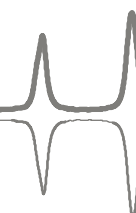


SÍNTESI d'ÀCIDS CIANOCARBOXÍLICS:  
HIDROCARBOXILACIÓ i DEUTERIOCARBOXILACIÓ  
CATALÍTICA SELECTIVA.  
DESENVOLUPAMENT de FOSFINES i COMPLEXOS  
de PAL·LADI i PLATÍ



TESI DOCTORAL

Oriol Vallcorba Valls

2010



Memòria presentada per aspirar al  
Grau de Doctor per Oriol Vallcorba Valls

Oriol Vallcorba Valls

Vist i plau,

Dr. Juli Real Obradors

Bellaterra, 26 de maig de 2010





# Agraïments

Al llarg dels 5 anys que ha durat la realització d'aquest treball, són tantes les persones que hi han aportat el seu granet de sorra, i són tantes les coses que han passat, consells que he necessitat i gent amb qui he compartit el dia a dia, que és impossible recordar-ho tot i reflexar-ho en una o dues pàgines.

En primer lloc voldria agrair al meu director de tesi, el Dr. Juli Real, tot el suport que m'ha donat i la plena confiança que ha tingut en mi des del primer dia. Gràcies per tota l'ajuda, els consells, les llargues discussions químiques, i sobretot, per la paciència i comprensió als moments més difícils, que ja sé que a vegades em poso nerviós i el meu caràcter pot ser una mica impulsiu.

Moltes gràcies al grup de recerca, al Prof. Joan Carles Bayón, que sempre ha estat allà per qualsevol cosa que he necessitat, s'ha preocupat per mi, i sempre m'ha ofert els seus consells i recomanacions; i a la Dra. Teresa Flor, que malgrat no compartir potser tantes estones, també s'ha portat sempre molt bé amb mi.

El meu sincer agraïment al Prof. Simon Woodward, per donar-me l'oportunitat de realitzar una estada de 3 mesos al seu laboratori, i per les seves contínues idees durant aquests mesos en què la química no va ser massa agraïda fins als últims dies.

Vull agrair també al Prof. Carlos Jaime Cardiel, que hagi trobat un racó a la seva densa agenda per tal de llegir-se l'apartat de modelització molecular, i facilitar-nos les seves recomanacions i correccions.

A la Universitat Autònoma de Barcelona per la beca FI-UAB que he gaudit durant 3 anys i mig, i al bon tracte rebut per tots els membres de la Unitat de Química Inorgànica del Departament de Química de la UAB, on s'ha realitzat aquest treball. També agraeixo al Servei de Ressonància Magnètica Nuclear, al Servei d'Anàlisi Química (SAQ) i al servei de Cristal·lografia per facilitar-nos la feina als doctorands. Especialment al Dr. Pau Nolis del servei de RMN i a la Dra. Alba Eustaquio del SAQ.

Als companys del laboratori, amics realment, no tinc paraules per agrair tot el que alguns han fet per mi després de totes les hores que hem passat junts. Dani, Nacho i Meritxell, no crec que trobi uns millors companys de laboratori. Gràcies per tots els moments, a dins i a fora el laboratori, per aguantar les meves queixes sobre olors i ordre, pels consells químics, i per mantenir sempre el bon

humor al laboratori. Laia, gairebé que t'hauria d'haver considerat com a companya de laboratori, perquè la veritat és que t'he d'agrair el mateix. Merci per estar sempre disposada a ajudar o a discutir, i de baixar sempre a no fer cafè o a no fumar. He començat amb qui he passat més temps, espero que ningú s'ho prengui malament... Joan, Jordi, Gemma, Artur, Mònica, ja sabeu que tot el que dic és extensible a vosaltres, heu estat uns companys genials i espero que segueixi així en altres entorns a partir d'ara. Merci també Adu i Fran per l'ajuda, que malgrat que estem al mateix grup, a l'estar a laboratoris diferents no tenim una relació tan directa i contínua. Per acabar l'agraïment als companys, menció especial al Dr. Ferruchio Bertolini, company de casa i de laboratori durant l'estada a Nottingham, i amb el que vaig compartir discussions de tot tipus, sopars, cerveses, fútbol i química.

Al Marc, que ha hagut d'escoltar molts cops els problemes químics sense entendre massa cosa, però sempre està allà, disposat a ajudar amb tot el que faci falta, o d'anar a fer una cerveseta a la vila.

A la família. Als meus pares, la meva germana i a la iaia, que ho fan tot per mi.

I finalment, el més important, gràcies Sònia per estar sempre al meu costat, donar-me suport en tot i per aguantar-me durant aquests mesos interminables. No sé què faria sense tu.

## Abreviatures

### Abreviatures generals:

2M3B	2-metil-3-butenonitril	HRMS	Espectrometria de masses d'alta resolució
3PN	3-pentenonitril	L	Lligand
C <sub>A</sub>	Conversió a àcids (quimioselectivitat)	MEK	Metiletilcetona
C <sub>S</sub>	Conversió del substrat	MS	Espectrometria de masses
Cocat	Cocatalitzador	MS-SIM	MS utilitzant la tècnica Single Ion Monitoring
$\bar{d}$	Grau de deuteració: mol D incorporats / mol producte	OAc	Acetat
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octà	OTf	Trifluorometansulfonat
DME	1,2-dimetoxietà	P <sub>CO</sub>	Pressió de monòxid de carboni
DMF	N,N-dimetilformamida	<i>p</i> -TsOH	Àcid <i>para</i> -toluensulfònic
dn	Isotopòmer amb n àtoms de deuteri	PFG	Pulsed-Field Gradient
DOSY	RMN de difusió	RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
E $\beta$	Eliminació $\beta$	S	Substrat
ESI+	Ionització positiva per electroesprai	t	Temps
Exp	Experiment (referència numèrica)	T	Temperatura
FID	Detector de flama iònica	THF	Tetrahidrofuran
GABA	Àcid 4-aminobutanoic	TMEDA	Tetrametiletilendiamina
GC	Cromatografia de gasos	UV-Vis	Ultraviolat visible

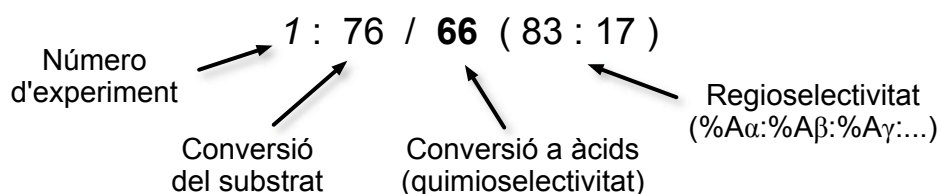
### Abreviatures per assignar el tipus de bandes a RMN:

$\delta$	Desplaçament químic	m	Multiplet
<i>bm</i>	Multiplet ample	q	Quadruplet
<i>bq</i>	Quadruplet ample	quintup.	Quintuplet
<i>bs</i>	Singlet ample	rt	Temperatura ambient
d	Doblet	s	Singlet ample
dd	Doblet de doblets	sextup.	Sextuplet
dt	Doblet de triplets	t	Triplet
hept.	heptoplet		
<sup>x</sup> J <sub>A-B</sub>	Constant d'acoblament a x enllaços entre els nuclis A i B		

## Abreviatures dels lligands:

BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BINAP(Me)I	Iodur de P-metilbinap
BINAP(Me)PF <sub>6</sub>	Hexafluorofosfat de P-metilbinap
BINPO	2-difenilfosfino-2'-difenilfosfinil-1,1'-binaftale
bisbi	2,2'-bis (difenilfosfinometil)-1,1'-bifenil
DBFMephos	([6-{1,1-difenilfosfinometil}dibenzo[b,d]furan-4-il]metil)difenilfosfina
DBFphos	1,8-bis(difenilfosfino)dibenzofurà
DPEMephos	(2-[2-{1,1-difenilfosfinometil}fenoxi]benzil)difenilfosfina
DPEphos	Bis(2-difenilfosfinofenil)èter
dppb	1,4-bis(difenilfosfino)butà
XantMephos	([5-{1,1-difenilfosfinometil}-9,9-dimetil-9H-4-xantenil]metil)difenilfosfina
Xantphos	9,9-dimetil-4,6-bis(difenilfosfino)xantè
Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenil

## Format utilitzat a les taules de resultats d'hidrocarboxilació catalítica:



La **conversió del substrat** és el consum total de substrat determinat per GC, expressat en %.

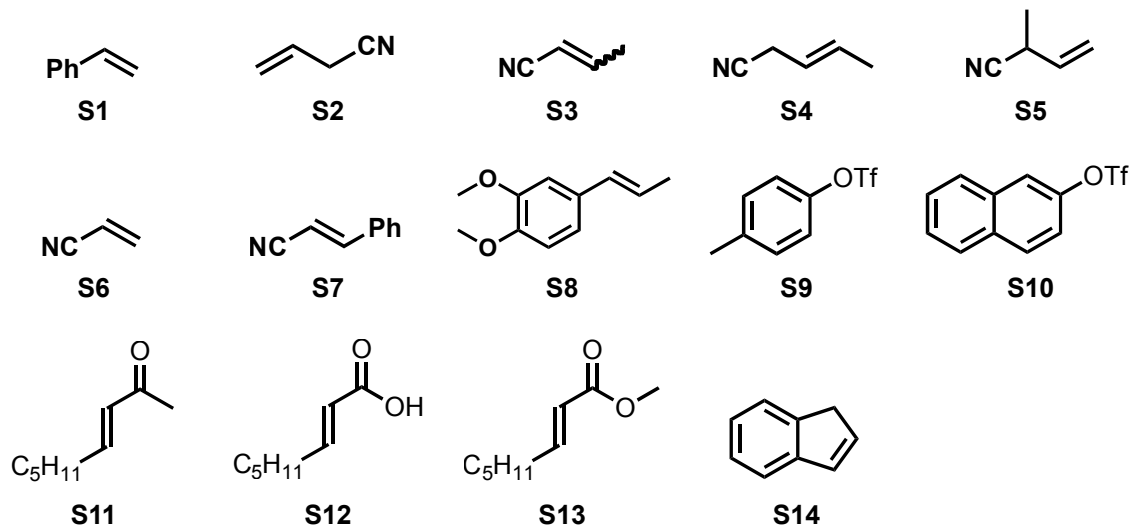
La **conversió a àcids** és el consum de substrat que ha acabat en la formació d'àcids carboxílics, expressat en % i determinat per GC. És una mesura de la quimioselectivitat.

La **regioselectivitat** ens mostra la relació de productes àcids carboxílics de la reacció. Està expressada com a % d'àcid  $\alpha$  : % d'àcid  $\beta$  : etc,.. on  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , corresponen a la numeració dels carbonis segons la distància al grup Arílic o al CN del substrat i assenyalen al carboni on s'ha format l'enllaç C–C.

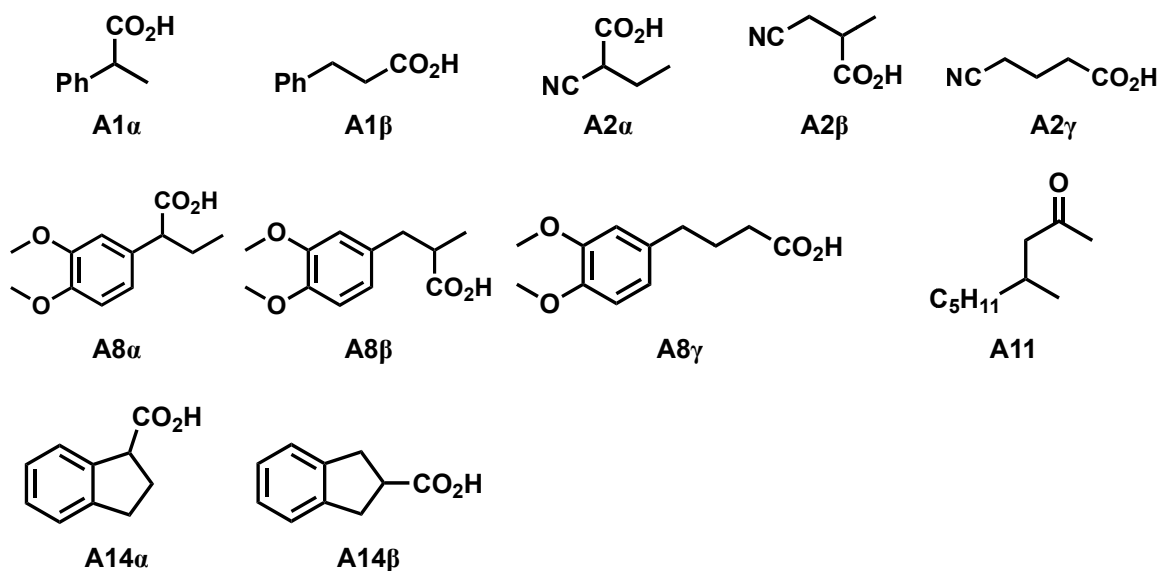
Per la definició del sistema catalític s'utilitza la notació "**Sistema**: variable(mmol)". Per exemple: **Monodentat**, variable(mmol): Pd(0.2), L(0.4), S(40), HCl(7.2), H<sub>2</sub>O(80), DME= 40ml, 24 h. significa que s'ha utilitzat el sistema monodentat amb 0.2 mmol de precursor metàl·lic de Pd, 0.4 mmol de lligand (al que correspon al sistema, monodentat = PPh<sub>3</sub>), 40 mmol de substrat, 7.2 mmol de cocatalitzador (HCl), 80 mmol d'aigua, 40 ml de DME com a dissolvent i 24 hores de reacció.

## Índex de fórmules

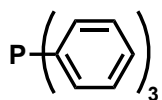
### Substrats de les reaccions catalítiques:



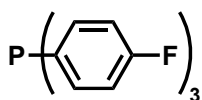
### Productes de les reaccions catalítiques:



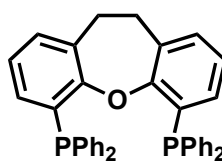
## Lligands:



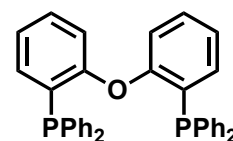
L1



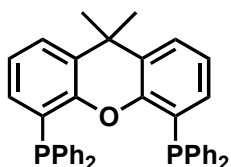
L4



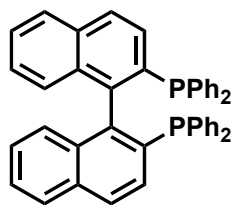
L10 (Homoxantphos)



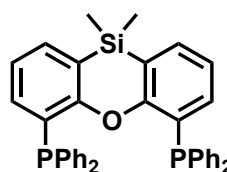
L11 (DPEphos)



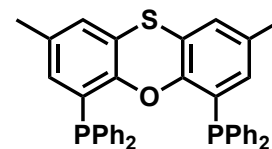
L12 (Xantphos)



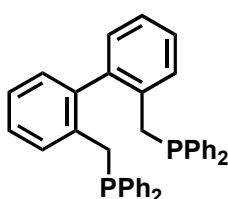
L18 (BINAP)



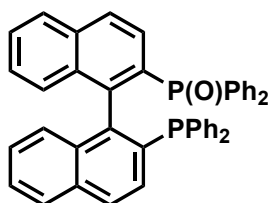
L22 (Sixantphos)



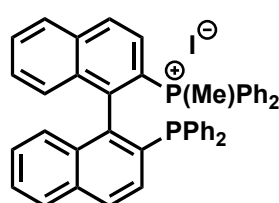
L23 (Thixantphos)



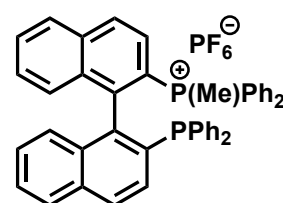
L24 (bisbi)



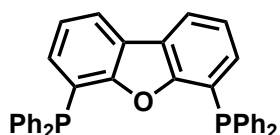
L28 (BINPO)



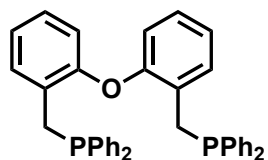
L29a (BINAPMe)



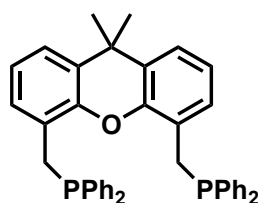
L29b (BINAPMe)



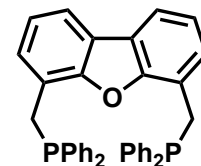
L30 (DBFphos)



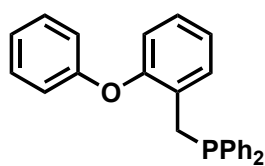
L33 (DPEMephos)



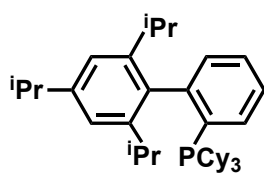
L34 (XantMephos)



L35 (DBFMephos)



L36



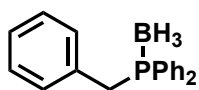
L41 (Xphos)



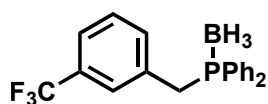
L42



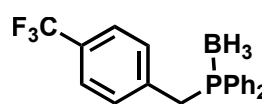
L42b



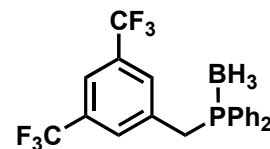
L43b



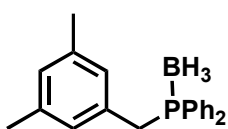
L44b



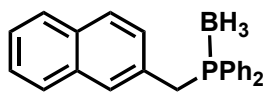
L45b



L46b

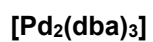


L47b

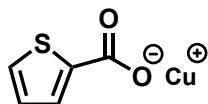


L48b

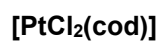
## Complexos metàl·lics:



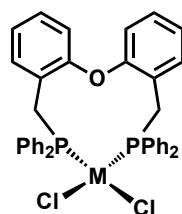
**C12**



**C25**

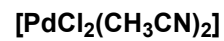


**C19**

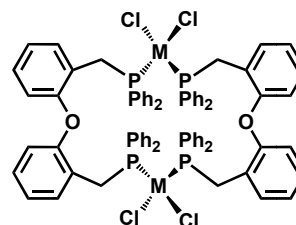


**C32a** (M=Pd)

**C33a** (M=Pt)

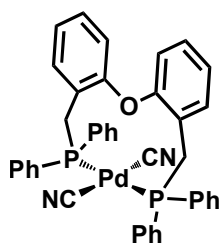


**C23**



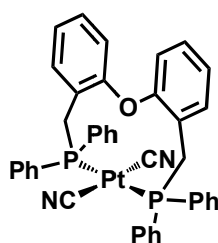
**C32b** (M=Pd)

**C33b** (M=Pt)



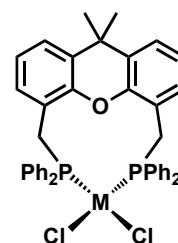
**C34**

**C34m** ( $^{13}\text{CN}$ )



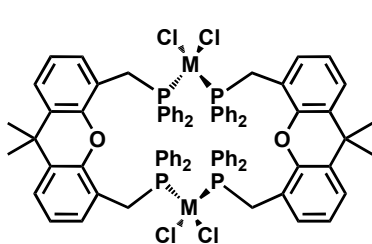
**C35**

**C35m** ( $^{13}\text{CN}$ )



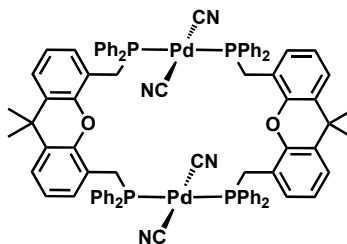
**C36a** (M=Pd)

**C37a** (M=Pt)



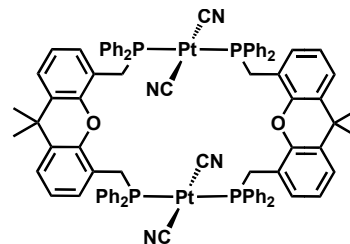
**C36b** (M=Pd)

**C37b** (M=Pt)



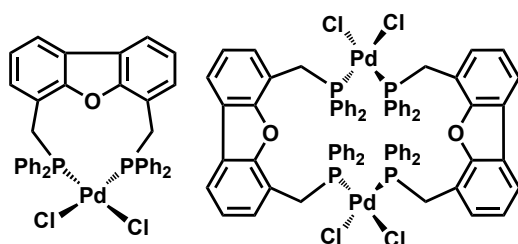
**C38**

**C38m**

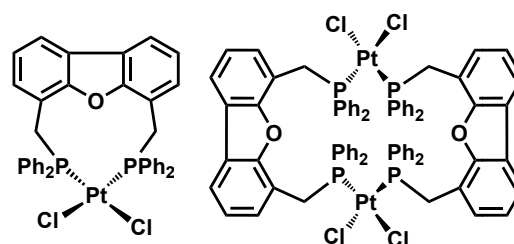


**C39**

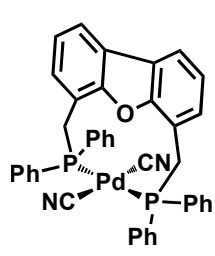
**C39m**



**C40** (mescla d'isòmers)



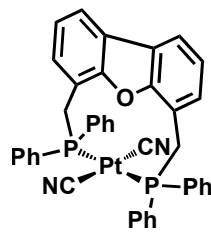
**C41** (mescla d'isòmers)



**C42**

**C42m** ( $^{13}\text{CN}$ )

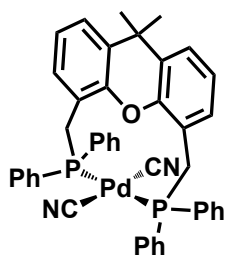
(mescla d'isòmers)



**C43**

**C43m** ( $^{13}\text{CN}$ )

(mescla d'isòmers)



**C44**



# Índex

<b>1. Introducció</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Carbonilació catalítica</b>	<b>3</b>
1.1.2 Hidrocarboxilació	4
1.1.2.1 Rellevància industrial de la hidrocarboxilació catalítica	5
1.1.2.2 Aspectes mecànics de la hidrocarboxilació catalítica d'alquens	6
1.1.2.3 El rol dels lligands a les reaccions de carbonilació amb pal·ladi	8
1.1.3 Substrats funcionalitzats: Alquenonitrils	12
<b>1.2 Síntesi de fosfines</b>	<b>15</b>
1.2.1 Característiques de les fosfines com a lligands	18
1.2.2 Ressonància magnètica nuclear de fòsfor ( <sup>31</sup> P-RMN)	19
<b>1.3 Complexos de metalls del grup 10 amb lligands difosfina</b>	<b>23</b>
1.3.1 Complexació de difosfines d'esquelet aromàtic heterocíclic a pal·ladi i platí	23
1.3.2 Complexació de fosfines tipus bisbi (L24) amb pal·ladi i platí	28
1.3.3 Efecte de l'angle quelat en reaccions de catàlisi homogènia	31
<b>1.4 Reaccions d'acoblament C-C catalitzades per Pd</b>	<b>33</b>
1.4.1 Mecanisme dels acoblaments d'Stille i Negishi	34
<b>2. Objectius</b>	<b>35</b>
<b>3. Resultats i Discussió</b>	<b>41</b>
<b>3.1 Hidrocarboxilació catalítica de substrats nitrogenats</b>	<b>43</b>
3.1.1 Sistemes catalítics	43
3.1.2 Activitat dels alquenonitrils a la reacció d'hidrocarboxilació	44
3.1.3 Hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (S2) amb el sistema catalític monodentat	46
3.1.4 Hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (S2) amb el sistema catalític bidentat	49
3.1.5 Comparació dels sistemes monodentat i bidentat	50
3.1.6 Obtenció, aïllament i caracterització dels productes d'hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (S2)	52
3.1.7 Experiments de Deuteriocarboxilació del cianur d'al·lil (S2)	54
3.1.8 Proposta mecanística	60
3.1.9 Proposta de les espècies alquil·liques de pal·ladi actives als sistemes monodentat i bidentat	64
<b>3.2 Hidrocarboxilació catalítica asimètrica de l'estirè (S1)</b>	<b>66</b>
3.2.1 Sistema catalític, substrat i lligands	66
3.2.2 Activitat dels lligands a la reacció	67
3.2.3 Hidrocarboxilació de l'estirè (S1) amb (S)-(-)-BINPO (L28) com a lligand	69
3.2.4 Aspectes sintètics	70

3.2.5 Experiments de deuteriocarboxilació de l'estirè (S1) .....	72
3.2.6 Proposta mecanística .....	76
<b>3.3 Síntesi i caracterització de lligands: Fosfines benzíliques .....</b>	<b>79</b>
3.3.1 Modificació de la flexibilitat de l'esquelet al lligand DPEphos (L11) .....	80
3.3.1.1 Prova de l'addició d'una cadena alifàtica ( $2 \leq n \leq 6$ ) entre els carbonis <i>orto</i> respecte l'oxigen de la DPEphos (L11) .....	80
3.3.1.2 Prova de l'addició de grups trimetilsilil als carbonis <i>orto</i> respecte l'oxigen de la DPEphos (L11) .....	81
3.3.2 Modificació dels lligands L11, L12 i L30 a partir de la incorporació d'un metilè entre l'àtom de fòsfor i l'esquelet diarilèter .....	83
3.3.2.1 Síntesi de les difosfines benzíliques DPEMephos (L33), XantMephos (L34) i DBFMephos (L35) .....	83
3.3.2.2 Proposta de síntesi d'una difosfina benzílica asimètrica d'esquelet DPE .....	86
3.3.2.3 Caracterització dels lligands L33, L34 i L35 .....	89
3.3.2.4 Avaluació dels lligands L33 i L34 en reaccions catalítiques homogènies .....	92
3.3.3 Síntesi de fosfines benzíliques a partir d'acoblements C-C .....	97
3.3.3.1 Acoblament tipus Stille per la síntesi de fosfines benzíliques .....	97
3.3.3.2 Acoblament tipus Negishi per la síntesi de fosfines benzíliques .....	99
3.3.3.3 Caracterització dels productes i reactius dels acoblements C-C .....	104
<b>3.4 Síntesi i caracterització de lligands: Monofosfines quirals .....</b>	<b>107</b>
3.4.1 Oxidació parcial de la difosfina (S)-(-)-BINAP (L18). Síntesi de la monofosfina (S)-(-)-BINPO (L28) .....	108
3.4.1.2 Síntesi de la (S)-(-)-BINPO (L28) per reducció amb microones .....	109
3.4.1.2 Caracterització de la (S)-(-)-BINPO (L28) .....	112
3.4.2 Metilació d'un dels fòsfors de la (R)-(+)-BINAP (L18). Síntesi de la monofosfina (R)-BINAP(Me) (L29) .....	113
3.4.1.1 Caracterització del lligand (R)-BINAP(Me) (L29) .....	114
<b>3.5 Síntesi i caracterització de complexos metàl·lics .....</b>	<b>117</b>
3.5.1 Complexació del lligand DPEMephos (L33) amb pal·ladi i platí .....	118
3.5.1.1 Síntesi i caracterització de complexos [(DPEMephos)MCl <sub>2</sub> ] .....	118
3.5.1.2 Síntesi i caracterització de complexos [(DPEMephos)M(CN) <sub>2</sub> ] i [(DPEMephos)M( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] .....	123
3.5.2 Complexació del lligand XantMephos (L34) amb pal·ladi i platí .....	127
3.5.2.1 Síntesi i caracterització de complexos [(XantMephos)MCl <sub>2</sub> ] .....	127
3.5.2.2 Síntesi i caracterització de complexos [(XantMephos)M(CN) <sub>2</sub> ] i [(XantMephos)M( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] .....	131
3.5.3 Complexació de la DBFMephos (L35) amb pal·ladi i platí .....	134
3.5.3.1 Síntesi i caracterització de complexos [(DBFMephos)MCl <sub>2</sub> ] .....	134
3.5.3.2 Síntesi i caracterització de complexos [(DBFMephos)M(CN) <sub>2</sub> ] i [(DBFMephos)M( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] .....	135
3.5.4 Resum de la complexació de L33, L34 i L35 amb pal·ladi i platí .....	138
3.5.5 Difracció de raigs X de monocristall del complexos C34 i C38 .....	140
3.5.5.1 Estructura cristal·lina del complex [(DPEMephos)Pd(CN) <sub>2</sub> ] (C34) .....	140
3.5.5.2 Estructura cristal·lina del complex [(XantMephos)Pd(CN) <sub>2</sub> ] (C38) .....	142
<b>3.6 Comparació dels lligands DPEMephos (L33) i XantMephos (L34) .....</b>	<b>145</b>
<b>4. Resum i Conclusions .....</b>	<b>153</b>
<b>5. Part Experimental .....</b>	<b>159</b>
<b>5.1 Generalitats .....</b>	<b>161</b>

5.1.1 Dissolvents .....	161
5.1.2 Substrats olefínics .....	161
5.1.3 Reactius deuterats .....	162
5.1.4 Preparació dels precursors metàl·lics .....	163
Diclorobisacetnitrilpaladi (II), [PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ] (C23) .....	163
Dicloro[1,2-bis(difenilfosfino)età] Niquel (II) [NiCl <sub>2</sub> (dppe)] (C31) .....	163
Dicloro(1,5-ciclooctadiè) plati (II) [PtCl <sub>2</sub> (cod)] (C19) .....	163
5.1.5 Lligands .....	163
<b>5.2 Tècniques i aparells emprats en la caracterització dels productes .....</b>	<b>164</b>
5.2.1 Ressonància Magnètica Nuclear .....	164
5.2.2 Espectrometria de masses .....	165
5.2.3 Cromatografia de gasos .....	165
5.2.3.1 El cianur d'al·lil (S2) .....	166
5.2.3.2 Quantificació .....	167
5.2.4 Espectroscòpia Infraroja .....	168
5.2.5 Difracció de raigs X .....	168
<b>5.3 Modelització de lligands i complexos .....</b>	<b>169</b>
<b>5.4 Reactor i equip pel treball amb gasos d'alta pressió .....</b>	<b>170</b>
<b>5.5 Hidrocarboxilació catalítica de substrats nitrogenats .....</b>	<b>171</b>
5.5.1 Procediment general d'hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (S2) .....	171
5.5.2 Síntesi de l'àcid 4-cianobutanoic (A2γ) .....	171
Derivatització de l'àcid 4-cianobutanoic: obtenció i purificació del 4-cianobutanoat de benzil (A2γ-Bn) .....	172
5.5.3 Síntesi de l'àcid 3-ciano-2-metilpropanoic (A2β) .....	172
Derivatització de l'àcid 3-ciano-2-metilpropanoic: obtenció i purificació del 3-ciano-2-metilpropanoat de benzil (A2β-Bn) .....	173
5.5.4 Hidrocarboxilació del 2-metil-3-butenonitril (S5) .....	173
5.5.5 Determinació de la incorporació de deuteri als productes de deuteriocarboxilació del cianur d'al·lil .....	175
5.5.5.1 Determinació del grau d'incorporació .....	175
5.5.5.2 Determinació de la posició d'incorporació .....	175
<b>5.6 Hidrocarboxilació catalítica asimètrica de l'estirè (S1) .....</b>	<b>177</b>
5.6.1 Procediment general d'hidrocarboxilació .....	177
5.6.2 Síntesi de l'àcid (S)-(-)-2-fenilpropioníc (A1α) .....	177
<b>5.7 Síntesi i caracterització de lligands: Difosfines benzíliques .....</b>	<b>179</b>
5.7.1 (2-[2-{1,1-difenilfosfinometil}fenoxi]benzil)difenilfosfina (DPEMephos, L33) .....	179
2-(2-formilfenoxi)benzaldehyd (I11) .....	179
{2-[2-(hidroximetil)fenoxi]fenil}metanol (I12) .....	180
1-(bromometil)-2-[2-(bromometil)fenoxi]benzè (I10) .....	180
(2-[2-{1,1-difenilfosfinometil}fenoxi]benzil)difenilfosfina (DPEMephos, L33) .....	181
5.7.2 ([5-{1,1-difenilfosfinometil}-9,9-dimetil-9H-4-xantenil]metil)difenilfosfina (XantMephos, L34) .....	181
9,9-dimetil-9H-xantè (I13) .....	181
9,9-dimetil-9H-xantè-4,5-dicarbaldèhid (I14) .....	182

[5-(hidroximetil)-9,9-dimetil-9 <i>H</i> -4-xantenil]metanol ( <b>I15</b> ) .....	183
4,5-di(bromometil)-9,9-dimetil-9 <i>H</i> -xantè ( <b>I16</b> ) .....	183
([5-{1,1-difenilfosfinometil}-9,9-dimetil-9 <i>H</i> -4-xantenil]metil)difenilfosfina (XantMephos, <b>L34</b> ) .....	184
<b>5.7.3</b> ([6-{1,1-difenilfosfinometil}dibenzo[b,d]furan-4-il]metil)difenilfosfina (DBFMephos, <b>L35</b> ) .....	184
Dibenzo[b,d]furan-4,6-dicarbaldeid ( <b>I18</b> ) .....	184
[6-(hidroximetil)dibenzo[b,d]furan-4-il]metanol ( <b>I19</b> ) .....	185
4,6-di(bromometil)dibenzo[b,d]furà ( <b>I20</b> ) .....	186
([6-{1,1-difenilfosfinometil}dibenzo[b,d]furan-4-il]metil)difenilfosfina (DBFMephos, <b>L35</b> ) .....	186
<b>5.7.4</b> Avaluació dels lligands <b>L33</b> i <b>L34</b> en reaccions catalítiques homogènies .....	187
<i>p</i> -tolil trifluorometansulfonat ( <b>S9</b> ) .....	187
2-naftil trifluorometansulfonat ( <b>S10</b> ) .....	187
Procediment general per les reaccions d'aminació catalítica (taules 3-16 i 3-17 de resultats i discussió) .....	188
Procediment general per les addicions conjugades 1,4 (taules 3-18 i 3-19 de resultats i discussió) .....	188
<b>5.8 Síntesi i caracterització de lligands: Monofosfines benzíliques</b> .....	<b>189</b>
<b>5.8.1</b> Intermedis .....	189
Difenilmetilfosfina-P-borà ( <b>L42b</b> ) .....	189
Etildifenilfosfina-P-borà ( <b>L53b</b> ) .....	189
Difenil[(1,1,1-tributilestannil)metil]fosfina-P-borà ( <b>L42b-Sn</b> ) .....	190
Clorur de [(difenilfosfino)metil]zinc(II)-P-borà ( <b>L42b-Zn</b> ) .....	190
<b>5.8.2</b> Procediment general per l'acoblament d'Stille (apartat 3.3.3.1 de resultats i discussió) .....	190
<b>5.8.3</b> Procediment general per l'acoblament de Negishi (apartat 3.3.3.2 de resultats i discussió) .....	191
<b>5.8.4</b> Productes de les reaccions d'acoblament de Negishi .....	191
Benzildifenilfosfina-P-borà ( <b>L43b</b> ) .....	191
Difenil[3-(trifluorometil)benzil]fosfina-P-borà ( <b>L44b</b> ) .....	192
Difenil[4-(trifluorometil)benzil]fosfina-P-borà ( <b>L45b</b> ) .....	192
[3,5-bis(trifluorometil)benzil]difenilfosfina-P-borà ( <b>L46b</b> ) .....	193
(3,5-dimetilbenzil)difenilfosfina-P-borà ( <b>L47b</b> ) .....	193
(naftalen-2-ilmetil)difenilfosfina-P-borà ( <b>L48b</b> ) .....	193
<b>5.9 Síntesi i caracterització de lligands: Monofosfines quirals</b> .....	<b>195</b>
<b>5.9.1</b> 2-difenilfosfino-2'-difenilfosfinil-1,1'-binaftalè (BINPO, <b>L28</b> ) .....	195
Òxid de difenilfosfina ( <b>L19(O)</b> ) .....	195
( <i>S</i> )-(-)-2,2'-bis(trifluorometansulfoniloxi)-1,1'-binaftil ( <b>I36</b> ) .....	196
( <i>S</i> )-(-)-2-difenilfosfino-2'-difenilfosfinil-1,1'-binaftalè (BINPO, <b>L28</b> ) .....	196
<b>5.9.2</b> ( <i>R</i> )-(+)-Metilbinap(BINAP(Me)) ( <b>L29</b> ) .....	197
Difenilfosfina ( <b>L19</b> ) .....	197
( <i>R</i> )-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil117 (BINAP, <b>L18</b> ) .....	198
Iodur de ( <i>R</i> )-(+)-P-metilbinap (BINAP(Me))I, <b>L29a</b> ) .....	198
Hexafluorofosfat de ( <i>R</i> )-(+)-P-metilbinap (BINAP(Me))PF <sub>6</sub> , <b>L29b</b> ) .....	199
<b>5.9.3</b> Síntesi de fosfines per reducció d'òxids de fosfina al microones .....	199
5.9.3.1 Reducció de l'òxid de trifenilfosfina ( <b>L1(O)</b> ) (taula 3-27 de resultats i discussió) .....	200
5.9.3.2 Reducció del diòxid de BINAP ( <b>L55</b> ) (taula 3-28 de resultats i discussió) .....	200
<b>5.10 Síntesi i caracterització de complexos metàl·lics</b> .....	<b>202</b>
<b>5.10.1</b> Complexació de la DPMEphos ( <b>L33</b> ) amb pal·ladi i plati .....	202
[(DPMEphos)PdCl <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> ( <b>C32</b> ) (n= 1, 2) .....	202
[(DPMEphos)Pd(CN) <sub>2</sub> ] ( <b>C34</b> ) i [(DPMEphos)Pd( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] ( <b>C34m</b> ) .....	202

[[DPEMephos)PtCl <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> ( <b>C33</b> ) (n= 1, 2).....	203
[[DPEMephos)Pt(CN) <sub>2</sub> ] ( <b>C35</b> ) i [[DPEMephos)Pt( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] ( <b>C35m</b> ) .....	204
5.10.2 Complexació de la XantMephos (L34) amb pal·ladi i platí .....	204
[[XantMephos)PdCl <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> ( <b>C36</b> ) (n= 1, 2) .....	204
[[XantMephos)Pd(CN) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ( <b>C38</b> ) i [[XantMephos)Pd( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ( <b>C38m</b> ) .....	205
[[XantMephos)PtCl <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> ( <b>C37</b> ) (n= 1, 2) .....	206
[[XantMephos)Pt(CN) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ( <b>C39</b> ) i [[XantMephos)Pt( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ( <b>C39m</b> ) .....	206
5.10.3 Complexació de la DBFMephos (L35) amb pal·ladi i platí .....	207
[[DBFMephos)PdCl <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> ( <b>C40</b> ) (n= 1, 2) .....	207
[[DBFMephos)Pd(CN) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> ( <b>C42</b> ) i [[DBFMephos)Pd( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> ( <b>C42m</b> ) .....	208
[[DBFMephos)PtCl <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> ( <b>C41</b> ) (n= 1, 2) .....	208
[[DBFMephos)Pt(CN) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> ( <b>C43</b> ) i [[DBFMephos)Pt( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> ( <b>C43m</b> ) .....	209
<b>6. Bibliografia .....</b>	<b>211</b>
<b>6.1 Referències .....</b>	<b>202</b>



Capítol 1:

---

# Introducció

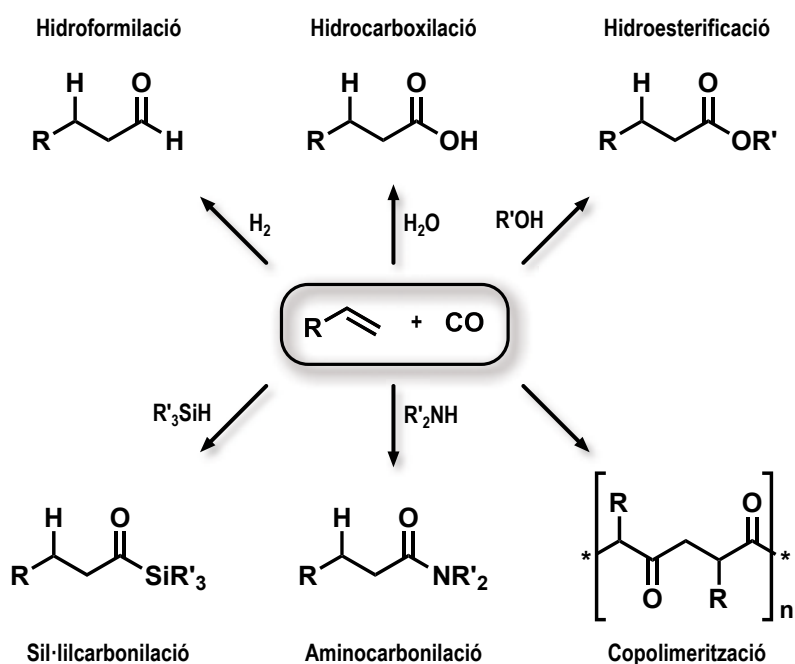




## 1.1 Carbonilació catalítica

Dins la catàlisi homogènia, les reaccions de carbonilació catalítica són les que permeten la incorporació d'una molècula de monòxid de carboni a una molècula orgànica, formant un enllaç carboni-carboni amb l'entrada d'un grup funcional carbonílic. Normalment, les molècules orgàniques utilitzades com a *substrats* a la reacció són olefines, encara que algunes de les reaccions de carbonilació permeten una major versatilitat, fent possible la carbonilació d'acetilens,<sup>1</sup> alcohols,<sup>2</sup> halurs d'alquil o aril<sup>3</sup> i epòxids.<sup>4,5</sup>

Es poden diferenciar les principals reaccions de carbonilació (esquema 1-1) segons el reactiu utilitzat a més del CO, que porten a l'obtenció de productes amb diferents grups funcionals. En aquesta classificació s'ha inclòs la reacció de copolimerització alternada de CO i olefina ja que té lloc en condicions similars.



Esquema 1-1. Reaccions de carbonilació catalítica d'olefines amb CO.

La poca reactivitat del CO en aquest tipus de reaccions requereix la presència de catalitzadors metàl·lics que promoguin la seva activació, normalment complexos de metalls de transició dels grups 9 i 10. Cada reacció utilitza uns catalitzadors metàl·lics específics,<sup>6</sup> normalment basats en rodi o cobalt per la hidroformilació i sil·lilcarbonilació, i

<sup>1</sup> Uenoyama, Y.; Fukuyama, T.; Nobuta, O.; Matsubara, H.; Rye, I. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1075.

<sup>2</sup> Jang, E. J.; Lee, K. H.; Lee, J. S.; Kim, Y. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, *138*, 25.

<sup>3</sup> Bertoux, F.; Monflier, E.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, *143*, 23.

<sup>4</sup> Hinterding, K.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2164.

<sup>5</sup> Balazs, A.; Benedek, C.; Szalontai, G.; Toros, S. *Steroids*, **2004**, *69*, 271.

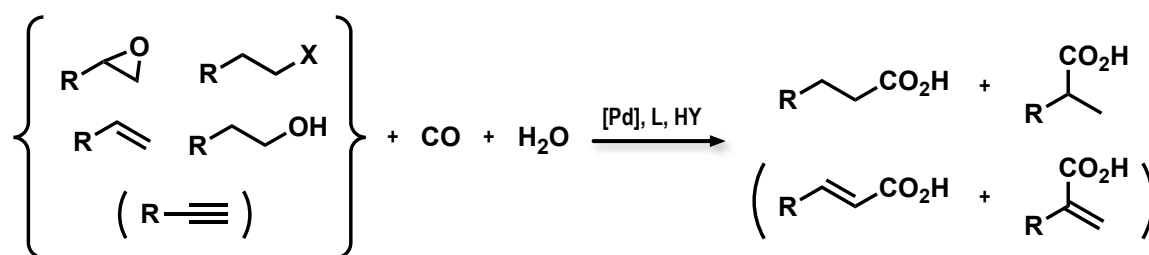
<sup>6</sup> Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3368.

basats en pal·ladi per la hidrocarboxilació, hidroesterificació, aminocarbonilació i copolimerització. Val a dir que la carbonilació d'alquens amb Pd està menys desenvolupada que la de Rh o Co, i per exemple, a l'apartat de carbonilació catalítica d'un llibre recent<sup>7</sup> es poden trobar únicament 6 pàgines dedicades a la carbonilació d'alquens amb Pd en front a 33 dedicades a la carbonilació d'alquens amb Rh o Co, 24 d'aquestes dedicades a la hidroformilació.

En els últims anys també s'han publicat reaccions de carbonilació sense l'ús directe de monòxid de carboni,<sup>8</sup> emprant altres fonts de carbonil com l'àcid fòrmic o els seus derivats, però aquests reactius no són aplicables en general a totes les reaccions de carbonilació.

### 1.1.2 Hidrocarboxilació

En aquest treball, la reacció d'hidrocarboxilació catalítica d'alquens es defineix com l'addició formal d'una molècula de monòxid de carboni i una d'aigua al doble enllaç d'una olefina. Sense tenir en compte les possibles reaccions paral·leles (isomerització, hidrogenació i polimerització), els productes esperats són dos àcids carboxílics diferenciats per la posició a on es produeix l'addició del grup carboxil, donant lloc a l'obtenció de dos regioisòmers. La reacció d'hidrocarboxilació és activa en condicions similars per diferents tipus de substrats (esquema 1-2) i també permet una certa flexibilitat respecte als productes de la reacció, ja que aquests poden ser èsters (hidroesterificació) o productes de dicarboxilació.<sup>9</sup>



**Esquema 1-2.** Reacció general d'hidrocarboxilació, considerant els possibles substrats i mostrant els productes àcids esperats.

Els sistemes catalítics per les reaccions d'hidrocarboxilació són complexes comparats amb altres reaccions catalítiques homogènies degut a l'elevat nombre de *variables* que afecten a la reacció. El catalitzador més comú és de pal·ladi modificat amb lligands fosfina, encara que també s'han utilitzat platí o níquel. Es poden afegir diferents additius que actuen com a cocatalitzadors de la reacció. Aquests cocatalitzadors poden ser clorurs

<sup>7</sup> Hartwig, J. *Organotransition metal chemistry : from bonding to catalysis*; University Science Books: Sausalito Calif., 2010.

<sup>8</sup> Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5580.

<sup>9</sup> Hayashi, M.; Takezaki, H.; Hashimoto, Y.; Takaoki, K.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7529.

metàl·lics ( $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{LiCl}$ ),<sup>10</sup> àcids pròtics ( $\text{HCl}$ ,  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{MeSO}_3\text{H}$ )<sup>11</sup> o fins i tot sals d'amoni quaternari.<sup>12</sup> Com a reactiu de carbonilació es pot utilitzar, a més del monòxid de carboni, àcid fòrmic<sup>13</sup> o àcid oxàlic<sup>14,15</sup> però en tot cas és necessari utilitzar igualment una certa quantitat de monòxid de carboni perquè la reacció sigui activa. La reacció necessita addicionalment  $\text{H}_2\text{O}$  o  $\text{ROH}$ , dissolvent i unes condicions determinades de temperatura i pressió. Les mateixes condicions no tenen perquè ser òptimes per tots els tipus de substrats que han estat emprats en aquesta reacció, i degut a la dificultat d'abarcant totes aquestes variables comentades, generalment es centra l'estudi en les més significatives per l'activitat, regioselectivitat i enantioselectivitat, com per exemple la natura del lligand.<sup>16</sup>

Una diferència important entre aquests sistemes i altres reaccions de carbonilació és l'agressivitat del medi de reacció. La presència de cocatalitzadors altament polars, sumada a la naturalesa dels productes de reacció, porta al treball amb medis de reacció d'elevada acidesa i polaritat.

### 1.1.2.1 Rellevància industrial de la hidrocarboxilació catalítica

Actualment són moltes les etapes catalítiques que intervenen en els processos industrials degut als avantatges que presenten aquest tipus de reacció: (i) selectivitat enfront el producte de reacció, (ii) elevada economia atòmica<sup>17</sup> i (iii) la possibilitat de treballar amb condicions de reacció més suaus. Aquestes característiques són positives per la indústria ja que permeten reduir costos tant en l'aspecte purament econòmic com en el mediambiental, seguint molts dels preceptes de la *Green Chemistry* o química verda.<sup>18</sup>

Malgrat que és la hidroformilació catalítica, segurament, el procés de carbonilació catalítica homogènia més estudiat i important a nivell industrial, existeixen també processos d'hydrocarboxilació rellevants a la indústria química. Les primeres aplicacions d'aquesta reacció a la indústria han estat destinades a la preparació d'àcids grassos a partir d'olefines, utilitzant inicialment catalitzadors basats en Ni o Co,<sup>19</sup> i més endavant en Pd.<sup>20</sup> No obstant, l'aplicació més important i significativa d'aquesta reacció és la

<sup>10</sup> Cipres, I.; Jenick, J.; Kalck, P. *J. Mol. Catal.*, **1990**, *58*, 387.

<sup>11</sup> del Rio, I.; Claver, C.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 2719.

<sup>12</sup> Balazs, A.; Benedek, C.; Toroes, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, *244*, 105.

<sup>13</sup> El Ali, B.; Alper, H. *J. Mol. Catal.*, **1992**, *77*, 7.

<sup>14</sup> El Ali, B.; Alper, H. *J. Mol. Catal.*, **1993**, *80*, 377.

<sup>15</sup> Real, J.; Prat, E.; Gonzalez-Cabello, S.; Pages, M.; Polo, A. *Organometallics*, **2000**, *19*, 4715.

<sup>16</sup> del Rio, I.; Ruiz, N.; Claver, C.; van der Veen, L. A.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2000**, *161*, 39.

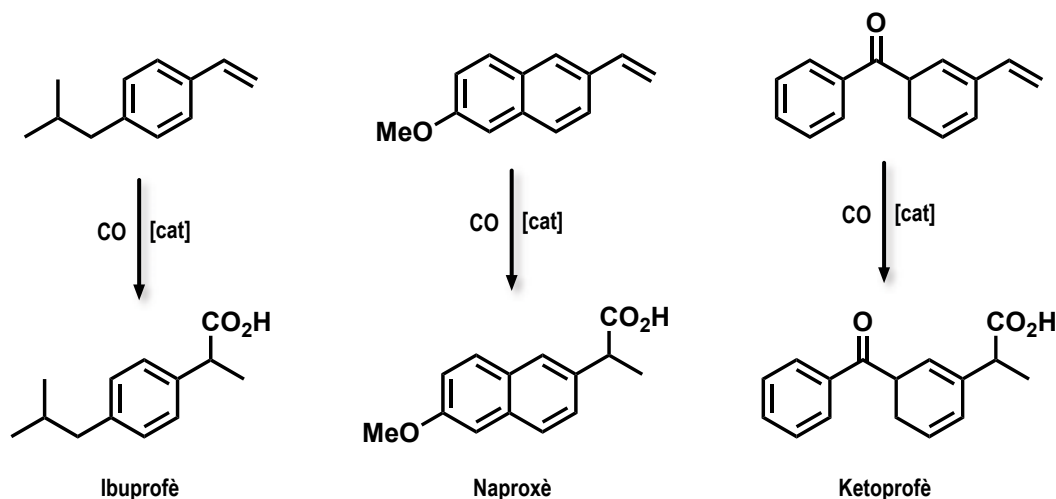
<sup>17</sup> (a) Trost, B. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259. (c) Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233.

<sup>18</sup> (a) Cann, M. C.; Connelly, M. E. *Real-World Cases in Green Chemistry*. American Chemical Society: Washington, 2000. (b) Sheldon, R. *Green chemistry and catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 1998. (c) Anastas, P. *Green chemistry: theory and practice*; Oxford University Press: Oxford, 2000.

<sup>19</sup> Jenner, E. L.; Lindsey, R. V. US Patent, **1959**, US 2876254.

<sup>20</sup> Knifton, J. F. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2885.

hidrocarboxilació de compostos vinilarènics per la preparació d'antiinflamatoris no esteroïdals (AINE). Diverses companyies de prestigi com Nippon Petrochemicals Co.,<sup>21</sup> o Albermarle<sup>22</sup> tenen patentats els seus propis processos per la producció d'Ibuprofè a partir del *p*-isobutilestirè i del Naproxè a partir del 2-vinil-6-metoxinaftalè, a més d'altres derivats com el Ketoprofè (esquema 1-3).



**Esquema 1-3.** Preparació industrial dels AINE mitjançant la hidrocarboxilació catalítica regioselectiva de vinilarens.

### 1.1.2.2 Aspectes mecanístics de la hidrocarboxilació catalítica d'alquens

Existeixen diverses propostes mecanístiques per la reacció d'hidrocarboxilació catalítica deduïdes a partir de l'aplicació de diverses tècniques per tal d'identificar els possibles intermedis de la reacció. Les tècniques més utilitzades són els estudis cinètics,<sup>23</sup> el marcatge isotòpic<sup>24,25</sup> i la identificació directa per RMN multinuclear.<sup>26</sup>

Principalment es consideren tres mecanismes:<sup>11</sup> (1) mecanisme carbocatiònic,<sup>27</sup> (2) mecanisme del complex hidroxicarbonil<sup>28</sup> i (3) mecanisme de l'hidrur metàl·lic o *hidrídic*.<sup>29</sup> Aquests mecanismes es diferencien principalment pel mètode de formació i la naturalesa de l'alquil metàl·lic, que es tracta d'una espècie intermèdia clau a la reacció.

El mecanisme carbocatiònic és el més antic i el menys considerat en l'actualitat excepte per alguns casos puntuals en medis molt àcids<sup>27b</sup> o en la carbonilació d'alcohols. En aquest mecanisme es produeix inicialment una protonació de l'olefina generant-se el

<sup>21</sup> Shimizu, I.; Matsumura, Y.; Tokumoto, Y.; Uchida, K. EP Patent, **1989**, EP 374850.

<sup>22</sup> Wu, T. C. US Patent, **1993**, US 5315026.

<sup>23</sup> Seayad, A. M.; Seayad, J.; Mills, P. L.; Chaudhari, R. V. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, *42*, 2496.

<sup>24</sup> Benedek, C.; Toros, S.; Heil, B. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *586*, 85.

<sup>25</sup> Girones, J.; Duran, J.; Polo, A.; Real, J. *Chem. Commun.*, **2003**, 1776.

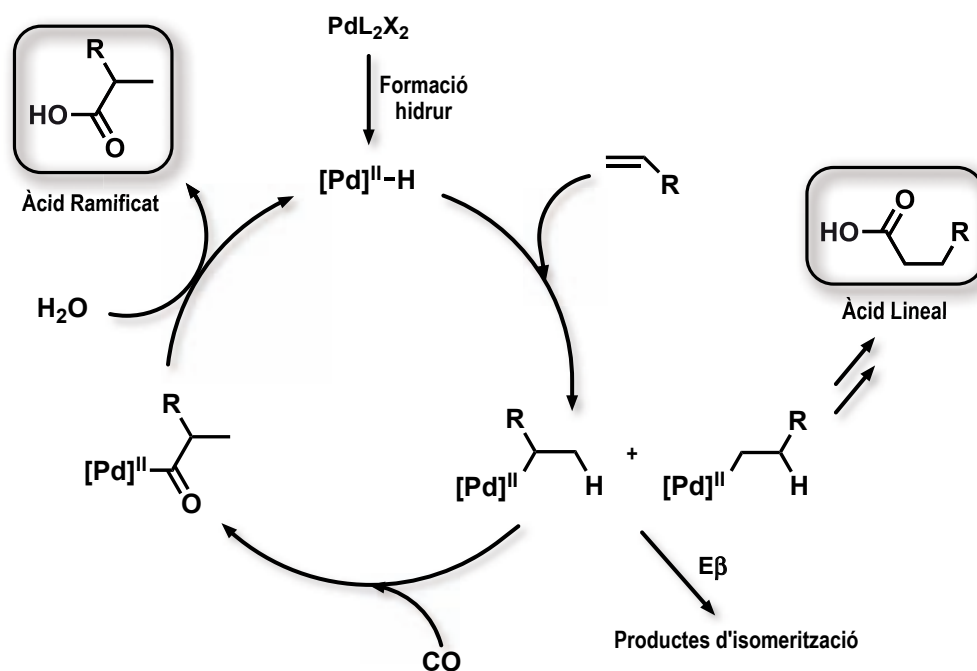
<sup>26</sup> Eastham, G. R.; Tooze, R. P.; Heaton, B. T.; Iggo, J. A.; Whyman, R.; Zacchini, S. *Chem. Commun.*, **2000**, 609.

<sup>27</sup> (a) Bittler, K.; Kutepow, N. V.; Neubauer, D.; Reis, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1968**, *7*, 329. (b) Xu, Q.; Souma, Y.; Umezawa, J.; Tanaka, M.; Nakatani, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6306.

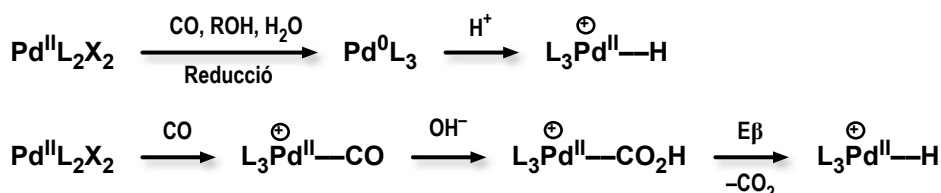
<sup>28</sup> Fuchikami, T.; Ohishi, K.; Ojima, I. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3803.

<sup>29</sup> Benedek, C.; Szalontai, G.; Gomory, A.; Toro, S.; Heil, B. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *579*, 147.

carbocatió, seguida de l'addició oxidant de  $\text{Pd}^0$  per obtenir l'intermedi alquílic. Aquest mecanisme, a partir de la formació de l'alquil metàl·lic és equivalent al cicle catalític del mecanisme *hidrídic* (esquema 1-4). L'alquil metàl·lic en el cas del mecanisme *hidrídic* es forma mitjançant la inserció de l'olefina a un enllaç Pd–H. Aquest hidrur de pal·ladi provindria de la protonació del pal·ladi(0), format en les condicions reductores del medi.



#### Formació de l'hidrur:



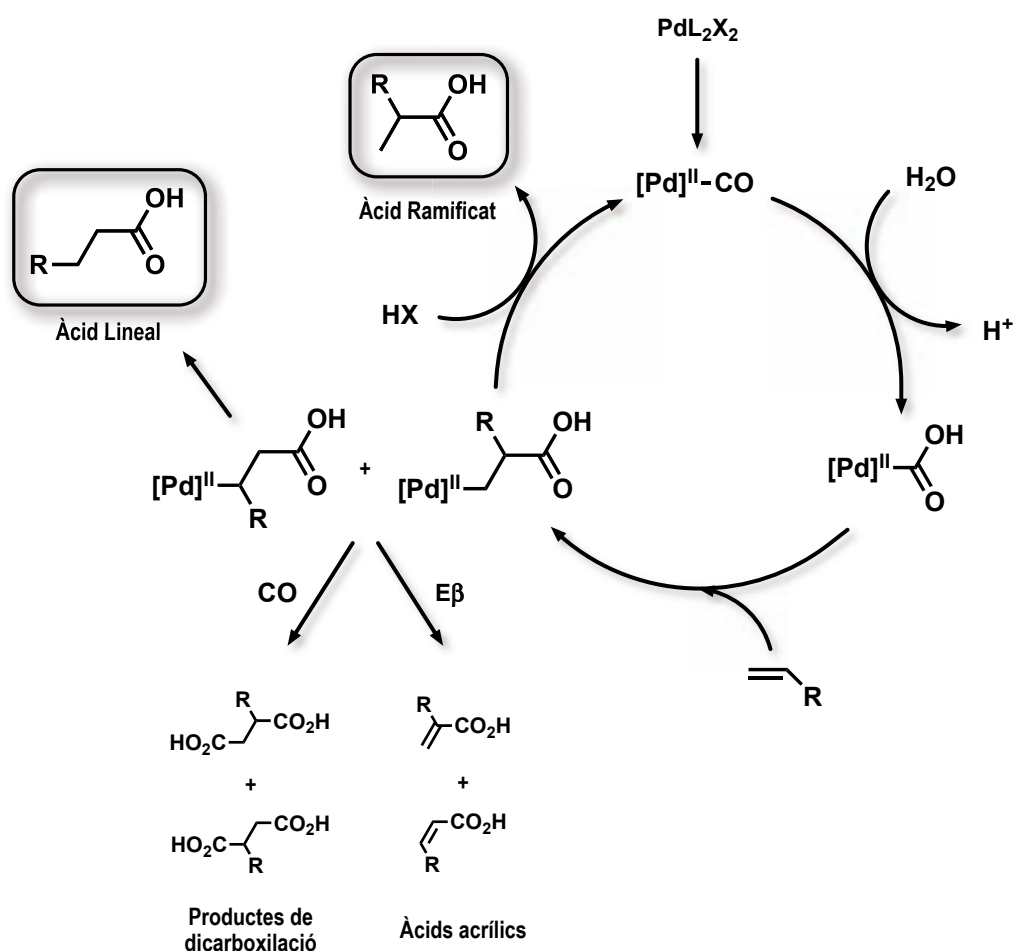
Esquema 1-4. Mecanisme *hidrídic* per la hidrocarboxilació catalítica d'alquens.

El mecanisme hidroxicarbonílic (esquema 1-5) postula la formació d'un complex hidroxicarbonil inicial a partir de la reacció entre un carbonil metàl·lic, que actua com a electròfil, i l'aigua (hidroxicarbonilació) o l'alcohol (hidroesterificació) que actuarien com a nucleòfils. L'olefina s'inserta posteriorment a l'enllaç Pd–CO<sub>2</sub>H per donar l'alquil metàl·lic que allibera el producte de la reacció per protonòlisi. Alguns dels intermedis d'aquest mecanisme han estat observats i aïllats en reaccions estequiomètriques, la qual cosa sembla suportar aquesta proposta mecanística, però d'altra banda, els intermedis aïllats són poc reactius i no sembla que puguin explicar una reacció catalítica.<sup>30</sup> Un aspecte interessant d'aquesta proposta mecanística és que permet explicar la formació de

<sup>30</sup> Cavinato, G. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 398, 187.

productes de dicarboxilació així com la formació d'àcids acrílics, de forma que si aquest mecanisme és operatiu, sembla que aquests productes s'haurien de poder detectar encara que fos a nivell de traces.

Ja s'ha exposat anteriorment la complexitat de la reacció pel que fa al nombre de variables del sistema catalític. Degut a això, molts dels sistemes utilitzats (i publicats) no són comparables entre si, encara que el substrat sigui el mateix. Aquest fet implica que diferents reaccions, en diferents condicions, poden adaptar-se millor a una proposta mecanística o a una altra, segons els intermedis identificats i el comportament observat de la reacció.

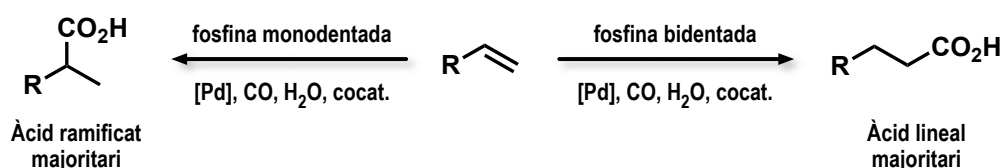


Esquema 1-5. Mecanisme hidroxicarbonílic per la hidrocarboxilació catalítica d'alquens.

### 1.1.2.3 El rol dels lligands a les reaccions de carbonilació amb pal·ladi

De les múltiples variables d'aquests sistemes catalítics, la més important i significativa pel que fa l'activitat, regioselectivitat i enantioselectivitat de la reacció d'hydrocarboxilació és el lligand.<sup>11,16</sup> Els lligands fosfina són els utilitzats gairebé exclusivament en aquesta reacció, i un sistema catalític basat en pal·ladi amb fosfines com a lligands donarà típicament com a productes la barreja dels regioisòmers lineal i ramificat dels àcids.

Es poden diferenciar els sistemes catalítics segons la denticitat de les fosfines utilitzades, de si es tracten de lligands monodentats o bidentats. Per alguns substrats vinilarènics com l'estirè,<sup>16</sup> s'ha descrit que les **monofosfines** tendeixen a formar sistemes catalítics regioselectius cap al producte **ramificat** mentre que les **difosfines** formaran sistemes catalítics regioselectius cap al producte **lineal** (esquema 1-6). Cal tenir en compte però, que aquestes regioselectivitats mai seran absolutes només pel tipus de coordinació del lligand i no es pot generalitzar, sinó que caldrà considerar altres factors que també afecten a la regioselectivitat del sistema catalític, tant característiques del propi lligand, del substrat, o d'altres variables del sistema.



**Esquema 1-6.** Regioisòmers majoritaris a la hidrocarboxilació catalítica d'alquens segons el tipus de fosfina utilitzada com a lligand.

Altres característiques dels lligands que afecten a l'activitat i a la regioselectivitat de la reacció són la capacitat coordinativa del lligand, l'angle cònic en el cas de les fosfines monodentades i l'angle quelat en el cas de les fosfines bidentades.

Respecte a la capacitat coordinativa del lligand cal tenir en compte que les fosfines són lligands  $\sigma$ -donadors i  $\pi$ -acceptors, i l'elecció d'un bon lligand per el sistema catalític dependrà de les espècies que intervinguin en el cicle. Tal com s'ha vist a l'apartat anterior, en el cicle catalític d'hydrocarboxilació les espècies que intervenen són de Pd(II), i per tant, serà important que els lligands emprats a la reacció siguin uns bons  $\sigma$ -donadors per tal d'estabilitzar aquest pal·ladi més mancat d'electrons, amb estat d'oxidació +2. No obstant, és important trobar un compromís entre el bloqueig del metall per part de lligands molt bàsics i la desactivació del catalitzador per part de la manca de coordinació dels lligands. Lligands excessivament bàsics no es dissociaran fàcilment del metall impossibilitant la formació de vacants de coordinació necessàries pel desenvolupament de la reacció catalítica mentre que lligands amb baixa capacitat de coordinació provocaran la precipitació de pal·ladi metàl·lic, i per tant, la desactivació del catalitzador. Normalment s'observa que els sistemes catalítics amb lligands bidentats necessiten unes condicions de reacció més dures per obtenir activitats equivalents a les obtingudes en sistemes catalítics amb lligands monodentats, segurament per la manca de dissociació de la fosfina quelatant que dificulta la generació de vacants de coordinació. Cal dir també que un excés en la quantitat de lligand bloquejarà el Pd(II) i disminuirà l'activitat del sistema catalític.

Aquests efectes dels lligands sobre el sistema catalític fan referència en tots casos a l'estirè, que ha estat el substrat de referència a la reacció d'hidrocarboxilació en varis estudis.<sup>11</sup> No ha estat demostrat un comportament equivalent dels sistemes catalítics en reaccions d'hidrocarboxilació utilitzant altres substrats.

Per les monofosfines, es disposa de la mesura de l'angle cònic<sup>31</sup> per tal de tenir una idea de l'impediment estèric que proporciona la fosfina amb els seus substituents. Aquest fet és important perquè modifica la reactivitat del centre metàl·lic, és a dir, la tendència a dissociar-se de la fosfina és major per impediments estèrics majors, facilitant la formació de vacants de coordinació. Per altra banda, la mida i forma del *forat de coordinació* que deixen fosfines voluminoses per la coordinació del substrat pot afectar la regioselectivitat de la reacció.

Malgrat poder-se aplicar la mesura de l'angle cònic a les difosfines, aquestes disposen d'una característica molt més influent a la regioselectivitat i activitat de la reacció, l'angle quelat. Es troben a la bibliografia<sup>32</sup> molts estudis referents a l'efecte de l'angle quelat en reaccions catalítiques homogènies, sobretot per les reaccions d'hidroformilació i d'acoblements C-C. L'angle quelat d'un lligand és un paràmetre important a l'hora de formar les espècies catalítiques, ja que segons el metall i la geometria que adoptin aquestes espècies, els angles quelats que hauran de suportar els lligands prendran valors diferents. En aquest sentit, es suposa que quant millor s'ajusti l'angle quelat natural del lligand amb l'angle requerit per la geometria del complex metàl·lic, millors hauran de ser els resultats catalítics, tenint en compte que l'espècie catalítica pot passar per estats de transició on es vegi modificada la geometria del complex, i per tant, convé que la difosfina s'adapti a aquests estats. És a dir, la flexibilitat de la difosfina respecte l'angle quelat també és un paràmetre important. Finalment, és important assenyalar que l'angle quelat també està relacionat amb els impediments estèrics, ja que angles majors estan relacionats amb una distorsió més gran de la geometria i uns impediments estèrics majors.

La taula 1-1 mostra un estudi de la influència dels lligands monofosfina i difosfina sobre l'activitat i regioselectivitat de la reacció d'hidrocarboxilació de l'estirè.<sup>16</sup> Es pot observar la tendència cap al producte ramificat a l'utilitzar monofosfines, incrementada per fosfines amb angle cònic major (**L5**) o amb substituents que la facin més donadora (**L3**) a costa d'una lleugera pèrdua d'activitat. Per l'obtenció del producte lineal utilitzant lligands difosfina, els millors resultats d'activitat i regioselectivitat s'observen per angles quelats al voltant de 100° mentre que si l'angle és menor de 90° l'activitat i la regioselectivitat disminueixen dràsticament.

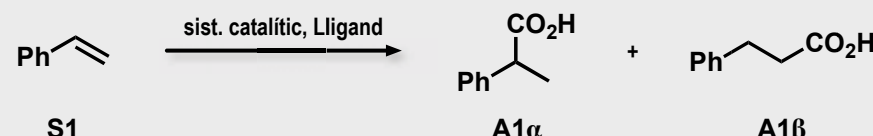
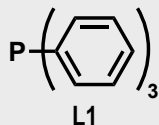
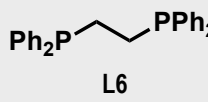
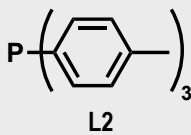
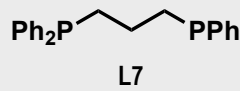
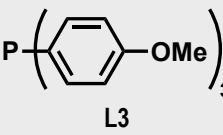
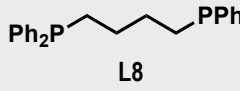
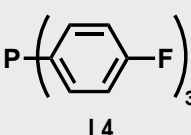
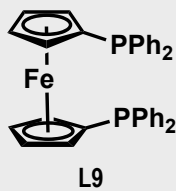
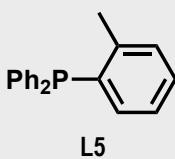
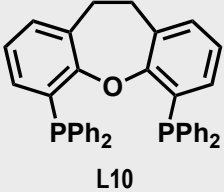
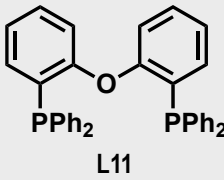
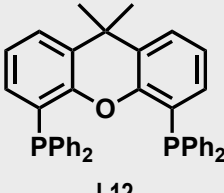
---

<sup>31</sup> Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.

<sup>32</sup> (a) Birkholz, M.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099. (b) Dierkes, P.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519. (c) Freixa, Z.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Dalton Trans.* **2003**, 1890. (d) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1443.



**Taula 1-1.** Estudi de la hidrocarboxilació de l'estirè (**S1**) utilitzant fosfines monodentades i bidentades amb diferents angles cònics i quelats respectivament, realitzat per C. Claver i col·laboradors.<sup>16</sup>

							
Lligand	Angle cònic (θ)	χ <sup>a</sup> (%)	A1α:A1β (%)	Lligand	Angle quelat <sup>c</sup>	χ <sup>b</sup> (%)	A1α:A1β (%)
 L1	145°	96	84 : 16	 L6	78°	5	47 : 53
 L2	145°	98	69 : 51	 L7	86°	28	23 : 77
 L3	145°	79	98 : 2	 L8	98°	95	17 : 83
 L4	145°	96	79 : 21	 L9	99°	96	16 : 84
 L5	161°	76	100 : 0	 L10	102°	98	15 : 85
				 L11	103°	99	14 : 86
				 L12	110°	99	19 : 81

<sup>a</sup> Conversió a les 20 h. Condicions: [PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>] (0.04 mmol), P/Pd= 4, estirè (2.5 mmol), CO (30 bar), H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (2.5 mmol), DME (10 ml), 100 °C.  
<sup>b</sup> Conversió a les 20 h. Condicions: [PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>] (0.04 mmol), P/Pd= 10, estirè (8 mmol), CO (75 bar), H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (8 mmol), DME (10 ml), 150 °C.

Les diferències en els sistemes catalítics a l'utilitzar lligands monodentats i bidentats porten a suposar que les espècies actives d'aquests sistemes són diferents entre sí. Aquest fet implica la determinació d'unes condicions diferents per cadascun d'ells per tal d'acabar de modular la regioselectivitat del sistema cap al producte desitjat, per exemple, amb l'elecció d'uns cocatalitzadors adients.

### 1.1.3 Substrats funcionalitzats: Alquenonitrils

A la reacció d'hidrocarboxilació catalítica s'utilitza l'estirè com a substrat olefínic estàndard,<sup>11</sup> encara que també hi ha estudis de la hidrocarboxilació d'al·lilarens,<sup>33</sup> d'acenaftilè<sup>34</sup> o de terpens.<sup>35</sup> No obstant, hi ha poca varietat en els substrats avaluats i utilitzats en aquesta reacció, convertint-se en la seva principal limitació des d'un punt de vista sintètic, doncs els precedents no permeten cap predicció sobre l'activitat o selectivitat amb substrats nous.

Els substrats olefínics funcionalitzats presenten un gran interès sintètic en el camp de la química fina. Aquests substrats resulten especialment atractius ja que permeten obtenir productes àcids d'elevat valor afegit que poden ser utilitzats com a intermedis en síntesi orgànica. La dificultat addicional d'aquests substrats radica en la presència del grup funcional, que pot interferir a l'evolució de la reacció. Existeixen pocs exemples a la bibliografia d'hidrocarboxilacions de substrats funcionalitzats<sup>13,14</sup> i en aquests casos no es realitza cap optimització dels sistemes catalítics ni un procediment d'aïllament o correcta caracterització dels productes.

Els alquenonitrils són molècules que presenten com a grups funcionals un doble enllaç i un grup *ciano*. Alguns d'aquests, com el cianur d'al·lil (**S2**), el crotononitril (**S3**), el 3-pentenonitril (**S4**), el 2-metil-3-butenonitril (**S5**), o l'acrilonitril (**S6**) són productes econòmics, que s'utilitzen com a substrats en química de polímers. L'**S4** i l'**S5** provenen de la hidrociació del butadiè i estan implicats a la síntesi de l'adiponitril.<sup>36</sup>

Els estudis més comuns per aquest tipus de substrats en reaccions catalítiques es basen en reaccions d'isomerització, principalment del 2-metil-3-butenonitril<sup>37,38</sup> (**S5**) a partir de catalitzadors de níquel.<sup>39</sup> No obstant, si es tenen en compte les reaccions de carbonilació sobre aquests substrats, una aplicació industrial important és la síntesi del glutamat sòdic a partir de la hidroformilació de l'acrilonitril (**S6**) desenvolupada per

---

<sup>33</sup> Chenal, T.; Cipres, I.; Jenck, J.; Kalck, P.; Peres, Y. *J. Mol. Catal.*, **1993**, *78*, 351.

<sup>34</sup> Girones, J.; Duran, J.; Polo, A.; Real, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2003**, *198*, 77.

<sup>35</sup> Benedek, C.; Prokai, L.; Toros, S.; Heil, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2001**, *165*, 15.

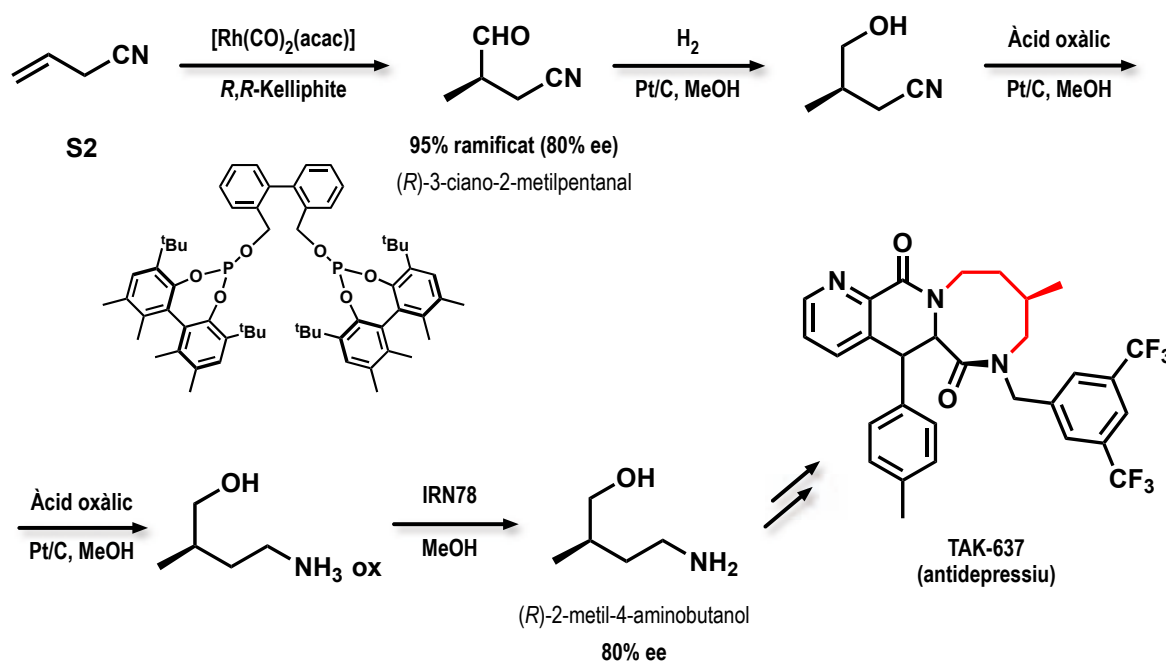
<sup>36</sup> Leeuwen, P. *Homogeneous catalysis : understanding the art*; Kluwer academic publ.: Dordrecht, 2004. p.229.

<sup>37</sup> van der Vlugt, J. I.; Hewat, A. C.; Neto, S.; Sablong, R.; Mills, A. M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Mueller, C.; Vogt, D. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 993.

<sup>38</sup> Wiltling, J.; Mueller, C.; Hewat, A. C.; Ellis, D. D.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; Vogt, D. *Organometallics*, **2005**, *24*, 13.

<sup>39</sup> Chaumonnot, A.; Lamy, F.; Sabo-Etienne, S.; Donnadiou, B.; Chaudret, B.; Barthelat, J. C.; Galland, J. C. *Organometallics*, **2004**, *23*, 3363.

Ajinomoto.<sup>40</sup> Un altre exemple interessant és la hidroformilació asimètrica del cianur d'al·lil (**S2**), que es troba en dos articles recents i paral·lels. Tots dos tenen com a objectiu l'obtenció de l'aldehid ramificat quiral (3-ciano-2-metilpentanal). El primer,<sup>41</sup> utilitza sistemes de Rh amb fosforoimidits mentre que el segon,<sup>42</sup> utilitza sistemes de Rh amb lligands fosfit i bifosfit. Aquest últim s'ha desenvolupat als laboratoris de Dowpharma per la síntesi final de (*R*)-2-metil-4-aminobutanol, utilitzat com a intermedi a la síntesi de fàrmacs antidepressius (esquema 1-7). Degut a l'objectiu sintètic, la hidroformilació del cianur d'al·lil en aquests estudis s'ha centrat en l'obtenció enantioselectiva del producte ramificat, sense donar una solució regioselectiva per l'isòmer lineal. No obstant, aquest exemple és una mostra de la importància i la utilització de les carbonilacions catalítiques a nivell industrial actualment per la preparació de productes de química fina, més enllà de la producció de *bulk chemicals*.



**Esquema 1-7.** Via sintètica per l'*(R)*-2-metil-4-aminobutanol descrita per Dowpharma mitjançant la hidroformilació del cianur d'al·lil (**S2**).

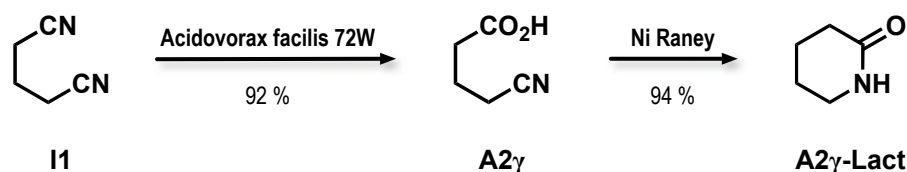
S'ha publicat que la hidrocarboxilació del cianur d'al·lil amb pal·ladi i una mescla de  $\text{PPh}_3$  (**L1**) i dppb (**L8**) produeix una barreja d'àcids carboxílics,<sup>13,14</sup> majoritàriament d'àcid 4-cianobutanoic (**A2γ**) en un 88%, però no s'ha descrit cap metodologia d'aïllament, ni les dades cromatogràfiques, ni espectroscòpiques, ni de cap altre tipus, la qual cosa fa que aquests resultats no siguin reproduïbles i els hi resta tota utilitat.

<sup>40</sup> Wakamatsu H.; Tatsumi S.; Sato S.; Sato, J.; Nomura, M. GB Patent, **1970**, GB1198028.

<sup>41</sup> Hua, Z.; Vassar, V. C.; Choi, H.; Ojima, I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2004**, *101*, 5411.

<sup>42</sup> Cobley, C. J.; Gardner, K.; Klosin, J.; Praquin, C.; Hill, C.; Whiteker, G. T.; Zanotti-Gerosa, A.; Petersen, J. L.; Abboud, K. A. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4031.

Aquests substrats també apareixen en reaccions biocatalítiques, on es genera l'àcid 2-metil-2-butenòic a partir del 2-metil-2-butenonitril<sup>43</sup> i en treballs sobre la formació de cianoàcids a partir de  $\alpha,\omega$ -dinitrils,<sup>44</sup> entre ells l'àcid 4-cianobutanoic (**A2 $\gamma$** ) preparat a partir del glutaronitril (**I1**), i convertit posteriorment a la 5-pentanolactama (**A2 $\gamma$ -Lact**, esquema 1-8).



**Esquema 1-8.** Síntesi de l'àcid 4-cianobutanoic (**A2 $\gamma$** ) com a intermediari per la síntesi de la 5-pentanolactama (**A2 $\gamma$ -Lact**).

Els productes d'hydrocarboxilació dels alquenonitrils són àcids cianocarboxílics. Aquests són productes poc estudiats i tant les seves propietats com possibles aplicacions no estan explotades. És important senyalar que aquestes molècules tenen moltes possibilitats com a intermedis en síntesi orgànica ja que presenten dos grups funcionals reactius molt diferents en una molècula petita. El nitril es pot reduir fàcilment a una amina convertint el producte en un aminoàcid no natural ( $\beta$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ ). Exemples de  $\gamma$  aminoàcids de característiques similars als que s'obtenen per hydrocarboxilació d'alquenonitrils, i amb una aplicació important per les seves propietats inhibidores dels neurotransmissors, són l'àcid 4-aminobutanoic (GABA) i els seus derivats.<sup>45</sup>

<sup>43</sup> Hann, E. C.; Sigmund, A. E.; Fager, S. K.; Cooling, F. B.; Gavagan, J. E.; Bramucci, M. G.; Chauhan, S.; Payne, M. S.; DiCosimo, R. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 577.

<sup>44</sup> Gavagan, J. E.; Fager, S. K.; Fallon, R. D.; Folsom, P. W.; Herkes, F. E.; Eisenberg, A.; Hann, E. C.; DiCosimo, R. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4792.

<sup>45</sup> Azam, S.; D'Souza, A. A.; Wyatt, P. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 621.

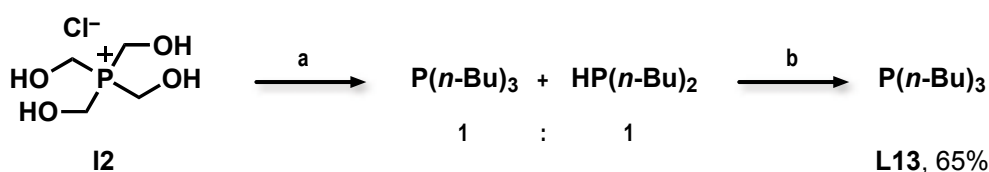
## 1.2 Síntesi de fosfines

Les fosfines són els compostos organofosforats del tipus  $PR_3$  on R correspon a un grup alquil o aril. Són un dels tipus de lligands més importants i utilitzats en química organometàl·lica i de coordinació, especialment en el camp de la catàlisi homogènia, gràcies a l'elevada disponibilitat comercial d'algunes d'elles com la trifenilfosfina (**L1**) i la capacitat de modulació que presenten, ja que es poden controlar les propietats electròniques i estèriques canviant els substituents R.

Hi ha molts mètodes descrits per la síntesi de fosfines, a partir de diferents precursors de fòsfor i mitjançant diferents tipus de reaccions, entre els quals és important diferenciar els mètodes dissenyats per processos industrials a gran escala i els mètodes per a la síntesi de laboratori.

Per la trifenilfosfina (**L1**), la fosfina més produïda a nivell industrial, existeixen multitud de patents referents a la seva síntesi a gran escala,<sup>46</sup> seguint metodologies diferents a la síntesi habitual a nivell de laboratori a partir de la reacció entre bromur de fenilmagnesi i triclorur de fòsfor.<sup>47</sup> L'elevada producció de trifenilfosfina (**L1**) és deguda a l'extensa utilització d'aquesta com a intermedi en síntesi orgànica, com a lligand, i com a precursor per la síntesi d'altres fosfines.

Respecte a la síntesi d'altres fosfines simples i comercials, també es troben patents o publicacions descrivint diferents vies per la seva síntesi. La trialkilfosfina més referenciada és la tri(*n*-butil)fosfina (**L13**) i la seva síntesi es basa en la reacció del clorur de tetra(hidroximetil)fosfoni (**I2**) amb 1-bromobutà i la mescla de productes resultants es fa reaccionar amb 1-butè en un reactor a pressió (esquema 1-9).



a) i.  $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ , EtOH, 1.5 h, 20 °C; ii. 1-bromobutà, 65 °C, 4 h; iii.  $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ , de t.a. fins 65 °C, 4 h; iv.  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ . b) 1-butè, 1-1.5 bar, 20 h.

**Esquema 1-9.** Síntesi industrial de la tri(*n*-butil)fosfina (**L13**).

Altres exemples de fosfines trialkíliques poden ser la trimetilfosfina (**L15**), sintetitzada a partir del trifenilfosfit (**L14**) i el bromur de metilmagnesi (esquema 1-10),<sup>48</sup> o bé la triciclohexilfosfina (**L16**) o derivats d'aquesta que es poden preparar a partir de la

<sup>46</sup> (a) Hermeling, D.; Bassler, P.; Hammes, P.; Hugo, R.; Lechtken, P.; Siegel, H. EP Patent, **1995**, EP 0638580, 1995. (b) Hillhouse, J. H.; Rickelton, W. A. WO Patent, **2000**, WO 2000032613. (c) Nakayama, Y.; Hirao, K.; Yazawa, C. EP Patent, **1979** EP 0004347.

<sup>47</sup> Simpson, P. *Compuestos organometálicos de elementos de grupos principales*, Ed. Alhambra, **1973**, 120.

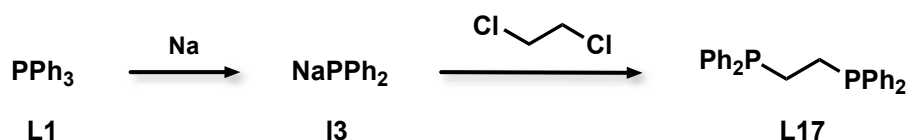
<sup>48</sup> Luetkens, M. L., Jr.; Sattelberger, A. P.; Murray, H. H.; Basil, J. D.; Fackler, J. P., Jr. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 305.

hidrogenació dels dobles enllaços dels fenils de la trifenilfosfina (**L1**) o de les triarilfosfines corresponents.<sup>49</sup>

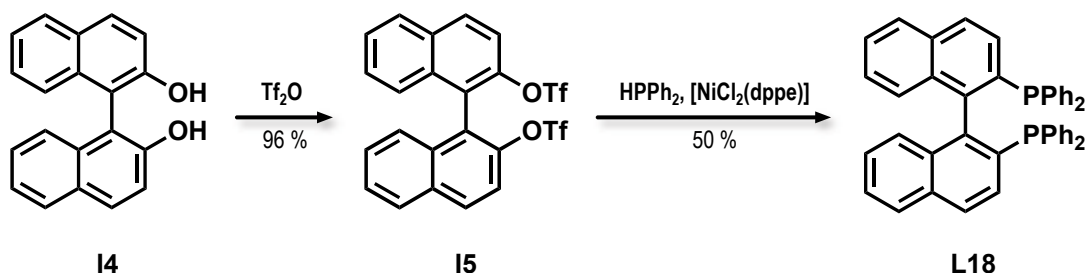


Esquema 1-10. Síntesi de la trimetilfosfina (**L15**).

Pel que fa a les difosfines, la majoria de mètodes de síntesi de les difosfines simètriques són equivalents als de les monofosfines. La difosfina comercial més referenciada és l'1,2-(difenilfosfino)età (dppe, **L17**) i es sintetitza a partir de l'alquilació del difenilfosfur de sodi (**I3**) amb 1,2-dicloroetà (esquema 1-11). Entre les difosfines més importants trobem la BINAP (**L18**), per la qual també es troben patentades diferents vies de síntesi, tant per la pròpia fosfina<sup>50</sup> com per derivades d'aquesta.<sup>51</sup> La síntesi de la BINAP (**L18**) es basa en la reacció entre el binaftol (**I4**) protegit amb grups triflat (**I5**), tosilat o mesilat, i la difenilfosfina mitjançant un catalitzador de níquel (esquema 1-12).



Esquema 1-11. Síntesi de l'1,2-(difenilfosfino)età (**L17**)



Esquema 1-12. Síntesi de la BINAP (**L18**)

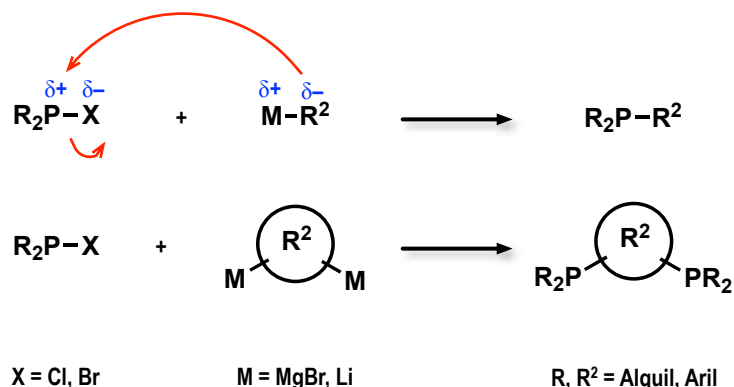
S'ha vist que un dels mètodes de síntesi de fosfines força habitual es basa en una substitució nucleòfila d'un halur de fòsfor per part d'un reactiu organometàl·lic (esquema 1-13), com ara un magnesià o un litiat. Aquesta és una via sintètica força adaptable i amb

<sup>49</sup> (a) Rothwell, I. P.; Yu, S. J. WO Patent, **1993**, WO 9321192. (b) Tishkov, A.; Massonne, K.; Mirk, D.; Henkelmann, J.; Maase, M.; Wettling, T. EP Patent, **2008**, EP 2008135594.

<sup>50</sup> Cai, D.; Payack, J. F.; Verhoeven, T. R. US Patent, **1995**, US 5399771.

