reacció serà la discriminació que faci el complex en l'alquí després del primer cycle estequiomètric. Els complexos tetracarbonílics amb lligands de TMS s'obtenen de forma anàloga als complexos d'acceptors amido (vegeu apartat 3.4.2). Per una altra banda es decidí fer les diferents proves emprant com a model d'alquí la *N,N*-diisopropilpropinamida **163**, ja que, a banda que és la que millor resultat havia donat, és sòlida i es pot manipular amb més facilitat.

D'aquesta manera, es provaren els diferents lligands en la reacció catalítica i s'avaluaren els excessos (taula 3.13).

Taula 3.13. Reaccions de PK catalítiques amb els diferents lligands.



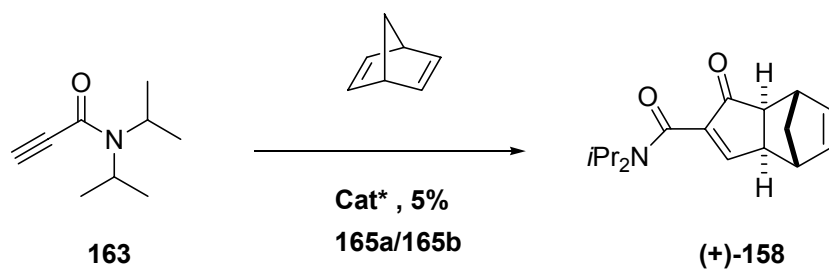
#	Cat	Lligand	Condicions	Temps (h)	Rdt. (%)	ee (%) ^a
1	165a/165b	CamPHOS	2 atm CO/toluè/70 °C	24	90	20
2	166a/166b	CyCamPHOS	2 atm CO/toluè/70 °C	48	34	8
3	167a/167b	<i>t</i> -BuCamPHOS	2 atm CO/toluè/70 °C	70	25	1
4	168a/168b	TolCamPHOS	2 atm CO/toluè/70 °C	48	20	0
5	168a/168b	TolCamPHOS	3 atm CO/toluè/70 °C	48	80	1
6	12a/12b	PuPHOS	2 atm CO/toluè/70 °C	48	20	1

a) Determinat per HPLC.

De tots els lligands assajats, l’únic que es mostra relativament prometedor segueix essent el CamPHOS (entrada 1) amb un 20 % d’excés enantiomèric. La resta de lligands o bé no indueixen (0-1% ee), o bé ho fan molt poc i amb baix rendiment com el CyCamPHOS (entrada 2) amb un 8% d’ee. Especialment descoratjador fou el cas del TolCamPHOS. Aquest lligand s’havia mostrat altament selectiu en la versió estequiomètrica de la reacció (vegeu apartats 3.5 i 3.6). El complex sembla que es descompon de forma apreciable a 2 bar de CO (entrada 4), per això es va augmentar la pressió del sistema fins a 3 bar (entrada 5). Tot i augmentar el rendiment de la reacció, no s’aconseguí induir un grau apreciable de selectivitat. Sembla que un excés d’impediment prop del cobalt desafavoreix la reacció.

Tot i aquests resultats decebedors, es va intentar augmentar l’excés de la reacció emprant CamPHOS com a lligand (20% ee) canviant les condicions de reacció. Tot i ser baix, l’excés obtingut constituïa el millor excés enantiomèric obtingut mai en una reacció intermolecular catalitzada per un complex de cobalt fins a la data. En aquest sentit, es provà de canviar de dissolvent, d’afegir més equivalents de norbornadiè i de variar la pressió de CO i la temperatura (taula 3.14).

Taula 3.14. Reaccions de PK catalítiques en diferents condicions.



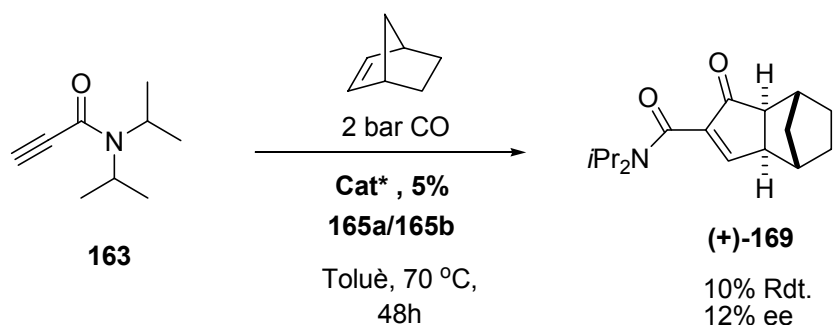
Entrada	Eq. olefina	Dissolvent	T °C	P CO	Temps (h)	Rdt. (%)	ee (%) ^a
1	2	Toluè	55	2 bar	48	30	20
2	5	Toluè	70	2 bar	24	90	22
3	2	DME	70	2 bar	24	47	18
4	2	Ciclohexà	70	2 bar	24	20	17
5	2	Toluè	70	3 bar	24	91	17
6	2	Toluè	70	P atm	24	45	28

a) Determinat per HPLC.