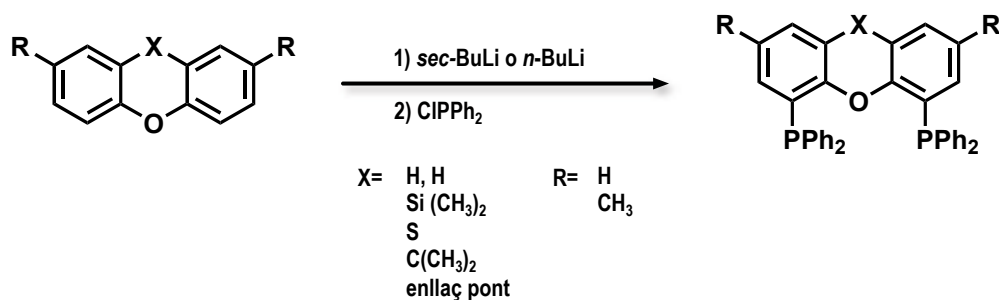
<sup>51</sup> Polywka, M. E. C.; Moses, E.; Bayston, D. J.; Baxter, A. D.; Ashton, M. R. WO Patent, **1998**, WO 9812202.

moltes possibilitats sintètiques ja que només cal partir d'un substrat susceptible a una metal·lació i fer-lo reaccionar amb un halur de fòsfor per obtenir la fosfina corresponent.



**Esquema 1-13.** Síntesi de fosfines triaríliques o trialquíliques per substitució nucleòfila sobre un halur de fòsfor mitjançant un reactiu organometàl·lic.

Un exemple d'aquesta metodologia el trobem en la síntesi de difosfines amb esquelet aromàtic heterocíclic, descrita per Piet W. N. M. Van Leeuwen.<sup>52</sup> Generalment, aquestes síntesis es basen en la *orto* metal·lació d'un diarilèter utilitzant un derivat alquil·liti. La selectivitat d'aquesta litiació en posició *orto* és deguda a la presència de l'oxigen pont entre els dos arils.<sup>53</sup> Seguidament es fa reaccionar l'espècie dilitiada amb la clorodifenilfosfina obtenint d'aquesta forma els dos grups arildifenilfosfina al producte final (esquema 1-14).



**Esquema 1-14.** Síntesi genèrica de difosfines amb esquelet aromàtic heterocíclic.

Finalment, és important assenyalar que les fosfines són sensibles a l'oxidació. Aquesta oxidació pot ser una reacció lenta segons la naturalesa electrònica de la fosfina i no ser un problema, però també pot ocórrer de forma ràpida i alguns cops de forma inevitable com a conseqüència de la via sintètica seguida. En aquests casos és útil disposar d'algun mètode de reducció d'òxids de fosfina a la fosfina equivalent. Un dels mètodes àmpliament utilitzats per la seva eficiència i versatilitat en els òxids es basa en l'ús de la

<sup>52</sup> Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics*, **1995**, *14*, 3081.

<sup>53</sup> Schwartz, E. B.; Knobler, C. B.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10775.

parella triclorosilà / trietilamina com a agents reductors,<sup>54</sup> en condicions d'elevada temperatura en un medi tancat (tub de Càrius) i temps de reacció llargs. No obstant, s'han descrit mètodes alternatius capaços de reduir òxids de fosfina en condicions més suaus utilitzant altres agents reductors com el DIBAL-H,<sup>55</sup> o bé alguns mètodes estereoespecífics<sup>56</sup> utilitzant LiAlH<sub>4</sub> i un agent de metilació o triclorosilà i un acceptor d'oxigen com la trifenilfosfina (**L1**) com a fosfina de *sacrifici*. La força de l'enllaç P=O fa que aquest tipus de reducció no sigui un pas sintètic trivial.

### 1.2.1 Característiques de les fosfines com a lligands

Ja s'ha comentat (apartat 1.1.2.3) que el lligand és un factor crucial per la regioselectivitat a la reacció d'hidrocarboxilació i a les reaccions de carbonilació catalítica en general. En aquest sentit, les fosfines són lligands que presenten un interès addicional, degut a la possibilitat de modulació de forma previsible de les seves característiques electròniques i estèriques al variar els substituents del fòsfor.

Principalment, les fosfines són lligands  $\sigma$ -donadors degut al parell d'electrons lliure de l'àtom de fòsfor, i  $\pi$ -acceptors ja que disposen d'orbitals buits per acceptar densitat electrònica del metall. Tant la capacitat  $\sigma$ -donadora com  $\pi$ -acceptora d'aquestes varia segons els substituents de l'àtom de fòsfor ja que, segons les característiques electròniques dels substituents, el parell d'electrons lliure estarà més o menys localitzat a l'àtom de fòsfor (donació  $\sigma$ ), i l'energia de l'orbital antienllaçant  $\sigma^*$  de l'enllaç P-R serà major o menor (retrodonació  $\pi$ ).<sup>57</sup> Generalment, l'energia d'aquest orbital serà menor com més electronegatiu sigui el substituent R, és a dir, aquest orbital serà més accessible per a la retrodonació del metall.

Les característiques estèriques de les fosfines també es poden controlar variant els substituents al fòsfor. Tolmann<sup>31</sup> va proposar la mesura de l'angle cònic (o de Tolmann, esquema 1-15) per tal de quantificar aquest efecte estèric dels lligands monodentats. L'estudi de Tolmann assenyala que incrementant la mida dels substituents del fòsfor: (i) augmenten els angles entre els substituents, i entre el lligand i els altres lligands del metall, (ii) s'incrementa la distància d'enllaç M-P, (iii) disminueix el caràcter s del parell d'electrons lliure del fòsfor ( $^1J_{M-P}$  disminueix i  $\delta^{31P}$  es desplaça cap a camps més baixos), (iv) s'afavoreixen nombres de coordinació menors així com la coordinació d'altres lligands competitiu, (v) s'afavoreixen reaccions d'addició oxidant intramoleculares i (vi) s'incrementa la velocitat de reaccions dissociatives i disminueix la de les associatives.<sup>31</sup>

---

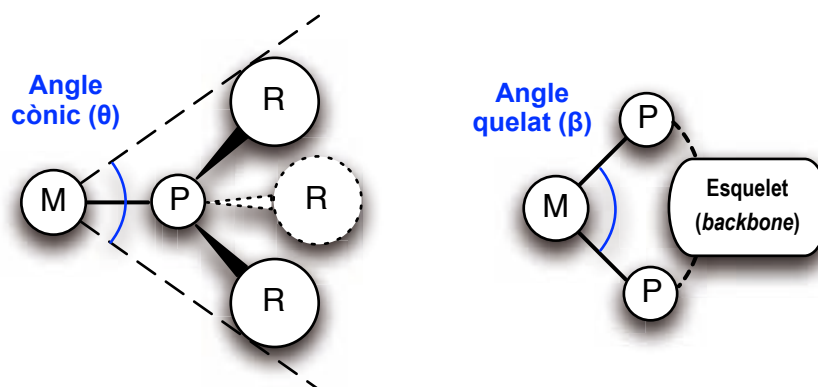
<sup>54</sup> Sinou, D.; Maillard, D.; Pozzi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 269-275.

<sup>55</sup> Busacca, C. A.; Raju, R.; Grinberg, N.; Haddad, N.; James-Jones, P.; Lee, H.; Lorenz, J. C.; Saha, A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1524.

<sup>56</sup> (a) Imamoto, T.; Kikuchi, S.; Miura, T.; Wada, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 87. (b) Wu, H.; Yu, J.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4675.

<sup>57</sup> Orpen, A. G. *Chem. Commun.* **1985**, 1310.





Esquema 1-15. Definició d'angle cònic i d'angle quelat.

Per les difosfines s'ha definit la mesura de l'angle quelat<sup>58</sup> (esquema 1-15) com a quantificació de l'efecte estèric d'aquestes. No obstant, es defineix l'angle quelat *natural* ( $\beta_n$ ) com l'angle *preferit* pel lligand, determinat únicament per l'esquelet d'aquest. Segons la rigidesa i la mida de l'esquelet, l'angle quelat que s'adoptarà al coordinar al metall serà major o menor, dins un rang al voltant de l'angle quelat natural del lligand en compromís amb la geometria del complex. Per tant, si s'utilitzen lligands bidentats en reaccions de catàlisi homogènia és important la selecció d'un lligand amb un rang d'angles quelats que permeti estabilitzar les geometries adoptades per les espècies intermèdies del cicle catalític. En els estudis publicats,<sup>32</sup> s'associa un angle quelat concret amb una selectivitat cap a un producte determinat, i per tal d'imposar un valor de  $\beta_n$  concret i no un rang d'angles possibles, es prefereix un esquelet rígid a un de flexible.

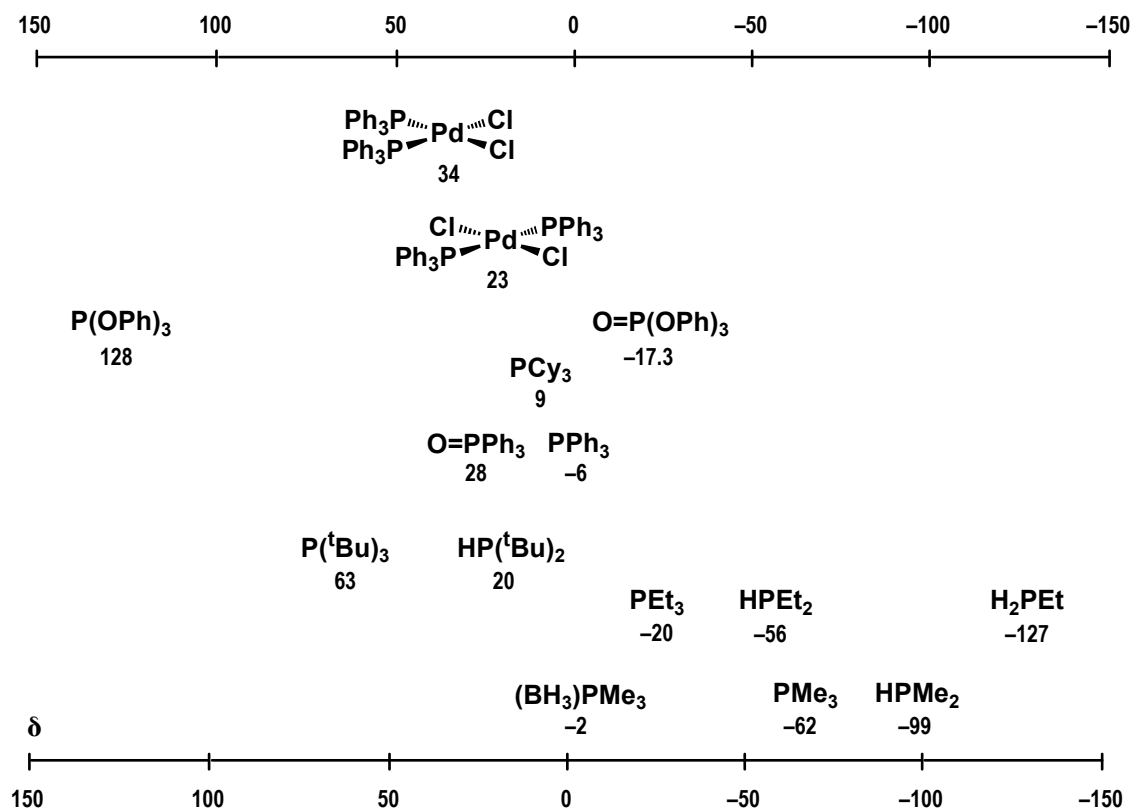
### 1.2.2 Ressonància magnètica nuclear de fòsfor (<sup>31</sup>P-RMN)

El nucli de <sup>31</sup>P és dipolar (té *spin* nuclear d'1/2), una constant magnetogírica alta, i una abundància isotòpica del 100%. Altres possibles isòtops del fòsfor no són estables. Això fa que la ressonància magnètica nuclear sigui una molt bona eina per estudiar tant els lligands fosfina com els seus complexos amb metalls de transició. La sensibilitat del nucli de <sup>31</sup>P està entre la del <sup>1</sup>H i del <sup>13</sup>C.

Normalment els espectres de <sup>31</sup>P s'adquireixen desacobrats de protó, de forma que s'observen els acoblaments entre fòsfors i entre fòsfor i altres nuclis actius en RMN que no siguin de <sup>1</sup>H. El problema d'aquests espectres desacobrats de protó és la integració, que es veu alterada per l'efecte de la relaxació i el n.O.e. Per la quantificació cal utilitzar experiments específics per aquesta finalitat.

<sup>58</sup> (a) Birkholz, M.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099. (b) Freixa, Z.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Dalton Trans.* **2003**, 1890. (c) van Leeuwen, Piet W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741.

Tant el desplaçament químic com les constants d'acoblament de la RMN de  $^{31}\text{P}$  depenen de diversos factors de l'entorn del fòsfor:<sup>59</sup> (i) el grau de caràcter s dels orbitals que participen als enllaços formats pel fòsfor (angle d'enllaç), (ii) la densitat electrònica en el fòsfor (electronegativitat dels substituents), i (iii) els cons d'apantallament als sistemes insaturats. A l'esquema 1-16 es mostren els desplaçaments químics de diferents productes de fòsfor. Es poden observar els diferents  $\delta$  segons si es tracta de fosfines, fosfites, òxids de fosfina, adductes amb borà, o complexos metàl·lics.



Esquema 1-16. Desplaçaments químics de diferents compostos amb fòsfor.<sup>59</sup>

Generalment, s'observa un desplaçament a camps més baixos ( $\delta$  majors) si s'augmenta l'electronegativitat dels substituents al fòsfor (amb l'excepció dels halurs de fòsfor que tenen un comportament oposat), si s'augmenta la substitució alquílica a grups arílics enllaçats al fòsfor o bé si el lligand es coordina a un metall de transició formant un enllaç  $\sigma$ . En qualsevol d'aquests casos hi ha una disminució de la densitat electrònica sobre el fòsfor que provoca la variació de  $\delta$ . L'angle cònic i la mida de l'anell format per un quelat d'una difosfina amb un metall de transició també tenen influència sobre el desplaçament químic. El cas dels anells quelats és més difícil de generalitzar ja que cal tenir en compte el metall i la fosfina monodentada equivalent per poder comparar desplaçaments. Si es compara el desplaçament químic entre el complex amb el quelat i el

<sup>59</sup> Kühl, O. *Phosphorus-31 NMR Spectroscopy. A Concise Introduction for the Synthetic Organic and Organometallic Chemist*; Springer: 2008.

complex amb la fosfina monodentada equivalent, s'observa que per anells de quatre i sis membres hi ha un moviment de la  $\delta$  cap a camps més alts mentre que per anells de tres i cinc membres aquest moviment de la  $\delta$  és cap a camps més baixos.

A l'espectre de fòsfor amb acoblament de protó, o bé a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de l'espècie, s'observen les constants d'acoblament entre  $^{31}\text{P}$  i  $^1\text{H}$ . Aquestes  $^nJ_{\text{P-H}}$  disminueixen en augmentar la distància ( $n$ ), observant-se per  $n=1$  un augment de la magnitud de la  $J$  al disminuir la densitat electrònica del fòsfor o en augmentar l'impediment estèric dels seus substituents. Pels casos on  $n=2$  i  $n=3$ , entren en joc factors estructurals, com poden ser l'angle dièdric o la disposició *cis/trans*, i les tendències són similars a les de les  $J_{\text{H-H}}$ . Per  $n \geq 4$  la magnitud de les  $J$  és molt petita i rarament s'observen.

A l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN d'un compost de fòsfor s'observen les  $^nJ_{\text{P-C}}$ . La magnitud d'aquesta  $J$  depèn de l'estat d'oxidació del fòsfor, del valor de  $n$ , de la disposició estereoquímica del nucli acoblat i de l'electronegativitat dels substituents del fòsfor. Per cadenes alquíliques enllaçades al fòsfor, les  $J$  per  $n=1$  i  $n=3$  són semblants contrastant amb el cas de  $n=2$  que és major.<sup>59</sup> Respecte als fenils enllaçats al fòsfor, malgrat que no es pot generalitzar, normalment la  $J$  major s'observa per  $n=2$  (*orto*) seguida per  $n=1$  (*ipso*), per  $n=3$  (*meta*) i finalment, en cas que s'observi, per  $n=4$  (*para*). Aquesta tendència varia quan el fòsfor es troba en estat d'oxidació V, on l'ordre passa a ser habitualment  $^1J > ^3J > ^2J > ^4J$ , amb un augment substancial de l'acoblament amb el carboni *ipso*.

Si a la molècula hi ha dos fòsfors no equivalents i prou propers s'observarà l'acoblament entre aquests, que igualment depèn dels impediments estèrics dels seus substituents així com de la densitat electrònica sobre el fòsfor. Aquest acoblament pot esdevenir un indicatiu important a l'hora de determinar isòmers geomètrics en complexos octaèdrics o planoquadrats, ja que normalment les  $^2J$  entre fosfines en *trans* és major que entre fosfines en *cis*.

Finalment, si s'utilitzen fosfines com a lligands en compostos de coordinació on el metall té algun isòtop actiu, generalment s'observarà acoblament entre el fòsfor i el metall en qüestió si el nucli de l'isòtop actiu del metall és dipolar (p.e.  $^{195}\text{Pt}$  o  $^{103}\text{Rh}$ ). Les constants d'acoblament normalment augmentaran amb el caràcter s de l'enllaç M-P. En el cas del  $^{195}\text{Pt}$  la constant d'acoblament entre el Pt i el fòsfor serà menor per estats d'oxidació més elevats del Pt, i el valor d'aquesta  $J$  es pot correlacionar amb la distància d'enllaç Pt-P.

A la taula 1-2 queden recollits alguns exemples de constants d'acoblament entre el  $^{31}\text{P}$  i els nuclis més habituals.

**Taula 1-2.** Exemples de constants d'acoblament entre  $^{31}\text{P}$  i  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  i  $^{195}\text{Pt}$  d'algunes espècies.<sup>59,60</sup>

Constants d'acoblament en Hertz (Hz)			
L20	L19		
$^1J_{\text{P-H}}$	239	201	
$^3J_{\text{P-H}}$	7.9	6.6	
L1	L1(O)	L14	
$^1J_{\text{P-C}}$	12.5	104.4	-
$^2J_{\text{P-C}}$	19.6	9.8	3.5
$^3J_{\text{P-C}}$	6.8	12.1	6.9
$^4J_{\text{P-C}}$	0.3	2.8	<1.0
$^5J_{\text{P-C}}$	-	-	1.3
L21(O)	C1	cis-C2	trans-C3
$^1J_{\text{P-P}}$	73.5	-	$^1J_{\text{P-Pt}}$ 3693
			2612
$^2J_{\text{P-P}}$	-	465 (cis) 81 (trans)	
 $\text{P} \text{---} \text{P} = \text{Xantphos (L12)}$			

<sup>60</sup> (a) Akitt, J. W.; Cragg, R. H.; Greenwood, N. N. *Chem. Commun. (London)*, **1966**, 134. (b) Urriolabeitia, E. P. *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 325. (c) Magiera, D.; Omelanczuk, J.; Dziuba, K.; Pietrusiewicz, K. M.; Duddeck, H. *Organometallics* **2003**, *22*, 2464.

## 1.3 Complexos de metalls del grup 10 amb lligands difosfina

El pal·ladi i el platí són metalls d'interès en catàlisi amb configuració electrònica  $d^{10}$  en el seu estat d'oxidació 0. Formen compostos de coordinació en aquest estat d'oxidació, però tenen preferència per l'estat d'oxidació +2, en el que passen a tenir una configuració electrònica  $d^8$  i tendeixen a formar compostos diamagnètics de geometria planoquadrada. Aquests complexos podran ser neutres o iònics segons la naturalesa de la resta de lligands que completin la coordinació del metall. L'estudi de la química dels compostos de coordinació, la seva reactivitat i estructura, és important per intentar comprendre els sistemes catalítics que hauran de formar els nous lligands.

Aquest apartat no pretén abarcar tots els tipus de complexos entre difosfines i metalls del grup 10, sinó que es centrarà principalment en la complexació de lligands difosfina amb esquelet aromàtic heterocíclic i del tipus bisbi amb els metalls Pd i Pt en estat d'oxidació +2. Preferiblement, es revisaran complexos neutres amb els lligands addicionals  $Cl^-$  o  $CN^-$ , sempre que aquests hagin estat descrits.

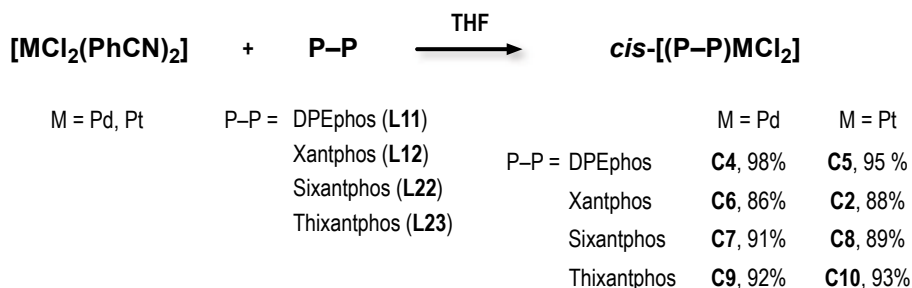
Els lligands difosfina permeten estabilitzar complexos metàl·lics per la seva utilització en reaccions de catàlisi homogènia. La ressonància magnètica nuclear és una molt bona eina per la caracterització d'aquests complexos en solució, que és en l'estat en que es troben aquests complexos en les reaccions catalítiques homogènies. Aquesta tècnica ja ha estat explicada anteriorment pels lligands (apartat 1.2.2) i és igualment aplicable quan aquests es troben coordinats a un centre metàl·lic. Addicionalment, els complexos metàl·lics es poden caracteritzar en estat sòlid mitjançant la tècnica de difracció de raigs X, que permet obtenir informació sobre les distàncies i angles d'enllaç.

### 1.3.1 Complexació de difosfines d'esquelet aromàtic heterocíclic a pal·ladi i platí

La sèrie de difosfines amb esquelet aromàtic heterocíclic (esquema 1-14) presenten un interès especial ja que a partir de modificacions a l'esquelet aromàtic es pot ajustar l'angle quelat i la flexibilitat d'aquestes. Es troben descrites síntesis de complexos d'aquestes difosfines amb diferents metalls, inclosos complexos *dicloro* neutres de pal·ladi i platí<sup>61</sup> (esquema 1-17). Aquests complexos s'han obtingut en tots els casos amb rendiments elevats (>85%), han estat caracteritzats principalment per RMN de fòsfor i la coordinació *cis* de tots ells ha estat determinada a partir de la constant d'acoblament entre el fòsfor i el platí. L'estructura cristal·lina d'alguns d'aquests complexos, com el *cis*-

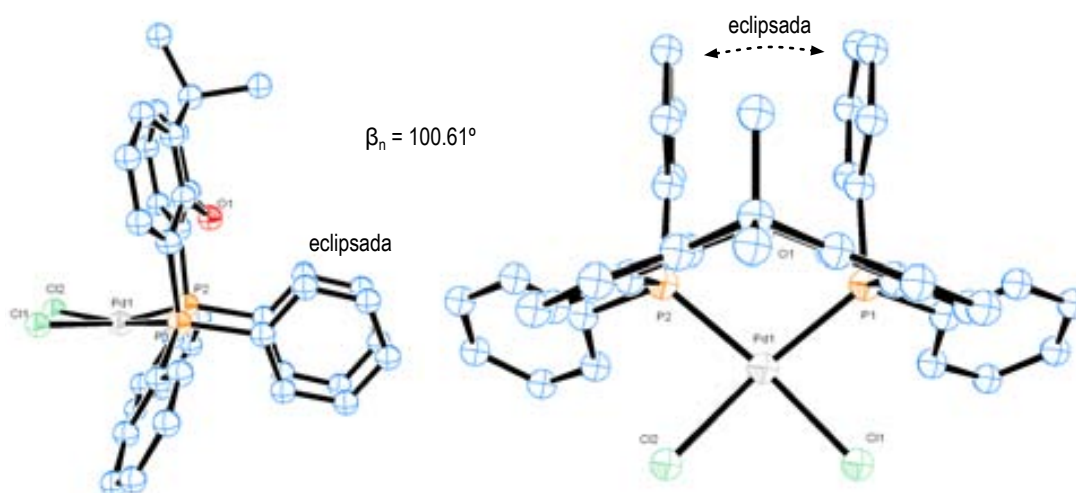
<sup>61</sup> Kranenburg, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1998, 155.

[(Xantphos)PdCl<sub>2</sub>] (**C6**) o el *cis*-[(Sixantphos)PtCl<sub>2</sub>] (**C8**), han estat determinades posteriorment.<sup>62,63</sup>



**Esquema 1-17.** Síntesi de complexos *dicloro* neutres de Pd i Pt amb difosfines d'esquelet aromàtic heterocíclic.

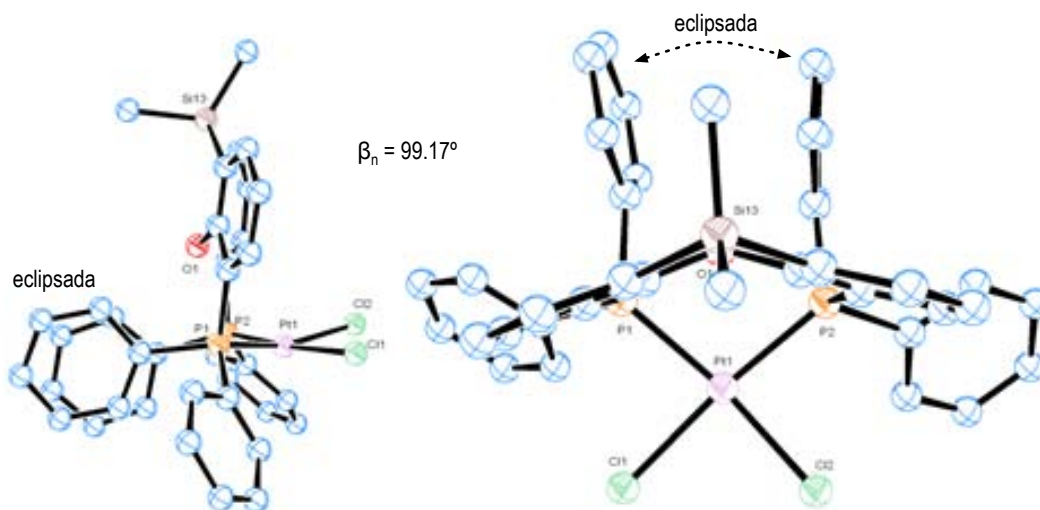
Si s'obseven les estructures cristal·lines de *cis*-**C6** (esquema 1-18) i de *cis*-**C8** (esquema 1-19) es veu com els lligands d'esquelet xantènic es coordinen formant un quelat de 8 baules en disposició *cis* al formar complexos planoquadrats neutres amb lligands *cloro* addicionals, on el lligand difosfina queda amb una disposició bastant rígida degut a la restricció imposada per l'esquelet. Els angles quelats observats en aquestes estructures es troben al voltant de 100°, lleugerament per sobre de l'angle quelat d'una estructura planoquadrada no distorsionada (90°) però inferior a l'angle quelat natural d'aquests lligands (110°) indicant que malgrat la rigidesa de l'esquelet i la preferència per angles de coordinació elevats, presenten una certa flexibilitat a la coordinació. També es pot comprovar que el fet de tenir Pd o Pt com a metall no afecta de forma significativa les estructures d'aquests complexos en particular i que l'àtom d'oxigen de l'esquelet no sembla intervenir en cap sentit en la coordinació del lligand, ja que queda en tots dos casos allunyat del centre metàl·lic.



**Esquema 1-18.** Estructura cristal·lina del complex *cis*-[(Xantphos)PdCl<sub>2</sub>] (**C6**).

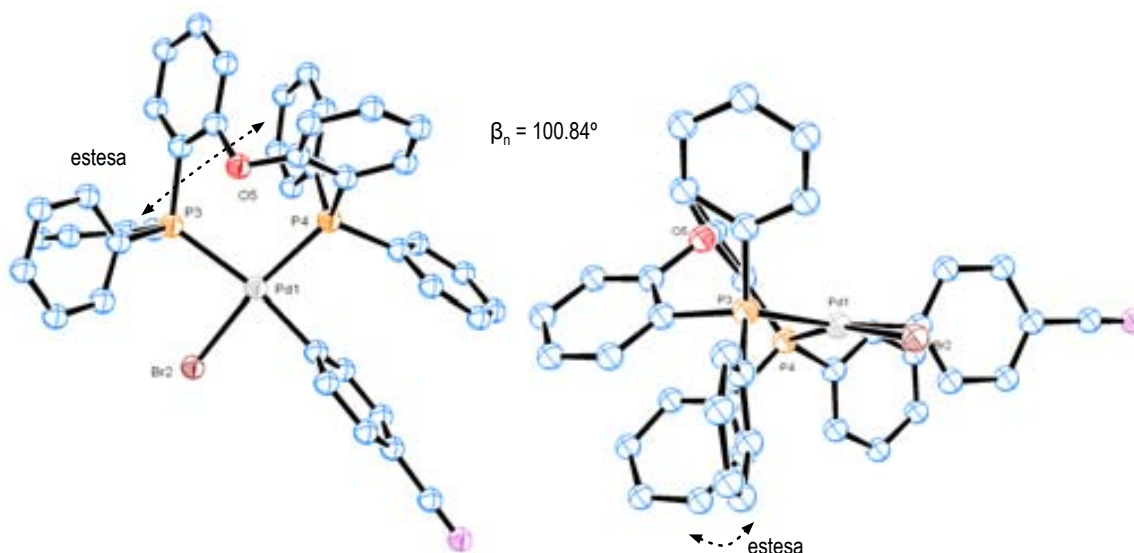
<sup>62</sup> Johns, A. M.; Utsunomiya, M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1828.

<sup>63</sup> Van Duren, R.; Van der Vlugt, J. I.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Vogt, D. *Dalton Trans.* **2007**, 1053.



**Esquema 1-19.** Estructura cristal·lina del complex *cis*-[(Sixantphos)PtCl<sub>2</sub>] (C8).

Pel que fa a un lligand més flexible com la DPEphos (L11), que no presenta unes restriccions d'esquelet tan importants com els derivats del xantè, no es troba descrita l'estructura equivalent a les anteriors dels seus complexos *dicloro* neutres. No obstant, si s'analitza l'estructura cristal·lina del complex planoquadrat neutre *cis*-[(DPEphos)PdBr(4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN)] (C11)<sup>64</sup> s'observa que la disposició del lligand no és tan plana i simètrica com passava amb els lligands amb esquelet xantènic (esquema 1-20). Malgrat aquest fet, l'angle quelat manté un valor equivalent, més proper aquest cop a l'angle quelat natural del lligand (103°), i l'oxigen tampoc intervé en la coordinació del lligand.

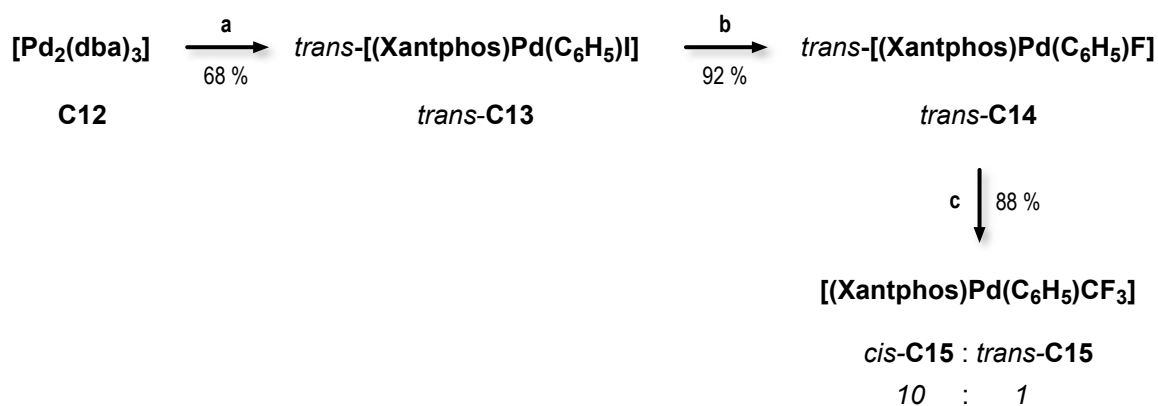


**Esquema 1-20.** Estructura cristal·lina del complex *cis*-[(DPEphos)PdBr(4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN)] (C11).

<sup>64</sup> Zuideveld, M. A.; Swennenhuis, B. H. G.; Boele, M. D. K.; Guari, Y.; van Strijdonck, G. P. F.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2308.

A les estructures **C6**, **C8** i **C11** també es pot observar que la rigidesa de l'esquelet a les difosfines **L12** i **L22**, i la flexibilitat de l'esquelet a la difosfina **L11**, es *comunica* directament als grups  $-PPh_2$ , que adopten una conformació eclipsada (figures 1-18 i 1-19) en el primer cas, i una conformació estesa (figura 1-20) en el segon.

La necessitat estèrica d'aquests lligands de forçar angles quelats elevats provoca en alguns casos dificultats per obtenir un producte de geometria única, obtenint-se una barreja dels isòmers *cis* i *trans*. Factors importants a l'hora d'obtenir un isòmer o l'altre poden ser els lligands addicionals o el dissolvent utilitzat en la síntesi del complex. Com a exemple de variacions en la isomeria estructural segons aquests factors, es poden prendre els complexos organometàl·lics de Pd amb el lligand Xantphos (**L12**) sintetitzats per Grushin i Marshall<sup>65</sup> amb l'objectiu final d'obtenir productes  $Ar-CF_3$  a partir de l'eliminació reductiva dels lligands  $Ar$  i  $CF_3$  en els complexos finals (esquema 1-21).



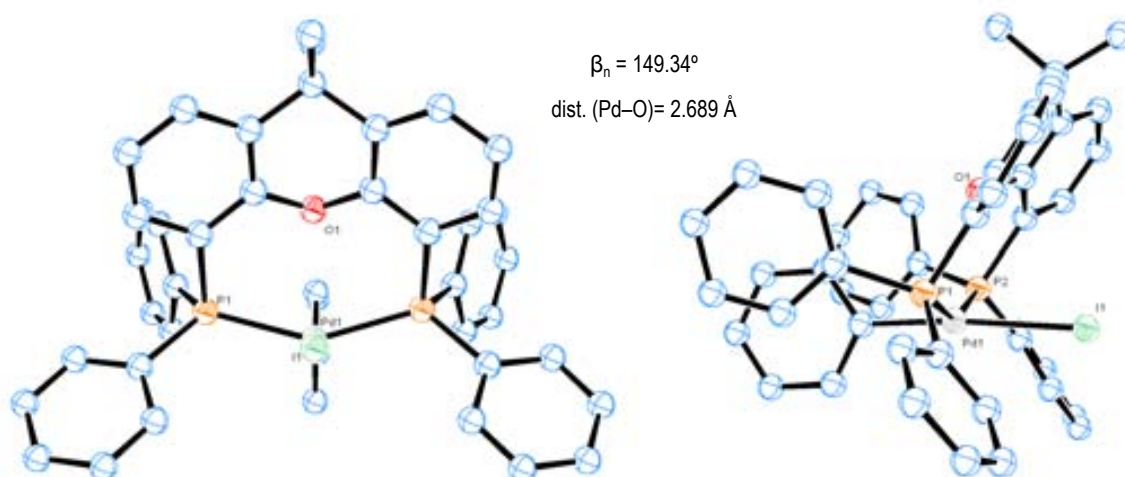
a) Xantphos (**L12**), PhI, 1 h, r.t. b) AgF, benzè, 5 h, 20 °C, ultrasons. c)  $CF_3SiMe_3$ , benzè.

**Esquema 1-21.** Variacions en la isomeria estructural de complexos organometàl·lics de Pd amb el lligand Xantphos (**L12**) segons els lligands addicionals.

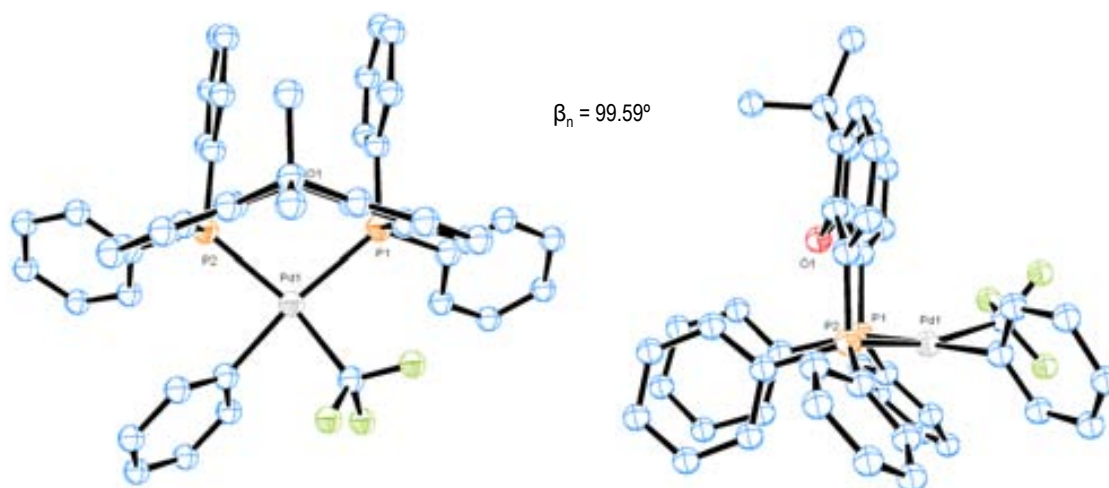
Al complex neutre *trans*-[(Xantphos)Pd(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)I] (**C13**), la difosfina adopta una coordinació *trans* (esquema 1-22). Aquest complex s'obté com a únic producte de la reacció entre **C12**, **L12** i PhI. Posteriorment es pot bescanviar el lligand iodur per fluorur amb AgF sense observar cap variació estructural significativa. No obstant, si es fa reaccionar el complex *trans* amb  $CF_3SiMe_3$  s'obté la barreja dels isòmers *cis* i *trans* del complex [(Xantphos)Pd(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CF<sub>3</sub>] (**C15**) en proporció 10:1 en benzè, o exclusivament l'isòmer *cis* (esquema 1-23) en dissolvents més polars com el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o THF. És interessant remarcar com un lligand considerat "molt rígid" pot formar complexos *cis* o *trans* amb sistemes de lligands auxiliars molt similars.

<sup>65</sup> Grushin, V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644.





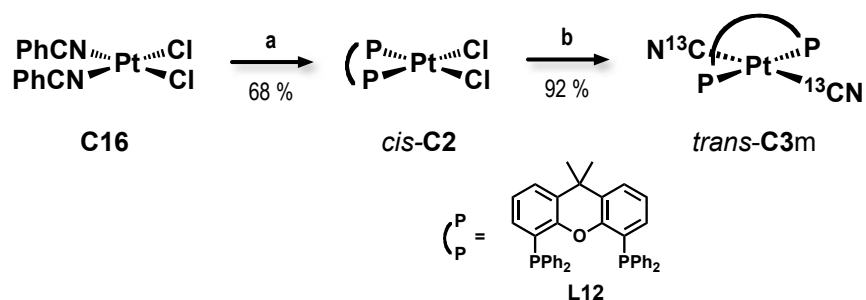
**Esquema 1-22.** Estructura cristal·lina del complex *trans*-[(Xantphos)Pd(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)] (**C13**).



**Esquema 1-23.** Estructura cristal·lina del complex *cis*-[(Xantphos)Pd(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CF<sub>3</sub>] (**C15**).

Deixant de banda la determinació de les estructures cristal·lines dels complexos, és interessant destacar una metodologia de caracterització en solució basada en l'ús de lligands marcats isotòpicament i una anàlisi posterior per RMN. Concretament, Kollár i col·laboradors<sup>66</sup> descriuen el bescanvi de lligands clorur per lligands cianur enriquits en carboni 13 sobre el complex *cis*-[(Xantphos)PtCl<sub>2</sub>] (**C2**) utilitzant K<sup>13</sup>CN en un medi polar i a temperatura moderada (esquema 1-24). La presència dels grups <sup>13</sup>CN permet observar clarament els acoblaments entre els àtoms de <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P i <sup>195</sup>Pt a la RMN d'aquests nuclis i així, segons les multiplicitats i les constants d'acoblament, determinar si es tracta d'un complex *cis* o *trans*.

<sup>66</sup> Petöcz, G.; Berente, Z.; Kégl, T.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 1188.



a) Xantphos (**L12**), benzè, de 80 °C 1 h fins a t.a. 16 h. b)  $K^{13}CN$ , metanol, 50 °C, 10 h.

**Esquema 1-24.** Síntesi del complex de Pt marcat isotòpicament  $trans$ - $[(Xantphos)Pt(^{13}CN)_2]$  (**C3m**).

L'interès en la síntesi i l'estudi d'aquests complexos de Pd i Pt amb difosfines d'esquelet aromàtic heterocíclic rau en les seves aplicacions en catàlisi homogènia. Tal com s'ha comentat anteriorment, la capacitat de coordinació d'aquests lligands per formar angles quelats grans, la flexibilitat d'alguns d'aquests i la possibilitat de modulació que presenten els converteixen en candidats perfectes per establir espècies intermèdies en cicles catalítics i així possibilitar els processos de formació de vacants de coordinació, coordinació del substrat, insercions i eliminacions sense que es produeixi la desactivació del catalitzador.

Aquests complexos de Pd i Pt amb difosfines d'esquelet aromàtic heterocíclic han estat estudiats en reaccions de catàlisi homogènia, on s'han realitzat correlacions entre l'activitat i selectivitat i l'angle quelat del lligand. Entre aquestes reaccions es poden destacar diferents reaccions d'acoblament C–C catalitzades per Pd<sup>61,67,68</sup> o reaccions de carbonilació com l'hydroesterificació<sup>69</sup> o la hidroformilació catalítica.<sup>66</sup>

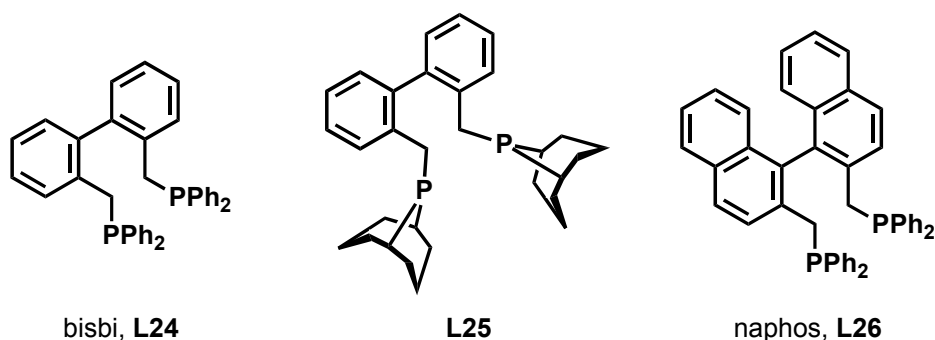
### 1.3.2 Complexació de fosfines tipus bisbi (**L24**) amb pal·ladi i platí

Un altre lligand que no pertany a la mateixa família que els anteriors però que igualment es tracta d'una difosfina que prefereix angles quelats grans és la 2,2'-bis(difenilfosfinometil)-1,1'-bifenil (bisbi, **L24**, esquema 1-25). La bisbi i els seus derivats presenten com a esquelet un bifenil amb un grup  $-CH_2PR_2$  com a substituent en *orto* en cadascun dels fenils. Estructuralment, aquest metilè entre l'esquelet bifenil i els grups fosfina aporta una flexibilitat addicional que no presentaven les difosfines estudiades a l'apartat anterior. A aquesta flexibilitat cal sumar-li a més la rotació del bifenil, que aporta una llibertat extra al lligand a la part de l'esquelet, i el nombre de baules al formar un quelat, que es veu increment en una unitat. L'angle quelat natural descrit pel lligand bisbi (**L24**) és de 112.6° i la seva flexibilitat li permet un rang dinàmic d'angles de 92° a 155°. <sup>32b</sup>

<sup>67</sup> Shi, J.; Zeng, X.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1825.

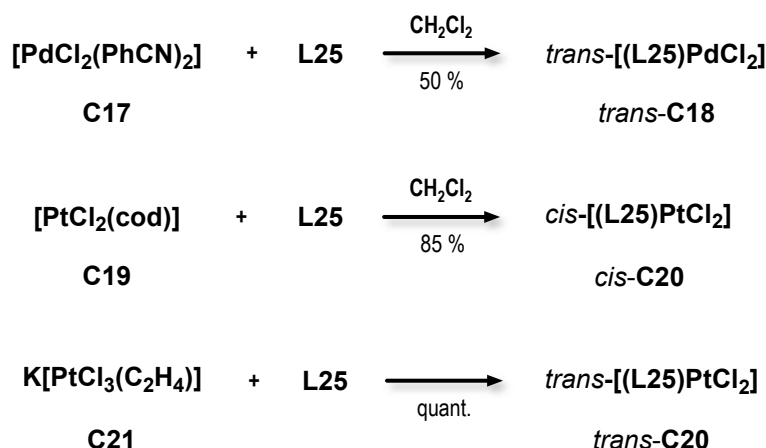
<sup>68</sup> Qian, M.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2927.

<sup>69</sup> Guiu, E.; Caporali, M.; Muñoz, B.; Müller, C.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Claver, C.; van Leeuwen, Piet W. N. M. *Organometallics* **2006**, *25*, 3102.



**Esquema 1-25.** Lligands bisbi (**L24**), derivat del bisbi (**L25**) i naphos (**L26**).

No s'han trobat complexos planoquadrats del lligand bisbi (**L24**) amb els metalls Pd o Pt però sí d'un lligand anàleg a aquest on els grups fosfina no tenen dos grups fenils com a substituents sinó un grup alquílic cíclic (**L25**, esquema 1-25).<sup>70</sup> Les síntesis dels complexos planoquadrats *dicloro* tant de Pd(II) com de Pt(II) amb el lligand **L25** (esquema 1-26) es realitzen sota les mateixes condicions en els dos primers casos, partint de precursors habituals d'aquests metalls en estat d'oxidació +2 com són els complexos **C17** i **C19**, mentre que en el darrer cas, per l'obtenció de *trans*-**C20** es parteix del precursor **C21** de Pt(IV), però no s'han descrit les condicions.

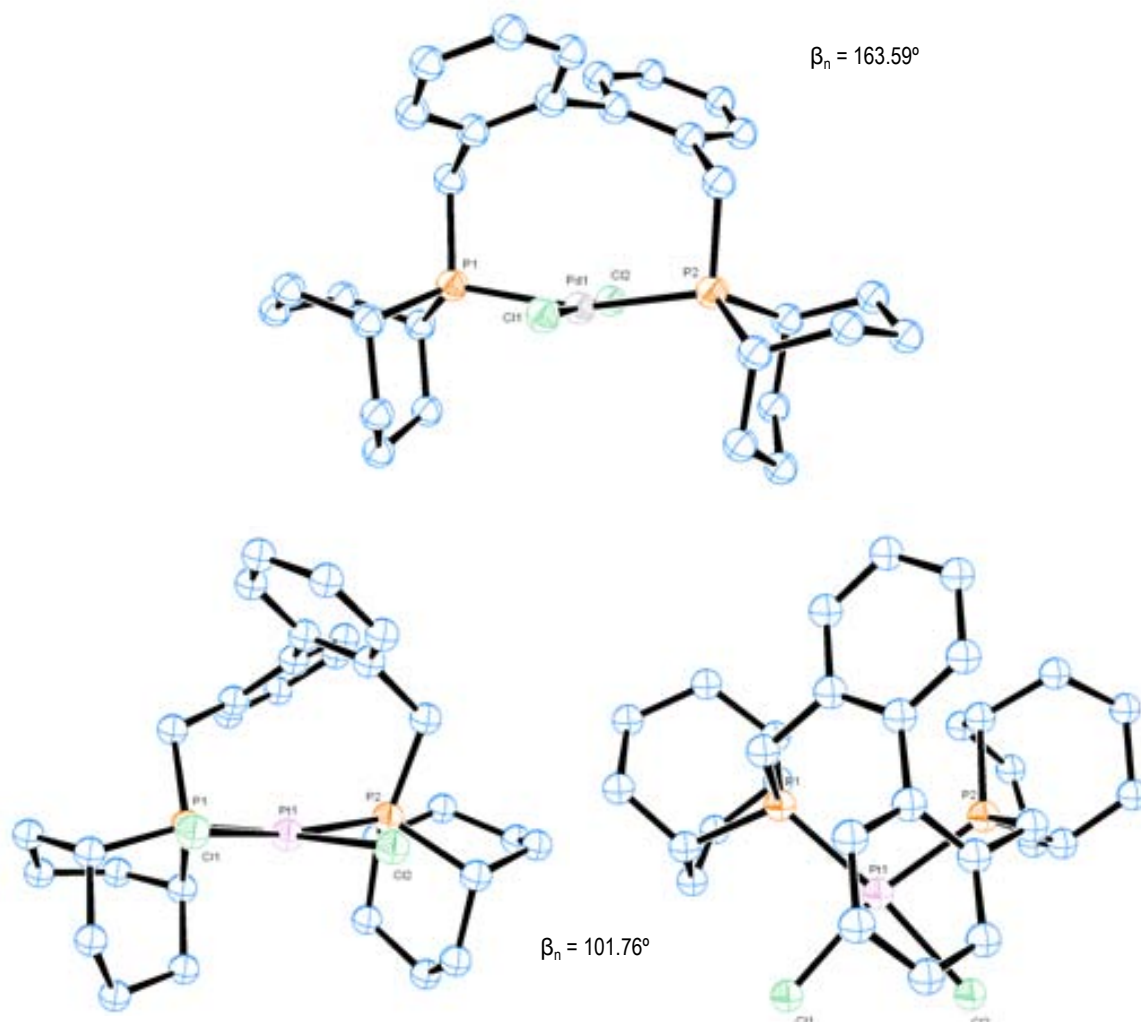


**Esquema 1-26.** Síntesi dels complexos planoquadrats *dicloro* de Pd(II) i Pt(II) del lligand **L25**.

Les estructures cristal·lines dels complexos *trans*-**C18** i *cis*-**C20** han estat resoltes mostrant coordinacions planoquadrades lleugerament distorsionades (esquema 1-27). El lligand **L25** és capaç d'estabilitzar una estructura *cis* amb un angle quelat de 102° amb Pt i una estructura *trans* amb un angle de fins a 164° en el cas del Pd. En el cas de *cis*-**C20**, la constant d'acoblament  $^1J_{\text{Pt-P}}$  a la  $^{31}\text{P}$ -RMN es troba al voltant de 3600 Hz indicant igualment geometria *cis* en solució. Sorprenentment, una síntesi equivalent variant el metall de Pd a Pt porta a estructures amb geometries diferents, tot recordant que el metall és important a l'hora de determinar com es coordina la difosfina. No obstant, experiments

<sup>70</sup> Eberhard, M. R.; Heslop, K. M.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Organometallics* **2005**, *24*, 335.

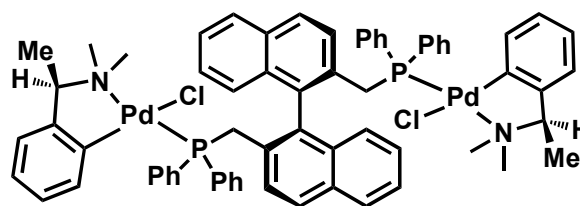
posteriors canviant el precursor metàl·lic de Pt han permès obtenir el complex *trans*-**C20** de forma quantitativa, del qual no s'ha determinat l'estructura cristal·lina però la  $^1J_{\text{Pt-P}}$  a la  $^{31}\text{P}$ -RMN es troba al voltant de 2500 Hz indicant geometria *trans*. Estudis d'estabilitat escalfant el complex *trans*-**C20** fins a 130° durant 2 dies han mostrat la isomerització parcial cap a l'isòmer *cis*-**C20**, probablement el més estable termodinàmicament.



**Esquema 1-27.** Estructures cristal·lines dels complexos *trans*-**C18** (a sobre) i *cis*-**C20** (a sota).

La flexibilitat i la capacitat d'adoptar angles quelats elevats d'aquests lligands també pot portar a la formació d'espècies dinuclears. No es troben descrites a la bibliografia gaires espècies d'aquest tipus ja que habitualment són més difícils de caracteritzar correctament. S'ha trobat descrita<sup>71</sup> una espècie dinuclear del lligand quirals naphos (**L26**, esquema 1-25). El complex dinuclear **C22** (esquema 1-28) es sintetitza a partir d'un fragment de Pd quirals per tal de determinar la puresa enantiomèrica del lligand naphos per RMN.

<sup>71</sup> Eckl, R. W.; Priermeier, T.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 532, 243.



C22

Esquema 1-28. Espècie dimèrica de la difosfina naphos (L26) amb Pd.

Tant en aquest subapartat com a l'anterior s'ha vist que aquests lligands tenen la capacitat de formar complexos amb geometria *trans*. Hi ha una àmplia revisió<sup>72</sup> sobre aquest tipus de complexos, centrada principalment en aspectes de la coordinació de diferents lligands *trans* sobre centres metàl·lics. Respecte les aplicacions catalítiques, s'han utilitzat amb èxit en reaccions d'amidació catalítica amb Pd<sup>73</sup> i en reaccions d'hidroformilació amb Rh,<sup>74</sup> encara que es segueixen buscant aplicacions catalítiques per aquest tipus de lligands.<sup>75,32a</sup>

### 1.3.3 Efecte de l'angle quelat en reaccions de catàlisi homogènia

L'activitat i la selectivitat que proporcionen els lligands difosfina en reaccions catalítiques homogènies depenen de les seves característiques estèriques i electròniques. Per difosfines amb característiques electròniques similars, uns paràmetres mesurables i modulables són el seu angle quelat natural i la seva flexibilitat, que segons els valors que prenguin poden establir i afavorir certes geometries al coordinar-se a un metall de transició, o per altra banda, poden forçar el metall a adoptar geometries distorsionades provocant la desestabilització dels complexos formats.

Es troben a la bibliografia nombrosos estudis sobre l'efecte de l'angle quelat natural i el rang dinàmic (flexibilitat) dels lligands difosfina amb esquelet aromàtic heterocíclic sobre la selectivitat de reaccions catalítiques. Normalment, aquests paràmetres es determinen mitjançant càlculs de mecànica molecular<sup>76,32b</sup> que posteriorment es poden correlacionar amb l'angle experimental de les estructures dels complexos en estat sòlid obtingudes per difracció de raigs X. Aleshores, a partir de les diferents dades obtingudes per cada lligand, es poden determinar quins són els angles quelats que afavoreixen la

<sup>72</sup> Bessel, C. A.; Aggarwal, P.; Marschilok, A. C.; Takeuchi, K. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1031.

<sup>73</sup> Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043.

<sup>74</sup> van, d. V.; Boele, M. D. K.; Bregman, F. R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, Piet W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Schenk, H.; Bo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11616.

<sup>75</sup> Freixa, Z.; Beentjes, M. S.; Batema, G. D.; Dieleman, C. B.; van Strijdonck, G. P. F.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; Fraanje, J.; Goubitz, K.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1284-1287.

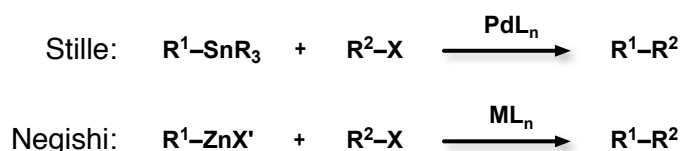
<sup>76</sup> (a) Casey, C. P.; Whiteker, G. T.; Melville, M. G.; Petrovich, L. M.; Gavney, J. A., Jr.; Powell, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5535. (b) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081. (c) Mueller, C.; Freixa, Z.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Vogt, D.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **2008**, *27*, 834. (d) Burello, E.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1969. (e) Fey, N.; Harvey, J. N.; Lloyd-Jones, G.; Murray, P.; Orpen, A. G.; Osborne, R.; Purdie, M. *Organometallics* **2008**, *27*, 1372.

formació d'un producte concret en una reacció catalítica homogènia (selectivitat), i indirectament s'obté informació mecanística addicional de possibles espècies metàl·liques intermèdies en el cicle catalític segons les geometries que poden prendre. Ja s'ha analitzat un estudi d'aquest tipus per la reacció d'hidrocarboxilació catalítica d'alquens<sup>16</sup> (apartat 1.1.2.3, taula 1.1) amb catalitzadors de Pd, però se'n poden trobar diversos a la bibliografia per altres reaccions catalítiques que utilitzen diferents metalls de transició, com la hidroformilació d'alquens amb catalitzadors de Rh,<sup>76b</sup> la hidrocianació d'alquens amb catalitzadors de Ni,<sup>32d</sup> l'alquilació al·lílica amb catalitzadors de Pd,<sup>32d</sup> acoblaments C-C amb catalitzadors de Pd<sup>57,32a</sup> o reaccions de copolimerització de CO i etilè.<sup>32c</sup>

## 1.4 Reaccions d'acoblament C-C catalitzades per Pd

Actualment es coneixen moltes reaccions d'acoblament C–C catalitzades per pal·ladi, que han esdevingut processos habituals en síntesi orgànica per la formació selectiva d'enllaços C–C. Algunes de les més estudiades, conegudes per noms propis, són les reaccions de Suzuki,<sup>77</sup> d'Stille,<sup>78</sup> de Hiyama,<sup>79</sup> de Sonogashira,<sup>80</sup> de Kumada<sup>81</sup> o de Negishi.<sup>82</sup> També es pot considerar la reacció de Heck com un acoblament C–C, encara que en aquesta reacció no hi ha etapa de transmetal·lació.<sup>83</sup> Aquest apartat no pretén aprofundir en aquest tipus de reaccions sinó fer una breu introducció dels acoblaments de tipus Stille i Negishi, emprats en aquest treball.

L'acoblament de tipus Stille és basa en la reacció entre un estannat ( $R^1-SnR_3$ ) i un halur orgànic ( $R^2-X$ ) per formar el producte d'acoblament ( $R^1-R^2$ ). L'acoblament de tipus Negishi és una reacció equivalent però utilitzant un zincat com a reactiu ( $R^1-ZnX'$ ), una espècie més reactiva que l'estannat (esquema 1-29). Aquestes dues reaccions són versàtils degut a les poques limitacions que presenten respecte els grups  $R^1$  i  $R^2$ .



$R^1$ = alquenil, aril, alquinil, alquil, benzil o al·lil

$R^2$ = alquenil, aril, al·lil, benzil o propargil

$X$ =  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $OTf$

$X'$ =  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$

$M$ = Pd, Ni

**Esquema 1-29.** Esquema general de les reaccions d'acoblament C–C de tipus Stille i Negishi.

Els sistemes catalítics d'aquestes reaccions es basen normalment en precursors metàl·lics de pal·ladi modificats amb lligands fosfina o difosfina,<sup>84</sup> i en el cas de la reacció d'Stille s'utilitzen normalment additius de coure.<sup>85</sup> Per la reacció de Negishi s'han descrit sistemes catalítics on s'obtenen molt bons resultats amb difosfines del tipus DPEphos (**L11**).<sup>84c</sup>

<sup>77</sup> Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

<sup>78</sup> (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508. (b) Paquette, L. *Organic reactions*. vol. 50; Wiley: New York ; Chichester, 1997.

<sup>79</sup> Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1471.

<sup>80</sup> (a) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46. (b) Tykwinski, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1566.

<sup>81</sup> Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.

<sup>82</sup> Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979.

<sup>83</sup> Meijere, A. *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*; 2<sup>o</sup> ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

<sup>84</sup> (a) Qian, M.; Negishi, E. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 2927. (b) Milne, J. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13028. (c) Shi, J.; Zeng, X.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1825.

<sup>85</sup> Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905.

Les aplicacions d'aquestes reaccions d'acoblament C–C són pràcticament en el terreny de la síntesi d'intermedis orgànics, i tot i que els sistemes catalítics toleren diferents grups funcionals,<sup>82</sup> no s'han trobat exemples a la bibliografia de síntesi de lligands fosfina mitjançant aquestes reaccions, amb l'excepció d'una proposta per sintetitzar l'òxid de benzildifenilfosfina.<sup>86</sup>

### 1.4.1 Mecanisme dels acoblaments d'Stille i Negishi

El mecanisme de les reaccions d'Stille i Negishi ha estat àmpliament estudiat i s'han publicat llibres,<sup>83</sup> revisions,<sup>87</sup> i articles<sup>88</sup> que recullen tots els indicis per cada etapa. La proposta mecanística més acceptada es basa en un cicle catalític amb les següents etapes: (1) Formació de l'espècie catalítica activa de Pd(0), (2) addició oxidant de l'halur orgànic sobre el Pd(0), de forma que es genera un intermedi *cis* que evoluciona ràpidament a l'espècie *trans*, (3) etapa de transmetal·lació amb l'estannat o el zincat per la formació de l'espècie dialquílica de Pd(II) que (4) dóna lloc a la formació del producte i la regeneració de l'espècie activa de Pd(0) a partir d'una etapa d'eliminació reductiva (figura 1-30).

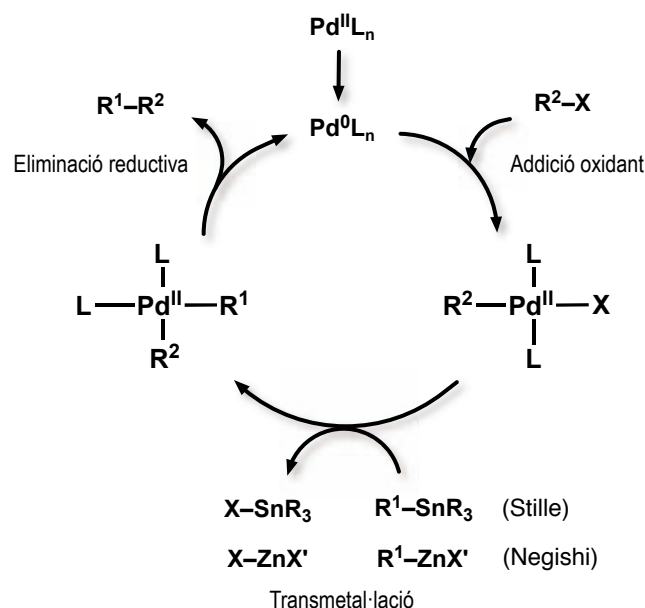


Figura 1-30. Mecanisme de les reaccions d'acoblament C–C de tipus Stille i Negishi.

<sup>86</sup> Bew, S. P.; Brimage, R. A.; Hughes, D. L.; Legentil, L.; Sharma, S. V.; Wilson, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2655.

<sup>87</sup> Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, (b)

<sup>88</sup> (a) Liu, Q.; Lan, Y.; Liu, J.; Li, G.; Wu, Y.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10201. (b) Casares, J. A.; Espinet, P.; Fuentes, B.; Salas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508. (c) Santos, L. S.; Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5809.



Capítol 2:

---

# Objectius



Aquest treball té com a objectiu general realitzar contribucions en diferents aspectes de la catàlisi homogènia i de la química de coordinació. Per això es plantegen els següents objectius específics:

1. El desenvolupament d'una nova via sintètica per la síntesi de cianoàcids mitjançant la reacció d'hidrocarboxilació catalítica de substrats funcionalitzats (alquenonitrils).
2. L'optimització del sistema catalític de la reacció d'hidrocarboxilació a partir de la determinació de les variables que controlen l'activitat i la selectivitat del sistema.
3. L'estudi del mecanisme de la reacció d'hidrocarboxilació catalítica mitjançant l'anàlisi dels perfils de deuteració dels productes de reacció.
4. La síntesi de nous lligands i complexos, i l'estudi de la reactivitat, estructura i comportament d'aquestes espècies.

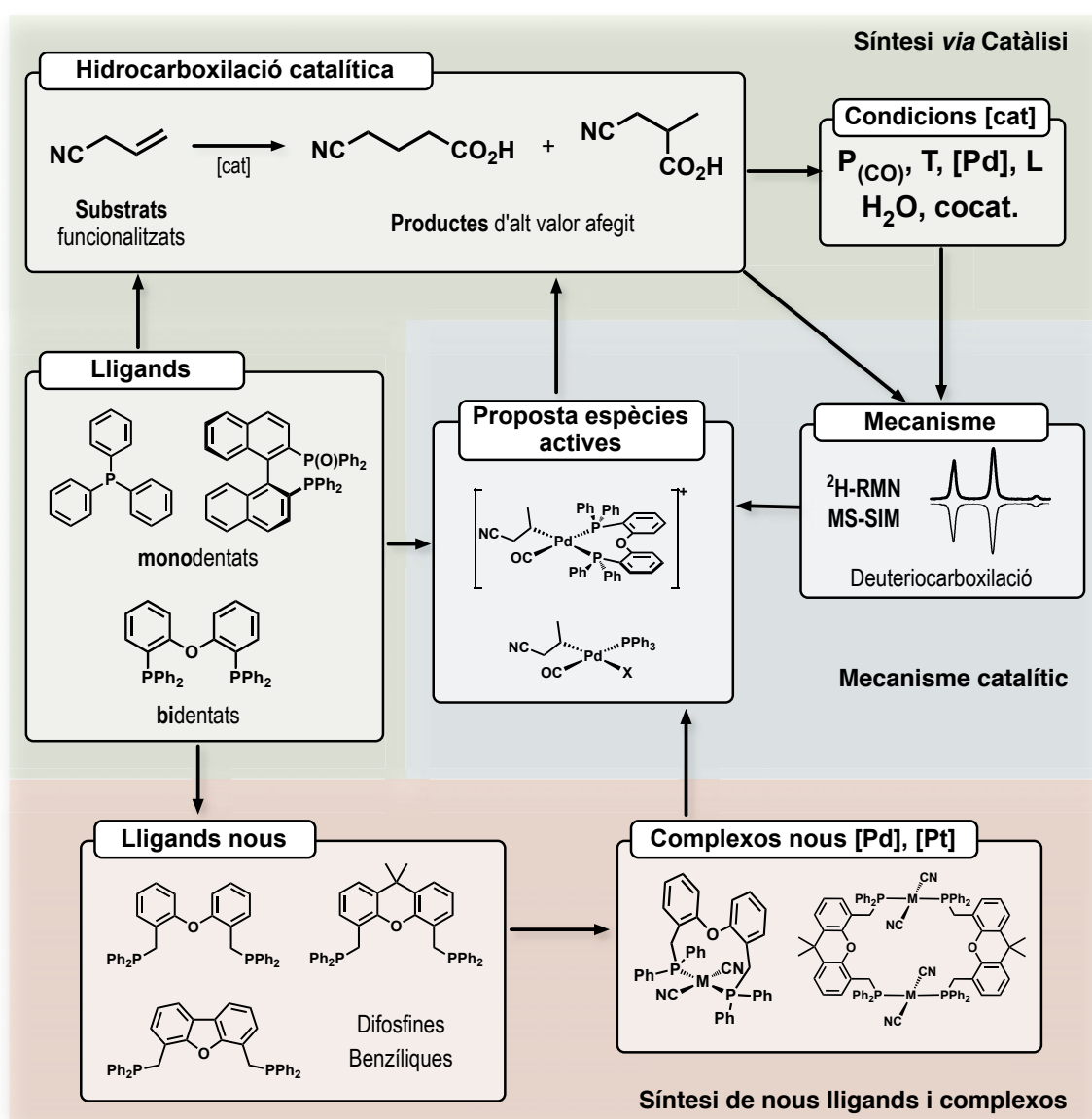


Figura 2-1. Diagrama conceptual dels objectius de la tesi.

A la figura 2-1 es mostra la relació entre les diferents tasques plantejades, que encara que són problemes que es poden formular de forma aïllada, formen part d'una àrea de coneixement multidisciplinar com és la catàlisi homogènia.

El primer objectiu del treball es basa en trobar **sistemes catalítics actius i selectius** per la hidrocarboxilació de substrats olefínics funcionalitzats amb el grup *ciano* (alquenonitrils). S'ignora l'activitat intrínseca d'aquests substrats, el seu comportament en el sistema catalític d'hydrocarboxilació (substrats polars en el sistema catalític polar), així com la capacitat del grup CN per bloquejar la catàlisi a través de la coordinació amb el metall. Com a substrat de partida s'utilitzarà el cianur d'al·lil (**S2**), per tractar-se d'un substrat al·lílic simple i econòmic.

El segon objectiu del treball és l'**optimització** del sistema catalític d'hydrocarboxilació del cianur d'al·lil per la obtenció selectiva dels possibles productes cianoàcids. Es busca aconseguir un control sobre el sistema catalític de forma que la reacció sigui **activa**, **quimioselectiva** cap als productes àcids i **regioselectiva** per cada producte àcid diferent de la reacció. Per això es planteja l'optimització de les condicions del sistema catalític, analitzant la influència d'algunes de les seves variables més significatives com el lligand o el cocatalitzador. Respecte el lligand, es pretén avaluar l'efecte de la denticitat, partint d'una monofosfina com la PPh<sub>3</sub> (**L1**) i una bidentada com la DPEphos (**L11**), que presenten característiques electròniques i estèriques similars malgrat la diferent denticitat. En altres sistemes catalítics de carbonilació com la hidroformilació s'ha descrit la importància de la rigidesa en els lligands bidentats,<sup>52</sup> però aquest fet no està demostrat a la reacció d'hydrocarboxilació, pel que s'ha seleccionat DPEphos (**L11**) i no un lligand més rígid com la Xantphos (**L12**) per no afegir més variables i limitar més el sistema. Respecte els cocatalitzadors, s'utilitzaran els àcids pròtics habituals i s'assajarà LiCl, una sal soluble al medi que pot actuar de font de clorurs i d'àcid de Lewis.

Aquest segon objectiu ha de portar a l'avaluació de la **utilitat sintètica de la reacció d'hydrocarboxilació** catalítica d'alquenonitrils, i al desenvolupament d'una nova via sintètica pels productes de reacció: els cianoàcids del cianur d'al·lil. Per això cal establir un posterior aïllament d'aquests productes de la mescla de reacció de forma eficient.

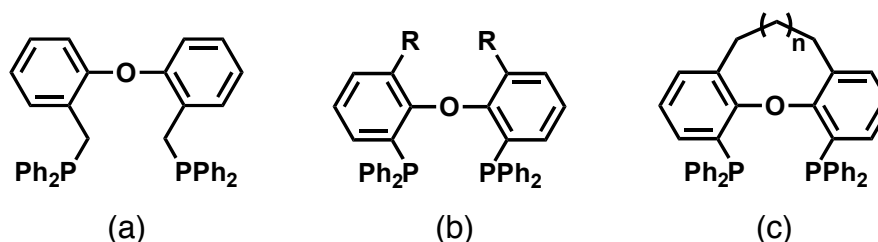
Dins l'optimització del sistema catalític d'hydrocarboxilació, s'optimitzarà un segon sistema catalític on s'avaluarà la monofosfina quirals (*S*)-(-)-BINPO (**L28**) a la hidrocarboxilació catalítica de l'estirè (**S1**). Aquesta optimització consistirà en la cerca d'un sistema **enantioselectiu** cap a un dels enantiòmers del l'àcid 2-fenilpropioníc (**A1 $\alpha$** ).

El tercer objectiu del treball consisteix en l'**estudi mecanístic** de la reacció d'hydrocarboxilació catalítica dels dos substrats pels que s'ha optimitzat el sistema catalític: el cianur d'al·lil (**S2**) amb fosfines mono i bidentades, i l'estirè (**S2**) amb monofosfines quirals. Per això es realitzaran reaccions de deuteriocarboxilació amb

diferents condicions catalítiques significatives i s'aïllarà cada producte (majoritari i minoritari) per estudiar-ne la seva natura (perfil de deuteració: MS-SIM,  $^2\text{H}$ -RMN). D'aquesta forma, a partir dels perfils de deuteració dels productes de reacció es pretén obtenir informació o indicis dels intermedis de reacció i aconseguir informació mecanística.

El quart objectiu del treball engloba la **síntesi de nous lligands i complexos**. Aquest objectiu es pot dividir en tres subapartats:

- El desenvolupament sintètic de **monofosfines quirals** a partir del bloqueig d'un dels fòsfors d'una difosfina quiral coneguda. Per això es sintetitzaran les monofosfines quirals BINPO (**L28**) i BINAPMe (**L29**) a partir de la difosfina BINAP (**L18**), mitjançant una oxidació parcial i una metilació respectivament.
- El desenvolupament d'una metodologia sintètica per **fosfines benziliques** a partir de reaccions d'acoblament C–C de tipus Stille o Negishi catalitzades per pal·ladi i lligands fosfina.
- La síntesi de **difosfines derivades de la DPEphos (L11)**. Aquest objectiu sintètic ha estat plantejat després de l'optimització del sistema catalític d'hidrocarboxilació pel cianur d'al·lil, on s'ha manifestat la importància del lligand. Prenent el lligand DPEphos (**L11**) es proposen una sèrie de modificacions (figura 2-2) per tal de controlar la conformació de l'esquelet, l'angle quelat, la capacitat de coordinació i el nombre de baules del metal·lacicle que forma al coordinar un metall.



**Figura 2-2.** Modificacions plantejades sobre el lligand DPEphos (**L11**) pel control de l'angle quelat (b, c), la mida del metal·lacicle (a), la capacitat de coordinació (a), o la conformació de l'esquelet (a, b, c).

De les noves difosfines sintetitzades s'assajarà la seva reactivitat amb els metalls pal·ladi i platí per la formació de **complexos metàl·lics**. Els complexos obtinguts es caracteritzaran mitjançant les tècniques de RMN, HRMS (ESI+), IR i XRD en els casos que sigui possible i s'estudiaran les propietats estructurals mitjançant càlculs de mecànica molecular.



Capítol 3:

---

# Resultats i Discussió

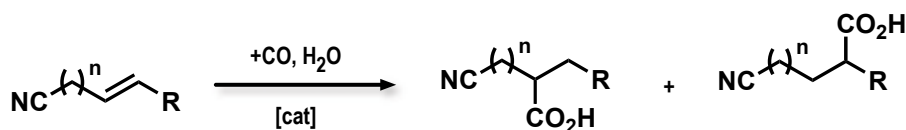




### 3.1 Hidrocarboxilació catalítica de substrats nitrogenats

#### 3.1.1 Sistemes catalítics

En aquest treball s'ha estudiat la hidrocarboxilació catalítica d'alquenonitrils utilitzant com a agents carboxilants monòxid de carboni i aigua. Els sistemes catalítics s'han basat en pal·ladi modificat amb lligands fosfina. Aquests sistemes solen emprar un àcid pròtic (HCl o *p*-TsOH) com a cocatalitzador (esquema 3-1).



**Esquema 3-1.** Reacció general d'hidrocarboxilació d'alquenonitrils amb CO i H<sub>2</sub>O sota el sistema catalític [cat].

Típicament, els sistemes catalítics per la hidrocarboxilació es caracteritzen per contenir un elevat nombre de variables (metall, lligand, cocatalitzador, pressió de CO, temperatura, concentracions, etc...) que poden afectar directament a l'activitat i a la selectivitat de la reacció. Per la hidrocarboxilació d'alquenonitrils es diferenciaren al llarg del treball dos sistemes catalítics que anomenarem sistema **monodentat** i sistema **bidentat** (taula 3-1). Aquesta nomenclatura es basa en la naturalesa del lligand, que és la principal diferència entre ambdós sistemes. S'ha utilitzat **trifenilfosfina** (PPh<sub>3</sub>, **L1**) com a lligand monodentat i **bis(2-difenilfosfinofenil)èter** (DPEphos, **L11**) com a lligand bidentat. Aquests dos lligands, malgrat que difereixen en el nombre d'àtoms donadors, són dos lligands triarilfosfina amb característiques electròniques similars.

D'aquests dos sistemes catalítics, s'han seleccionat algunes de les variables com a objecte d'estudi amb la finalitat de millorar l'activitat i la regioselectivitat cap als productes corresponents. És important tenir en compte la relació d'àtoms de fòsfor per àtom de pal·ladi, que prendrà un valor entre u i quatre, independentment si el lligand utilitzat és bidentat o monodentat. Aquest fet implica que la concentració del lligand al medi de reacció és major en el cas del lligand monodentat per una mateixa relació [P]/[Pd]. Les variacions més significatives que s'han dut a terme en aquests sistemes apart del lligand han estat referents al cocatalitzador. S'ha avaluat la reacció d'hidrocarboxilació sense la presència de cocatalitzadors, utilitzant àcids pròtics com a cocatalitzadors, o excepcionalment, clorur de liti. Totes aquestes variacions consten a la taula 3-1, juntament amb altres variables com la temperatura i les concentracions del substrat, de l'aigua i del precursor metàl·lic de pal·ladi. A la taula també s'observa que la pressió de CO, el dissolvent o el temps, han estat fixades des d'un inici i els seus valors s'han mantingut constant en totes les reaccions estudiades amb aquests substrats nitrogenats.

**Taula 3-1.** Definició dels sistemes catalítics monodentat i bidentat. Els valors corresponen a quantitats utilitzades en experiments concrets.

Sistema Catalític	Monodentat	Bidentat
Lligand (L)	PPh <sub>3</sub> (L1) (0.2 ; 0.4 ; 0.6 ; 0.8 mmol)	DPEphos (L11) (0.1 ; 0.15 ; 0.2 ; 0.3 ; 0.4 mmol)
Precursor metàl·lic (Pd)	[PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ] (C23) (0.1 ; 0.2 mmol)	[PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ] (C23) (0.1 ; 0.2 mmol)
[P]/[Pd] <sup>a</sup>	1 ; 2 ; 3 ; 4	1 ; 2 ; 3 ; 4
Substrat (S)	20 ; 40 mmol	20 ; 40 mmol
Pressió de CO	60 bar	60 bar
H <sub>2</sub> O	40 ; 80 mmol	40 ; 80 mmol
Cocatalizador	HCl ; <i>p</i> -TsOH ; LiCl ; cap (3.6 mmol)	HCl ; <i>p</i> -TsOH ; MeSO <sub>3</sub> H ; LiCl ; cap (3.6 mmol)
Temperatura	80 ; 100 °C	80 ; 100 °C
Dissolvent <sup>b</sup>	DME (20 ml)	DME (20 ml)
Volum total <sup>c</sup>	23 – 25 ml	23 – 25 ml
Temps	24 hores	24 hores

<sup>a</sup> Relació entre àtoms de fòsfor per àtoms de pal·ladi

<sup>b</sup> S'han realitzat algunes reaccions utilitzant un vas de reactor amb el doble de volum (40 ml). En aquests casos s'han multiplicat per dos totes les altres quantitats.

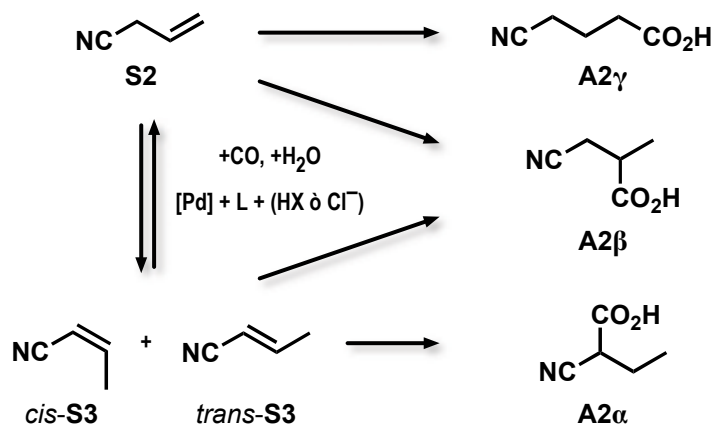
<sup>c</sup> Rang de volum total aproximat. Aquesta quantitat és variable en cada reacció segons les quantitats de reactius y degut a que el volum no és additiu.

### 3.1.2 Activitat dels alquenonitrils a la reacció d'hidrocarboxilació

Com a punt de partida s'ha seleccionat el cianur d'al·lil (**S2**) com a substrat estàndard. El cianur d'al·lil (3-butenonitril) presenta el grup *ciano* enllaçat al carboni al·lílic i, considerant la possibilitat d'isomerització de l'al·lil, es poden obtenir tres àcids diferents com a productes d'hidrocarboxilació (esquema 3-2), el que fa un total de cinc productes possibles. La hidrocarboxilació d'aquest substrat amb els sistemes catalítics descrits al punt anterior ha resultat ser activa, i s'han obtingut com a productes de carbonilació els àcids 4-cianobutanoic (**A2 $\gamma$** ) i el 3-ciano-2-metilbutanoic (**A2 $\beta$** ).

Al comprovar l'activitat del cianur d'al·lil al sistema catalític d'hidrocarboxilació es van seleccionar altres alquenonitrils amb característiques similars per la seva avaluació (taula 3-2). S'ha procurat seleccionar substrats semblants al cianur d'al·lil, amb disponibilitat comercial i assequibles. Entre aquests substrats seleccionats hi trobem l'acrilonitril (**S6**), el crotononitril (2-butenonitril, **S3**), el trans-3-pentenonitril (**S4**), el 2-metil-3-butenonitril

(**S5**) i el cinamonitril (**S7**). Únicament els que tenen el doble enllaç en una posició equivalent al cianur d'al·lil (**S2**) han resultat actius a la reacció d'hidrocarboxilació, mentre que els que tenen el doble enllaç conjugat amb el grup *ciano* no presenten conversió cap a productes àcids carboxílics.

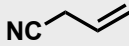
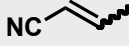
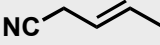


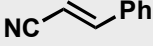


Esquema 3-2. Possibles productes a la hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**).

És important tenir en compte que el fet de treballar amb substrats nous a la reacció d'hidrocarboxilació comporta una sèrie de problemes intrínsecs a cada substrat. Un cop la reacció és activa, és necessari desenvolupar un mètode analític adequat per tal de quantificar i identificar els productes de la reacció. Els alquenonitrils utilitzats, incloent el cianur d'al·lil (**S2**), tenen un baix pes molecular i els seus productes d'hidrocarboxilació són molècules d'elevada polaritat i d'acidesa moderada. Aquestes característiques dificulten l'aïllament posterior dels productes àcids carboxílics i la seva quantificació directa per cromatografia de gasos. És necessari utilitzar una columna adequada i calcular els factors de resposta ja que el senyal que determina el detector pels substrats i els productes no és equivalent. Si considerem aquest fet, els resultats expressats a la taula 3-2 no són directament comparables ja que únicament s'ha profunditzat en l'anàlisi del cianur d'al·lil i no en el de la resta de substrats. No obstant, aquests resultats no corregits donen una idea de l'activitat dels alquenonitrils a la reacció d'hidrocarboxilació.

A algunes de les hidrocarboxilacions d'aquests substrats s'observa que la conversió cap a productes àcids carboxílics és menor que el consum total del substrat. Això indica que la quimioselectivitat cap a productes carboxílics no és total i hi pot haver formació de subproductes d'isomerització, d'hidrogenació o polimerització del propi substrat. No s'ha profunditzat en l'estudi d'aquests subproductes de la reacció, tot i que és important destacar que en el cas del cianur d'al·lil (**S2**), el substrat principal, no s'observen productes d'isomerització, que són els més comuns en els sistemes catalítics d'aquest tipus de reacció.

**Taula 3-2.** Hidrocarboxilació d'alquenonitrils amb Pd utilitzant els sistemes catalítics monodentat (L=PPh<sub>3</sub>) i bidentat (L=DPEphos).

Substrat	T (°C)	Monodentat (PPh <sub>3</sub> )	Bidentat (DPEphos)
 <b>S2</b>	80	1: 76 / <b>66</b> (83:17)	2: 23 / <b>23</b> (23:77)
	100	-	3: 42 / <b>42</b> (22:78)
 Crotononitril <sup>a</sup> ( <b>S3</b> )	80	4: 10 / <b>0</b> (-:-)	-
 trans-3-pentenitril ( <b>S4</b> )	100	5: 24 / <b>20</b> (75:16:8) <sup>b</sup>	-
 2-metil-3-butenitril <sup>c</sup> ( <b>S5</b> )	80	-	6: 40 / <b>12</b> (21:79)
	100	7: 75 / <b>55</b> (53:47)	8: 72 / <b>20</b> (12:88)
 Acrilonitril ( <b>S6</b> )	100	9: 12 / <b>0</b> (-:-) <sup>d</sup>	-
 Cinamonitril ( <b>S7</b> )	100	10: 0 / <b>0</b> (-:-)	-

Format: Número d'experiment: Conversió del substrat / **Conversió a àcids carboxílics** (regioselectivitat a àcids en %) Resultats sense considerar factors de resposta en l'anàlisi per GC excepte pel cianur d'al·lil.

**Monodentat** (L=PPh<sub>3</sub>), variable(mmol): Pd(0.2), L(0.4), S(40), HCl(7.2), H<sub>2</sub>O(80), DME= 40 ml, 24 h.  
**Bidentat** (L= DPEphos), variable(mmol): Pd(0.2), L(0.2), S(40), *p*-TsOH(3.6), H<sub>2</sub>O(80), DME= 20 ml, 24 h.

<sup>a</sup> Barreja de *cis*-(**S3**) y *trans*-(**S3**).  
<sup>b</sup> S'observen 3 productes àcids amb aquesta proporció relativa. Les proporcions no es poden assignar a regioisòmers concrets ja que no s'han identificat aquests regioisòmers.  
<sup>c</sup> Reaccions amb: Pd(0.1), S(20), HCl(3.6), H<sub>2</sub>O(40), DME= 20 ml, 6 h.  
<sup>d</sup> A aquest experiment les concentracions del catalitzador, cocatalitzador i reactius són la meitat.

### 3.1.3 Hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb el sistema catalític monodentat

S'han realitzat un conjunt d'experiments utilitzant com a base el sistema catalític monodentat. Tal i com ja s'ha resumit a la taula 3-2, es tracta d'un sistema actiu pel cianur d'al·lil (**S2**) que permet obtenir els àcids **A2 $\gamma$**  i **A2 $\beta$** , essent aquest últim el majoritari. S'han dut a terme variacions sobre aquest sistema amb l'objectiu de millorar l'activitat, la quimioselectivitat i la regioselectivitat cap al producte ramificat **A2 $\beta$** .

Els experiments on s'ha variat la relació [substrat]/[Pd] han demostrat que la quantitat de metall és un factor important per l'activitat (taula 3-3) sense que la regioselectivitat es vegi afectada significativament. A aquestes reaccions, al disminuir la quantitat de pal·ladi

respecte el substrat, es mantenen les concentracions de la resta d'espècies en solució de forma que les seves relacions de concentració respecte el pal·ladi també augmenten (amb alguna excepció a la quantitat de cocatalitzador).

**Taula 3-3.** Efecte de la concentració de Pd respecte el substrat a la hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb el sistema catalític monodentat (L= PPh<sub>3</sub>, L1).

Experiment	[Pd] (M)	[S] (M)	[S]/[Pd]	[H <sub>2</sub> O]/[Pd]	[HCl]/[Pd]	Resultat
11	0.010	1.0	100	200	18	97 / <b>96</b> (84:16)
1	0.005	1.0	200	400	36	76 / <b>66</b> (83:17)
12 <sup>a</sup>	0.005	2.0	400	800	36	39 / <b>35</b> (87:13)

Format: Conversió del substrat / **Conversió a àcids carboxílics** (regioselectivitat com a %A2β:%A2γ)

Sistema Monodentat (L= PPh<sub>3</sub>). **Condicions:** [P]/[Pd]= 2, 80 °C, 24 h.

<sup>a</sup> Reacció amb [P]/[Pd]= 3

L'efecte que provoca la quantitat de fosfina respecte el pal·ladi sí que té una repercussió notable sobre la regioselectivitat de la reacció (taula 3-4). Es pot observar que la relació òptima [P]/[Pd] a aquest sistema és de 2, ja que així s'obté una millor regioselectivitat sense afectar a l'activitat. A relacions menors, tot i mantenir-se l'activitat, disminueix la regioselectivitat, i a relacions majors disminueixen ambdós paràmetres.

**Taula 3-4.** Efecte de la relació [P]/[Pd] a la hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb el sistema catalític monodentat (L= PPh<sub>3</sub>, L1).

Experiment	[P]/[Pd]	Resultat
13	1	100 / <b>96</b> (72:28)
11	2	97 / <b>96</b> (84:16)
14	3	96 / <b>88</b> (77:23)
15	4	64 / <b>58</b> (70:30)

Format: Conversió del substrat / **Conversió a àcids** (regioselectivitat com a %A2β:%A2γ)

Sistema Monodentat (L= PPh<sub>3</sub>). **Condicions,** variable(mmol): Pd(0.2), S(20), HCl(3.6), H<sub>2</sub>O(40), DME= 20 ml, 80 °C, 24 h.

Els precedents bibliogràfics<sup>11</sup> indiquen que per activar la hidrocarboxilació és precís afegir un cocatalitzador àcid. Efectivament, s'ha comprovat que en la hidrocarboxilació del nou substrat **S2**, l'activitat queda suspesa en absència de cocatalitzadors (taula 3-5, exp. 18). També s'ha trobat que els àcids HCl i *p*-TsOH influeixen en la selectivitat, però potser, no la influeixen prou com per considerar-ho determinant. Ha resultat important observar que la presència d'un àcid pròtic no és estrictament necessària i que la reacció

també s'activa emprant el que podríem considerar un àcid de Lewis en aquest medi: LiCl (taula 3-5, exp. 17).

**Taula 3-5.** Efecte del cocatalitzador a la hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb el sistema catalític monodentat (L= PPh<sub>3</sub>, **L1**).

Experiment	Cocatalitzador àcid	Cocatalitzador aniònic <sup>a</sup>	Resultat
11	H <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	97 / <b>96</b> (84:16)
16	H <sup>+</sup>	<i>p</i> -TsO <sup>-</sup>	95 / <b>95</b> (76:24)
17	Li <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	56 / <b>51</b> (81:19)
18	cap	cap	0 / 0 (-:-)

Format: Conversió del substrat / **Conversió a àcids** (regioselectivitat com a %A2β:%A2γ)

Sistema Monodentat (L= PPh<sub>3</sub>). **Condicions**, variable(mmol): Pd(0.2), L(0.4), S(20), H<sub>2</sub>O(40), cocatalitzador(3.6), DME= 20 ml, 80 °C, 24 h.

<sup>a</sup> En tots els casos cal sumar els 2 equivalents de Cl<sup>-</sup> per àtom de pal·ladi addicionals procedents del precursor metàl·lic.

S'ha observat anteriorment que lleugeres modificacions en els efectes electrònics de la fosfina poden tenir una influència important en l'activitat, la quimioselectivitat o la regioselectivitat de la hidrocarboxilació,<sup>89</sup> per aquesta raó s'ha fet un experiment amb tris (4-fluorofenil)fosfina (**L27**), que únicament afegeix un fluor en posició *para* a cadascun dels fenils de la PPh<sub>3</sub> (**L1**). El resultat obtingut amb aquesta fosfina (taula 3-6) és equivalent a l'obtingut amb la PPh<sub>3</sub> (**L1**) pel que fa a l'activitat i la regioselectivitat, encara que la quimioselectivitat cap a productes àcids es veu lleugerament minvada. Per aquest substrat, es conclou que la influència sobre el sistema causada per una lleugera variació en la basicitat del lligand no és prou rellevant.

**Taula 3-6.** Variació del lligand al sistema catalític monodentat a la hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**).

Experiment	Lligand	Resultat
14	PPh <sub>3</sub> ( <b>L1</b> )	96 / <b>88</b> (77:23)
19	P(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F) <sub>3</sub> ( <b>L27</b> )	96 / <b>82</b> (81:19)

Format: conversió del substrat / **conversió a àcids** (regioselectivitat com a %A2β:%A2γ)

**Condicions**, variable(mmol): Pd(0.2), L(0.6), S(20), H<sub>2</sub>O(40), HCl(3.6), DME= 20 ml, 80 °C, 24 h.

<sup>89</sup> Real, J.; Prat, E.; Gonzalez-Cabello, S.; Pages, M.; Polo, A. *Organometallics*, **2000**, *19*, 4715.

### 3.1.4 Hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb el sistema catalític bidentat

Amb el sistema catalític bidentat, el procediment seguit ha estat semblant al monodentat. S'ha comprovat l'efecte de diferents variables sobre el sistema per augmentar l'activitat, la quimioselectivitat cap a productes àcids i la regioselectivitat cap a l'àcid lineal **A2 $\gamma$** , perquè aquest sigui el producte majoritari de la reacció.

**Taula 3-7.** Efecte de la concentració de Pd respecte el substrat a la hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb el sistema catalític bidentat (L= DPEphos, **L11**).

Experiment	[Pd] (M)	[S] (M)	[S]/[Pd]	[H <sub>2</sub> O]/[Pd]	[HCl]/[Pd]	Resultat
20	0.010	1.0	100	200	18	100 / <b>100</b> (15:85)
21 <sup>a</sup>	0.005	1.0	200	400	36	73 / <b>73</b> (21:79)
22	0.005	2.0	400	800	36	9 / <b>9</b> (28:72)

Format: Conversió del substrat / **Conversió a àcids** (regioselectivitat com a %**A2 $\beta$** :%**A2 $\gamma$** )

Sistema Bidentat (L= DPEphos). **Condicions:** [P]/[Pd]=3, 100 °C, 24 h.

<sup>a</sup> Reacció amb [P]/[Pd]=4 y 6 h.

En el sistema bidentat s'observa igualment un augment de l'activitat de la reacció a l'incrementar la quantitat de pal·ladi al sistema (taula 3-7), i en aquest cas la regioselectivitat també es veu afectada de forma significativa, afavorint la formació de **A2 $\gamma$**  en els casos que l'activitat és major. El sistema resulta poc actiu a l'arribar a la relació [Substrat]/[Pd] de 400.

**Taula 3-8.** Efecte de la relació [P]/[Pd] a la hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb el sistema catalític bidentat (L= DPEphos, **L11**).

Experiment	[P]/[Pd]	Resultat
23	1	88 / <b>75</b> (7:93)
24	2	100 / <b>86</b> (11:89)
25	3	99 / <b>99</b> (13:87)
26	4	100 / <b>87</b> (10:90)

Format: Conversió del substrat / **Conversió a àcids** (regioselectivitat com a %**A2 $\beta$** :%**A2 $\gamma$** )

Sistema Bidentat (L= DPEphos). **Condicions,** variable(mmol): Pd(0.2), S(20), *p*-TsOH(3.6), H<sub>2</sub>O(40), DME= 20 ml, 100 °C, 24 h.

La quantitat de DPEphos (**L11**) en el medi de reacció respecte el metall en aquest sistema no afecta significativament a la regioselectivitat de la reacció (taula 3-8). Es pot

observar una lleugera disminució de l'activitat quan hi ha deficiència de lligand ( $[P]/[Pd] = 1$ ), i en aquest cas s'observa la precipitació de pal·ladi metàl·lic al medi de reacció. La quimioselectivitat és un altre factor que es veu lleugerament modificat per aquesta relació, obtenint-se el millor resultat quan aquesta relació és de  $[P]/[Pd]=3$ . Si s'accepta que espècies diferents donen selectivitats diferents, aquest resultat apunta a l'existència d'una espècie catalítica única.

L'estudi dels diferents cocatalitzadors en el sistema catalític bidentat (taula 3-9) ha mostrat que l'ús d'àcids pròtics afavoreix l'activitat i regioselectivitat de la reacció. Amb àcid clorhídric s'ha obtingut la regioselectivitat més elevada d'aquest sistema cap a l'àcid carboxílic **A2 $\gamma$**  (94%, exp. 27). Sorprenentment, la reacció és activa sense la presència de cap cocatalitzador, encara que l'activitat i regioselectivitat són menors que a l'utilitzar àcids pròtics. L'ús de LiCl com a catalitzador ha millorat l'activitat del sistema respecte la reacció sense cocatalitzadors.

**Taula 3-9.** Efecte del cocatalitzador a la hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb el sistema catalític bidentat (L= DPEphos, **L11**).

Experiment	Cocatalitzador àcid	Cocatalitzador aniònic <sup>a</sup>	Resultat
27	H <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	100 / <b>70</b> (6:94)
24	H <sup>+</sup>	<i>p</i> -TsO <sup>-</sup>	100 / <b>86</b> (11:89)
28 <sup>b</sup>	H <sup>+</sup>	MeSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	100 / <b>99</b> (12:88)
29	Li <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	94 / <b>90</b> (22:78)
30	cap	cap	75 / <b>67</b> (26:74)

Format: Conversió del substrat / **Conversió a àcids** (regioselectivitat com a %**A2 $\beta$** :%**A2 $\gamma$** )

**Condicions**, variable(mmol): Pd(0.2), L(0.2), S(20), H<sub>2</sub>O(40), cocatalitzador(3.6), DME= 20 ml, 100 °C, 24 h.

<sup>a</sup> En tots els casos cal sumar-li els 2 equivalents de Cl<sup>-</sup> addicionals procedents del precursor metàl·lic.

<sup>b</sup> Reacció amb L(0.3)

### 3.1.5 Comparació dels sistemes monodentat i bidentat

Els dos sistemes catalítics utilitzats es diferencien en el lligand: la PPh<sub>3</sub> (**L1**) en el sistema monodentat i la DPEphos (**L11**) en el bidentat. Aquestes dues fosfines tenen propietats electròniques molt similars i es pot considerar que l'única "variable" entre aquestes en el sistema catalític és la **denticitat**. La capacitat quelatant de la DPEphos (**L11**) implica que al posar dos "fòsfors" al medi de reacció coordinaran els dos formant un quelat mentre que en el cas de la PPh<sub>3</sub> (**L1**), el fet de posar dos "fòsfors" no implica que es coordinin dues fosfines, en pot coordinar només una.



El comportament dels dos sistemes enfront les variables estudiades difereix lleugerament. El sistema monodentat és, en general, més actiu i no experimenta unes caigudes d'activitat tan notables com el sistema bidentat al disminuir la concentració de pal·ladi en el medi de reacció. En canvi, el sistema monodentat és més sensible als canvis a la relació  $[P]/[Pd]$  i la seva regioselectivitat es veu més afectada que la del sistema bidentat. Això és degut, probablement, a l'estabilitat del quelat en el sistema bidentat i per altra banda a una major dissociació de la fosfina en el cas del sistema monodentat.

El cocatalitzador ha resultat una variable interessant i important a la reacció d'hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**). S'han assajat reaccions utilitzant com a cocatalitzadors **àcids pròtics, clorur de liti o sense la presència de cocatalitzadors**. Les reaccions en les que s'utilitzen àcids pròtics com a cocatalitzadors són, en general, les que presenten una activitat més elevada, sense diferències entre els diferents àcids pròtics. Pel que fa a la regioselectivitat, els millors resultats s'obtenen amb l'ús d'àcid clorhídric, tant en el sistema monodentat (experiment 11) com en el bidentat (exp. 27), encara que en aquest últim la diferència pot arribar a ser mínima (exp. 23).

Destaquen les reaccions que s'han dut a terme sense la presència de cap cocatalitzador. Els precedents bibliogràfics indiquen que l'ús de cocatalitzadors (normalment àcids pròtics) és necessari per l'activitat de la reacció. A l'eliminar el cocatalitzador en el sistema monodentat la reacció deixa de ser activa (exp. 18, conversió nul·la), en canvi en el sistema bidentat l'activitat tan sols es veu lleugerament afectada (exp. 30, s'observa una disminució del 25% absolut) indicant que la presència del cocatalitzador no és essencial per aquest sistema, malgrat que la regioselectivitat cap a l'àcid lineal **A2 $\gamma$**  disminueix.

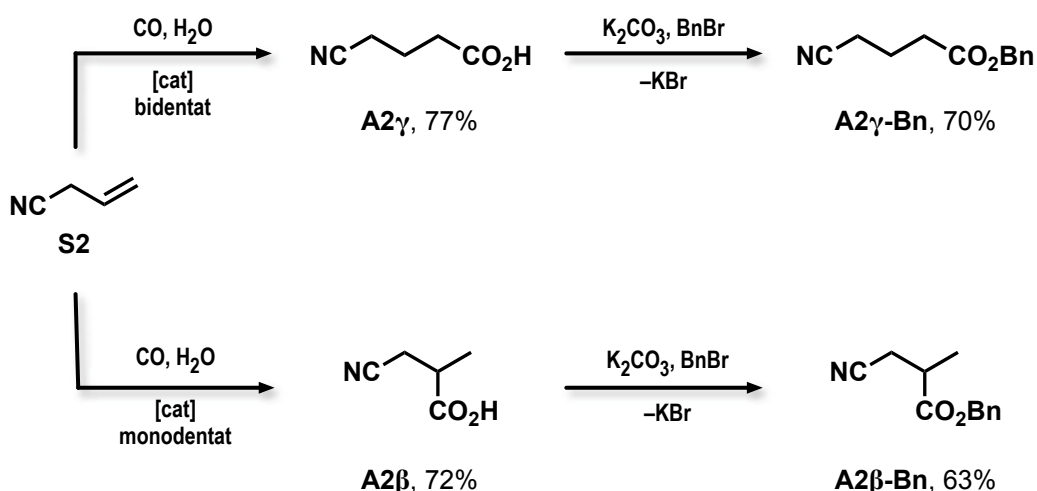
Després de les proves sense cocatalitzador, en les que s'han obtingut aquests resultats imprevisibles, s'ha assajat l'ús de LiCl com a cocatalitzador no pròtic. Aquest cocatalitzador es considera principalment un àcid de Lewis i una font d'anions clorur en el medi de reacció. El sistema monodentat recupera l'activitat (exp. 17) indicant que aquest sistema s'activa tant amb la presència de  $Cl^-$  com amb la d'àcid pròtic, ja que utilitzant *p*-TsOH també és activa (exp. 16). No obstant, és important destacar que la regioselectivitat cap a l'àcid ramificat **A2 $\beta$** , si que és sensible a aquesta diferència de cocatalitzador ja que és millor amb la presència de clorurs en el medi que amb la presència d'àcid. Al utilitzar LiCl en el sistema bidentat no s'observa una dependència de la regioselectivitat del sistema als clorurs (exp. 29) ja que el resultat és comparable a l'obtingut sense utilitzar cocatalitzador, encara que l'activitat sí que es veu millorada lleugerament.

### 3.1.6 Obtenció, aïllament i caracterització dels productes d'hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (S2)

Com s'ha descrit a l'apartat anterior, l'ús del sistema catalític adequat permet la carbonilació selectiva i la formació de cadascun dels àcids. En aquest apartat es descriu com s'ha desenvolupat la metodologia catalítica per l'obtenció sintètica dels àcids 4-cianobutanoic (**A2 $\gamma$** ) i 3-ciano-2-metilpropanoic (**A2 $\beta$** ), partint del mateix substrat, el cianur d'al·lil (**S2**), utilitzant els sistemes catalítics bidentat i monodentat respectivament.

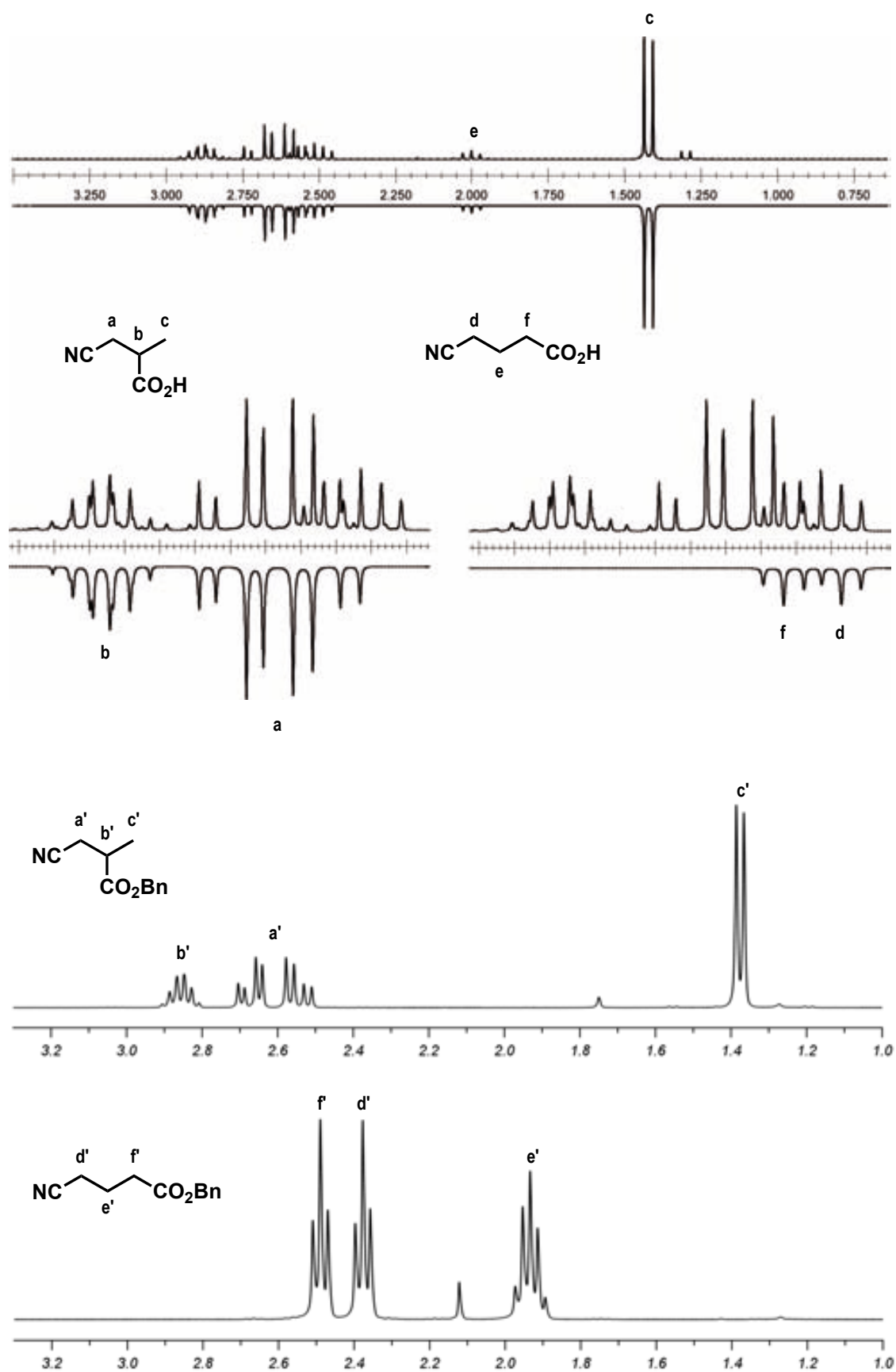
Perquè la reacció d'hidrocarboxilació sigui interessant des d'un punt de vista sintètic és necessari aconseguir que la reacció sigui activa respecte el substrat d'interès, que presenti una elevada quimioselectivitat cap als productes àcids carboxílics, minimitzant els productes d'isomerització o polimerització, i finalment, que sigui regioselectiva cap al producte desitjat. Cal buscar un equilibri entre aquests tres paràmetres de forma que permeti un bon rendiment sintètic. Una vegada la part catalítica compleix satisfactòriament aquests requisits, és imprescindible un procés d'aïllament que permeti obtenir l'àcid de la mescla de reacció de forma eficient i amb elevada puresa.

Els cianoàcids **A2 $\beta$**  i **A2 $\gamma$**  obtinguts a la reacció d'hidrocarboxilació s'aïllen de la mescla de reacció mitjançant l'extracció dels respectius carboxilats sòdics en medi aquós bàsic controlat (NaOH), amb una posterior acidificació (HCl) per la recuperació dels cianoàcids carboxílics en fase orgànica. La solubilitat d'aquests àcids en aigua és un inconvenient important, que provoca una pèrdua de rendiment en aquest pas de l'aïllament.



**Esquema 3-3.** Síntesi dels cianoàcids **A2 $\beta$**  i **A2 $\gamma$**  i dels respectius èsters benzílics. Els rendiments expressats corresponen als productes aïllats.

La separació dels dos cianoàcids de la mescla de reacció no és un procediment trivial, ja que es tracta de dos productes de baix pes molecular i de polaritat elevada. Per la separació es va intentar: (i) destil·lació a pressió reduïda mitjançant un forn de boles



**Figura 3-4.** RMN de la barreja d'àcids aïllada de la reacció d'hydrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb la respectiva simulació (a dalt), i dels regioisòmers purs separats com a èsters benzílics (a baix).

sense aconseguir cap separació; (ii) columna de sílica gel utilitzant com a indicador de revelat verd de bromocresol sense aconseguir tampoc la separació dels dos regioisòmers; (iii) precipitació selectiva de l'àcid majoritari formant la sal d'isotiouroni utilitzant bicarbonat de benzilisotiouroni.<sup>90</sup> Tot i aconseguir-se aquesta cristallització, el rendiment és baix, la selectivitat no és del 100%, i el catió de la sal que s'obté com a producte s'hidrolitza amb facilitat a fenilmetanotiol, producte tòxic i d'olor desagradable; (iv) esterificació dels àcids per obtenir molècules de major pes molecular i menor polaritat, per possibilitar la seva separació en columna. L'esterificació ha estat el procediment que s'ha dut a terme amb els productes d'hidrocarboxilació del cianur d'al·lil per les seves posteriors anàlisis i es detalla a continuació.

Els productes àcids s'han derivatitzat per obtenir els corresponents èsters metílics i benzílics. Per obtenir l'èster metílic s'ha adaptat un mètode descrit a la bibliografia<sup>91</sup> utilitzant carbonat de potassi com a base i iodur de metil com a reactiu d'esterificació mentre que per l'èster benzílic s'ha fet una modificació del mateix procediment utilitzant la mateixa base però amb bromur de benzil com a reactiu d'esterificació. S'ha escollit la formació de l'èster benzílic per treballar amb els àcids per dues raons: (i) l'efecte sobre la molècula és major pel que fa al pes molecular i la polaritat, i (ii) al incorporar un grup cromòfor a la molècula, es pot seguir la cromatografia en columna mitjançant absorció en UV-Vis.

La separació dels dos regioisòmers és important per obtenir els productes purs i poder utilitzar la reacció com un procés sintètic (esquema 3-3). La figura 3-4 mostra els espectres de RMN de la barreja de cianoàcids aïllats de la mescla de reacció així com dels èsters benzílics separats finalment com a productes purs.

La separació dels dos productes de reacció ha estat útil també per les posteriors anàlisis i per evitar solapaments entre senyals de RMN en els estudis de deuteriocarboxilació, ja que el desplaçament químic ( $\delta$ ) dels senyals de protó en els experiments de <sup>1</sup>H-RMN per un producte no deuterat és equivalent als respectius senyals de deuteri del producte deuterat als experiments de <sup>2</sup>H-RMN.

### 3.1.7 Experiments de Deuteriocarboxilació del cianur d'al·lil (S2)

S'han dut a terme experiments de deuteriocarboxilació amb la finalitat d'estudiar el perfil de deuteració dels productes de reacció i així obtenir informació de la naturalesa dels intermedis corresponents.

---

<sup>90</sup> Reddy, J. V. K.; Boparai, K. S. *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 324.

<sup>91</sup> Sparks, S. M.; Chow, C. P.; Zhu, L.; Shea, K. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3025.

A les reaccions de deuteriocarboxilació s'han utilitzat les mateixes condicions que en les equivalents reaccions d'hidrocarboxilació, canviant l'H<sub>2</sub>O per D<sub>2</sub>O i els cocatalitzadors àcids pels seus homòlegs deuterats (DCI o *p*-TsOD). S'ha comprovat que, en les condicions de treball, els resultats de la deuteriocarboxilació del cianur d'al·lil són equivalents en activitat i regioselectivitat als de la seva hidrocarboxilació.

Els àcids **A2β** i **A2γ** deuterats s'aïllen seguint el mateix procediment que els no deuterats (extracció dels carboxilats en medi bàsic controlat i posterior acidificació) amb l'únic efecte de la pèrdua del deuteri en el grup àcid –COOD. S'ha comprovat mitjançant experiments específics (blancs) que durant aquest procés d'aïllament no es produeixen intercanvis hidrogen/deuteri en altres posicions.

Per cada reacció de deuteriocarboxilació, els productes **A2β** i **A2γ** han estat derivatitzats als corresponents èsters benzílics **A2βBn** i **A2γBn**, separats per cromatografia en columna i sotmesos a anàlisi d'espectrometria de masses (GC-MS) i de <sup>2</sup>H-RMN. L'espectrometria de masses ha permès la quantificació precisa dels isotopòmers d<sub>0</sub>, d<sub>1</sub> i d<sub>2</sub> mitjançant la tècnica SIM (*Single Ion Monitoring*). La ressonància magnètica nuclear de deuteri ha permès identificar la posició d'incorporació i la seva quantificació mitjançant l'ús d'acenaftè-*d*<sub>10</sub> com a patró intern.

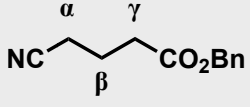
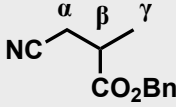
**Taula 3-10.** Graus de deuteració dels productes de deuteriocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) obtinguts i calculats a partir dels espectres de masses (MS-SIM).

Exp.	Lligand	Cocatalitzador	C <sub>A</sub> <sup>a</sup>	Producte <sup>b</sup>	%d <sub>0</sub>	%d <sub>1</sub>	%d <sub>2</sub>	$\bar{d}$
11	PPh <sub>3</sub> (L1)	DCI	96	A2γBn (16%)	33	49	17	0.84
				A2βBn (84%)	33	52	16	0.83
16	PPh <sub>3</sub> (L1)	<i>p</i> -TsOD	95	A2γBn (24%)	17	56	27	1.10
				A2βBn (76%)	15	55	30	1.15
17	PPh <sub>3</sub> (L1)	LiCl	51	A2γBn (19%)	19	69	12	0.93
				A2βBn (81%)	17	71	13	0.96
24	DPEphos (L11)	<i>p</i> -TsOD	86	A2γBn (89%)	24	74	2	0.80
				A2βBn (11%)	23	74	3	0.78
27	DPEphos (L11)	DCI	70	A2γBn (94%)	17	76	6	0.89
				A2βBn (6%)	13	69	17	0.95
30	DPEphos (L11)	Cap	67	A2γBn (74%)	22	77	0	0.78
				A2βBn (26%)	21	78	1	0.80

**Condicions**, variable(mmol): Pd(0.2), [P]/[Pd]= 2, D<sub>2</sub>O(40), cocatalitzador(3.6), DME= 20 ml, 24 h, 80 °C al sistema monodentat (PPh<sub>3</sub>, L1) i 100 °C al bidentat (DPEphos, L11).  
<sup>a</sup> Conversió a àcids de la reacció.  
<sup>b</sup> S'expressa entre parèntesi la regioselectivitat de la reacció en % de cada producte.

A la taula 3-10 es mostren els resultats de la quantificació dels isotopòmers per cada reacció, calculada a partir dels experiments MS-SIM. Anomenarem als isotopòmers com a **dn**, essent n el nombre d'àtoms de deuteri que ha incorporat la molècula (sense considerar el grup CO<sub>2</sub>H). En el cas del cianur d'al·lil s'ha observat com a màxim la incorporació de dos deuteris (isotopòmers d2). El grau de deuteració  $\bar{d}$  de la taula s'ha calculat com la mitjana de mols de deuteri incorporats per mol de producte. Es pot observar que per cada reacció, els productes majoritari i minoritari presenten uns graus de deuteració molt semblants. En canvi, si comparem els productes lineals **A2 $\gamma$ Bn** de les diferents reaccions entre sí, s'observen resultats molt diferents, notant una diferència més significativa al comparar els que vénen del sistema monodentat (producte minoritari) amb els que vénen del sistema bidentat (producte majoritari). La mateixa observació es pot fer pels productes ramificats **A2 $\beta$ Bn**. Un altre aspecte que s'aprecia en els resultats es tracta de la poca quantitat d'isotopòmers d2 del sistema bidentat en comparació amb el monodentat mentre que la quantitat de d0 es manté gairebé constant en tots dos casos.

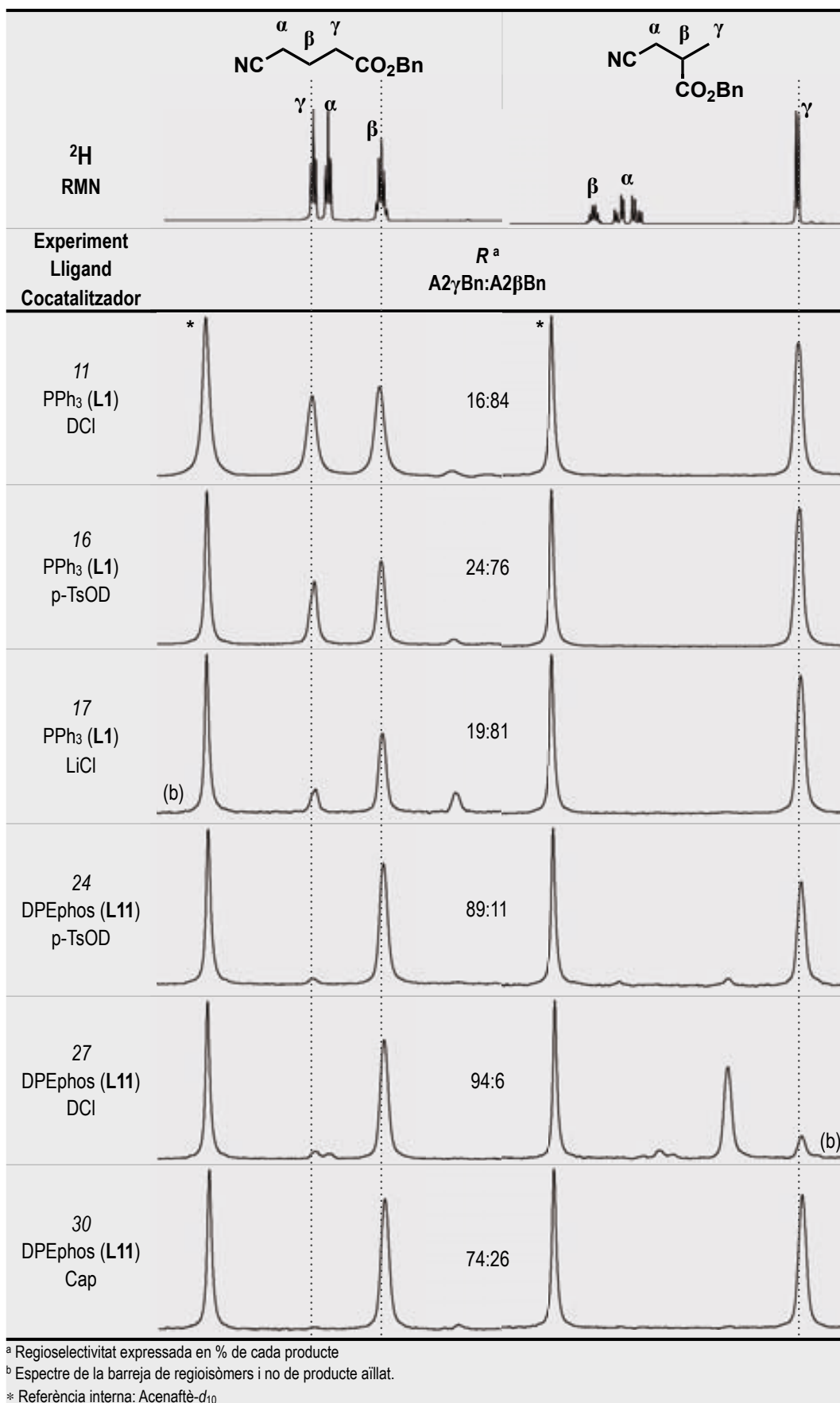
**Taula 3-12.** Graus de deuteració per posició als productes d'hidrocarboxilació **A2 $\gamma$ Bn** i **A2 $\beta$ Bn** determinats a partir dels espectres de <sup>2</sup>H-RMN.

Exp	 A2 $\gamma$ Bn			 A2 $\beta$ Bn		
	$\bar{d}_\alpha$	$\bar{d}_\beta$	$\bar{d}_\gamma$	$\bar{d}_\alpha$	$\bar{d}_\beta$	$\bar{d}_\gamma$
11		0.491	0.454			0.839
16		0.720	0.516			1.179
17		0.769	0.215			1.004
24		0.757				0.626
27		0.822				0.875
30		0.791				0.870

S'assigna al pic de l'acenaftè-*d*<sub>10</sub> (patró que conté una quantitat de D coneguda) una intensitat relativa = 1.  
Per obtenir  $\bar{d}$  a cada posició es multiplica la intensitat obtinguda a la posició pels mmol de D afegits d'acenaftè-*d*<sub>10</sub> i es divideix pels mmol d'èster **A2Bn** afegits.

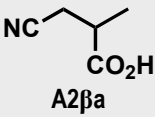
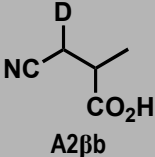
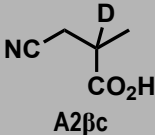
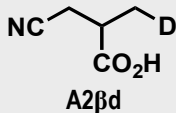
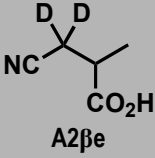
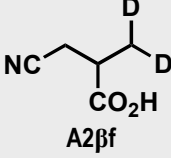
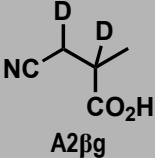
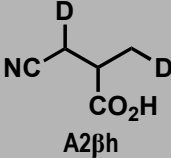
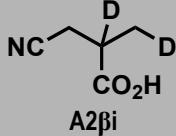
S'ha estudiat la incorporació de deuteri a tots dos àcids mitjançant <sup>2</sup>H-RMN (taula 3-12), tant pels productes majoritaris com pels minoritaris. Dels espectres de deuteri es pot concloure que pel producte ramificat **A2 $\beta$** , la deuteració sempre es produeix a la mateixa posició: el metil en  $\gamma$  respecte el grup CN; tant si es tracta del producte majoritari (sistema monodentat) com del producte minoritari (sistema bidentat). Per altra banda, si

**Taula 3-12.** Espectres  $^2\text{H}$ -RMN dels productes de deuteriocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**). Es mostra l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN a la part superior amb la corresponent assignació de senyals.



analitzem la incorporació de  $^2\text{H}$  al producte lineal **A2 $\gamma$** , s'observen diferències entre el sistema bidentat (quan es tracta del producte majoritari) i el sistema monodentat (quan és el producte minoritari). Quan s'obté **A2 $\gamma$**  com a producte majoritari, s'observa incorporació de deuteri solament en el metilè central (en  $\beta$  respecte el grup CN). En canvi, quan s'obté aquest mateix producte com a minoritari, la incorporació de deuteri es reparteix entre dues posicions diferents: els metilens  $\beta$  i  $\gamma$  respecte el grup CN, observant una proporció de deuteri al metilè  $\gamma$  major quan es treballa amb àcids pròtics com a cocatalitzadors.

**Taula 3-13.** Possibles isotopòmers d0, d1 i d2 de l'àcid ramificat **A2 $\beta$** . Les tècniques combinades MS-SIM i  $^2\text{H}$ -RMN permeten considerar els isotopòmers A2 $\beta$ b, A2 $\beta$ c, A2 $\beta$ e, A2 $\beta$ g, A2 $\beta$ h i A2 $\beta$ i (ombrejats) com a no formats a la reacció.

dn	Isotopòmers possibles de l'àcid ramificat <b>A2<math>\beta</math></b>		
d0	 A2 $\beta$ a		
d1	 A2 $\beta$ b	 A2 $\beta$ c	 A2 $\beta$ d
d2	 A2 $\beta$ e	 A2 $\beta$ f	
	 A2 $\beta$ g	 A2 $\beta$ h	 A2 $\beta$ i

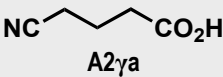
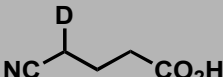
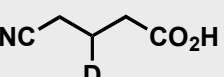
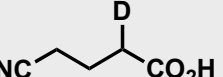
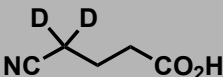
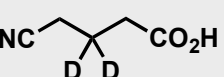
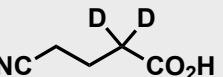
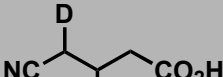

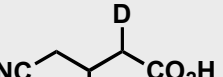
Si es tenen en compte tots els possibles isotopòmers per l'àcid ramificat **A2 $\beta$**  (taula 3-13), els resultats de MS indiquen que aquests estan limitats als d0, d1 i d2 (taula 3-10). Si s'observen els resultats de  $^2\text{H}$ -RMN (taules 3-11 i 3-12) es poden descartar (dins de cada fila de la taula) els isotopòmers no obtinguts a la reacció, perquè no es detecten els senyals corresponents a l'espectre de RMN. Els únics isotopòmers que s'obtenen per l'àcid **A2 $\beta$**  són els que incorporen deuteri en el metil (A2 $\beta$ d i A2 $\beta$ f) més l'isotopòmer no deuterat (A2 $\beta$ a). Quan s'obté aquest àcid com a majoritari (sistema monodentat) s'observa per MS que hi ha una proporció força elevada de producte d2 i d0, pel que, en



aquest sistema, tenim formació d'aquests tres possibles isotopòmers amb la proporció observada als espectres de masses. Per altra banda, quan s'obté aquest àcid com a producte minoritari (sistema bidentat) els espectres de masses indiquen que la presència d'isotopòmers d2 és gairebé nul·la (a excepció de l'experiment 27) pel que en aquests casos (sistema bidentat) únicament obtenim l'isotopòmer deuterat d1 ( $A2\beta d$ ), més el no deuterat ( $A2\beta a$ ).

Si s'estén la mateixa anàlisi dels isotopòmers possibles en el cas de l'àcid lineal  $A2\gamma$  (taula 3-14), els isotopòmers que podem descartar la seva formació com a conseqüència de la posició d'incorporació segons  $^2\text{H}$ -RMN són menys, ja que existeixen casos amb incorporació a dues posicions diferents a la molècula (metilens  $\beta$  i  $\gamma$  respecte el grup CN). Si es comença per analitzar aquest producte quan s'obté com a majoritari (sistema bidentat) trobem un cas semblant al de l'àcid ramificat, ja que únicament s'observa incorporació de deuteri al metilè central. En aquests casos es pot acotar més els isotopòmers possibles, considerant solament els que presenten incorporació a aquesta posició ( $A2\gamma c$  i  $A2\gamma f$ ), més el no deuterat ( $A2\gamma a$ ). Si a més afegim el fet que en aquests casos la presència d'isotopòmers d2 és despreciable (segons els espectres de masses), es pot considerar l'isotopòmer d1 ( $A2\gamma c$ ) com l'únic que es forma a la reacció, a més del no deuterat ( $A2\gamma a$ ).

**Taula 3-14.** Possibles isotopòmers d0, d1 i d2 de l'àcid lineal  $A2\gamma$ . Les tècniques combinades MS-SIM i  $^2\text{H}$ -RMN permeten considerar els isotopòmers  $A2\gamma b$ ,  $A2\gamma e$ ,  $A2\gamma h$  i  $A2\gamma i$  (ombrejats) com a no formats a la reacció.

dn	Isotopòmers possibles de l'àcid lineal $A2\gamma$		
d0	 $A2\gamma a$		
d1	 $A2\gamma b$	 $A2\gamma c$	 $A2\gamma d$
d2	 $A2\gamma e$	 $A2\gamma f$	 $A2\gamma g$
	 $A2\gamma h$	 $A2\gamma i$	 $A2\gamma j$

El cas més complex apareix quan s'analitza l'àcid lineal (**A2 $\gamma$** ) com a producte minoritari de la reacció (sistema monodentat). En aquest cas s'observa deuteració a les dues posicions ( $\beta$  i  $\gamma$ ) provocant que el nombre d'isotòmers possibles sigui molt ampli (**A2 $\gamma$ c**, **A2 $\gamma$ d**, **A2 $\gamma$ f**, **A2 $\gamma$ g**, **A2 $\gamma$ j**, més el no deuterat **A2 $\gamma$ a**). A priori, no es pot acotar més entre els isotòmers possibles en aquests casos ja que els espectres de masses indiquen que hi ha presència dels tres grups d'isotòmers ( $d_0$ ,  $d_1$  i  $d_2$ ).

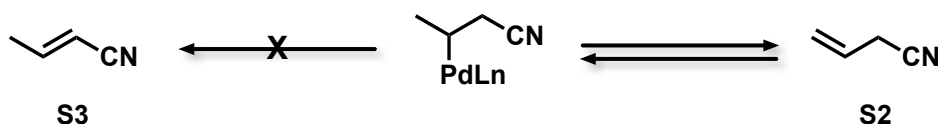
Per  $^2\text{H}$ -RMN no s'observa cap efecte isotòpic en el desplaçament químic que ajudi a diferenciar entre els isotòmers  $d_1$  i  $d_2$  en una mateixa posició (per exemple **A2 $\gamma$ c** i **A2 $\gamma$ f**). Això és degut a que els nuclis  $^1\text{H}$  i  $^2\text{H}$  es comporten pràcticament igual respecte l'apantallament a RMN. A més, l'amplada de banda dels pics dels espectres de  $^2\text{H}$  amagaria qualsevol petit efecte isotòpic que es produís.

Un aspecte important a destacar després d'aquesta anàlisi dels isotòmers es tracta de la nul·la incorporació de deuteri a la posició  $\alpha$  respecte el grup *ciano* en tots els casos estudiats. Aquest fet indica la manca d'intermedis al·lílics a la reacció del cianur d'al·lil amb el pal·ladi.

### 3.1.8 Proposta mecanística

Els resultats obtinguts a la hidrocarboxilació i deuteriocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) es poden explicar dins l'esquema general de l'anomenat *mecanisme hidrídic*, amb matisos.

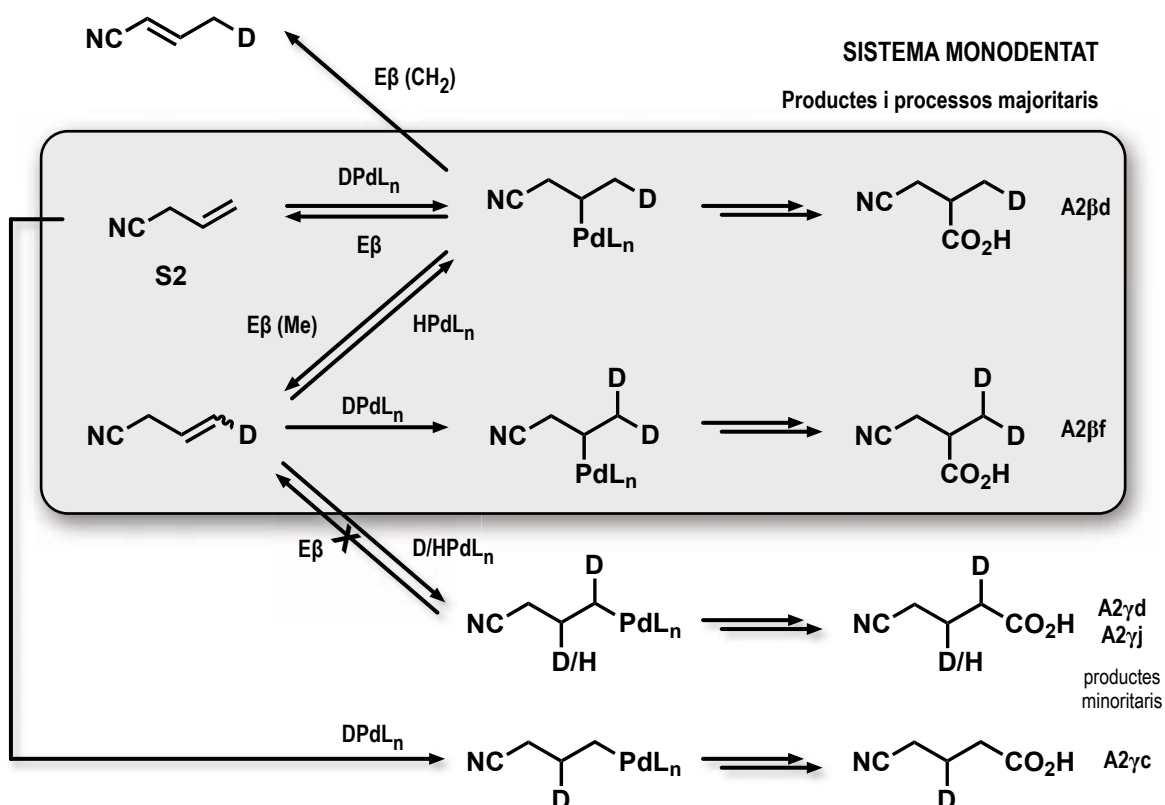
Els graus de deuteració mitjans, obtinguts tant per MS com per  $^2\text{H}$ -RMN dels productes s'aproximen molt a la unitat, però a l'espectrometria de masses s'observa clarament la presència d'isotòmers  $d_0$  i  $d_2$ . La deuteració *natural* correspondria a la formació de l'isotòmer  $d_1$  exclusivament, pel que la presència dels altres isotòmers indica que durant el cicle catalític existeix certa eliminació  $\beta$ . La inexistència de productes secundaris d'isomerització (crotononitril, **S3**) a la mescla de reacció indica que l'eliminació  $\beta$  produeix cianur d'al·lil, que sorprenentment, es tracta de l'olefina terminal, menys estable (esquema 3-5).



Esquema 3-5. Eliminació  $\beta$  de l'alquil ramificat de pal·ladi.

Per la incorporació de dos deuteris en el producte de reacció (isotòmers  $d_2$ ) és necessari que un cop coordinat el cianur d'al·lil (**S2**) al pal·ladi, i havent incorporat

prèviament un primer deuteri, no es carbonili directament insertant el CO sinó que es produeixi una eliminació  $\beta$  per retornar el cianur d'al·lil deuterat al medi de reacció. Això implica que aquest cianur d'al·lil monodeuterat pot tornar a entrar al cicle d'hidrocarboxilació coordinant-se a un altre deuterur de pal·ladi i així incorporar un segon deuteri, per evolucionar a un producte d2. L'eliminació de cianur d'al·lil monodeuterat obliga també a la formació d'un **hidrur** de pal·ladi, que pot coordinar i carbonilar una altra molècula de cianur d'al·lil per finalment formar un producte d0. En el cas d'una conversió a àcids carboxílics completa i exclusiva, i en absència d'intercanvi H/D entre les espècies  $HPdL_n$  i  $D_2O/DX$ , les proporcions d0 i d2 haurien de ser iguals, fet que no es compleix a algunes de les reaccions dutes a terme, ja que es detecten més productes d0 que d2. Això es pot explicar per una *dilució* del deuteri, a causa de l'eliminació de cianur d'al·lil deuterat al medi de reacció que no s'arriba a carbonilar.



**Esquema 3-6.** Processos, intermedis alquílics i productes de la deuteriocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb el sistema catalític monodentat.

Si s'analitza el sistema monodentat, es pot explicar la formació dels productes de reacció considerant el mecanisme *hidrídric*. A l'esquema 3-6 s'ha ressaltat mitjançant un requadre els processos que donen lloc als productes majoritaris de la reacció, que corresponen als isotopòmers de l'àcid ramificat A2βd i A2βf. A aquest sistema, la inserció del cianur d'al·lil (**S2**) dona lloc principalment a la formació de l'alquil de pal·ladi ramificat, que pot carbonilar-se directament per donar lloc a l'isotopòmer de deuteració natural

(A2 $\beta$ d). Aquest és l'isotòpomer majoritari obtingut al sistema monodentat. No obstant, la carbonilació directa d'aquest alquil no és suficientment ràpida per evitar l'eliminació  $\beta$ , que dóna lloc al retorn de cianur d'al·lil al medi de reacció, que pot ser d1 si s'elimina un hidrogen o d0 si s'elimina el deuteri que havia incorporat l'alquil. Cal destacar a aquest punt que l'eliminació  $\beta$  no té mai lloc pel metilè en  $\alpha$  del grup CN, ja que en aquest cas detectaríem a la mescla de reacció: (i) producte d'isomerització, (ii) àcid 2-cianobutanoic (**A2 $\alpha$** ), o bé (iii) deuteració sobre aquest metilè del producte ramificat **A2 $\beta$** .

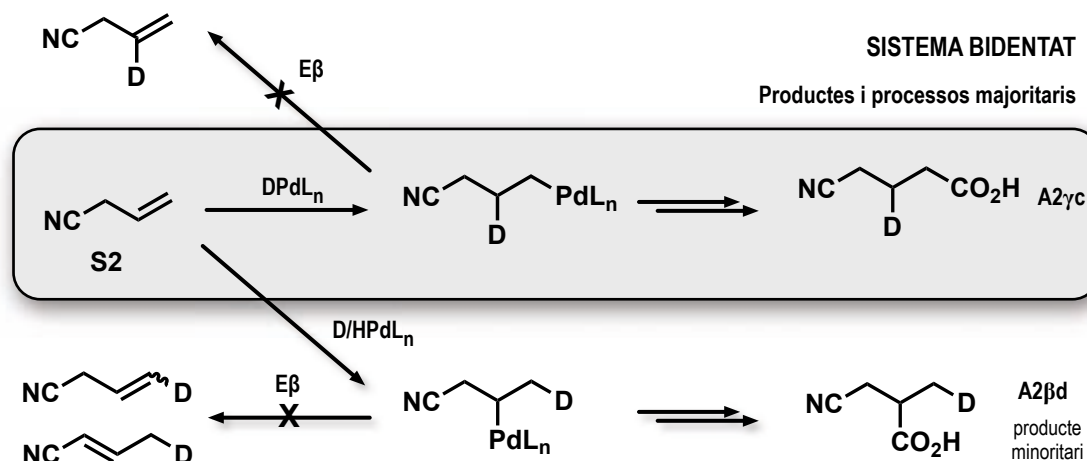
En el cas de la inserció del cianur d'al·lil monodeuterat a un deuterur de pal·ladi per donar lloc a la formació d'un alquil ramificat, la carbonilació d'aquest porta al segon producte majoritari de la reacció: l'isotòpomer d2 de l'àcid ramificat **A2 $\beta$**  (A2 $\beta$ f). Si aquesta inserció es produeix sobre un hidrur de pal·ladi, s'obté novament el producte de deuteració natural (A2 $\beta$ d).

Com a processos minoritaris al sistema monodentat, trobem que tant el cianur d'al·lil d0 com el d1 (format a través de l'alquil ramificat) poden donar lloc a la inserció sobre un deuterur o hidrur de pal·ladi per formar l'alquil de pal·ladi lineal. Els resultats indiquen que, sota aquestes condicions, l'alquil lineal es carbonila més ràpid que l'alquil ramificat sense donar lloc a eliminacions  $\beta$ , ja que en cas contrari s'obtindria una petita proporció de producte ramificat **A2 $\beta$**  amb incorporació de deuteri en el metí. La carbonilació de l'alquil lineal porta al producte minoritari de deuteració natural de l'àcid lineal **A1 $\gamma$**  (A2 $\gamma$ c) si prové del cianur d'al·lil d0, o bé a un producte d2 amb deuteració en dues posicions diferents (A2 $\gamma$ j) o un d1 amb deuteració en posició  $\gamma$  respecte el CN (A2 $\gamma$ d) si l'alquil prové del cianur d'al·lil d1 segons si s'inserix el segon cop a un deuterur o hidrur de pal·ladi respectivament.

Es pot concloure que el sistema monodentat és un sistema amb moderada eliminació  $\beta$  que porta a la formació d'isotòpomers d2, a partir de diferents vies de formació dels productes. Aquesta eliminació  $\beta$  té lloc únicament sobre l'alquil ramificat (el majoritari a aquest sistema) per donar lloc a l'eliminació de cianur d'al·lil (**S2**) i no del seu isòmer crotononitril (**S3**).

Si passem a fer una anàlisi equivalent al sistema bidentat (esquema 3-7) s'observa que es tracta d'un sistema més simple. Altre cop s'ha ressaltat el procés predominant que porta a l'obtenció del producte majoritari, que en aquest cas correspon a l'isotòpomer de deuteració natural de l'àcid lineal **A2 $\gamma$**  (A2 $\gamma$ c). A les reaccions d'aquest sistema no s'obtenen productes d2, fet que qüestiona l'existència d'eliminació  $\beta$  als alquils de pal·ladi. Aquest fenomen pot ser degut a: (i) en aquest cas, a diferència del sistema monodentat, la carbonilació de l'alquil té lloc de forma ràpida, sense deixar temps a processos secundaris d'eliminació, sent el pas determinant de la reacció la inserció del cianur d'al·lil; o bé (ii) el lligand DPEphos i l'alta pressió de CO no permeten la formació d'una vacant de

coordinació, necessària per l'eliminació  $\beta$ , i en conseqüència aquest procés no es pot produir. Aquest raonament és aplicable en aquest cas tant per l'alquil lineal (majoritari) com pel ramificat (minoritari) encara que per aquest últim, al formar-se en molt poca quantitat, no podem afirmar que no elimini (ja que es detecta una presència residual de productes d2 per MS).



**Esquema 3-7.** Processos, intermedis alquílics i productes de la deutero-carboxilació del cianur d'al·lil (S2) amb el sistema catalític bidentat.

En resum, en el sistema bidentat, únicament s'obtenen els isotopòmers d1 de deuteració natural de tots dos àcids, la proporció dels qual ve definida al moment de la inserció.

A partir de l'anàlisi dels dos sistemes catalítics es poden suggerir els factors determinants per la regioselectivitat de la reacció. En el sistema monodentat el lligand és important en el moment de la formació de l'alquil però existeix el problema de la llibertat d'aquest alquil que pot donar lloc a processos secundaris. Es podria considerar un augment de la pressió de CO en aquest sistema que serviria per: (i) augmentar la velocitat de la inserció del carbonil i reduir el temps de vida de l'alquil, i (ii) tenir un major bloqueig de les vacants de coordinació dificultant els processos d'eliminació  $\beta$ . D'aquesta forma, la inserció del substrat i formació de l'alquil esdevindria el procés determinant de la regioselectivitat i el problema es reduiria a trobar un lligand monodentat que orientés la inserció del substrat de forma eficient. En el sistema bidentat sembla que el moment de la formació de l'alquil és determinant per la regioselectivitat de la reacció, i és responsabilitat del lligand la bona orientació de la inserció. Existeix un ampli catàleg de fosfines bidentades que es podrien avaluar com a lligands en aquest sistema per comprovar aquesta dependència i aconseguir un augment de la regioselectivitat cap a l'àcid lineal en aquest cas.

Si ens centrem en els productes de reacció, a partir de la taula 3-12 on es mostren els graus d'incorporació de deuteri segons la posició, es pot dir que del producte ramificat

**A2 $\beta$**  no s'aprecia diferència quan aquest prové del sistema monodentat o del bidentat, ja que tenim graus de deuteració iguals en tots els casos i a la mateixa posició. Únicament es podrien diferenciar en aquest cas si disposem de la quantitat de producte bideuterat. Per altra banda, quan ens trobem enfront el producte lineal **A2 $\gamma$** , sí que es pot diferenciar si prové del sistema monodentat o del bidentat ja que presenten un perfil d'incorporació diferent: en el sistema bidentat només s'observa incorporació natural de deuteri mentre que en el sistema monodentat també hi ha incorporació en una posició no natural.

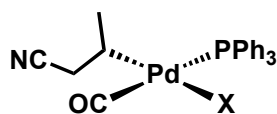
També s'ha vist el diferent comportament i la importància dels dos possibles alquils de pal·ladi que es formen durant la reacció. S'ha comprovat que independentment del sistema catalític, l'alquil lineal mai pateix eliminació  $\beta$  sota les condicions de reacció. Quan aquest alquil es forma, l'única evolució possible passa per la carbonilació per donar l'àcid lineal **A2 $\gamma$** . L'alquil ramificat, en canvi, no presenta aquesta mateixa característica. En el sistema ramificat, aquest alquil sí que pateix eliminació  $\beta$ , però sempre mitjançant un H del metil i mai del metilè en  $\beta$  del grup CN. Aquesta és una diferència respecte la hidrocarboxilació de substrats al·lilarènics estudiats anteriorment al grup d'investigació, on sí que es produïa aquesta eliminació. En el sistema bidentat no detectem una clara eliminació d'aquest alquil ramificat ja que la presència d'isotòmers és gairebé nul·la. Cal tenir en compte que la regioselectivitat cap a l'àcid lineal d'aquest sistema és elevada i en cas que existís una eliminació d'aquest alquil no seria fàcilment detectable.

### **3.1.9 Proposta de les espècies alquíl·liques de pal·ladi actives als sistemes monodentat i bidentat**

A partir dels resultats obtinguts tant en l'estudi de les variables catalítiques com en les reaccions de deuteriocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**), es proposen espècies catalítiques diferents en el sistema monodentat i en el bidentat. S'ha observat que el sistema monodentat es torna totalment inactiu si no s'utilitza cap cocatalitzador, a diferència del bidentat que és actiu en aquestes condicions encara que la regioselectivitat disminueixi substancialment (de 94% a 74%, taula 3-8). Aquesta diferència de comportament entre els dos sistemes catalítics suggereix que les espècies intermèdies de pal·ladi que participen al cicle catalític no són les mateixes en els dos sistemes. En el sistema monodentat es necessita la presència d'un cocatalitzador àcid (HCl o p-TsOH) o bé de LiCl per induir la seva activitat. A més, la regioselectivitat de la reacció millora quan hi ha clorurs al medi de reacció.

A partir d'aquests resultats es suggereix que l'alquil de pal·ladi actiu en el cas del sistema monodentat sigui un complex neutre de pal·ladi(II), planoquadrat de 16 electrons, que tindria com a lligands l'alquil ramificat del cianur d'al·lil (majoritàriament, doncs la regioselectivitat no és del 100% i es trobaria una petita proporció coordinat al cianur d'al·lil

formant l'alquil lineal), una PPh<sub>3</sub>, un carbonil i un quart lligand aniónic que seria un Cl<sup>-</sup> o un TsO<sup>-</sup> segons el cocatalitzador utilitzat (**C24**, figura 3-8).

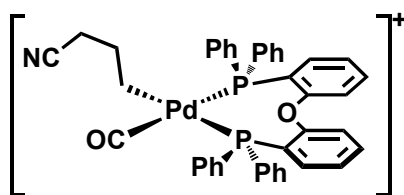


**C24a** (X= Cl<sup>-</sup>)

**C24b** (X= TsO<sup>-</sup>)

**Figura 3-8.** Proposta de l'intermedi alquílic neutre a la hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb el sistema monodentat.

En el sistema catalític bidentat, que presenta activitat inclús en manca de cocatalitzador, es proposa que l'espècie alquílica de pal·ladi sigui un complex catiònic de pal·ladi(II), planoquadrat de 16 electrons, que tindria com a lligands l'alquil lineal del cianur d'al·lil (majoritàriament, degut a la regioselectivitat), un carbonil i una DPEphos coordinada formant un quelat (**C25**, figura 3-9).



**C25**

**Figura 3-9.** Proposta de l'intermedi alquílic catiònic a la hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb el sistema bidentat.

Considerant aquests intermedis alquílics de pal·ladi s'observa que la funció de l'àcid pròtic com a cocatalitzador no està ubicada a la formació d'aquests complexos, encara que la seva presència és important per l'activitat de la reacció i per la regioselectivitat en el cas del sistema bidentat. Una possible funció de l'àcid seria la generació del cocatalitzador (esquema 3-10) on el protó actua d'oxidant pel Pd<sup>0</sup> format a la reacció per obtenir l'hidrur de pal·ladi(II) actiu. No obstant, aquesta funció no explicaria l'augment de la regioselectivitat que s'observa a l'utilitzar un cocatalitzador àcid al sistema bidentat (taula 3-8). L'únic que podem assegurar és que aquest efecte el provoca l'àcid i no els clorurs ja que a l'utilitzar LiCl en aquest sistema la regioselectivitat és equivalent a la reacció sense cocatalitzador.



**Esquema 3-10.** Reacció de regeneració de l'espècie activa del catalitzador a partir de Pd<sup>0</sup>.





les que s'ha bloquejat un dels dos fòsfor, per oxidació (BINPO, **L28**) o per metilació (BINAP(Me), **L29**). D'aquesta forma, la coordinació sobre el pal·ladi d'aquests dos nous lligands serà simple (actuaran de lligands monodentats) i no formaran un quelat com la BINAP (**L18**, lligand bidentat). El desenvolupament d'aquests lligands es troba descrit a l'apartat 3.4 d'aquesta memòria.

Pel que fa al sistema catalític, d'entre totes les variables de les que disposem a la reacció d'hidrocarboxilació, es mantindran constants el precursor metàl·lic (**C23**), el cocatalitzador i les quantitats de la majoria dels reactius (taula 3-15). Per tal de veure l'efecte en la enantioselectivitat de la reacció es variarà la temperatura i la pressió de monòxid de carboni principalment, encara que a algun experiment aïllat es variarà algun altre paràmetre com pot ser el dissolvent o la quantitat de lligand.

**Taula 3-15.** Definició del sistema catalític STY per a la hidrocarboxilació catalítica asimètrica de l'estirè (**S1**).

Sistema Catalític STY	
Lligand (L)	<b>L28</b> ; <b>L29</b> (0.3 ; 0.4 mmol)
Precursor metàl·lic (Pd)	[PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ] ( <b>C23</b> ) (0.1 mmol)
[P]/[Pd] <sup>a</sup>	2 ; 3 ; 4
Substrat (S)	Estirè (20 mmol)
Pressió de CO	15 ; 60 bar
H <sub>2</sub> O	40 mmol
Cocatalitzador	HCl (3.6 mmol)
Temperatura	50 ; 80 ; 100 °C
Dissolvent	DME / MEK (20 ml)
Volum total <sup>b</sup>	23 – 25 ml
Temps de reacció	24 hores

<sup>a</sup> Relació entre àtoms de fòsfor per àtoms de pal·ladi  
<sup>b</sup> Rang de volum total aproximat. Aquesta quantitat és variable en cada reacció segons les quantitats de reactius y degut a que el volum no és additiu.

### 3.2.2 Activitat dels lligands a la reacció

Els lligands que s'han avaluat a la reacció presenten una sèrie de característiques: són lligands voluminosos, rígids, i amb un dels àtoms donadors bloquejats, de forma que la seva capacitat coordinativa i per estabilitzar el pal·ladi es veu minvada. Aquests factors

tenen un paper negatiu pel que fa a l'activitat de la reacció ja que per una banda poden bloquejar l'entrada del substrat al pal·ladi o bé poden no tenir prou capacitat per establir el metall, que es pot desactivar precipitant en forma de pal·ladi metàl·lic.

**Taula 3-16.** Avaluació dels lligands **L28** i **L29** a la reacció d'hidrocarboxilació de l'estirè (**S1**) amb el sistema catalític STY. Es comparen amb els resultats obtinguts utilitzant BINAP (**L18**) i PPh<sub>3</sub> (**L1**).

Lligand (L)	Resultat
(S)-(-)-BINPO ( <b>L28</b> )	31: 96 / <b>76</b> (69 : 31) / 20
(R)-(+)-BINAP(Me)I ( <b>L29a</b> )	32: 62 / <b>20</b> (54 : 46) / 2
(R)-(+)-BINAP ( <b>L18</b> )	33: 75 / <b>9</b> (16.6 : 83.4) / 12
PPh <sub>3</sub> ( <b>L1</b> )	34: 98 / <b>98</b> (97 : 3)

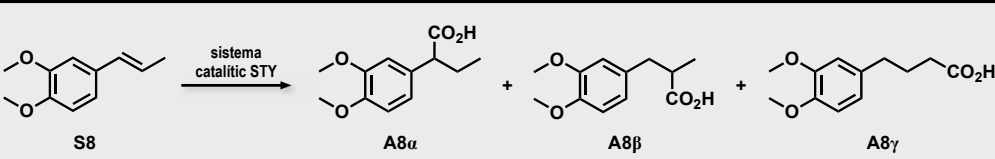
Format: *Experiment*: Conversió del Substrat / **Conversió a àcids** (regioselectivitat com a %**A1 $\alpha$**  : %**A1 $\beta$** ) / %*ee* **A1 $\alpha$**

**Condicions**, variable (mmol): Pd(0.1), L(0.3), S(20), HCl(3.6), H<sub>2</sub>O(40), P<sub>CO</sub>= 60 bar, DME= 20 ml, 100 °C, 24 h.

Els resultats obtinguts (taula 3-16) a la hidrocarboxilació de l'estirè (**S1**) amb el sistema catalític STY mostren que els lligands **L28** i **L29a** no són tan actius com la PPh<sub>3</sub> (**L1**), degut probablement als motius que es comentaven anteriorment. No obstant, si es compara la BINAP (**L18**) amb la BINPO (**L28**) s'observa que aquesta última presenta una major activitat i enantioselectivitat en el producte ramificat **A1 $\alpha$** . Cal tenir en compte però, que només es genera quiralitat en el producte ramificat, regioisòmer minoritari a la reacció amb BINAP (**L18**) com a lligand. Pel que fa a la fosfina catiònica BINAP(Me)I (**L29a**), la quimioselectivitat, la regioselectivitat i la enantioselectivitat són baixes, indicant que no és un bon lligand per la reacció.

La BINPO (**L28**) es mostra com el lligand més interessant per a l'estudi, ja que és el que ha donat millors resultats pel que fa l'enantioselectivitat, que és l'objectiu d'aquests lligands. Per a l'estudi posterior de les condicions de reacció i per les deuteriocarboxilacions s'utilitzarà aquest lligand.

També s'ha avaluat l'activitat d'aquests lligands a la reacció d'hidrocarboxilació d'un substrat propenilarènic com pot ser l'1,2-dimetoxi-4-(1-propenil) benzè (**S8**). L'activació d'aquests substrats és generalment més difícil però els seus productes tenen un major interès des del punt de vista sintètic. La hidrocarboxilació del substrat **S8** pot donar com a productes tres regioisòmers diferents, els àcids 2-(3,4-dimetoxifenil)butanoic (**A8 $\alpha$** ), 3-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpropanoic (**A8 $\beta$** ) i 4-(3,4-dimetoxifenil)butanoic (**A8 $\gamma$** ), sent el **A8 $\alpha$**  el majoritari en aquests sistemes. Els lligands **L28** i **L29** no han resultat actius a la hidrocarboxilació d'aquest substrat (taula 3-17).

Taula 3-17. Hidrocarboxilació del substrat **S8** amb el sistema catalític STY.


Lligand (L)	Resultat
rac-BINPO ( <b>L28</b> )	35: 4 / 4 (100 : 0 : 0)
rac-BINAP(Me)I ( <b>L29a</b> )	36: 0 / 0 (0 : 0 : 0)
P(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F) <sub>3</sub> ( <b>L27</b> )	37: 94 / <b>84</b> (99.4 : 0.6 : 0)
PPh <sub>3</sub> ( <b>L1</b> )	38: 40 / <b>12</b> (96.6 : 3.4 : 0)

Format: *Experiment*: Conversió del Substrat / **Conversió a àcids** (regioselectivitat com a %**A8α** : %**A8β** : %**A8γ**)

**Condicions**, variable (mmol): Pd(0.1), L(0.3), S(20), HCl(3.6), H<sub>2</sub>O(40), P<sub>CO</sub>= 60 bar, DME= 20 ml, 80 °C, 24 h.

### 3.2.3 Hidrocarboxilació de l'estirè (**S1**) amb (S)-(-)-BINPO (**L28**) com a lligand

S'ha realitzat un conjunt d'experiments d'hidrocarboxilació de l'estirè (**S1**) utilitzant com a lligand la (S)-(-)-BINPO (**L28**). El sistema catalític utilitzat ha estat el STY, en el qual s'ha estudiat l'efecte d'una variació en la temperatura i en la pressió de CO. També s'ha realitzat un experiment canviant el dissolvent per comprovar la importància d'aquest. Els resultats queden recollits a la taula 3-17.

Taula 3-17. Hidrocarboxilació de l'estirè (**S1**) amb el sistema catalític STY i (S)-(-)-BINPO (**L28**) com a lligand.

	50 °C	80 °C	100 °C
<b>15 bar CO</b>		40: 33 / <b>5</b> (97.9:2.1) / 21	
<b>60 bar CO</b>	39: 10 / <b>2</b> (100:0) / 27	41: 44 / <b>41</b> (98.7:1.3) / 26 42 <sup>1</sup> : 31 / <b>15</b> (97.8:2.2) / 30	31: 96 / <b>76</b> (69 : 31) / 20

Format: *Experiment*: Conversió del Substrat / **Conversió a àcids** (regioselectivitat com a %**A1α** : %**A1β**) / %ee **A1α**

<sup>1</sup> Experiment 42: S'ha utilitzat MEK (20 ml) com a dissolvent.

**Condicions**, variable (mmol): Pd(0.1), L(0.3), S(20), HCl(3.6), H<sub>2</sub>O(40), bar, DME= 20 ml, 24 h.

Si analitzem els resultats obtinguts, observem que la conversió del substrat està determinada per la temperatura del sistema, a major temperatura major conversió. No obstant, aquest consum del substrat no sempre porta als productes àcids desitjats, sinó

que la quimioselectivitat està afectada per la pressió de CO, ja que si comparem les reaccions 40 i 41 veiem que la conversió no varia gaire, però sí que ho fa la conversió a àcids, que augmenta notablement a l'augmentar la pressió de CO.

També podem comprovar que la regioselectivitat de la reacció baixa quan la temperatura augmenta fins a 100 °C. Probablement a aquesta temperatura es forma alguna altra espècie catalítica activa, no tant selectiva a l'hora de carbonilar el substrat, o bé disminueix (relativament) la diferència entre els intermedis alquílics lineal i ramificat. Cal remarcar que l'increment de l'excés enantiomèric observat amb l'increment de pressió de CO es perd en augmentar la temperatura de 80 °C a 100 °C.

Si ens fixem amb els excessos enantiomèrics del producte ramificat **A1 $\alpha$**  obtingut a les diferents reaccions observem que aquest es manté entre el 25% i el 30% excepte quan la temperatura del sistema augmenta a 100 °C o quan la pressió de CO baixa a 15 bar. La disminució de l'enantioselectivitat amb l'augment de temperatura és normal ja que perdem la "discriminació energètica" possible entre els diastereoisòmers que es formen al generar-se l'alquil. L'efecte observat al baixar la pressió de CO, es podria explicar a partir d'una llarga vida de l'alquil a la reacció, ja que aquest es forma però es carbonila més lentament i té temps d'arribar a un equilibri entre els diastereoisòmers. A l'experiment 42, en el que s'ha canviat el dissolvent de reacció de DME a MEK, és en el que s'obté una major enantioselectivitat, encara que la diferència no és molt significativa. No obstant, el canvi de dissolvent té una repercussió negativa notable tant per l'activitat com per la quimioselectivitat de la reacció.

### 3.2.4 Aspectes sintètics

L'àcid 2-fenilpropioníc (**A1 $\alpha$** ) obtingut a la hidrocarboxilació de l'estirè (**S1**) s'aïlla de la mescla de reacció seguint el procediment habitual per aquest tipus de reacció. Es fa una extracció del carboxilat en medi bàsic controlat (NaOH) per tal d'eliminar restes de substrat o subproductes no àcids, i posteriorment es torna a acidificar (HCl) per recuperar aquests àcids carboxílics en fase orgànica (eliminant les substàncies solubles en aigua). El rendiment d'aquest procés d'aïllament és del 92%. Si considerem la reacció 41 (conversió a àcids 41% amb un 98.7% cap a **A1 $\alpha$** ), el rendiment global de la catàlisi més l'aïllament per l'àcid (S)-(-)-2-fenilpropioníc (**A1 $\alpha$** ) seria del 37%, amb un excés enantiomèric del 26%.

La determinació de l'excés enantiomèric s'ha dut a terme per cromatografia de gasos amb columna quiral ( $\beta$ -ciclodextrines) i detector de flama iònica (figura 3-13) i la posterior caracterització mitjançant ressonància magnètica nuclear de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  (figura 3-14).

El producte aïllat està enriquit en l'enantiòmer (S) però aquest excés enantiomèric és baix i caldria separar els dos enantiòmers mitjançant alguna tècnica com HPLC amb columna quiral. Les petites quantitats que es poden tractar per HPLC faria baixar molt el rendiment sintètic.

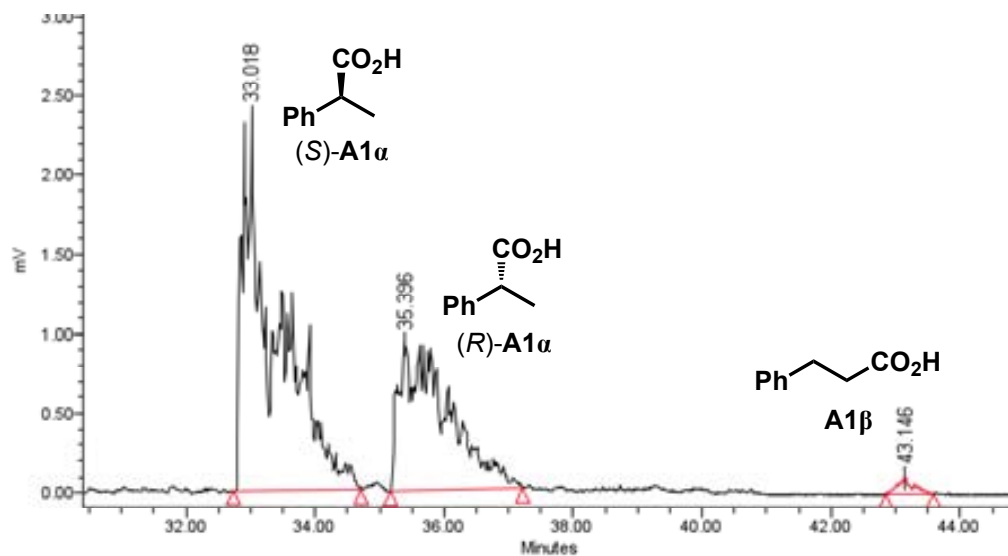


Figura 3-13. Cromatograma de la separació dels enantiòmers del l'àcid **A1α** per la reacció 41. També es mostra l'àcid lineal **A1β**, minoritari a la reacció.

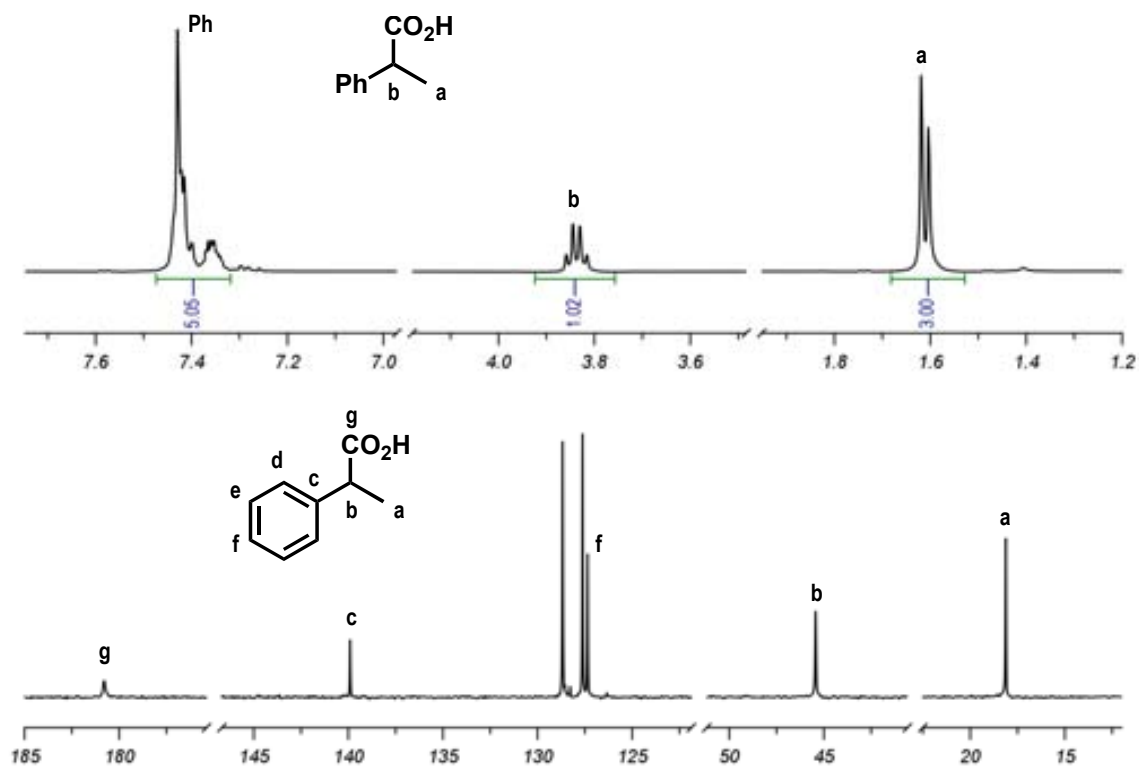


Figura 3-14. Espectres de RMN de l'àcid 2-fenilpropioníc (**A1α**).  $^1\text{H}$ -RMN a dalt i  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN a baix.

### 3.2.5 Experiments de deuteriocarboxilació de l'estirè (S1)

S'han realitzat experiments de deuteriocarboxilació de l'estirè (**S1**) per tal d'analitzar els perfils de deuteriació dels productes de reacció i obtenir informació dels intermedis.

En aquest cas, a diferència de l'anàlisi exhaustiva realitzada pel cianur d'al·lil (**S1**), s'ha determinat en la majoria dels casos només el producte majoritari de la reacció, l'àcid 2-fenilpropioníc (**A1 $\alpha$** ). Aquest producte s'ha analitzat per espectrometria de masses (tècnica SIM) per tal de quantificar de forma precisa els isotopòmers d0, d1 i d2 formats a la reacció, i per <sup>2</sup>H-RMN per tal de determinar la posició d'incorporació i quantificar-la a partir de l'ús d'acenaftè-*d*<sub>10</sub> com a patró intern d'integració. La deuteriocarboxilació s'ha dut a terme per les 4 reaccions en què s'ha utilitzat (S)-(-)-BINPO (**L28**) com a lligand i DME com a dissolvent, on variaven les condicions de pressió de CO i temperatura. En dues de les reaccions (39 i 40) on la conversió a producte àcid és molt baixa ( $\leq 5\%$ ) no s'ha pogut aïllar el producte per a realitzar els espectres de <sup>2</sup>H-RMN i en aquests casos només disposem de l'anàlisi per MS-SIM.

**Taula 3-18.** Graus de deuteriació de l'àcid **A1 $\alpha$** , producte de deuteriocarboxilació de l'estirè (**S1**) amb (S)-(-)-BINPO (**L28**), obtinguts a partir de l'espectrometria de masses (MS-SIM)

Exp.	P <sub>CO</sub>	T	C <sub>A</sub> <sup>a</sup>	Producte <sup>b</sup>	%d0	%d1	%d2	$\bar{d}$
31	60	100	76	<b>A1<math>\alpha</math></b> (69%)	38	49	13	0.75
				<b>A1<math>\beta</math></b> (31%)	33	54	13	0.80
39	60	50	2	<b>A1<math>\alpha</math></b> (100%)	14	51	35	1.20
				<b>A1<math>\beta</math></b> (0%)	-	-	-	-
				<b>S1 sobrant</b>	98	2	0	0.02
40	15	80	5	<b>A1<math>\alpha</math></b> (98%)	24	55	21	0.97
				<b>A1<math>\beta</math></b> (2%)	-	-	-	-
				<b>S1 sobrant</b>	93	7	0	0.07
41	60	80	41	<b>A1<math>\alpha</math></b> (99%)	12	58	30	1.18
				<b>A1<math>\beta</math></b> (1%)	-	-	-	-

**Condicions.** variable(mmol): Pd(0.1), S(20), L(0.3), [P]/[Pd]= 3, D<sub>2</sub>O(40), DCl(3.6), DME= 20 ml, 24 h, 80 °C.  
<sup>a</sup> Conversió a àcids de la reacció.  
<sup>b</sup> S'expressa entre parèntesi la regioselectivitat de la reacció en % de cada producte.

La taula 3-18 mostra els resultats de la quantificació dels isotopòmers per cada reacció a partir dels experiments MS-SIM. Es segueix la mateixa nomenclatura que pel cas del cianur d'al·lil, on **dn** correspon a l'isotopòmer que ha incorporat n àtoms de deuteri (sense considerar el grup CO<sub>2</sub>H). S'ha observat una incorporació màxima de dos deuteris a l'àcid **A1**. A les reaccions 39 i 40, on la conversió cap a l'àcid **A1** és molt baixa i l'aïllament del

producte no ha estat possible, s'ha analitzat també la incorporació de deuteri a l'estirè sobrant.

Si comparem les dues reaccions on s'ha analitzat la deuteració de l'estirè (**S1**) sobrant (39 i 40), s'observa que aquesta incorporació és molt baixa però no nul·la. A la reacció on aquesta incorporació és major (exp. 40) les condicions de pressió de CO i de temperatura són de 15 bar i 80 °C respectivament, i es va observar l'aparició de pal·ladi metàl·lic al vas de reactor indicant la desactivació del catalitzador. Això sembla indicar que a aquesta temperatura es forma l'alquil metàl·lic (per això hi ha una certa deuteració de l'estirè) però la pressió de CO no és prou alta per carbonilar aquest alquil. La pressió de CO tampoc és suficient per mantenir el catalitzador actiu i aquest és reduït a pal·ladi metàl·lic. Si no hi hagués aquesta desactivació, s'observaria segurament una deuteració superior de l'estirè no carbonilat. Pel que fa a la reacció 39, el grau de deuteració de l'estirè sobrant és gairebé nul. Les condicions d'aquesta reacció (60 bar i 50 °C) semblen indicar que el problema és la formació de l'alquil metàl·lic, ja que a 60 bar de pressió de CO hi ha carbonilació de l'estirè a les altres reaccions. En aquesta reacció no s'observa la precipitació de pal·ladi metàl·lic, pel que podem dir que el catalitzador es manté actiu durant la reacció però la temperatura és insuficient per la formació de l'alquil metàl·lic.

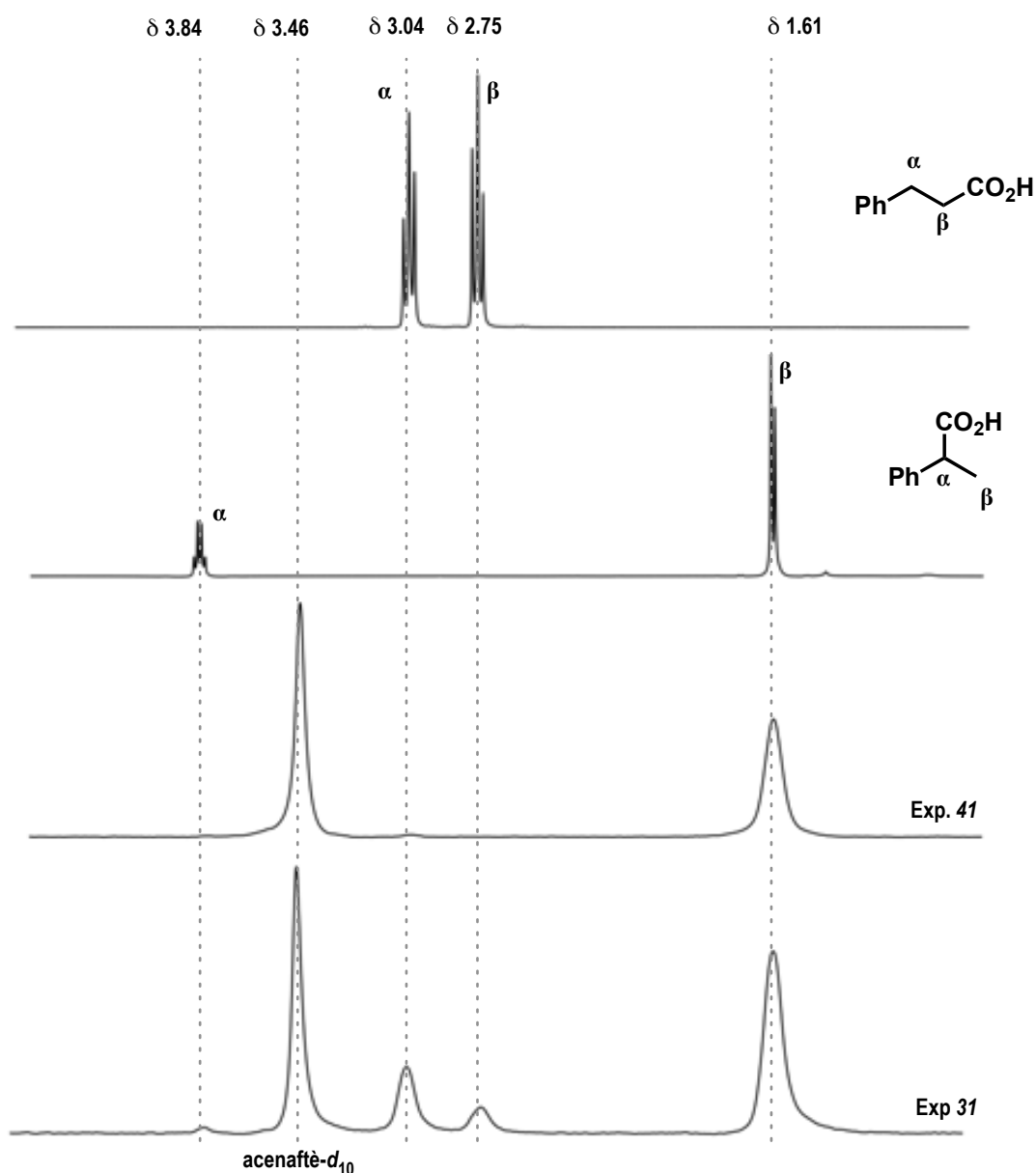
Pel que fa als graus de deuteració dels productes de la reacció (**A1**) veiem que aquests s'aproximen bastant a la unitat. No obstant, hi ha una diferència significativa entre el grau de deuteració de la reacció a 100 °C (exp. 31), que és inferior a la unitat, i la resta de reaccions a menor temperatura, que són superiors a la unitat. Tot i això, en aquest experiment s'observa igualment la formació d'isotòmers d<sub>2</sub> (encara que en menor grau).

Si afegim la informació dels experiments de <sup>2</sup>H-RMN (figura 3-15) i analitzem els graus de deuteració per posició (taula 3-12) pels dos casos que ha estat possible l'aïllament del producte (exp. 31 i 41) observem que per l'àcid ramificat **A1 $\alpha$**  la incorporació de deuteri es dona principalment al metil. Únicament quan la regioselectivitat de la reacció no és exclusiva i hi ha formació d'una quantitat no despreciable de l'àcid **A1 $\beta$** , s'observa una incorporació residual al metí de l'àcid **A1 $\alpha$** .

Pel que fa a l'àcid lineal **A1 $\beta$**  la incorporació de deuteri és superior al metilè  $\alpha$ , encara que el grau de deuteració al metilè  $\beta$  no és despreciable. Aquest fet no és estrany ja que el metilè  $\alpha$  correspon a la posició del producte de *deuteració natural* (formació únicament de l'isotòmer d<sub>1</sub> del producte de la reacció, sense que s'hagin produït processos d'eliminació  $\beta$ ).

A partir de la informació de la espectrometria MS-SIM (que indica el grau de deuteració) i dels experiments de <sup>2</sup>H-RMN (que indiquen la posició de deuteració) es pot fer una llista dels isotòmers formats a la reacció de deuterocarboxilació de l'estirè (taula

3-13) i determinar quins d'aquests són majoritaris i quins minoritaris. Pel fet que a la reacció es formen principalment isotopòmers d1, els productes majoritaris seran els de *deuteració natural*, és a a dir, A1 $\alpha$ b i A1 $\beta$ b.

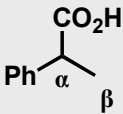
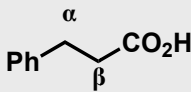


**Figura 3-15.** Espectres de  $^2\text{H}$ -RMN dels productes de les reaccions 31 i 41. Es mostren a dalt els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN tant de l'àcid ramificat **A1 $\alpha$**  com del lineal **A1 $\beta$** .

Pel que fa al producte ramificat (**A1 $\alpha$** ), l'isotopòmer d1 de deuteració natural (A1 $\alpha$ b) i l'isotopòmer d2 bideuterat al metil (A1 $\alpha$ d), seran principalment els únics formats a la reacció, ja que la deuteració al metí és gairebé nul·la, i es podrien descartar els isotopòmers A1 $\alpha$ c i A1 $\alpha$ e. També hi ha formació de producte no deuterat (A1 $\alpha$ a).

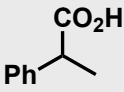
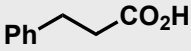
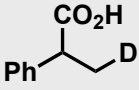
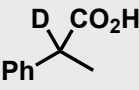
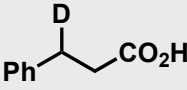
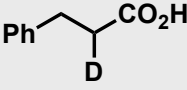
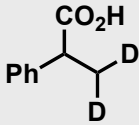
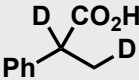
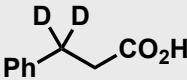
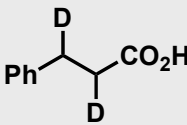
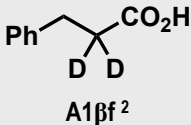


**Taula 3-12.** Graus de deuteració per posició de l'àcid **A1 $\alpha$**  i **A1 $\beta$**  obtingut a les reaccions 31 i 41 determinats a partir dels espectres de <sup>2</sup>H-RMN.

Exp				
	$\bar{d}_\alpha$	$\bar{d}_\beta$	$\bar{d}_\alpha$	$\bar{d}_\beta$
31		0.900		
41	0.040	0.963	0.702	0.265

S'assigna al pic de l'acenaftè-*d*<sub>10</sub> (patró que conté una quantitat de D coneguda) una intensitat relativa = 1.  
Per obtenir  $\bar{d}$  a cada posició es multiplica la intensitat obtinguda a la posició pels mmol de D afegits d'acenaftè-*d*<sub>10</sub> i es divideix pels mmol d'èster afegits.

**Taula 3-13.** Possibles isotopòmers dels àcids **A1**, produïdes a la reacció de deuteriocarboxilació de l'estirè (**S1**).

dn	<b>A1<math>\alpha</math></b>		<b>A1<math>\beta</math></b>	
d0	 <b>A1<math>\alpha</math>a</b>		 <b>A1<math>\beta</math>a</b>	
d1	 <b>A1<math>\alpha</math>b</b>	 <b>A1<math>\alpha</math>c</b>	 <b>A1<math>\beta</math>b</b>	 <b>A1<math>\beta</math>c</b>
d2	 <b>A1<math>\alpha</math>d</b>	 <b>A1<math>\alpha</math>e</b> <sup>1</sup>	 <b>A1<math>\beta</math>d</b>	 <b>A1<math>\beta</math>e</b>
			 <b>A1<math>\beta</math>f</b> <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> La formació d'aquest isotopòmer de l'àcid **A1 $\alpha$**  serà minoritària, i en tot cas exclusiva a l'experiment 31, ja que hem vist (taula 3-12) que la incorporació a la posició  $\alpha$  és nul·la a l'experiment 41 i molt baixa a l'experiment 31.

<sup>2</sup> Es pot descartar la formació d'aquest isotopòmer d2 de l'àcid **A1 $\beta$** , ja que la incorporació a aquesta posició és baixa i s'haurien de produir dues eliminacions  $\beta$  per la seva formació.

L'anàlisi del producte minoritari de la reacció (**A1 $\beta$** ) no és tan trivial, ja que la incorporació dels deuteris es dona a les dues posicions. Pel que fa als isotopòmers d1, a

part del de deuteració natural ( $A1\beta b$ ), no podem descartar *a priori* l'isotopòmer  $A1\beta c$ . Pel que fa als isotopòmers  $d_2$ , sembla raonable descartar la formació de l'isotopòmer  $A1\beta f$  ja que la deuteració a la posició  $\beta$  és baixa i, com ja es veurà a l'apartat següent, caldrien dues eliminacions  $\beta$  per a la seva formació, bastant improbable tractant-se del producte minoritari. Així doncs, els dos isotopòmers  $d_2$  formats són els  $A1\beta d$  i  $A1\beta e$ . Igualment, per aquest producte també hi ha formació de producte no deuterat ( $A1\beta a$ ).

### 3.2.6 Proposta mecanística

Igual que en el cas del cianur d'al·lil (**S2**), els resultats obtinguts a la hidrocarboxilació i deuteriocarboxilació de l'estirè (**S1**) es poden explicar a partir de l'esquema general del *mecanisme hidrídic*.

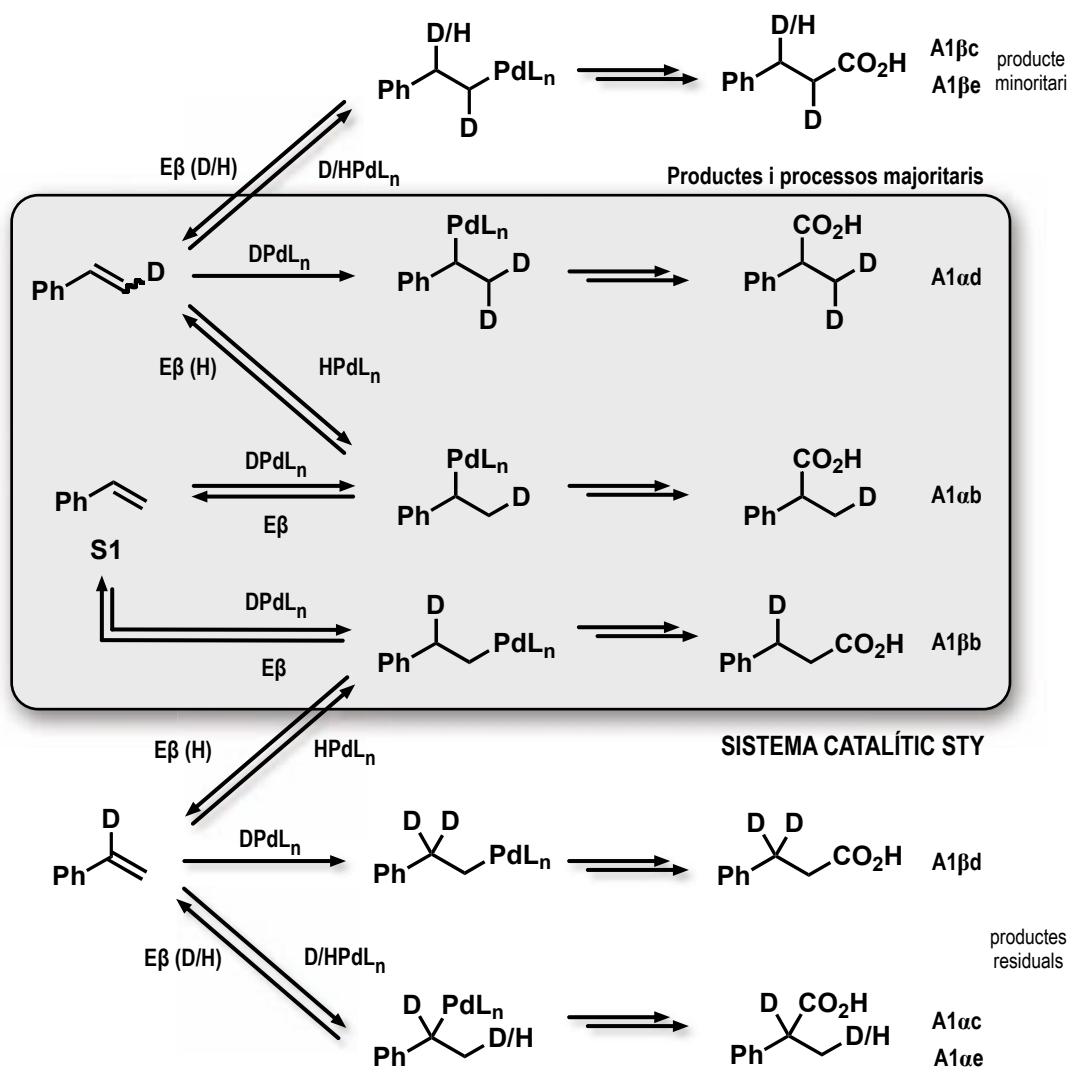
Com ja hem vist i comentat a l'apartat anterior, la presència d'isotopòmers  $d_0$  i  $d_2$  i no només de producte de *deuteració natural*, indiquen que durant el cicle catalític es donen processos d'eliminació  $\beta$ . Un cop l'estirè s'ha coordinat al pal·ladi i ha format l'alquil metàl·lic a partir del deuterur de pal·ladi, aquest alquil es pot carbonilar o bé pot donar-se una eliminació  $\beta$ . Aquesta eliminació  $\beta$  implica l'alliberament al medi de reacció d'estirè (**S1**) monodeuterat i d'un hidrur de pal·ladi, que poden tornar a entrar al cicle catalític. A partir de l'estirè monodeuterat es poden obtenir productes  $d_2$  si es coordina a un deuterur de pal·ladi del medi. A partir de l'hidrur de pal·ladi es poden obtenir productes  $d_0$  si es coordinen a estirè no deuterat (majoritari) o bé es poden formar productes  $d_1$  amb deuteració a posicions *no naturals* (productes minoritaris).