Els resultats no variaren massa en modificar les condicions de reacció. Ni la variació de dissolvent (entrades 3 i 4), ni de temperatura (entrada 1) conduí a millors resultats. En canvi, si que s'aprecià una millora en disminuir la pressió i fer la reacció amb un globus de CO. En aquest cas, s'arribà al 28% d'excés enantiomèric, si bé el rendiment és moderat, ja que el catalitzador acaba descomponent-se. No s'observà una millora evident en emprar més equivalents de norbornadiè (entrada 2).

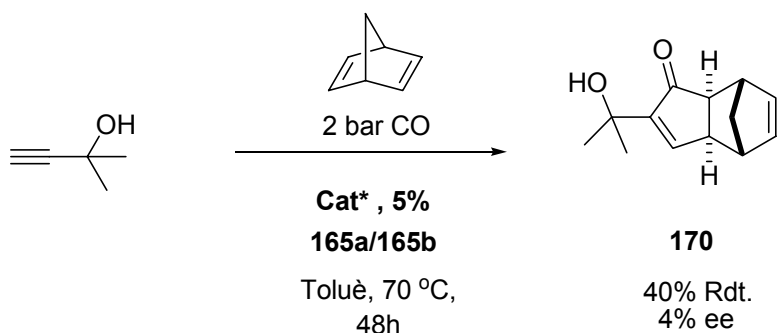
Es provà, també, l'ús d'una olefina menys reactiva, com és el norbornè, per tal d'observar-ne l'efecte. En aquest cas, la reacció s'alenteix molt i, després de 48 hores de reacció, s'obté només un 15% de conversió amb un 10% de rendiment. L'excés enantiomèric també decau fins al 12% (esquema 3.31).

Esquema 3.31. Reacció de PK catalítica emprant norbornè.



S'intentà també la reacció amb un substrat menys acceptor, com és el 2-metil-3-butin-2-ol. En aquest cas, la reacció transcorre amb un rendiment moderat i l'excés enantiomèric obtingut és tan sols del 4% (esquema 3.32). Aquest resultat sembla confirmar que la selectivitat es deu a la capacitat acceptora de ponts d'hidrogen del carbonil de l'amida.

Esquema 3.32. Reacció de PK catalítica del 2-metil-3-butin-2-ol.



Finalment, es féu un seguiment de la reacció per espectroscòpia d'infraroig mitjançant un aparell ReactIR 4000 de Mettler-Toledo. Aquest aparell permet efectuar un seguiment de la reacció *in situ* a partir d'una sonda de FT-IR que es troba en contacte amb la dissolució i enregistra espectres cada cert interval definit de temps[§]. S'emprà una sonda de silici, la qual permet treballar entre 4400 cm⁻¹ i 650 cm⁻¹. Es seguí la reacció de l'entrada 2 de la taula 3.14 entre **163** i norbornadiè (5 eq), a 70 °C, emprant una mescla de complexos de cobalt tetracarbonil de trimetilsililacetilè amb CamPHOS com a lligand. El resultat obtingut es pot apreciar a la figura 3.14.