A l'esquema 3-16 es mostren tots els possibles processos que es poden donar a la reacció d'hydrocarboxilació de l'estirè (**S1**), detectats a partir de l'anàlisi dels productes als experiments de deuteriocarboxilació.

La inserció de l'estirè a un deuterur de pal·ladi pot donar lloc a la formació de l'alquil lineal o ramificat, que es pot carbonilar donant lloc a la formació dels productes corresponents com als isotopòmers de deuteració natural, que seran productes majoritaris a la reacció. En aquest cas, la reacció és regioselectiva cap a l'àcid ramificat **A1 $\alpha$** , per tant l'isotopòmer  $A1\alpha b$  serà el majoritari en el sistema catalític STY. A part d'aquest producte majoritari, es poden destacar un parell més de processos majoritaris al sistema catalític segons la reacció:

- En cas que el sistema catalític sigui molt regioselectiu (exp. 41) i només hi hagi formació de l'àcid ramificat (**A1 $\alpha$** ), es poden descartar molts dels processos de l'esquema, incloent un possible procés majoritari que portaria a la formació de l'àcid lineal ( $A1\beta b$ ). No obstant, aquest àcid ramificat pot ser  $d_1$  o  $d_2$ , ja que a l'anàlisi MS-SIM s'observa fins a un 30% de producte  $d_2$ . Al no detectar deuteració a la posició  $\alpha$ ,

la única possibilitat és la formació de l'isotopòmer A1 $\alpha$ d, que també s'ha marcat com a procés majoritari del sistema. Per la formació d'aquest isotopòmer cal que hi hagi eliminació  $\beta$  de l'alquil ramificat, i l'estirè d1 eliminat ha de tornar a formar el mateix alquil amb un altre deuterur de pal·ladi i produir-se la carbonilació. L'alta regioselectivitat de la reacció malgrat que hi ha moderada eliminació  $\beta$  al sistema catalític indica que el procés d'inserció de l'estirè al pal·ladi a aquest sistema (amb les condicions de l'experiment 41) és molt selectiu cap a l'alquil ramificat.



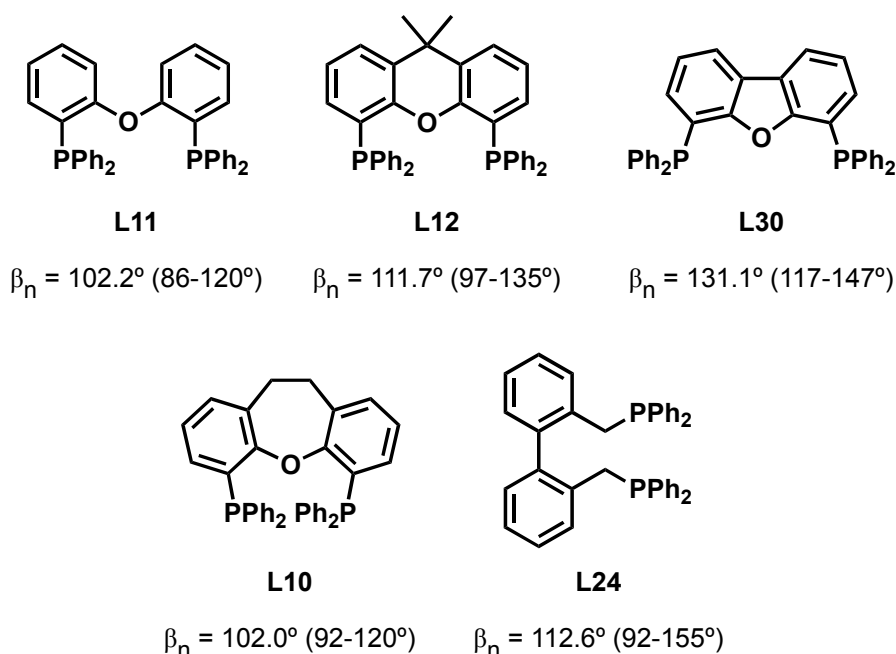
**Esquema 3-16.** Processos, intermedis alquílics i productes de la deuteriocarboxilació de l'estirè (S1) amb el sistema catalític STY i el lligand L28.

- En cas que el sistema catalític no sigui tan regioselectiu (exp. 31) apareix l'altre procés important al sistema catalític: la formació de l'alquil lineal i la seva posterior carbonilació, que també s'ha inclòs al requadre de processos majoritaris del sistema. En aquest cas doncs, tant l'alquil lineal com el ramificat poden donar eliminació  $\beta$  i retornar al medi estirè monodeuterat en les dues posicions possibles. Tot i formar-se aquest alquil lineal, l'alquil ramificat segueix essent el majoritari del sistema, per tant

l'estirè monodeuterat "majoritari" serà el que prové d'aquest alquil i que pot evolucionar cap a l'isotòpomer d<sub>2</sub> del producte ramificat (A1 $\alpha$ d) o bé cap a productes minoritaris de la reacció (A1 $\beta$ c i A1 $\beta$ e). L'estirè monodeuterat provinent de l'alquil lineal, al formar-se en menys mesura portarà a productes residuals en el sistema catalític (A1 $\alpha$ c, A1 $\alpha$ e i A1 $\beta$ d), fet que queda corroborat pel baix grau de deuteració de l'àcid **A1 $\alpha$**  a la posició  $\alpha$ .

### 3.3 Síntesi i caracterització de lligands: Fosfines benzíliques

El control de l'estereoquímica dels lligands s'ha revelat com a determinant en les seves aplicacions catalítiques, conjuntament amb les seves característiques electròniques. Piet W. N. M. van Leeuwen i col·laboradors<sup>92</sup> han desenvolupat i estudiat una sèrie de difosfines aríliques amb esquelet aromàtic heterocíclic de rigidesa elevada amb l'objectiu de fixar l'angle quelat. Aquests lligands, utilitzats en reaccions catalítiques homogènies, estableixen únicament certes geometries de les espècies metàl·liques intermèdies, resultant en un augment de la selectivitat de la reacció. Per altra banda, Casey i col·laboradors<sup>93</sup> han obtingut bons resultats en reaccions de carbonilació catalítica amb Rh utilitzant lligands més flexibles, amb rangs d'angles quelats possibles molt amplis, com la difosfina benzílica bisbi (**L24**).



**Figura 3-17.** Difosfines amb els respectius angles naturals quelats ( $\beta_n$ ) i el rang d'angles accessibles, segons la referència 32b, excepte **L10** de la referència 32c.

Si es comparen algunes de les difosfines amb esquelet aromàtic heterocíclic (figura 3-17) tenint en compte l'angle quelat natural determinat per aquests lligands, s'observa que la DPEphos (**L11**) i la homoxantphos (**L10**) són les que presenten l'angle quelat més petit. La DPEphos (**L11**) presenta una flexibilitat major que la resta, ja que el seu esquelet no és tan rígid al no estar fixat per la part posterior, contràriament al que passa amb la

<sup>92</sup> (a) Birkholz, M.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099. (b) Dierkes, P.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519. (c) Freixa, Z.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Dalton Trans.* **2003**, 1890. (d) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081. (e) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1443.

<sup>93</sup> Casey, C. P.; Whiteker, G. T.; Melville, M. G.; Petrovich, L. M.; Gavney, J. A., Jr.; Powell, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5535.

Xantphos (**L12**), la DBFphos (**L30**) o l'homoxantphos (**L10**), que presenten una disposició espacial més plana de l'esquelet. El lligand **L30** és el més rígid i el que presenta uns angles majors, sense possibilitat d'assolir angles quelats baixos, mentre que **L10** al tenir un pont de dos carbonis, té una flexibilitat una mica major i l'angle quelat menor.

Si comparem aquests lligands amb el lligand BISBI (**L24**), que és una fosfina benzílica amb esquelet bifenil i no diarilèter, veiem que l'angle quelat natural és força elevat, comparable al del lligand **L12**, molt més rígid, però amb una capacitat de modulació molt més elevada. Els metilens aporten una flexibilitat addicional al lligand independentment de l'esquelet, fet que es pot comprovar amb models.

En aquest treball es realitzen dues propostes. La primera es basa en l'augment controlat de la rigidesa de la DPEphos (**L11**), la difosfina amb esquelet aromàtic heterocíclic més flexible de la sèrie. Aquest lligand ha donat resultats satisfactoris a la reacció d'hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (apartat 3.1.4) i el seu esquelet, el difenilèter, és comercial i econòmic. Les modificacions consistiran en l'incorporació de substituents a les dues posicions lliures de l'esquelet en *orto* a l'oxigen. La segona proposta avarca la preparació i avaluació de noves difosfines amb característiques mixtes: l'esquelet aromàtic heterocíclic dels lligands DPEphos (**L11**), Xantphos (**L12**) o DBFphos (**L30**) amb la incorporació d'un metilè entre l'esquelet i el grup difenilfosfina. Els lligands resultants seran difosfines benzíliques amb esquelet aromàtic heterocíclic.

### 3.3.1 Modificació de la flexibilitat de l'esquelet al lligand DPEphos (**L11**)

Per tal de controlar la rigidesa i l'angle quelat del lligand DPEphos (**L11**) s'han considerat dues possibles estratègies, totes dues afegint substituents en les posicions *orto* lliures del difenilèter. L'objectiu de l'addició d'aquests substituents al lligand **L11** és aportar impediments en les possibles orientacions de l'esquelet, sense arribar al bloqueig que presenten els lligands **L12** i **L30**, completament fixats a la part externa de l'esquelet.

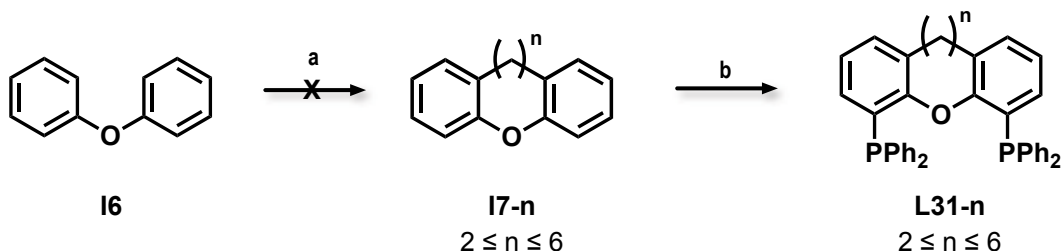
#### 3.3.1.1 Prova de l'addició d'una cadena alifàtica ( $2 \leq n \leq 6$ ) entre els carbonis *orto* respecte a l'oxigen de la DPEphos (**L11**)

La primera de les estratègies es basa en afegir una cadena alifàtica entre els dos anells del difenilèter. Aquesta cadena contindria entre 2 i 6 carbonis, per tal d'ampliar l'efecte sobre l'angle i la flexibilitat que s'observa pel lligand homoxantphos (**L10**), que seria el cas del pont de dos carbonis.<sup>94</sup> Cal destacar que a la bibliografia no es troben difenilèters amb ponts superiors a dos carbonis, així que es tracta d'un objectiu sintètic no trivial.

---

<sup>94</sup> van der Veen, L. A.; Keeven, P. K.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2105.

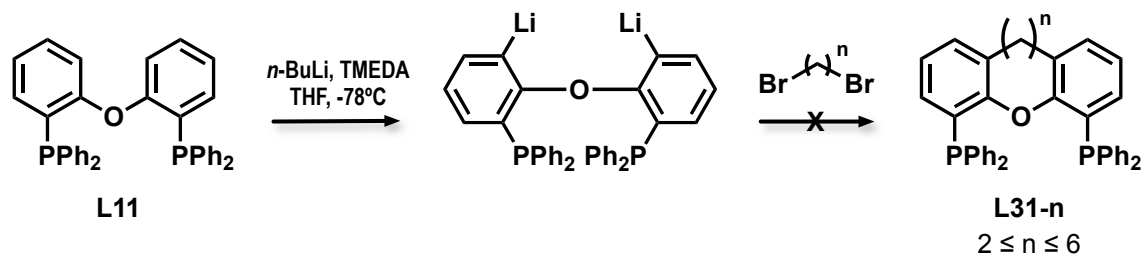
La síntesi plantejada per aquests productes (esquema 3-18) es basa en la dilitiació en *orto* del difenilèter (**I6**), un procés que sintèticament funciona correctament,<sup>52</sup> seguida d'un doble atac nucleofílic del dilitiat sobre un *dibromo* alifàtic lineal terminal, de forma que, per proximitat, es tanqui el cicle. El següent pas per obtenir els lligands corresponents consistiria en una segona dilitiació del diarilèter (equivalent als de la síntesi de les fosfines **L30** i **L10**, que serien els casos  $n = 0$  i  $n = 2$ ) amb el posterior atac nucleofílic del dilitiat sobre la clorodifenilfosfina.



a) *n*-BuLi, TMEDA, èter, de 0 °C a t.a. 16 h amb posterior addició del *dibromo*, o sobre el *dibromo*, a diferents temperatures b) i. *sec*-BuLi, TMEDA, èter, de -78 °C a t.a. 20 h; ii. ClPPh<sub>2</sub>, de -78 °C a t.a. 24 h.

**Esquema 3-18.** Plantejament de la síntesi per als lligands derivats de **L11**, per tal de modelar la rigidesa afegint una cadena alifàtica entre els dos fenils de **I6**.

Aquesta síntesi no ha donat els resultats esperats ja que el primer pas, la reacció entre el dilitiat del difenilèter i el *dibromo*, no es produeix, recuperant el difenilèter inicial després dels rentats aquosos. S'ha provat la reacció a diferents temperatures i variant l'ordre en que s'addicionen els reactius (l'addició del *dibromo* sobre el litiat i a l'inrevés) sense percebre cap diferència. També s'ha provat de fer la reacció en "sentit invers" (esquema 3-19), a partir de la litiació de la fosfina DPEphos (**L11**) seguida de la incorporació del pont sobre la fosfina, però tampoc ha donat els resultats esperats.



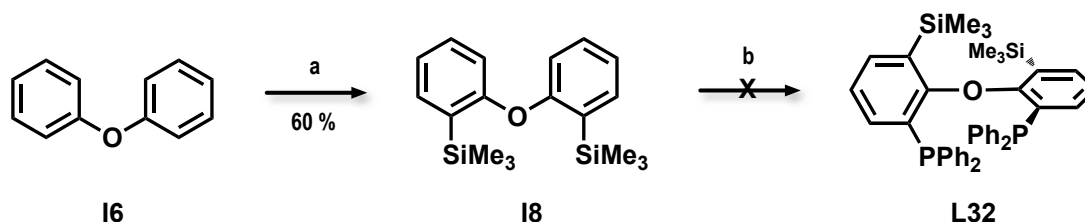
**Esquema 3-19.** Alternativa sintètica per l'addició d'una cadena alifàtica entre els dos fenils de **L11**.

### 3.3.1.2 Prova de l'addició de grups trimetilsilil als carbonis *orto* respecte a l'oxigen de la DPEphos (**L11**)

La següent estratègia pel control de la rigidesa de la DPEphos (**L11**) es basa en afegir un grup voluminós als carbonis lliures en *orto* respecte l'oxigen de l'esquelet difenilèter per tal de privar la rotació relativa dels fenils sobre l'eix de l'oxigen i així disminuir la

flexibilitat. El grup d'elecció ha estat el trimetilsilil ja que (1) el reactiu clorotrimetilsilà és comercial i econòmic, i (2) és un grup força inert i no modificarà les característiques electròniques del difenilèter significativament.

Per tal d'afegir els grups trimetilsilil al lligand **L11**, la síntesi planejada (esquema 3-20) es basa en una ortometal·lació del difenilèter (**I6**), utilitzant *n*-BuLi com a reactiu de litiació, seguida d'un atac nucleofílic del dilitiat format sobre el clorotrimetilsilà per obtenir el difenilèter ortosubstituït amb grups trimetilsilil (**I8**).



a) i. *n*-BuLi, TMEDA, èter, de 0 °C a t.a. 16 h. ii. ClSiMe<sub>3</sub> b) i. Prova litiació amb diferents reactius (*n*-BuLi, *sec*-BuLi, *t*BuLi) i diferents dissolvents i condicions.; ii. ClPPh<sub>2</sub>.

**Esquema 3-20.** Plantejament sintètic pel lligand **L32**, modificació del lligand **L11** per l'addició de grups trimetilsilil a les posicions *orto* lliures.

Cap dels intents de litiació i substitució del diarilèter **I8** ha portat al producte desitjat **L32**, malgrat que s'han assajat diverses condicions per la reacció (taula 3-14). El problema es troba a l'etapa de litiació de **I8**, ja que les proves d'hidròlisi del litiat amb D<sub>2</sub>O no han mostrat incorporació de deuteri al diarilèter **I8**. També s'ha provat la litiació directa del lligand **L11** per una posterior incorporació del grup trimetilsilil però tampoc s'ha obtingut el producte desitjat.

**Taula 3-14.** Condicions de les diferents litiacions per a la síntesi del lligand **L32**

Reactiu	Reactius litiació	Dissolvent	Electròfil	Productes reacció
<b>I8</b>	<i>n</i> -BuLi / TMEDA	èter	ClPPh <sub>2</sub>	recuperació <b>I8</b> + HP(O)Ph <sub>2</sub>
<b>I8</b>	<i>n</i> -BuLi / TMEDA	hexà	ClPPh <sub>2</sub>	recuperació <b>I8</b> + HP(O)Ph <sub>2</sub>
<b>I8</b>	<i>n</i> -BuLi	THF	ClPPh <sub>2</sub>	recuperació <b>I8</b> + HP(O)Ph <sub>2</sub>
<b>I8</b>	<i>sec</i> -BuLi / TMEDA	èter	ClPPh <sub>2</sub>	recuperació <b>I8</b> + productes d'acoblament P-P
<b>I8</b>	<i>t</i> BuLi / TMEDA	èter	ClPPh <sub>2</sub>	recuperació <b>I8</b> + HP(O)Ph <sub>2</sub> + productes d'acoblament P-P
<b>I8</b>	<i>t</i> BuLi	THF	ClPPh <sub>2</sub>	recuperació <b>I8</b> + HP(O)Ph <sub>2</sub> + productes d'acoblament P-P
<b>L11</b>	<i>n</i> -BuLi / TMEDA	èter	ClSiMe <sub>3</sub>	recuperació <b>L11</b>
<b>L11</b>	<i>sec</i> -BuLi / TMEDA	èter	ClSiMe <sub>3</sub>	recuperació <b>L11</b> + subproductes no identificats



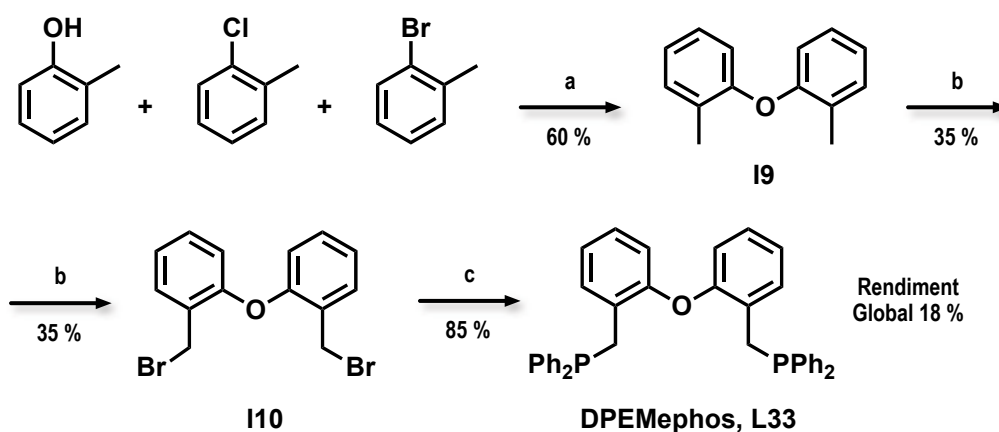
En qualsevol d'aquests casos tenim problemes d'impediment estèric o bé de desactivació de les posicions orto un cop s'afegeixen els primers substituents.

### 3.3.2 Modificació dels lligands L11, L12 i L30 a partir de la incorporació d'un metilè entre l'àtom de fòsfor i l'esquelet diarilèter.

La segona proposta sobre la modificació de les fosfines **L11**, **L12** i **L30** es basa en la incorporació d'un metilè entre l'àtom de fòsfor i l'esquelet diarilèter, convertint així la fosfina en benzílica pel que fa a aquest substituent del fòsfor. D'aquesta forma s'aportarà una flexibilitat addicional al lligand pel que fa a l'angle quelat, restant importància a l'esquelet respecte a l'orientació dels àtoms de fòsfor, d'una forma semblant al lligand BISBI (**L24**).

#### 3.3.2.1 Síntesi de les difosfines benzíliques DPEMephos (**L33**), XantMephos (**L34**) i DBFMephos (**L35**)

Per la síntesi d'aquestes difosfines s'ha variat la ruta sintètica patentada per *Kuraray Co. Ltd.*<sup>95</sup> En aquesta patent arriben al producte dibromat (**I10**) a partir d'un acoblament d'Ullmann per arribar al difenilèter *orto* metilat (**I9**) i una posterior bromació dels metils amb *N*-bromosuccinimida (esquema 3-21). Aleshores, proposen dos mètodes per arribar al producte final basats en un atac nucleofílic del difenilfosfur de liti o de sodi sobre l'intermedi **I10**.



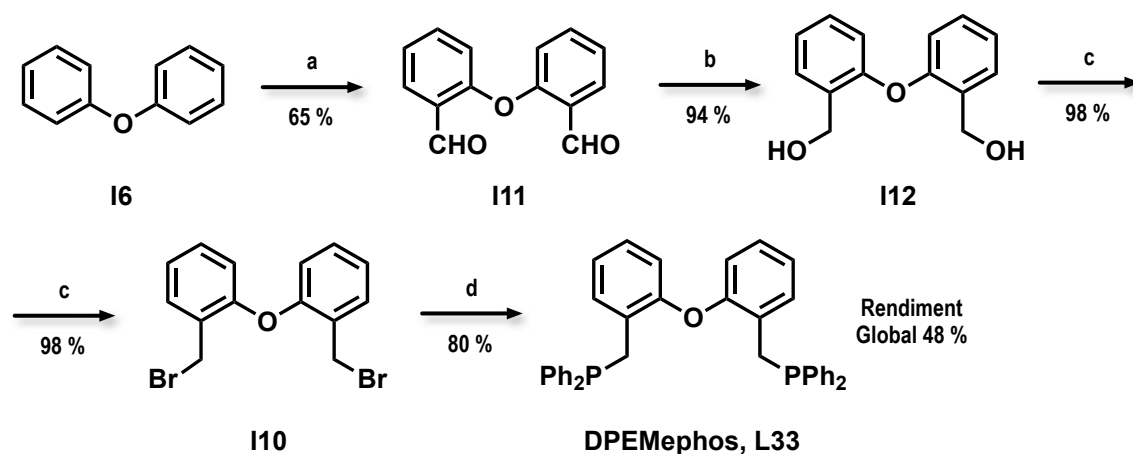
a) [Cu], KOH, *Dean-Stark* 150-190 °C, 10 h; b) NBS, peròxid de benzoïl, CCl<sub>4</sub>, 70 °C, 2 h. c) LiPPh<sub>2</sub>, THF, de -78 °C a t.a. 3 h.

Esquema 3-21. Síntesi de la DPEMephos (**L33**) de *Kuraray Co. Ltd.*

La nostra proposta sintètica (esquema 3-22) evita l'acoblament de tipus Ullmann de l'anterior síntesi, ja que es parteix directament del l'esquelet desitjat, el difenilèter (**I6**) en

<sup>95</sup> Tsuji, T. PCT Patent, **2003**, WO2003/080632.

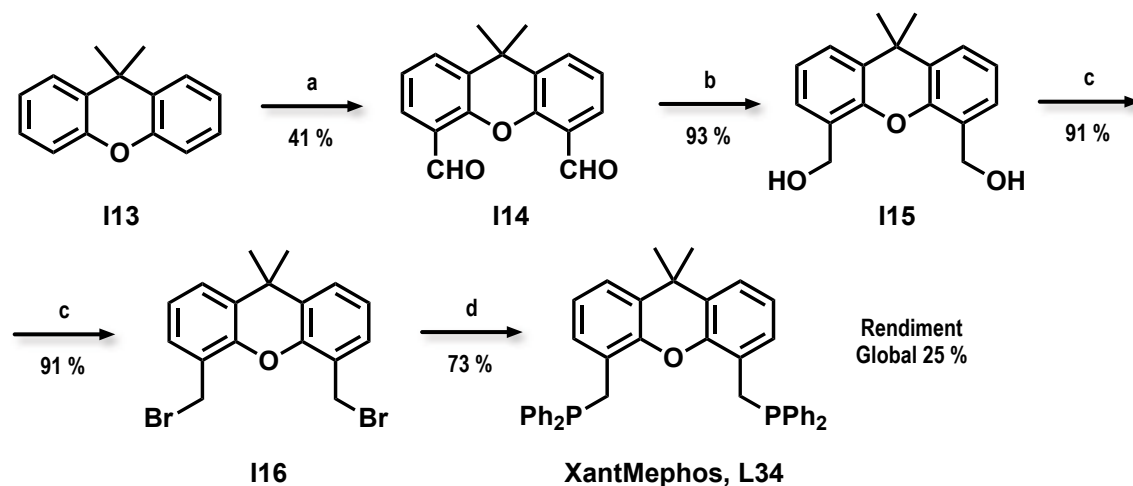
aquest cas. La litiació de les posicions *orto* és un mètode més general que permetrà la síntesi de fosfines benzíliques amb diferents esquelets diarilèter.



**a)** i. *n*-BuLi, TMEDA, èter, de 0 °C a t.a. 16 h; ii. DMF, de -78 °C a t.a. 15 h. **b)** i. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 24 h; ii. NaOH<sub>(aq)</sub>. **c)** i. PBr<sub>3</sub>, Toluè, 10 h; ii. NaOH<sub>(aq)</sub>. **d)** KPPH<sub>2</sub>, THF, de -78 °C a t.a. 5 h.

**Esquema 3-22.** Síntesi de la DPEMephos (L33).

Els tres esquelets diarilèter que s'han seleccionat per aplicar aquesta ruta sintètica han estat el difenilèter (**I6**), el 9,9-dimetil-9*H*-xantè (**I13**) i el dibenzofurà (**I17**). Els tres èters són productes comercials i econòmics, dels quals se'n pot disposar en quantitat. No obstant, pel que fa l'esquelet xantènic, que es tracta del més car, es pot preparar a partir de la reacció entre la 9*H*-9-xantenona i el trimetilalumini tal com es descriu a la literatura<sup>96</sup>. A partir d'aquests èters diarílics s'han preparat i aïllat els lligands DPEMephos (**L33**, esquema 3-22), XantMephos (**L34**, esquema 3-23) i DBFMephos (**L35**, esquema 3-24).

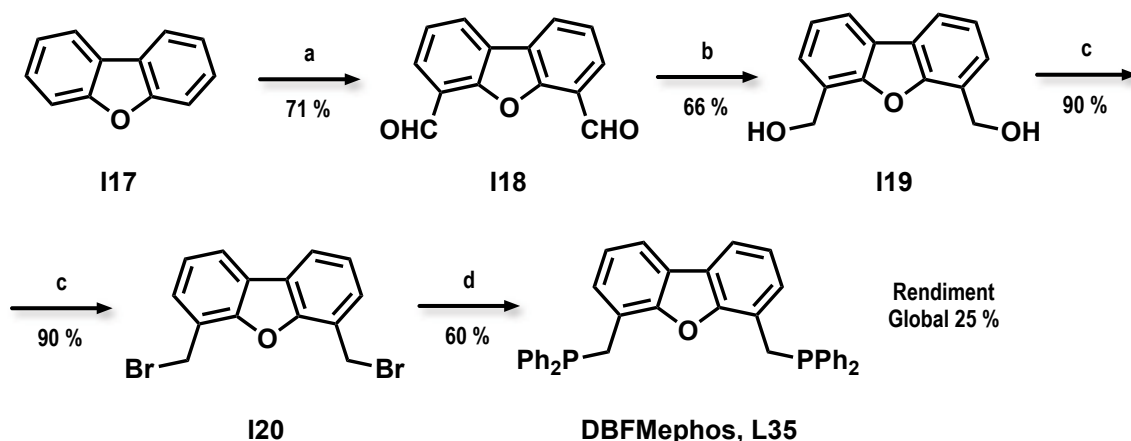


**a)** i. *n*-BuLi, THF, de -78 °C a t.a. 16 h; ii. DMF, de -78 °C a t.a. 16 h. **b)** i. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 24 h; ii. NaOH<sub>(aq)</sub>. **c)** i. PBr<sub>3</sub>, Toluè, 10 h; ii. NaOH<sub>(aq)</sub>. **d)** KPPH<sub>2</sub>, THF, de -78 °C a t.a. 5 h.

**Esquema 3-23.** Síntesi de la XantMephos (L34).

<sup>96</sup> Clayden, J.; Lund, A.; Vallverdu, L.; Helliwell, M. *Nature* **2004**, *431*, 966.

El procediment en tots els casos comença amb la litiació en *orto* de l'esquelet amb *n*-BuLi, seguit d'un atac electrofílic de la DMF, que finalment, després de la hidròlisi, donarà lloc al dialdehid corresponent (**I11**, **I14** i **I18**). En el cas del dibenzofurà (**I17**), el rendiment de la desprotonació augmenta considerablement (de 30% a 71%) a l'utilitzar una base més forta com el *sec*-BuLi. El següent pas és la reducció d'aquests grups aldehyd a alcohol amb NaBH<sub>4</sub> i una posterior bromació dels alcohols benzílics resultants (**I12**, **I15** i **I19**) amb PBr<sub>3</sub> per obtenir els productes dibromats (**I10**, **I16** i **I20**). Finalment, el darrer pas es tracta d'un atac nucleofílic del difenilfosfur de potassi als metilens, amb el bromur com a grup sortint per obtenir el lligand corresponent.



**a)** i. *sec*-BuLi, TMEDA, èter, de -78 °C a t.a. 20 h; ii. DMF, de -78 °C a t.a. 24 h. **b)** i. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 24 h; ii. NaOH<sub>(aq)</sub>. **c)** i. PBr<sub>3</sub>, Toluè, 24 h; ii. NaOH<sub>(aq)</sub>. **d)** KPh<sub>2</sub>, THF, de -78 °C a t.a. 5 h.

**Esquema 3-24.** Síntesi de la DBFMephos (**L35**).

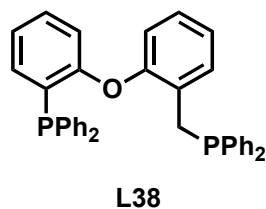
Malgrat que molts d'aquests intermedis són productes força simples, no existeix gaire bibliografia al respecte (taula 3-15) i per això s'han caracteritzat tots ells per ressonància magnètica nuclear i per espectrometria de masses d'alta resolució, igual que els productes finals.

**Taula 3-15.** Nombre de referències per producte a la base de dades del SciFinder el 13/10/2009

Esquelet	dialdehyd	dialcohol	dibromo	fosfina
DPE	16	8	20	1 <sup>95</sup>
XANTÈ	7	0	0	0
DBF	18	3	5	0

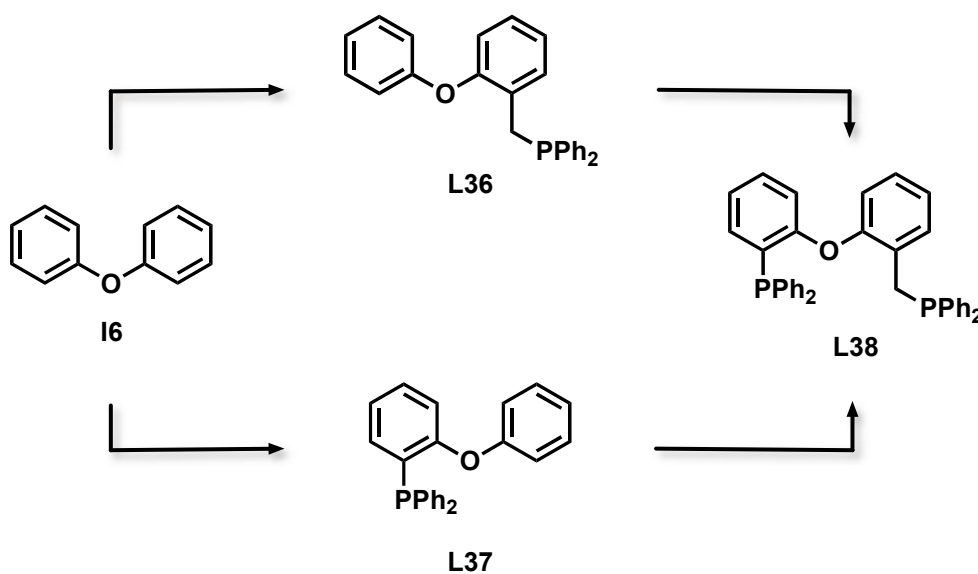
### 3.3.2.2 Proposta de síntesi d'una difosfina benzílica asimètrica d'esquelet DPE.

Per tal de sintetitzar un lligand amb una flexibilitat entre la de les difosfines benzíliques com la DPEMephos (**L33**) i la de les difosfines aríliques com la DPEphos (**L11**) s'ha pensat en una difosfina amb dos tipus de fòsfor, un fòsfor benzílic i un fòsfor arílic (figura 3-25).



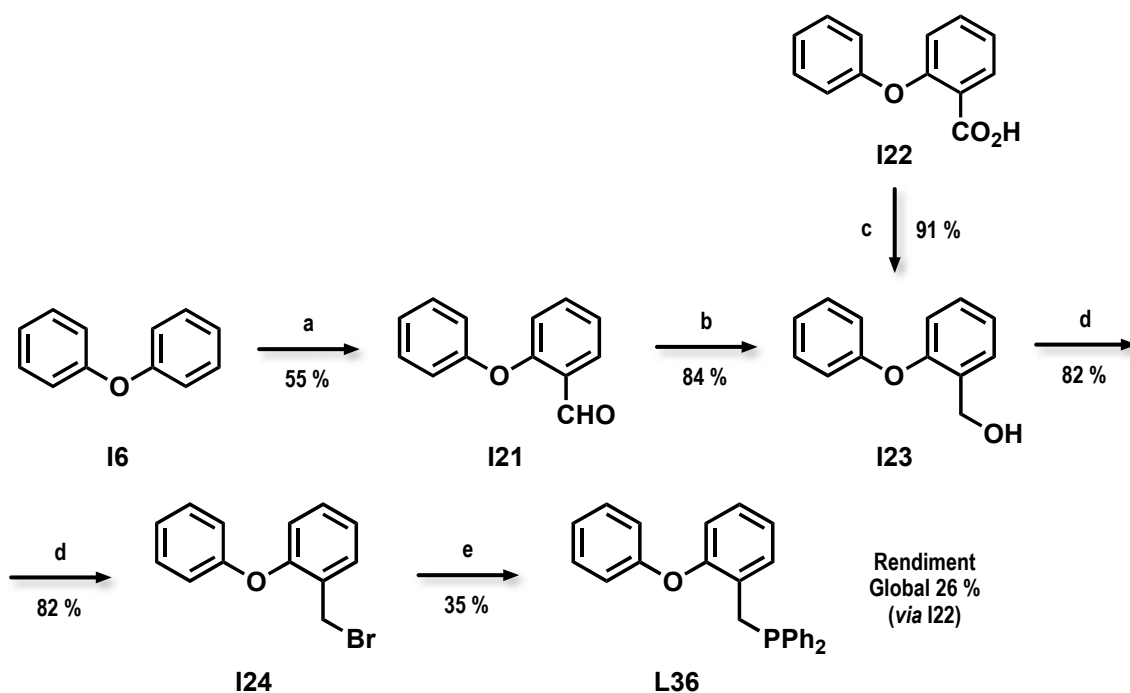
**Figura 3-25.** Difosfina amb flexibilitat entre la DPEphos (**L11**) i la DPEMephos (**L33**).

Per tal de sintetitzar la fosfina **L38** s'han provat les dues vies possibles considerant l'ordre a l'hora d'afegir els grups  $\text{-PPh}_2$  (esquema 3-26).



**Esquema 3-26.** Dues alternatives, segons l'ordre d'addició dels grups  $\text{-PPh}_2$ , per sintetitzar el lligand **L38**.

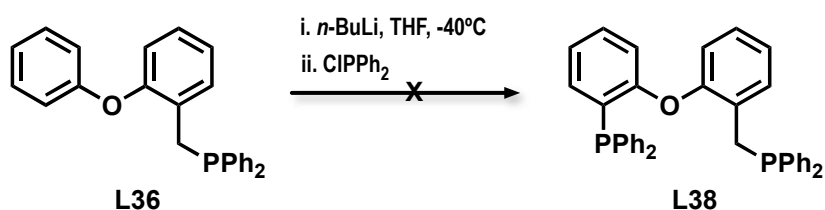
S'ha sintetitzat primer la monofosfina benzílica (**L36**) seguint una via sintètica (esquema 3-27) anàloga a la seguida per les difosfines benzíliques però utilitzant únicament un equivalent de  $n\text{-BuLi}$  a la litiació del DPE (**16**). Es pot augmentar el rendiment global i reduir la síntesi en un pas si es parteix de l'àcid **122**, producte comercial i econòmic, per tal de sintetitzar l'alcohol benzílic **123** per reducció del grup àcid amb  $\text{LiAlH}_4$ . La monofosfina **L36**, a diferència de les difosfines, es recristalitza en etanol i no en metanol per qüestions de solubilitat.



a) i. *n*-BuLi, TMEDA, èter, de 0 °C a t.a. 16 h; ii. DMF, de -78 °C a t.a. 15 h. b) i. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 24 h; ii. NaOH<sub>(aq)</sub>. c) i. LiAlH<sub>4</sub>, THF, addició a 0 °C, reflux 4 h. ii. NaOH<sub>(aq)</sub>, t.a. 2 h. d) i. PBr<sub>3</sub>, Toluè, 10 h; ii. NaOH<sub>(aq)</sub>. e) KPPH<sub>2</sub>, THF, de -78 °C a t.a. 5 h.

Esquema 3-27. Síntesi de la monofosfina benzílica L36.

Per tal d'obtenir la difosfina asimètrica L38 cal afegir a la monofosfina L36 el segon grup -PPh<sub>2</sub>. S'ha provat a partir d'una litiació sobre L36 per tal de fer reaccionar el litiat generat amb ClPPh<sub>2</sub> (esquema 3-28) però no s'ha obtingut el producte esperat, sinó molts subproductes no identificats amb senyals a la zona d'òxids de fòsfor de l'espectre <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN, i senyals molt poc intensos a la zona esperada pel lligand L38 (figura 3-29).



Esquema 3-28. Prova de síntesi del lligand L38 per litiació directa del lligand L36.

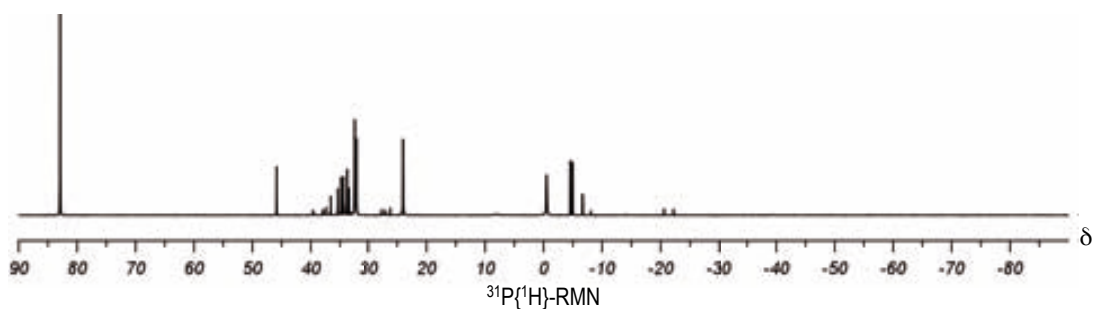
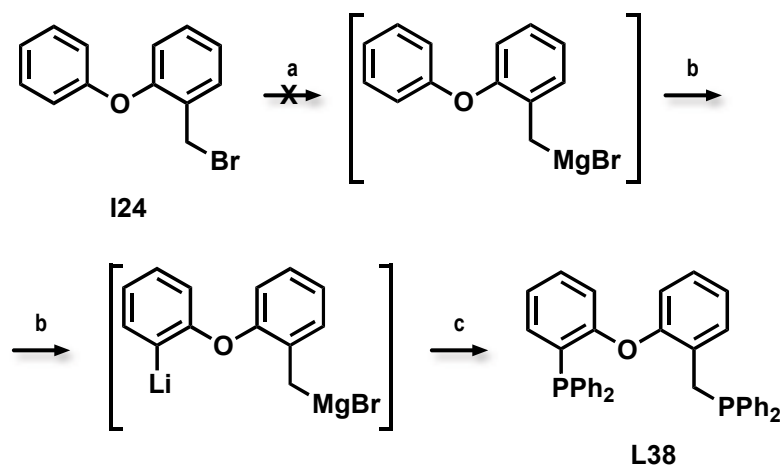


Figura 3-29. Espectre <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN del producte cru a la síntesi del lligand L38 per litiació de L36.

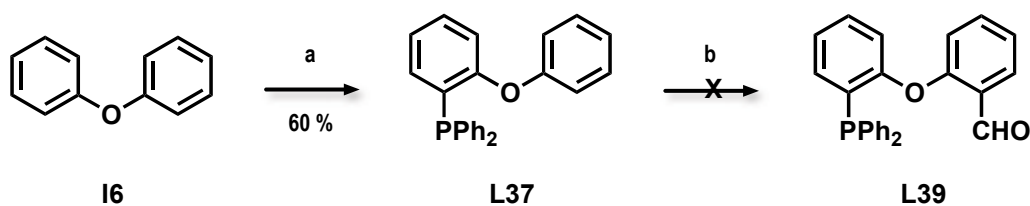
Veient que la litiació sobre la fosfina benzílica sembla incompatible (es generen múltiples subproductes) s'ha provat d'addicionar els dos grups  $-PPh_2$  alhora, a partir del bromur **I24**. En un primer pas es prepara el magnesià corresponent i es lita la posició *orto* lliure de l'esquelet DPE sobre aquest magnesià (esquema 3-30), per evitar d'aquesta forma la litiació directa sobre una fosfina benzílica. Aquesta via per l'obtenció del lligand **L38** tampoc ha donat els resultats esperats, i s'ha recuperat òxid de difenilfosfina com a producte majoritari de la reacció.



a) Mg, èter, reflux 10 h. b) *n*-BuLi, 0 °C, 24 h. c) ClPPh<sub>2</sub>.

**Esquema 3-30.** Prova de síntesi del lligand **L38** per litiació del magnesià generat a partir del bromur **I24**.

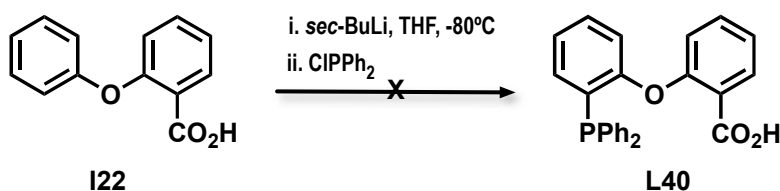
La darrera prova per la síntesi d'aquesta difosfina **L38** es basa en l'addició dels grups  $-PPh_2$  en ordre invers, és a dir, primer el que es troba en posició arílica seguida del que es troba en posició benzílica. Aquesta via sintètica presenta l'inconvenient que el grup  $-PPh_2$  ha d'aguantar tots els passos sintètics necessaris per l'addició del grup benzílic. El primer pas de la síntesi correspon a la monolitiació en *orto* del DPE (**I6**) seguit d'una posterior reacció del litiat amb ClPPh<sub>2</sub> generant la monofosfina **L37** (esquema 3-31). El següent pas comporta la litiació d'aquesta monofosfina per tal d'afegir el grup aldehyd a la posició *orto* lliure de l'esquelet DPE. Aquesta litiació no es produeix correctament i no s'obté l'aldehyd corresponent sinó que es recupera el producte de partida parcialment oxidat.



a) i. *n*-BuLi, TMEDA, èter, de 0 °C a t.a. 16 h; ii. ClPPh<sub>2</sub>, de -78 °C a t.a., 24 h. b) i. *n*-BuLi, TMEDA, èter, de 0 °C a t.a. 16 h; ii. DMF, de -78°C a t.a., 15 h.

**Esquema 3-31.** Prova de litiació de la monofosfina **L37** per la formació de l'aldehyd **L39**.

Al no aconseguir la litiació directa de la monofosfina **L37**, s'intenta la litiació de l'àcid carboxílic **I22**, per tal d'afegir el grup  $-PPh_2$  arílic sobre aquest intermedi de forma que no faci falta cap litiació sobre la fosfina, només la reducció del grup àcid a alcohol i la posterior bromació de l'alcohol benzílic. Aquesta litiació tampoc s'aconsegueix, essent l'òxid de difenilfosfina el producte majoritari de la reacció (esquema 3-32).



**Esquema 3-32.** Prova de litiació de l'àcid **I22** per la síntesi de la fosfina **L38** a través de **L40**.

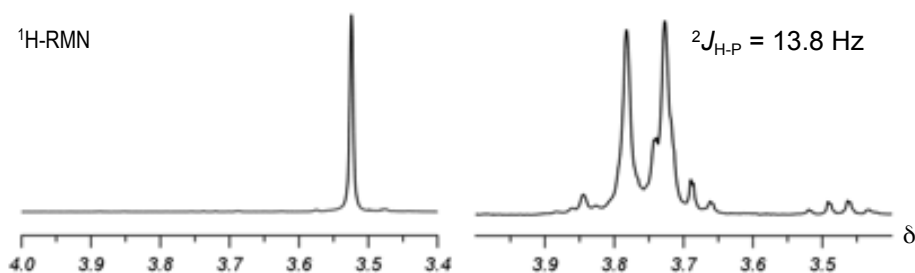
El projecte de síntesi de la fosfina asimètrica **L38** es va abandonar en aquest punt.

### 3.3.2.3 Caracterització dels lligands **L33**, **L34** i **L35**

Per a la caracterització de les difosfines benzíliques **L33**, **L34** i **L35** s'han utilitzat les tècniques habituals per la caracterització de molècules orgàniques: Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) i Espectrometria de Masses d'alta resolució (HRMS). Aquests lligands són estructuralment simples i amb aquestes dues tècniques és suficient per a la seva caracterització.

L'estudi dels complexos de pal·ladi i platí amb **L33**, **L34** i **L35**, afegeix dades i propietats sobre aquests lligands per una caracterització més completa. Aquests estudis es troben més endavant, a l'apartat 3.5.

Aquests tres lligands, a més de tots els protons aromàtics, presenten un metilè entre l'àtom de fòsfor i l'esquelet diarilèter. Els dos protons d'aquest metilè donen un senyal característic als espectres de  $^1H$ -RMN al voltant de 3.5 ppm, facilitant la identificació dels productes finals i aportant una referència per a la integració. Aquest pic dels metilens és un singlet d'amplada moderada, fet curiós ja que aquests protons es troben a dos enllaços del fòsfor i el senyal que caldria esperar seria un doblet degut a l'acoblament amb aquest àtom de fòsfor. No obstant, aquest acoblament si que es manifesta si es tracta de l'òxid del lligand, com es pot observar a l'ampliació d'aquest senyal pel lligand **L33** i el corresponent òxid a la figura 3-33. La intensitat de l'acoblament té relació amb els dos electrons no enllaçants del fòsfor a la fosfina no oxidada, de marcat caràcter *s*, que fan que l'enllaç P-CH<sub>2</sub> sigui principalment de component *p*, mentre que a la fosfina oxidada aquest enllaç P(O)-CH<sub>2</sub> té major component *s*.



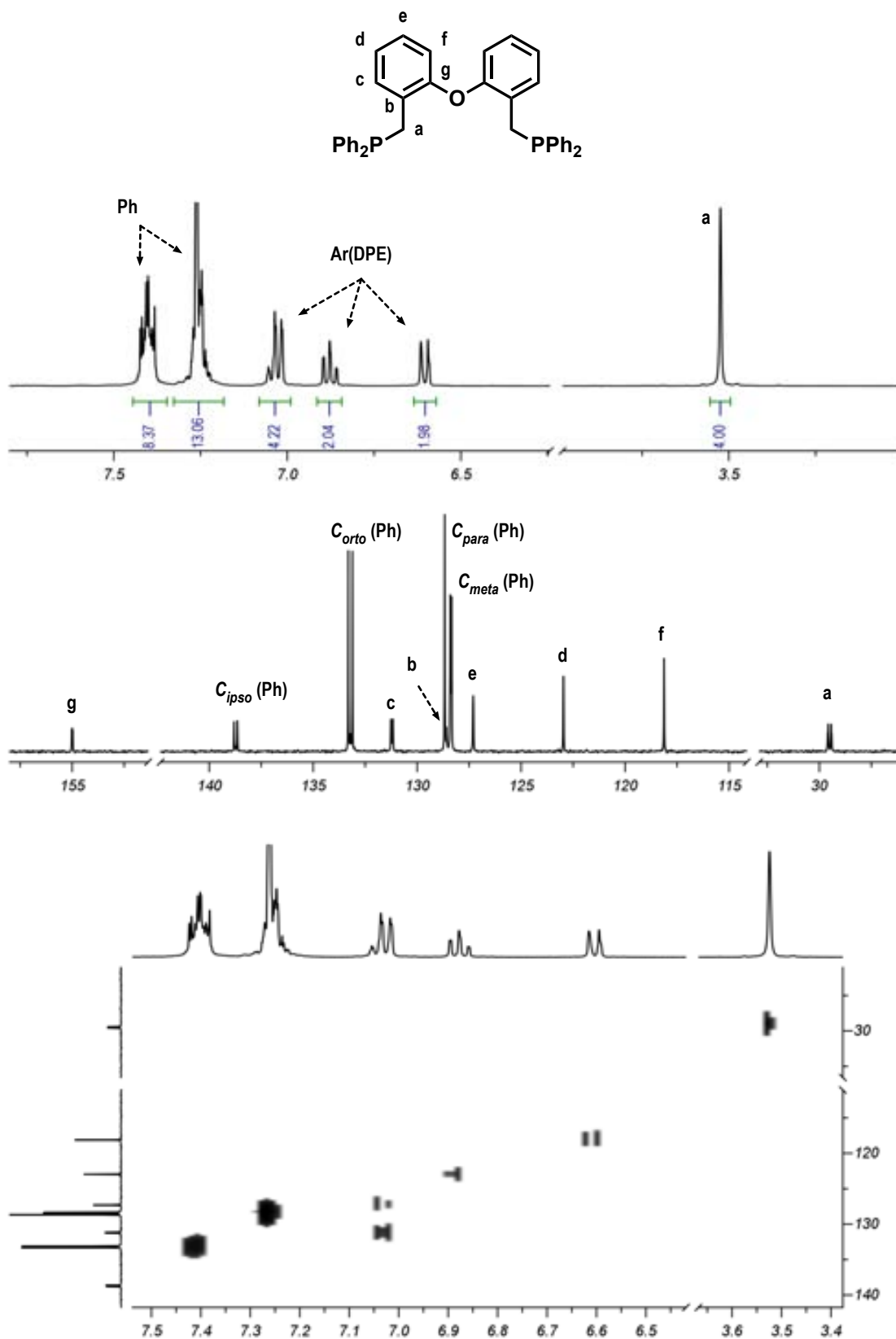
**Figura 3-33.** Senyal  $^1\text{H}$ -RMN del metilè al lligand **L33** (esquerra, singlet) i al seu òxid (dreta, doblet).

A l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN també es pot diferenciar entre els protons de l'esquelet diarilèter i els protons dels fenils units al fòsfor. Si prenem com a exemple els espectres de RMN de la fosfina **L16** (Figura 3-34), a partir dels senyals dels protons de l'esquelet diarilèter i de l'espectre de correlació HSQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) es poden assignar els senyals de l'espectre  $^{13}\text{C}$ . L'assignació es realitza de la següent manera:

- L'únic carboni alifàtic correspon al metilè unit al fòsfor, doblet a  $\delta$  29.5.
- Pel que fa als carbonis aromàtics, es poden diferenciar els de l'esquelet diarilèter i els dels fenils units als fòsfor. Respecte a l'esquelet diarilèter:
  - El singlet a  $\delta$  155.5, el més desapantallat, és el carboni quaternari enllaçat directament a l'oxigen.
  - L'altre carboni quaternari correspon al doblet a  $\delta$  128.6, ja que és poc intens i s'observa la constant d'acoblament amb el fòsfor a 2 enllaços (4.5 Hz).
  - A partir de l'espectre HSQC veiem quins són els carbonis amb hidrogen de l'aril. El doblet a  $\delta$  131.2 correspondrà al carboni amb protons més proper al fòsfor, ja que s'observa l'acoblament a tres enllaços amb aquest (9 Hz). Els altres seran els singlets a  $\delta$  118.1, 123.0 i 127.3. Aquests els podem assignar a partir de les multiplicitats dels senyals a l'espectre  $^1\text{H}$ -RMN.
- Respecte els fenils:
  - El doblet a  $\delta$  138.7, poc intens i amb constant d'acoblament gran (16 Hz), correspon al carboni unit directament al fòsfor ( $C_{ipso}$ ).
  - Els dos dobles més intensos a  $\delta$  128.4 i 133.2 els podem assignar als carbonis *meta* i *orto* respectivament, considerant la constant d'acoblament (6.6 i 19.5 Hz).
  - Finalment el singlet més intens a  $\delta$  128.7 s'assigna al carboni *para*.

L'assignació en el cas de les fosfines **L34** i **L35** es realitza seguint una metodologia i un raonament equivalents.





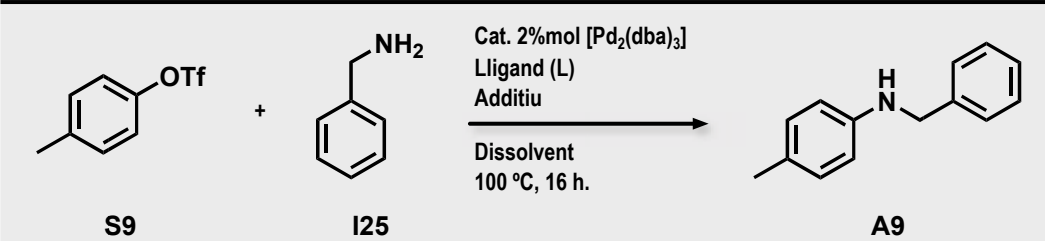
**Esquema 3-34.** Assignació dels senyals als espectres de RMN (de dalt a baix: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C i correlació HSQC (<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C)) del lligand L33.

### 3.3.2.4 Avaluació dels lligands L33 i L34 en reaccions catalítiques homogènies<sup>#</sup>

Respecte els lligands **L33** i **L34**, els objectius principals d'aquest treball han estat la descripció d'una via sintètica genèrica per la seva síntesi, la seva caracterització, i l'estudi de la complexació d'aquests amb Pd i Pt (apartat 3.5). No obstant, sense realitzar estudis catalítics extensos, han estat avaluats en reaccions d'aminació catalítica, en reaccions d'addició conjugada, en reaccions d'hidrocarboxilació catalítica i en acoblaments C-C de tipus Stille i Negishi. L'avaluació dels lligands en aquestes reaccions s'ha restringit a simples proves d'activitat i regioselectivitat, per tal de tenir una idea del seu comportament catalític en cas que es vulguin realitzar estudis més extensos en un futur.

La primera reacció catalítica en la que s'han provat els lligands **L33** i **L34** ha estat en acoblaments C–N catalitzats per pal·ladi.<sup>97</sup> Aquest tipus d'acoblament entre amines i halurs d'aril o derivats d'alcohols arílics es coneix com a aminació catalítica o aminació de *Buchwald-Hartwig*. Hi ha molts exemples de sistemes catalítics actius utilitzant difosfines aríliques com a lligands, com la DPEphos (**L11**),<sup>98</sup> la Xantphos (**L12**) o la BINAP (**L18**),<sup>99</sup> o bé monofosfines dialquiliques amb esquelet bifenílic com la Xphos<sup>100</sup> (**L41**). Respecte els substrats de la reacció, no s'utilitzaran halurs d'aril, que són els substrats més habituals a la reacció, sinó derivats d'alcohols arílics (fenols) com són els èsters dels àcids trifluorometansulfònics (triflats). Encara que no hi ha tants sistemes descrits per aquest tipus de substrat si que s'han descrit sistemes actius utilitzant igualment lligands difosfina com la BINAP (**L18**) i precursors de Pd(II).<sup>101</sup>

Taula 3-16. Proves d'aminació catalítica de **S9** catalitzada amb Pd

					
S9 (mmol)	I25 (mmol)	Lligand / (%mol)	Additiu / equivalents	Dissolvent / (ml)	Conv. (%)
0.5	0.6	<b>L33</b> / 5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> / 3	1,4-dioxà / 2	0 <sup>1</sup>
0.5	0.6	<b>L34</b> / 5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> / 3	1,4-dioxà / 2	0 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Recuperació del triflat de partida **S9**.

<sup>#</sup> Les reaccions d'aminació catalítica, d'addició conjugada i d'acoblament C–C de tipus Stille i Negishi han estat realitzades a la Universitat de Nottingham sota la direcció del Prof. Simon Woodward.

<sup>97</sup> Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599.

<sup>98</sup> Singer, R.; Buchwald, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1095.

<sup>99</sup> Wolfe, J.; Ahman, J.; Sadighi, J. P.; Singer, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367.

<sup>100</sup> Watanabe, T.; Ueda, S.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Chem. Commun.* **2007**, 4516.

<sup>101</sup> (a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1264. (b) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.

Les proves que s'han realitzat amb els lligands **L33** i **L34** amb substrats simples com el *p*-tolil trifluorometanosulfonat (**S9**) o el 2-naftil trifluorometanosulfonat (**S10**) utilitzant sistemes catalítics descrits i actius per aquest tipus de substrat no han resultat actives en cap cas, recuperant sempre els substrats de partida. Els sistemes catalítics provats i els resultats es descriuen a les taules 3-16 i 3-17.

Taula 3-17. Proves d'aminació catalítica de **S10** catalitzada per Pd.

S10 (mmol)	I25 (mmol)	Cat. / (%mol)	Lligand / (%mol)	Additiu / (equivalents)	Dissolvent / (ml)	t (h)	Conv. (%)
0.5	0.6	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] / 3	<b>L33</b> / 5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> / 3	1,4-dioxà / 2	16	0 <sup>1</sup>
0.5	0.6	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] / 3	<b>L33</b> / 5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> / 3	1,4-dioxà / 2	16	0 <sup>1</sup>
0.5	2.5	[Pd(OAc) <sub>2</sub> ] / 3	<b>L34</b> / 5	CsCO <sub>3</sub> / 1.5	Et <sub>3</sub> N / 0.125	180	0 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Recuperació del triflat de partida **S10**.

La segona reacció que s'ha avaluat amb els lligands **L33** i **L34** han estat addicions nucleofíliques conjugades de tipus 1,4 catalitzades per coure.<sup>102</sup> Els substrats habituals d'aquestes reaccions són compostos carbonílics  $\alpha,\beta$  insaturats, normalment cetones.<sup>103</sup> Entre la varietat de lligands utilitzats per activar aquest tipus de reacció hi ha difosfines com la BINAP (**L18**), que tot i no ser el tipus de lligands més utilitzat, s'han descrit sistemes catalítics actius amb aquests,<sup>104</sup> fins i tot amb substrats més difícils d'activar com poden ser àcids carboxílics o èsters.<sup>105</sup>

S'ha començat realitzant reaccions d'addició nucleofílica conjugada sobre l'enona lineal (*E*)-non-3-en-2-ona (**S11**), ja que es tracta d'un substrat molt estudiat en aquesta reacció i de fàcil activació. El sistema que resulti més actiu per aquesta enona, s'aplicarà posteriorment al respectiu àcid carboxílic (**S12**) i a l'èster metílic (**S13**), substrats no trivials a les addicions conjugades.

<sup>102</sup> Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 393.

<sup>103</sup> (a) Alexakis, A.; Albrow, V.; Biswas, K.; d'Augustin, M.; Prieto, O.; Woodward, S. *Chem. Commun.* **2005**, 2843. (b) López, F.; Harutyunyan, S. R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2752.

<sup>104</sup> López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 179.

<sup>105</sup> (a) Macià Ruiz, B.; Geurts, K.; Fernández-Ibáñez, M. Á.; ter Horst, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5123. (b) López, F.; Harutyunyan, S. R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2752.

Els lligands **L33** i **L34** han resultat actius en les addicions conjugades de metil sobre l'enona **S11** (taula 3-18). Les millors condicions assajades han estat utilitzant  $\text{AlMe}_3$  com a agent alquilant, tiofè-2-carboxilat de  $\text{Cu(I)}$  ( $[\text{Cu(TC)}]$ , **C25**) com a precursor metàl·lic, èter com a dissolvent i temperatura ambient, arribant a conversions del 74% amb **L33** i del 57% amb **L34** cap al producte desitjat (exp. 51 i 52).

Taula 3-18. Addicions 1,4 d'un grup metil sobre l'enona **S11** catalitzades per Cu.

Exp.	S11 (mmol)	M-Alk (2 equivalents)	Lligand	Dissolvent / (ml)	T (°C)	t (h)	$C_T^1$ (%)	$C_{A11}^2$ (%)
42	0.3	$\text{ZnMe}_2$	<b>L33</b>	$\text{Et}_2\text{O} / 2$	-30	3	0.8	0.8
43	0.3	$\text{ZnMe}_2$	<b>L34</b>	$\text{Et}_2\text{O} / 2$	-30	3	1.6	1.6
44	0.6	$\text{AlMe}_3$	<b>L33</b>	THF / 4	-30	3	46	24
45	0.6	$\text{ZnMe}_2$	<b>L33</b>	Toluè / 4	20	16	34	10
46	0.6	$\text{ZnMe}_2$	<b>L34</b>	Toluè / 4	20	16	43	7
47	0.6	$\text{AlMe}_3$	<b>L33</b>	$\text{Et}_2\text{O} / 4$	20	16	97	64
48	0.6	$\text{AlMe}_3$	<b>L34</b>	$\text{Et}_2\text{O} / 4$	20	16	99	33
49	0.6	$\text{AlMe}_3$	<b>L33</b>	$\text{Et}_2\text{O} / 4$	-20	16	99	40
50	0.6	$\text{AlMe}_3$	<b>L34</b>	$\text{Et}_2\text{O} / 4$	-20	16	99	29
51	0.6	$\text{AlMe}_3$	<b>L33</b>	$\text{Et}_2\text{O} / 8$	20	16	>99	74
52	0.6	$\text{AlMe}_3$	<b>L34</b>	$\text{Et}_2\text{O} / 8$	20	16	>99	57

<sup>1</sup> Conversió total del substrat **S11** determinada per CG.  
<sup>2</sup> Conversió del substrat **S11** cap al producte desitjat **A11** determinada per CG.

$[\text{Cu(TC)}]$  (**C25**) =

Al variar el substrat a l'àcid (E)-oct-2-enoic (**S12**) i a l'èster (E)-oct-2-enoat de metil (**S13**), el sistema ha mantingut l'activitat respecte el consum de substrat però no s'ha obtingut el producte d'addició conjugada en cap cas, ni al realitzar la reacció a baixes temperatures (taula 3-19). També s'han provat les reaccions utilitzant com a catalitzador el complex  $[\text{Rh}(R,R\text{-MeDuphos})(\text{cod})]\text{BF}_4$  (**C26**), per tal de comparar els resultats ja que aquest havia resultat actiu en altres reaccions d'addició 1,4 al grup de recerca del Prof.

Simon Woodward.<sup>106</sup> Aquest catalitzador s'ha comportat de forma semblant als sistemes de Cu amb **L33** i **L34**.

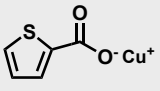
**Taula 3-19.** Addicions 1,4 d'un grup metil sobre l'àcid **S12** i l'èster **S13** catalitzades per Cu i Rh.

Exp.	Substrat (0.6 mmol)	AlMe <sub>3</sub> (equivalents)	Cat / (%mol)	Lligand <sup>3</sup> / (%mol)	Dissolvent / (ml)	T (°C)	C <sub>T</sub> <sup>1</sup> (%)	C <sub>A12</sub> <sup>2</sup> (%)
53	<b>S12</b>	2	[Cu(TC)] / 2	<b>L33</b> / 2.1	Et <sub>2</sub> O / 4	-20	65	0
54	<b>S12</b>	2	[Cu(TC)] / 2	<b>L34</b> / 2.1	Et <sub>2</sub> O / 4	-20	72	0
55	<b>S12</b>	3.5	[Cu(TC)] / 2	<b>L33</b> / 2.1	THF / 5	reflux	81	0
56	<b>S12</b>	3.5	[Rh( <i>R,R</i> -MeDuphos)(cod)]BF <sub>4</sub> / 4		THF / 5	reflux	99	2
57	<b>S12</b>	3.5	[Rh( <i>R,R</i> -MeDuphos)(cod)]BF <sub>4</sub> / 4		THF / 5	0	86	0.7
58	<b>S13</b>	2	[Cu(TC)] / 2	<b>L33</b> / 2.1	Et <sub>2</sub> O / 4	20	16	2
59	<b>S13</b>	2	[Cu(TC)] / 2	<b>L34</b> / 2.1	Et <sub>2</sub> O / 4	20	39	2
60	<b>S13</b>	2	[Rh( <i>R,R</i> -MeDuphos)(cod)]BF <sub>4</sub> / 4		THF / 5	reflux	>99	0.6
61	<b>S13</b>	2	[Rh( <i>R,R</i> -MeDuphos)(cod)]BF <sub>4</sub> / 4		THF / 5	0	10	2

<sup>1</sup> Conversió total del substrat (**S12** o **S13**) determinada per CG.

<sup>2</sup> Conversió del substrat (**S12** o **S13**) cap al producte desitjat (**A12** o **A13**) determinada per CG. En el cas del producte **A12** abans es derivatitza a èster metílic.

<sup>3</sup> Els sistemes de Rh (exp. 56, 57, 60 i 61) no incorporen lligand addicional.

[Cu(TC)] (**C25**) = 

[Rh(*R,R*-MeDuphos)(cod)]BF<sub>4</sub> = **C26**

Finalment, s'han realitzat unes proves preliminars per observar el comportament dels lligands **L33** i **L34** en la reacció d'hidrocarboxilació catalítica d'alquens. En el grup de recerca es té experiència en aquesta reacció i ja ha estat estudiada en el present treball utilitzant diferents substrats i lligands (apartats 3.1 i 3.2).

S'ha aplicat el sistema catalític STY (descriu a l'apartat 3.2) utilitzant els lligands **L33** i **L34** per la hidrocarboxilació de l'estirè (taula 3-20). Els dos lligands han resultat actius en

<sup>106</sup> (a) Biswas, K.; Woodward, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1702. (b) Crampton, R. H.; Hajjaji, S. E.; Fox, M. E.; Woodward, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2497.

aquest sistema catalític, sobretot **L33**, amb una conversió del 77% cap a productes àcids (exp. 62). Si s'analitza la regioselectivitat de la reacció s'observa que el producte majoritari és l'àcid ramificat de l'estirè (**A1 $\alpha$** ), de forma quasi selectiva en el cas del lligand **L33** (exp.62). Aquest regioisòmer és el producte no esperat quan s'utilitzen lligands bidentats a aquesta reacció, fet que pot indicar que la coordinació d'aquests lligands benzílics al Pd al formar l'espècie activa en el sistema catalític no és equivalent a la que es forma si s'utilitzen altres lligands bidentats arílics com la DPEphos (**L11**).

**Taula 3-20.** Hidrocarboxilació de l'estirè (**S1**) amb el sistema catalític STY i els lligands **L33** i **L34**.

<b>Exp.</b>	<b>Lligand</b>	<b>Resultat <sup>1</sup></b>
62	DPEMephos ( <b>L33</b> )	87 / 77 (97:3)
63	XantMephos ( <b>L34</b> )	31 / 7 (72:28)

**Condicions sist. STY**, variable(mmol): Pd(0.1), S(20), L(0.1), [P]/[Pd]= 2, H<sub>2</sub>O(40), HCl(3.6), 60 bar CO, DME= 20 ml, 24 h, 80 °C.  
<sup>1</sup>Format: conversió del substrat / conversió a àcids carboxílics (regioselectivitat com a %**A1 $\alpha$** :%**A1 $\beta$** ).

També s'ha provat una reacció utilitzant el mateix sistema catalític però utilitzant un substrat de difícil activació com l'indè (**S14**, taula 3-21). La difosfina **L33** ha resultat activa al sistema catalític mostrant una conversió del 15% cap a l'àcid **A14 $\alpha$**  de l'indè que s'obté com a únic producte d'aquesta reacció de manera selectiva. La conversió s'ha determinat per cromatografia de gasos seguint l'experiència prèvia al grup de recerca en la hidrocarboxilació d'aquest substrat.

**Taula 3-21.** Hidrocarboxilació de l'indè (**S14**) amb el sistema catalític STY i el lligand **L33**.

<b>Exp.</b>	<b>Lligand</b>	<b>Resultat <sup>1</sup></b>
64	DPEMephos ( <b>L33</b> )	25 / 15 (100:0)

**Condicions sist. STY**, variable(mmol): Pd(0.1), S(20), L(0.1), [P]/[Pd]= 2, H<sub>2</sub>O(40), HCl(3.6), 60 bar CO, DME= 20 ml, 24 h, 80 °C.  
<sup>1</sup>Format: conversió del substrat / conversió a àcids carboxílics (regioselectivitat com a %**A14 $\alpha$** :%**A14 $\beta$** ).

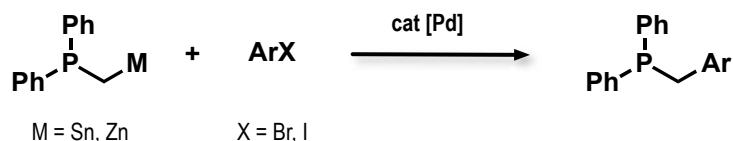
Tal com es veurà a l'apartat de síntesi de complexos de Pd i Pt amb els lligands **L33** i **L34** (apartat 3.5), aquests lligands es coordinen de forma *trans* al metall i poden formar espècies dimèriques, de forma que el comportament d'aquests a la reacció d'hidrocarboxilació catalítica no és evident. No obstant, l'activitat mostrada per aquests lligands en aquestes proves d'hidrocarboxilació catalítica poden servir com a punt de partida per futurs estudis d'aquests lligands a la reacció.

Finalment, també s'han avaluat aquests lligands en acoblaments Carboni–Carboni de tipus *Stille* i *Negishi* aplicats a la síntesi de fosfines, i malgrat que aquests no han resultat actius en les reaccions estudiades, s'ha optimitzat la reacció amb altres lligands i els resultats queden recollits a l'apartat següent (3.3.3).

### 3.3.3 Síntesi de fosfines benzíliques a partir d'acoblaments C-C#

Les rutes sintètiques de l'apartat anterior per obtenir els lligands **L33**, **L34** i **L35** han resultat satisfactòries per la síntesi d'aquests lligands ja que en 4 passos sintètics es poden obtenir els lligands en quantitat i amb rendiments moderats. No obstant, aquesta metodologia presenta l'inconvenient que cal partir del diarilèter per tal d'obtenir la difosfina corresponent, i malgrat que els esquelets de les fosfines sintetitzades eren diarilèters comercials i econòmics, el catàleg d'aquests diarilèters no és gaire extens.

S'ha dissenyat una metodologia sintètica per obtenir fosfines benzíliques a partir d'acoblaments C-C de tipus *Stille* o *Negishi*, de forma que es prepara l'estannat o el zincat de la difenilmetilfosfina, protegida prèviament amb borà, i es fa reaccionar aquest amb un halur d'aril per obtenir la fosfina benzílica (esquema 3-35). El catàleg d'halurs d'aril comercials és molt major que el de diarilèters, pel que aquesta via sintètica permet l'obtenció d'un ventall bastant ampli de fosfines benzíliques.



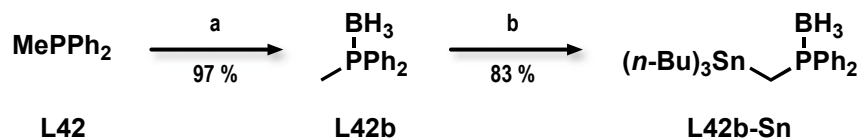
Esquema 3-35. Reacció general per la síntesi de fosfines benzíliques via acoblament C-C.

#### 3.3.3.1 Acoblament tipus *Stille* per la síntesi de fosfines benzíliques

La primera prova de síntesi de fosfines benzíliques per acoblaments C-C s'ha realitzat seguint una metodologia d'*Stille*, on l'acoblament C-C s'aconsegueix mitjançant la reacció entre un estannat i un halur orgànic, en el nostre cas un halur d'aril.

# Aquest apartat ha estat realitzat a la Universitat de Nottingham sota la direcció del Prof. Simon Woodward.

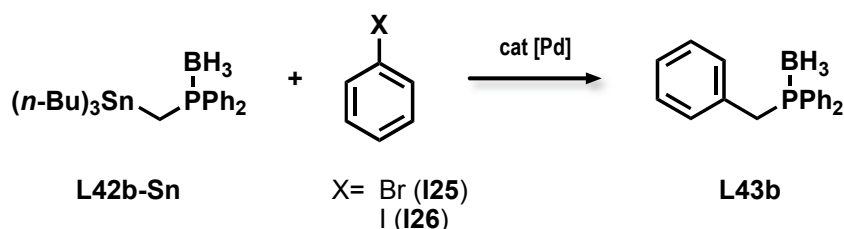
Per preparar l'estannat (esquema 3-36) es parteix de la difenilmetilfosfina (**L42**), que es protegeix amb el grup BH<sub>3</sub> utilitzant el dimetilsulfurborà com a reactiu de protecció per seguidament litiar el grup metil d'aquesta fosfina protegida (**L42b**) amb *sec*-BuLi. Finalment, l'atac nucleòfil del litiat sobre el clorur de tributilestany porta a l'estannat corresponent (**L42b-Sn**) que, després d'una purificació per destil·lació, s'utilitzarà com a substrat a l'acoblament d'*Stille*.



a) BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, THF, -30 °C, 16 h. b) i. *sec*-BuLi, THF, -78 °C, 2 h; ii. (n-Bu)<sub>3</sub>SnCl, de -78 °C a t.a. 16 h.

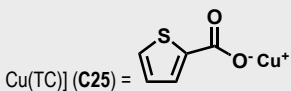
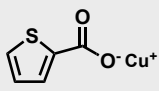
**Esquema 3-36.** Preparació de l'estannat del difenilmetilfosfina-*P*-borà (**L42b-Sn**).

Per tal d'avaluar l'acoblament s'utilitzen com a halurs d'aril de referència el bromobenzè (**I25**) i el iodobenzè (**I26**). Les condicions de reacció han estat escollides en base a la bibliografia,<sup>107</sup> encara que no existeix cap exemple d'un acoblament entre un estannat alquílic amb un àtom de fòsfor adjacent i un halur en un carboni *sp*<sup>2</sup>. S'assaja la reacció utilitzant varis precursors catalítics de pal·ladi, diferents lligands, additius, dissolvents i condicions (taula 3-22) per tal d'obtenir el producte benzildifenilfosfina-*P*-borà (**L43b**, esquema 3-37).



**Esquema 3-37.** Síntesi de la benzildifenilfosfina-*P*-borà (**L43b**) a partir d'un acoblament d'*Stille*.

**Taula 3-22.** Variacions en el sistema catalític per l'acoblament d'*Stille* a la síntesi de benzildifenilfosfina.

Variacions al sistema catalític per l'acoblament d' <i>Stille</i>	
Precursor metàl·lic	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] ( <b>C12</b> ) / [Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ] ( <b>C27</b> ) / [PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>C28</b> ) / [Pd(OAc) <sub>2</sub> ] ( <b>C24</b> )
Lligand	DPEMephos ( <b>L33</b> ) / PPh <sub>3</sub> ( <b>L1</b> ) / Xphos ( <b>L41</b> )
Additius	[Cu(TC)] ( <b>C25</b> ) / CsF
Dissolvent	DMF / THF / 1,4-dioxà
Temperatura (°C)	20 / 50 / 60 / 80 / 90 / 100
 Cu(TC)] ( <b>C25</b> ) = 	

<sup>107</sup> Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.

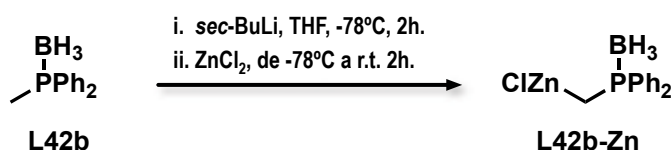


Per determinar la conversió de la reacció, s'ha emprat acenaftè com a patró intern. S'addiciona una quantitat d'acenaftè coneguda a la mescla de reacció i es fa l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  d'aquest. A partir del senyal del metilè del producte de la reacció i la seva integració respecte a la dels 4 protons alquílics de l'acenaftè es pot calcular la conversió de la reacció. No obstant, malgrat totes les variacions en el sistema catalític, l'acoblament d'*Stille* no ha resultat actiu en cap cas, recuperant-se sempre el precursor **L42b**.

El mecanisme acceptat per l'acoblament d'*Stille* es basa en tres passos principals: (1) l'addició oxidant de l'halur orgànic sobre un complex metàl·lic de  $\text{Pd}^0$ , (2) una etapa de transmetal·lació amb l'estannat, i finalment (3) l'eliminació reductiva del producte, regenerant el complex de  $\text{Pd}^0$ . En el nostre cas suposem que l'etapa que falla és la de transmetal·lació, ja que l'addició oxidant de l'halur d'aril sobre el precursor de  $\text{Pd}^0$  no hauria de ser un problema en les condicions de reacció assajades, on s'ha arribat a temperatures de fins a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  i s'han utilitzat lligands com la Xphos (**L41**) que faciliten aquesta addició oxidant fins i tot a temperatures per sota els  $50\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>108</sup> Per tal d'afavorir aquesta etapa de transmetal·lació es decideix canviar els derivats d'estany per derivats de zinc, més reactius, passant d'un acoblament tipus *Stille* a un acoblament tipus *Negishi*.

### 3.3.3.2 Acoblament tipus *Negishi* per la síntesi de fosfines benzíliques

La segona aproximació per tal de sintetitzar fosfines benzíliques mitjançant una reacció d'acoblament C-C es basa en una metodologia de tipus *Negishi*, on l'acoblament C-C s'aconsegueix mitjançant la reacció entre un zincat i un halur orgànic (d'aril en el nostre cas). Igual que anteriorment amb l'acoblament de tipus *Stille*, també cal preparar prèviament el zincat mitjançant un procediment similar a l'anterior (esquema 3-38), amb l'únic inconvenient que aquest zincat, a diferència de l'estannat, s'hidrolitza ràpidament i cal utilitzar-lo directament a la reacció d'acoblament.

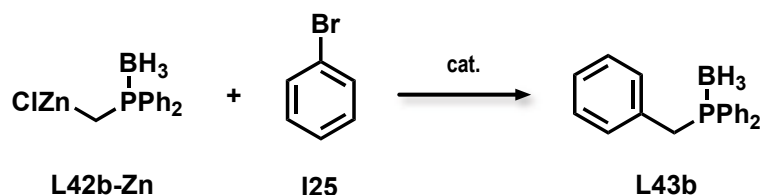


Esquema 3-38. Preparació del zincat del difenilfosfina-*P*-borà (**L42b-Zn**).

En aquest cas també s'ha utilitzat com a halur d'aril de referència el bromobenzè (**I25**, esquema 3-39) i igualment s'han assajat diferents precursors metàl·lics, lligands, additius, dissolvents i temperatures, amb la diferència que en aquest cas la reacció és activa i aquestes variacions han estat per optimitzar el sistema catalític abans de variar l'halur

<sup>108</sup> Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686-6687.

d'aril (taula 3-23). També s'ha provat d'utilitzar iodobenzè (**I26**) com a substrat observant que la variació del brom per iode no afecta de forma significativa els resultats de la reacció en condicions equivalents.



**Esquema 3-39.** Síntesi de la benzildifenilfosfina-*P*-borà (**L43b**) a partir d'un acoblament tipus *Negishi*.

**Taula 3-23.** Variacions en el sistema catalític per l'acoblament de *Negishi* durant l'optimització del sistema per la síntesi de la benzildifenilfosfina.

Variacions al sistema catalític per l'acoblament de <i>Negishi</i>	
Precursor metàl·lic	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] ( <b>C12</b> ) / [Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ] ( <b>C27</b> ) / [PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>C28</b> ) / [NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] ( <b>C29</b> ) / [Ni(acac) <sub>2</sub> ] ( <b>C30</b> )
Lligand	DPEMephos ( <b>L33</b> ) / XantMephos ( <b>L34</b> ) / PPh <sub>3</sub> ( <b>L1</b> ) / Xphos ( <b>L41</b> ) / PCy <sub>3</sub> ( <b>L16</b> )
Dissolvent	DMF / THF / èter / toluè / DME
Temperatura (°C)	20 / 50 / 70

Les condicions de reacció amb les quals s'obté una major conversió cap al producte desitjat són amb [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (**C12**) com a precursor metàl·lic, amb la fosfina Xphos (**L41**) com a lligand, THF com a dissolvent i deixant la reacció a 50 °C durant 10 hores. S'utilitzen dos equivalents del zincat respecte l'halur d'aril i l'addició de l'halur cal fer-la lentament durant dues hores (mantenint els 50 °C) sinó la conversió baixa considerablement.

Encara que s'han provat diferents tipus de fosfines incloses les difosfines benzíliques sintetitzades en aquest mateix treball, amb la pretensió d'obtenir fosfines benzíliques amb un sistema catalitzat pel mateix tipus de fosfines, és important destacar que la fosfina Xphos (**L41**) ha estat la única capaç d'activar el sistema. Aquesta fosfina és una dialquilarilfosfina, que malgrat ser una monofosfina, permet una estabilització addicional del Pd deguda a l'orientació de l'esquelet bifenil. És un lligand estable a l'aire i amb diversos exemples a la bibliografia on facilita l'activació dels halurs d'aril amb Pd.

Taula 3-24. Resultats de l'acoblament de Negishi per la síntesi de fosfines benzliques utilitzant diferents halurs d'aril com a substrats.

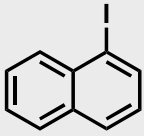
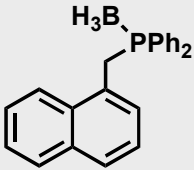
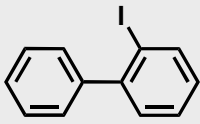
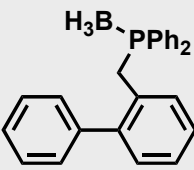
$\text{ArX} + \text{ClZn-CH}_2\text{-P(Ph)}_2\text{BH}_3 \xrightarrow[50^\circ\text{C, 10h.}]{[\text{Pd}_2(\text{dba})_3], \text{Xphos, THF}} \text{Ar-CH}_2\text{-P(Ph)}_2\text{BH}_3$			
ArX	Conversió <sup>1</sup>	Producte	Rendiment <sup>2</sup>
	80 %		52 %
	41 %		40 %
	55 %		52 %
	55 %		53 %
	79 %		48 %
	73 %		53 %

<sup>1</sup> Cap al producte, determinada per <sup>1</sup>H-RMN utilitzant acenafè com a patró d'integració.  
<sup>2</sup> Referent al producte aïllat.

Amb Xphos (**L41**), utilitzant les condicions determinades a l'optimització de la reacció per la síntesi de la fosfina **L43b**, es proven diferents halurs d'aril amb diferents

característiques i substituents al fenil, tant electroatracients com electrodonadors. S'observa que el sistema és robust considerant els aspectes electrònics, ja que no hi ha variacions d'activitat considerables entre els substrats amb diferents tipus de substituents (taula 3-24). D'aquesta forma s'obtenen sis fosfines benzíliques amb rendiments moderats. No obstant, sembla que el sistema és més sensible a qüestions estèriques ja que al provar substrats amb substituents en *orto*, més impeditos, l'activitat resulta gairebé nul·la (taula 3-25). En aquestes reaccions on la conversió és baixa es recupera el reactiu de partida **L42b**, que també és el principal subproducte de la reacció en tots els casos. Això dificulta la purificació del producte de reacció, ja que es tracta de substàncies semblants. Cal aïllar els productes de reacció mitjançant cromatografia en columna de sílica gel, on la separació és justa i el rendiment d'aïllament disminueix bastant respecte la conversió de la reacció.

**Taula 3-25.** Resultats de l'acoblament de *Negishi* per la síntesi de fosfines benzíliques utilitzant halurs d'aril substituïts en *orto*, amb major impediment estèric.

ArX	Conversió <sup>1</sup>	Producte
 <b>I31</b>	3 %	 <b>L49b</b>
 <b>I32</b>	4 %	 <b>L50b</b>

<sup>1</sup> Cap al producte, determinada per <sup>1</sup>H-RMN utilitzant acenafè com a patró d'integració.

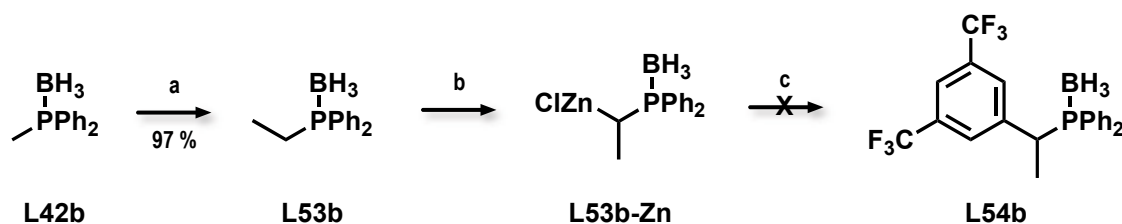
També s'ha assajat aquest acoblament amb l'objectiu de sintetitzar **difosfines benzíliques**, partint de substrats **dibromo** i utilitzant un excés del zincat (taula 3-26). Aquestes reaccions no han evolucionat cap als productes desitjats sinó que l'anàlisi de les mesclades de reacció per <sup>1</sup>H-RMN i espectrometria de masses ha mostrat la formació de productes amb la incorporació d'un sol grup fosfina però en molt poca quantitat (< 5%).

Taula 3-26. Avaluació de l'acoblament de *Negishi* per la síntesi de difosfines benzíliques.

ArX <sub>2</sub>	Conversió <sup>1</sup>	Producte desitjat
 I33	0 %	 L51b
 I34	0 %	 L52b

<sup>1</sup> Cap al producte desitjat, determinada per <sup>1</sup>H-RMN utilitzant acenafè com a patró d'integració.

Finalment, com a última variació en els reactius a aquest acoblament tipus *Negishi* s'ha canviat el zincat i no l'halur d'aril. S'ha afegit un metil addicional, de forma que la litiació es dona en  $\alpha$  al fòsfor de l'etilidifenilfosfino-*P*-borà (**L53b**) i a partir d'aquest litiat es prepara el zincat corresponent. S'ha intentat l'acoblament d'aquest zincat amb 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzè (**I28**) sense èxit, recuperant l'etilidifenilfosfino-*P*-borà (**L53b**, esquema 3-40).



a) i. *sec*-BuLi, THF,  $-78$  °C, 2 h; ii. MeI, t.a. 16 h. b) i. *sec*-BuLi, THF,  $-78$  °C, 2 h; ii. ZnCl<sub>2</sub>, de  $-78$  °C a t.a. 2 h. c) 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzè (**I28**), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Xphos, THF,  $50$  °C, 10 h.

**Esquema 3-40.** Prova de síntesi de fosfines benzíliques a partir de l'acoblament tipus *Negishi* amb el zincat de l'etilidifenilfosfino-*P*-borà (**L53b-Zn**).

No s'ha profunditzat en l'optimització de l'acoblament amb aquest zincat per manca de temps però es tractaria d'una via interessant per obtenir fosfines quirals. Es podria

explorar la litiació enantioselectiva<sup>109</sup> per preparar el zincat, arribant així a obtenir potencialment en poc passos un lligand amb quiralitat al metí adjacent a l'àtom de fòsfor.

### 3.3.3.3 Caracterització dels productes i reactius dels acoblaments C-C

Els lligands sintetitzats a partir dels acoblaments de tipus *Negishi* han estat caracteritzats per RMN de <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P i <sup>13</sup>C, i per espectrometria de masses d'alta resolució.