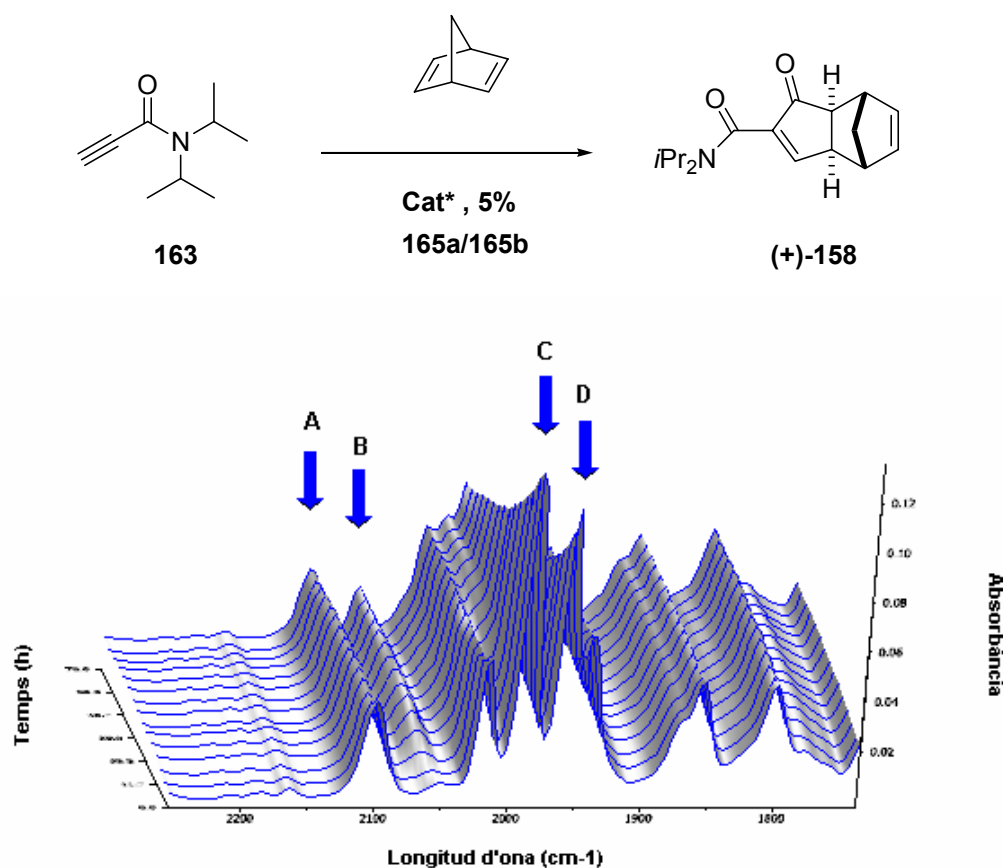
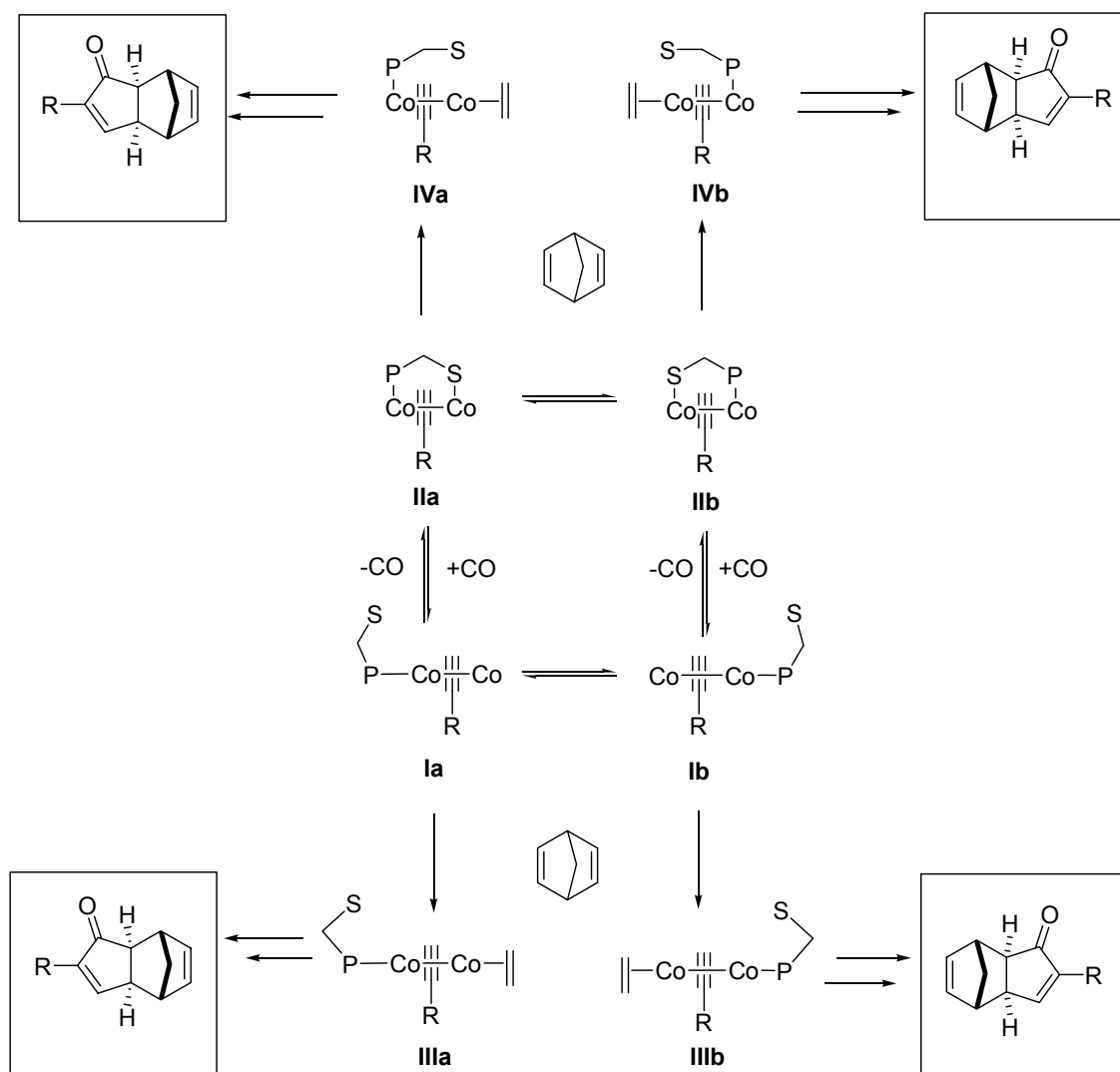