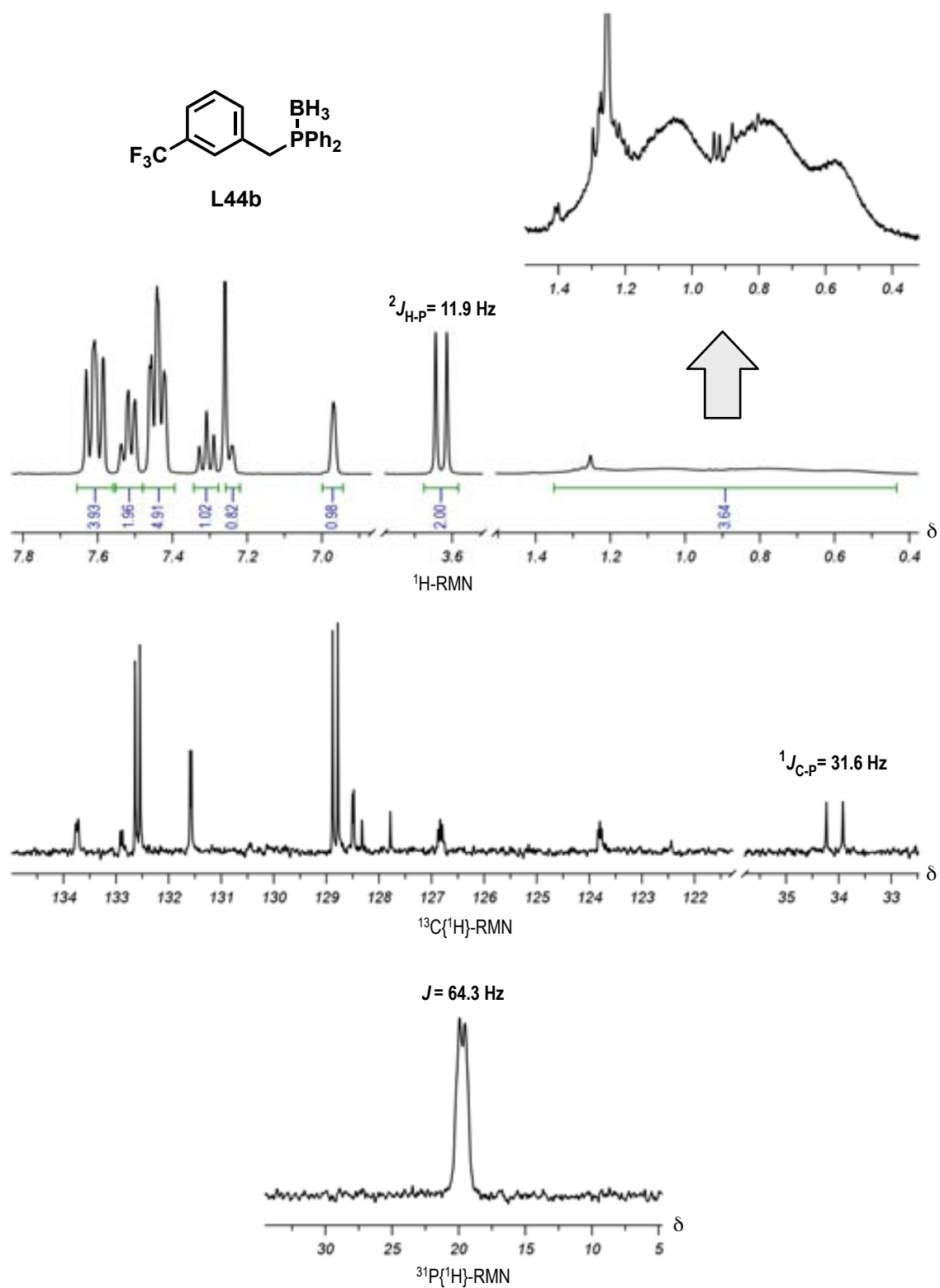
Prenem com a exemple el lligand **L44b** per comentar els espectres de RMN (figura 3-41). A l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN trobem el doblet corresponent al metilè del grup benzílic acoblat a dos enllaços amb el fòsfor, amb una constant d'acoblament de 12 Hz. Al mateix espectre hi ha el senyal dels protons del grup BH<sub>3</sub>, que apareix com un "quadruplet" molt ample. Aquest senyal és degut a l'acoblament dels protons a un enllaç amb el bor, que és un nucli quadrupolar amb dos isòtops actius en ressonància, el <sup>10</sup>B i <sup>11</sup>B, amb *spins* de 3 i 3/2 i abundàncies del 18.8% i 81.2% respectivament. Considerant l'isòtop més abundant, el <sup>11</sup>B, s'hauria d'obtenir un senyal de multiplicitat 4, i encara que el senyal obtingut coincideix en multiplicitat, les intensitats relatives i l'amplada s'han d'atribuir a l'acoblament quadrupolar. Aquests protons del grup BH<sub>3</sub> també es troben a dos enllaços del fòsfor, però el desdoblament segons aquest acoblament no s'observa degut a l'amplada del senyal.

Pel que fa a l'espectre de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN també trobem el doblet corresponent al metilè, amb l'acoblament a un sol enllaç amb el fòsfor a 32 Hz. Per la resta dels senyals aromàtics del carboni trobem, apart dels acoblaments normals amb el fòsfor, dos multiplets corresponents a acoblaments de carbonis de l'anell benzílic amb el fluor del substituent CF<sub>3</sub> i el carboni d'aquest mateix grup, en forma de quadruplet que gairebé no s'observa degut a la baixa intensitat i al solapament de senyals (entre δ 120 i 125).

Finalment, a l'espectre de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN s'observa un sol senyal, un "doble" ample producte de l'acoblament del fòsfor amb el bor. Considerant l'*spin* del nucli de <sup>11</sup>B (3/2) el senyal hauria de presentar una multiplicitat de 4, i el fet que no sigui així s'atribueix (igual que en el cas de l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN) als problemes intrínsecs de l'acoblament quadrupolar.

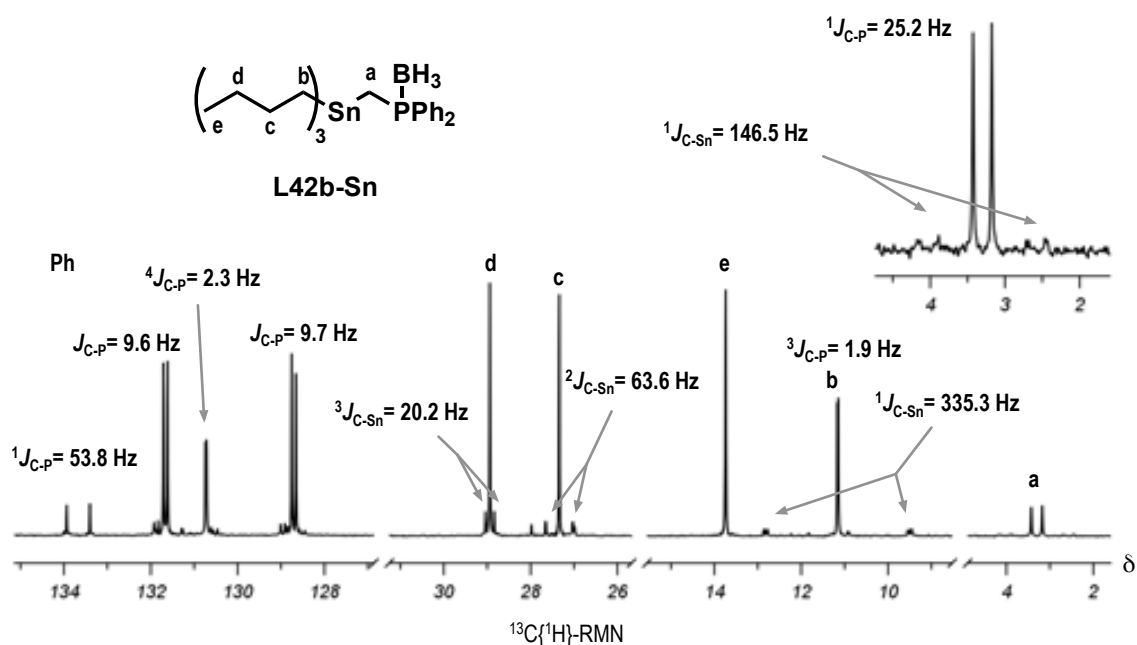
Un altre producte interessant pel que fa a la seva caracterització i sobretot els espectres de RMN es tracta de l'estannat **L42b-Sn**, ja que és una molècula relativament petita on trobem àtoms de fòsfor, estany, bor, hidrogen i carboni, tots ells amb nuclis actius a RMN. Si analitzem l'espectre de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (figura 3-42) veiem que, per exemple, el senyal del metilè unit al fòsfor i a l'estany baixa a un desplaçament químic de 3.3 ppm, mostrant un carboni molt més apantallat degut als electrons de l'estany

<sup>109</sup> Gammon, J. J.; O'Brien, P.; Kelly, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5022.



**Figura 3-41.** Espectres de RMN del lligand **L44b**. De dalt a baix: Ampliació senyal dels protons del  $\text{BH}_3$ ,  ${}^1\text{H}$ -RMN,  ${}^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN i  ${}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN). Es mostren les constants d'acoblament més importants amb el fòsfor.

adjacent, a diferència de les fosfines benziliques on aquesta senyal del metilè apareix al voltant de 30 ppm. Aquest metilè apareix principalment com un doblet degut a l'acoblament del carboni amb el fòsfor. No obstant, s'observen uns satèl·lits deguts a l'acoblament d'aquest carboni amb els isòtops actius de l'estany,  $^{117}\text{Sn}$  i  $^{119}\text{Sn}$ , tots dos amb *spin* d' $1/2$  però d'abundància únicament del 16% (conjuntament). Així doncs, aquests satèl·lits s'observen com un doblet degut a l'acoblament del carboni amb l'estany, de baixa intensitat ja que un 84% de l'estany a la molècula correspon a l'isòtop majoritari de l'estany ( $^{118}\text{Sn}$ ), nucli no actiu a RMN.



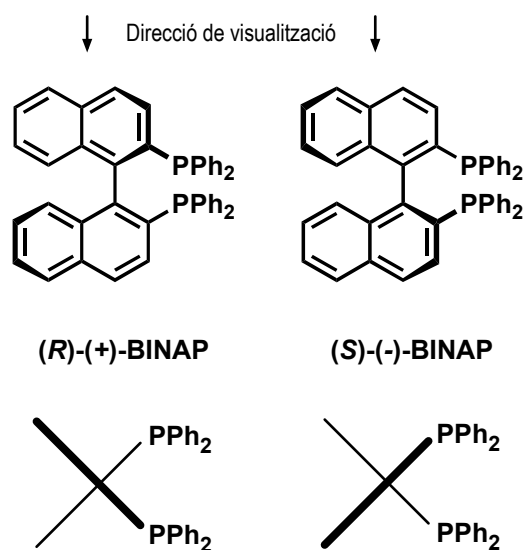
**Esquema 3-42.** Constants d'acoblament i assignació de l'espectre  $^{13}\text{C}$ -RMN de l'estannat **L42b-Sn**.



### 3.4 Síntesi i caracterització de lligands: Monofosfines quirals

En aquesta part del treball centrarem l'estudi i els objectius sintètics sobre una altra família de lligands: monofosfines quirals derivades de la BINAP (**L18**).

La BINAP (**L18**) és una difosfina quiral sintètica (la seva quiralitat no prové de productes naturals) que presenta quiralitat axial, de forma que existeixen dos atropoisòmers diferents (figura 3-43) que corresponen a dos rotàmers. Aquesta atropoisomeria és deguda a l'elevada barrera energètica de rotació respecte l'enllaç que uneix les dues parts naftíliques del lligand, de manera que aquests dos naftils queden disposats amb un angle dièdric d'aproximadament 90°. Aquest impediment en el gir ve proporcionat pels grups  $\text{-PPh}_2$ , suficientment voluminosos, i pels H encarats als anells sense fosfina. Les característiques del lligand pel que fa el volum i forat quiral que proporciona, així com la seva relativa facilitat i escalabilitat de síntesi,<sup>110</sup> fan que sigui un lligand àmpliament utilitzat. Des del seu descobriment l'any 1980 per Noyori<sup>111</sup> ha donat bons resultats en diferents reaccions de catàlisi asimètrica, sobretot en reaccions d'hidrogenació catalítica de diferents substrats<sup>112</sup> i han estat moltes les modificacions i variacions que s'han efectuat sobre el mateix lligand.<sup>113</sup>



**Figura 3-43.** Els dos enantiòmers de la fosfina BINAP (**L18**), degut a l'elevada barrera energètica d'intercanvi entre els dos atropoisòmers.

<sup>110</sup> Cai, D.; Payack, J. F.; Bender, D. R.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Org. Synth.* **2004**, *10*, 112; **1999**, *76*, 6.

<sup>111</sup> Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

<sup>112</sup> (a) Tani, K.; Yamagata, T.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Takaya, H.; Miyashita, A.; Noyori, R.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208. (b) Ohkuma, T.; Sandoval, C. A.; Srinivasan, R.; Lin, Q.; Wei, Y.; Muniz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288. (c) Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174. (d) Xu, Y.; Clarkson, G. C.; Docherty, G.; North, C. L.; Woodward, G.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8079.

<sup>113</sup> Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801.

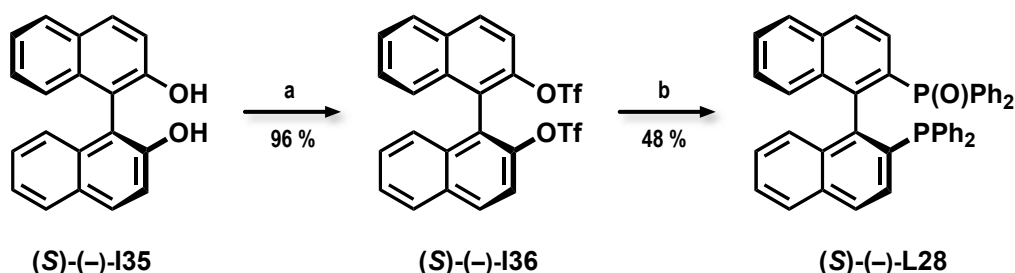
En els estudis d'hidrocarboxilació realitzats en aquest treball s'ha vist que els lligands bidentats porten al producte lineal, mentre que lligands monodentats porten al producte ramificat de la reacció (apartat 3.1). En aquest context, per tal de controlar la regioselectivitat cap al producte ramificat i intentar induir quiralitat en els productes de reacció es proposa la síntesi d'una fosfina monodentada quiral a partir d'una fosfina bidentada accessible i coneguda com és la BINAP (**L18**).

L'objectiu plantejat en aquest apartat es basa en el bloqueig d'una de les posicions de coordinació del lligand bidentat BINAP (**L18**), convertint-lo en un lligand monodentat. Amb un dels dos àtoms de fòsfor bloquejat, s'avaluarà el lligand resultant a la reacció d'hidrocarboxilació catalítica de l'estirè (apartat 3.2) per tal de comprovar si indueix quiralitat als productes de reacció encara que es tracti d'una fosfina monodentada.

Es plantegen dos bloqueigs diferents de l'àtom de fòsfor, una oxidació i una alquilació.

### 3.4.1 Oxidació parcial de la difosfina (S)-(-)-BINAP (**L18**). Síntesi de la monofosfina (S)-(-)-BINPO (**L28**).

Per tal de dur a terme l'oxidació d'un dels dos àtoms de fòsfor de la BINAP i obtenir la monofosfina quiral BINPO (**L28**) es segueix la via sintètica descrita per Gladiali i col·laboradors (esquema 3-44).<sup>114</sup> Es parteix del l'(S)-(-)-binaftol (**I35**), en el qual s'addiciona un grup triflat a cadascun dels grups alcohol per tal de proporcionar un bon grup sortint a la segona etapa de la reacció, on es substitueixen aquests triflats per els grups  $-PPh_2$  i  $-P(O)Ph_2$  corresponents. No es coneix el mecanisme d'aquesta reacció ni com es dona la formació de la difenilfosfina al medi de reacció a partir del seu òxid. Només es coneix, a partir de seguiment per RMN que primer s'incorpora el grup  $-PPh_2$  i el monotriflat restant es substitueix pel grup  $-P(O)Ph_2$ .



a)  $Tf_2O$ ,  $CH_2Cl_2$ , piridina, de 0 °C a t.a. 16 h. b)  $[NiCl_2(dppe)]$  (**C31**),  $HP(O)Ph_2$  (**L19(O)**), DABCO, DMF, 100 °C, 16 h.

**Esquema 3-44.** Síntesi de la fosfina (S)-(-)-BINPO (**L28**).

<sup>114</sup> Gladiali, S.; Taras, R.; Ceder, R. M.; Rocamora, M.; Muller, G.; Solans, X.; Font-Bardia, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1477.

Utilitzant aquesta ruta sintètica, la fosfina (S)-(-)-BINPO (**L28**) no s'obté pura, sinó que queda barrejada amb (S)-(-)-BINAP (**L18**) i amb (S)-(-)-BINPO<sub>2</sub> (**L55**). Per separar les tres substàncies i obtenir el lligand desitjat (**S**)-(-)-**L28** és necessària una separació per cromatografia en columna de sílica gel. Les solubilitats dels lligands **L18**, **L28** i **L55** són diferents en alguns dissolvents com ara metanol, però la purificació mitjançant rentats fa disminuir el rendiment de **L28** i no s'aconsegueix separar-lo de petites quantitats de **L18**.

#### 3.4.1.2 Síntesi de la (S)-(-)-BINPO (**L28**) per reducció amb microones

Un dels productes secundaris a la síntesi del lligand (S)-(-)-BINPO (**L28**) descrita anteriorment és el corresponent diòxid (**L38**), producte que no pot actuar com a lligand fosfina al tenir els dos fòsfors de la molècula oxidats. Una forma interessant d'aprofitar aquest subproducte passaria per la seva reducció, que pot ser o bé total fins a la (S)-(-)-BINAP (**L18**) o bé parcial fins a la (S)-(-)-BINPO (**L28**).

Existeixen a la bibliografia varis mètodes per la reducció d'òxids de fosfines,<sup>115</sup> on el més comú i eficient es basa en la utilització de la parella triclorosilà i trietilamina com a agents reductors. L'inconvenient d'aquesta reducció amb HSiCl<sub>3</sub> i Et<sub>3</sub>N són les condicions de reacció, ja que cal realitzar-la en un medi tancat sota nitrogen, a elevada temperatura i amb temps de reacció superiors a les 12 hores. Normalment s'utilitza un dissolvent amb punt d'ebullició moderat com el toluè en un tub de Càrius (reactor segellat).

Es proposa realitzar aquesta reducció mitjançant un forn microones, utilitzant igualment com a agents reductors el HSiCl<sub>3</sub> i la Et<sub>3</sub>N, per determinar si es poden aprofitar les característiques de les microones per activar els enllaços polars (enllaç P=O) i per augmentar la velocitat i l'homogeneïtat a l'escalfar el dissolvent. D'aquesta forma es pretén disminuir el temps de la reacció mantenint un bon rendiment de la reducció. Aquesta seria una nova aplicació en l'ús de forns microones ja que no s'han trobat exemples a la bibliografia.

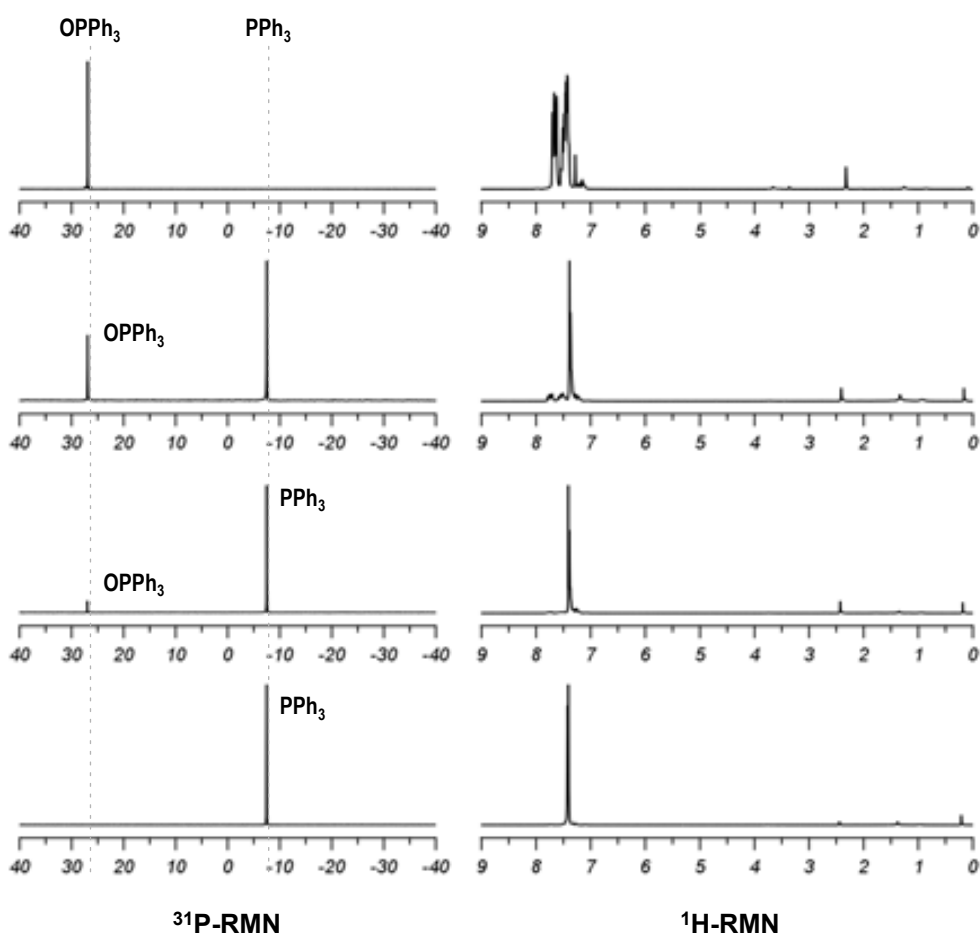
Abans d'avaluar la reducció de la BINPO<sub>2</sub> (**L55**) en aquestes condicions de microones, s'assajarà la reacció amb l'òxid de trifenilfosfina (**L1(O)**) per tal de determinar les condicions òptimes de la reducció, ja que es tracta d'un substrat més simple, disponible i econòmic. Els resultats obtinguts a la reducció de l'òxid **L1(O)** (taula 3-27) són satisfactoris, ja que es pot observar que s'aconsegueix la reducció gairebé completa en 10 minuts (Exp. 44) si s'utilitzen unes condicions de potència i temperatura elevades, o bé es poden obtenir rendiments a la reducció al voltant del 90% utilitzant condicions més suaus (Exp. 45 i 46). Únicament la parella reductora HSiCl<sub>3</sub> / Et<sub>3</sub>N ha resultat efectiva. Els altres reductors avaluats no han resultat actius (Exp. 48, 49 i 50).

<sup>115</sup> (a) Onodera, G.; Matsumoto, H.; Milton, M. D.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4029. (b) Sinou, D.; Maillard, D.; Pozzi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 269. (c) Wu, H.; Yu, J.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4675.

Taula 3-27. Reducció de l'òxid de trifenilfosfina (**L1(O)**) mitjançant condicions de microones.

		$\text{O=PPh}_3$		red. MW	$\text{PPh}_3$		
		<b>L1(O)</b>				<b>L1</b>	
Exp.	Potència (W)	T (°C)	temps (min)	Reductor	Conversió (%)		
43	120	120	160	HSiCl <sub>3</sub> / Et <sub>3</sub> N	100		
44	120	90	10	HSiCl <sub>3</sub> / Et <sub>3</sub> N	97		
45	80	75	15	HSiCl <sub>3</sub> / Et <sub>3</sub> N	92		
46	60	50	40	HSiCl <sub>3</sub> / Et <sub>3</sub> N	90		
47	50	50	20	HSiCl <sub>3</sub> / Et <sub>3</sub> N	76		
48	60	50	40	PMHS <sup>1</sup>	0		
49	60	50	40	PMHS / Ti( <sup>i</sup> OPr) <sub>4</sub>	5		
50	60	50	40	Hidrazina	0		

<sup>1</sup> Poli(hidrogenmetilsiloxà)  
 Condicions: **L1(O)** (0.36 mmol), NEt<sub>3</sub> (1.5 mmol), HSiCl<sub>3</sub> (1.44 mmol), toluè (2 ml).

Figura 3-45. Espectres <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (esquerra) i <sup>1</sup>H-RMN (dreta) dels productes de reacció a la reducció de l'òxid de trifenilfosfina (**L1(O)**) mitjançant microones.

En tots els casos, la reacció es controla mitjançant  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN ja que d'aquesta forma es determina fàcilment la desaparició de l'òxid i la formació de la fosfina corresponent, ja que els senyals del fòsfor a l'òxid i a la fosfina presenten desplaçaments químics molt diferents a l'espectre de ressonància. A la figura 3-45 es mostren els espectres per diferents conversions, observant la desaparició de l'òxid de trifenilfosfina (**L1(O)**) donant lloc a la trifenilfosfina (**L1**). També es pot observar amb l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN que els productes de reacció s'aïllen purs, emprant com a aïllament i purificació només una hidròlisi bàsica de la mescla de reacció i una extracció amb èter dietílic.

Un cop comprovada l'activitat de la reducció mitjançant microones i d'haver optimitzat la reducció de la trifenilfosfina (**L1**) es passa a la reducció del diòxid BINPO<sub>2</sub> (**L55**), un cas més difícil ja que hi ha dos fòsfors oxidats, de forma que la reducció pot ser total o parcial, donant una barreja de productes (taula 3-28).

**Taula 3-28.** Reducció del diòxid BINPO<sub>2</sub> (**L55**) mitjançant condicions de microones.

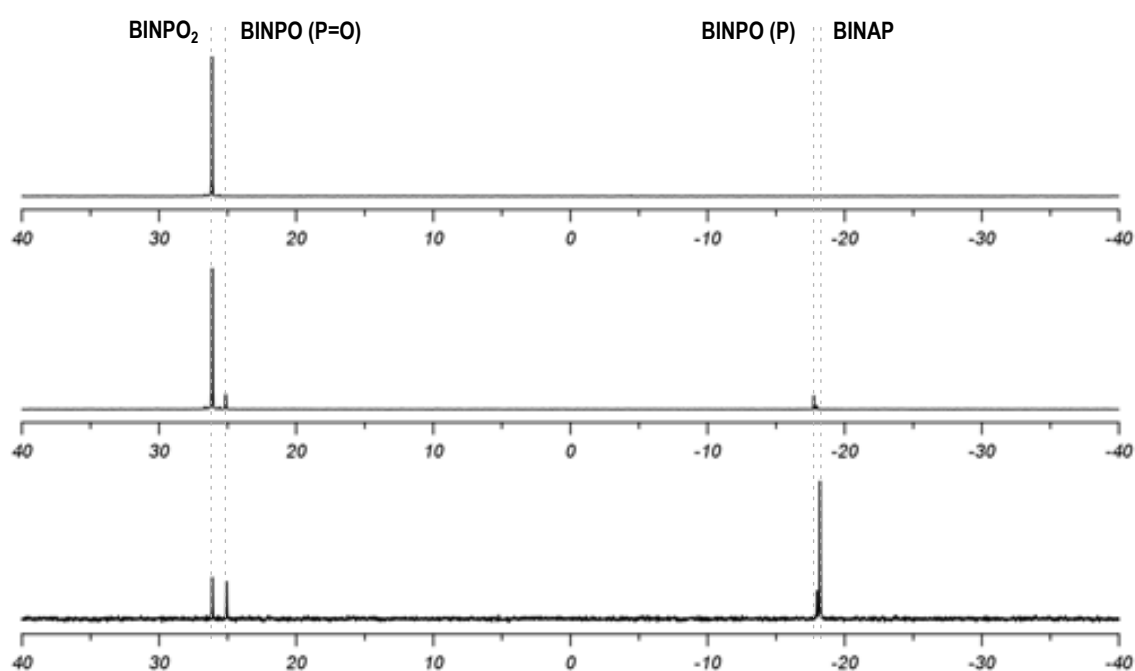
Exp.	Dissolvent	Potència (W)	T (°C)	temps (min)	Reductor	Conversió a L28 (%)	Conversió a L18 (%)
51	Toluè	60	50	15	HSiCl <sub>3</sub> / Et <sub>3</sub> N	0	0
52	Toluè	120	90	15	HSiCl <sub>3</sub> / Et <sub>3</sub> N	5	0
53	Toluè / THF <sup>a</sup>	180	110	10	HSiCl <sub>3</sub> / Et <sub>3</sub> N	10	1
54	Toluè	200	100	60	HSiCl <sub>3</sub> / Et <sub>3</sub> N	17	2
55	Toluè / THF <sup>a</sup>	200	120	60	HSiCl <sub>3</sub> / Et <sub>3</sub> N	25	57

<sup>a</sup> Relació 1:1  
 Condicions: **L55** (0.076 mmol), NEt<sub>3</sub> (0.32 mmol), HSiCl<sub>3</sub> (0.3 mmol), Dissolvent (1 ml).

En aquest cas, la reacció també ha estat controlada per  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN: s'observa la desaparició del diòxid **L55** i la formació del monòxid **L28** i la difosfina **L18** (figura 3-46). Als espectres de ressonància i als experiments 52, 53 i 54, s'observa inicialment la reducció d'un dels dos fòsfors formant la monofosfina BINPO (**L28**), i al deixar la reacció més temps amb condicions prou fortes, es forma la difosfina BINAP (**L18**).

L'objectiu sintètic d'aquesta reducció és l'obtenció del monòxid BINPO (**L28**) per tal de recuperar part del diòxid **L55** format com a subproducte a la síntesi del lligand **L28** pel

mètode de Gladiali.<sup>114</sup> En aquest sentit es compleix parcialment l'objectiu ja que si apliquem les condicions de l'experiment 55 (taula 3-28) es recupera un 25% adicional de **L28** encara que cal una posterior separació d'aquest per columna, igual que a la seva síntesi. També cal destacar que el producte majoritari de la reducció és la fosfina totalment reduïda BINAP (**L18**), pel que es pot dir que la reducció és eficient, i té lloc en major mesura que la necessària per obtenir el monòxid **L28**. De moment, amb les condicions assajades no podem considerar aquesta reducció com un bon mètode sintètic pel lligand BINPO (**L18**) degut al baix rendiment, però sí que serveix per augmentar el rendiment de **L18** al recuperar una quantitat adicional de **L18** a partir de la reducció del diòxid **L55**, subproducte de la seva síntesi. També permet recuperar la difosfina BINAP (**L18**) per utilitzar-la en posteriors reaccions.



**Figura 3-46.** Espectres  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN dels productes de reacció a la reducció del diòxid  $\text{BINPO}_2$  (**L55**) mitjançant microones.

#### 3.4.1.2 Caracterització de la (S)-(-)-BINPO (**L28**)

Per la caracterització del lligand (S)-(-)-**L28** s'han utilitzat les tècniques habituals de RMN i d'espectrometria de masses d'alta resolució. Les dades espectroscòpiques dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN han estat contrastades amb les de la bibliografia,<sup>114</sup> coincidint perfectament.

Al tenir tots els protons del lligand aromàtics i difícilment assignables, pren importància l'espectre de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN, ja que els dos fòsfors, al tenir estats d'oxidació diferents (+3 i +5) donen senyals a zones diferents de l'espectre (figura 3-47) d'igual intensitat si es deixa temps suficient de relaxació pel nucli de fòsfor. A més, mitjançant l'espectre de  $^{31}\text{P}$

{<sup>1</sup>H}-RMN és possible detectar les dues impureses principals formades a la reacció, la fosfina no oxidada (BINAP, **L18**) i el diòxid (BINAPO<sub>2</sub>, **L55**).

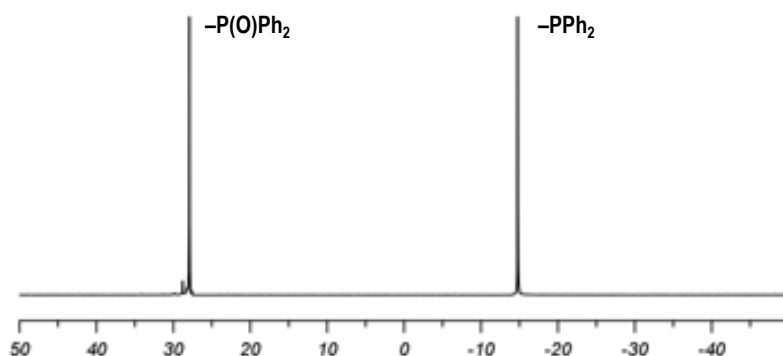


Figura 3-47. Espectre de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN de la fosfina (S)-(-)-BINPO (**L28**).

### 3.4.2 Metilació d'un dels fòsfors de la (R)-(+)-BINAP (**L18**). Síntesi de la monofosfina (R)-BINAP(Me) (**L29**).

El segon mètode de bloqueig d'una de les posicions de coordinació de la BINAP (**L18**) consisteix en la metilació d'un dels fòsfors del lligand (esquema 3-48) formant un catió fosfoni quaternari. Per dur a terme aquesta metilació es parteix de la pròpia (R)-(+)-BINAP (**L18**) i s'utilitza un equivalent de iodur de metil com a agent metilant, seguint un procediment descrit a la bibliografia per obtenir el lligand (R)-BINAP(Me)I (**L29a**), amb l'anió iodur com a contraió. No obstant, ni el procediment de metilació ni la caracterització del lligand es troben ben detallats a la referència.<sup>116</sup>

La fosfina (R)-(+)-BINAP (**L18**) és un lligand comercial amb diferents mètodes industrials per a la seva síntesi,<sup>113</sup> d'entre els quals s'ha seleccionat el mètode *Merck Inc.*<sup>117</sup> per preparar-la al laboratori. Aquest mètode consisteix en l'esterificació amb anhídrid triflic del (R)-(+)-binaftol (**I35**) per un posterior acoblament amb difenilfosfina utilitzant un catalitzador de níquel (**C31**). Al mateix temps, la difenilfosfina (**L19**) pot ser sintetitzada prèviament a partir de la reacció entre la trifenilfosfina (**L1**) i liti metàl·lic seguint igualment procediments descrits a la bibliografia.<sup>118</sup>

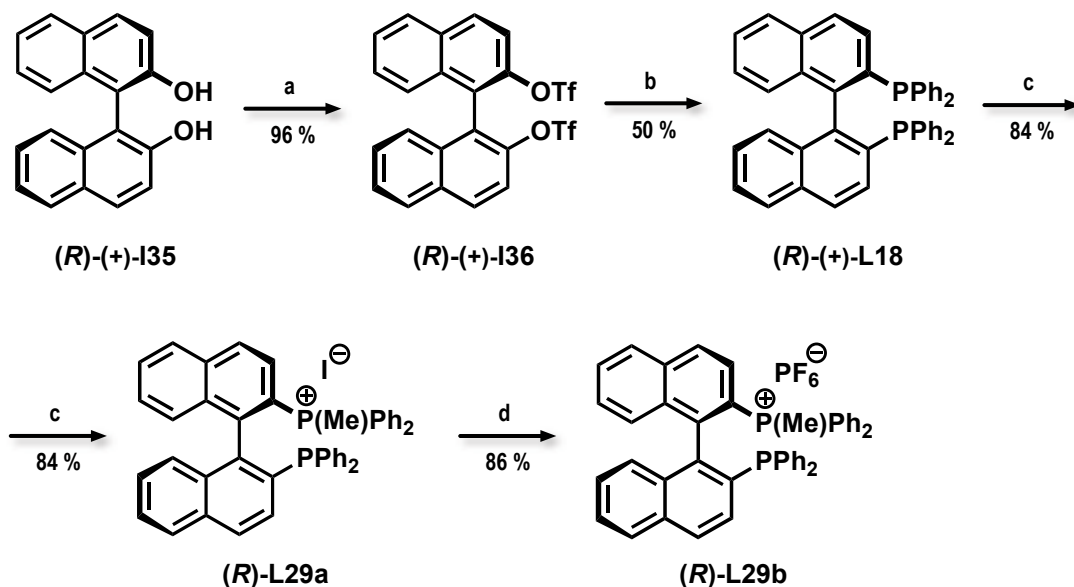
El producte de la reacció de metilació d'un dels fòsfors de la fosfina BINAP, és un lligand catiònic degut a la càrrega positiva resultant sobre el fòsfor metilat. A l'utilitzar iodur de metil com a reactiu de metilació, el contraió per aquesta càrrega positiva del lligand serà l'anió iodur. Si es desitja avaluar aquest lligand en reaccions de catàlisi homogènia, l'anió iodur pot afectar a l'espècie catalítica de la reacció al tractar-se d'un

<sup>116</sup> Leglaye, P.; Donnadieu, B.; Brunet, J.; Chauvin, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9179.

<sup>117</sup> Cai, D.; Payack, J. F.; Bender, D. R.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7180.

<sup>118</sup> Rohlík, Z.; Holzhauser, P.; Kotek, J.; Rudovský, J.; Němec, I.; Hermann, P.; Lukeš, I. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2409.

anió coordinant. Per aquest fet s'ha decidit fer una petita variació sobre aquest lligand catònic **L29a** canviant el contraió per un anió no coordinant com el hexafluorofosfat. Per la realització d'aquest canvi de contraió únicament cal dissoldre el lligand **L29a** en acetona juntament amb hexafluorofosfat amònic, mantenir el sistema unes hores sota agitació constant i finalment provocar la precipitació amb l'addició d'aigua (esquema 3-48).



a)  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , piridina, de 0 °C a t.a. 16 h. b)  $[\text{NiCl}_2(\text{dppe})]$  (**C31**),  $\text{HPPH}_2$  (**L19**), DABCO, DMF, 100 °C, 48 h. c)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a. 8 h. d)  $\text{NH}_4\text{PF}_6$ , acetona, t.a. 3 h.

Esquema 3-48. Metilació de la (R)-(+)-BINAP (**L18**). Síntesi dels lligands (**R**)-**L29a** i (**R**)-**L29b**.

La presència del metil a les fosfines **L29** no fa variar l'atropoisomeria de la molècula, únicament es perd l'eix de simetria  $\text{C}_2$  de la BINAP (**L18**). El mateix passa en el cas de la BINPO (**L28**). És possible generar una monofosfina amb quiralitat axial a partir del bloqueig d'un dels fòsfors d'una difosfina quiral.

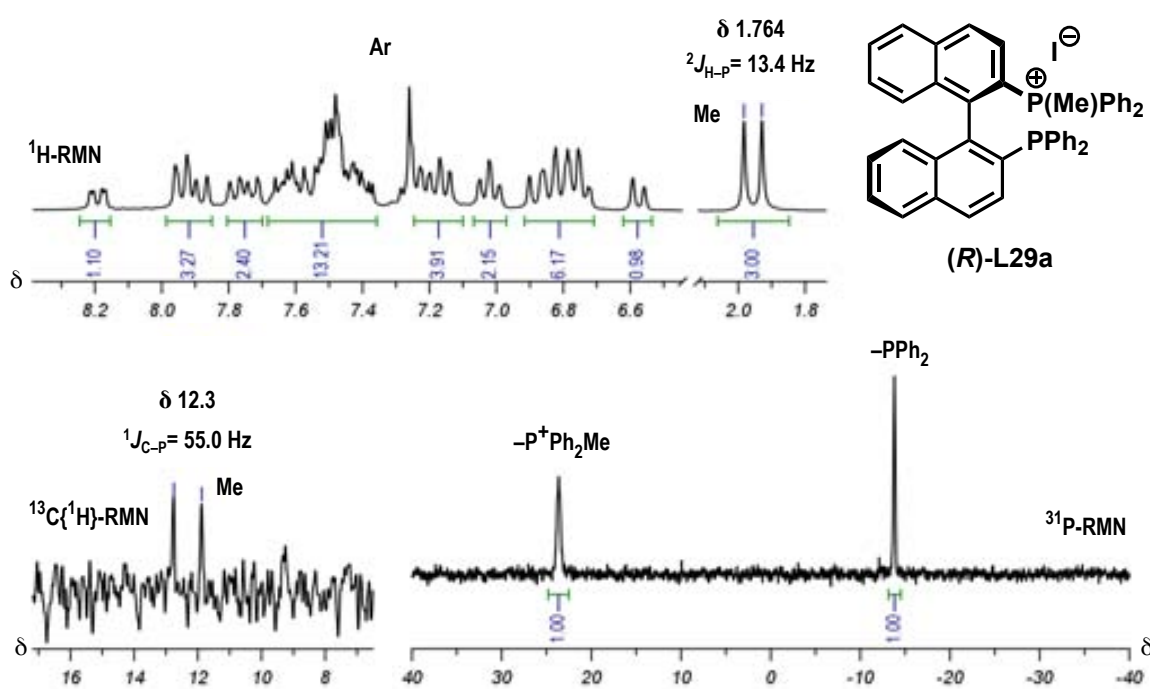
#### 3.4.1.1 Caracterització del lligand (R)-BINAP(Me) (**L29**)

La caracterització dels lligands **L29a** i **L29b** s'ha realitzat principalment a partir de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  i  $^{31}\text{P}$ -RMN. També s'ha realitzat espectrometria de masses d'alta resolució, però a l'utilitzar una ionització per electrospai (ESI+) es perd l'anió i es detecta el lligand catònic, sense possibilitat de diferenciar els lligands **L29a** i **L29b** per aquesta tècnica.

Pel que fa als espectres de ressonància magnètica nuclear en el cas del lligand **L29a** (figura 3-49), s'observa a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN el doblet degut al metil enllaçat al fòsfor amb una constant d'acoblament  $^2J_{\text{H-P}}$  de 13 Hz. La resta dels senyals de l'espectre



corresponen als 32 protons aromàtics del lligand. A l'espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN també es pot destacar el doblet degut al metil enllaçat al fòsfor, que presenta una constant d'acoblament a un sol enllaç  $^1J_{\text{C-P}}$  de 55 Hz. Finalment, l'espectre de  $^{31}\text{P}$ -RMN s'ha realitzat sense desacoblament dels protons i deixant un temps de relaxació prou elevat per la correcta quantificació de l'espectre. D'aquesta forma s'observen els dos fòsfor del lligand, d'igual integració, a les zones corresponents pel fosfoni i per la fosfina presents a **L29a**. Cal remarcar que el senyal del fosfoni ( $\text{ArP}^+\text{Ph}_2\text{Me}$ ) és considerablement més ample que el de la fosfina corresponent a la mateixa molècula, i que no es detecta (ni es pot resoldre) cap acoblament P–P ni P–H a l'espectre de fòsfor.



**Figura 3-49.** Espectres  $^1\text{H}$ -RMN (a dalt),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (a baix i esquerra) i  $^{31}\text{P}$ -RMN (a baix i dreta) del lligand **L29a**.

Respecte el lligand **L29b** els espectres de RMN (figura 3-50) són pràcticament equivalents als del lligand **L29a**, on es pot observar igualment el doblet del metil als espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN amb constants d'acoblament  $^2J_{\text{H-P}}$  de 13 Hz i  $^1J_{\text{C-P}}$  de 32 Hz respectivament. En aquest cas, la integració dels senyals a la zona dels protons aromàtics també resulta correcta pels 32 que conté la molècula. Finalment, l'espectre de  $^{31}\text{P}$ -RMN mostra els senyals corresponents al fosfoni, a la fosfina, i també el senyal de l'anió  $\text{PF}_6^-$  en forma d'heptoplet i integrant un sol fòsfor.

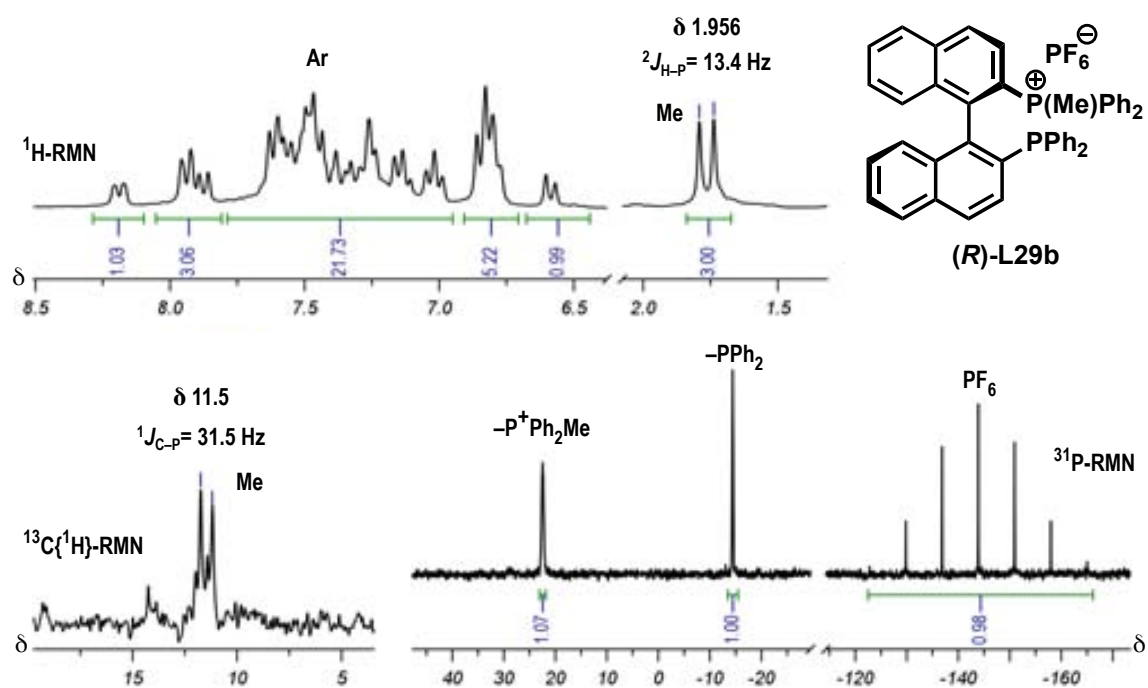
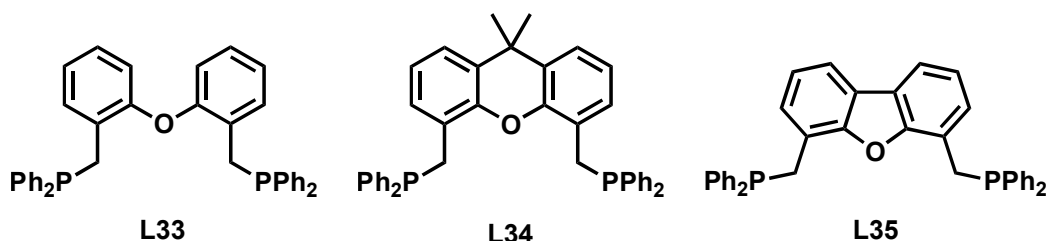


Figura 3-50. Espectres <sup>1</sup>H-RMN (a dalt), <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (a baix i esquerra) i <sup>31</sup>P-RMN (a baix i dreta) del lligand **L29b**.

### 3.5 Síntesi i caracterització de complexos metàl·lics

Per tal de conèixer les propietats dels lligands benzílics sintetitzats en aquest treball i ajudar a la seva caracterització, s'ha estudiat la complexació dels lligands **L33**, **L34** i **L35** (figura 3-51) amb els metalls pal·ladi i platí.



**Figura 3-51.** Difosfines benzíliques sintetitzades en aquest treball per les que s'ha estudiat la complexació amb pal·ladi i platí.

Els metalls Pd i Pt són metalls amb configuració electrònica  $d^{10}$  a l'hora de formar compostos de coordinació en el seu estat d'oxidació 0. No obstant, aquests metalls tenen preferència per l'estat d'oxidació +2, en el que passen a tenir una configuració electrònica  $d^8$  i tendeixen a formar compostos diamagnètics de geometria planoquadrada.

El Pd és un metall de la segona sèrie de transició, força utilitzat en química orgànica per la seva tolerància a reactius amb diferents grups funcionals i molt utilitzat com a catalitzador metàl·lic en reaccions de catàlisi homogènia. El Pt és el metall de la 3a sèrie de transició del mateix grup que el Pd, també utilitzat en catàlisi homogènia però en menys mesura, ja que tendeix a formar enllaços metall–ligand més forts que el Pd, fet que el fa menys apropiat a l'hora de participar en cicles catalítics que necessiten formació i trencament d'enllaços M-L en els intermedis de reacció. No obstant, aquesta característica del Pt, el fa més apropiat que el Pd quan es tracta d'aïllar compostos de coordinació concrets, amb l'avantatge afegit de l'activitat del nucli  $^{195}\text{Pt}$  a RMN, que permet una caracterització més completa mitjançant aquesta tècnica. D'altra banda, s'estan descrivint un nombre creixent de casos on el metall de la tercera sèrie acaba formant un sistema catalític més actiu que el de la segona sèrie. Un exemple excel·lent en l'àrea de la carbonilació catalítica per obtenir àcids carboxílics és el procés Cativa amb iridi.<sup>119</sup>

Els lligands també prenen importància al formar compostos de coordinació amb els diferents metalls. Estudiarem la coordinació de **L33**, **L34** i **L35** que són lligands bidentats amb dos àtoms de P com a àtoms donadors. Es tracta de lligands benzílics, és a dir, els substituents dels àtoms de fòsfor són dos grups fenil i un grup benzil, convertint-los en

<sup>119</sup> Haynes, A.; Maitlis, P. M.; Morris, G. E.; Sunley, G. J.; Adams, H.; Badger, P. W.; Bowers, C. M.; Cook, D. B.; Elliott, P. I. P.; Ghaffar, T.; Green, H.; Griffin, T. R.; Payne, M.; Pearson, J. M.; Taylor, M. J.; Vickers, P. W.; Watt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2847.

l·ligands més bàsics que els equivalents l·ligands triarílics **L11**, **L12** i **L30**. Aquest fet és degut a la menor deslocalització del parell d'electrons en el sistema aromàtic adjacent, i en aquest sentit caldria esperar una major fortalesa a l'enllaç M–L. Com a contrapartida, la distància entre els dos àtoms donadors dels l·ligands és gran (7 àtoms) de forma que el quelat que formarà amb el metall (10 membres) tindrà un efecte quelat diferent pel que fa a l'estabilitat d'aquest. Igualment, aquesta distància entre els dos àtoms de fòsfor sumada a la flexibilitat que aporta el metilè del grup benzílic (que és el que s'uneix a l'esquelet) augmenta considerablement la capacitat (distància) quelatant del l·ligand i no prefixa una coordinació de tipus *cis* com la observada pels l·ligands **L11**, **L12** i **L30**. De fet, és molt difícil fer una predicció de la preferència *cis/trans* d'aquests l·ligands, i per aquesta raó és important el seu estudi estructural.

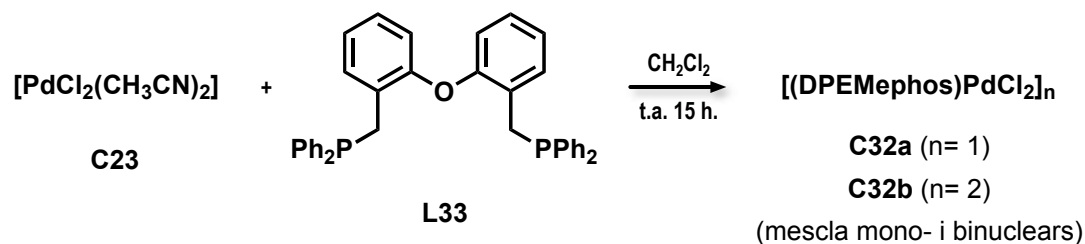
Tot seguit, s'exposarà la coordinació d'aquests l·ligands **L33**, **L34** i **L35** amb Pd i Pt, amb l'objectiu d'obtenir els complexos neutres de Pd(II) i Pt(II) del tipus [(L)MX<sub>2</sub>], on X serà un l·ligand aniònic com el Cl<sup>-</sup> o el CN<sup>-</sup>. L'objectiu de les síntesis d'aquest complexos, com ja s'ha comentat, és l'estudi del comportament dels l·ligands benzílics sintetitzats en la complexació amb aquests metalls de transició. No obstant, les síntesis s'enfocaran sempre cap a una possible aplicació posterior en catàlisi, de forma que es mirarà d'utilitzar precursors metàl·lics equivalents als utilitzats a les reaccions d'hidrocarboxilació i intentar, dins el possible, tenir una idea de com es comportarien aquests l·ligands en aquestes reaccions.

Els compostos de coordinació sintetitzats es caracteritzaran mitjançant les tècniques de RMN, HRMS, IR, i pels casos que sigui possible, per difracció de raigs X.

### 3.5.1 Complexació del l·ligand DPMEphos (**L33**) amb pal·ladi i plati

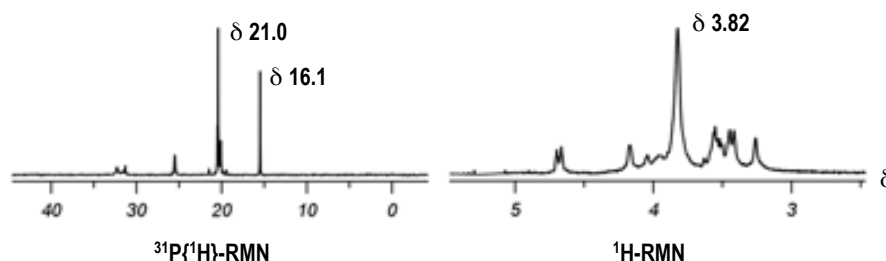
#### 3.5.1.1 Síntesi i caracterització de complexos [(DPMEphos)MCl<sub>2</sub>]

Per la síntesi dels complexos de Pd es parteix del precursor [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] (**C23**) que reacciona directament amb el l·ligand **L33** a temperatura ambient durant 15 hores sota nitrogen (esquema 3-52).



**Esquema 3-52.** Complexació del l·ligand **L33** amb Pd. Síntesi dels complexos [(DPMEphos)PdCl<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (**C32**).

En aquesta reacció aparentment simple no es forma un únic complex com a producte, sinó que el sòlid de color taronja aïllat correspon a una mescla d'espècies mono i binuclears, entre els quals n'hi ha dos de majoritàries. A l'espectre de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN s'observen clarament aquests dos productes a la zona esperada per fosfines actuant com a lligands en complexos de Pd i a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observen varies senyals a la zona del metilè (figura 3-53), algunes d'amplada de banda considerable indicant que podria haver-hi equilibris en solució entre les espècies.



**Figura 3-53.** Espectres  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN i  $^1\text{H}$ -RMN del producte sòlid corresponent a una mescla d'isòmers aïllada a la síntesi del complex  $[(\text{DPEMephos})\text{PdCl}_2]$  (**C32**).

Per tal d'identificar aquests dos productes majoritaris de la reacció s'ha realitzat HRMS del sòlid, mostrant que únicament hi ha productes d'estequiometria  $(\text{DPEMephos})\text{PdCl}_2$ . A partir d'aquesta informació, per la identificació dels productes **C32a** i **C32b** es planteja la possibilitat de que es tracti d'isòmers *cis* i *trans* o bé d'un problema de nuclearitat, és a dir, que es formi el complex mononuclear i el binuclear.

Per tal de determinar si aquests dos productes presenten una diferència observable pel que fa al volum molecular, s'ha realitzat un espectre de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de difusió (DOSY, tècnica PFG-RMN) en  $\text{CDCl}_3$  a 298 K. Aquesta tècnica permet determinar la mida de les molècules en solució<sup>120</sup> a partir de l'equació d'Stokes-Einstein (figura 3-54), que indica que el coeficient de difusió ( $D$ ) és inversament proporcional al radi hidrodinàmic ( $R_H$ ) i a la viscositat del dissolvent ( $\eta$ ). Aleshores, la relació entre els coeficients de difusió d'una espècie mononuclear i una binuclear (o la relació inversa entre els seus radis hidrodinàmics) amb entorns equivalents ha de valer aproximadament 1.26.<sup>121</sup>

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta R_H} \quad (\text{i})$$

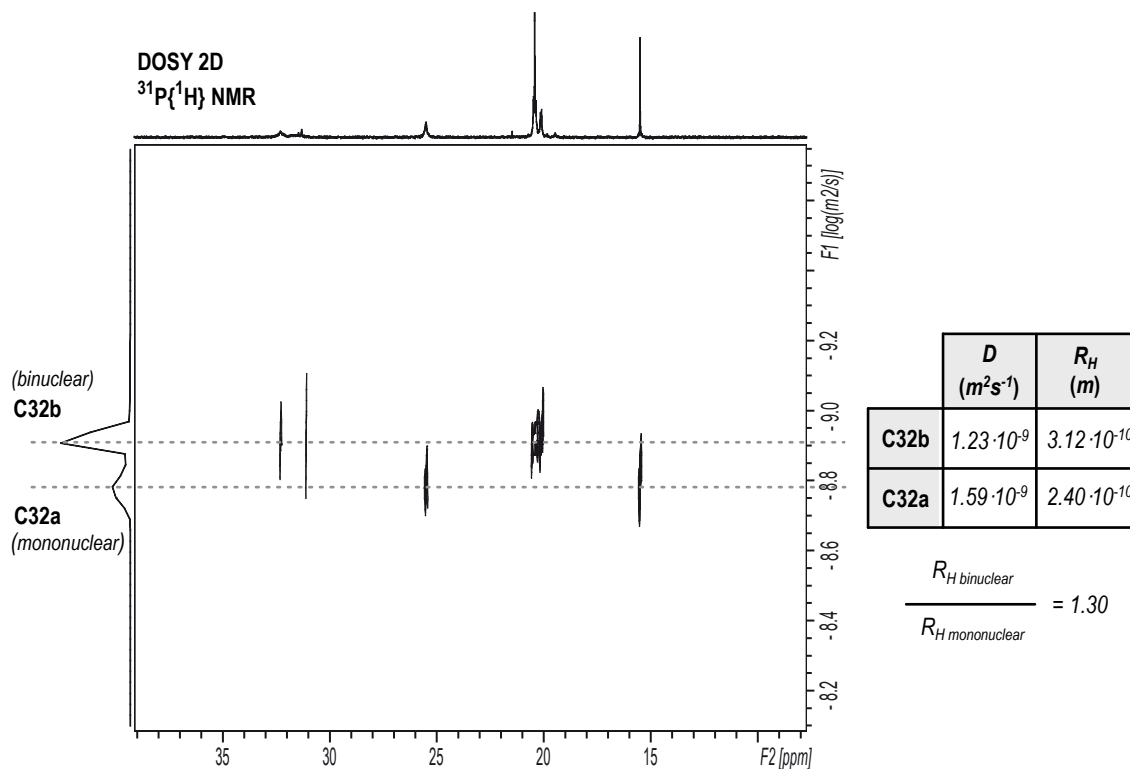
$$\frac{D_{\text{mononuclear}}}{D_{\text{dinuclear}}} = \frac{R_{H \text{ binuclear}}}{R_{H \text{ mononuclear}}} \approx 1.26 \quad (\text{ii})$$

**Figura 3-54.** Equació d'Stokes-Einstein (i) i relació entre  $D$  i  $R_H$  d'espècies mono i binuclears.

<sup>120</sup> (a) Cohen, Y.; Avram, L.; Frish, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520. (b) Valentini, M.; Pregosin, P. S.; Rügger, H. *Organometallics* **2000**, *19*, 2551. (c) Cohen Y.; Avram, L.; Tamar, E.S.; Frish, L. *Diffusion NMR in Supramolecular Chemistry* in: *Analytical methods in supramolecular chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.

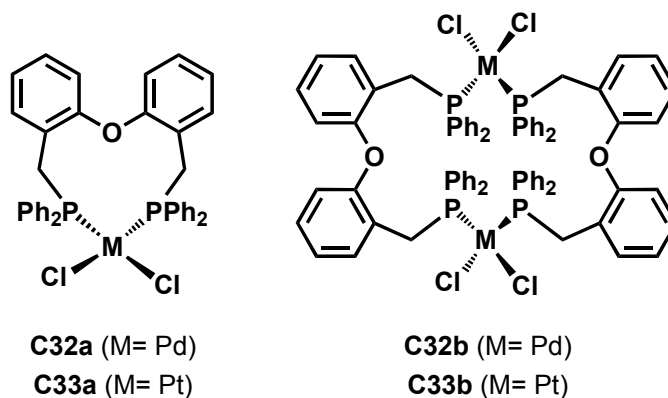
<sup>121</sup> Guerrero, M.; Pons, J.; Branchadell, V.; Parella, T.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Ros, J. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11084.

A la figura 3-55 es presenta l'espectre de RMN de difusió de la mescla d'espècies mono i binuclears **C32a** i **C32b**. Qualitativament, s'observa que efectivament hi ha dos series de senyals amb difusibilitats prou diferenciades, i encara que el valor absolut dels radis hidrodinàmics és baix, la relació entre els radis de les dues espècies en solució (1.30) s'aproxima molt a una relació entre espècies mono i binuclears (1.26).



**Figura 3-55.** Espectre DOSY  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN dels complexos  $[(\text{DPEMephos})\text{PdCl}_2]_n$  ( $n = 1$ , **C32a**;  $n = 2$ , **C32b**).

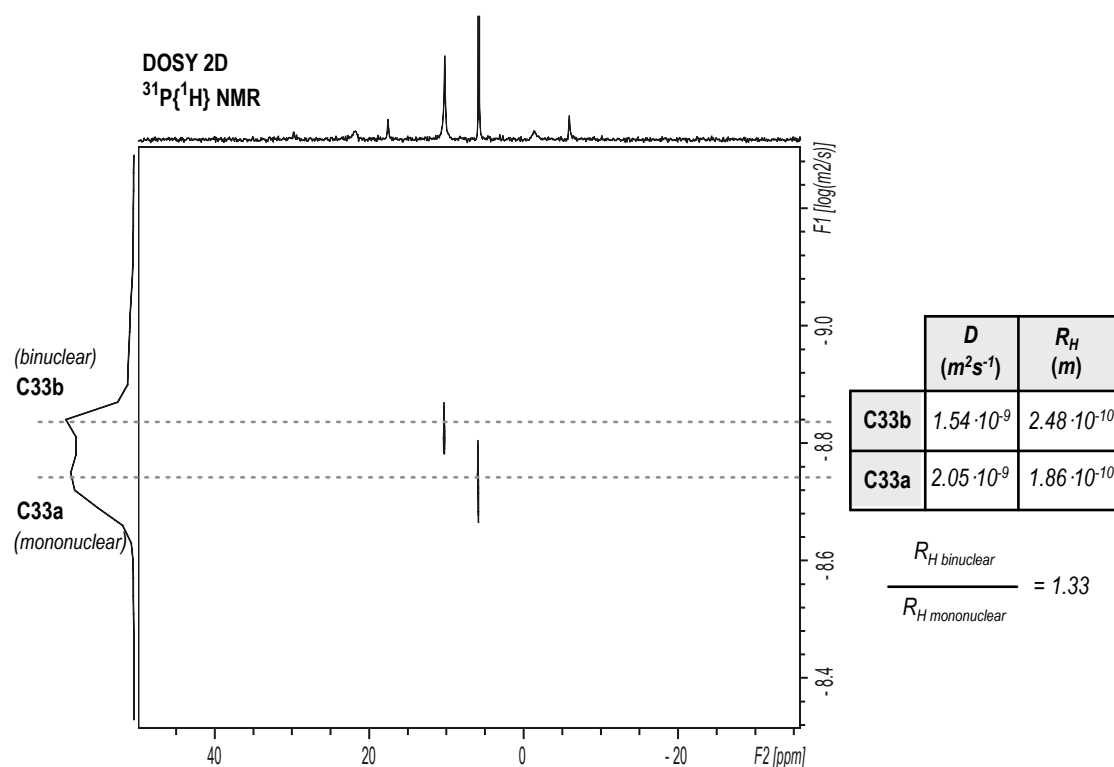
La RMN de difusió sembla indicar que els dos productes majoritaris de la reacció són el complex mononuclear **C32a** i el binuclear **C32b** (figura 3-56). En analitzar les difusions relatives dels productes minoritaris també s'observa aquesta relació.



**Figura 3-56.** Complexos mononuclear i binuclear formats a la complexació del lligand **L33** amb Pd i Pt.



És important destacar que tant les espècies de Pd com les de Pt presenten solubilitats molt baixes o nul·les en els dissolvents habituals. Aquest fet dificulta la seva caracterització i disminueix les possibilitats d'obtenció de monocristalls degut al limitat ventall de dissolvents per les proves de cristal·lització.



**Figura 3-59.** Espectre DOSY  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN dels complexos  $[(\text{DPEMephos})\text{PtCl}_2]_n$  ( $n = 1$ , **C33a**;  $n = 2$ , **C33b**).

D'aquesta mescla de complexos també s'han realitzat experiments de RMN a temperatura variable sense obtenir informació clara respecte la coordinació del lligand. En aquests experiments s'observa que al baixar la temperatura els dos senyals metilènics de l'espectre  $^1\text{H}$ -RMN convergeixen. Això podria indicar que la diferència energètica entre els dos productes és baixa i al disminuir la temperatura la discriminació energètica augmenta, desplaçant-se l'equilibri cap a l'espècie més estable.

Seguidament, per tal d'intentar obtenir espècies úniques i pures i d'aportar informació extra per la interpretació d'aquests resultats, s'han canviat els lligands  $\text{Cl}^-$  d'aquests complexos per lligands  $\text{CN}^-$ , lligands amb diferències importants tant a nivell electrònic: canvi d'un  $\pi$ -donador per un  $\pi$ -acceptor; com a nivell estèric: el lligand  $\text{CN}$  és un lligand menys voluminós que ocupa un espai molt més lineal.





degut a l'acoblament entre el fòsfor i els dos grups  $^{13}\text{C}\text{N}$ . Anàlogament, a l'espectre de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN també apareix únicament un senyal corresponent als lligands CN marcats, en forma de triplet degut a l'acoblament amb el fòsfor. El fet que aquests senyals en els espectres de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  i  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  siguin triplets i no doblets de doblets preveuen una disposició *trans* dels lligands en el complex.

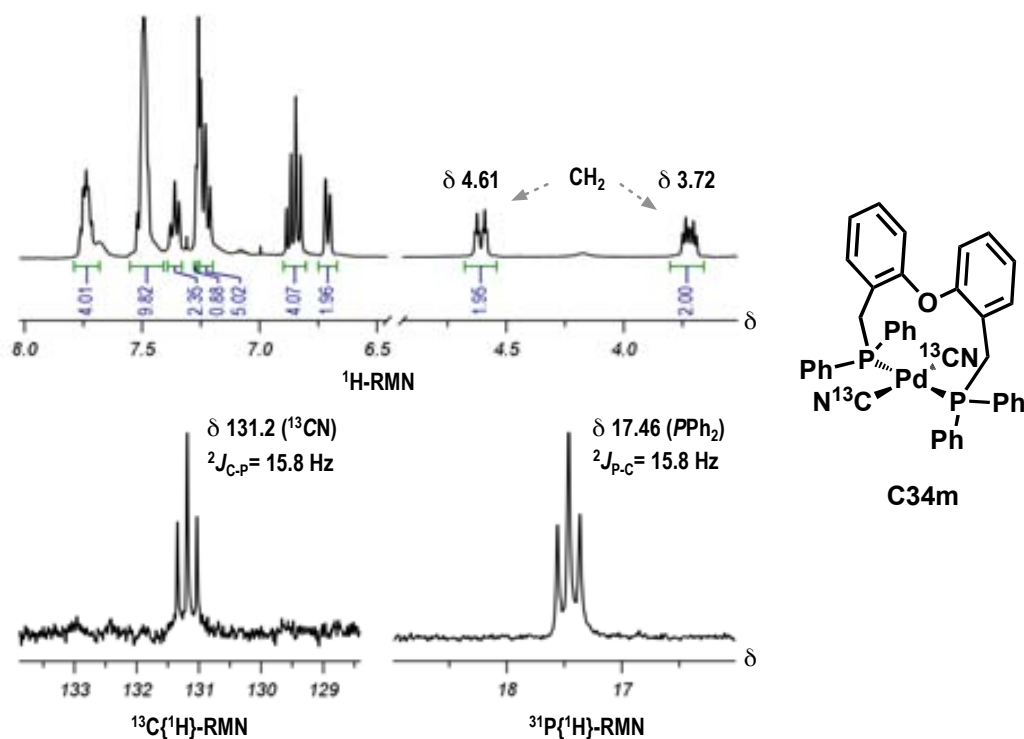


figura 3-61.  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN i  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN del complex *trans*-[(DPEMephos)Pd( $^{13}\text{C}\text{N}$ ) $_2$ ] (**C34m**).

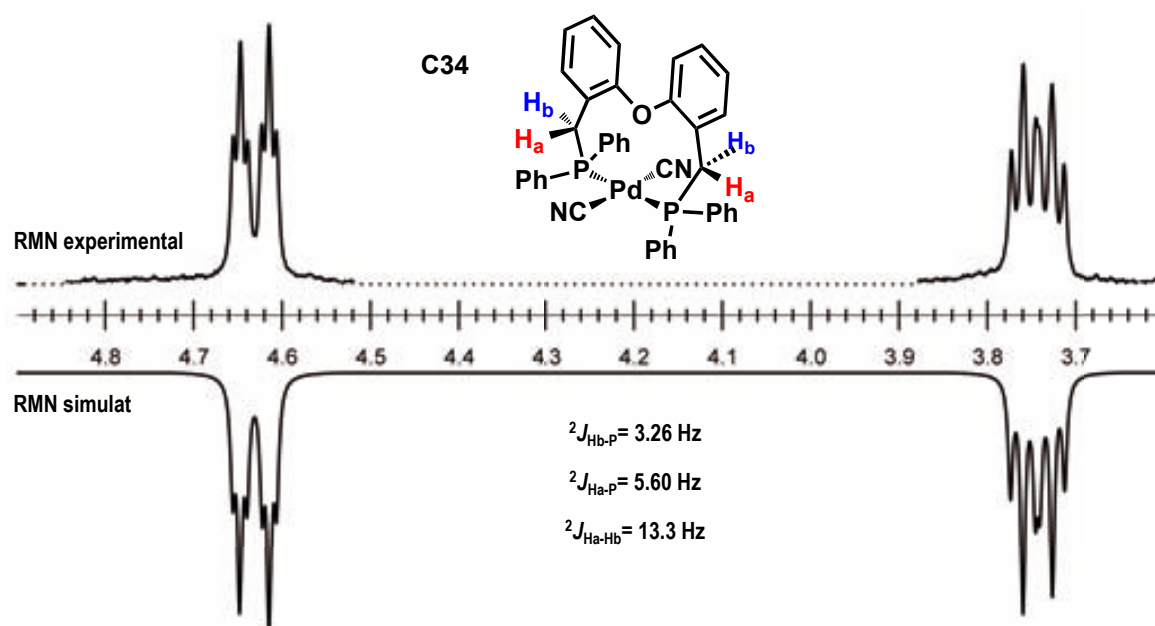


Figura 3-62. Simulació (gNMR) dels senyals dels protons metilènics del lligand al complex *trans*-[(DPEMephos)Pd(CN) $_2$ ] (**C34**)

A banda dels espectres comentats, per a una completa caracterització per RMN del complex s'han realitzat espectres bidimensionals. L'espectre de correlació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) ha permès comprovar l'existència d'acoblament geminal entre els protons dels metilens, mentre que l'espectre de correlació  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  (HMBC) ha permès comprovar l'acoblament entre els protons dels mateixos metilens amb el fòsfor.

Els espectres IR dels complexos **C34** i **C34m** mostren la banda vibracional intensa de tensió del grup CN a la zona  $2200\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ , que també dóna informació estructural del complex (figura 3-63).

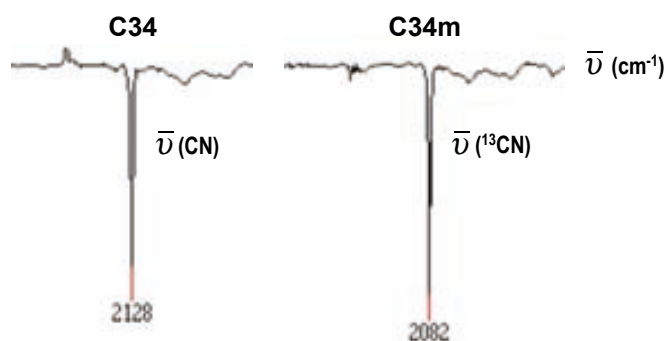


Figura 3-63. Bandes  $\bar{\nu}(\text{CN})$  als espectres IR dels complexos **C34** i **C34m**.

Al tenir una molècula planoquadrada amb dos grups CN, aquests poden adoptar una coordinació *cis* o *trans*, de forma que l'angle entre ells serà de  $90^\circ$  o  $180^\circ$  respectivament. Les bandes vibracionals del grup CN dependran d'aquest angle, de forma que si es troben en disposició *cis* s'observaran dues bandes d'igual intensitat a l'espectre IR mentre que si es troben en *trans* s'observarà una única banda vibracional en aquesta zona (figura 3-64).<sup>123</sup>

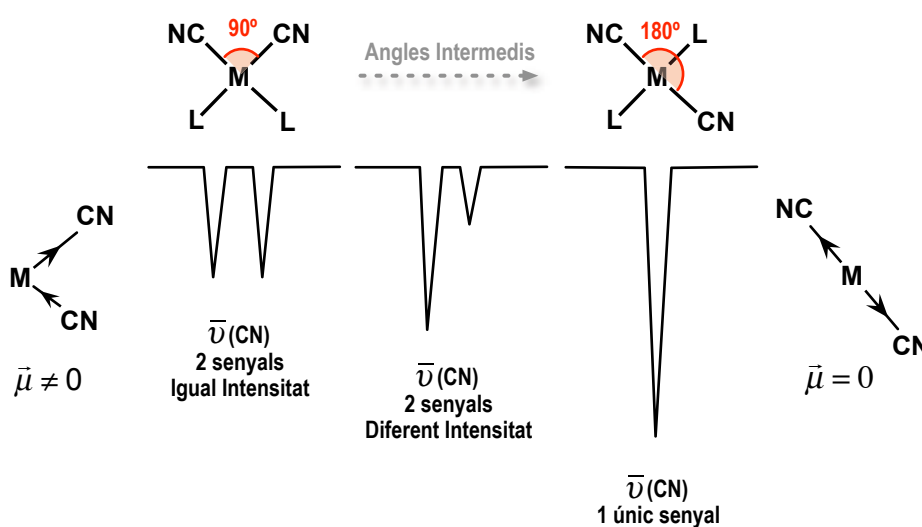


Figura 3-64. Diferències d'intensitat de les bandes  $\bar{\nu}(\text{CN})$  entre dos grups CN en funció de l'angle entre ells en una geometria planoquadrada.

<sup>123</sup> Cotton, F.; Wilkinson, G.; Murillo, C.; Bochmann, M. *Advanced Inorganic Chemistry*; 6<sup>o</sup> ed.; Wiley: New York, 1999.

Al tenir els dos complexos **C34** i **C34m** es pot observar l'efecte isotòpic del  $^{13}\text{C}$ N respecte el  $^{12}\text{C}$ N en les freqüències de vibració d'aquest grup, baixant de  $2128\text{ cm}^{-1}$  fins a  $2082\text{ cm}^{-1}$  al complex amb  $^{13}\text{C}$ . D'aquesta disminució de freqüència se'n pot fer la comprovació matemàtica a partir de la relació:

$$\bar{\nu}_{^{13}\text{CN}} = \sqrt{\frac{\mu_{^{12}\text{CN}}}{\mu_{^{13}\text{CN}}}} \cdot \bar{\nu}_{^{12}\text{CN}}$$

On la lletra  $\mu$  correspon a la massa reduïda per un sistema AB. Si es calcula el valor d'aquest factor corresponent a la relació entre masses reduïdes:

$$\sqrt{\frac{\mu_{^{12}\text{CN}}}{\mu_{^{13}\text{CN}}}} = 0.979 \quad \text{on} \quad \mu_{^{12}\text{CN}} = \frac{m_{^{12}\text{C}} \cdot m_{\text{N}}}{m_{^{12}\text{C}} + m_{\text{N}}} \quad \text{i} \quad \mu_{^{13}\text{CN}} = \frac{m_{^{13}\text{C}} \cdot m_{\text{N}}}{m_{^{13}\text{C}} + m_{\text{N}}}$$

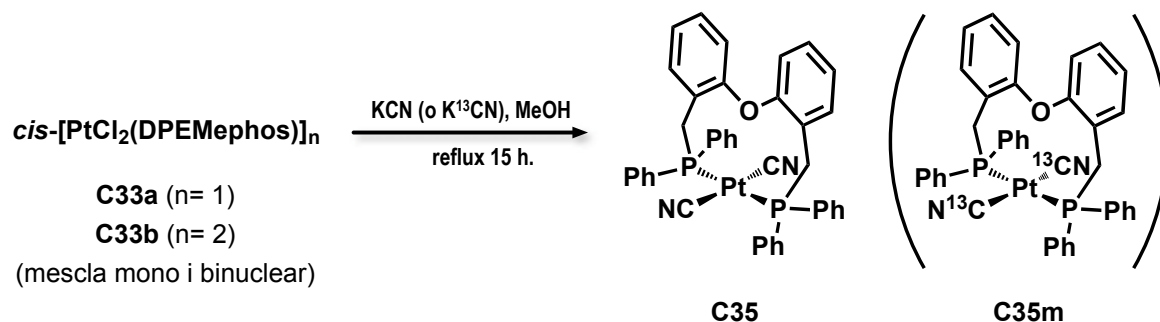
D'aquesta forma, si multipliquem aquest factor 0.979 per la freqüència obtinguda en el complex **C34** obtenim un valor teòric per la freqüència que hauria de presentar aquest senyal en el complex **C34m**, i tal com es pot comprovar coincideix amb l'obtinguda experimentalment:

$$\bar{\nu}_{^{13}\text{CN}} = 0.979 \cdot 2128\text{ cm}^{-1} = 2083\text{ cm}^{-1} \text{ (freqüència calculada)}$$

$$\bar{\nu}_{^{13}\text{CN}} = 2082\text{ cm}^{-1} \text{ (freqüència experimental)}$$

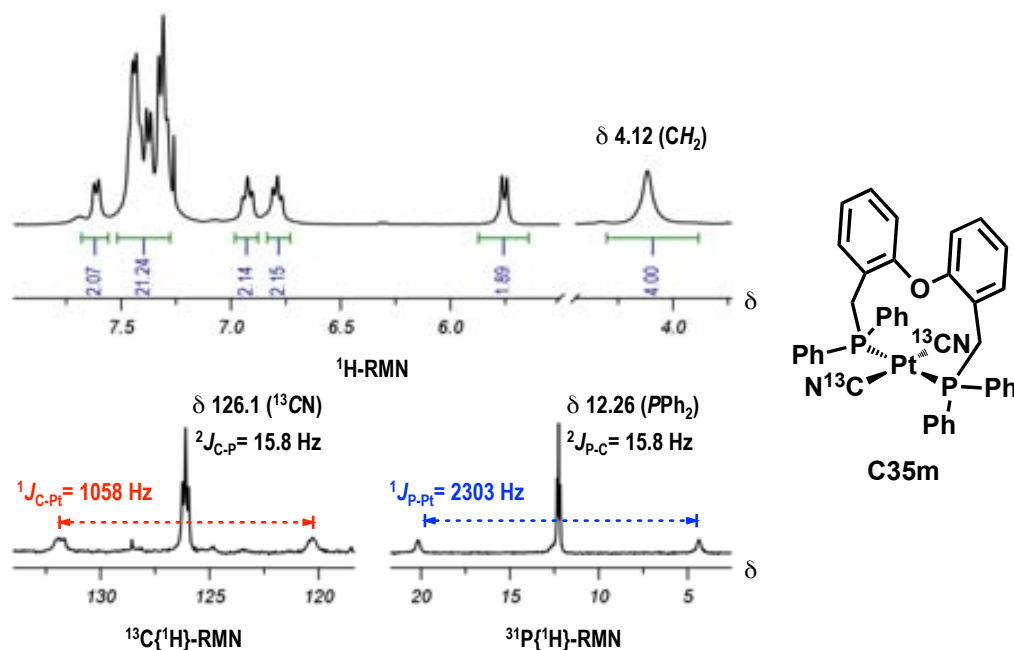
El complex **C34** també s'ha caracteritzat per difracció de raigs X de monocristall i l'estudi de la seva estructura cristal·lina es troba a l'apartat 3.5.5.1.

Anàlogament al cas del Pd, s'ha sintetitzat el complex *diciano* de Pt a partir de la barreja de complexos *dicloro* (**C33**) mitjançant un reflux en metanol juntament amb KCN o  $\text{K}^{13}\text{CN}$  durant una nit (esquema 3-65).



**Esquema 3-65.** Síntesi dels complexos [(DPEMephos)Pt(CN)<sub>2</sub>] (**C35**) i [(DPEMephos)Pt(<sup>13</sup>CN)<sub>2</sub>] (**C35m**).

El compostos obtinguts en el cas del Pt han estat els equivalents als obtinguts a l'utilitzar Pd com a metall, i s'han utilitzat igualment les tècniques de RMN, HRMS i IR per la caracterització del complex, amb l'avantatge de presentar l'isòtop actiu de Pt ( $^{195}\text{Pt}$ ) a ressonància magnètica nuclear, que permet determinar la disposició *cis* o *trans* de la difosfina **L33** a partir de la constant d'acoblament entre el platí i el fòsfor (figura 3-66).



**Figura 3-66.** Espectres  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN i  $^1\text{H}$ -RMN del complex *trans*-[(DPEMephos)Pt( $^{13}\text{CN}$ ) $_2$ ] (**C35m**) mostrant les constants d'acoblament amb el Pt.

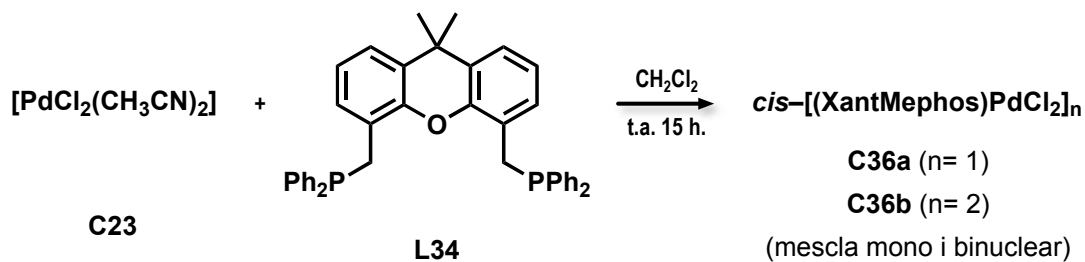
S'observa una constant d'acoblament entre el fòsfor i el platí en el complex de 2303 Hz, molt inferior a la que s'obtenia al complex *cis*-dicloro **C33a**, indicant que en aquest cas la difosfina es troba coordinada en *trans*. Una diferència apreciable entre els espectres dels complexos de Pd i Pt es troba en el senyal del metilè benzílic del lligand. En el cas del complex de Pd (**C34**) els dos protons del metilè presentaven diastereotopicitat al donar senyals amb desplaçaments químics diferents, mentre que pel cas del complex de Pt (**C35**) el senyal dels protons metilènics és únic però presentant una gran amplada de banda a temperatura ambient. Aquest efecte pot ser conseqüència de la diferent dependència de l'espectre amb la temperatura.

### 3.5.2 Complexació del lligand XantMephos (L34) amb pal·ladi i platí

#### 3.5.2.1 Síntesi i caracterització de complexos [(XantMephos)MCl $_2$ ]

Per l'obtenció dels compostos més simples de Pd(II) i Pt(II) amb la coordinació del lligand XantMephos (**L34**) s'ha seguit el mateix procediment que en el cas del lligand

DPEMephos (**L33**): reacció directa del precursor  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  (**C23**) amb el lligand **L34** a temperatura ambient durant 15 hores sota nitrogen (esquema 3-67).



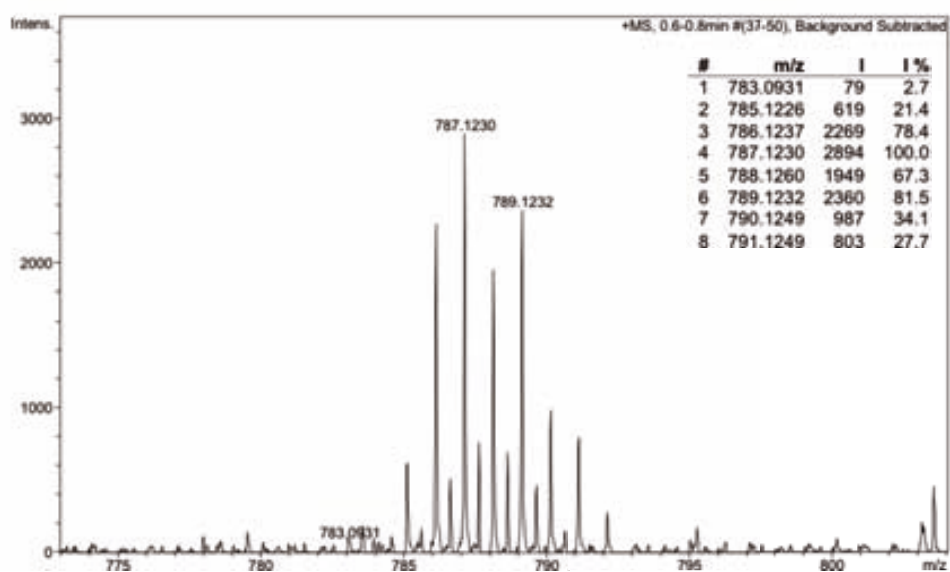
**Esquema 3-67.** Síntesi dels complexos d'estequiometria  $[(\text{XantMephos})\text{PdCl}_2]_n$  (**C36**).

Igual que en el cas del lligand DPEMephos (**L33**), s'observen dos productes a la reacció, però en aquest cas del lligand XantMephos (**L34**) s'obté un producte clarament majoritari i un de residual. A l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observa un doblet a la zona metilènica ( $\delta$  3.6) i l'espectre de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN mostra un singlet destacat a la zona corresponent a les fosfines complexades a Pd ( $\delta$  23).

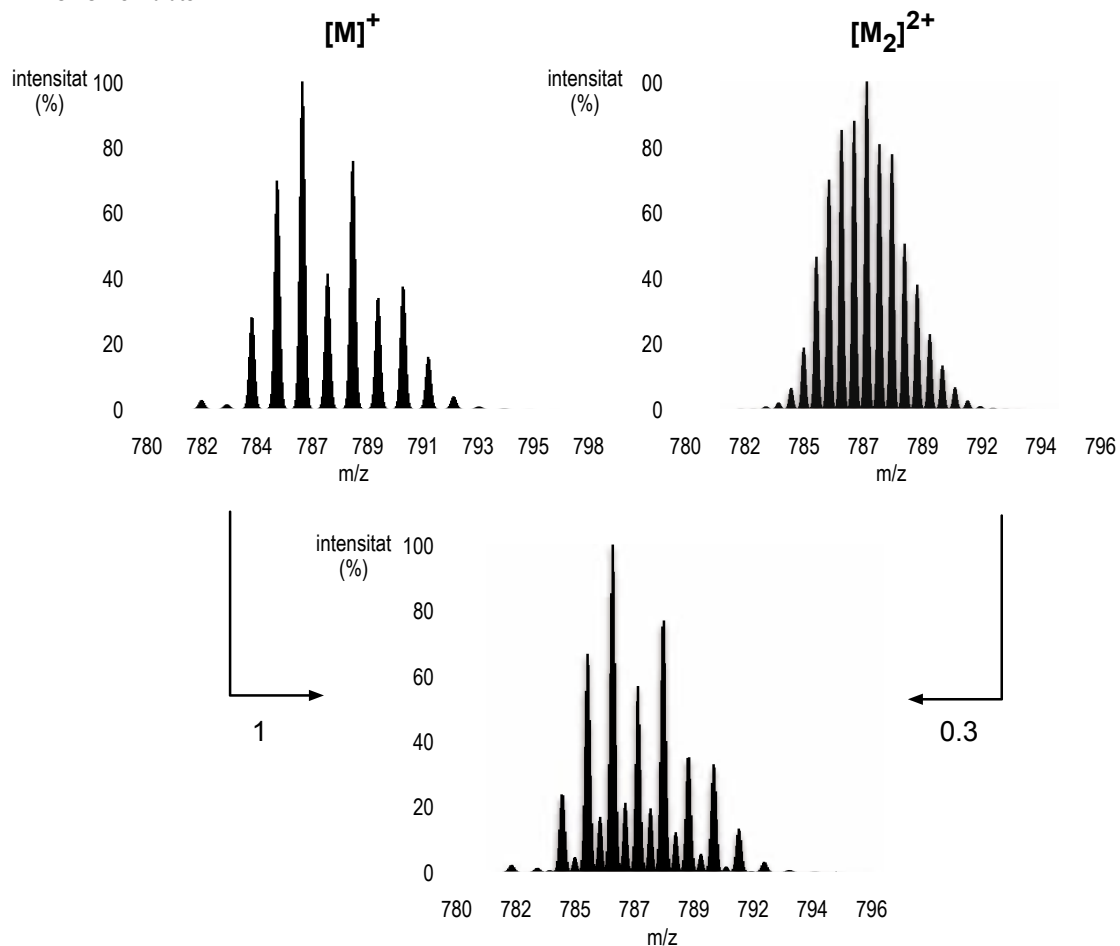
A l'espectrometria de masses (HRMS ESI+) s'observen varis pics i fragmentacions, tots ells consistents amb un complex d'estequiometria  $(\text{XantMephos})\text{PdCl}_2$ . Els pics observats semblen indicar que es tracta de la mescla de les espècies mono i binuclears, ja que, essent M la massa del complex mononuclear **C36a**, s'observa la distribució isotòpica per una massa  $[\text{M}]^+$  amb uns pics intermedis (figura 3-68). La simulació mostra que aquests pics intermedis corresponen a la distribució per l'espècie  $[\text{M}_2]^{2+}$ , i el que s'observa a l'espectre de masses experimental correspon al solapament de les distribucions isotòpiques de les espècies M i  $\text{M}_2$  amb proporcions aproximades de 1 i 0.3 respectivament. La distribució isotòpica per  $\text{M}_2$  seria equivalent a la generada per dues molècules M unides per forces de van der Waals formant el dicatió  $[\text{M}+\text{M}]^{2+}$ , però aquesta situació sembla molt improbable fins i tot en condicions d'ESI+. En conclusió, l'anàlisi de les masses (HRMS), sembla indicar la presència de l'espècie binuclear  $\text{M}_2$ .

Sembla que a la síntesi dels complexos *dicloro* amb el lligand XantMephos (**L34**) es formen els productes **C36a** i **C36b** (figura 3-71) però no es pot determinar *a priori* quin dels dos és el producte majoritari. Segons els espectres de difusió enregistrats pels complexos del lligand **L33**, sembla que el senyal més desapantellat de l'espectre de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN ( $\delta$  20) correspon a l'espècie binuclear, mentre que l'espècie mononuclear es troba a camps lleugerament més alts ( $\delta$  15). Si es considera un comportament similar a la mescla d'isòmers **C36**, el producte majoritari correspondria a l'espècie binuclear, ja que dels dos senyals observats a l'espectre de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN ( $\delta$  23 i 19), el més desapantellat és el més intens.

## HRMS ESI+ experimental:

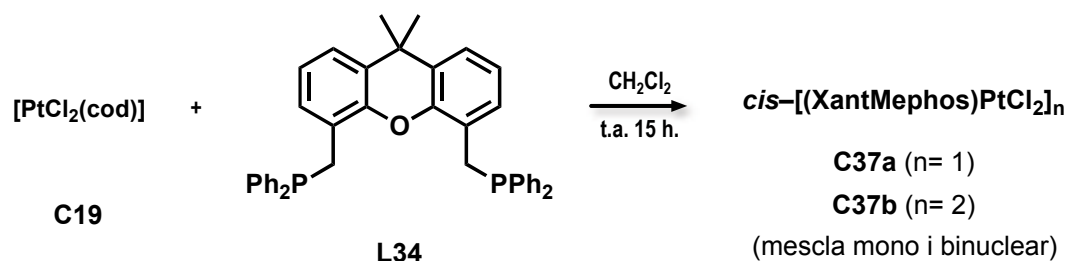


## HRMS ESI+ simulats:



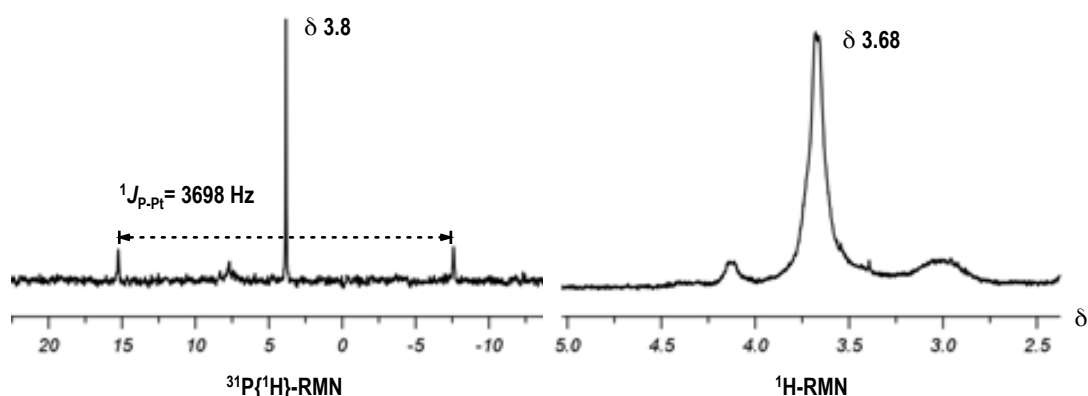
**Figura 3-68.** Anàlisi per HRMS (ESI+) de la mescla de complexos mononuclear (**C36a**) i binuclear (**C36b**). Es mostra l'HRMS experimental a dalt i les simulacions a baix.