Fig. 3.14. Seguiment per FT-IR, en la zona dels carbonils, de la reacció de PK catalítica emprant CamPHOS com a lligand. A: banda a 2104 cm⁻¹, corresponent a la tensió C-H de l'alquí. B: banda a 2063 cm⁻¹, corresponent al complex pentacarbonílic. C i D: bandes a 1991 i 1960 cm⁻¹ corresponents al complex tetracarbonílic.

[§] Vegeu ReactIR 4000 Mettler Toledo, User's Guide, ASI Applied systems.

En aquesta imatge, que correspon als primers 70 minuts de reacció, es pot observar clarament la formació d'una banda a 2063 cm^{-1} . Aquesta banda correspon a un complex pentacarbonílic. Mentre que el complex 'tancat' tipus pont de la *N,N*-diisopropilpropinamida **147a** mostra tres bandes principals a 2030 , 1999 i 1971 cm^{-1} , els complexos amb un lligand monofosfina mostren una banda entre 2050 i 2065 cm^{-1} .⁵⁶ Sembla evident, doncs, que l'espècie monodentada apareix ràpidament en presència de CO. Aquesta espècie coexisteix amb la forma tancada del complex. Sembla lògic que la forma tancada i la formació de pont d'hidrogen siguin les responsables de la selectivitat observada en la reacció. El fet que el producte que s'obté en la reacció catalítica tingui la mateixa configuració absoluta que en la reacció estequiomètrica corrobora aquesta hipòtesi. Els equilibris que s'estableixen en els complexos de cobalt abans de coordinar-se l'alquè determinen la selectivitat del procés. Aquests equilibris s'han exposat a l'esquema 3.33.

Esquema 3.33. Equilibris dels lligands bidentats en la reacció catalítica sota atmosfera de CO.

- Els estudis d'IR *in situ* semblen indicar la coexistència de complexos del tipus **I** i **II** en el medi de reacció. Aquests complexos estan en equilibri entre ells.
- Només existeix selectivitat en la formació dels complexos tipus **II**, en els quals es pot establir un pont d'hidrogen.
- Per tal que la reacció catalítica sigui enantioselectiva és necessari, doncs, que el complex majoritari en la mescla de reacció sigui un dels diastereòmers tipus **II**.
- Dos fets condueixen a una disminució de la selectivitat:
 - L'existència de complexos pentacarbonílics (tipus **I**) en la mescla de reacció. Aquests complexos catalitzen també la reacció de Pauson-Khand i, a més, isomeritzen amb més facilitat.

- La velocitat relativa de la isomerització entre **IIa** i **IIb** i la inserció de l'olefina per donar l'adducte de Pauson-Khand. Si la velocitat d'inserció és ràpida, els complexos **IIa** i **IIb** no tindran temps d'isomeritzar i baixarà la selectivitat del procés.
- Finalment, allò que afavorirà una bona selectivitat serà una bona discriminació entre els complexos de tipus **II** i que aquests siguin majoritaris en el medi de reacció. En aquests dos punts, l'establiment d'una interacció per pont d'hidrogen té una contribució positiva i, per tant, es pot concloure que el pont d'hidrogen és el responsable de la selectivitat observada en aquesta reacció.

3.7 Resum dels resultats obtinguts i conclusions

La coordinació dels lligands bidentats P,S PuPHOS i CamPHOS a un complex de dicobalt hexacarbonil transcorre de forma altament selectiva en presència d'un acceptor de pont d'hidrogen en el substituent de l'alquí. A causa de la quiralitat intrínseca dels lligands, l'establiment d'una interacció estabilitzant entre l'acceptor i l'hidrogen del metí unit a O, S i P afavoreix la formació d'un diastereòmer respecte a l'altre. En aquest sentit, com millor acceptor és el substituent de l'alquí, més selectivitat s'observa (amida > sulfona). En alguns casos s'arriba a la formació exclusiva d'un dels dos diastereòmers possibles. Les dades recollides per difracció de raigs X i experiments d'¹H-RMN confirmen la presència de la interacció en els diastereòmers majoritaris. L'energia calculada d'un model simplificat situa aquesta interacció entre les interaccions C-H...O fortes.

Els lligands amb fosfines que tenen substituents electrodonadors (CyCamPHOS i *t*-BuCamPHOS) són capaços, també, d'establir una interacció per pont d'hidrogen tal com es desprèn de l'anàlisi de l'estructura obtinguda per difracció de raigs X. Aquesta interacció sembla ser lleugerament més feble que en els lligands on els substituents són electroattractors ja que els àtoms C-H...O estan una mica més distants. No obstant a causa de la naturalesa electrodonadora de les fosfines, la isomerització d'aquests complexos és més difícil, cosa que fa que les relacions entre els parells de diastereòmers siguin menors.

Els estudis teòrics realitzats sobre el mecanisme d’isomerització dels lligands bidentats P,S semblen indicar que la isomerització transcorre mitjançant dissociació de l’àtom de sofre, amb la conseqüent creació d’una vacant de coordinació, i posterior migració de l’àtom de fòsfor. De totes maneres, no es pot descartar la isomerització a través d’una dissociació parcial o total de l’alquí, especialment en lligands menys làbils que el sofre.

La reacció de Pauson-Khand estequiomètrica dels nous complexos amido amb els lligands bidentats amb norbornadiè transcorre amb elevada estereoselectivitat. S’assoleixen excessos enantiomèrics de fins al 99%. En contra dels altres substrats estudiats al grup de recerca, els millors excessos s’assoleixen en condicions tèrmiques, tot i que els rendiments són superiors quan la reacció es realitza a temperatura ambient en presència d’NMO.

La reacció de Pauson-Khand entre un alquí i el norbornadiè, catalitzada per un complex amb lligands bidentats P,S en atmosfera de CO (reacció de Pauson-Khand intermolecular catalítica) només té lloc amb certa selectivitat quan es pot establir la interacció estabilitzant per pont d’hidrogen. En absència d’aquesta interacció, s’obtenen racemats o *quasi* racemats. La labilitat del sofre en presència de CO crea un equilibri entre les espècies tetracarboníliques i pentacarboníliques; aquestes darreres no indueixen selectivitat. L’establiment de la interacció per pont d’hidrogen sembla afavorir l’espècie tetracarbonílica, de manera que es pot induir un cert grau de selectivitat. S’ha aconseguit arribar a un excés enantiomèric del 28%, el més elevat fins a la data en aquest tipus de reacció.

Referències.