Al sintetitzar els complexos anàlegs amb Pt, per reacció directa entre el precursor metàl·lic **C19** i el lligand **L34**, s'obté igualment una mescla de dos productes d'estequiometria (XantMephos)PtCl<sub>2</sub> (corroborada per HRMS ESI+), essent un dels dos clarament majoritari, gairebé producte únic de la reacció (esquema 3-69).



**Esquema 3-69.** Complexació de **L34** amb Pt. Síntesi dels complexos *cis*-[(XantMephos)PtCl<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (**C37**).

La caracterització de **C37** per <sup>1</sup>H-RMN mostra un singlet molt ample a la zona dels protons metilènics (δ 3.6) mentre que a l'espectre de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN s'observa una <sup>1</sup>J<sub>P-Pt</sub> de 3700 Hz (figura 3-70), suggerint una coordinació en *cis* del lligand.



**Figura 3-70.** Espectres <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN i <sup>1</sup>H-RMN del complex *cis*-[(XantMephos)PtCl<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (**C37**).

La coordinació del lligand **L34** amb Pt és un cas equivalent al de Pd amb la informació addicional de la coordinació *cis* del lligand determinada a partir de la constant d'acoblament entre el fòsfor i el platí a RMN. Es proposa la formació dels complexos mononuclear **C37a** i binuclear **C37b** com a possibles productes a la complexació del lligand **L34** amb Pt (figura 3-71), sense determinar en aquest punt quin dels dos és el producte majoritari de la reacció. No obstant, en aquest cas, l'espectrometria de masses (HRMS ESI+) mostra únicament la distribució isotòpica corresponent a una espècie [M]<sup>+</sup>, sense la presència dels pics intermedis corresponents a l'espècie [M<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> que es detectava en el cas del pal·ladi.



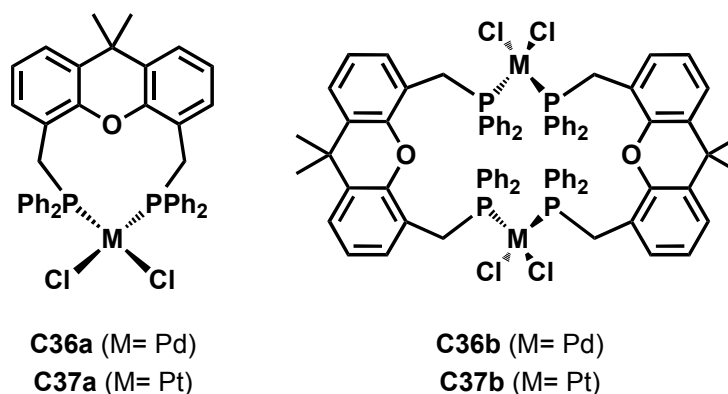
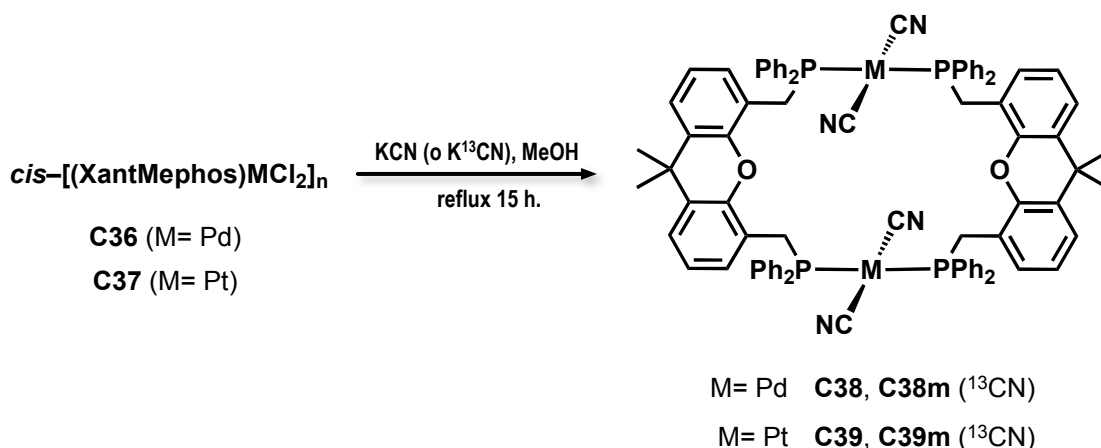


Figura 3-71. Complexos mononuclear i binuclear formats a la complexació del lligand **L34** amb Pd i Pt.

### 3.5.2.2 Síntesi i caracterització de complexos $[(XantMephos)M(CN)_2]$ i $[(XantMephos)M(^{13}CN)_2]$

Seguint amb la metodologia adoptada pel lligand **L33**, es sintetitzen els complexos *diciano* a partir de les barreges de complexos *dicloro* obtingudes a l'apartat anterior mitjançant una substitució dels lligands  $Cl^-$  amb KCN i  $K^{13}CN$  en condicions de reflux en metanol. (esquema 3-72).



Esquema 3-72. Síntesi dels complexos  $trans-[(XantMephos)M(CN)_2]_2$  i  $trans-[(XantMephos)M(^{13}CN)_2]_2$  amb M= Pd, Pt.

Tant en el cas del Pd com del Pt, s'ha obtingut un únic complex com a producte de la reacció de substitució dels lligands clorur per lligands cianur (**C38** i **C39**). Es proposa que el complex obtingut és el complex binuclear per diverses raons: (1) S'ha resolt l'estructura cristal·lina per difracció de raigs X de monocristall del complex **C38** com a espècie dinuclear (apartat 3.5.5.2), (2) no s'observa la diastereotopicitat dels protons metilènics obtinguda als complexos equivalents amb el lligand **L33**, (3) la hidrocarboxilació catalítica de l'estirè amb aquest lligand no és regioselectiva (taula 3-20, apartat 3.3.2.4), (4) la rigidesa de l'esquelet del lligand **L34** no afavoreix la formació d'una espècie mononuclear (apartat 3.6) i (5) l'anàlisi de masses (HRMS ESI+) ha mostrat únicament l'espècie

binuclear (figura 3-73). La HRMS es considera no determinant ja que el pic corresponent a la massa del complex binuclear pot ser degut al catió  $[M_2]^+$  o al catió  $[M+M]^+$  (on M és el possible complex mononuclear), però sembla difícil que tot el complex mononuclear formi agregacions  $[M+M]^+$  i no es detecti el pic corresponent a  $M^+$ .

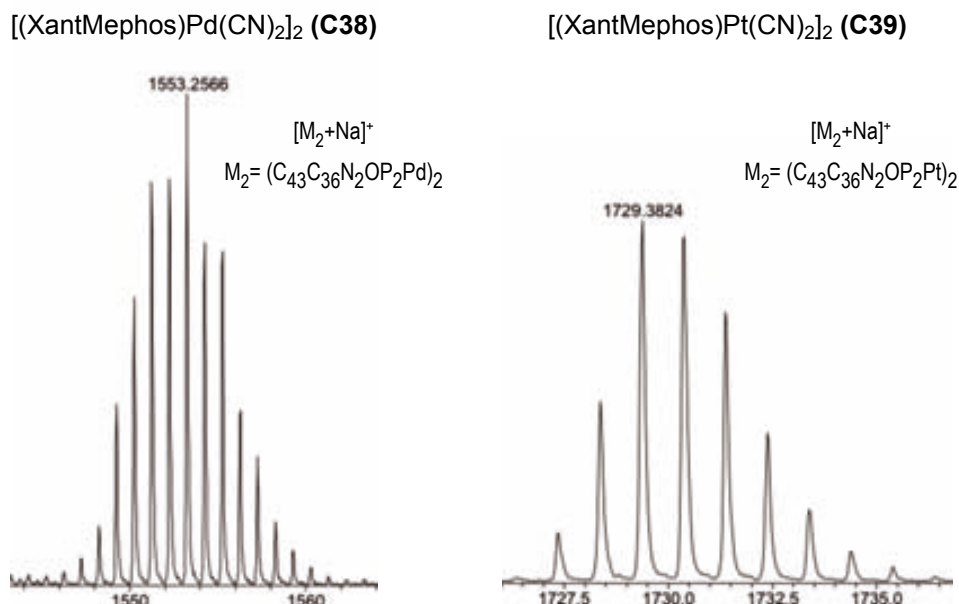


Figura 3-73. HRMS experimentals dels complexos dinuclears **C38** i **C39**.

La caracterització d'aquests complexos per RMN ha mostrat que es s'obtenen com a productes únics i purs (figures 3-74 i 3-75). La constant d'acoblament entre el fòsfor i el platí al voltant de 2300 Hz observada al complex de Pt (**C39**) juntament amb el triplet observat com a producte de l'acoblament entre el fòsfor i el  $^{13}\text{C}$  als dos complexos, indiquen una coordinació *trans* de la fosfina al metall.

Els espectres IR dels complexos **C38** i **C39** també concorden amb la coordinació *trans* a l'observar-se una única banda vibracional de tensió del grup CN a la zona 2200–2000  $\text{cm}^{-1}$ , indicant un angle de  $180^\circ$  entre els dos grups CN a l'entorn planoquadrat del metall. En els complexos marcats isotòpicament **C38m** i **C39m** s'observa l'efecte isotòpic del  $^{13}\text{C}$  amb una disminució de les freqüències de vibració del grup CN, coincidint les freqüències experimentals obtingudes amb les calculades a partir de la freqüència de la banda al complex no marcat (figura 3-76).

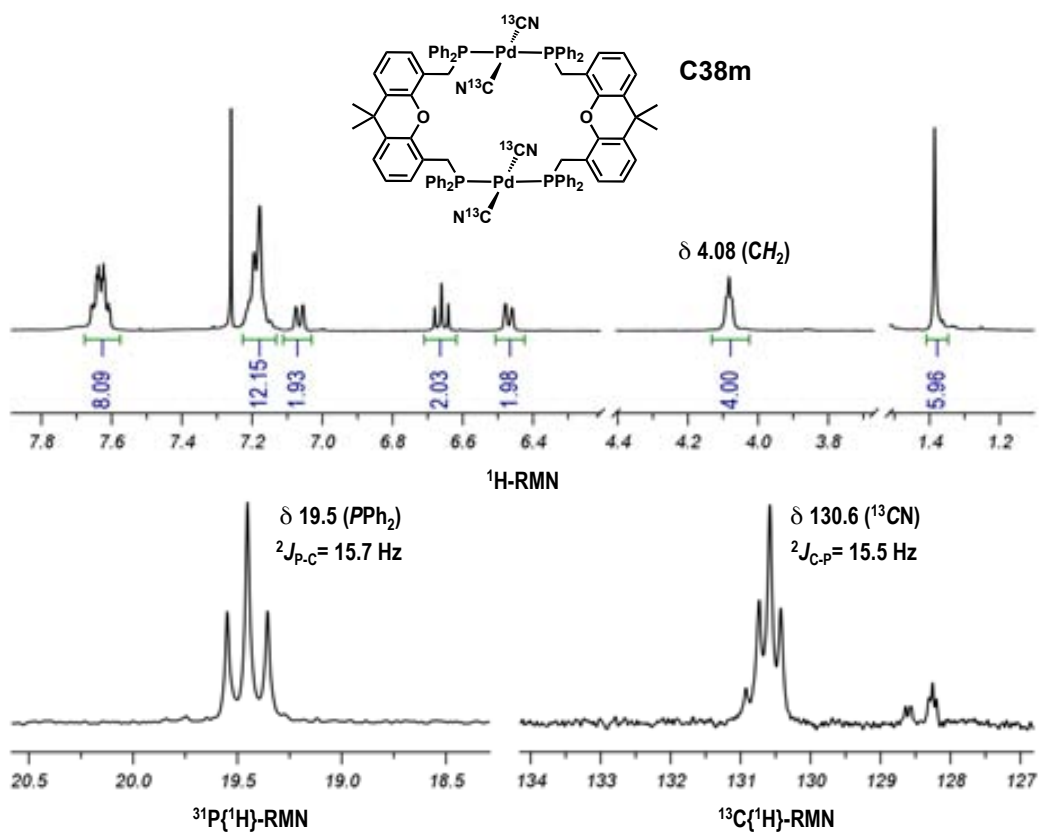


Figura 3-74.  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  i  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  del complex *trans*-[(XantMephos)Pd( $^{13}\text{CN}$ ) $_2$ ] $_2$  (**C38m**).

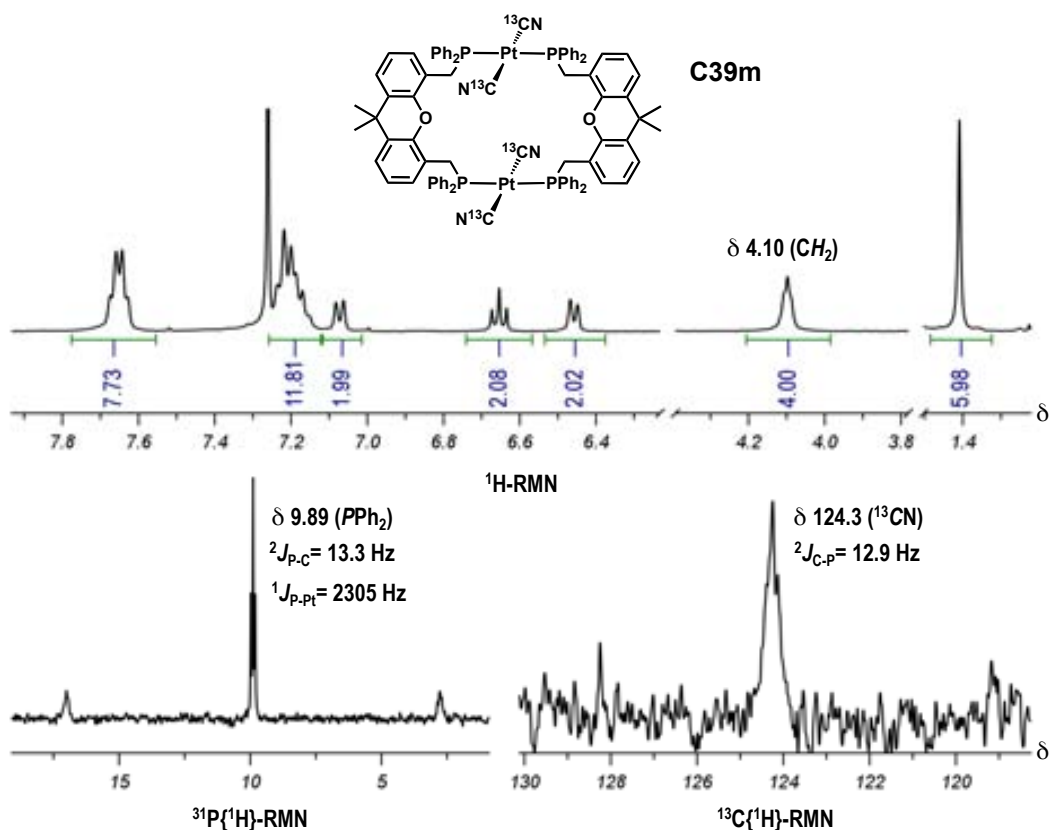


Figura 3-75.  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  i  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  del complex *trans*-[(XantMephos)Pt( $^{13}\text{CN}$ ) $_2$ ] $_2$  (**C39m**).

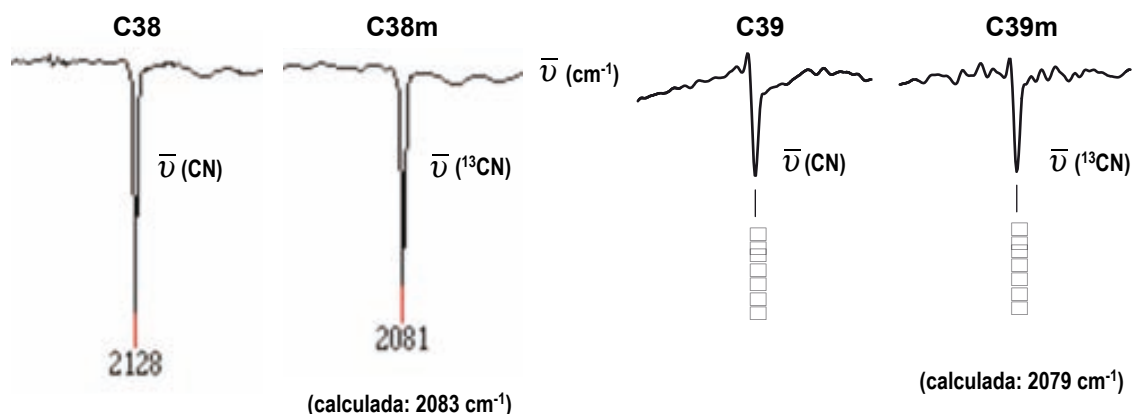


Figura 3-76. Bandes  $\bar{\nu}$  (CN) als espectres IR dels complexos **C38**, **C38m** i **C39**, **C39m**.

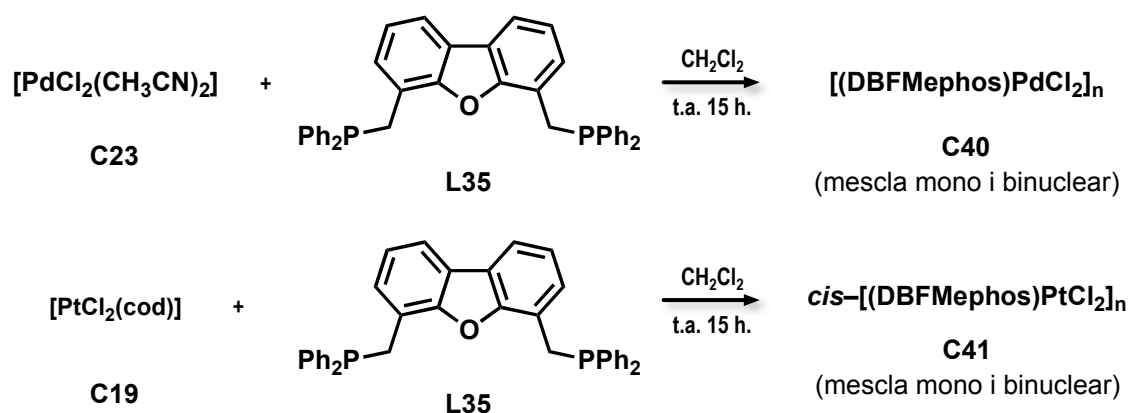
La caracterització estructural per difracció de raigs X de monocristall del complex **C38** es troba a l'apartat 3.5.5.2.

### 3.5.3 Complexació de la DBFMephos (L35) amb pal·ladi i platí.

S'ha realitzat un estudi de la complexació del lligand **L35** amb Pd i Pt, equivalent al desenvolupat pels lligands **L33** i **L34**. No obstant, la caracterització dels complexos del lligand **L35** no s'ha pogut fer tan exhaustiva com en els casos anteriors degut a la baixa solubilitat d'aquests complexos en els dissolvents habituals de treball.

#### 3.5.3.1 Síntesi i caracterització de complexos $[(\text{DBFMephos})\text{MCl}_2]$

S'ha seguit la mateixa metodologia per la preparació dels complexos més simples del lligand **L35** amb Pd(II) i Pt(II): reacció directa del precursor de pal·ladi **C23** o de platí **C19** amb el lligand **L35** a temperatura ambient durant una nit (esquema 3-77).



Esquema 3-77. Complexació de **L35** amb Pd i Pt. Síntesi dels complexos  $[(\text{DBFMephos})\text{PdCl}_2]_n$  (**C40**) i  $[(\text{DBFMephos})\text{PtCl}_2]_n$  (**C41**).

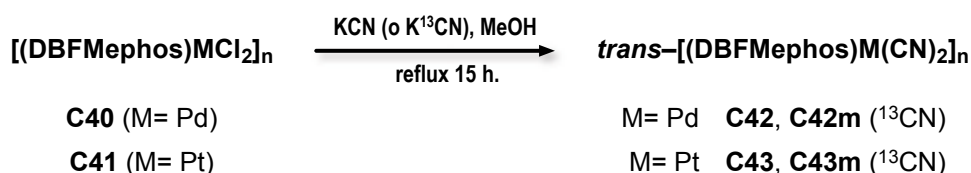
El complex de Pd obtingut a la reacció (**C40**) ha resultat completament insoluble i no s'ha pogut caracteritzar ni per RMN en solució ni per HRMS. D'aquest complex s'ha realitzat  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN en estat sòlid mostrant un únic senyal a  $\delta$  17, molt ample, que no permet descartar possibles solapaments de senyals i per tant s'ha considerat l'obtenció d'una mescla dels complexos mononuclear i binuclear per analogia amb els complexos obtinguts amb els lligands **L33** i **L34**.

El complex de Pt (**C41**) ha resultat una mica més soluble i ha estat possible obtenir els seus espectres de RMN en solució. Tant l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN com l'espectre de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN han mostrat la mescla de productes a la reacció. A l'espectre de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN s'observa un senyal a  $\delta$  12 amb una  $^1J_{\text{P-Pt}}$  de 3700 Hz, que indica la possible formació d'un complex amb coordinació *cis* del lligand. Al mateix espectre s'observen senyals a la zona de 30 ppm, que juntament amb els doblets a la zona metilènica de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN podrien indicar que una petita part de la difosfina s'ha oxidat i no s'ha complexat al metall.

Encara que els productes d'aquestes reaccions no s'han pogut caracteritzar completament, s'ha continuat la síntesi dels complexos *diciano* directament a partir dels sòlids obtinguts.

### 3.5.3.2 Síntesi i caracterització de complexos $[(\text{DBFMephos})\text{M}(\text{CN})_2]$ i $[(\text{DBFMephos})\text{M}(^{13}\text{CN})_2]$

A partir dels sòlids obtinguts a l'apartat anterior i seguint el mateix procediment que als altres lligands **L33** i **L34** s'ha assajat la substitució dels lligands  $\text{Cl}^-$  amb KCN i  $\text{K}^{13}\text{CN}$  en condicions de reflux en metanol. (esquema 3-75).



**Esquema 3-75.** Síntesi dels complexos  $\text{trans}-[(\text{DBFMephos})\text{M}(\text{CN})_2]_n$  i  $\text{trans}-[(\text{DBFMephos})\text{M}(^{13}\text{CN})_2]_n$  amb  $\text{M} = \text{Pd, Pt}$ .

Els complexos *diciano* obtinguts amb el lligand **L35** han resultat més solubles que els respectius *dicloro*, encara que molt menys que els obtinguts pels lligands **L33** i **L34**.

L'espectrometria de masses (HRMS) està d'acord amb la formació de complexos d'estequiometria  $(\text{DBFMephos})\text{M}(\text{CN})_2$  com a productes únics. S'han detectat exclusivament les masses corresponents a les espècies mononuclears, encara que tal com s'ha comentat anteriorment, això no permet descartar totalment les espècies binuclears. Els resultats HRMS (ESI+) són comparables al cas del complex mononuclear

**C35** (amb el lligand DPMEphos), però en aquest cas s'observen pics en masses intermèdies, corresponents al dicatió de l'espècie dinuclear (figura 3-78).

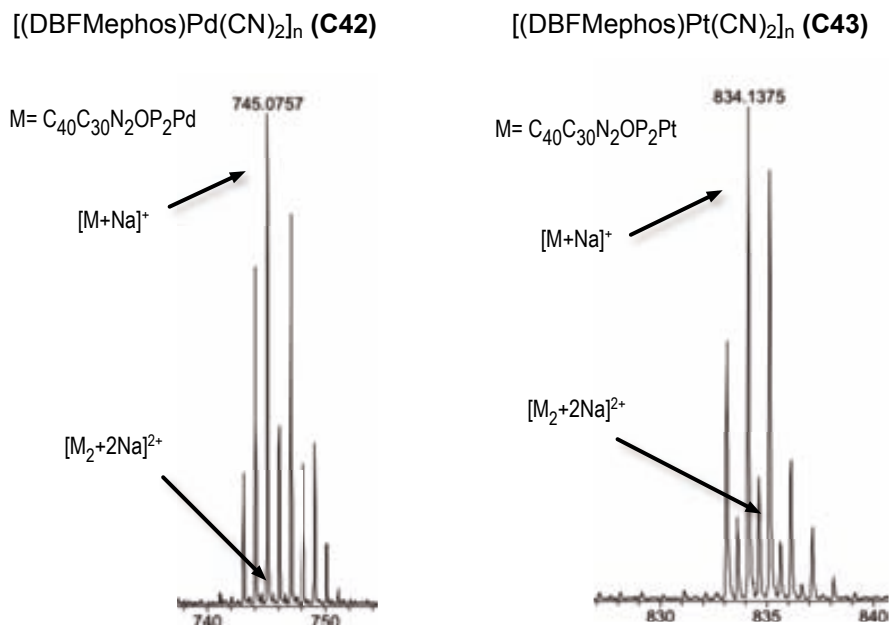


Figura 3-78. HRMS experimentals dels complexos **C42** i **C43**.

Als espectres de RMN dels complexos *diciano* **C42** i **C43** s'observen mesclades de dues espècies, que s'assignen als complexos mononuclear i binuclear, per correlació als casos estudiats pels lligands **L33** i **L34**. En el cas del complex de Pd (**C42**, figura 3-79) s'observen dos singlets a la zona metilènica de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN, d'integració diferent. A l'espectre de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN del complex **C42m** s'observa un únic triplet degut a l'acoblament amb els  $^{13}\text{CN}$ , indicant una coordinació *trans*. En el cas del complex de Pt (**C43**, figura 3-80) s'observa un cas similar amb dos senyals a la zona metilènica de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN i a l'espectre de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN s'observen dos triplets a desplaçaments químics i  $^2J_{\text{P-C}}$  similars. Es pot notar per la relació senyal/soroll en els espectres de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  la poca solubilitat d'aquests complexos.

Als espectres IR dels complexos **C42** i **C43** s'observa en tots dos casos una única banda vibracional de tensió del grup CN a la zona  $2200\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$ , que indica un angle de  $180^\circ$  entre els dos grups CN enllaçats al metall i per tant una coordinació en *trans* del lligand. Igual que en els casos estudiats anteriorment (apartats 3.5.1.2 i 3.5.2.2) s'observa l'efecte isotòpic del  $^{13}\text{C}$  en els complexos **C42m** i **C43m** amb una disminució de la freqüència de vibració del grup CN en els complexos marcats, amb bona correlació entre les freqüències experimentals i les calculades a partir de la freqüència del complex no marcat.

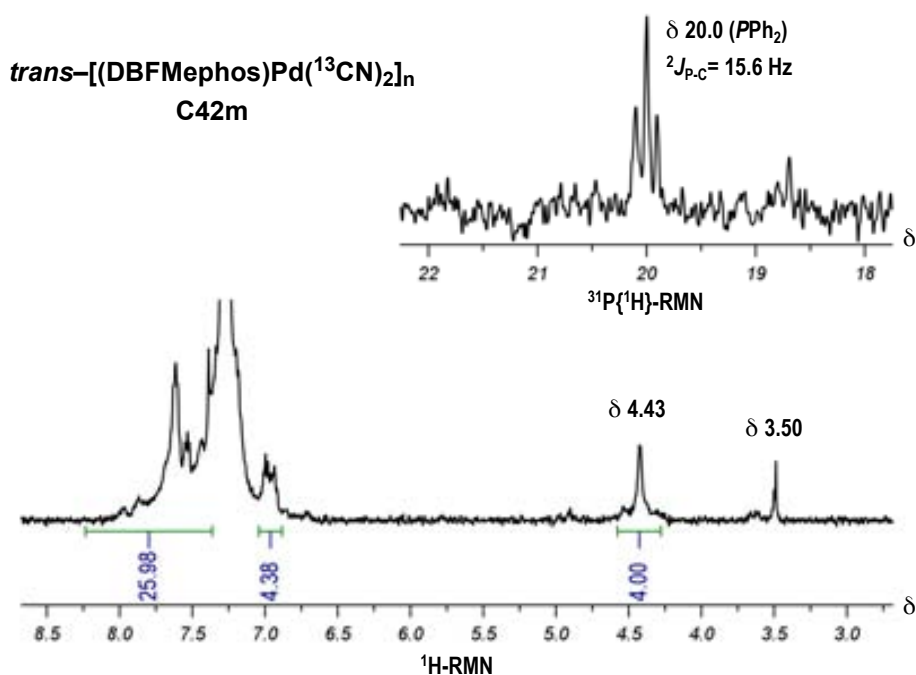


Figura 3-79. Espectres  $^1H$ -RMN i  $^{31}P\{^1H\}$ -RMN del complex *trans*-[(DBFMephos)Pd(<sup>13</sup>CN)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (C42m).

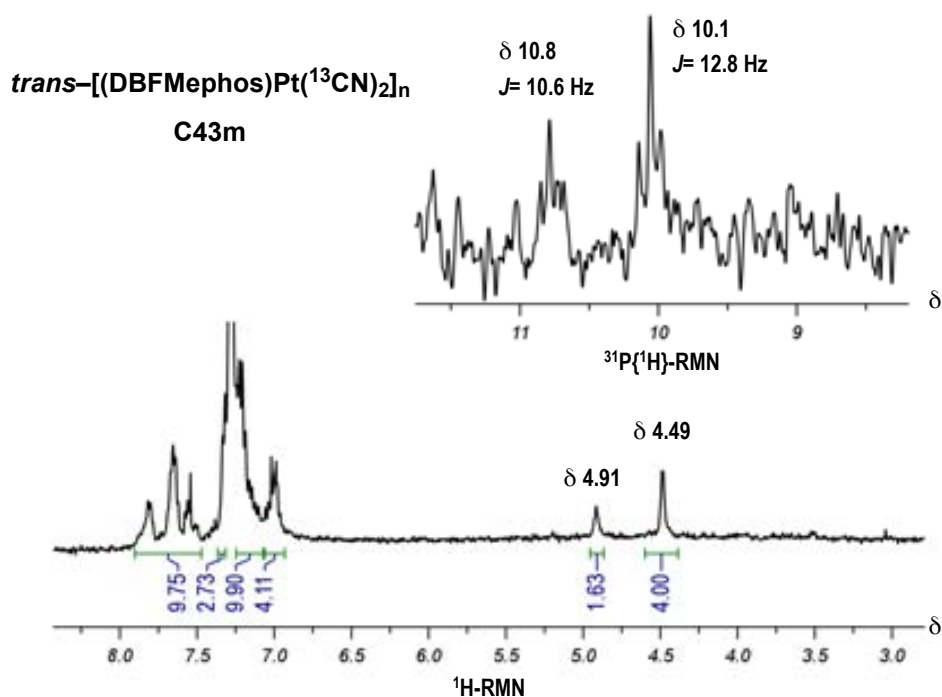
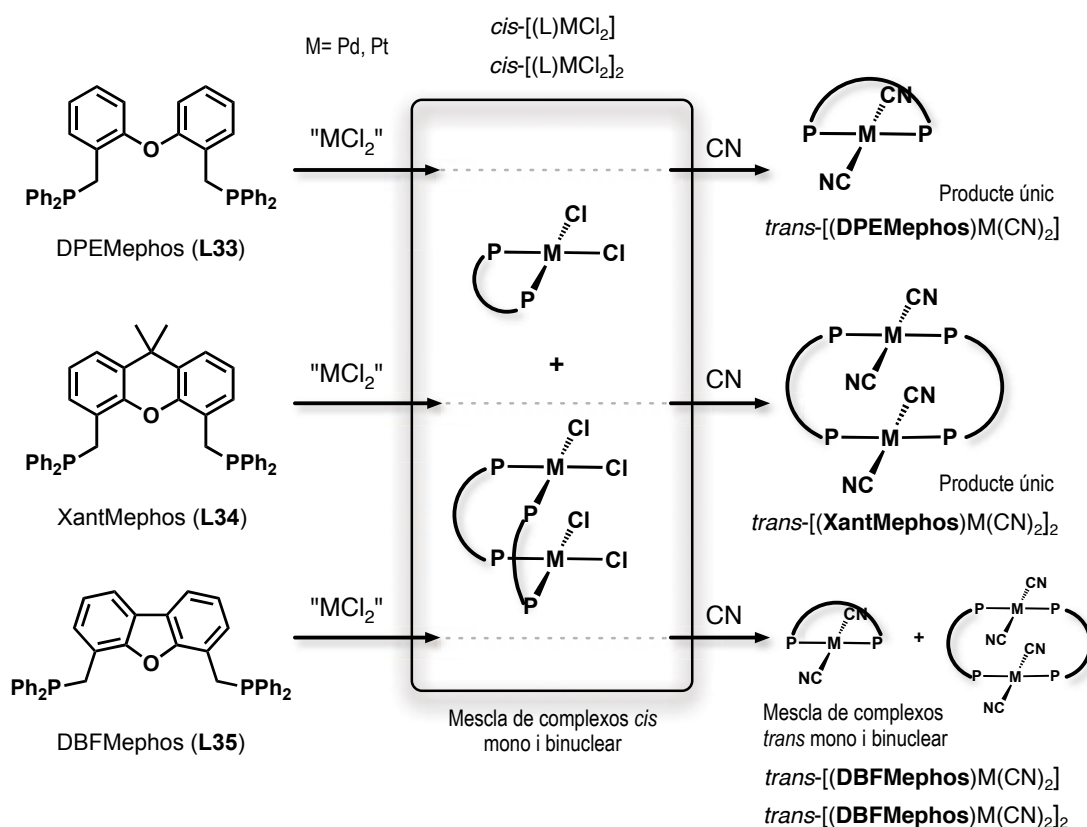


Figura 3-80. Espectres  $^1H$ -RMN i  $^{31}P\{^1H\}$ -RMN del complex *trans*-[(DBFMephos)Pt(<sup>13</sup>CN)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (C43m).

Amb les dades experimentals obtingudes a partir de les diferents tècniques de caracterització i per analogia amb els complexos obtinguts amb els altres dos lligands (L33 i L34) es proposa que el complex C42 correspon a la mescla d'espècies [(DBFMephos)Pd(CN)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (amb n = 1, 2) i C43 a les espècies [(DBFMephos)Pt(CN)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (amb n = 1, 2), és a dir, a la barreja dels complexos mononuclear i binuclear.

### 3.5.4 Resum de la complexació de L33, L34 i L35 amb pal·ladi i platí.

Per finalitzar aquest apartat de síntesi de complexos es presenta a l'esquema 3-81 un resum de la complexació dels tres lligands **L33**, **L34** i **L35**, diferenciats únicament per l'esquelet, amb els metalls Pd i Pt. Al complexar aquests lligands amb Pd o Pt per formar el complex *dicloro*, els tres es comporten de forma similar per donar mescles de complexos *cis* (majoritàriament) d'igual composició però amb diferent nuclearitat. Quan aquestes mescles d'isòmers es fan reaccionar per formar els complexos *diciano*, el comportament dels tres lligands és diferent: els lligands DPEMephos (**L33**) i XantMephos (**L34**) evolucionen a un producte únic, però diferent en els dos casos, l'espècie mononuclear pel lligand **L33** i la binuclear pel **L34**. El lligand DBFMephos (**L35**) no evoluciona a un producte únic sinó que es manté una barreja mono i binuclear però amb isomeria *trans*.



**Esquema 3-81.** Resum de la complexació dels tres lligands **L33**, **L34** i **L35** amb Pd i Pt.

A la taula 3-29 es recullen les dades de caracterització més rellevants dels complexos obtinguts amb els tres lligands **L33**, **L34** i **L35**. S'inclouen els desplaçaments químics del fòsfor, amb les constants d'acoblament amb el Pt en el cas dels complexos d'aquest metall. També s'inclou el desplaçament del senyal del <sup>13</sup>CN en el cas dels complexos enriquits isotòpicament i la constant d'acoblament d'aquest <sup>13</sup>CN amb el fòsfor. Finalment, s'han inclòs els valors de massa exacta determinats per HRMS (ESI+) per tots els



productes aïllats i per les mescles d'espècies mono i binuclears obtingudes (cas dels complexos *dicloro*), i el valor de la freqüència vibracional de tensió del grup CN determinada per espectroscòpia IR.

Taula 3-29. Dades de caracterització més rellevants del complexos sintetitzats.

Producte	Nom o fórmula	$\delta^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN	$^1J_{\text{P-Pt}}$ (Hz)	$\delta(^{13}\text{CN})$ $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN	$^2J_{\text{CN-P}}$ (Hz)	HRMS	IR
L33	DPEMephos	-11.10	-	-	-	567.2016	-
L34	XantMephos	-12.55	-	-	-	607.2314	-
L35	DBFMephos	-11.85	-	-	-	565.1815	-
C32a	<i>cis</i> -[(L33)PdCl <sub>2</sub> ]	16.1	-	-	-	747.0912	-
C32b	<i>cis</i> -[(L33)PdCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	21.0	-	-	-		-
C33a	<i>cis</i> -[(L33)PtCl <sub>2</sub> ]	6.5	3796	-	-	855.0830	-
C33b	<i>cis</i> -[(L33)PtCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	10.9	3753	-	-		-
C34	<i>trans</i> -[(L33)Pd(CN) <sub>2</sub> ]	17.5	-	-	-	747.0913	2128
C34m	<i>trans</i> -[(L33)Pd( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ]	17.5	-	131.2	15.8	749.0989	2082
C35	<i>trans</i> -[(L33)Pt(CN) <sub>2</sub> ]	12.3	2303	-	-	836.1508	2128
C35m	<i>trans</i> -[(L33)Pt( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ]	12.3	2433	126.1	13.2	838.1601	2081
C36a	<i>cis</i> -[(L34)PdCl <sub>2</sub> ]	18.8	-	-	-	787.1230 <sup>5</sup>	-
C36b	<i>cis</i> -[(L34)PdCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	22.7	-	-	-		-
C37a	<i>cis</i> -[(L34)PtCl <sub>2</sub> ]	3.83	3698	-	-	895.1166	-
C37b	<i>cis</i> -[(L34)PtCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	7.69	n/d <sup>1</sup>	-	-		-
C38	<i>trans</i> -[(L34)Pd(CN) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	19.5	-	-	-	1553.2566	2128
C38m	<i>trans</i> -[(L34)Pd( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	19.5	-	130.6	15.7	1557.2738	2082
C39	<i>trans</i> -[(L34)Pt(CN) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	9.9	2305	-	-	1729.3824	2125
C39m	<i>trans</i> -[(L34)Pt( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	9.9	2305	124.3	13.3	1734.3962	2079
C40	<i>cis</i> -[(L35)PdCl <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	17.9 <sup>2</sup>	-	-	-	n/d <sup>4</sup>	-
C41	<i>cis</i> -[(L35)PtCl <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	12.0 <sup>3</sup>	3715	-	-	n/d <sup>4</sup>	-
C42	<i>trans</i> -[(L35)Pd(CN) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	20.0	-	-	-	745.0757 <sup>5</sup>	2128
C42m	<i>trans</i> -[(L35)Pd( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	20.0	-	n/d <sup>4</sup>	15.6	747.0820 <sup>5</sup>	2082
C43	<i>trans</i> -[(L35)Pt(CN) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	10.1	n/d <sup>3</sup>	-	-	834.1375 <sup>5</sup>	2128
C43m	<i>trans</i> -[(L35)Pt( <sup>13</sup> CN) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	10.1	n/d <sup>3</sup>	n/d <sup>4</sup>	12.8	836.1415 <sup>5</sup>	2082

<sup>1</sup> No ha estat possible la determinació per la poca intensitat del senyal (producte residual)

<sup>2</sup> RMN en estat sòlid degut a la baixa solubilitat.

<sup>3</sup> No s'observen tots els senyals a  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN degut a la baixa solubilitat i poca intensitat de l'espectre.

<sup>4</sup> Experiment no realitzat per problemes de solubilitat.

<sup>5</sup> S'observa solapament amb l'espècie d'igual massa exacta però amb càrrega +2 (que prové suposadament de l'espècie binuclear).

### 3.5.5 Difracció de raigs X de monocristall del complexos **C34** i **C38**

S'ha determinat l'estructura cristal·lina per difracció de raigs X de monocristall dels complexos  $[(DPEMephos)Pd(CN)_2]$  (**C34**) i  $[(XantMephos)Pd(CN)_2]$  (**C38**). A continuació s'analitzarà cada estructura per separat i a l'apartat següent (3.6) es realitzarà una modelació d'aquests i una comparació des del punt de vista del lligand.

#### 3.5.5.1 Estructura cristal·lina del complex $[(DPEMephos)Pd(CN)_2]$ (**C34**)

La cristal·lització del complex **C34** s'ha realitzat mitjançant la difusió de vapor de metanol en una dissolució del complex en diclorometà, i el complex ha cristal·litzat amb la presència de metanol a la cel·la. Ha estat necessari enregistrar l'estructura en les condicions adients (en atmosfera amb dissolvent de cristal·lització) ja que si es realitza a l'aire, s'evapora el metanol de cristal·lització en qüestió de minuts i deixen de ser aptes per a la difracció de raigs X. Al refinament de l'estructura, el metanol de la cel·la s'ha trobat desordenat i s'ha ajustat amb factors d'ocupació parcial.

L'estructura del complex s'ha refinat en el grup espacial  $C2/c$  amb un eix binari de simetria que conté els àtoms Pd1 i O10 (figura 3-81, taula 3-29). Aquesta simetria cristal·logràfica  $C_2$  implica que les dues meitats de la fosfina són iguals, essent els àtoms etiquetats com a  $X^i$  els equivalents als àtoms X relacionats per l'eix binari de simetria.

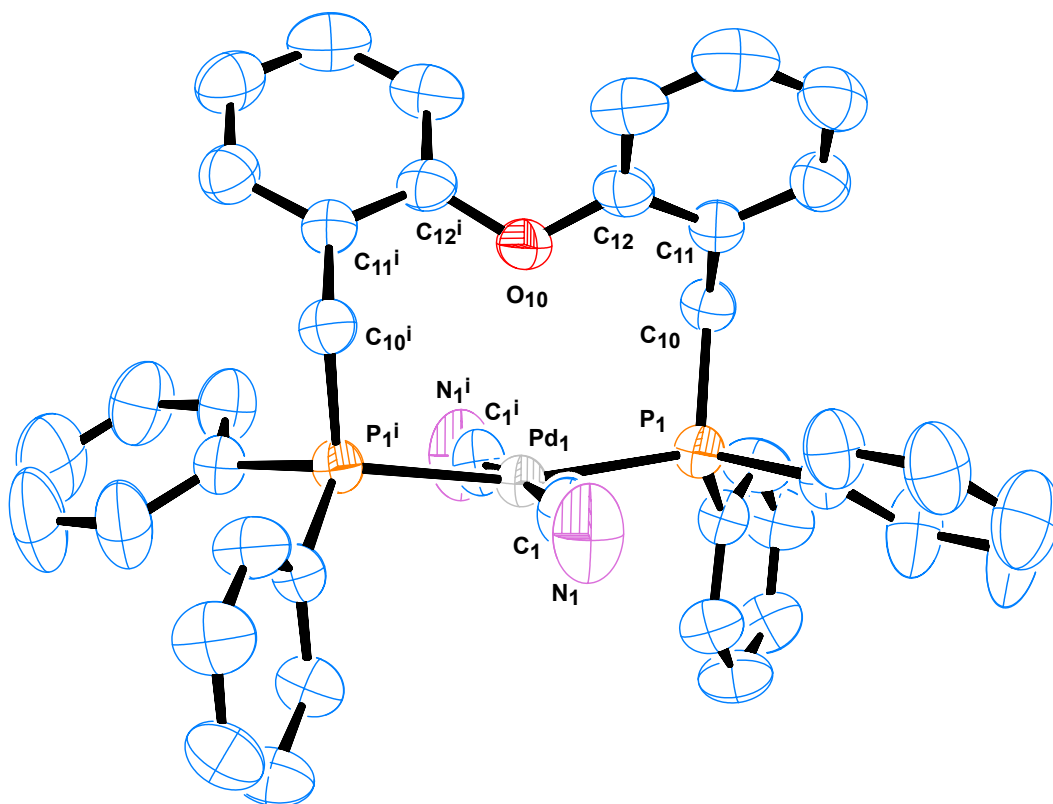
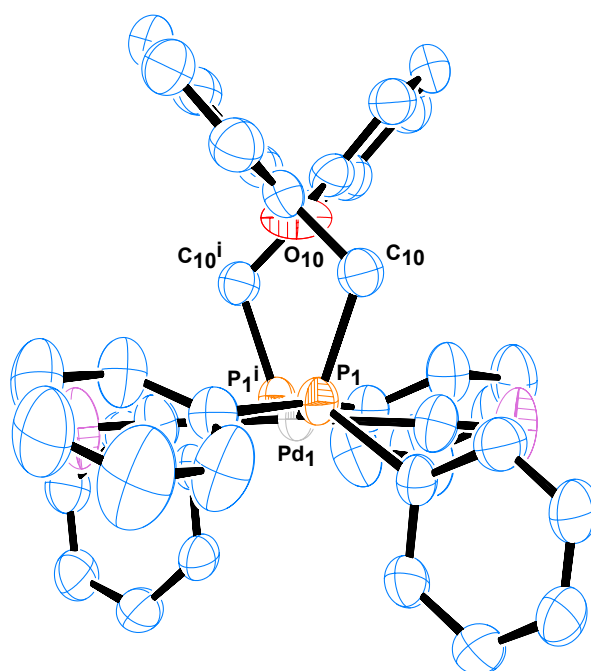


Figura 3-81. Projectió ORTEP del complex  $[(DPEMephos)Pd(CN)_2]$  (**C34**).

Taula 3-29. Distàncies i angles més rellevants a l'estructura del complex **C34**.

Distàncies seleccionades (Å)			Angles seleccionats (°)			
Pd1	P1	2.3373(8)	P1	Pd1	P1 <sup>i</sup>	166.64(3)
Pd1	C1	1.999(4)	P1	Pd1	C1	95.4(1)
C1	N1	1.129(6)	Pd1	P1	C10	106.1(1)
Pd1	O10	2.866	Pd1	C1	N1	177.0(4)
			P1	C10	C11	115.8(2)
			O10	C12	C11	117.1(3)
			C12	O10	C12 <sup>i</sup>	121.4(3)

Si s'analitza l'estructura del complex, s'observa que el metall (Pd1) adopta un entorn de coordinació planoquadrat amb una certa distorsió tetraèdrica sobre el pla. Considerant el pla mitjà definit pels àtoms Pd1-P1-P1<sup>i</sup>-C1-C1<sup>i</sup>, es pot quantificar la distorsió mesurant les distàncies d'aquests mateixos àtoms al pla, observant que pel Pd1 és de  $-0.083$  Å, pels carbonis C1 és de  $-0.148$  Å, i pels fòsfors P1 és de  $0.189$  Å. Aquesta distorsió allunya l'àtom de Pd1 de l'oxigen O10, ja que la distància d' O10 a aquest pla és de  $2.783$  Å, menor que la distància Pd1-O10 que és de  $2.866$  Å. Si es considera l'eix Pd1-O10, l'angle entre aquest eix i el pla definit anteriorment és de  $90^\circ$ , imposat per la simetria.



**Figura 3-82.** Projecció ORTEP perpendicular al pla O1-Pd1-C1 del complex **C34** on s'observa la disposició espacial dels metilens, l'estructura oberta en V de l'esquelet ArOAr del DPEMephos i l'alternança dels fenils als grups Ph<sub>2</sub>.

El lligand DPEMephos (**L33**) es troba coordinat formant un quelat en *trans*, envoltant el metall i bloquejant tot un costat per a la coordinació. El fet que l'esquelet del lligand no sigui rígid permet que dos fenils de l'esquelet es disposin de forma gairebé perpendicular entre ells, possibilitant que els metilens C10 s'orientin de tal forma que els fòsforos es coordinin al mateix metall en *trans* (figura 3-82).

### 3.5.5.2 Estructura cristal·lina del complex [(XantMephos)Pd(CN)<sub>2</sub>] (**C38**)

La cristal·lització del complex **C38** s'ha realitzat seguint el mateix procediment que el complex **C34**: difusió lenta de metanol en una dissolució del complex en diclorometà. Aquest complex binuclear també ha cristal·litzat amb dues molècules de metanol a la cel·la i, igual que en el cas anterior (**C34**) ha estat necessari enregistrar l'estructura en atmosfera del dissolvent de cristal·lització, per evitar l'evaporació d'aquest metanol.

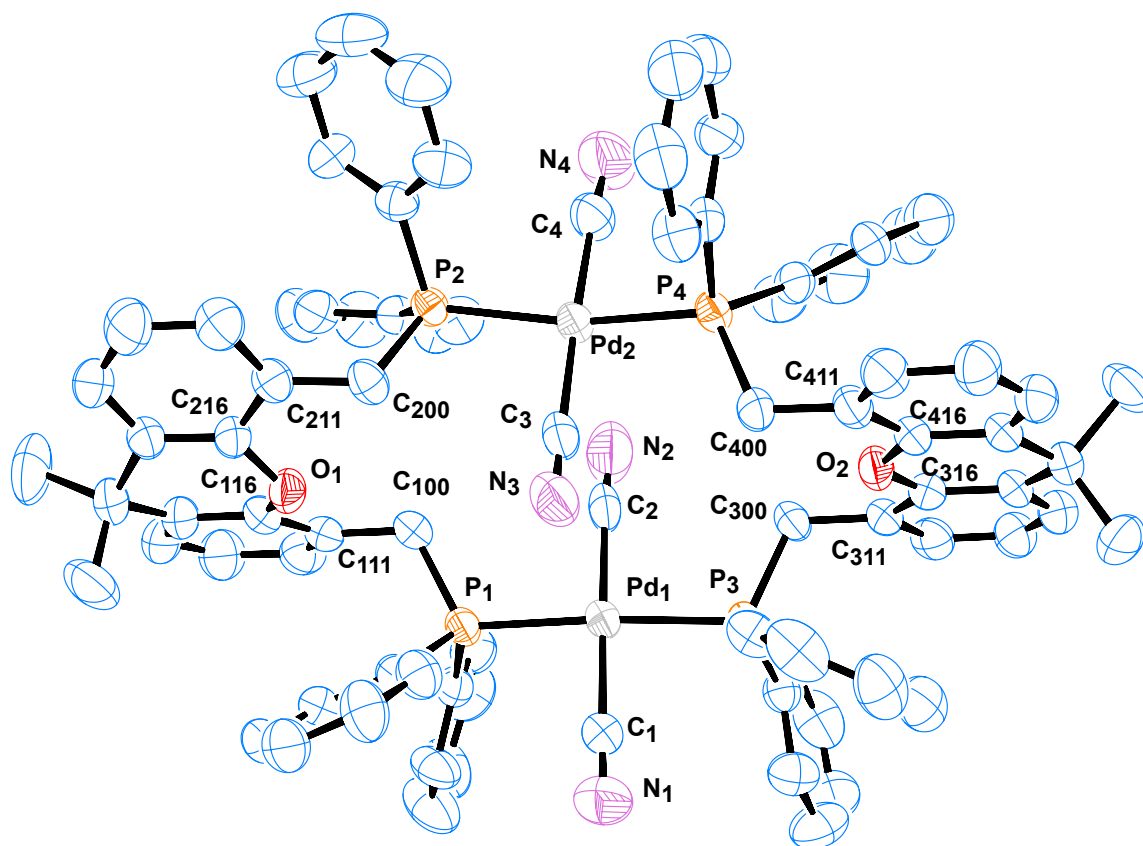


Figura 3-83. Projecció ORTEP del complex [(XantMephos)Pd(CN)<sub>2</sub>] (**C38**).

L'estructura del complex s'ha refinat en el grup espacial  $P\bar{1}$ , és a dir, que en aquest cas no hi ha simetria que faci idèntiques les parts del lligand. Si s'analitza l'estructura del complex (figura 3-83, taula 3-29) s'observa que els metalls (Pd1 i Pd2) adopten un entorn de coordinació planoquadrat amb distorsió tetraèdrica sobre el pla, distorsió molt més

significativa al cas del Pd2 si s'analitzen les distàncies dels àtoms al pla mitjà definit pels àtoms enllaçats al metall (taula 3-30). A més, el pla de Pd1 i el de Pd2 no són exactament paral·lels, sinó que formen un angle de 6.73° entre ells.

Un detall interessant de l'estructura és el fet que els dos fòsfors de cadascun dels lligands **L34** s'orienten en direccions contràries en relació al pla mitjà de l'esquelet xantènic (figura 3-84). Aquest fet origina que els dos pal·ladis no estiguin apilats un sobre l'altre, sinó que és l'àtom de nitrogen d'un dels grups CN de cada Pd el que es troba en perpendicular sobre l'altre pal·ladi (N3 sobre Pd1 i N2 sobre Pd2). Això es comprova clarament si s'analitzen els angles Pd1–N3–C3 i Pd2–N2–C2, de 94° i 91° respectivament. No obstant, les distàncies entre aquests Pd amb el N més proper són de 4 Å, molt grans per a qualsevol interacció. Aquesta forma d'apilament evita que els grups CN dels diferents Pd estiguin un damunt de l'altre, fet que no és estrany si es compara amb els anions [Pt(CN)<sub>4</sub>]<sup>n-</sup> a les sals de *Krogmann*, on els grups CN s'apilen de forma alternada. Val a dir però, que a aquestes sals, els àtoms de Pt es troben a distància d'enllaç (2.880 Å), i per tant els CN es trobarien molt més propers.<sup>123</sup>

**Taula 3-29.** Distàncies i angles més rellevants a l'estructura del complex **C38**.

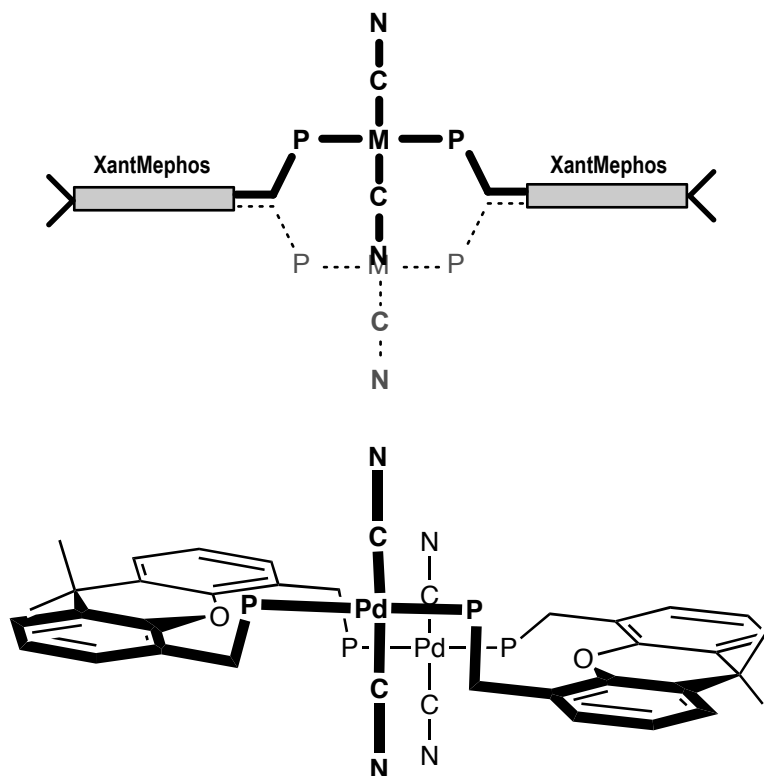
Distàncies seleccionades (Å)						Angles seleccionats (°)							
Pd1	P1	2.341(2)	C3	N3	1.089(9)	P1	Pd1	P3	172.03(6)	Pd1	P3	C300	114.0(2)
Pd1	P3	2.337(2)	C4	N4	1.135(9)	P1	Pd1	C1	90.3(2)	Pd2	P2	C200	109.5(2)
Pd1	C1	1.994(6)	Pd1	Pd2	5.203	P1	Pd1	C2	89.9(3)	Pd2	P4	C400	115.5(2)
Pd1	C2	2.047(7)	Pd1	N3	3.986	P2	Pd2	P4	163.27(6)	P1	C100	C111	117.0(5)
C1	N1	1.131(9)	Pd2	N2	4.068	P2	Pd2	C3	93.1(2)	P2	C200	C211	118.1(5)
C2	N2	1.05(1)				P2	Pd2	C4	88.8(2)	P3	C300	C311	116.0(5)
Pd2	P2	2.341(2)				Pd1	C1	N1	178.9(8)	P4	C400	C411	115.0(5)
Pd2	P4	2.322(2)				Pd1	C2	N2	176(1)	C116	O1	C216	116.0(5)
Pd2	C3	2.014(6)				Pd2	C3	N3	178.5(8)	C316	O2	C416	119.9(5)
Pd2	C4	1.992(6)				Pd2	C4	N4	175.7(8)	Pd1	N3	C3	94.34
						Pd1	P1	C100	115.9(2)	Pd2	N2	C2	91.35

Aquesta orientació dels dos fòsfors del lligand **L34** cap a direccions contràries pot venir imposada per la rigidesa de l'esquelet del lligand. En el cas del lligand **L33**, tal com hem vist a l'estructura del complex **C34**, el gir dels anells de l'esquelet permetia l'orientació dels fòsfors per tal de formar un quelat en *trans* i en conseqüència una

espècie mononuclear. En el cas del complex **C38** amb el lligand **L34**, la rigidesa de l'esquelet només permet certes orientacions dels fòsfors i ens podríem trobar en el cas que energèticament fos més favorable la formació de l'espècie binuclear on el lligand actua com a *pseudo* monodentat que no pas la formació d'una espècie mononuclear formant un quelat.

**Taula 3-30.** Mesura de la distorsió tetraèdrica de l'entorn planoquadrat dels Pd a partir de les distàncies dels àtoms als plans mitjans.

Àtom	Distància al pla Pd1-P1-P3-C1-C2 (Å)	Àtom	Distància al pla Pd2-P2-P4-C3-C4 (Å)
Pd1	0.084	Pd2	-0.116
P1	-0.078	P2	0.217
P3	-0.077	P4	0.223
C1	0.036	C3	-0.157
C2	0.034	C4	-0.167
N1	0.003	N3	-0.201
N2	0.011	N4	-0.256

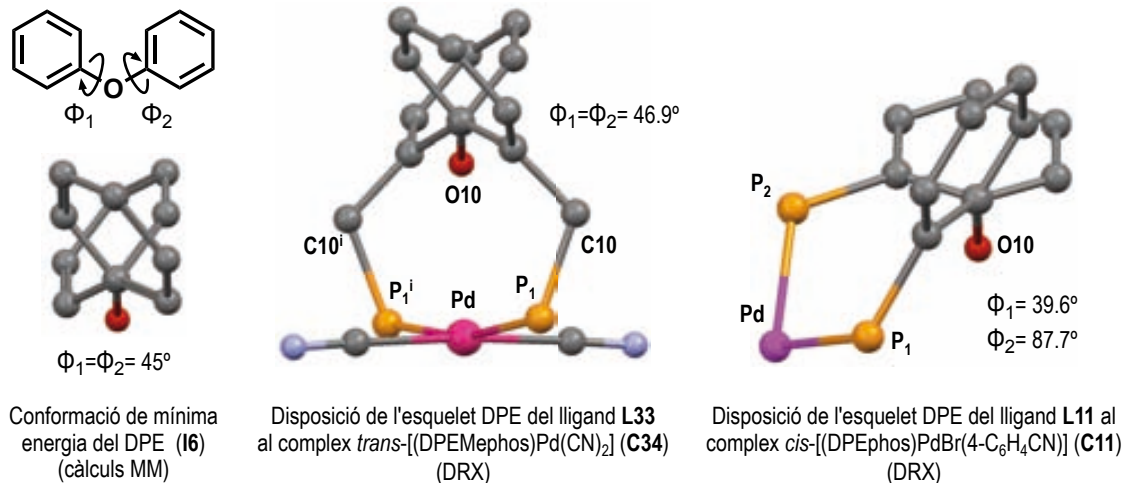


**Figura 3-84.** Estructures esquemàtiques del complex binuclear **C38**. Els plans de coordinació dels àtoms de pal·ladi són pràcticament paral·lels però els metalls estan desplaçats de manera que, justament a sobre del Pd inferior trobem el N d'un dels lligands CN del Pd superior.

### 3.6 Comparació dels lligands DPMEphos (L33) i XantMephos (L34)

L'estudi de la complexació dels lligands **L33** i **L34** amb pal·ladi ha mostrat diferències significatives respecte la preferència dels dos lligands al formar complexos mononuclears (constituïts per molècules amb un lligand difosfina i un metall) o binuclears (constituïts per molècules amb dos lligands difosfina que fan de pont entre dos metalls, amb composició 1:1 idèntica als anteriors). Els dos lligands es diferencien per l'esquelet arílic, i sembla que malgrat la flexibilitat que aporta el metilè que els converteix en difosfines benzíliques, la rigidesa de l'esquelet (difenilèter i xantè) es manté com un factor important pel comportament del lligand.

Per tal d'entendre millor aquest comportament, la seva disposició espacial i les limitacions geomètriques que presenten, s'ha realitzat una modelització bàsica dels mateixos. Aquesta modelització ha començat a partir de models físics de plàstic, on s'ha observat que l'esquelet imposa restriccions importants, fet que ha portat posteriorment a la realització de càlculs simples de mecànica molecular. A la bibliografia hi ha alguns exemples d'anàlisis conformacionals de lligands fosfina mitjançant càlculs de mecànica molecular.<sup>124</sup>



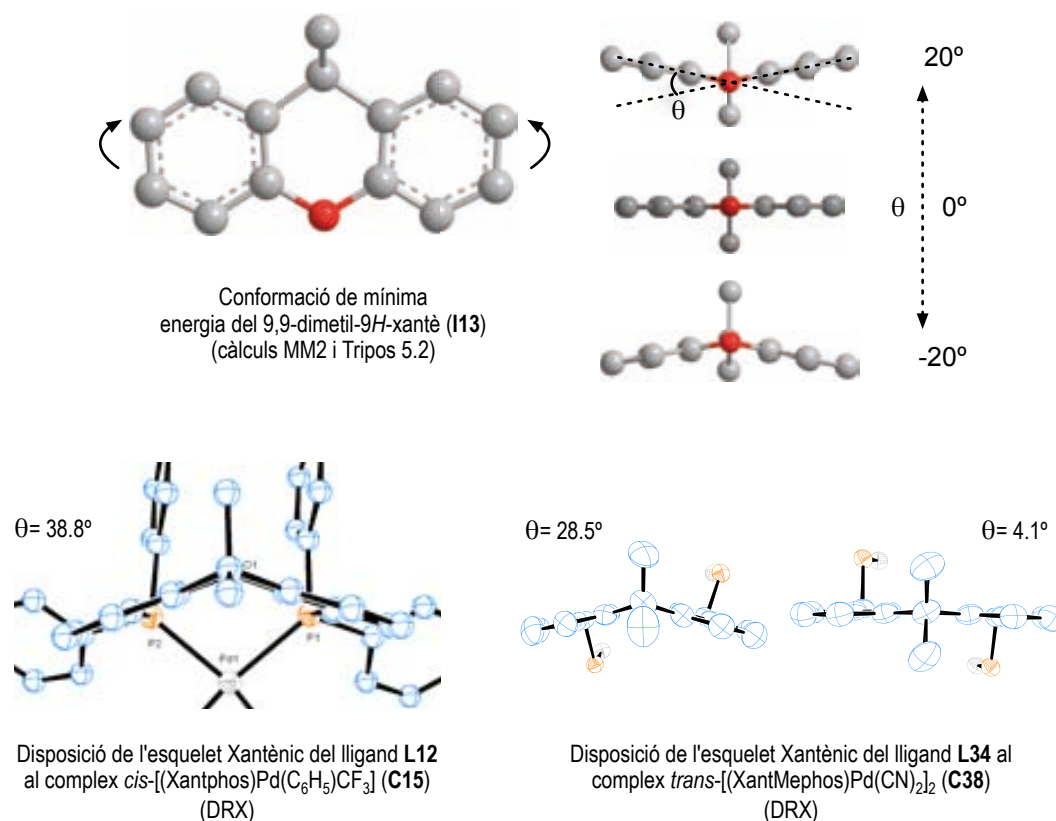
**Figura 3-85.** Conformacions de l'esquelet DPE (**I6**) dels lligands DPMEphos (**L33**) i DPEphos (**L11**) al coordinar a Pd. Els angles  $\Phi_1$  i  $\Phi_2$  corresponen a la torsió dels plans dels fenils respecte el pla C—O—C.

Convé començar per l'anàlisi estèrica de les parts més simples, però més importants, que són els esquelets: el difenilèter (DPE, **I6**) i el 9,9-dimetil-9*H*-xantè (**I13**). En el cas del DPE (**I6**), una molècula més flexible i amb diverses conformacions possibles, s'han trobat a la bibliografia anàlisis conformacionals mitjançant càlculs de mecànica molecular que

<sup>124</sup> (a) Bubel, R. J.; Douglass, W.; White, D. P. *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 239. (b) Fey, N.; Howell, J. A. S.; Lovatt, J. D.; Yates, P. C.; Cunningham, D.; McArdle, P.; Gottlieb, H. E.; Coles, S. J. *Dalton Trans.* **2006**, 5464. (c) Todebush, P. M.; Liang, G.; Bowen, J. P. *Chirality* **2002**, *14*, 220.

arriben a la conclusió que la conformació més estable és aquella on els angles de torsió dels plans dels fenils ( $\Phi_1$  i  $\Phi_2$ ) respecte el pla C–O–C valen  $45^\circ$ .<sup>125,126</sup> Si es compara aquesta conformació més estable de l'esquelet com a molècula aïllada amb les conformacions que pren aquest esquelet en els lligands DPEMephos (**L33**) i DPEphos (**L11**) en coordinar-se al pal·ladi, s'observa que en el cas de la difosfina benzílica **L33**, que coordina en *trans*, la conformació que pren l'esquelet és gairebé equivalent, mentre que en el cas de la fosfina **L11**, que coordina en *cis*, la conformació es veu afectada (figura 3-85).

S'observa que els metilens com a espaiadors entre l'esquelet i els grups  $-\text{PPh}_2$  del lligand DPEMephos (**L33**) permeten que l'esquelet pugui prendre la conformació de mínima energia, mentre que en el cas de la DPEphos (**L11**), la coordinació al metall obliga que la conformació s'adapti a l'orientació dels àtoms de fòsfor.



**Figura 3-86.** Conformacions de l'esquelet 9,9-dimetil-9H-xantè (**I13**) dels lligands XantMephos (**L34**) i Xantphos (**L12**) al coordinar a Pd.  $\theta$  correspon a l'angle entre els plans dels dos fenils del fragment tricíclic.

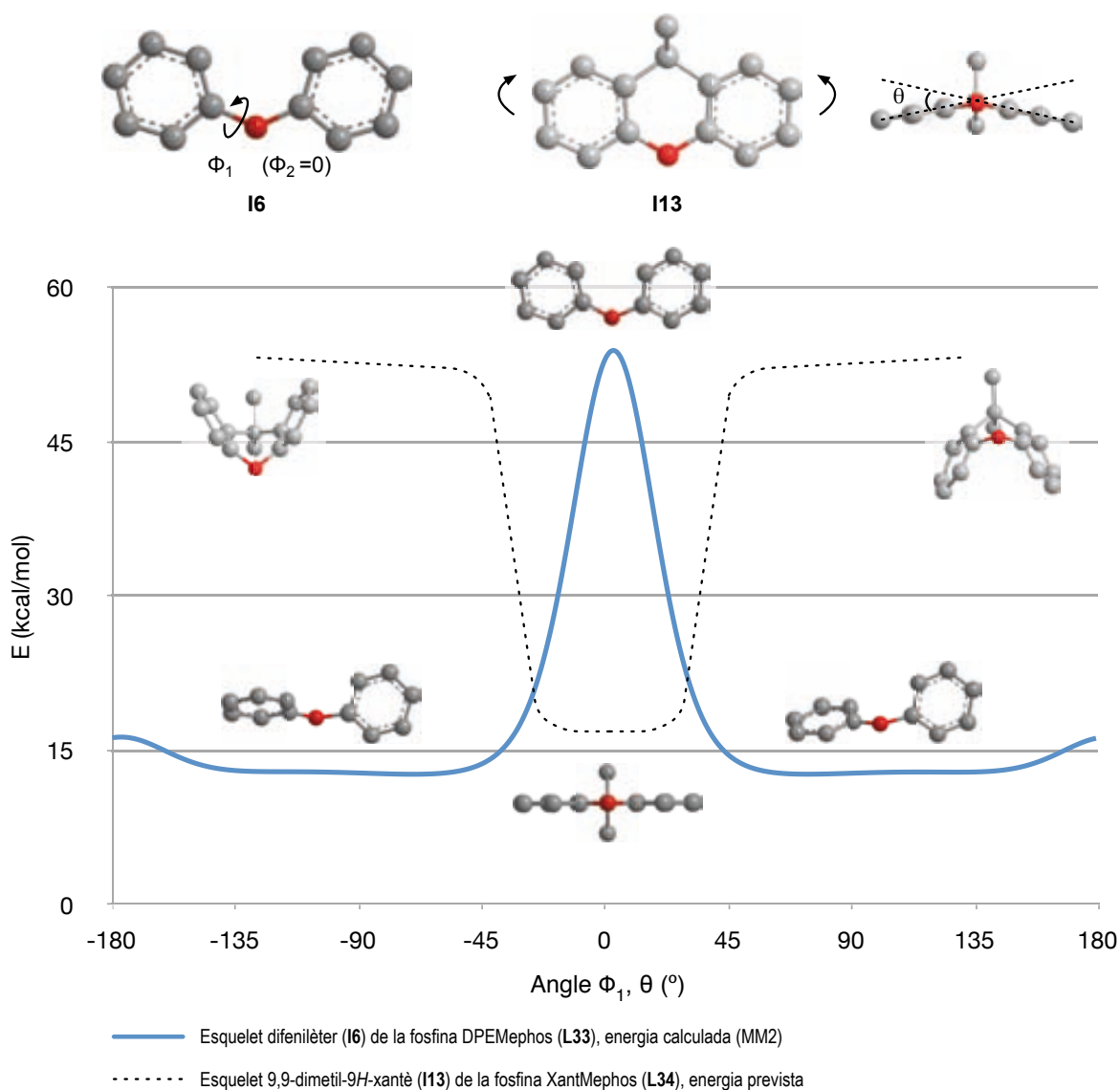
El cas de l'esquelet 9,9-dimetil-9H-xantè (**I13**) és totalment diferent, ja que la rigidesa d'aquesta molècula no permet la varietat conformacional del DPE (**I6**), sinó que queda restringit a una estructura plana amb una flexibilitat molt limitada. Si es compara la conformació del fragment tricíclic de la molècula aïllada (**I13**) amb les conformacions que

<sup>125</sup> Paiva, A.; Kistemaker, P.; Weeding, T. *Int. J. Mass spectrom.* **2002**, *221*, 107.

<sup>126</sup> Hao, M.; Haq, O.; Muegge, I. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 2242.



pren quan actua d'esquelet als lligands XantMephos (**L34**) i Xantphos (**L12**), s'observa que en tots els casos pren aquesta conformació plana distorsionada (figura 3-86). No obstant, sembla que la coordinació del lligand **L12** en *cis* provoca una distorsió major, causant un augment de l'angle entre els plans dels dos arils del fragment tricíclic, mentre que en el cas del lligand **L34**, que forma espècies binuclears en *trans*, la introducció del metilè unit a fòsfor dona més llibertat conformacional, possibilitant conformacions gairebé planes d'aquest. La conclusió és que la coordinació *cis* tensa l'esquelet tricíclic a la Xantphos (**L12**) mentre que la coordinació *trans* relaxa l'esquelet tricíclic a la XantMephos (**L34**).



**Figura 3-87.** Complementarietat de conformacions entre els esquelets DPE (**I6**) i xantènic (**I13**). Els angles  $\Phi_1$  i  $\Phi_2$  corresponen a la torsió dels plans dels fenils respecte el pla C–O–C de **I6** mentre que  $\theta$  correspon a l'angle entre els plans dels dos fenils del fragment tricíclic de **I13**.

Com a resultat de l'anàlisi conformacional d'aquests dos esquelets, es pot assenyalar que es tracta de casos gairebé oposats, complementaris entre si. Per una banda, el

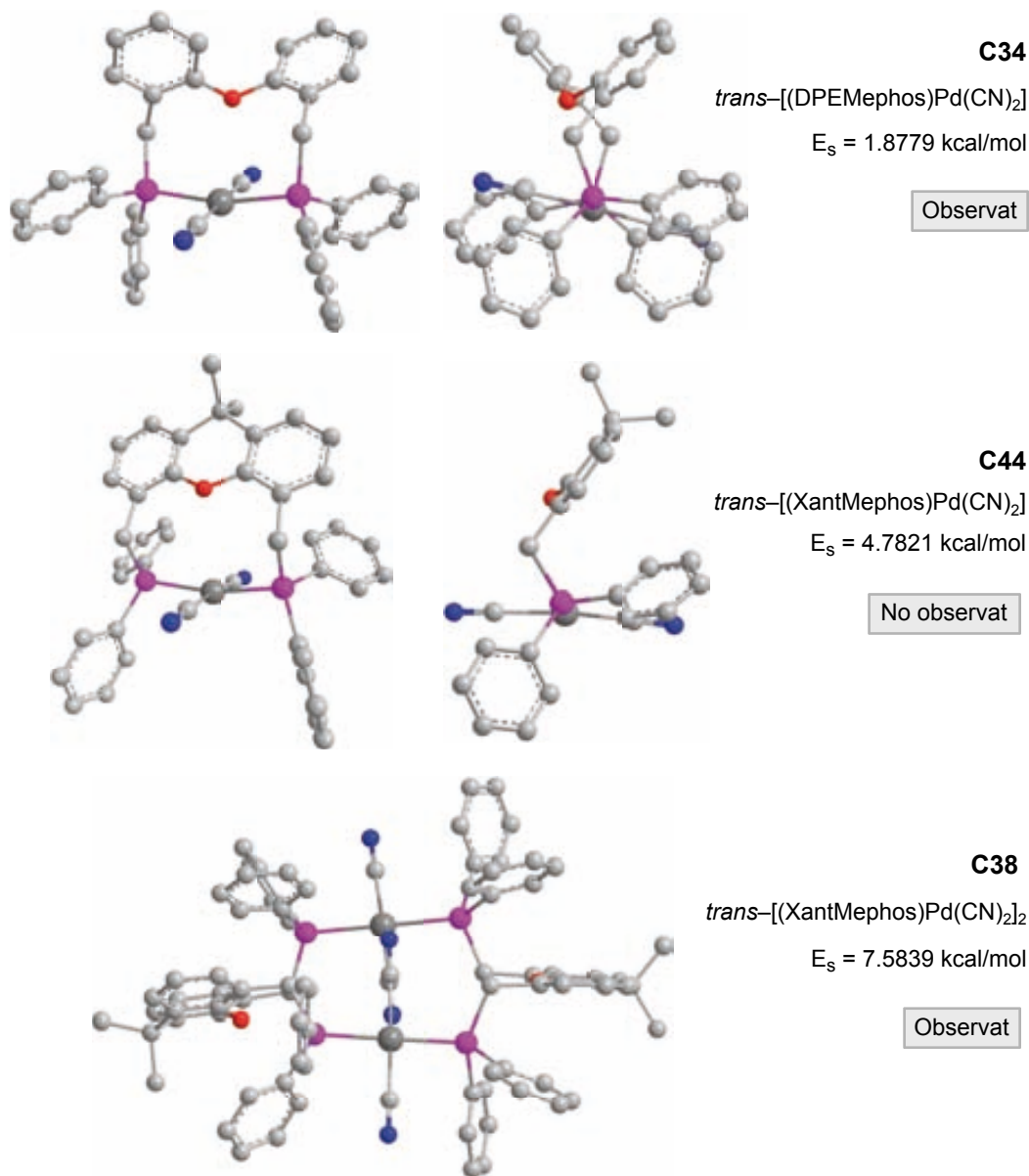
difenilèter (**I6**) presenta diverses conformacions possibles segons els angles de torsió dels fenils, i tot i haver-n'hi una de menor energia, la majoria d'aquestes conformacions no presenten una diferència energètica important entre elles, exceptuant un cas: el que es troben els dos fenils coplanars amb  $\Phi_1$  i  $\Phi_2 = 0^\circ$  (figura 3-87) i els dos H en *orto* a l'enllaç C–O, que experimenten una forta repulsió. Per altra banda, l'esquelet xantènic **I13**, presenta un sola conformació estable: la conformació en què els arils del sistema tricíclic són coplanars, o gairebé coplanars (tolerant certa distorsió), i s'ha substituït la repulsió dels dos H en el DPE (**I6**) per un enllaç, estabilitzant aquesta conformació. Una manera aproximada de comparar la resposta a la deformació dels dos esquelets és fer servir el paràmetre més important de la deformació en cada cas: L'angle  $\Phi_1$  pel DPE (**I6**) i l'angle  $\theta$  per l'esquelet xantènic (**I13**). És clar que això només porta a resultats molt aproximats perquè s'ignoren molts factors, però la figura 3-87 resulta molt visual, i posa en evidència la complementarietat dels esquelets, que és el motiu pel qual s'han triat per dissenyar lligands diferents. Pels càlculs de la figura 3-87 s'ha fixat  $\Phi_2$  deixant com a variable  $\Phi_1$  pel DPE (**I6**) i en el cas de **I13** no s'han fet càlculs precisos per tots els punts sinó que es tracta de valors esperats.

La coordinació dels lligands DPEMephos (**L33**) i XantMephos (**L34**) amb pal·ladi ha portat a l'obtenció d'un complex *trans* i mononuclear en el primer cas (**C34**) i d'un complex *trans* però binuclear en el segon (**C38**). Fins ara, s'han comentat les diferències entre els esquelets arílics, i seguidament volem analitzar la influència d'aquest esquelet en els complexos, on els graus de llibertat conformacional de l'esquelet disminueixen. S'han realitzat optimitzacions geomètriques mitjançant càlculs de mecànica molecular (MM2, detallats a la part experimental, apartat 5.3) dels complexos **C34**, **C38** i de l'equivalent mononuclear pel lligand **L34** (**C44**). Els valors de l'energia potencial total calculada mitjançant aquesta tècnica s'expressen com a *energia estèrica* ( $E_s$ ) i els resultats d'aquestes optimitzacions es mostren a la figura 3-88.

A més de la comparació amb les estructures cristal·lines experimentals, es pretén determinar quines limitacions estructurals presenta un complex *trans* mononuclear del lligand **L34**, donat que aquestes limitacions poden ser la causa de la preferència de **L34** per la formació de compostos binuclears.

Les optimitzacions geomètriques dels complexos **C34** i **C38** s'aproximen molt bé a les geometries determinades per DRX per aquestes espècies, mentre que a l'optimització del complex mononuclear **C44** s'obté una conformació molt simètrica i eclipsada amb l'esquelet del lligand disposat de forma planar però amb una  $E_s$  molt més elevada si es compara (malgrat tenir diferent nombre d'àtoms) amb el complex mononuclear **C34**. Es pot realitzar la comparació entre les espècies mononuclear i binuclear del lligand **L34**, comparant el valor de  $2 \cdot E_s$  de l'espècie mononuclear **C44** amb el valor d' $E_s$  de la binuclear **C38**. S'observa que el valor energètic de dos mononuclears és més elevat que

el del complex binuclear, indicant que probablement el lligand **L34** tendirà a formar espècies binuclears. Seria equivalent computar l' $E_s$  per unitat de lligand.

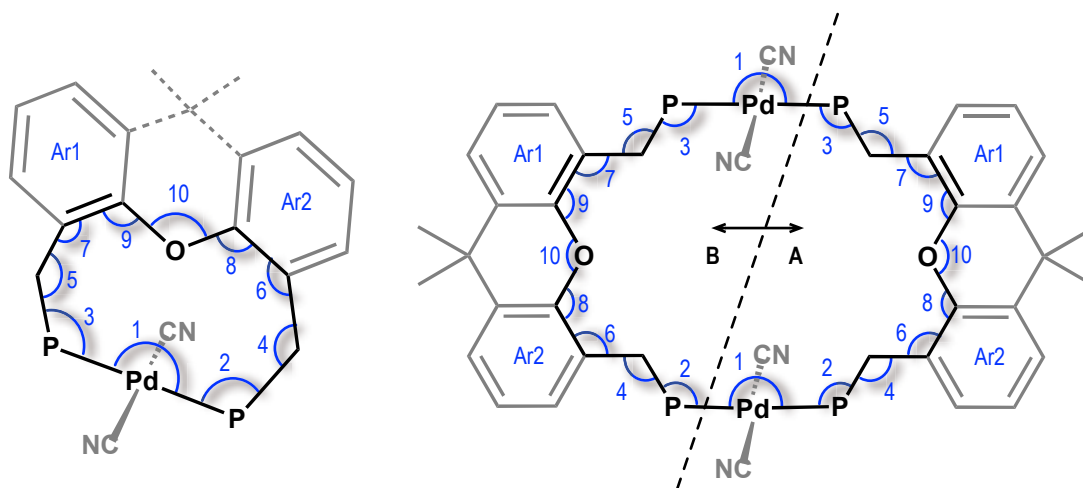


**Figura 3-88.** Optimització geomètrica dels complexos **C34**, **C44** i **C38**.  $E_s$  correspon a l'energia potencial total calculada amb una base MM2 modificada. A l'estructura **C44** els grups  $-PPh_2$  adopten una conformació perfectament eclipsada.

S'ha analitzat l'estructura mononuclear no observada **C44** (taula 3-31) per tal de detectar deformacions estructurals com a possible causa de l'elevada  $E_s$  en comparació a la respectiva binuclear **C38**. L'esquema estructural mostra que estem considerant metal-lacicles molt grans que permeten la relaxació de les tensions: no hi ha angles extraordinaris. L'únic angle del complex **C44** que pren un valor baix és l'angle Pd-P-C de  $101^\circ$  (numerats 2 i 3 a la taula 3-31). Això no és un fet inusual en fosfines coordinades al pal·ladi, fins i tot en fosfines benzíliques coordinades en *trans* com la bisbi (**L25**): en el complex  $trans-[(bisbi)PdCl_2]$  (**C18**) s'observa un angle de  $103^\circ$ .<sup>70</sup> Segons els resultats de

la taula 3-31 no hi ha un punt de tensió concret i, aparentment, la tensió s'acumula a les 10 baules del metal·lacicle. A més, s'ha de considerar que l'estructura mononuclear **C44** imposa una conformació eclipsada dels grups  $-PPh_2$  (figura 3-88) i en canvi les conformacions  $-PPh_2$  de **C34** i **C38** són esteses. Hi ha una bona correlació entre els valors calculats (MM2) i els determinats per DRX a la taula 3-31.

**Taula 3-31.** Comparació dels angles del metal·lacicle en els complexos **C34**, **C38** i **C44**.



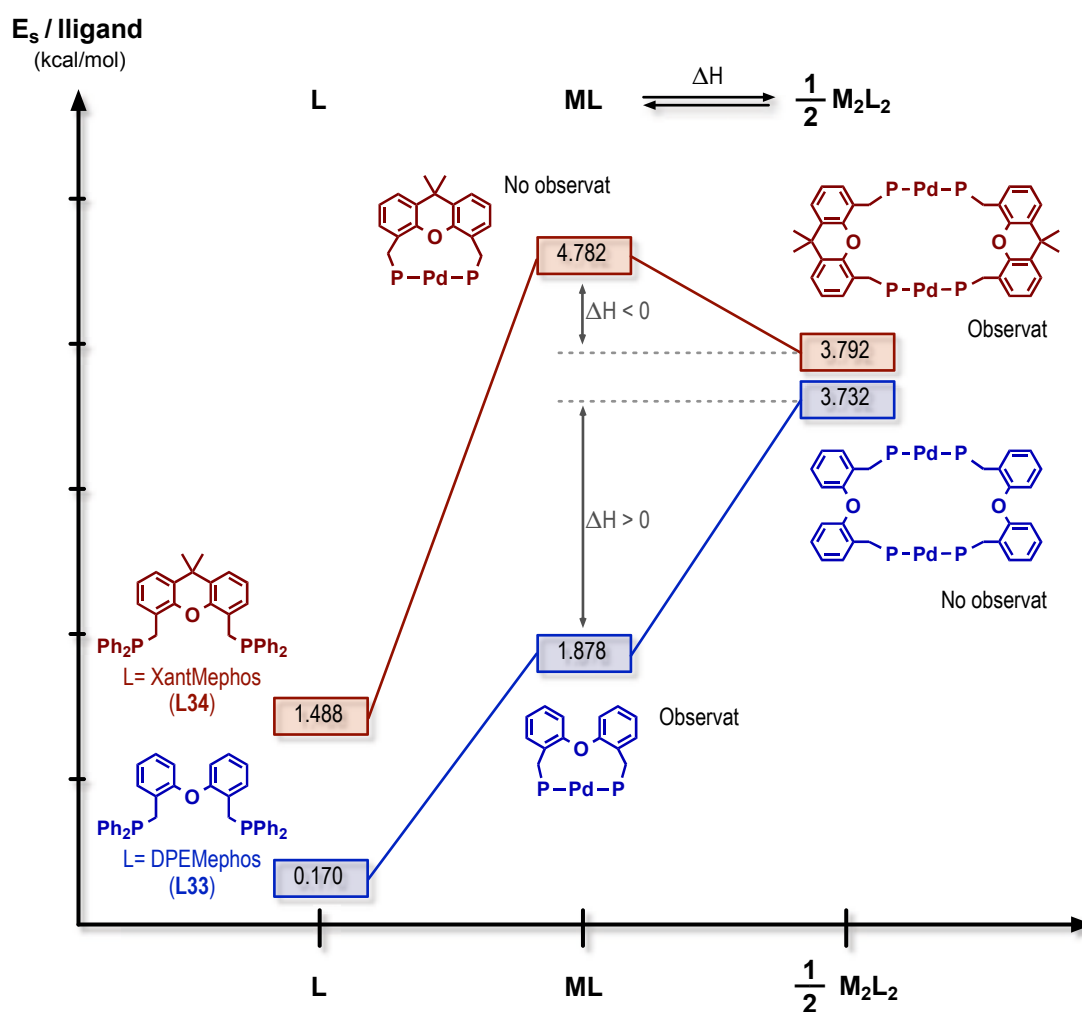
*trans*-[(DPEMephos)Pd(CN)<sub>2</sub>] (**C34**)

*trans*-[(XantMephos)Pd(CN)<sub>2</sub>] (**C44**)

*trans*-[(XantMephos)Pd(CN)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (**C38**)

Angle (°)	Experimentals (DRX)			Calculats (base MM2)			
	C34	C38		C34	C38		C44
		A	B		A	B	
1	166.6	172.0	163.3	166.9	178.7	176.8	166.1
2	106.1	115.9	114.0	103.0	109.9	106.1	<b>101.1</b>
3	106.1	109.5	115.5	104.7	112.0	105.8	<b>101.1</b>
4	115.8	117.0	116.0	115.7	113.4	114.5	113.1
5	115.8	118.1	115.0	119.9	110.4	113.4	113.1
6	122.4	120.8	121.3	124.1	122.1	121.6	124.4
7	122.4	120.3	121.4	122.8	121.9	121.4	124.4
8	117.1	116.1	114.9	123.2	120.7	118.7	121.1
9	117.1	114.7	114.8	119.9	120.6	118.6	121.1
10	121.4	116.0	119.9	122.0	115.7	121.2	121.1
Pla Ar1 – Pla Ar2	81.9	28.5	4.1	89.5	36.4	3.0	11.7

A la figura 3-89 s'han representat les  $E_s$  de diferents espècies. A l'esquerra hi ha els lligands **L33** i **L34**, que tenen energies  $E_s$  baixes però no directament comparables perquè són molècules diferents amb un nombre d'àtoms diferents. Al centre s'han representat les  $E_s$  dels corresponents complexos mononuclears. S'observa un increment de  $E_s$  en ambdós casos, però molt més important per **L34**, que aparentment no s'adapta bé a l'estructura d'un mononuclear *trans*, i prefereix evolucionar a un binuclear relativament més baix en energia (el mononuclear és un màxim local). El comportament de **L33** segueix la tendència esperada, un increment de  $E_s$  amb la nuclearitat. Això està d'acord amb les espècies observades: el mononuclear amb **L33** i el binuclear amb **L34**.



**Figura 3-89.** Evolució de  $E_s$  amb la nuclearitat. Les  $E_s$  mostrades són per mol de lligand, és a dir, en el cas de  $n=2$  s'ha dividit l'energia total entre dos.

D'una altra manera, es pot considerar l'entalpia de la reacció d'interconversió mononuclear/binuclear (figura 3-89): en el cas de **L33** la reacció estaria desplaçada a l'esquerra (mononuclear) mentre que en el cas de **L34** estaria desplaçada a la dreta (binuclear). En el cas general, l'entropia afavoreix els mononuclears per sobre de nuclearitats altes.

Els problemes de nuclearitat en química de coordinació són d'importància general i mereixerien un estudi més extens. En aquest cas concret, l'anàlisi estèric dona una bona explicació del comportament diferenciat entre els dos lligands **L33** i **L34**.

Capítol 4:

---

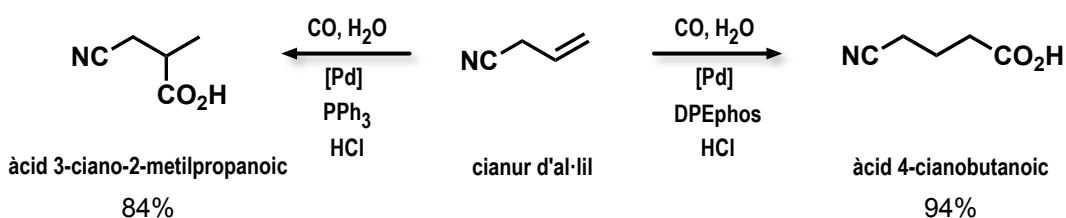
# Resum i Conclusions





En aquest treball s'han desenvolupat i optimitzat dos sistemes catalítics per l'obtenció dels àcids 4-cianobutanoic i 3-ciano-2-metilpropanoic a partir de la **hidrocarboxilació catalítica homogènia del cianur d'al·lil**. Els sistemes catalítics desenvolupats estan basats en pal·ladi i lligands fosfina, i la denticitat del lligand ha estat determinant per la regioselectivitat: l'ús d'un lligand monodentat ( $\text{PPh}_3$ ) afavoreix la formació del producte ramificat mentre que l'ús d'un bidentat (DPEphos) afavoreix la formació del lineal. A més del lligand, els cocatalitzadors han resultat una variable d'especial interès: el sistema monodentat necessita un cocatalitzador àcid per la seva activitat mentre que el bidentat és actiu sense utilitzar cocatalitzadors.