- (1) Verdaguer, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1868-1877.
- (2) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242-10243.
- (3) Verdaguer, X.; Lledó, A.; López-Mosquera, C.; Maestro, M. A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8053-8061.
- (4) Lledó, A. Màster experimental, Universitat de Barcelona, 2003.
- (5) Hong, F.; Ho, Y.; Chang, Y.; Lai, Y. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2639-2645.
- (6) Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 48-76.
- (7) Hobza, P.; Havlas, Z. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4253-4264.
- (8) Calhorda, M. J. *Chem. Comm.* **2000**, 801-809.
- (9) Turi, L.; Dannenberg, J. J. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 7899-7909.
- (10) Cannizzaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7163-7169.
- (11) Taylor, R.; Kennard, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5063-5070.
- (12) Taylor, R.; Kennard, O. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 320-326.
- (13) Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 290-296.
- (14) Aravinda, S.; Shamala, N.; Bandyopadhyay, A.; Balaram, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15065-15075.
- (15) Baures, P. W.; Beatty, A. M.; Dhanasekaran, M.; Helfrich, B. A.; Perez-Segarra, W.; Desper, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11315-11323.
- (16) Yohannan, S.; Faham, S.; Yang, D.; Grosfeld, D.; Chamberlain, A. K.; Bowie, J. U. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2284-2285.
- (17) Arbely, E.; Arkin, I. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5362-5363.
- (18) Takahara, P. M.; Frederick, C. A.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12309-12321.
- (19) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1650-1667.
- (20) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4351-4354.
- (21) Jeffrey, G. A.; Saenger, W. *Hydrogen Bonding in Biological Structures*; Springer: Berlin, **1991**.
- (22) Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Oxford University Press: Oxford, **1997**.

- (23) Sheiner, S. *Hydrogen Bonding. A Theoretical Perspective*; Oxford University Press: Oxford, **1997**.
- (24) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348.
- (25) Trost, B.; Marchner, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 263.
- (26) Du, C. J. F.; Hart, H.; Ng, K. K. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3162-3165.
- (27) Christopher A. Hunter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 5310-5324.
- (28) Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 565-573.
- (29) Parsch, J.; Engels, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5664-5672.
- (30) Thalladi, V. R.; Weiss, H.; Blaser, D.; Boese, R.; Nangia, A.; Desiraju, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8702-8710.
- (31) Kui, S. C. F.; Zhu, N.; Chan, M. C. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1628-32.
- (32) a) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578. b) Per a un estudi mecanístic de la fluoració amb DAST vegeu: Baptista, L.; Bauerfeldt, G. F.; Arbilla, G.; Silva, E. *C. J. Mol. Struct.* **2006**, *761*, 73-81.
- (33) Greé, D.; Madiot, V.; Greé, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6399-6402.
- (34) Van Niel, M. B., *et al.* *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2087-2104.
- (35) Cooper, M. A.; Lucas, M. A.; Taylor, J. M.; Ward, A. D.; Williamson, N. M. *Synthesis* **2001**, 0621-0625.
- (36) Bernardes, V.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Greene, A. E. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470*, C12-C14.
- (37) Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441-451.
- (38) Hanson, B. E.; Mancini, J. S. *Organometallics* **1983**, *2*, 126-128.
- (39) Gimbert, Y.; Robert, F.; Durif, A.; Averbuch, M.; Kann, N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3492-3497.
- (40) Gschwind, R. M.; Armbruster, M.; Zubrzycki, I. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10228-10229.
- (41) Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553-556.
- (42) Cosp, A.; Larrosa, I.; Anglada, J. M.; Bofill, J. M.; Romea, P.; Urpí, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2809-2812.
- (43) Hay, A. M.; Kerr, W. J.; Kirk, G. G.; Middlemiss, D. *Organometallics* **1995**, *14*, 4986-4988.
- (44) Bladon, P.; Pauson, P. L.; Brunner, H.; Eder, R. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *355*, 449-454.

- (45) Iwashita, Y.; Tamura, F.; Wakmatsu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 1520-1523.
- (46) Jaouen, G.; Marinetti, A.; Saillard, J. Y.; Sayer, B. G.; McGlinchey, M. J. *Organometallics* **1982**, *1*, 225-227.
- (47) Gibson, S. E.; Kaufmann, K. A. C.; Loch, J. A.; Steed, J. W.; White, A. J. P. *Chemistry*, **2005**, *11*, 2566-2576.
- (48) a) Verdaguer, X.; Vázquez, J.; Fuster, G.; Bernardes-Genisson, V.; Greene, A. E.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7037-7052. b) Hay, P. J.; Wadt, W. R.; *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270-283.
- (49) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Ruiz, A.; Diaz, Y.; Castellón, S.; Claver, C. *Coord. Chem. Rev.* **2004/12**, *248*, 2165-2192.
- (50) Pierre Braunstein, F. N., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 680-699.
- (51) Castro, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. *F. J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7944-7952.
- (52) Agustí Lledó, Tesi doctoral, Universitat de Barcelona, **2006**.
- (53) Coppola, G. *Synt. Comm.* **1993**, *23*, 2003.