Com a resultat de l'optimització dels sistemes catalítics, s'ha aconseguit preparar els àcids 3-ciano-2-metilpropanoic i 4-cianobutanoic amb unes regioselectivitats del 84% i 94% respectivament (esquema 4-1). El posterior aïllament d'aquests productes amb rendiments moderats (63% i 70%) mostra que **la hidrocarboxilació catalítica és un bon mètode sintètic** per a aquests àcids.

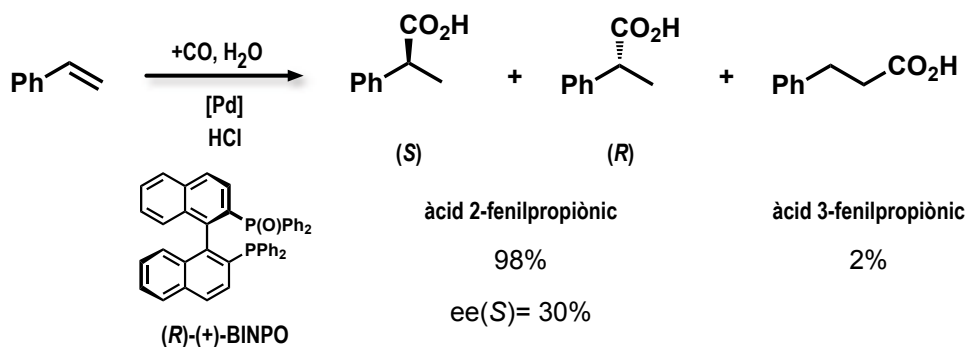


**Esquema 4-1.** Hidrocarboxilació catalítica homogènia regioselectiva del cianur d'al·lil.

Les diferències de comportament entre els dos sistemes catalítics respecte els cocatalitzadors en el medi de reacció suggereixen que les reaccions poden transcórrer a través d'intermedis diferents. Per tal d'obtenir més informació sobre els intermedis de reacció, s'han realitzat experiments de **deuteriocarboxilació**, seguits d'un posterior anàlisi dels perfils de deuteració dels productes de reacció. Els resultats obtinguts es poden explicar a partir del *mecanisme hidrídric*. S'ha arribat a les conclusions que en el sistema monodentat hi ha eliminació  $\beta$  moderada mentre que en el bidentat no s'observa aquest procés i que, en ambdós sistemes, sembla que la inserció del cianur d'al·lil a l'hidrur metàl·lic és el procés determinant de la regioselectivitat.

Un element clau per aconseguir sistemes catalítics selectius és el lligand. Els lligands fosfina són uns dels més utilitzats en catàlisi homogènia gràcies a la seva capacitat de modulació. En aquest treball s'han realitzat tres aportacions diferents en la **síntesi de nous lligands fosfina**:

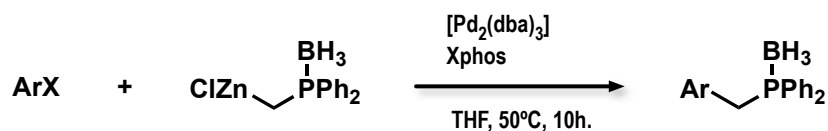
- i. S'han sintetitzat les **monofosfines quirals** BINPO i BINAPMe a partir del bloqueig d'un dels fòsfors d'una difosfina quiral, la BINAP. Aquestes monofosfines s'han provat en la hidrocarboxilació catalítica de l'estirè (esquema 4-2).



**Esquema 4-2.** Hidrocarboxilació catalítica homogènia asimètrica de l'estirè amb (R)-BINPO.

Com a resultat en la síntesi i avaluació catalítica d'aquests lligands, s'ha arribat a les conclusions que les monofosfines quirals **són capaces d'induir quiralitat** en el producte ramificat de la reacció d'hidrocarboxilació catalítica, i que és possible la preparació de monofosfines quirals per bloqueig d'un dels fòsfors de difosfines quirals, sense perdre les propietats quirals.

- ii. S'ha desenvolupat una metodologia per la síntesi de **fosfines benzíliques** a partir de reaccions d'acoblament C–C de tipus Negishi catalitzades per pal·ladi i la fosfina Xphos (esquema 4-3). S'han sintetitzat sis derivats de fosfina del tipus *benzildifenilfosfina*, que s'han aïllat amb rendiments moderats (al voltant del 50% en tots els casos).



**Esquema 4-3.** Reacció general per la síntesi de lligands mitjançant l'acoblament de Negishi

Els productes obtinguts en aquests acoblaments de tipus Negishi mostren que aquesta reacció és un bon mètode sintètic per la síntesi de fosfines benzíliques, i que és possible variar l'electronegativitat del substituent benzílic del fòsfor fent ús de diferents halurs d'aril de partida.

- iii. S'han sintetitzat tres **difosfines benzíliques**, que es diferencien per l'esquelet: DPMEphos, XantMephos i DBFMephos (Figura 4-4). Excepte la DPMEphos, que es troba descrita en una patent, les altres dues fosfines són noves. La síntesi d'aquests lligands s'ha dut a terme en quatre passos, a partir de diarilèters econòmics i disponibles. El rendiment global a la síntesi del lligand DPMEphos ha millorat el descrit a la patent (del 18% al 48%), i la via sintètica proposada s'ha pogut aplicar a altres diarilèters de partida per la síntesi dels lligands XantMephos i DBFMephos (amb rendiments globals del 25% en ambdós casos), mostrant que aquesta **nova via sintètica és eficient i ampliable a diferents diarilèters de**

**partida.** Aquestes tres difosfines augmenten la mida del metal·lacicle format al coordinar un metall i permeten una llibertat conformacional superior de l'esquelet respecte les difosfines arliques DPEphos, Xantphos i DBFphos.

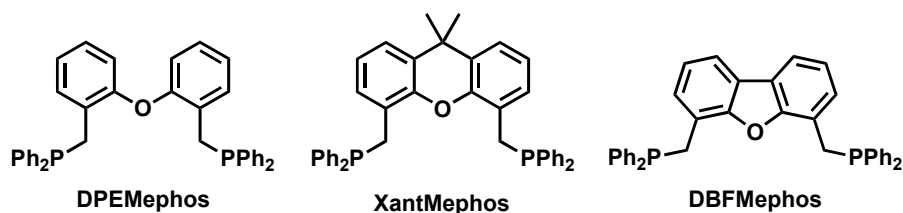
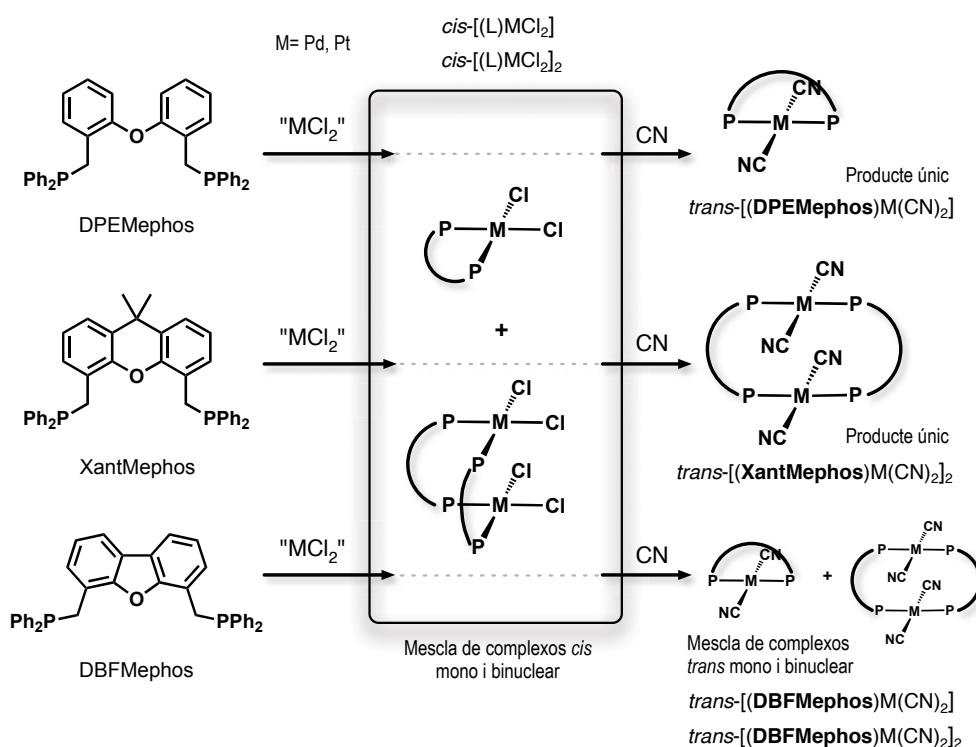


Figura 4-4. Difosfines benzíliques sintetitzades en el treball.

L'estudi de la **complexació** d'aquests tres lligands amb pal·ladi i platí ha mostrat que són lligands que prefereixen una **coordinació en trans**, i que l'**esquelet és un factor diferencial** en el comportament del lligand malgrat haver afegit el metilè entre l'esquelet i el fòsfor (esquema 4-5). Les estructures cristal·lines obtingudes i la modelització molecular han assenyalat que el lligand DPEMephos actua com a difosfina formant quelats, mentre que el lligand XantMephos no forma quelats i actua com si es tractés de dues monofosfines, amb preferència per la coordinació a centres metàl·lics diferents.



Esquema 4-5. Comportament diferencial dels lligands DPEMephos, XantMephos i DBFMephos al formar complexos de pal·ladi i platí.

Les proves catalítiques preliminars realitzades amb el lligand DPEMephos han mostrat que **aquest lligand és actiu i regioselectiu a la reacció d'hidrocarboxilació de l'estirè**, i el resultat ha estat consistent amb la coordinació en *trans*, ja que s'ha obtingut el regioisòmer ramificat com a producte gairebé únic (97%) d'aquesta reacció.

Capítol 5:

---

# Part Experimental



## 5.1 Generalitats

Totes les síntesis dels productes s'han efectuat sota atmosfera de nitrogen, emprant les anomenades tècniques Schlenk.

### 5.1.1 Dissolvents

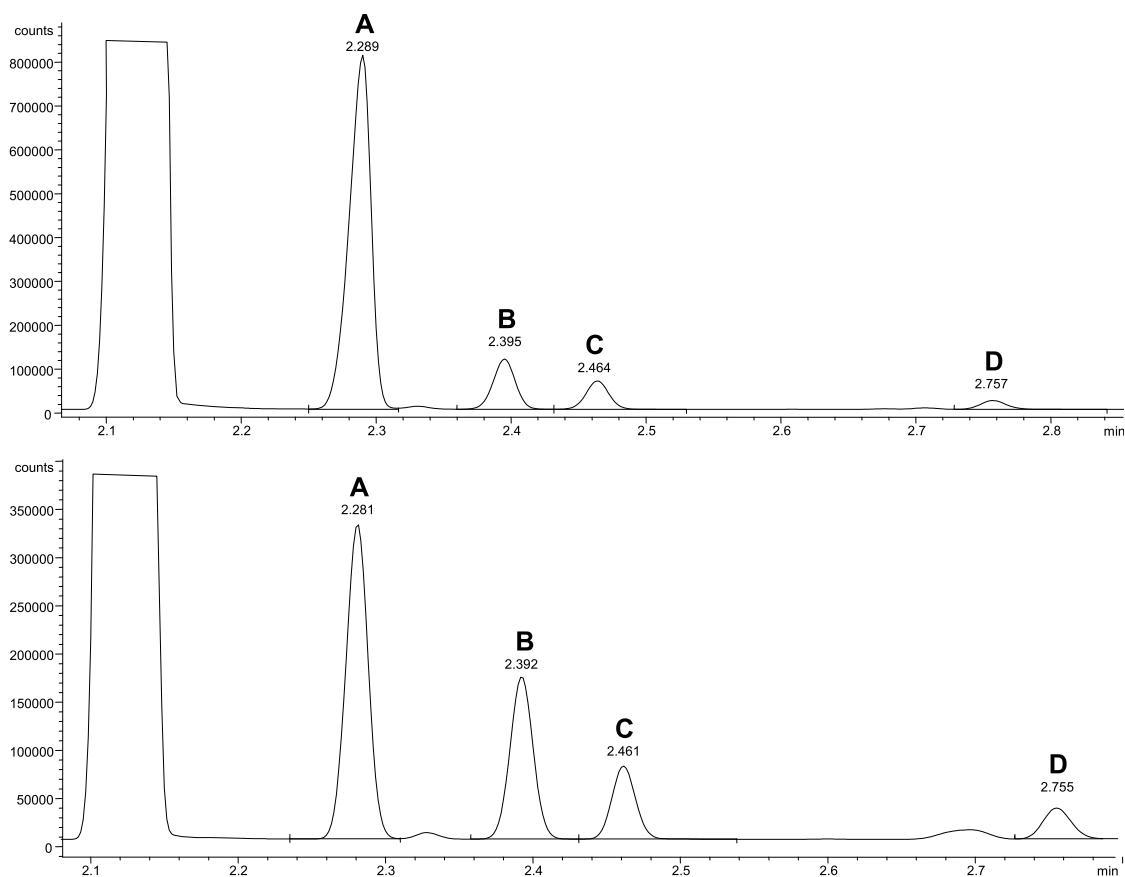
Els dissolvents utilitzats s'han assecat i purificat segons es descriu a continuació:

- *Dimetoxietà*: S'ha destil·lat el 1,2-dimetoxietà (>98%, Fluka) sobre sodi metàl·lic laminat i benzofenona, immediatament abans de la seva utilització.
- *Diclorometà*: S'ha destil·lat el diclorometà (>99.9% pur per síntesi, SDS) sobre hidrur de calci, preassecat prèviament sobre clorur de calci.
- *Èter dietílic*: S'ha destil·lat l'èter dietílic (99.5% pur per síntesi, SDS) sobre sodi metàl·lic laminat i benzofenona.
- *Hexà*: S'ha destil·lat l'hexà (95% pur per anàlisi, SDS) sobre sodi metàl·lic laminat i benzofenona.
- *THF*: S'ha destil·lat el tetrahidrofurà (99.5% pur per síntesi, SDS) sobre sodi metàl·lic laminat i benzofenona.
- *Toluè*: S'ha destil·lat el toluè (99% pur per síntesi, SDS) sobre sodi metàl·lic laminat i benzofenona.
- *Acetonitril*: S'ha destil·lat l'acetonitril (99.8%, Baker) sobre hidrur de calci, preassecat prèviament sobre clorur de calci.
- *N,N-dimetilformamida*: S'ha destil·lat la DMF (>99.8% pur per anàlisi, Fluka) sobre pentòxid de fòsfor, assecada prèviament amb KOH.

Altres dissolvents s'han utilitzat directament de l'envàs comercial: *Acetona* (>99.8% per síntesi, SDS), *cloroform* (99.8%, Baker) i *èter de petroli 40-60* (Baker).

### 5.1.2 Substrats olefínics

Durant el treball s'han utilitzat varis substrats olefínics que s'han obtingut comercialment: el cianur d'al·lil (**S2**, >98%, Fluka), l'estirè (**S1**, 99.5%, Acros), el 2-butanonitril (**S3**, 99%, barreja *cis/trans*, Aldrich), el *trans*-3-pentenonitril (**S4**, 95%, Aldrich), el *trans*-cinamonitril (**S7**, 97%, Aldrich), el 2-metil-3-butenonitril (**S5**, 80%, TCI, figura 5-1), l'acrilonitril (**S6**, >99%, Aldrich), el 1,2-dimetoxi-4-(1-propenil) benzè (**S8**, mescla d'isòmers, 99%, Aldrich) i l'indè (**S14**, 98%, Aldrich).



**Figura 5-1.** Cromatograma d'una mescla de reacció d'hidrocarboxilació del 2-metil-3-butenonitril (**S5**) a temps 0 h. (a dalt) i a 6 h. (a baix). Es pot observar únicament el consum del substrat (A), mentre que les impureses (B,C,D) es mantenen inalterades. Es tracta d'una ampliació de la zona del substrat però els càlculs s'han realitzat mitjançant patró intern.

Identificació de les impureses per GC-MS:

- A: PM= 81; 2-metil-3-butenonitril (àrea 80%)
- B: PM= 81; probablement 2-metil-2-butenonitril (àrea 12%)
- C: PM= 81; probablement *trans*-2-pentenonitril (àrea 6%)
- D: PM= 81; probablement *cis*-2-pentenonitril (àrea 2%)

### 5.1.3 Reactius deuterats

En les reaccions de deuteriocarboxilació s'ha utilitzat D<sub>2</sub>O (99.9% D, SDS), DCI (35% p/v, 99% D) i àcid *para*-toluensulfònic (*p*-TsOD·D<sub>2</sub>O) preparat dissolent *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.69 g, 3.6 mmol, Scharlau 99%) en aigua deuterada (0.5 ml, 8.9 mmol, 99.9% D) i escalfant a 50 °C durant 30 minuts. A continuació, s'elimina l'aigua per evaporació i s'asseca el producte al buit. Després de repetir 4 cops aquest procediment i considerant un intercanvi total, s'aconsegueix un grau de deuteració del 98.2%.



### 5.1.4 Preparació dels precursors metàl·lics

#### **Diclorobisacetonitrilpaladi (II), $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ <sup>127</sup> (C23)**

En un matràs Schlenk de 100 ml s'afegeixen clorur de pal·ladi (II) (1.00 g, 5.6 mmol) i acetonitril (40 ml, 968 mmol). Es deixa sota nitrogen i agitació a temperatura ambient durant 24 hores. Es concentra la dissolució evaporant una part de l'acetonitril sobrant, es filtra el sòlid groc (C23) i s'asseca al buit (rendiment: 1.33 g, 5.12 mmol, 91%).

#### **Dicloro[1,2-bis(difenilfosfino)età] níquel (II) $[NiCl_2(dppe)]$ <sup>128</sup> (C31)**

En un matràs Schlenk es dissol clorur de níquel (II) hexahidratat (0.458 g, 1.89 mmol) en aigua calenta (2.6 ml) i s'hi afegeix HCl concentrat (35%, 1.3 ml, 15.6 mmol). A la solució verdosa resultant s'hi afegeix *n*-propanol (150 ml) i es deixa agitant durant 15 minuts. Seguidament s'afegeix 1,2-bisdifenilfosfinoetà (dppe, 0.776 g, 1.89 mmol) i s'observa la precipitació instantània d'un sòlid taronja. Per assegurar la completa formació del producte es porta la reacció a reflux (100 °C) i es manté durant 4 hores. Finalment es filtra el sòlid taronja, es renta amb èter dietílic fred (2 x 5 ml) i s'asseca al buit obtenint el  $[NiCl_2(dppe)]$  (C31) com un sòlid cristal·lí taronja (rendiment: 0.805 g, 1.52 mmol, 81%).

#### **Dicloro(1,5-ciclooctadiè) plati (II) $[PtCl_2(cod)]$ <sup>129</sup> (C19)**

Es dissol el  $K_2PtCl_4$  (0.6 g, 1.44 mmol) en aigua (25 ml) i s'escalfa lleugerament. Seguidament s'hi afegeix una solució de 1,5-ciclooctadiè (0.6 ml, 4.8 mmol) en etanol (25 ml), gota a gota, durant 10 minuts. Es deixa la reacció agitant durant 2 hores observant la completa decoloració de la solució. Després de refredar a 0 °C, es filtra el precipitat blanc, es renta amb aigua (3 x 10 ml) i dietil èter (3 x 10 ml), per finalment assecar-lo al buit obtenint un sòlid blanc cristal·lí corresponent al  $[PtCl_2(cod)]$  (C19) (rendiment: 388 mg, 1.03 mmol, 72%).

### 5.1.5 Lligands

Alguns dels lligands utilitzats en aquest treball han estat obtinguts comercialment: trifenilfosfina (L1, 99%, Acros), Bis(2-difenilfosfinofenil)eter (L11, DPEphos, 98%, Aldrich) i tris(4-fluorofenil)fosfina (L27, 98%, Avocado).

<sup>127</sup> Ozama, F.; *Synthesis of Organometallic Compounds* (Eds.: Sanshiro Komiyama), Wiley, 1997, cap. 12, p. 285.

<sup>128</sup> Lee, K.; Paik, W.K.; *Bull. Korean. Chem. Soc.* 1995, Vol. 16, No. 3, 211

<sup>129</sup> Baker, M. V.; Brown, D. H.; Simpson, P. V.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Williams, C. C. *J. Organomet. Chem.* 2006, 691, 5845.

## 5.2 Tècniques i aparells emprats en la caracterització dels productes

### 5.2.1 Ressonància Magnètica Nuclear

Les anàlisis per Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) s'han efectuat en el *Servei de RMN de la UAB*. Per a la caracterització dels productes s'han utilitzat les tècniques de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{31}\text{P}$  així com experiments bidimensionals entre aquests nuclis (COSY, HMBC, HSQC) i experiments de difusió (DOSY). Aquests experiments s'han dut a terme en tres aparells destinats a l'autoservei, models Bruker AC-250, Bruker AVANCE360 i Bruker ARX400. Tots els espectres s'han enregistrat en tubs de 5 mm de diàmetre, normalment a temperatura ambient i en  $\text{CDCl}_3$  com a dissolvent si no s'especifica el contrari. Els desplaçaments estan en l'escala  $\delta$  i s'ha utilitzat com a referència interna el cloroform pels experiments de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$  7.26) i  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$  77.16), i una dissolució de  $\text{d}^3\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%) pels experiments de  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\delta$  0).

Els experiments de  $^2\text{H}$  s'han enregistrat en un aparell Bruker AVANCE500 equipat amb una criosonda TCI de 5 mm. En aquest cas s'ha utilitzat  $\text{CHCl}_3$  com a dissolvent,  $\text{CDCl}_3$  com a referència externa i acenafè- $d_{10}$  com a referència interna ( $\delta$  3.410) i patró per la integració.

Els experiments de difusió DOSY (PFG-RMN) s'han efectuat al mateix servei de resonància en l'aparell Bruker ARX400. Aquests experiments s'han realitzat utilitzant la seqüència de pulsos BPLED<sup>130</sup> i els paràmetres recollits a la taula 5-1. Per cada complex, els PFG de durada 2 ms i amb un temps de recuperació de 0.1 ms s'han incrementat del 2% al 95% de la potència màxima en el transcurs dels experiments.

**Taula 5-1.** Paràmetres utilitzats en els experiments de difusió.

Complex	Fórmula	Nucli	Temps de difusió $D_{20}$ (ms)	LED <sup>1</sup> delay $D_{21}$ (ms)	PFG <sup>2</sup> (ms)	Recovery delay $D_{16}$ (ms)	Exp. <sup>3</sup>
C32	$[(\text{DPEMephos})\text{PdCl}_2]_n$	$^1\text{H}$	75	5	2	0.1	20
C32	$[(\text{DPEMephos})\text{PdCl}_2]_n$	$^{31}\text{P}$	200	5	2	0.1	32
C33	$[(\text{DPEMephos})\text{PtCl}_2]_n$	$^1\text{H}$	75	5	2	0.1	16
C33	$[(\text{DPEMephos})\text{PtCl}_2]_n$	$^{31}\text{P}$	100	5	2	0.1	40

<sup>1</sup> Longitudinal Eddy current Delay

<sup>2</sup> Pulsed-field Gradients duration

<sup>3</sup> Número d'experiments.

<sup>130</sup> Jerschow, A.; Muller, N. *J. Magn. Reson.* **1997**, *125*, 372.

Els coeficients de difusió es calculen a partir de la mesura del pendent de la relació lineal  $\ln(A_g/A_0) = -\gamma^2 g^2 \delta^2 (4\Delta - \delta) D$ , on  $A_g$  i  $A_0$  són les intensitats dels senyals en presència i en absència del PFG respectivament,  $\gamma$  la constant giromagnètica ( $\text{rad}\cdot\text{s}\cdot\text{g}^{-1}$ ),  $g$  és la potència del gradient de difusió ( $\text{G}\cdot\text{cm}^{-1}$ ),  $D$  és el coeficient de difusió dels spins observats ( $\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ ),  $\delta$  és la durada del gradient de difusió (s), i  $\Delta$  és el temps de separació entre dos PFG (s).

### 5.2.2 Espectrometria de masses

Els experiments d'espectrometria de masses han estat realitzats pel *Servei d'Anàlisi Química de la UAB*.

Per la determinació dels graus de deuteració dels productes de deuteriocarboxilació s'ha utilitzat la tècnica *Single Ion Monitoring* (SIM) en un equip GC-MS constituït per un cromatògraf de gasos HP-6890, una columna HP5 i un detector de masses (MS) d'impacte iònic HP-5973.

Per la determinació de les masses exactes (HRMS) s'ha utilitzat un aparell micrOTOFQ de Bruker amb font d'electrosprai (ESI+) Apolo II.

### 5.2.3 Cromatografia de gasos

S'ha utilitzat la cromatografia de gasos de forma sistemàtica per l'anàlisi de les mescules de reacció, tant de reaccions d'hydrocarboxilació com per reaccions de preparació dels diferents intermedis a la síntesi dels lligands.

Els aparells més utilitzats han estat dos cromatògrafs de gasos *Hewlett Packard*. Un HP-5890 equipat amb un injector split, una columna capil·lar no polar HP-5 (5% difenilpolisiloxà - 95% dimetilpolisiloxà) de 30 m de longitud, 0.32 mm de diàmetre intern i 0.25  $\mu\text{m}$  de gruix de pel·lícula i un detector d'ionització en flama (FID); i un HP-G1800A equipat amb el mateix injector i columna que l'anterior però amb un detector de masses (MS) d'impacte iònic.

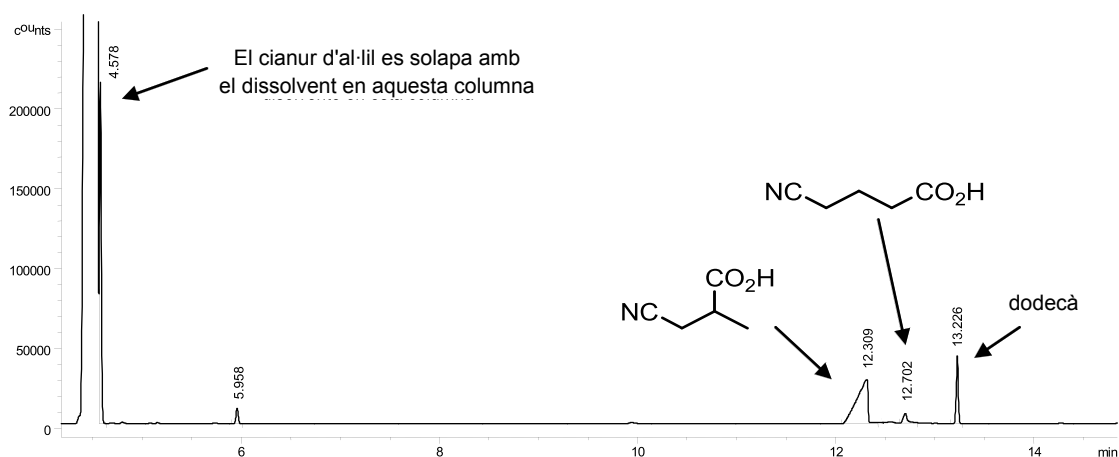
Per l'anàlisi de les mescules de reacció del cianur d'al·lil s'ha utilitzat un cromatògraf de gasos KONIK-3000 HRGC equipat amb un injector split, un detector d'ionització en flama (FID) i una columna capilar polar BP20 Wax (polietilenglicol) de 25 m, 0.53 mm de diàmetre intern y 1  $\mu\text{m}$  de gruix de pel·lícula.

Altrament, per a la determinació dels excessos enantiomèrics dels productes d'hydrocarboxilació de l'estirè a l'utilitzar BINPO com a lligand, s'ha utilitzat un cromatògraf KONIK-3000C HRGC equipat amb injector split, detector FID i una columna capil·lar

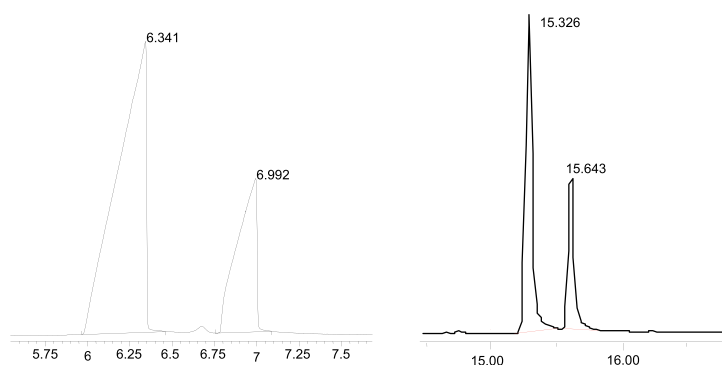
quiral *Supelco*  $\beta$ -Dex 120 (20% de  $\beta$ -ciclodextrines) de 30 m de longitud i 0.25 mm de diàmetre intern.

### 5.2.3.1 El cianur d'al·lil (S2)

Amb el cianur d'al·lil (**S2**) ha estat necessari l'ús d'una columna polar (BP20) degut a que amb la columna utilitzada habitualment al grup per l'anàlisi de les mescles de reacció d'hidrocarboxilació (HP-5) no s'aconseguia la separació entre el cianur d'al·lil i el dissolvent (DME) de les mescles de reacció (figura 5-2). Amb el canvi de columna també guanyem resolució en els pics dels àcids carboxílics, ja que aquests apareixen més estrets. (figura 5-3). Es pot observar també (figura 5-4) que al realitzar la funcionalització dels àcids cap a èsters benzílics la separació amb la columna HP-5 no dóna cap problema.



**Figura 5-2.** Cromatograma del producte cru d'hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (**S2**) amb la columna HP-5.



**Figura 5-3.** Comparació dels pics dels àcids del cianur d'al·lil (**A2β** i **A2γ**) entre la columna HP-5 (esquerra) i la columna BP20 (dreta).

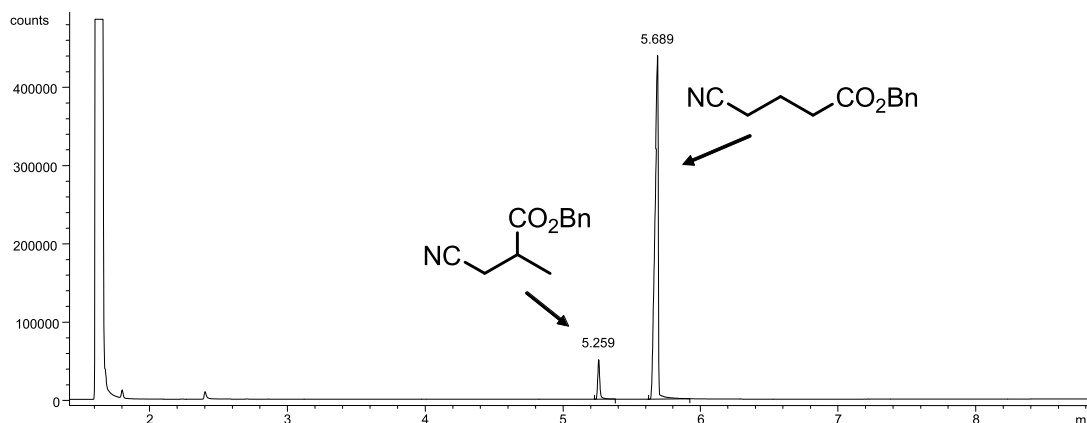


Figura 5-4. Cromatograma dels èsters A2βBn i A2γBn utilitzant la columna HP-5

### 5.2.3.2 Quantificació

Per dur a terme la quantificació s'ha afegit *n*-dodecà a totes les mescles de reacció com a patró intern. S'ha pres una mostra de 0.10 ml de la mescla abans d'injectar-la al reactor i una altra de la mescla del reactor al final de la reacció. Les mostres s'han filtrat a través d'una microcolumna de sílica gel per tal d'eliminar les substàncies més polars (H<sub>2</sub>O, HCl, catalitzador) i s'ha rentat aquesta sílica amb 2 ml de DME per evitar la retenció dels productes de reacció i diluir la mostra abans de punxar-la al cromatògraf. Aquest procediment és l'habitual que es porta a terme al grup de recerca per la quantificació dels productes obtinguts a la reacció d'hidrocarboxilació catalítica.

D'aquesta forma es calcula:

- El consum o conversió del substrat com la relació d'àrees entre el substrat i el patró a l'inici i final de la reacció (és a dir, l'activitat de la reacció).
- La conversió a àcids (quimioselectivitat). Per una correcta quantificació cal comprovar si la relació de resposta entre el substrat i els productes àcids és diferent a 1. Per determinar aquesta relació de resposta es pesa una quantitat coneguda i exacta d'ambdues substàncies pures en varis patrons i es comprova la relació entre les respectives àrees. En el cas del cianur d'al·lil s'ha trobat que el substrat dóna una resposta 1.4 vegades superior a l'àcid per mol. En conseqüència, s'ha de complir la relació següent:

$$\frac{\text{àrea substrat inicial}}{\text{àrea patró}} = \frac{\text{àrea substrat final} + (1.4 \text{ àrea àcids})}{\text{àrea patró}}$$

D'aquesta forma es pot calcular la quantitat de substrat consumit per la reacció que s'ha convertit a àcids i detectar així la presència de subproductes.

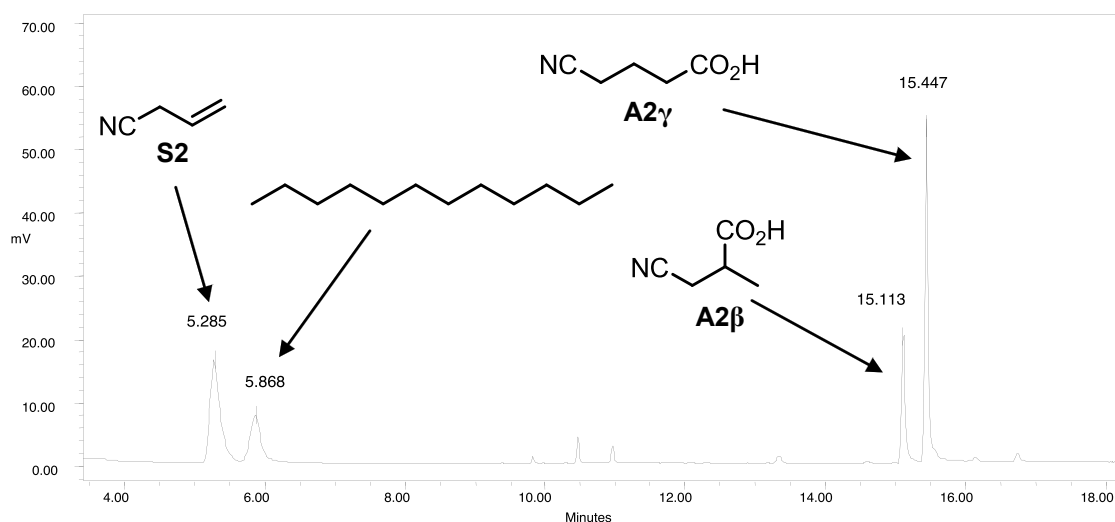


Figura 5-5. Cromatograma del producte cru d'hydrocarboxilació del cianur d'al·lil (S2) amb la columna BP20.

## 5.2.4 Espectroscòpia Infraroja

Per la obtenció dels espectres IR dels productes s'ha utilitzat l'espectrofotòmetre de transformada de Fourier Perkin-Elmer FT-2000. Els espectres s'han enregistrat dispersant la mostra en una pastilla de bromur de potassi sec, obtenint-la aplicant una pressió de 10 tones sobre la barreja dels dos sòlids polvoritzats.

## 5.2.5 Difracció de raigs X

Les estructures cristal·lines dels complexos metàl·lics han estat adquirides i resoltes amb l'ajuda del *Servei de Difracció de Raigs X de la UAB* fent servir un difractòmetre Enraf Nonius CAD4 i el paquet de programes SHELX.

### 5.3 Modelització de lligands i complexos

Les minimitzacions energètiques dels complexos **C33**, **C34**, **C38**, **C44**, i dels lligands **L33** i **L34**, s'han realitzades mitjançant càlculs de mecànica molecular amb el programari ChemBio3D Ultra 12.0 de CambridgeSoft®. Aquest tipus de càlculs descriuen l'energia potencial d'una molècula a partir de càlculs de mecànica clàssica i es basen en els següents principis:<sup>131</sup>

- Els nuclis i els electrons es tracten com una sola entitat esfèrica (àtoms).
- Els enllaços entre els àtoms es consideren oscil·ladors harmònics.
- S'utilitzen funcions individuals de potencial per descriure les diferents interaccions: Tensió dels enllaços, deformació dels enllaços, torsió dels enllaços i interaccions a través de l'espai.
- Les funcions de l'energia potencial es basen en paràmetres empírics (constants de força i valors d'equilibri), que descriuen les interaccions entre àtoms en el seu estat ideal.
- La suma de les interaccions per una distribució espacial (conformació) dels àtoms és una mesura de la tensió intramolecular relativa a una situació hipotètica.
- Les energies calculades no tenen significat com a quantitats absolutes. Només es poden utilitzar per comparar energies relatives de tensió estèrica entre dues o més conformacions d'una mateixa molècula, d'estereoisòmers o d'altres molècules que s'hagin calculat utilitzant paràmetres idèntics.<sup>132</sup>

Les energies potencials totals d'un sistema molecular es calculen com la suma de les seves funcions individuals. Aquestes equacions de càlcul, les característiques dels diferents tipus d'àtoms, i els paràmetres i constants utilitzats a les equacions és el que es coneix com a camp de forces. Per camps de força simples, aquestes funcions individuals inclouen tensions, deformacions i torsions dels enllaços, més interaccions de van der Waals.

El camp de forces utilitzat ha estat el MM2 del propi programa, que es tracta d'una versió modificada del d'Allinger.<sup>133</sup> A més, ha estat necessari afegir dos paràmetres (*Angle Bending*) per tal de forçar la geometria planoquadrada del pal·ladi, la qual cosa no està prevista al cap de forces per defecte del programari original. Per això s'han definit els angles de coordinació amb el pal·ladi de 180° amb una constant de força ( $K_b$ ) de 1 mdyne·Å/rad<sup>2</sup>.<sup>134</sup> El gradient RMS (*Root Mean Square*) que determina el final de la iteració ha estat fixat en 0.001 per les espècies mononuclears i els lligands lliures, i en 0.015 a les binuclears.

<sup>131</sup> Boyd, D. B.; Lipkowitz, K. B. *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 269.

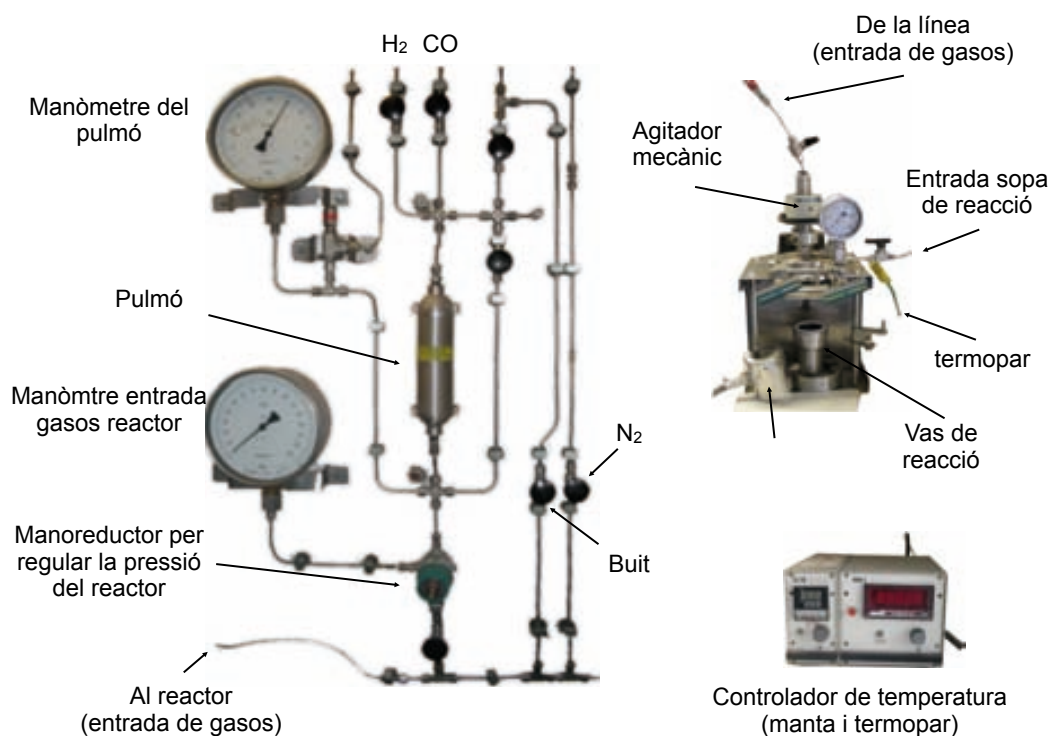
<sup>132</sup> Cox, P. J. *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 275.

<sup>133</sup> Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551.

<sup>134</sup> Norrby, P. O.; Aakermark, B.; Haefner, F.; Hansson, S.; Blomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4859.

## 5.4 Reactor i equip pel treball amb gasos d'alta pressió

Les reaccions dutes a terme en aquest treball han estat realitzades en un reactor d'alta pressió Autoclave Engineers EZE Seal amb un vas de 60 ml de capacitat. A l'esquema (figura 5-6) es pot veure que a la **línia de gasos** hi ha tres entrades de gasos ( $N_2$ ,  $H_2$  y  $CO$ ) i una de buit. Les entrades de  $H_2$  y  $CO$  estan comunicades amb un pulmó amb el seu propi manòmetre, i des d'aquest es pot carregar el reactor mitjançant un manoreductor i controlar la pressió mitjançant un segon manòmetre. Les entrades de  $N_2$  i buit poden anar directament al reactor obrint una clau de rosca i serveixen per purgar el reactor o per buidar-lo a l'acabar la reacció. Al **cos del reactor** es connecta el vas d'acer inoxidable on transcorre la reacció, subjectat al cos mitjançant sis cargols mètrics de 10 mm i segellat amb una junta de tefló. També trobem l'entrada de gasos que ve de la línia, una entrada per la mescla de reacció, una vàlvula de seguretat, el **sistema d'agitació mecànica** transmesa des d'un motor elèctric (sistema MagneDrive II) i el **sistema de calefacció** basat en una resistència amb recobriment ceràmic (manta calefactora) regulat i controlat des de l'interior del vas mitjançant una sonda termopar en contacte amb la mescla de reacció (tipus K) i un equip electrònic (model TC20).



**Figura 5-6.** Esquema de l'equip de treball amb gasos a altes pressions



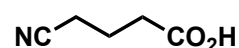
## 5.5 Hidrocarboxilació catalítica de substrats nitrogenats

### 5.5.1 Procediment general d'hidrocarboxilació del cianur d'al·lil (S2)

En un matràs Schlenk (50 ml) sota atmosfera de nitrogen es dissolen el precursor metàl·lic  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  (**C23**, 52 mg, 0.2 mmol) i el lligand ( $\text{PPh}_3$  (**L1**) o DPEphos (**L11**), quantitat segons el sistema catalític) en DME (10 ml). Seguidament s'afegeix l' $\text{H}_2\text{O}$  (0.71 ml, 40 mmol), el cocatalitzador àcid ( $\text{HCl}$ , *p*-TsOH, sense àcid o bé amb LiCl, 3.6 mmol), el patró intern *n*-dodecà (0.2 ml, 0.88 mmol) i el cianur d'al·lil (**S2**, 1.60 ml, 20 mmol). Es desgasa la mescla de reacció mitjançant tres cicles buit/nitrogen i s'agita (15 min). La solució groguenca es carrega en una xeringa i es renta el matràs amb DME (5 ml) que es recull en una segona xeringa. El reactor, prèviament segellat amb el vas (60 ml) i al buit (30 min), es carrega amb la mescla de reacció, el DME de rentat i DME pur (5 ml) per arrossegar els reactius del conducte d'entrada. El reactor es pressuritza amb CO (54 bar) i s'activa la calefacció i l'agitació mecànica ( $600 \text{ min}^{-1}$ ). Quan s'arriba a la temperatura desitjada (80 °C o 100 °C segons el sistema catalític) s'ajusta la pressió de CO a 60 bar. Passades 24 hores de reacció, es desconnecta la calefacció i es deixa refredar a temperatura ambient. Finalment es despressuritza lentament el reactor, es para l'agitació i es recull la mescla de reacció formada per una fase líquida vermella i habitualment, un precipitat blanc (<400 mg). La solució es sotmet a dues anàlisis per cromatografia de gasos, amb columna polar (BP20) i no polar (HP-5).

### 5.5.2 Síntesi de l'àcid 4-cianobutanoic (A2γ)

En un matràs Schlenk de 50 ml de capacitat sota atmosfera de nitrogen es dissolen el  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  (**C23**, 52 mg, 0.2 mmol) i la DPEphos (**L11**, 162 mg, 0.3 mmol) en DME (10ml). Seguidament s'afegeix  $\text{H}_2\text{O}$  (0.71ml, 40mmol), àcid *p*-toluensulfònic (0.69g, 3.6mmol), el patró intern *n*-dodecà (0.2 ml, 0.88 mmol) i el cianur d'al·lil (**S2**, 1.6ml, 20mmol). Es desgasa la mescla de reacció mitjançant tres cicles buit/nitrogen i s'agita durant 15 minuts. La solució groga es carrega en una xeringa i es renta el matràs amb 5 ml de DME que es recullen en una segona xeringa. El reactor, prèviament segellat amb el vas (60 ml) i al buit (30 min), es carrega amb la mescla de reacció, el DME de rentat i 5 ml més de DME pur (això fa un total de 20 ml de DME). Es pressuritza amb CO (54 bar), s'activa la calefacció (100 °C) i l'agitació mecànica ( $600 \text{ min}^{-1}$ ). Quan la temperatura assoleix els 100 °C (30 min) s'ajusta la pressió de CO a 60 bar. Passades 24 hores de reacció es desconnecta la calefacció i es deixa refredar a temperatura ambient. Finalment es despressuritza lentament el reactor,



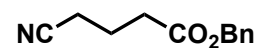
s'atura l'agitació i es recull la mescla de reacció formada per una fase líquida vermella i un precipitat blanc (< 400 mg).

La mescla de reacció es filtra a través de Celite i s'elimina el dissolvent al buit per obtenir un residu marró. Aquest residu s'agita durant dues hores amb 20 ml de NaOH aq. (0.8 g, 20 mmol) i es filtra a través de Celite per eliminar petites quantitats de sòlids insolubles en medi bàsic. Es renta la solució aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 ml) i èter dietílic (20 ml). La fase aquosa s'acidifica amb HCl concentrat fins a pH 1-2 i es deixa reposar 24 h a temperatura ambient. La solució àcida s'extreu amb èter dietílic (4 x 25 ml), la fase etèria s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'elimina el dissolvent al buit per obtenir l'àcid 4-cianobutanoic (**A2 $\gamma$** ) cru en forma de líquid viscos i transparent (NC(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, rendiment: 2.02 g, 89%), amb una puresa del 87% (resta: àcid 3-ciano-2-metilpropanoic, **A2 $\beta$** , NCCH<sub>2</sub>CHMeCO<sub>2</sub>H).

Àcid 4-cianobutanoic (**A2 $\gamma$** ): <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.95 (quintup., 2H, <sup>3</sup>J= 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.46 (t, 2H, J= 7.0 Hz, NCCH<sub>2</sub>), 2.51 (t, 2H, J= 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (62.9 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  16.7 (NCCH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 118.9 (CN), 177.8 (CO).

#### **Derivatització de l'àcid 4-cianobutanoic: obtenció i purificació del 4-cianobutanoat de benzil (A2 $\gamma$ -Bn)**

L'àcid 4-cianobutanoic cru (**A2 $\gamma$** , 0.81 g, 7.2 mmol) es dissol en un matràs Schlenk de 250 ml en acetona (35 ml) i s'afegeix carbonat de potassi anhidre (3.0 g, 21.7 mmol) observant que la major part d'aquest es manté en suspensió en forma de partícules granulades. Seguidament s'afegeix el bromur de benzil (2.6 ml, 21.8 mmol) i es deixa la reacció sota nitrogen i agitació a temperatura ambient durant 48 hores, observant que el sòlid blanc granulat corresponent al carbonat potàssic desapareix donant lloc a un sòlid blanc molt més fi (KBr). Es concentra al buit fins obtenir un residu que seguidament es recull amb èter dietílic (80 ml) i aigua (80 ml). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat de magnesi anhidre i es concentra al buit fins l'obtenció d'un oli groguenc corresponent als productes desitjats més el bromur de benzil sobrant. Es purifiquen i separen els productes mitjançant una cromatografia en columna de sílica gel utilitzant èter etílic/èter de petroli (60:40). La separació dona lloc a 3 fraccions (per ordre d'elució: èster ramificat, barreja d'èsters, èster lineal). Eliminem el dissolvent al buit de la tercera fracció obtenint un líquid transparent corresponent al 4-cianobutanoat de benzil (**A2 $\gamma$ -Bn**, rendiment: 1.02 g, 5.0 mmol, 70%), amb una puresa del 99% (GC).

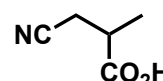


4-cianobutanoat de benzil (**A2 $\gamma$ -Bn**): **<sup>1</sup>H NMR** (360 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.93 (quintup., 2H,  $J$ = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.38 (t, 2H,  $J$ = 7.2 Hz, NCCH<sub>2</sub>), 2.49 (t, 2H,  $J$ = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.34 (m, 5H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR** (90.6 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  16.2 (NCCH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 66.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 118.9 (CN), 128-135 (-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 171.6 (CO)

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ : [M+Na] 226.0840; calculat per C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>Na 226.0838.

### 5.5.3 Síntesi de l'àcid 3-ciano-2-metilpropanoic (**A2 $\beta$** )

En un matràs Schlenk (50 ml) sota atmosfera de nitrogen es dissolen [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] (**C23**, 52 mg, 0.2 mmol) i PPh<sub>3</sub> (**L1**, 106 mg, 0.4 mmol) en DME (10 ml). Seguidament s'afegeix H<sub>2</sub>O (0.71 ml, 40 mmol), HCl (35%, 0.3 ml, 3.6 mmol), el patró intern *n*-dodecà (0.2 ml, 0.88 mmol) i el cianur d'al·lil (**S2**, 1.6ml, 20mmol). Es desgasca la mescla de reacció mitjançant tres cicles buit/nitrogen i s'agita durant 15 minuts. La solució groga es carrega en una xeringa i es renta el matràs amb 5 ml de DME que es recullen en una segona xeringa. El reactor, prèviament segellat amb el vas (60 ml) i al buit (30 min), es carrega amb la mescla de reacció, el DME de rentat i 5 ml més de DME pur. Es pressuritza amb CO (54 bar), s'activa la calefacció (80 °C) i l'agitació mecànica (600 min<sup>-1</sup>). Quan la temperatura assoleix els 80 °C (30 min) s'ajusta la pressió de CO a 60 bar. Passades 24 hores de reacció es desconnecta la calefacció i es deixa refredar a temperatura ambient. Finalment es despressuritza lentament el reactor, s'atura l'agitació i es recull la mescla de reacció formada per una fase líquida vermella i un precipitat blanc (<400 mg).

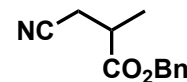


La mescla de reacció es filtra a través de Celite i s'elimina el dissolvent al buit per obtenir un residu marró. Aquest residu s'agita durant dues hores amb 20 ml de NaOH aq. (0.8 g, 20 mmol) i es filtra a través de Celite per eliminar petites quantitats de sòlids insolubles en medi bàsic. Es renta la solució aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 ml) i èter dietílic (20 ml). La fase aquosa s'acidifica amb HCl concentrat fins a pH 1-2 i es deixa reposar 24 h a temperatura ambient. La solució àcida s'extreu amb èter etílic (4 x 25 ml), la fase etèria s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'elimina el dissolvent al buit per obtenir l'àcid 3-ciano-2-metilpropanoic (**A2 $\beta$** ) cru en forma de líquid viscos i transparent (NCCH<sub>2</sub>CHMeCO<sub>2</sub>H, rendiment: 1.94 g, 86%), amb una puresa del 84% (resta: àcid 4-cianobutanoic, **A2 $\gamma$** , NC(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H).

Àcid 3-ciano-2-metilpropanoic (**A2 $\beta$** ): **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.42 (d, 3H,  $J$ = 7.3 Hz CH<sub>3</sub>), 2.56 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J$ = 16.8 Hz y <sup>3</sup> $J$ = 7.5 Hz NCCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH), 2.65 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J$ = 16.8 Hz y <sup>3</sup> $J$ = 6.0 Hz NCCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH), 2.88 (sextup., 1H,  $J$ = 6,0 Hz CH). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR** (62.9 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.3 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (NCCH<sub>2</sub>), 35.9 (CH), 117.7 (CN), 178.5 (CO).

### Derivatització de l'àcid 3-ciano-2-metilpropanoic: obtenció i purificació del 3-ciano-2-metilpropanoat de benzil (**A2 $\beta$ -Bn**)

L'àcid 3-ciano-2-metilpropanoic cru (**A2 $\beta$** , 1.11 g, 9.8 mmol) es dissol en un matràs Schlenk de 250 ml en acetona (45 ml) i s'afegeix carbonat de potassi anhidre (4.03 g, 29.2 mmol) observant que la major part d'aquest es manté en suspensió en forma de partícules granulades. Seguidament s'afegeix el bromur de benzil (3.5 ml, 29.3 mmol) i es deixa la reacció sota nitrogen i agitació a temperatura ambient (48 hores), observant que el sòlid blanc granulat corresponent al carbonat potàssic desapareix donant lloc a un sòlid blanc molt més fi (KBr). Es concentra al buit fins obtenir un residu que seguidament es recull amb èter dietílic (100 ml) i aigua (100 ml). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat de magnesi anhidre i es concentra al buit fins l'obtenció d'un oli groguenc corresponent als productes desitjats més el bromur de benzil sobrant. Es purifiquen i separen els productes mitjançant una cromatografia en columna de sílica gel utilitzant èter dietílic/èter de petroli (60:40). La separació dona lloc a 3 fraccions (per ordre d'elució: èster ramificat, barreja d'èsters, èster lineal). Eliminem el dissolvent al buit de la primera fracció obtenint un líquid transparent corresponent al 3-ciano-2-metilpropanoat de benzil (**A2 $\beta$ -Bn**, rendiment: 1.25 g, 6,2 mmol, 63%), amb una puresa del 99% (GC).



3-ciano-2-metilpropanoat de benzil (**A2 $\beta$ -Bn**):  $^1\text{H NMR}$  (360 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (d, 3H,  $J= 6.8$  Hz  $\text{CH}_3$ ), 2.54 (dd, 1H,  $^2J= 16.9$  Hz y  $^3J= 7.2$  Hz  $\text{NCCH}_a\text{H}_b\text{CH}$ ), 2.67 (dd, 1H,  $^2J= 16.9$  Hz y  $^3J= 6.1$  Hz  $\text{NCCH}_a\text{H}_b\text{CH}$ ), 2.86 (sextup., 1H,  $J= 6,8$  Hz  $\text{CH}$ ), 5.17 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7.36 (m, 5H,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (90.6 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{NCCH}_2$ ), 36.2 ( $\text{CH}$ ), 67.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 117.8 (CN), 128-135 ( $-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 172.8 (CO).

HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]$  226.0836; calculat per  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$  226.0838.

#### 5.5.4 Hidrocarboxilació del 2-metil-3-butenonitril (**S5**)

El 2-metil-3-butenonitril (**S5**) és un substrat que es pot obtenir comercialment a un preu molt econòmic amb l'únic *inconvenient* que la seva puresa és del 80%. S'han identificat les impureses com isòmers del substrat per CG-MS indicant que el substrat ve probablement de la hidrocianació del butadiè. S'ha procedit a la seva hidrocarboxilació sense prèvia purificació observant que únicament s'hidrocarboxila el 2-metil-3-butenonitril mentre que els seus isòmers es mantenen sense reaccionar. A l'aïllar els productes àcids de la reacció s'han obtingut els àcids del 2-metil-3-butenonitril amb una puresa del 98% partint d'un substrat del 80 % de puresa.

### 5.5.5 Determinació de la incorporació de deuteri als productes de deuteriocarboxilació del cianur d'al·lil

A les reaccions de deuteriocarboxilació s'obtenen diferents isotopòmers com a productes, segons el grau d'incorporació de deuteri i la seva posició.

#### 5.5.5.1 Determinació del grau d'incorporació

Per determinar el grau d'incorporació s'ha utilitzat espectroscòpia de masses amb la tècnica Single Ion Monitoring (SIM). Aquesta tècnica permet una mesura de major precisió dins un rang fixat en el pic molecular (rang 200-210 en el nostre cas), obtenint així uns bons resultats en la mesura del grau de deuteració. A més, al disposar d'un equip GC-MS és possible la separació dels productes prèvia a l'anàlisi, fet que permet analitzar barreges de productes. D'aquesta forma, s'ha aprofitat la fracció de barreja dels èsters ramificat i lineal que s'obtenia de la columna de separació. S'ha preparat un vial per cada reacció de deuteriocarboxilació, amb una concentració de 2 mg/ml de la barreja **A2 $\beta$ -Bn** i **A2 $\gamma$ -Bn**, a més d'un vial amb els mateixos productes sense deuterar (hidrocarboxilació).

D'aquesta forma s'obté la distribució de masses per cada producte de reacció (tant el majoritari com el minoritari) en forma d'abundància segons el pes molecular (M, M+1, M+2). Seguidament es pot correlacionar la quantitat de producte sense incorporació de deuteri (d0) amb el pic molecular M, el producte amb un deuteri incorporat (d1) amb M+1 i la incorporació de dos deuteris (d2) amb M+2. No obstant, aquesta correlació no és tan directa ja que cal tenir en compte l'efecte del  $^{13}\text{C}$  a les molècules d'àcid, donant una distribució isotòpica natural. Degut a això, s'analitza una barreja d'àcids no deuterats i s'obté la proporció dels pics M+1 ( $k_1$ ) i M+2 ( $k_2$ ) degut a aquesta presència estadística de  $^{13}\text{C}$ . Amb aquesta informació ja es pot calcular la quantitat de d0, d1 i d2 segons:

$$\begin{aligned} I(M) &= Q(d0) \\ I(M+1) &= I(M) \cdot k_1 + Q(d1) \\ I(M+2) &= I(M) \cdot k_2 + I(M+1) \cdot k_1 + Q(d2) \end{aligned}$$

On  $I(X)$  és la intensitat del pic X,  $k_Y$  és la proporció natural de M+Y i  $Q(Y)$  és la quantitat de l'isotopòmer Y. Un cop obtingudes les quantitats dels isotopòmers es normalitzen i s'expressen en % de dn, essent n el nombre de deuteris a la molècula.

#### 5.5.5.2 Determinació de la posició d'incorporació

Per determinar la posició d'incorporació dels deuteris s'utilitza RMN de deuteri, i per poder quantificar aquesta incorporació en les diferents posicions s'afegeix acenaftè- $d_{10}$

com a patró d'integració. Es prepara un tub per cada èster, tant pel majoritari com pel minoritari de cada reacció ja que s'han pogut separar anteriorment per columna i s'han aïllat cadascun per separat. En el tub s'afegeix una quantitat pesada amb precisió de l'èster (aprox. 100 mg), i a partir d'aquesta quantitat i del resultat dels espectres de masses es calculen els mols de deuteri aproximats a aquesta quantitat afegida de producte. A partir d'aquests mols de deuteri es calcula la quantitat d'acenaftè- $d_{10}$  aplicant un factor de 0.8 a la quantitat equimolar, per corregir intensitats en el futur espectre, i s'afegeix al tub per pesada precisa. Finalment s'afegeixen 0.7 ml de  $\text{CHCl}_3$ . És important preparar un tub equivalent amb els productes sense deuterar i  $\text{CDCl}_3$  com a dissolvent per poder utilitzar-lo com a referència externa.

A l'adquisició dels espectres s'ha augmentat el temps de relaxació a 1 s. per assegurar la validesa de la integració i s'ha reduït el nombre de punts de la FID a 2560 per així reduir el temps d'escaneig. S'ha utilitzat una amplada de finestra de 0 a 10 ppm i un total de 128 escaneigs.

El posterior tractament dels espectres es basa en:

- La identificació de la posició dels deuteris en els productes mitjançant una correlació directa dels senyals entre l'espectre de  $^2\text{H}$  i el de  $^1\text{H}$ , ja que els desplaçaments químics són equivalents.
- Una integració del senyal produït pels 4 deuteris alquílics de l'acenaftè- $d_{10}$  i així obtenir el valor absolut d'integral per mol de deuteri. Seguidament es pot calcular la quantitat de deuteri en cada posició de la molècula multiplicant el valor obtingut anteriorment amb la integral de cada posició on s'observa incorporació.

La integració de l'espectre es duu a terme de dues formes diferents, una a partir de l'espectre experimental i el programa *TopSpin* de *Bruker* (versió 1.3b), i l'altra mitjançant una simulació de l'espectre amb el programa *gNMR* (versió 4.0).

Cal destacar que els graus de deuteració dels productes coincideixen en ambdós experiments (masses i RMN) mostrant l'elevada precisió i exactitud d'aquestes dues tècniques.

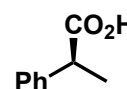
## 5.6 Hidrocarboxilació catalítica asimètrica de l'estirè (**S1**)

### 5.6.1 Procediment general d'hidrocarboxilació

En un matràs Schlenk (50 ml) sota atmosfera de nitrogen es dissolen el precursor metàl·lic [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] (**C23**, 26 mg, 0.1 mmol) i el lligand (S)-(-)-BINPO (**L28**) o (R)-(+)-BINAPMe (**L29**) (0.3 o 0.4 mmol) en DME o MEK (10 ml). Seguidament s'afegeix l'H<sub>2</sub>O (0.71 ml, 40 mmol), l'HCl (0.3 ml, 3.6 mmol) com a cocatalitzador àcid, el patró intern *n*-dodecà (0.2 ml, 0.88 mmol) i l'estirè (**S1**, 2.3 ml, 20 mmol). Es desgasa la mescla de reacció mitjançant tres cicles buit/nitrogen i s'agita (15 min). La solució groguenca es carrega en una xeringa i es renta el matràs amb dissolvent extra (DME o MEK, 5 ml) que es recull en una segona xeringa. El reactor, prèviament segellat amb el vas (60 ml) i al buit (30 min), es carrega amb la mescla de reacció, el dissolvent de rentat i dissolvent pur (DME o MEK, 5 ml) per arrossegar els reactius del conducte d'entrada. El reactor es pressuritza amb CO i s'activa la calefacció i l'agitació mecànica (600 min<sup>-1</sup>). Quan s'arriba a la temperatura desitjada, cal ajustar la pressió de CO. Passades 24 hores de reacció, es desconnecta la calefacció i es deixa refredar a temperatura ambient. Finalment es despressuritza lentament el reactor, es para l'agitació i es recull la mescla de reacció de color verd fosc, que ràpidament passa a marró. La solució es sotmet a dues anàlisis per cromatografia de gasos, la primera mitjançant una columna no quiral i un detector FID per calcular la conversió i la regioselectivitat, i la segona mitjançant una columna quiral per calcular l'excés enantiomèric.

### 5.6.2 Síntesi de l'àcid (S)-(-)-2-fenilpropioníc (**A1α**)

En un matràs Schlenk (50 ml) sota atmosfera de nitrogen es dissolen el precursor metàl·lic [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] (**C23**, 26 mg, 0.1 mmol) i el lligand (S)-(-)-BINPO (**L28**, 192 mg, 0.3 mmol) en DME (10 ml). Seguidament s'afegeix l'H<sub>2</sub>O (0.71 ml, 40 mmol), l'HCl (0.3 ml, 3.6 mmol), el patró intern *n*-dodecà (0.2 ml, 0.88 mmol) i l'estirè (**S1**, 2.3 ml, 20 mmol). Es desgasa la mescla de reacció mitjançant tres cicles buit/nitrogen i s'agita (15 min). La solució groguenca es carrega en una xeringa i es renta el matràs amb DME (5 ml) que es recull en una segona xeringa. El reactor, prèviament segellat amb el vas (60 ml) i al buit (30 min), es carrega amb la mescla de reacció, el DME de rentat i DME pur (5 ml) per arrossegar els reactius del conducte d'entrada. El reactor es pressuritza amb CO (54 bar) i s'activa la calefacció (80 °C) i l'agitació mecànica (600 min<sup>-1</sup>). Quan s'arriba a la temperatura desitjada, cal ajustar la pressió de CO a 60 bar. Passades 24 hores de reacció, es desconnecta la calefacció i es deixa refredar a temperatura ambient. Finalment es despressuritza lentament el reactor,



es para l'agitació i es recull la mescla de reacció de color verd fosc, que ràpidament passa a marró.

La mescla de reacció es filtra a través de Celite i s'elimina el dissolvent al buit per obtenir un residu marró. Aquest residu s'agita durant dues hores amb 20 ml de NaOH aq. (0.80 g, 20 mmol) i es filtra a través de Celite per eliminar petites quantitats de sòlids insolubles en medi bàsic. Es renta la solució aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 ml). La fase aquosa s'acidifica amb HCl concentrat fins a pH 1-2 i es deixa reposar 24 h a temperatura ambient. La solució àcida s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 25 ml), s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'elimina el dissolvent al buit per obtenir l'àcid (S)-(-)-2-fenilpropioníc (**A1α**) com un sòlid lleugerament marronós (PhCH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>3</sub>, rendiment: 0.793 g, 37%) amb un excés enantiomèric del 26%. El rendiment del procés d'aïllament respecte la conversió detectada per CG és del 91%.

Àcid (2)-fenilpropioníc (**A1α**): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.61 (d, 3H, <sup>3</sup>J= 7.4 Hz CH<sub>3</sub>), 3.84 (q, 1H, <sup>3</sup>J= 7.4 Hz), 7.32–7.47 (m, 5H, Ph). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.1 (CH<sub>3</sub>), 45.4 (CH), 127.4, 127.6, 128.7, 139.9, 180.8 (CO).



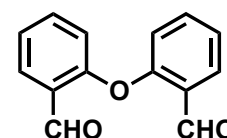
## 5.7 Síntesi i caracterització de lligands: Difosfines benziliques

Algunes de les síntesis descrites en aquest apartat són adaptacions de mètodes descrits a la bibliografia per productes similars. Aquest és el cas dels dialdehids **I11**, **I14** i **I18**,<sup>135</sup> dels intermedis dibromo **I10**, **I16** i **I20**,<sup>136</sup> i de les difosfines benziliques **L33**, **L34** i **L35**.<sup>95</sup> Pels dialcohols **I12**, **I15** i **I18**, s'ha realitzat una reducció amb tetrahidroborat de sodi.<sup>137</sup>

### 5.7.1 (2-[2-{1,1-difenilfosfinometil}fenoxi]benzil)difenilfosfina (DPEMephos, L33)

#### 2-(2-formilfenoxi)benzaldehyd (I11)

En un matràs Schlenk de 250 ml de capacitat sota atmosfera de nitrogen es dissol el difenilèter (**I6**, 7.72 g, 45.4 mmol) en èter dietílic (100 ml). Seguidament s'afegeix la TMEDA (21.2 ml, 136 mmol) i es refreda la dissolució a 0 °C mitjançant un bany de gel. S'addiciona lentament *n*-BuLi (54 ml d'una dissolució 2.5M, 136 mmol) i la dissolució va agafant una coloració taronjada. Es deixa tota la nit (16 hores) a temperatura ambient. La suspensió del litiat es refreda a -78 °C (bany d'acetona/LN<sub>2</sub>), s'addiciona DMF gota a gota (13.3 ml, 182 mmol) i es deixa agitant a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 15 hores. Per extreure el producte de la reacció, es refreda altre cop la dissolució (-78 °C) i s'addiciona lentament una dissolució aquosa d'HCl 2M (40 ml), mantenint la agitació. A temperatura ambient, es separa la fase orgànica i s'extreu més producte de la fase aquosa amb èter (2 x 50 ml). La fase orgànica es renta amb HCl aquós 2M (1 x 25 ml) i amb aigua (3 x 25 ml), i finalment s'evapora a un oli taronja. L'oli es dispersa en la mínima quantitat d'etanol en calent (3-4 ml) i en refredar es forma el producte **I11** com un sòlid blanc que es filtra amb un embut de placa filtrant i es renta amb etanol fred (2 x 5 ml). (rendiment: 6.70 g, 29.6 mmol, 65%).



2-(2-formilfenoxi)benzaldehyd (**I11**). <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.94 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.27-7.32 (m, 2H, Ar), 7.58 (ddd, 2H, *J* = 1.8, 7.4, 8.3 Hz, Ar), 7.99 (dd, 2H, *J* = 1.8, 7.8 Hz, Ar), 10.5 (d, 2H, *J* = 0.8 Hz, ArCHO). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (100.6 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 119.2, 124.7, 127.4 (CCHO), 129.4, 136.2, 159.0 (COAr), 188.8 (CHO).

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 249.0523; calculat per C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>Na 249.0522.

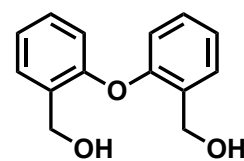
<sup>135</sup> Nagamani, S. A.; Norikane, Y.; Tamaoki, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9304.

<sup>136</sup> Newcastle, G. W.; Atwell, G. J.; Palmer, B. D.; Boyd, P. D. W.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 491.

<sup>137</sup> Clayden, J. *Organic chemistry*; Oxford University Press: Oxford ;; New York, 2001, p.140.

**{2-[2-(hidroximetil)fenoxi]fenil}metanol (I12)**

En un baló de 250 ml es dissol el 2-(2-formilfenoxi)benzaldehyd (**I11**, 2.60 g, 11.5 mmol) en etanol (150 ml), es refreda a 0 °C, i s'afegeix el tetrahidroborat de sodi (2.61 g, 69 mmol). Es deixa agitant la suspensió a temperatura ambient 24 hores. Es concentra la dissolució fins a 50 ml, s'hi afegeixen una dissolució aquosa de NaOH 2M (75 ml) i èter dietílic (100 ml), i es deixa agitant durant 15 minuts. Finalment s'extreu la fase orgànica, es renta amb aigua (2 x 50 ml), s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent donant lloc a un sòlid blanc corresponent al {2-[2-(hidroximetil)fenoxi]fenil}metanol (**I12**, rendiment: 2.48 g, 10.8 mmol, 94%).

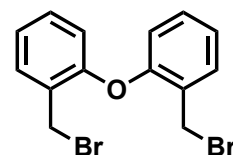


{2-[2-(hidroximetil)fenoxi]fenil}metanol (**I12**). <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.41 (bs, 2H, OH), 4.62 (s, 4H, CH<sub>2</sub>OH), 6.81 (dd, 2H, J= 1.1, 8.1 Hz, Ar), 7.09 (td, 2H, J= 1.2, 7.4 Hz, Ar), 7.24 (td, 2H, J= 1.8, 7.6 Hz, Ar), 7.37 (dd, 2H, J= 1.7, 7.4 Hz, Ar). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (62.9 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 61.4 (CH<sub>2</sub>OH), 118.0, 123.8, 129.4, 130.2, 131.5 (CCH<sub>2</sub>OH), 154.9 (COAr).

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 253.0833; calculat per C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na 253.0835.

**1-(bromometil)-2-[2-(bromometil)fenoxi]benzè (I10)**

En un matràs Schlenk de 250 ml es dissol el {2-[2-(hidroximetil)fenoxi]fenil}metanol (**I12**, 2.40 g, 10.4 mmol) en toluè (150 ml) i s'hi afegeix el tribromur de fòsfor (2.03 ml, 21.5 mmol) gota a gota, amb xeringa de plàstic i agulla (el PBr<sub>3</sub> fumeja). Es deixa la dissolució agitant a temperatura ambient durant 10 hores. S'afegeix una dissolució aquosa de NaOH 2M (75 ml) i s'agita durant 10 minuts. Finalment s'extreu la fase orgànica, es neteja amb aigua (1 x 25 ml), s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora per obtenir el producte, que és un oli transparent que cristal·litza a temperatura ambient i correspon al 1-(bromometil)-2-[2-(bromometil)fenoxi]benzè (**I10**, rendiment: 3.63 g, 10.2 mmol, 98%).

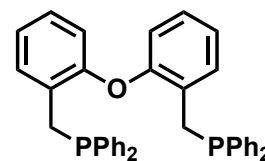


1-(bromometil)-2-[2-(bromometil)fenoxi]benzè (**I10**). <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.65 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Br), 6.85 (dd, 2H, J= 1.1, 8.2 Hz, Ar) 7.12 (td, 2H, J= 1.2, 7.5 Hz, Ar), 7.27 (ddd, 2H, J= 1.8, 7.5, 8.1 Hz, Ar), 7.58 (dd, 2H, J= 1.8, 7.6 Hz, Ar). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (100.6 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 28.2 (CH<sub>2</sub>Br), 118.6, 124.1, 129.0 (CCH<sub>2</sub>Br), 130.3, 131.5, 154.9 (COAr).

HRMS (ESI+) *m/z*: [2M-2Br+NaO]<sup>+</sup> 590.9957; calculat per C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na 590.9972.

**(2-[2-{1,1-difenilfosfinometil}fenoxi]benzil)difenilfosfina (DPMEphos, L33)**

En un matràs Schlenk de 100 ml carregat amb THF (15 ml) sec i desgasat, s'hi afegeix la dissolució 2M del difenilfosfur de potassi en THF (16.8 ml, 8.4 mmol, marca Aldrich) i es refreda a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (bany d'acetona/ $\text{LN}_2$ ). A aquesta dissolució s'hi afegeix gota a gota



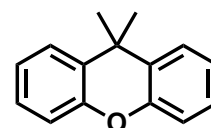
una dissolució de 1-(bromometil)-2-[2-(bromometil)fenoxi]benzè (**I10**, 0.998 g, 2.8 mmol) en THF (10 ml). Es deixa agitant 2 hores a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i una hora a temperatura ambient. La dissolució marró resultant es torna a refredar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i s'hi afegeix lentament una dissolució d'HCl 2M (15 ml). Seguidament s'evapora el THF al buit i el residu resultant es dissol en èter dietílic (50 ml) sec i desgasat. Aquesta dissolució es renta amb una solució saturada de clorur d'amoni (3 x 20 ml) i amb aigua destil·lada (3 x 20 ml), tot desgasat. Finalment s'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra a través d'una cànula i s'evapora el dissolvent per donar un oli marró. Mitjançant un reflux de l'oli obtingut en metanol (20 ml) durant 30 minuts i una posterior filtració amb cànula s'obté la fosfina DPMEphos (**L33**) com un sòlid blanc (rendiment: 1.27 g, 2.2 mmol, 80%).

(2-[2-{1,1-difenilfosfinometil}fenoxi]benzil)difenilfosfina (**DPMEphos**, **L33**):  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.52 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{PPh}_2$ ), 6.61 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, Ar), 6.88 (td, 2H,  $J = 0.9, 7.4$  Hz, Ar), 7.01-7.03 (m, 4H, Ar), 7.21-7.32 (m, 12H, Ar), 7.36-7.45 (m, 8H, Ar).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (100.6 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29.5 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 14.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{PPh}_2$ ), 118.1 (s, CHCO), 123.0 (s, CHCHCO), 127.3 (s, CHCHCO), 128.4 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{PPh}_2$   $\text{C}_{\text{meta}}$ ), 128.6 (d,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{CCH}_2\text{PPh}_2$ ), 128.7 (s,  $\text{PPh}_2$   $\text{C}_{\text{para}}$ ), 131.2 (d,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{PPh}_2)$  CH), 133.2 (d,  $J = 19.5$  Hz,  $\text{PPh}_2$   $\text{C}_{\text{orto}}$ ), 138.7 (d,  $J = 16.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{PC}$ ), 155.0 (m, COAr).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (162 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -11.10.

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  567.2016; calculat per  $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{OP}_2\text{H}$  567.2001.

**5.7.2 ([5-{1,1-difenilfosfinometil}-9,9-dimetil-9H-4-xantenil]metil)difenilfosfina (XantMephos, L34)****9,9-dimetil-9H-xantè<sup>96</sup> (I13)**

Es dissol la 9H-9-xantenona (5.00 g, 25.5 mmol) en toluè (100 ml). Es refreda la suspensió rosada a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  amb un bany de gel, i mitjançant un embut d'addició s'afegeix el trimetilalumini (33.5 ml d'una dissolució 2M en toluè, 63.7 mmol). S'observa un canvi de



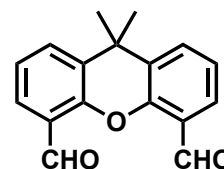
coloració cap a taronja. Es deixa la reacció a temperatura ambient tota la nit. La mescla de reacció s'addiciona a un vas de precipitats que conté gel i HCl aquós 10M (30 ml), s'extreu el producte amb diclorometà (3 x 60 ml), s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  i s'evapora el

dissolvent per obtenir el producte que és un oli groc (rendiment: 5.02 g, 23.9 mmol, 94 %). El producte s'utilitza directament al següent pas, no obstant, es pot purificar amb una destil·lació a pressió reduïda mitjançant un forn destil·lador de boles (170 °C a 1.3 mmHg).

9,9-dimetil-9*H*-xantè (**I13**).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.87 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.25–7.36 (m, 2H, Ar), 7.40–7.47 (m, 1H, Ar), 7.65 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 34.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 116.5, 123.2, 126.2, 127.5, 130.2, 150.5.

### 9,9-dimetil-9*H*-xantè-4,5-dicarbaldehid (**I14**)

En un matràs Schlenk de 250 ml de capacitat sota atmosfera de nitrogen es dissol el 9,9-dimetilxantè (**I13**, 2.50 g, 11.9 mmol) en THF (100 ml). Es refreda la dissolució a  $-78$  °C mitjançant un bany d'acetona/ $\text{LN}_2$  i s'addiciona lentament *n*-BuLi (12 ml d'una dissolució 2.5M, 29.8 mmol). Es manté a temperatura ambient i agitació durant



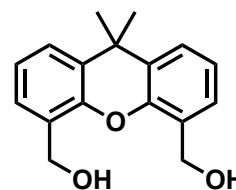
16 hores. La suspensió del litiat es refreda a  $-78$  °C (bany d'acetona/ $\text{LN}_2$ ), s'addiciona la DMF gota a gota (3.5 ml, 43.8 mmol) i es deixa agitant a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 17 hores. Per extreure el producte de la mescla de reacció, es refreda la dissolució ( $-78$  °C) i s'addiciona lentament una dissolució aquosa d'HCl 2M (40 ml), mantenint l'agitació. A temperatura ambient, es separa la fase orgànica i s'extreu més producte de la fase aquosa amb èter (2 x 50 ml). La fase orgànica es renta amb HCl aquós 2M (1 x 25 ml) i amb aigua (3 x 25 ml), i finalment s'evapora a un oli taronja. L'oli es dispersa en la mínima quantitat d'etanol en calent (1 ml) i en refredar es forma el producte **I11** com un sòlid blanc que es filtra amb un embut de placa filtrant i es renta amb etanol fred (2 x 1 ml). (rendiment: 1.30 g, 4.9 mmol, 41%).

9,9-dimetil-9*H*-xantè-4,5-dicarbaldehid (**I14**).  $^1\text{H RMN}$  (250 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.69 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.26 (td, 2H,  $J = 7.7, 0.7$  Hz, Ar), 7.71 (dd, 2H,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, Ar), 7.81 (dd, 2H,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, Ar), 10.69 (d, 2H,  $J = 0.7$  Hz, Ar).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (62.9 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.4, 34.0, 124.1, 124.3, 127.8, 131.1, 132.5, 151.4 (COAr), 188.7 (CHO).

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  289.0831; calculat per  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$  289.0835.

**[5-(hidroximetil)-9,9-dimetil-9H-4-xantenil]metanol (I15)**

En un baló de 250 ml es dissol el 9,9-dimetil-9H-xantè-4,5-dicarbaldhid (**I14**, 1.20 g, 4.5 mmol) en etanol (100 ml), es refreda a 0 °C, i s'afegeix el tetrahidroborat de sodi (0.946 g, 25 mmol). Es deixa agitant la suspensió a temperatura ambient 24 hores. Es concentra la dissolució fins a 50 ml, s'hi afegeixen una dissolució aquosa de NaOH 2M (50 ml) i èter dietílic (75 ml), i es deixa agitant durant 15 minuts. Finalment s'extreu la fase orgànica, es renta amb aigua (2 x 50 ml), s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent donant lloc a un sòlid blanc corresponent al [5-(hidroximetil)-9,9-dimetil-9H-4-xantenil]metanol (**I15**, rendiment: 1.12 g, 4.14 mmol, 93%).

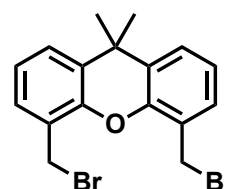


[5-(hidroximetil)-9,9-dimetil-9H-4-xantenil]metanol (**I15**). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.63 (s, 6H), 2.96 (bs, 2H, OH), 4.79 (s, 4H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 7.16 (dd, 2H, *J* = 7.3, 1.6 Hz), 7.40 (dd, 2H, *J* = 7.9, 1.6 Hz). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (100.6 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.3, 34.2, 62.2 (CH<sub>2</sub>OH), 123.1, 126.2, 127.8, 128.0, 130.4 (CCH<sub>2</sub>OH), 148.9 (COAr).

**HRMS (ESI+)** *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 293.1150; calculat per C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na 293.1148.

**4,5-di(bromometil)-9,9-dimetil-9H-xantè (I16)**

En un matràs Schlenk de 250 ml es dissol el [5-(hidroximetil)-9,9-dimetil-9H-4-xantenil]metanol (**I15**, 1.20 g, 4.46 mmol) en toluè (100 ml) i s'hi afegeix el tribromur de fòsfor (1.0 ml, 10.6 mmol) gota a gota, amb xeringa de plàstic i agulla (el PBr<sub>3</sub> fumeja). Es deixa la dissolució agitant a temperatura ambient durant 10 hores. S'afegeix una dissolució aquosa de NaOH 2M (50 ml) i s'agita durant 10 minuts. Finalment s'extreu la fase orgànica, es neteja amb aigua (1 x 20 ml), s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora per obtenir el producte, que és un oli transparent que cristal·litza a temperatura ambient i correspon al 4,5-di(bromometil)-9,9-dimetil-9H-xantè (**I16**, rendiment: 1.60 g, 4.04 mmol, 91%).

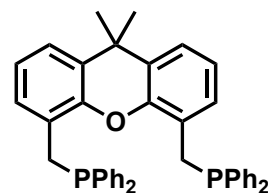


4,5-di(bromometil)-9,9-dimetil-9H-xantè (**I16**). **<sup>1</sup>H RMN** (250 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.64 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.83 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Br), 7.08 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, Ar), 7.28 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.5 Hz, Ar), 7.41 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.6 Hz, Ar). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (62.9 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 29.0 (CH<sub>2</sub>Br), 32.7, 34.3, 123.4, 125.4, 127.2, 128.9, 130.4, 148.1 (COAr).

**HRMS (ESI+)** *m/z*: [2M-2Br+NaO]<sup>+</sup> 671.0592; calculat per C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na 671.0593.

**([5-{1,1-difenilfosfinometil}-9,9-dimetil-9H-4-xantenil]metil)difenilfosfina (XantMephos, L34)**

En un matràs Schlenk de 100 ml carregat amb THF (20 ml) sec i desgasat, s'hi afegeix la dissolució 2M del difenilfosfur de potassi en THF (19.0 ml, 9.5 mmol, marca Aldrich) i es refreda a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (bany d'acetona/ $\text{LN}_2$ ). A aquesta dissolució s'hi afegeix gota a gota una dissolució de 4,5-di(bromometil)-9,9-dimetil-9H-xantè (**I16**, 1.26 g, 3.2 mmol) en THF (15 ml). Es deixa agitant a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durant 2 hores i a temperatura ambient una hora. La dissolució marró resultant es torna a refredar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i s'hi afegeix lentament una dissolució aquosa d'HCl 2M (20 ml). Seguidament s'evapora el THF al buit i el residu resultant es dissol en èter dietílic (50 ml) sec i desgasat. Aquesta dissolució es renta amb una solució saturada de clorur d'amoni (3 x 20 ml) i amb aigua destil·lada (3 x 20 ml), tot desgasat. Finalment s'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra a través d'una cànula i s'evapora el dissolvent. S'obté un oli lleugerament marronós, que es reflueix en metanol (20 ml) durant 30 minuts per dispersar el producte com un sòlid blanc. S'elimina el dissolvent mitjançant una filtració amb cànula i s'obté la fosfina XantMephos (**L34**, rendiment: 1.40 g, 2.3 mmol, 73%).



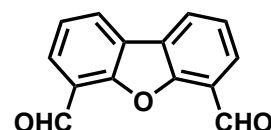
([5-{1,1-difenilfosfinometil}-9,9-dimetil-9H-4-xantenil]metil)difenilfosfina (**XantMephos, L34**).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.55 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.52 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{PPh}_2$ ), 6.68 (bd, 2H,  $J = 7.3$  Hz, Ar), 6.82 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz, Ar), 7.37-7.11 (m, 22H, Ar).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (100.6 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29.8 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 13.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{PPh}_2$ ), 32.0 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 34.5 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 122.4 (s, CCHCHCHC), 123.6 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CCH}$ ), 124.8 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CCH}_2\text{P}$ ), 128.3 (d,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{PPh}_2$   $\text{C}_{meta}$ ), 128.6 (s,  $\text{PPh}_2$   $\text{C}_{para}$ ), 128.9 (d,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CCH}$ ), 130.2 (s,  $\text{CC}(\text{CH}_3)_2$ ), 133.0 (d,  $J = 18.5$  Hz,  $\text{PPh}_2$   $\text{C}_{orto}$ ), 138.7 (d,  $J = 15.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{PC}$ ), 148.5 (s, CO).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (162 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -12.55.

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  607.2320; calculat per  $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{OP}_2\text{H}$  607.2314.

**5.7.3 ([6-{1,1-difenilfosfinometil}dibenzo[b,d]furan-4-il]metil)difenilfosfina (DBFMephos, L35)**

**Dibenzo[b,d]furan-4,6-dicarbaldeid (I18)**

En un matràs Schlenk de 250 ml de capacitat sota atmosfera de nitrogen es dissol el dibenzofurà (**I17**, 2.50 g, 15 mmol) en èter (100 ml) i TMEDA (6.8 ml, 43 mmol). Es refreda la dissolució a



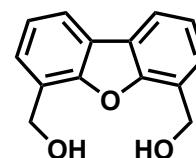
-78 °C mitjançant un bany d'acetona/LN<sub>2</sub> i s'addiciona lentament *sec*-BuLi (31 ml, 1.4M en ciclohexà, 43 mmol). Es manté a temperatura ambient i agitació durant 20 hores. La suspensió del litiat es refreda a -78 °C (bany d'acetona/LN<sub>2</sub>), s'addiciona la DMF gota a gota (4.0 ml, 55 mmol) i es deixa agitant a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 24 hores. Per extreure el producte de la mescla de reacció, es refreda la dissolució (-78 °C) i s'addiciona lentament una dissolució aquosa d'HCl 2M (40 ml), mantenint l'agitació. A temperatura ambient, es separa la fase orgànica i s'extreu més producte de la fase aquosa amb diclorometà (2 x 50 ml). La fase orgànica es renta amb HCl aquós 2M (1 x 25 ml) i amb aigua (3 x 25 ml), i finalment s'evapora a un oli taronja. L'oli es dispersa en la mínima quantitat d'etanol en calent (1 ml) i en refredar es forma el producte **I11** com un sòlid blanc que es filtra amb un embut de placa filtrant i es renta amb etanol fred (2 x 1 ml). (rendiment: 2.40 g, 10.7 mmol, 71%).

Dibenzo[*b,d*]furan-4,6-dicarbaldid (**I18**). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55 (t, 2H, *J*= 7.7 Hz, Ar), 8.04 (dd, 2H, *J*= 7.7, 1.2 Hz, Ar), 8.24 (dd, 2H, *J*= 7.7, 1.3 Hz, Ar), 10.70 (s, 2H, CHO). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (100.6 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 121.7, 124.0, 124.8, 126.9, 127.9, 156.5, 187.7 (CHO).

**HRMS (ESI+)** *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 247.0366; calculat per C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Na 289.0366.

#### [6-(hidroximetil)dibenzo[*b,d*]furan-4-il]metanol (**I19**)

En un baló de 250 ml es dissol el dibenzo[*b,d*]furan-4,6-dicarbaldid (**I18**, 2.40 g, 10.7 mmol) en etanol (250 ml), es refreda a 0 °C, i s'afegeix el tetrahidroborat de sodi (2.4 g, 64 mmol). Es deixa agitant la suspensió a temperatura ambient 24 hores. Es concentra la dissolució fins a 50 ml, s'hi afegeixen una dissolució aquosa de NaOH 2M (75 ml) i èter dietílic (100 ml), i es deixa agitant durant 15 minuts. Finalment s'extreu la fase orgànica, es renta amb aigua (2 x 50 ml), s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent donant lloc a un sòlid blanc corresponent al [6-(hidroximetil)dibenzo[*b,d*]furan-4-il]metanol (**I19**, rendiment: 1.60 g, 7 mmol, 66%).

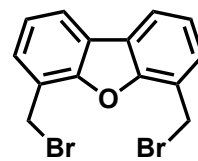


[6-(hidroximetil)dibenzo[*b,d*]furan-4-il]metanol (**I19**). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, rt, CH<sub>3</sub>OD): δ 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 7.36 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, CHCHCH), 7.53 (ddt, 1H, *J*= 7.5, 1.3, 0.7 Hz, CH<sub>2</sub>CCHCHCH), 7.94 (dd, 1H, *J*=7.7, 1.3 Hz, CHCHCHC(C)C). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (100.6 MHz, rt, CH<sub>3</sub>OD): δ 59.9 (CH<sub>2</sub>OH), 120.9, 124.1, 125.4, 126.7, 127.3, 155.1.

**HRMS (ESI+)** *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 251.0671; calculat per C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na 251.0679.

**4,6-di(bromometil)dibenzo[*b,d*]furà (I20)**

En un matràs Schlenk de 250 ml amb una suspensió del [6-(hidroximetil)dibenzo[*b,d*]furan-4-il]metanol (**I19**, 1.50 g, 6.6 mmol) en toluè (150 ml), s'hi afegeix el tribromur de fosfor (1.0 ml, 10.6 mmol) gota a gota, amb xeringa de plàstic i agulla (el PBr<sub>3</sub> fumeja). Es deixa la dissolució agitant a temperatura ambient durant 24 hores. S'afegeix una dissolució aquosa de NaOH 2M (50 ml) i s'agita durant 10 minuts. Finalment s'extreu la fase orgànica i es fan dues extraccions més amb diclorometà (2 x 40 ml). El combinat orgànic es neteja amb aigua (1 x 40 ml), s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora per obtenir el producte **I20** que és un sòlid blanc (**I20**, rendiment: 2.11 g, 5.9 mmol, 90%).

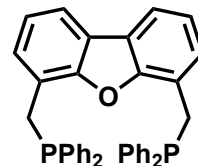


4,6-di(bromometil)dibenzo[*b,d*]furà (**I20**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.91 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Br), 7.35 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, Ar), 7.52 (dd, 2H, *J* = 7.5, 1.2 Hz, Ar), 7.90 (dd, 2H, *J* = 7.7, 1.2 Hz, Ar). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (100.6 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 26.8 (CH<sub>2</sub>Br), 121.4, 122.3, 123.5, 124.7, 128.4, 154.0.

HRMS (ESI+) *m/z*: [2M-2Br+NaO]<sup>+</sup> 586.9545; calculat per C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na 586.9653.

**([6-{1,1-difenilfosfinometil}dibenzo[*b,d*]furan-4-il]metil)difenilfosfina (DBFMephos, L35)**

En un matràs Schlenk de 250 ml amb THF (30 ml) sec i desgasat, s'hi afegeix la dissolució 2M en THF del difenilfosfur de potassi (28.8 ml, 14.4 mmol) i es refreda a -78 °C (bany d'acetona/LN<sub>2</sub>). A aquesta dissolució s'hi afegeix gota a gota una dissolució del 4,6-di(bromometil)dibenzo[*b,d*]furà (**I20**, 1.90 g, 4.8 mmol) en THF (50 ml). Es deixa agitant 2 hores a -78 °C i una hora a temperatura ambient. La dissolució resultant es torna a refredar a -78 °C i s'hi afegeix lentament una dissolució aquosa d'HCl 2M (30 ml). Seguidament s'evapora el THF al buit i el residu resultant es dissol en èter dietílic (50 ml) sec i desgasat. Aquesta dissolució es renta amb una solució saturada de clorur d'amoni (3 x 20 ml) i amb aigua destil·lada (3 x 20 ml), tot desgasat. Finalment s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra a través d'una cànula i s'evapora el dissolvent donant lloc al producte com un sòlid blanquinós. El producte es renta amb metanol (30 ml) a reflux durant 30 minuts i es filtra amb cànula. S'obté la fosfina DBFMephos (**L35**) com un sòlid blanc (rendiment: 1.62 g, 2.87 mmol, 60%).



([6-{1,1-difenilfosfinometil}dibenzo[*b,d*]furan-4-il]metil)difenilfosfina (**DBFMephos, L35**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.72 (s, 4H, CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>), 7.08-7.17 (m, 4H, Ar), 7.30 (dd, 12H, *J* = 4.0, 2.2 Hz, Ar), 7.41-7.52 (m, 8H, Ar), 7.71 (dt, 2H, *J* = 7.5, 1.7 Hz, Ar). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (100.6 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 29.6 (d, *J* = 16.1 Hz, CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>), 118.6 (s), 122.0 (d,



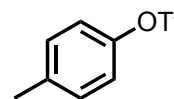
$J= 9.2$  Hz,  $CCH_2P$ ), 122.7 (s), 124.3 (s,  $CC(CH_3)_2$ ), 127.8 (d,  $J= 8.5$  Hz,  $PCH_2CCH$ ), 128.5 (d,  $J= 6.6$  Hz,  $PPh_2 C_{meta}$ ), 128.9 (s,  $PPh_2 C_{para}$ ), 133.1 (d,  $J= 18.7$  Hz,  $PPh_2 C_{orto}$ ), 138.4 (d,  $J= 15.2$  Hz,  $CH_2PC$ ), 154.6 (d,  $J= 3.8$  Hz, CO).  $^{31}P\{^1H\}$  RMN (162 MHz, rt,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ -11.85.

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[M+H]^+$  565.1815; calculat per  $C_{38}H_{30}OP_2H$  565.1845.

#### 5.7.4 Avaluació dels lligands L33 i L34 en reaccions catalítiques homogènies

##### *p*-tolil trifluorometansulfonat<sup>138</sup> (S9)

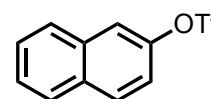
Es dissolen el fosfat de potassi (3.53 g, 16.6 mmol) i el *p*-cresol (0.6 g, 5.5 mmol) en una barreja d'aigua (12 ml) i toluè (20 ml) i es refreda la solució a 0 °C. Seguidament s'addiciona l'anhidrid trifluorometansulfònic gota a gota i es deixa la reacció a temperatura ambient durant 2 hores. S'extreu la fase orgànica, s'asseca amb  $MgSO_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent per obtenir un oli groguenc corresponent al *p*-tolil trifluorometansulfonat (S9, rendiment: 0.672 g, 2.8 mmol, 51%) que s'utilitza sense més purificació.



*p*-tolil trifluorometansulfonat (S9).  $^1H$  RMN (400 MHz, rt,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.38 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.16 (d, 2H,  $J= 8.7$  Hz, Ar), 7.24 (d, 2H,  $J= 8.7, 0.6$  Hz, Ar).

##### 2-naftil trifluorometansulfonat<sup>139</sup> (S10)

Es dissol el 2-naftol en diclorometà (15 ml) i s'afegeix la trietilamina (2.09 ml, 15 mmol). Es refreda la solució a -78 °C i s'addiciona gota a gota l'anhidrid trifluorometansulfònic (1.00 ml, 6 mmol). La solució lleugerament marronosa es deixa a temperatura ambient tota la nit. S'afegeix una solució aquosa d'HCl 2M (10 ml), s'extreu la fase orgànica i es realitzen rentats addicionals de la fase orgànica amb HCl aquós 2M (2 x 15 ml) i aigua (2 x 15 ml). El residu obtingut després de l'evaporació del dissolvent es purifica mitjançant una columna de sílica gel (2 : 1, èter de petroli : diclorometà,  $R_f= 0.78$ ) i s'obté un sòlid blanc cristal·lí corresponent al 2-naftil-trifluorometansulfonat (S10, rendiment: 1.28 g, 4.6 mmol, 90%).



2-naftil-trifluorometansulfonat (S10).  $^1H$  RMN (400 MHz, rt,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.38 (dd, 1H,  $J= 9.0, 2.5$  Hz, Ar), 7.53-7.64 (m, 2H, Ar), 7.76 (d, 1H,  $J= 2.5$  Hz, Ar), 7.91 (m, 3H, Ar).

<sup>138</sup> Frantz, D. E.; Weaver, D. G.; Carey, J. P.; Kress, M. H.; Dolling, U. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4717.

<sup>139</sup> Meadows, R. E.; Woodward, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1218.

**Procediment general per les reaccions d'aminació catalítica (taules 3-16 i 3-17 de resultats i discussió)**

En un tub Schlenk sec es dissolen el precursor metàl·lic ( $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , **C12** o  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ , **C24**), el lligand (**L33** o **L34**) i els additius ( $\text{K}_3\text{PO}_4$  o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) en el dissolvent d'elecció (1,4-dioxà o trietilamina) a temperatura ambient. Seguidament s'afegeixen el triflat arílic (**S9** o **S10**) i la benzilamina, i s'escalfa a 100 °C amb agitació durant tota la nit (16 h). La mescla de reacció s'hidrolitza amb aigua, s'extreuen els productes orgànics amb èter dietílic (2 x 5 ml) i finalment s'asseca la fase orgànica ( $\text{MgSO}_4$ ) i s'evapora el dissolvent. La conversió es determina mitjançant cromatografia de gasos del residu.

**Procediment general per les addicions conjugades 1,4 (taules 3-18 i 3-19 de resultats i discussió)**

El precursor catalític ( $[\text{Cu}(\text{TC})]$  (**C25**) o  $[\text{Rh}(\text{R,R-MeDuphos})(\text{cod})]\text{BF}_4$  (**C26**), 2 %mol) i el lligand (**L33** o **L34**, 2.1 %mol) es dissolen en el dissolvent escollit ( $\text{Et}_2\text{O}$ , THF o toluè, 4 – 8 ml) durant 30 minuts a temperatura ambient. La dissolució es refreda o escalfa per arribar a la temperatura objectiu (rang de –30 °C a reflux) i s'afegeixen el substrat ((*E*)-non-3-en-2-ona (**S11**), àcid (*E*)-oct-2-enoic (**S12**) o (*E*)-oct-2-enoat de metil (**S13**), 0.6 mmol) i l'agent alquilant ( $\text{ZnMe}_2$  o  $\text{AlMe}_3$ ). Passat el temps de reacció (3 h o 16 h), la mescla de reacció s'hidrolitza amb una solució aquosa d'HCl 2M (5 ml) i s'addiciona undecà (50  $\mu\text{l}$ ) com a patró intern. Seguidament es separa la fase orgànica, es filtra a través de sílica gel i s'analitza per cromatografia de gasos per determinar la conversió.

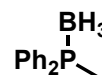
Si s'utilitza l'àcid (*E*)-oct-2-enoic (**S12**, 0.6 mmol) com a substrat, després d'hidrolitzar la reacció i separar la fase orgànica, s'afegeix TMS-diazometà (0.3 ml, 0.6 mmol) gota a gota i es manté en agitació 1 hora. La mescla de reacció s'hidrolitza amb àcid acètic aquós (10 % v/v, 5 ml), la fase orgànica es renta amb una dissolució saturada de bicarbonat de sodi (2 x 5 ml) i es filtra a través de sílica gel abans de l'anàlisi per cromatografia de gasos.

## 5.8 Síntesi i caracterització de lligands: Monofosfines benzíliques

### 5.8.1 Intermedis

#### Difenilmetilfosfina-*P*-borà<sup>140</sup> (L42b)

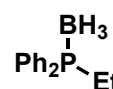
Es dissol la difenilmetilfosfina (**L42**, 1.06 g, 5.32 mmol) en THF (20 ml) sec i desgasat sota atmosfera d'argó. La solució es refreda a -30 °C i s'afegeix el complex dimetilsulfurborà (Me<sub>2</sub>SBH<sub>3</sub> pur, 0.56 ml, 5.5 mmol) gota a gota. La reacció es deixa tota la nit a temperatura ambient. Finalment, s'elimina el dissolvent al buit i s'obté un oli transparent corresponent al difenilmetilfosfina-*P*-borà (**L42b**, rendiment: 1.10 g, 5.14 mmol, 97%).



Difenilmetilfosfina-*P*-borà (**L42b**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.04 (bq, 3H, <sup>1</sup>J<sub>H-B</sub>= 88.8 Hz, BH<sub>3</sub>), 1.87 (d, 3H, *J*= 10.1 Hz, PCH<sub>3</sub>), 7.37-7.51 (m, 6H, Ar), 7.67 (ddd, 4H, *J*= 1.5, 8.1, 10.9 Hz, Ar). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (162 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.1 (q, <sup>1</sup>J<sub>P-B</sub>= 63.2 Hz).

#### Etildifenilfosfina-*P*-borà (L53b)

Es dissol el difenilmetilfosfina-*P*-borà (**L42b**, 0.40 g, 1.87 mmol) en THF sec (15 ml) i es refreda la solució a -78 °C. S'addiciona *sec*-butilliti (2.0 ml, 1.4M en ciclohexà, 2.8 mmol) lentament i la reacció s'agita durant dues hores mantenint-la a baixa temperatura. Seguidament, s'afegeix iodur de metil (0.22 ml, 3.5 mmol) i es deixa la reacció tota la nit a temperatura ambient. Després de refredar la mescla de reacció amb un bany de gel s'afegeix una solució aquosa d'HCl 2M (5 ml) i èter (10 ml). S'extreu la fase orgànica, que es renta amb aigua (3 x 10 ml) i s'asseca amb sulfat de magnesi anhidre. El dissolvent s'evapora al buit per obtenir un oli groc. Després d'una columna de sílica gel amb èter de petroli/acetat d'etil (90:10) s'obté l'etildifenilfosfina-*P*-borà com un oli incolor (rendiment: 0.416 g, 1.82 mmol, 97%).

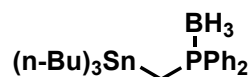


Etildifenilfosfina-*P*-borà (**L53b**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (bq, 3H, <sup>1</sup>J<sub>H-B</sub>= 92.9 Hz, BH<sub>3</sub>), 1.14 (dt, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H-P</sub>= 17.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub>= 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.24 (dq, 2H, <sup>2</sup>J<sub>H-P</sub>= 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub>= 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.30-7.54 (m, 6H, Ar), 7.57-7.92 (m, 4H, Ar). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (162 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>P-B</sub>= 61.4 Hz).

<sup>140</sup> C. A. Jaska, A. J. Lough, I. Manners, *Inorg. Chem.* 2004, **43**, 1090

**Difenil[(1,1,1-tributylestannil)metil]fosfina-P-borà (L42b-Sn)**

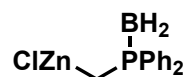
A una solució de difenilmetilfosfina-*P*-borà (**L42b**, 0.57 g, 2.66 mmol) en THF sec (8 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  s'hi afegeix *sec*-butilliti (2 ml d'una dissolució 1.4M en ciclohexà, 2.8 mmol) gota a gota. Passades dues hores de reacció a baixa temperatura s'afegeix el clorur de tributilestany (0.8 ml, 2.8 mmol) i es deixa que la barreja s'estabilitzi lentament a temperatura ambient. Es deixa reaccionant tota la nit sota argó i agitació constant. La mescla de reacció s'hidrolitza amb aigua (15 ml) i s'hi afegeix diclorometà (20 ml). La fase orgànica es renta amb una solució saturada de clorur d'amoni (2 x 15 ml) i aigua (2 x 15 ml). Després d'assecar la solució amb sulfat de magnesi anhidre i eliminar el dissolvent al buit s'obté un oli incolor que es purifica eliminant els subproductes més volàtils mitjançant una microdestil·lació (Kugelrohr,  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 torr). Finalment s'obté el producte **L42b-Sn** com un oli incolor residu de la destil·lació (rendiment: 1.11 g, 2.2 mmol, 83%).



Difenil[(1,1,1-tributylestannil)metil]fosfina-*P*-borà (**L42b-Sn**).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.75-0.82 (m, 2H, Bu), 0.84 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz, Bu), 1.21 (dd, 2H,  $J=7.2, 14.9$  Hz, Bu), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.49 (d, 2H,  $J=13.4$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{Sn}$ ), 7.36-7.45 (m, 6H, Ar), 7.69 (m, 4H, Ar).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.3 (d,  $J=25.2$  Hz), 3.3 (dd,  $J=25.2, 146.5$  Hz), 11.2 (d,  $J=1.9$  Hz), 11.2 (dd,  $J=1.9, 335.3$  Hz), 13.7 (s), 27.3 (s), 27.3 (d,  $J=63.6$  Hz), 28.9 (s), 28.9 (d,  $J=20.2$  Hz), 128.7 (d,  $J=9.7$  Hz), 130.7 (d,  $J=2.3$  Hz), 131.7 (d,  $J=9.6$  Hz), 133.7 (d,  $J=53.8$  Hz).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (162 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.1 (d,  $J=74.1$  Hz).

**Clorur de [(difenilphosfino)metil]zinc(II)-*P*-borà (L42b-Zn)**

Es dissol la difenilmetilfosfina-*P*-borà (**L42b**, 64 mg, 0.3 mmol) en THF (2 ml) i es refreda la solució a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Seguidament s'addiciona *sec*-butilliti (0.32 ml, 1.4M en ciclohexà, 0.45 mmol) gota a gota lentament i s'agita durant dues hores. Mantenint la baixa temperatura, s'addiciona clorur de zinc (0.6 ml, 1M en èter dietílic, 0.6 mmol) i es deixa que la reacció retorni a temperatura ambient lentament. S'agita durant 30 minuts i la solució incolora resultant (de concentració 1M de borà) s'utilitza directa i immediatament a l'acoblament de Negishi.

**5.8.2 Procediment general per l'acoblament d'Stille (apartat 3.3.3.1 de resultats i discussió)**

En un tub Schlenk sec i sota argó, el catalitzador, el lligand i els additius es dissolen en el dissolvent d'elecció, sec i desgasat, i s'escalfa a la temperatura desitjada. Un cop s'arriba a la temperatura, s'afegeix l'halur d'aril seguit de l'addició lenta de difenil[(1,1,1-

tributylestannil)metil]fosfina-P-borà (**L42b-Sn**). La reacció es deixa tota la nit sota argó. La conversió es determina per RMN de protó de la mescla de reacció.

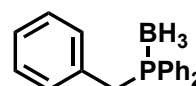
### 5.8.3 Procediment general per l'acoblament de Negishi (apartat 3.3.3.2 de resultats i discussió)

En un tub Schlenk sec i sota argó, es dissolen el precursor metàl·lic tris (dibenzilideacetona)dipaladi(0) (**C12**, 7.8 mg, 0.0075 mmol) i el lligand 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (**L41**, 14.3 mg, 0.03 mmol) en THF sec (1 ml) i s'escalfa la solució a 50 °C. S'afegeix l'halur d'aril a la solució i es manté durant 30 minuts sota agitació a la mateixa temperatura. Seguidament s'afegeix el clorur de [(difenilfosfino)metil]zinc(II)-P-borà (**L42b-Zn**, 3 ml, 1M en THF, 0.3 mmol) gota a gota durant 2 hores utilitzant un addicionador automàtic. Es deixa la reacció a 50 °C tota la nit. Un cop refredat la mescla de reacció a temperatura ambient, s'afegeix acenaftè (10.8 mg, 0.07 mmol) com a patró intern i la conversió es determina per RMN de protó de la mescla de reacció. El dissolvent s'evapora al buit i el producte s'aïlla mitjançant una columna de sílica gel.

### 5.8.4 Productes de les reaccions d'acoblament de Negishi

#### Benzildifenilfosfina-P-borà<sup>141</sup> (**L43b**)

Es segueix el procediment general per a l'acoblament de Negishi (secció 5.7.3) utilitzant bromobenzè (**I24**, 94.8 µl, 0.9 mmol). La purificació amb cromatografia de columna amb èter de petroli/diclorometà (70:30) permet l'aïllament d'un sòlid blanc corresponent al producte (impurificat amb el borà de partida), que es neteja amb èter de petroli (5 x 2 ml) per obtenir el producte pur: la benzildifenilfosfina-P-borà (**L43b**, rendiment: 45.4 mg, 0.16 mmol, 52%).



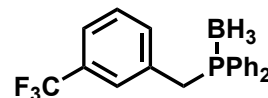
Benzildifenilfosfina-P-borà (**L43b**). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.90 (bq, 3H, <sup>1</sup>J<sub>H-B</sub>= 108 Hz, BH<sub>3</sub>), 3.60 (d, 2H, <sup>2</sup>J<sub>H-P</sub>= 11.9 Hz, ArCH<sub>2</sub>P), 6.94 (dd, 2H, J= 1.7, 5.7 Hz, Ar), 7.15 (d, 2H, J= 7.7 Hz, Ar), 7.37-7.46 (m, 4H, Ar), 7.48 (dd, 2H, J= 1.6, 7.5 Hz, Ar), 7.57-7.68 (m, 4H, Ar). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 34.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub>= 32.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>P), 127.1 (d, J= 3.1 Hz), 128.2 (d, J= 2.5 Hz), 128.8 (d, J= 10.1 Hz), 128.9 (d, J= 54.5 Hz), 130.4 (d, J= 4.5 Hz), 131.4 (d, J= 2.4 Hz), 132.0 (d, J= 4.3 Hz), 132.8 (d, J= 8.9 Hz). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN** (162 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.02 (d, <sup>1</sup>J<sub>P-B</sub>= 69.5 Hz).

<sup>141</sup> Lebel, H.; Morin, S.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2347.

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  313.1280; calculat per  $C_{19}H_{20}BPNa$  313.1288.

### Difenil[3-(trifluorometil)benzil]fosfina-P-borà (L44b)

Es segueix el procediment general per a l'acoblament de Negishi (secció 5.7.3) utilitzant 1-iodo-3-(trifluorometil)benzè (**I26**, 130  $\mu$ l, 0.9 mmol). La purificació amb cromatografia de columna amb èter de petroli/diclorometà (70:30) permet l'aïllament d'un oli incolor corresponent a la difenil[3-(trifluorometil)benzil]fosfina-P-borà (**L44b**, rendiment: 43.0 mg, 0.12 mmol, 40%).

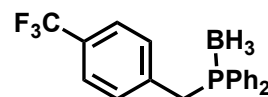


Difenil[3-(trifluorometil)benzil]fosfina-P-borà (**L44b**).  **$^1H$  RMN** (400 MHz, rt,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.93 (bq, 3H,  $^1J_{H-B}$  = 104 Hz,  $BH_3$ ), 3.63 (d, 2H,  $^2J_{H-P}$  = 11.9 Hz,  $ArCH_2P$ ), 6.97 (m, 1H, Ar), 7.24 (m, 1H, Ar), 7.31 (t, 2H,  $J$  = 7.7 Hz, Ar), 7.45 (dd, 4H,  $J$  = 4.7, 10.7 Hz, Ar), 7.52 (t, 2H,  $J$  = 7.4 Hz, Ar), 7.57-7.65 (m, 4H, Ar).  **$^{13}C\{^1H\}$  RMN** (101 MHz, rt,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  34.2 (d,  $^1J_{C-P}$  = 31.6 Hz,  $ArCH_2P$ ), 123.8-124.0 (m), 126.8-127.1 (m), 128.2 (d,  $J$  = 54.5 Hz), 128.6 (d,  $J$  = 2.4 Hz), 129.0 (d,  $J$  = 9.9 Hz), 131.7 (d,  $J$  = 2.4 Hz), 132.7 (d,  $J$  = 9.0 Hz), 133.1 (d,  $J$  = 4.1 Hz), 133.9 (d,  $J$  = 4.5 Hz).  **$^{31}P\{^1H\}$  RMN** (162 MHz, rt,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  19.73 (d,  $^1J_{P-B}$  = 64.3 Hz)

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  381.1166; calculat per  $C_{20}H_{19}BF_3PNa$  381.1162.

### Difenil[4-(trifluorometil)benzil]fosfina-P-borà (L45b)

Es segueix el procediment general per a l'acoblament de Negishi (secció 5.7.3) utilitzant 1-bromo-4-(trifluorometil)benzè (**I27**, 126  $\mu$ l, 0.9 mmol). La purificació amb cromatografia de columna amb èter de petroli/diclorometà (70:30) permet l'aïllament d'un oli incolor corresponent a la difenil[4-(trifluorometil)benzil]fosfina-P-borà (**L45b**, rendiment: 56.0 mg, 0.156 mmol, 52%).

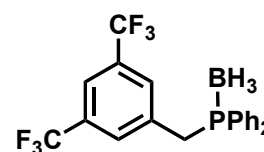


Difenil[4-(trifluorometil)benzil]fosfina-P-borà (**L45b**).  **$^1H$  RMN** (400 MHz, rt,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.83 (bq, 3H,  $BH_3$ ), 3.65 (d, 2H,  $^2J_{H-P}$  = 12.2 Hz), 7.06 (d, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, Ar), 7.37-7.48 (m, 6H, Ar), 7.48-7.55 (m, 2H, Ar), 7.63 (ddd, 4H,  $J$  = 1.4, 8.3, 10.5 Hz, Ar).  **$^{13}C\{^1H\}$  RMN** (101 MHz, rt,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  34.2 (d,  $^1J_{C-P}$  = 31.5 Hz,  $ArCH_2P$ ), 124.2 (q,  $^1J_{C-F}$  = 272.7 Hz,  $CF_3$ ), 124.8-125.2 (m), 128.4 (d,  $J$  = 53.5 Hz), 129.0 (d,  $J$  = 9.9 Hz), 129.4 (qd,  $J$  = 3.0, 32.3 Hz), 130.7 (d,  $J$  = 4.4 Hz), 131.7 (d,  $J$  = 2.4 Hz), 132.7 (d,  $J$  = 9.1 Hz), 136.3 (d,  $J$  = 4.0 Hz).  **$^{31}P\{^1H\}$  RMN** (162 MHz, rt,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  18.39 (d,  $^1J_{P-B}$  = 63.7 Hz).

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  381.1149; calculat per  $C_{20}H_{19}BF_3PNa$  381.1162.

**[3,5-bis(trifluorometil)benzil]difenilfosfina-P-borà (L46b)**

Es segueix el procediment general per a l'acoblament de Negishi (secció 5.7.3) utilitzant 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil) benzè (**I28**, 155  $\mu$ l, 0.9 mmol). La purificació amb cromatografia de columna amb èter de petroli/diclorometà (70:30) permet l'aïllament d'un oli incolor corresponent a la [3,5-bis(trifluorometil)benzil]difenilfosfina-P-borà (**L46b**, rendiment: 67.7 mg, 0.159 mmol, 53%).

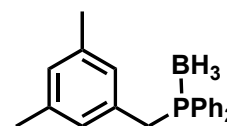


[3,5-bis(trifluorometil)benzil]difenilfosfina-P-borà (**L46b**). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.93 (bq, 3H, BH<sub>3</sub>), 3.68 (d, 2H, <sup>2</sup>J<sub>H-P</sub> = 11.8 Hz), 7.30 (s, 2H, Ar), 7.46 (ddd, 4H, J = 1.5, 2.4, 7.1 Hz, Ar), 7.54 (dq, 2H, J = 1.5, 8.8 Hz, Ar), 7.61 (ddd, 4H, J = 1.3, 8.3, 10.6 Hz, Ar), 7.69 (s, 1H, Ar). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  34.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub> = 30.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>P), 121.1 (d, J = 3.6 Hz), 123.2 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.7 Hz, CF<sub>3</sub>), 127.6 (d, J = 54.2 Hz), 129.2 (d, J = 9.9 Hz), 130.5 (m), 131.3 (qd, J = 2.4, 33.4 Hz), 132.0 (d, J = 2.3 Hz), 132.7 (d, J = 9.2 Hz), 134.7 (d, J = 3.6 Hz). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN** (162 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  19.16 (d, <sup>1</sup>J<sub>P-B</sub> = 58.8 Hz).

**HRMS (ESI+)** *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 449.1038; calculat per C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BF<sub>6</sub>PNa 449.1036.

**(3,5-dimetilbenzil)difenilfosfina-P-borà (L47b)**

Es segueix el procediment general per a l'acoblament de Negishi (secció 5.7.3) utilitzant 1-bromo-3,5-dimetilbenzè (**I29**, 123  $\mu$ l, 0.9 mmol). La purificació amb cromatografia de columna amb èter de petroli/diclorometà (70:30) permet l'aïllament d'un oli incolor corresponent a la 3,5-dimetilbenzil)difenilfosfina-P-borà (**L47b**, rendiment: 46.1 mg, 0.145 mmol, 48%).

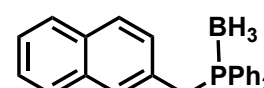


(3,5-dimetilbenzil)difenilfosfina-P-borà (**L47b**). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.96 (bq, 3H, BH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 6H, *m*-CH<sub>3</sub>), 3.51 (d, 2H, <sup>2</sup>J<sub>H-P</sub> = 11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>P), 6.51 (s, 2H, Ar), 6.80 (s, 1H, Ar), 7.37-7.45 (m, 4H, Ar), 7.46-7.53 (m, 2H, Ar), 7.56-7.65 (m, 4H, Ar). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.3 (s, *m*-CH<sub>3</sub>), 34.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub> = 32.1 Hz, ArCH<sub>2</sub>P), 128.2 (d, J = 4.6 Hz), 128.7 (d, J = 10.1 Hz), 129.0 (d, J = 62.6 Hz), 131.3 (d, J = 2.3 Hz), 131.6 (d, J = 4.6 Hz), 132.9 (d, J = 8.9 Hz), 137.6 (d, J = 2.6 Hz). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN** (162 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  17.89 (d, <sup>1</sup>J<sub>P-B</sub> = 65.4 Hz).

**HRMS (ESI+)** *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 341.1594; calculat per C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BPNa 341.1601.

**(naftalen-2-ilmetil)difenilfosfina-P-borà (L48b)**

Es segueix el procediment general per a l'acoblament de Negishi (secció 5.7.3) utilitzant 2-bromonaftalè (**I30**, 186 mg, 0.9



mmol). La purificació amb cromatografia de columna amb èter de petroli/diclorometà (70:30) permet l'aïllament d'un oli incolor corresponent a la (naftalen-2-ilmetil) difenilfosfina-P-borà (**L48b**, rendiment: 54.1 mg, 0.159 mmol, 53%).

(naftalen-2-ilmetil)difenilfosfina-P-borà (**L48b**).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.80 - 2.19 (*bm*,  $\text{BH}_3$ ), 3.76 (d, 2H,  $^2J_{\text{H-P}} = 11.9$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{P}$ ), 7.09 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, Ar), 7.35 (s, 1H, Ar), 7.42 (dd, 6H,  $J = 5.3, 11.0$  Hz, Ar), 7.46-7.54 (m, 2H, Ar), 7.58-7.68 (m, 6H, Ar), 7.73-7.78 (m, 1H, Ar).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.5 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 31.9$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{P}$ ), 126.0 (d,  $J = 24.6$  Hz), 127.7 (s), 128.4 (s), 128.5 (s), 128.6 (d,  $J = 2.8$  Hz), 128.9 (d,  $J = 9.8$  Hz), 129.1 (s), 129.3 (d,  $J = 6.0$  Hz), 129.6 (d,  $J = 5.1$  Hz), 131.5 (d,  $J = 2.5$  Hz), 132.9 (d,  $J = 8.9$  Hz).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (162 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  18.14 (d,  $^1J_{\text{P-B}} = 61.0$  Hz).

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  363.1443; calculat per  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BPNa}$  363.1444.

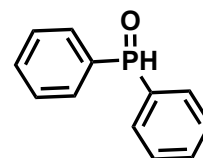


## 5.9 Síntesi i caracterització de lligands: Monofosfines quirals

### 5.9.1 2-difenilfosfino-2'-difenilfosfinil-1,1'-binaftalè (BINPO, L28)

#### Òxid de difenilfosfina (L19(O))

Es carrega un baló de boca ampla sota nitrogen amb THF sec (120 ml) i s'afegeix sodi metàl·lic (5.0 g, 0.23 mol) tallat i aplanat. Es munta un refrigerant de reflux i s'afegeix el dietilfosfit (30 ml, 0.23 mol) a través d'aquest refrigerant que reacciona molt ràpidament provocant el reflux del dissolvent. Es reflueix la mescla de reacció (escalfant si cal) durant 4 hores.



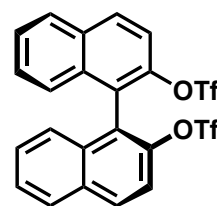
Un segon baló de 2 boques equipat amb un refrigerant i un embut d'addició compensada, es carrega amb magnesi metàl·lic (13.4 g, 0.55 mol) i THF/èter dietílic (200 ml, proporció 1:2). S'addiciona lentament bromobenzè (50 ml, 0.55 mol) mitjançant l'embut d'addició compensada i aplicant una lleugera font de calor al baló (per exemple amb les mans) fins que la mescla de reacció comenci a refluir. Es manté el reflux durant dues hores (escalfant més el baló si cal).

A continuació, es refreda la segona mescla de reacció (que conté el bromur de fenilmagnesi) a 0 °C (bany de gel) i s'hi afegeix lentament la primera (que conté el difenilfosfur), filtrant el sodi que no hagi reaccionat. Un cop finalitzada l'addició i la reacció espontània es reflueix la mescla de reacció durant 6 hores. Seguidament, s'afegeix aigua (100 ml), acetat d'etil (200 ml), i una dissolució aquosa saturada de bicarbonat de sodi (400 ml). Finalment, es separa la fase orgànica i s'extreu més producte de la fase aquosa amb acetat d'etil (3 x 100 ml). La fase orgànica s'asseca amb sulfat de magnesi anhidre i s'elimina el dissolvent al buit per obtenir el producte com un oli groguenc. L'oli obtingut es dispersa en el mínim volum de metil-*tert*-butilèter calent (entre 5 i 10 ml), que al refredar-lo s'obté l'òxid de difenilfosfina (**L19(O)**) com un sòlid blanc (rendiment: 25.6 g, 0.127 mmol, 55 %).

Òxid de difenilfosfina (**L19(O)**). **<sup>1</sup>H RMN** (250 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42-7.62 (m, 6H, Ar), 7.63-7.79 (m, 4H, Ar), 8.06 (d, 1H, <sup>1</sup>J<sub>H-P</sub>= 480.7 Hz, PH). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (63 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 129.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub>= 12.8 Hz, *m*-CH), 130.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub>= 11.5 Hz, *o*-CH), 131.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub>= 6.5 Hz, *P*-C), 132.7 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-P</sub>= 2.5 Hz, *p*-CH). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN** (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.91. **<sup>31</sup>P RMN** (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.91 (d, <sup>1</sup>J<sub>P-H</sub>= 480.8 Hz).

**(S)-(-)-2,2'-bis(trifluorometansulfoniloxi)-1,1'-binaftil<sup>117</sup> (I36)**

En un matràs Schlenk es dissol (S)-(-)-Binaftol (**I35**, 1.50 g, 5.24 mmol) en diclorometà (11 ml) sec i desgasat i s'hi afegeix piridina (1.28 ml, 15.8 mmol), per donar una solució groguenca. Seguidament s'afegeix l'anhidrid trifluorometansulfònic (2.10 ml, 12.4 mmol) lentament mentre es manté el matràs en un bany de gel. La solució vermellova resultant es deixa agitant tota la nit a temperatura ambient. A continuació s'afegeix hexà (15 ml) a la mescla de reacció (precipita un sòlid blanc). Es filtra la suspensió en un filtre Schlenk a través de sílica gel (9 g) i es renta la sílica amb diclorometà/hexà (1:1, 50 ml). Finalment, s'evapora el dissolvent al buit per obtenir un sòlid blanc corresponent al (S)-(-)-2,2'-bis(trifluorometansulfoniloxi)-1,1'-binaftil (**I36**, rendiment: 2.78 g, 5.0 mmol, 96 %).

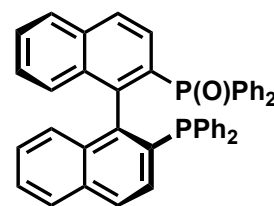


(S)-(-)-2,2'-bis(trifluorometansulfoniloxi)-1,1'-binaftil (**I36**). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.43 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.60 (dd, 2H, *J* = 8.0, 7.1 Hz), 7.65 (d, 2H *J* = 9.1 Hz), 8.02 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 8.16 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 118.27 (q, *J* = 320.1 Hz), 119.5, 123.6, 126.9, 127.5, 128.1, 128.5, 132.5, 132.2, 133.3, 145.5.

Per obtenir l'enantiòmer (*R*)-(+)- es segueix el mateix procediment.

**(S)-(-)-2-difenilfosfino-2'-difenilfosfinil-1,1'-binaftalè<sup>114</sup> (BINPO, L28)**

En un matràs Schlenk sota atmosfera de nitrogen es prepara una dissolució de [NiCl<sub>2</sub>(dppe)] (**C31**, 0.309 g, 0.59 mmol) i òxid de difenilfosfina (**L19(O)**, 5.86 g, 29.0 mmol) en DMF (15 ml) seca i desgasada. S'escalfa a 100 °C i després de 30 minuts d'agitació s'hi afegeix una segona dissolució que conté el (S)-(-)-2,2'-bis



(trifluorometansulfoniloxi)-1,1'-binaftil (**I36**, 3.23 g, 5.88 mmol) i el DABCO (2.62 g, 2.3 mmol) en DMF (40 ml). La mescla de reacció, inicialment vermellova però que passa a verd fosc en poca estona, es deixa a 100 °C durant 16 hores. A continuació, un cop refredada la reacció a temperatura ambient, s'afegeix aigua (60 ml) desgasada, es filtra el precipitat format en un filtre Schlenk i es renta amb més aigua (2 x 10 ml). Finalment, es dissol el sòlid en diclorometà, s'asseca amb sulfat de magnesi anhidre i s'evapora el dissolvent al buit donant lloc al producte cru, com un sòlid marronós. El producte es purifica mitjançant una columna de sílica gel utilitzant com a eluent una gradació començant amb diclorometà fins a acabar amb diclorometà:acetat d'etil (3:2). La columna es controla per TLC visualitzada a la llum UV i l'ordre d'elució és BINAP, BINPO i BINPO<sub>2</sub>

(en cas que se n'hagi format). D'aquesta forma s'obté la (S)-(-)-BINPO (**L28**) com un sòlid blanc (rendiment: 1.79 g, 2.8 mmol, 48 %).

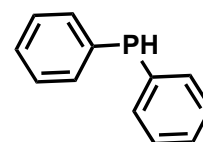
(S)-(-)-BINPO (**L28**).  $^1\text{H RMN}$  (250 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.62-7.16 (varis m, 11H, Ar), 7.17-7.46 (varis m, 14H, Ar), 7.54-7.66 (varis m, 3H, Ar), 7.70 (d, 1H,  $J= 8.2$  Hz, Ar), 7.75 (d, 1H,  $J= 8.5$  Hz, Ar), 7.82 (d, 1H,  $J= 8.1$  Hz, Ar), 7.92 (dd, 1H,  $J= 8.6, 2.3$  Hz, Ar).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.62 ( $P(\text{O})$ ), -14.76 (P).

HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[M+\text{Na}]^+$  661.1810; calculat per  $\text{C}_{44}\text{H}_{32}\text{OP}_2$  661.1821.

### 5.9.2 (R)-(+)-Metilbinap(BINAP(Me)) (**L29**)

#### Difenilfosfina (**L19**)

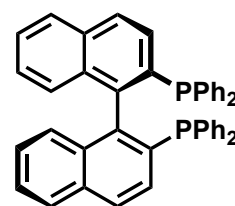
En un matràs Schlenk es dissol la trifenilfosfina (**L1**, 20.0 g, 0.076 mol) en THF (75 ml) sec i desgasat sota atmosfera de nitrogen. S'hi afegeix liti metàl·lic (1.50 g, 0.216 mol) finament tallat i dividit en trossos petits. La solució pren ràpidament una coloració vermellova. Es deixa agitant tota la nit. A continuació, es refreda la solució mitjançant un bany de gel i s'hi afegeix aigua gota a gota fins la completa decoloració de la solució; s'observa l'aparició d'un precipitat blanc (hidròxid de liti) així com l'escalfament de la solució. Es concentra la solució al buit evaporant una part del THF i s'hi afegeixen 50 ml d'èter dietílic. Seguidament s'afegeix HCl aquós 2M (30 ml) per dissoldre l'hidròxid de liti i es separa la fase orgànica cap a un segon Schlenk. Es fan dues extraccions més amb èter (2 x 25 ml) de la fase aquosa. S'asseca la fase orgànica amb sulfat de magnesi anhidre i s'evapora el dissolvent per obtenir un oli groguenc. Mitjançant una destil·lació a pressió reduïda (110 °C a 2 mmHg) s'obté la difenilfosfina (**L19**) com un líquid transparent (rendiment: 9.99 g, 0.054 mol, 71%).



Difenilfosfina (**L19**).  $^1\text{H RMN}$  (250 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.42 (d,  $J= 218.7$  Hz, PH), 7.40-7.50 (m, 5H, Ar), 7.57-7.75 (m, 4H, Ar).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (63 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  128.5 (s,  $p\text{-CH}$ ), 128.6 (d,  $J= 6.2$  Hz,  $m\text{-CH}$ ), 134.0 (d,  $J= 16.8$  Hz,  $o\text{-CH}$ ), 134.7 (d,  $J= 9.8$  Hz, C-P).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -39.69 (d,  $^1J_{\text{P-H}}= 61.0$  Hz).  $^{31}\text{P RMN}$  (101 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -39.01 (d,  $J= 218.6$  Hz).

**(R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil<sup>117</sup> (BINAP, L18)**

En un matràs Schlenk, sec i sota nitrogen, es dissolen el [NiCl<sub>2</sub> (dppe)] (**C31**, 0.250 g, 0.45 mmol) i una fracció de la difenilfosfina (**L19**, 0.45 ml, 2.5 mmol) en DMF seca i desgasada (10 ml). S'escalfa la solució vermella a 100 °C durant 30 minuts. En un segon matràs es prepara una dissolució de (R)-(+)-2,2'-bis(trifluorometansulfoniloxi)-1,1'-binaftil (**I36**, 2.50 g, 4.54 mmol) i DABCO (2.05 g, 18.2 mmol) en DMF (15 ml).



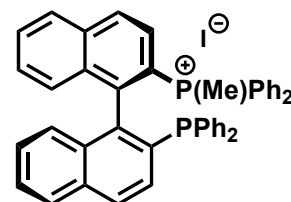
Seguidament, s'afegeix la segona solució (que conté el ditriflat del binaftol) sobre la primera via cànula i es manté la solució verdosa resultant a 100 °C. A partir d'aquí es fan 3 addicions de difenilfosfina (**L19**, 0.45 ml cadascuna, 2.5 mmol) al cap d'una hora, dues hores, i dues hores més. En total s'hauran afegit 10 mmol de difenilfosfina. Es deixa la reacció sota nitrogen a 100 °C durant 48 hores.

Passats els 2 dies de reacció, es concentra la solució marró-verdosa, es refreda a -41 °C (bany d'acetonitril/LN<sub>2</sub>) i es manté en agitació durant 30 minuts. El sòlid blanquinós es filtra mitjançant un filtre Schlenk i es renta amb metanol (2 x 10 ml) per tal d'eliminar restes d'òxid de difenilfosfina, per obtenir finalment la (R)-(+)-BINAP (**L18**, rendiment: 1.40 g, 2.25 mmol, 50 %). Si la (R)-(+)-BINAP queda impurificada amb el monòxid o el diòxid es pot dur a terme una filtració amb sílica gel en un filtre Schlenk, utilitzant diclorometà com a dissolvent.

(R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (**L18**). <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.07-7.65 (m, 25H, Ar), 7.83-8.07 (m, 6H, Ar), 8.15 (d, 1H, J= 9.0 Hz, Ar). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ -16.94.

**Iodur de (R)-(+)-P-metilbinap (BINAP(Me)I, L29a)<sup>116</sup>**

En un matràs Schlenk de 50 ml es dissol la (R)-(+)-BINAP (**L18**, 0.50 g, 0.8 mmol) en diclorometà (15 ml) sec i desgasat. Seguidament s'addiciona el iodur de metil (5 ml d'una dissolució 0.16 M en diclorometà, 0.8 mmol) de forma fraccionada: 2 ml inicialment i 1 ml més cada dues hores. Es deixa la reacció



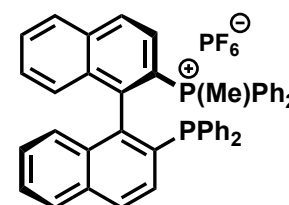
agitant a temperatura ambient durant 8 hores. A la solució incolora resultant s'afegeix èter dietílic per fer precipitar el producte, es filtra, es renta amb èter (2 x 5 ml) i s'asseca al buit. S'obté el iodur de (R)-(+)-P-metilbinap (**L29a**) com un sòlid blanc (rendiment: 0.514 g, 0.67 mmol, 84%).

Iodur de (*R*)-(+)-*P*-metilbinap (**L18**).  $^1\text{H RMN}$  (250 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.96 (d, 3H,  $J=13.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 6.58 (d, 1H  $J=8.5$  Hz, Ar), 6.81 (dt, 6H,  $J=15.4, 8.8$  Hz, Ar), 7.02 (t, 2H,  $J=7.4$  Hz, Ar), 7.21 (dt, 4H,  $J=14.2, 6.4$  Hz, Ar), 7.34-7.69 (m, 13H, Ar), 7.76 (dd, 2H,  $J=13.3, 7.0$  Hz, Ar), 7.91 (dd, 3H,  $J=15.1, 8.5$  Hz, Ar), 8.19 (dd, 1H,  $J=8.8, 2.4$  Hz, Ar).  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN (250 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.58 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz, Ar), 6.81 (dt, 6H,  $J=15.3, 8.8$  Hz, Ar), 7.02 (t, 2H,  $J=7.4$  Hz, Ar), 7.21 (dt, 4H,  $J=14.8, 6.7$  Hz, Ar), 7.36-7.68 (m, 13H, Ar), 7.76 (d, 2H,  $J=7.1$  Hz, Ar), 7.91 (dd, 3H,  $J=15.2, 8.4$  Hz, Ar), 8.19 (d,  $J=8.7$  Hz, Ar).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (63 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.3 (d,  $J=55.0$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 125.5, 125.6, 127.7, 127.9, 128.0, 128.1, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 129.0, 129.4, 129.9, 130.0, 130.1, 130.2, 130.3, 130.6, 132.6, 132.8, 132.9, 133.1, 133.2, 133.6, 133.7, 133.8, 133.9, 134.4, 134.5, 134.6, 134.7, 134.8 (senyals dels carbonis aromàtics).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.25 ( $\text{P}(\text{Me})\text{Ph}_2$ ),  $-15.18$  ( $\text{PPh}_2$ ).

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[\text{M-I}]^+$  637.2205; calculat per  $\text{C}_{45}\text{H}_{35}\text{P}_2$  637.2209.

### Hexafluorofosfat de (*R*)-(+)-*P*-metilbinap ( $\text{BINAP}(\text{Me})\text{PF}_6$ , **L29b**)

Es dissol el  $\text{BINAP}(\text{Me})\text{I}$  (**L29a**, 222 mg, 0.29 mmol) i el hexafluorofosfat d'amoni (470 mg, 0.3 mmol) en acetona (35 ml) i es deixa agitant a temperatura ambient durant 3 hores. Seguidament es concentra la solució fins a uns 5 ml i s'afegeix



aigua gota a gota observant la precipitació d'un sòlid blanc que queda en suspensió. S'afegeix diclorometà (10 ml) per tal de dissoldre el sòlid, s'extreu la fase orgànica, s'asseca amb sulfat de magnesi anhidre i s'evapora el diclorometà al buit obtenint la ( $\text{BINAP}(\text{Me})\text{PF}_6$ ) (**L29b**) com un sòlid blanc (rendiment: 195 mg, 0.249 mmol, 86 %).

Hexafluorofosfat de (*R*)-(+)-*P*-Metilbinap (**L29b**).  $^1\text{H RMN}$  (250 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.76 (d, 3H,  $J=13.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 6.59 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz, Ar), 6.82 (dd, 5H,  $J=14.2, 7.3$  Hz, Ar), 6.95-7.73 (m, 22H, Ar), 7.91 (dd, 3H,  $J=16.3, 8.3$  Hz, Ar), 8.19 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, Ar).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.57 ( $\text{P}(\text{Me})\text{Ph}_2$ ),  $-14.43$  ( $\text{PPh}_2$ ),  $-122.28$  (hept.,  $^1J_{\text{P-F}}=712.7$  Hz,  $\text{PF}_6$ ).  $^{31}\text{P RMN}$  (101 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.57 (t,  $^2J_{\text{P-H}}=28.4$  Hz,  $\text{P}(\text{Me})\text{Ph}_2$ ),  $-14.43$  (s,  $\text{PPh}_2$ ),  $-143.90$  (hept.,  $^1J_{\text{P-F}}=712.7$  Hz,  $\text{PF}_6$ ).

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[\text{M-PF}_6]^+$  637.2212; calculat per  $\text{C}_{45}\text{H}_{35}\text{P}_2$  637.2209.

### 5.9.3 Síntesi de fosfines per reducció d'òxids de fosfina al microones

S'avalua la reducció d'òxids de fosfina en condicions de microones, primer amb l'òxid de trifenilfosfina (**L1(O)**) per tal de posar apunt un mètode, i seguidament amb el diòxid de

BINAP (**L55**) per tal d'intentar reduir un sol dels fòsfors i així obtenir la BINPO (**L28**) de forma més ràpida. Per tal de determinar la conversió de la reacció cap al producte final s'utilitza RMN de fòsfor, allargant el temps de relaxació a 5 segons i utilitzant un programa de pulsos que no permet que creixi el n.O.e. per poder quantificar els productes per integració dels senyals.

#### **5.9.3.1 Reducció de l'òxid de trifenilfosfina (L1(O)) (taula 3-27 de resultats i discussió)**

En un tub de microones es prepara una dissolució de l'òxid de trifenilfosfina (**L1(O)**), 0.100 g, 0.36 mmol) en toluè (2 ml) sec. Seguidament s'afegeix trietilamina destil·lada (0.21 ml, 1.5 mmol) i es desgasa la solució amb tres cicles de buit i nitrogen abans d'afegir el triclorosilà (0.15 ml, 1.44 mmol) o l'agent reductor escollit. Aleshores es posa el tub al microones, programant la potència i la temperatura màxima. Passat el temps desitjat, es deixa refredar i s'afegeix una dissolució aquosa d'hidròxid de sodi 2M desgasat (10 ml) i es fan extraccions de la fase aquosa amb èter dietílic (3 x 10 ml) també desgasat. Finalment s'asseca la fase orgànica amb sulfat de magnesi i s'evapora el dissolvent al buit obtenint un sòlid blanc, corresponent a la trifenilfosfina (**L1**), pura o amb restes de l'òxid. La recuperació de productes de fòsfor amb aquest mètode d'aïllament és igual o superior al 96%.

Si s'utilitza una potència de 120 W, temperatura màxima de 90 °C i la parella HSiCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N com a reductors, en 10 minuts s'aconsegueix una conversió del 97 % a la reacció de reducció, que portaria a un rendiment del 93 % de fosfina pura aïllada.

Trifenilfosfina (**L1**). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ-6.10.

Òxid de trifenilfosfina (**L1(O)**). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ28.34.

#### **5.9.3.2 Reducció del diòxid de BINAP (L55) (taula 3-28 de resultats i discussió)**

En un tub de microones es prepara una dissolució del diòxid de la BINAP (**L55**, 50 mg, 0.076 mmol) en toluè o THF/toluè (1 ml, proporció 1:1) anhidres. Seguidament s'afegeix trietilamina destil·lada (0.045 ml, 0.32 mmol) i es desgasa la solució amb tres cicles de buit i nitrogen abans d'afegir el triclorosilà (0.031 ml, 0.3 mmol). Es posa el tub al microones i es programa la potència i la temperatura màxima. Passat el temps de reacció desitjat, es deixa refredar i s'afegeix una dissolució d'hidròxid de sodi 2M desgasat (10 ml) i es fan extraccions de la fase aquosa amb diclorometà (3 x 10 ml) també desgasat. Finalment s'asseca la fase orgànica amb sulfat de magnesi i s'evapora el dissolvent al buit obtenint un oli corresponent a la barreja dels productes i reactiu sobrant de la reacció: BINAP (**L18**), BINPO (**L28**), BINPO<sub>2</sub> (**L55**).

Si s'utilitza una barreja 1:1 de toluè i THF com a dissolvents de la reacció, amb una potència de 200 W, una temperatura màxima de 120 °C i la parella de reductors HSiCl<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N, en una hora s'obté una conversió del 82 % en la reducció del diòxid, amb una proporció BINPO:BINAP de 31:69.

BINAP (**L18**). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ-14.98.

BINPO (**L28**). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ27.62, -14.76.

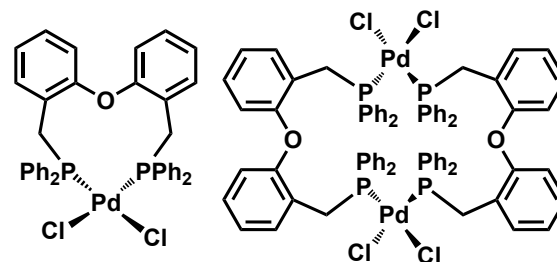
BINPO<sub>2</sub> (**L55**). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ29.11.

## 5.10 Síntesi i caracterització de complexos metàl·lics

### 5.10.1 Complexació de la DPEMephos (L33) amb pal·ladi i platí

#### $[(DPEMephos)PdCl_2]_n$ (C32) ( $n = 1, 2$ )

En un Schlenk de 50 ml de capacitat, es dissol el diclorobisacetoneitrilpaladi (II) (C23, 41.5 mg, 0.16 mmol) en diclorometà sec i desgasat (20 ml). S'addiciona el lligand DPEMephos (L33, 102 mg, 0.18 mmol) i es deixa en agitació constant, sota nitrogen i a temperatura ambient durant 15 hores. La mescla de reacció (color taronja) es concentra al buit fins que comença a aparèixer el precipitat taronja. S'afegeix èter dietílic lentament observant la completa precipitació i es filtra el sòlid extraient el dissolvent en cànula. Es fa un rentat del sòlid amb èter (10 ml) i s'asseca el complex al buit (rendiment: 109 mg, 0.15 mmol, 92%).

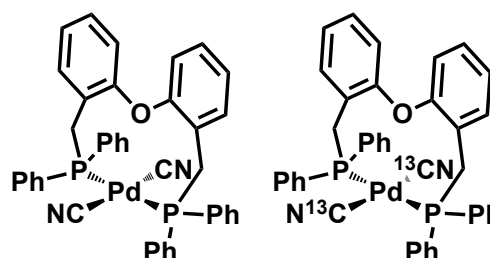


$[(DPEMephos)PdCl_2]_n$  (C32).  $^1H$  RMN (400 MHz, rt,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.26 (s, 0.5H), 3.48 (m, 3H), 3.82 (bs, 4H), 4.18 (s, 0.5H), 4.68 (m, 0.5H), 5.81 (m, 3H), 6.71-7.12 (m, 18H), 7.13-7.65 (m, 44H), 7.74 (m, 3H), 7.96 (m, 2H).  $^{31}P\{^1H\}$  RMN (162 MHz, r.t.,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  21.04 (t,  $J = 9.5$  Hz), 20.80 (d,  $J = 9.2$  Hz), 16.12 (s).

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[M+Na+2CN-2Cl]^+$  747.0912; calculat per  $C_{40}H_{32}ON_2P_2PdNa$  747.0943.

#### $[(DPEMephos)Pd(CN)_2]$ (C34) i $[(DPEMephos)Pd(^{13}CN)_2]$ (C34m)

En un Schlenk de 50 ml, es dissol el KCN (17.3 mg, 0.266 mmol) o el  $K^{13}CN$  (17.6 mg, 0.266 mmol) en metanol (20 ml) i s'hi afegeix C32 (mescla d'isòmers, 99 mg, 0.133 mmol), que queda en suspensió. Es porta la reacció a reflux (65 °C) i es deixa en agitació constant, sota atmosfera de nitrogen, tota la nit (15 h). El producte, un sòlid blanc, s'aïlla extraient per filtració el metanol amb cànula. El producte es renta amb MeOH (10 ml) i s'asseca al buit (rendiment: 88 mg, 0.121 mmol, 91 %).





[(DPEMephos)Pd(<sup>13</sup>CN)<sub>2</sub>] (**C34m**). **<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.72 (dt, 2H, *J*= 12.9, 5.5 Hz, ArCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>P), 4.61 (dt, 2H, *J*= 13.0, 3.3 Hz, ArCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>P), 6.71 (d, 2H, *J*= 7.1 Hz, Ar), 6.86 (dd, 4H, *J*= 15.6, 7.9 Hz, Ar), 7.20-7.29 (varis m, 6H, Ar), 7.36 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, Ar), 7.51 (varis m, 10H, Ar), 7.74 (m, 4H, Ar). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (101 MHz, r.t., CDCl<sub>3</sub>): d 131.2 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>= 15.8 Hz, <sup>13</sup>CN). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN** (162 MHz, r.t., CDCl<sub>3</sub>): δ 17.46 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>P-C</sub>= 15.8 Hz).

**IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]:** 2082,  $\bar{\nu}$  (<sup>13</sup>CN).

**HRMS (ESI+)** *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 749.0989; calculat per <sup>13</sup>C<sub>2</sub>C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>OP<sub>2</sub>PdNa 749.0998.

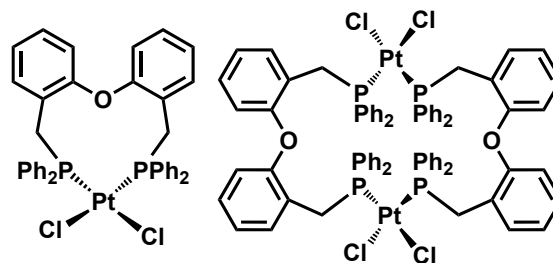
[(DPEMephos)Pd(CN)<sub>2</sub>] (**C34**). **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.72 (dt, 2H *J*= 12.9, 5.5 Hz, ArCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>P), 4.61 (dt, 2H *J*= 13.0, 3.3 Hz, ArCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>P), 6.71 (d, 2H, *J*= 7.1 Hz, Ar), 6.86 (dd, 4H, *J*= 15.6, 7.9 Hz, Ar), 7.20-7.29 (varis m, 6H, Ar), 7.36 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, Ar), 7.51 (varis m, 10H, Ar), 7.74 (m, 4H, Ar). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (162 MHz, r.t., CDCl<sub>3</sub>):** δ 17.46.

**IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]:** 2128,  $\bar{\nu}$  (CN).

**HRMS (ESI+)** *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 747.0913; calculat per C<sub>40</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>OP<sub>2</sub>PdNa 747.0931.

### [(DPEMephos)PtCl<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (**C33**) (*n*= 1, 2)

En un Schlenk de 50 ml de capacitat, es dissol el [PtCl<sub>2</sub>(cod)] (**C19**, 60 mg, 0.16 mmol) en diclorometà sec i desgasat (20 ml). S'addiciona el lligand DPEMephos (**L33**, 102 mg, 0.18 mmol) i es deixa en agitació constant, sota nitrogen i a temperatura ambient durant 15 hores. La



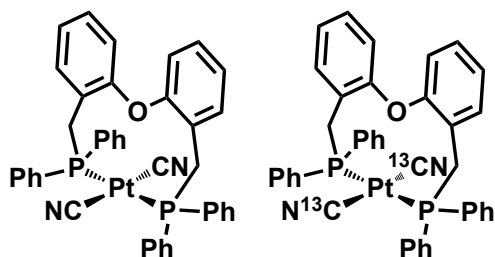
solució (incolora) es concentra al buit fins que comença a aparèixer el producte com un precipitat blanc. S'afegeix èter dietílic lentament fins la completa precipitació (aprox. 10 ml) i es filtra el sòlid extraient el dissolvent amb cànula. Es fa un rentat del sòlid amb èter (10 ml) i s'asseca el complex al buit (rendiment: 129 mg, 0.155 mmol, 97%).

[(DPEMephos)PtCl<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (**C33**). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.53 (d, *J*= 10.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 5.62 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H), 6.52-7.31 (m, 28H), 7.53 (s, 4H), 8.10 (s, 1H). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN** (162 MHz, r.t., CDCl<sub>3</sub>): δ 10.89, amb els satèl·lits d'acoblament amb el <sup>195</sup>Pt (d, <sup>1</sup>*J*<sub>P-Pt</sub>= 3753.4 Hz), 6.49, amb els satèl·lits d'acoblament amb el <sup>195</sup>Pt (d, <sup>1</sup>*J*<sub>P-Pt</sub>= 3796 Hz).

**HRMS (ESI+)** *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 855.0830; calculat per C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>OP<sub>2</sub>PtNa 855.0839.

**[(DPEMephos)Pt(CN)<sub>2</sub>] (C35) i [(DPEMephos)Pt(<sup>13</sup>CN)<sub>2</sub>] (C35m)**

En un Schlenk de 50 ml, es dissol el KCN (15.4 mg, 0.236 mmol) o el K<sup>13</sup>CN (15.6 mg, 0.236 mmol) en metanol (20 ml) i s'hi afegeix **C33** (mescla d'isòmers, 98.3 mg, 0.118 mmol), que queda en suspensió. Es porta la reacció a reflux (65 °C) i es deixa en agitació constant i sota atmosfera de nitrogen tota la nit (15 h). El producte, un sòlid blanc, s'aïlla per filtració extraient el metanol amb cànula. El producte es renta amb metanol (10 ml) i s'asseca al buit (rendiment: 65 mg, 0.080 mmol, 68 %).



[(DPEMephos)Pt(<sup>13</sup>CN)<sub>2</sub>] (**C35m**). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.12 (bs, 4H, ArCH<sub>2</sub>P), 5.75 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 6.79 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz, Ar), 6.92 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, Ar), 7.37 (m, 20H, Ar), 7.61 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, Ar). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (91 MHz, r.t., CDCl<sub>3</sub>): δ 126.1 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 13.1 Hz, <sup>13</sup>CN), amb els satèl·lits d'acoblament amb el <sup>195</sup>Pt (d, *J*<sub>C-Pt</sub> = 1057.6 Hz). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (146 MHz, r.t., CDCl<sub>3</sub>): δ 12.26 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>P-C</sub> = 13.2 Hz), amb els satèl·lits d'acoblament amb el <sup>195</sup>Pt (d, <sup>1</sup>*J*<sub>P-Pt</sub> = 2303 Hz).

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]: 2081,  $\bar{\nu}$  (<sup>13</sup>CN).

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 838.1601; calculat per <sup>13</sup>C<sub>2</sub>C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>OP<sub>2</sub>PtNa 838.1600.

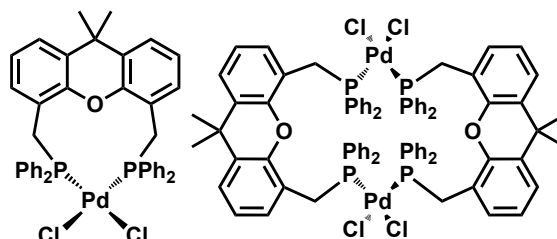
[(DPEMephos)Pt(CN)<sub>2</sub>] (**C35**). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.12 (bs, 4H, ArCH<sub>2</sub>P), 5.75 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 6.79 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz, Ar), 6.92 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, Ar), 7.37 (m, 20H, Ar), 7.61 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, Ar). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (146 MHz, r.t., CDCl<sub>3</sub>): δ 12.26, amb els satèl·lits d'acoblament amb el <sup>195</sup>Pt (d, *J*<sub>P-Pt</sub> = 2433 Hz).

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]: 2128,  $\bar{\nu}$  (CN).

HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 836.1508; calculat per C<sub>40</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>OP<sub>2</sub>PtNa 836.1533.

**5.10.2 Complexació de la XantMephos (L34) amb pal·ladi i platí.****[(XantMephos)PdCl<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (C36) (n = 1, 2)**

En un Schlenk de 50 ml de capacitat, es dissol el diclorobisacetonitrilpaladi (II) (**C23**, 41.5 mg, 0.16 mmol) en diclorometà sec i desgasat (20 ml). S'addiciona el lligand XantMephos (**L34**, 109.2 mg, 0.18 mmol) i



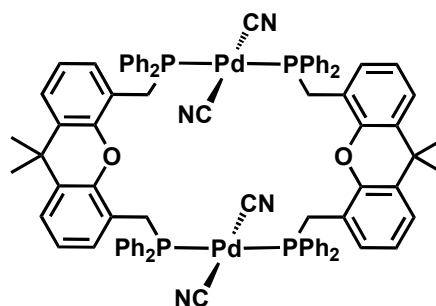
es deixa en agitació constant, sota nitrogen i a temperatura ambient durant 15 hores. La solució (de color taronja) es concentra al buit fins que comença a aparèixer un precipitat ataronjat. S'afegeix èter dietílic lentament per la completa precipitació del producte (aprox. 10 ml). El sòlid s'aïlla per filtració del dissolvent amb cànula. Es fa un rentat del sòlid amb èter (10 ml) i s'asseca el producte al buit (rendiment: 125 mg, 0.16 mmol, 99%).

$[(\text{XantMephos})\text{PdCl}_2]_n$  (**C36**).  $^1\text{H RMN}$  (250 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (s, 3H), 1.33-1.60 (varis m, 8H), 3.56 (d, 4H,  $J=13.4$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{P}$ ), 6.45 (d, 2H,  $J=7.0$  Hz, Ar), 6.85 (t, 4H,  $J=7.6$  Hz, Ar), 7.41 (varis m, 18H, Ar), 7.65 (varis m, 9H, Ar).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (162 MHz, r.t.,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.72, 21.40, 18.84.

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}-2\text{Cl}+2\text{CN}]^+$  787.1230; calculat per  $\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{ON}_2\text{P}_2\text{PdNa}$  787.1245.

### $[(\text{XantMephos})\text{Pd}(\text{CN})_2]_2$ (**C38**) i $[(\text{XantMephos})\text{Pd}(^{13}\text{CN})_2]_2$ (**C38m**)

En un Schlenk de 50 ml, es dissol el KCN (16.6 mg, 0.255 mmol) o el  $\text{K}^{13}\text{CN}$  (16.9 mg, 0.255 mmol) en metanol (20 ml) i s'hi afegeix **C36** (mescla d'isòmers, 100 mg, 0.128 mmol), que queda en suspensió. Es porta la reacció a reflux (65 °C) i es deixa en agitació constant, sota atmosfera de nitrogen, tota la nit (15 h). El producte, un sòlid blanc, s'aïlla per filtració del metanol amb cànula. Es fa un rentat del producte amb metanol (10 ml) i s'asseca al buit (rendiment: 70 mg, 0.091 mmol, 71 %).



$[(\text{XantMephos})\text{Pd}(^{13}\text{CN})_2]_2$  (**C38m**).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.08 (t, 4H,  $J=3.0$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{P}$ ), 6.47 (d, 2H,  $J=7.4$  Hz, Ar), 6.66 (t, 2H,  $J=7.7$  Hz, Ar), 7.07 (d, 2H,  $J=7.7$  Hz, Ar), 7.13-7.23 (m, 12H, Ar), 7.58-7.68 (m, 8H, Ar).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz, r.t.,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  130.6 (t,  $^2J_{\text{C-P}}=15.5$  Hz,  $^{13}\text{CN}$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (162 MHz, r.t.,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.45 (t,  $^2J_{\text{P-C}}=15.7$  Hz).

**IR (KBr)**  $[\text{cm}^{-1}]$ : 2082,  $\bar{\nu}$  ( $^{13}\text{CN}$ ).

**HRMS (ESI+)**  $m/z$ :  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  1557.2738; calculat per  $(^{13}\text{C}_2\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{OP}_2\text{Pd})_2\text{Na}$  1555.2738.

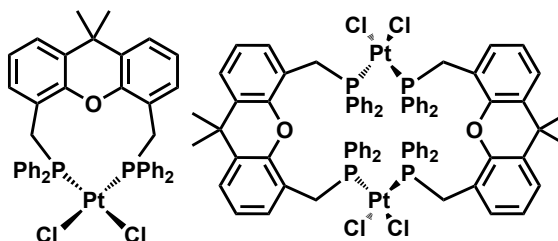
$[(\text{XantMephos})\text{Pd}(\text{CN})_2]_2$  (**C38**).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.08 (t, 4H,  $J=3.0$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{P}$ ), 6.47 (d, 2H,  $J=7.4$  Hz, Ar), 6.66 (t, 2H,  $J=7.7$  Hz, Ar), 7.07 (d, 2H,  $J=7.7$  Hz, Ar), 7.13-7.23 (m, 12H, Ar), 7.58-7.68 (m, 8H, Ar).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (162 MHz, r.t.,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.45.

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 2128,  $\bar{\nu}$  (CN).

HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  1553.2566; calculat per  $(\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{OP}_2\text{Pd})_2\text{Na}$  1553.2605.

**$[(\text{XantMephos})\text{PtCl}_2]_n$  (C37) ( $n = 1, 2$ )**

En un Schlenk de 50 ml de capacitat, es dissol el  $[\text{PtCl}_2(\text{cod})]$  (C19, 48.6 mg, 0.13 mmol) en diclorometà sec i desgasat (20 ml). S'addiciona el lligand XantMephos (L34, 91 mg, 0.15 mmol) i es deixa en agitació constant, sota nitrogen i a temperatura ambient durant 15 hores. La solució (incolor) es concentra al buit fins que comença a aparèixer el producte com un precipitat blanc. S'afegeix èter dietílic lentament per la completa precipitació del producte. El sòlid s'aïlla per filtració del dissolvent amb cànula. Es fa un rentat amb èter (10 ml) i s'asseca el sòlid al buit (rendiment: 110 mg, 0.126 mmol, 97%).

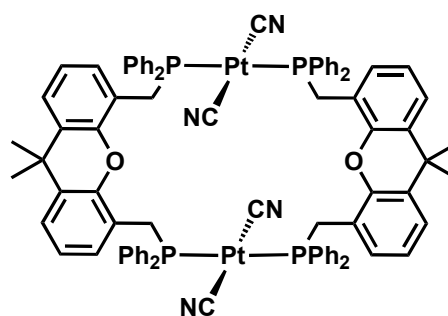


$[(\text{XantMephos})\text{PtCl}_2]_n$  (C37).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.59 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.68 (bs, 4H,  $\text{ArCH}_2\text{P}$ ), 6.43 (d, 2H,  $J = 7.0$  Hz, Ar), 6.84 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz, Ar), 6.97-7.24 (m, 9H, Ar), 7.28-7.67 (m, 13H, Ar).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (162 MHz, r.t.,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69, 3.83, amb els satèl·lits d'acoblament amb el  $^{195}\text{Pt}$  (d,  $^1J_{\text{P-Pt}} = 3698$  Hz).

HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  895.1166; calculat per  $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{OP}_2\text{PtNa}$  895.1153.

**$[(\text{XantMephos})\text{Pt}(\text{CN})_2]_2$  (C39) i  $[(\text{XantMephos})\text{Pt}(^{13}\text{CN})_2]_2$  (C39m)**

En un Schlenk de 50 ml, es dissol el KCN (14.9 mg, 0.229 mmol) o el  $\text{K}^{13}\text{CN}$  (15.1 mg, 0.229 mmol) en metanol (20 ml) i s'hi afegeix C37 (mescla d'isòmers, 100 mg, 0.118 mmol), que queda en suspensió. Es porta la reacció a reflux (65 °C) i es manté en agitació constant i sota atmosfera de nitrogen tota la nit (15 h). El producte, un sòlid blanc, s'aïlla per filtració del metanol amb cànula. Es fa un rentat amb metanol (10 ml) i s'asseca el producte al buit (rendiment: 84 mg, 0.098 mmol, 85 %).



$[(\text{XantMephos})\text{Pt}(^{13}\text{CN})_2]_2$  (C39m).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.10 (s, 4H,  $\text{ArCH}_2\text{P}$ ), 6.46 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz, Ar), 6.65 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz, Ar), 7.07 (d, 2H,  $J = 7.7$  Hz, Ar), 7.12-7.26 (m, 12H, Ar), 7.65 (dd, 8H,  $J = 12.2, 6.0$  Hz, Ar).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz, r.t.,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  124.3 (t,  $^2J_{\text{C-P}} = 12.9$  Hz,  $^{13}\text{CN}$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (162

MHz, r.t., CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.89 (t,  $^2J_{P-C}$  = 13.3 Hz), amb els satèl·lits d'acoblament amb el  $^{195}\text{Pt}$  (d,  $^1J_{P-Pt}$  = 2305 Hz).

**IR (ATR) [cm<sup>-1</sup>]:** 2079,  $\bar{\nu}$  ( $^{13}\text{CN}$ ).

**HRMS (ESI+)  $m/z$ :** [2M+Na]<sup>+</sup> 1734.3962; calculat per ( $^{13}\text{C}_2\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{OP}_2\text{Pt}$ )<sub>2</sub>Na 1734.3944.

[(XantMephos)Pt(CN)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (**C39**).  **$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz, rt, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.41 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.10 (s, 4H, ArCH<sub>2</sub>P), 6.46 (d, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, Ar), 6.65 (t, 2H,  $J$  = 7.6 Hz, Ar), 7.07 (d, 2H,  $J$  = 7.7 Hz, Ar), 7.12-7.26 (m, 12H, Ar), 7.65 (dd, 8H,  $J$  = 12.2, 6.0 Hz, Ar).  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN** (162 MHz, r.t., CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.89, amb els satèl·lits d'acoblament amb el  $^{195}\text{Pt}$  (d,  $^1J_{P-Pt}$  = 2305 Hz).

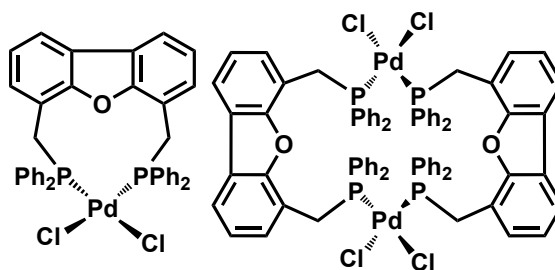
**IR (ATR) [cm<sup>-1</sup>]:** 2125,  $\bar{\nu}$  (CN).

**HRMS (ESI+)  $m/z$ :** [2M+Na]<sup>+</sup> 1729.3824; calculat per (C<sub>43</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>OP<sub>2</sub>Pt)<sub>2</sub>Na 1730.3810.

### 5.10.3 Complexació de la DBFMephos (L35) amb pal·ladi i platí

#### [(DBFMephos)PdCl<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (**C40**) ( $n = 1, 2$ )

En un Schlenk de 50 ml de capacitat, es dissol el diclorobisacetoneitrilpaladi (II) (**C23**, 40 mg, 0.154 mmol) en diclorometà sec i desgasat (20 ml). S'addiciona el lligand DBFMephos (**L35**, 102.7 mg, 0.169 mmol) i es manté en agitació constant, sota nitrogen i a temperatura ambient durant 15 hores. La

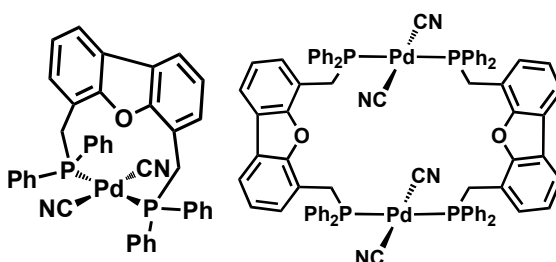


mescla de reacció (suspensió taronja) es concentra al buit fins que comença a aparèixer un precipitat taronja. S'addiciona èter dietílic lentament per assegurar la precipitació completa del producte (aprox. 10 ml). El producte, un sòlid taronja, s'aïlla per filtració del dissolvent amb cànula. El sòlid es renta amb èter (10 ml) i amb metanol (10 ml), i finalment s'asseca al buit (rendiment: 90 mg, 0.115 mmol, 74%). El producte és molt poc soluble en els dissolvents habituals.

[(DBFMephos)PdCl<sub>2</sub>] (**C40**).  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN CP-MAS** (162 MHz, r.t., sòlid):  $\delta$  17.90 (*bs*), 17.06 (*bs*).

**$[(\text{DBFMephos})\text{Pd}(\text{CN})_2]_n$  (C42) i  $[(\text{DBFMephos})\text{Pd}(^{13}\text{CN})_2]_n$  (C42m)**

En un Schlenk de 50 ml, es dissol el KCN (8.3 mg, 0.128 mmol) o el  $\text{K}^{13}\text{CN}$  (8.5 mg, 0.128 mmol) en metanol (20 ml) i s'hi afegeix **C40** (mescla d'isòmers, 50 mg, 0.064 mmol), que queda en suspensió. Es porta la reacció a reflux (65 °C) i es manté en agitació constant, sota atmosfera de nitrogen, tota la nit (15 h). El producte, un sòlid blanc, s'aïlla per filtració del metanol amb cànula. Es fa un rentat del producte amb metanol (10 ml) i s'asseca al buit (rendiment: 36 mg, 0.050 mmol, 78 %). El producte **C42** és poc soluble en els dissolvents habituals.



$[(\text{DBFMephos})\text{Pd}(^{13}\text{CN})_2]_n$  (**C42m**).  **$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.43 (s, 4H,  $\text{ArCH}_2\text{P}$ ), 6.88-7.04 (m, 4H, Ar), 7.36-8.23 (varis m, 26H, Ar).  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN** (162 MHz, r.t.,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.00 (t,  $^2J_{\text{P-C}} = 15.6$  Hz).

**IR (ATR)  $[\text{cm}^{-1}]$** : 2082,  $\bar{\nu}$  ( $^{13}\text{CN}$ ).

**HRMS (ESI+)  $m/z$** :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  747.0820; calculat per  $^{13}\text{C}_2\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OP}_2\text{PdNa}$  747.0841.

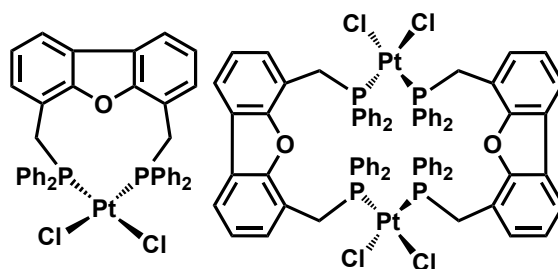
$[(\text{DPEMephos})\text{Pd}(\text{CN})_2]_n$  (**C42**).  **$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.43 (s, 4H,  $\text{ArCH}_2\text{P}$ ), 6.88-7.04 (m, 4H, Ar), 7.36-8.23 (varis m, 26H, Ar).  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN** (162 MHz, r.t.,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.00.  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN CP-MAS** (162 MHz, r.t., sòlid):  $\delta$  19.11 (bs).

**IR (ATR)  $[\text{cm}^{-1}]$** : 2128,  $\bar{\nu}$  (CN).

**HRMS (ESI+)  $m/z$** :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  745.0757; calculat per  $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OP}_2\text{PdNa}$  745.0775.

 **$[(\text{DBFMephos})\text{PtCl}_2]_n$  (C41) ( $n = 1, 2$ )**

En un Schlenk de 50 ml de capacitat, es dissol el  $[\text{PtCl}_2(\text{cod})]$  (**C19**, 48.6 mg, 0.13 mmol) en diclorometà sec i desgasat (20 ml). S'addiciona el lligand DBFMephos (**L35**, 87 mg, 0.14 mmol) i es deixa en agitació constant, sota nitrogen i a temperatura ambient durant 15 hores. La mescla de reacció (incolora) es concentra al buit fins que comença a aparèixer el producte com un precipitat blanc. S'afegeix èter dietílic lentament per la precipitació completa del producte (aprox. 10 ml). El producte s'aïlla per filtració del dissolvent amb

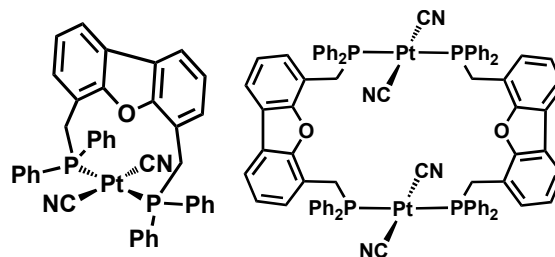


cànula. Es fa un rentat amb èter (10 ml) i s'asseca el producte al buit (rendiment: 98 mg, 0.118 mmol, 91%). El producte **C41** és molt poc soluble en els dissolvents habituals.

$[(\text{DBFMephos})\text{PtCl}_2]_n$  (**C41**).  $^1\text{H-RMN}$  (360 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.99 (d,  $J = 14$  Hz), 4.13 (d,  $J = 13.6$  Hz), 6.29–7.89 (varis m, Ar).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (146 MHz, r.t.,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32.74, 32.21, 30.93, 12.00 amb els satèl·lits d'acoblament amb el  $^{195}\text{Pt}$  (d,  $^1J_{\text{P-Pt}} = 3715$  Hz).

**$[(\text{DBFMephos})\text{Pt}(\text{CN})_2]_n$  (C43) i  $[(\text{DBFMephos})\text{Pt}(^{13}\text{CN})_2]_n$  (C43m)**

En un Schlenk de 50 ml, es dissol el KCN (11.5 mg, 0.177 mmol) o el  $\text{K}^{13}\text{CN}$  (11.7 mg, 0.177 mmol) en metanol (20 ml) i s'hi afegeix **C41** (mescla d'isòmers, 73.4 mg, 0.088 mmol), que queda en suspensió. Es porta la reacció a reflux (65 °C) i es deixa en agitació



constant i sota atmosfera de nitrogen tota la nit (15 h). El producte, un sòlid blanc, s'aïlla per filtració del metanol amb cànula. Es fa un rentat del producte en metanol (10 ml) i s'asseca al buit (rendiment: 67 mg, 0.082 mmol, 94 %). El producte **C43** és poc soluble en els dissolvents habituals.

$[(\text{DBFMephos})\text{Pt}(^{13}\text{CN})_2]_n$  (**C43m**).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.48 (d, 4H,  $^2J_{\text{H-P}} = 3.7$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{P}$ ), 6.93–7.06 (m, 4H, Ar), 7.07–7.40 (varis m, 12H, Ar), 7.47–7.90 (m, 10H, Ar). Hi ha un singlet ample no identificat a 4.92.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (162 MHz, r.t.,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.06 (t,  $^2J_{\text{P-C}} = 12.8$  Hz). Hi ha un segon triplet no identificat a 10.79 (t,  $^2J_{\text{P-C}} = 10.6$  Hz).

**IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:** 2082,  $\bar{\nu}$  ( $^{13}\text{CN}$ ).

**HRMS (ESI+)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  836.1415; calculat per  $^{13}\text{C}_2\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OP}_2\text{PtNa}$  836.1444.

$[(\text{DBFMephos})\text{Pt}(\text{CN})_2]_n$  (**C43**).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, rt,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.48 (d, 4H,  $^2J_{\text{H-P}} = 3.7$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{P}$ ), 6.93–7.06 (m, 4H, Ar), 7.07–7.40 (varis m, 12H, Ar), 7.47–7.90 (m, 10H, Ar).

**IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:** 2128,  $\bar{\nu}$  (CN).

**HRMS (ESI+)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  834.1375; calculat per  $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OP}_2\text{PtNa}$  834.1377.





Capítol 6:

---

# Bibliografia



## 6.1 Referències

- <sup>1</sup> Uenoyama, Y.; Fukuyama, T.; Nobuta, O.; Matsubara, H.; Rye, I. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1075.
- <sup>2</sup> Jang, E. J.; Lee, K. H.; Lee, J. S.; Kim, Y. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, *138*, 25.
- <sup>3</sup> Bertoux, F.; Monflier, E.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, *143*, 23.
- <sup>4</sup> Hinterding, K.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2164.
- <sup>5</sup> Balazs, A.; Benedek, C.; Szalontai, G.; Toros, S. *Steroids*, **2004**, *69*, 271.
- <sup>6</sup> Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3368.
- <sup>7</sup> Hartwig, J. *Organotransition metal chemistry : from bonding to catalysis*; University Science Books: Sausalito Calif., 2010.
- <sup>8</sup> Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5580.
- <sup>9</sup> Hayashi, M.; Takezaki, H.; Hashimoto, Y.; Takaoki, K.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7529.
- <sup>10</sup> Cipres, I.; Jenick, J.; Kalck, P. *J. Mol. Catal.*, **1990**, *58*, 387.
- <sup>11</sup> del Rio, I.; Claver, C.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 2719.
- <sup>12</sup> Balazs, A.; Benedek, C.; Toroes, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, *244*, 105.
- <sup>13</sup> El Ali, B.; Alper, H. *J. Mol. Catal.*, **1992**, *77*, 7.
- <sup>14</sup> El Ali, B.; Alper, H. *J. Mol. Catal.*, **1993**, *80*, 377.
- <sup>15</sup> Real, J.; Prat, E.; Gonzalez-Cabello, S.; Pages, M.; Polo, A. *Organometallics*, **2000**, *19*, 4715.
- <sup>16</sup> del Rio, I.; Ruiz, N.; Claver, C.; van der Veen, L. A.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2000**, *161*, 39.
- <sup>17</sup> (a) Trost, B. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259. (c) Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233.
- <sup>18</sup> (a) Cann, M. C.; Connelly, M. E. *Real-World Cases in Green Chemistry*. American Chemical Society: Washington, 2000. (b) Sheldon, R. *Green chemistry and catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 1998. (c) Anastas, P. *Green chemistry : theory and practice*; Oxford University Press: Oxford, 2000.
- <sup>19</sup> Jenner, E. L.; Lindsey, R.V. US Patent, **1959**, US 2876254.
- <sup>20</sup> Knifton, J. F. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2885.
- <sup>21</sup> Shimizu, I.; Matsumura, Y.; Tokumoto, Y.; Uchida, K. EP Patent, **1989**, EP 374850.
- <sup>22</sup> Wu, T. C. US Patent, **1993**, US 5315026.
- <sup>23</sup> Seayad, A. M.; Seayad, J.; Mills, P. L.; Chaudhari, R. V. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, *42*, 2496.
- <sup>24</sup> Benedek, C.; Toros, S.; Heil, B. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *586*, 85.
- <sup>25</sup> Girones, J.; Duran, J.; Polo, A.; Real, J. *Chem. Commun.*, **2003**, 1776.
- <sup>26</sup> Eastham, G. R.; Tooze, R. P.; Heaton, B. T.; Iggo, J. A.; Whyman, R.; Zacchini, S. *Chem. Commun.*, **2000**, 609.
- <sup>27</sup> (a) Bittler, K.; Kutepow, N. V.; Neubauer, D.; Reis, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1968**, *7*, 329. (b) Xu, Q.; Souma, Y.; Umezawa, J.; Tanaka, M.; Nakatani, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6306.
- <sup>28</sup> Fuchikami, T.; Ohishi, K.; Ojima, I. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3803.
- <sup>29</sup> Benedek, C.; Szalontai, G.; Gomory, A.; Toro, S.; Heil, B. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *579*, 147.
- <sup>30</sup> Cavinato, G. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *398*, 187.
- <sup>31</sup> Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.
- <sup>32</sup> (a) Birkholz, M.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099. (b) Dierkes, P.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519. (c) Freixa, Z.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Dalton Trans.* **2003**, 1890. (d) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1443.
- <sup>33</sup> Chenal, T.; Cipres, I.; Jenck, J.; Kalck, P.; Peres, Y. *J. Mol. Catal.*, **1993**, *78*, 351.
- <sup>34</sup> Girones, J.; Duran, J.; Polo, A.; Real, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2003**, *198*, 77.
- <sup>35</sup> Benedek, C.; Prokai, L.; Toros, S.; Heil, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2001**, *165*, 15.

- <sup>36</sup> Leeuwen, P. *Homogeneous catalysis : understanding the art*; Kluwer academic publ.: Dordrecht, 2004. p.229.
- <sup>37</sup> van der Vlugt, J. I.; Hewat, A. C.; Neto, S.; Sablong, R.; Mills, A. M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Mueller, C.; Vogt, D. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 993.
- <sup>38</sup> Wilting, J.; Mueller, C.; Hewat, A. C.; Ellis, D. D.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; Vogt, D. *Organometallics*, **2005**, *24*, 13.
- <sup>39</sup> Chaumonnot, A.; Lamy, F.; Sabo-Etienne, S.; Donnadiou, B.; Chaudret, B.; Barthelat, J. C.; Galland, J. C. *Organometallics*, **2004**, *23*, 3363.
- <sup>40</sup> Wakamatsu H.; Tatsumi S.; Sato S.; Sato, J.; Nomura, M. GB Patent, **1970**, GB1198028.
- <sup>41</sup> Hua, Z.; Vassar, V. C.; Choi, H.; Ojima, I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2004**, *101*, 5411.
- <sup>42</sup> Cobley, C. J.; Gardner, K.; Klosin, J.; Praquin, C.; Hill, C.; Whiteker, G. T.; Zanotti-Gerosa, A.; Petersen, J. L.; Abboud, K. A. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4031.
- <sup>43</sup> Hann, E. C.; Sigmund, A. E.; Fager, S. K.; Cooling, F. B.; Gavagan, J. E.; Bramucci, M. G.; Chauhan, S.; Payne, M. S.; DiCosimo, R. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 577.
- <sup>44</sup> Gavagan, J. E.; Fager, S. K.; Fallon, R. D.; Folsom, P. W.; Herkes, F. E.; Eisenberg, A.; Hann, E. C.; DiCosimo, R. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4792.
- <sup>45</sup> Azam, S.; D'Souza, A. A.; Wyatt, P. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 621.
- <sup>46</sup> (a) Hermeling, D.; Bassler, P.; Hammes, P.; Hugo, R.; Lechtken, P.; Siegel, H. EP Patent, **1995**, EP 0638580, 1995. (b) Hillhouse, J. H.; Rickelton, W. A. WO Patent, **2000**, WO 2000032613. (c) Nakayama, Y.; Hirao, K.; Yazawa, C. EP Patent, **1979** EP 0004347.
- <sup>47</sup> Simpson, P. *Compuestos organometálicos de elementos de grupos principales*, Ed. Alhambra, **1973**, 120.
- <sup>48</sup> Luetkens, M. L., Jr.; Sattelberger, A. P.; Murray, H. H.; Basil, J. D.; Fackler, J. P., Jr. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 305.
- <sup>49</sup> (a) Rothwell, I. P.; Yu, S. J. WO Patent, **1993**, WO 9321192. (b) Tishkov, A.; Massonne, K.; Mirk, D.; Henkelmann, J.; Maase, M.; Wettling, T. EP Patent, **2008**, EP 2008135594.
- <sup>50</sup> Cai, D.; Payack, J. F.; Verhoeven, T. R. US Patent, **1995**, US 5399771.
- <sup>51</sup> Polywka, M. E. C.; Moses, E.; Bayston, D. J.; Baxter, A. D.; Ashton, M. R. WO Patent, **1998**, WO 9812202.
- <sup>52</sup> Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics*, **1995**, *14*, 3081.
- <sup>53</sup> Schwartz, E. B.; Knobler, C. B.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10775.
- <sup>54</sup> Sinou, D.; Maillard, D.; Pozzi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 269-275.
- <sup>55</sup> Busacca, C. A.; Raju, R.; Grinberg, N.; Haddad, N.; James-Jones, P.; Lee, H.; Lorenz, J. C.; Saha, A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1524.
- <sup>56</sup> (a) Imamoto, T.; Kikuchi, S.; Miura, T.; Wada, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 87. (b) Wu, H.; Yu, J.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4675.
- <sup>57</sup> Orpen, A. G. *Chem. Commun.* **1985**, 1310.
- <sup>58</sup> (a) Birkholz, M.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099. (b) Freixa, Z.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Dalton Trans.* **2003**, 1890. (c) van Leeuwen, Piet W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741.
- <sup>59</sup> Kühn, O. *Phosphorus-31 NMR Spectroscopy. A Concise Introduction for the Synthetic Organic and Organometallic Chemist*; Springer: 2008.
- <sup>60</sup> (a) Akitt, J. W.; Cragg, R. H.; Greenwood, N. N. *Chem. Commun. (London)*, **1966**, 134. (b) Urriolabeitia, E. P. *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 325. (c) Magiera, D.; Omelanczuk, J.; Dziuba, K.; Pietrusiewicz, K. M.; Duddeck, H. *Organometallics* **2003**, *22*, 2464.
- <sup>61</sup> Kranenburg, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1998*, 155.
- <sup>62</sup> Johns, A. M.; Utsunomiya, M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1828.
- <sup>63</sup> Van Duren, R.; Van der Vlugt, J. I.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Vogt, D. *Dalton Trans.* **2007**, 1053.

- <sup>64</sup> Zuideveld, M. A.; Swennenhuis, B. H. G.; Boele, M. D. K.; Guari, Y.; van Strijdonck, G. P. F.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2308.
- <sup>65</sup> Grushin, V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644.
- <sup>66</sup> Petöcz, G.; Berente, Z.; Kégl, T.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1188.
- <sup>67</sup> Shi, J.; Zeng, X.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1825.
- <sup>68</sup> Qian, M.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2927.
- <sup>69</sup> Guiu, E.; Caporali, M.; Muñoz, B.; Müller, C.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Claver, C.; van Leeuwen, Piet W. N. M. *Organometallics* **2006**, *25*, 3102.
- <sup>70</sup> Eberhard, M. R.; Heslop, K. M.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Organometallics* **2005**, *24*, 335.
- <sup>71</sup> Eckl, R. W.; Priermeier, T.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 243.
- <sup>72</sup> Bessel, C. A.; Aggarwal, P.; Marschilok, A. C.; Takeuchi, K. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1031.
- <sup>73</sup> Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043.
- <sup>74</sup> van, d. V.; Boele, M. D. K.; Bregman, F. R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, Piet W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Schenk, H.; Bo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11616.
- <sup>75</sup> Freixa, Z.; Beentjes, M. S.; Batema, G. D.; Dieleman, C. B.; van Strijdonck, G. P. F.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; Fraanje, J.; Goubitz, K.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1284-1287.
- <sup>76</sup> (a) Casey, C. P.; Whiteker, G. T.; Melville, M. G.; Petrovich, L. M.; Gavney, J. A., Jr.; Powell, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5535. (b) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081. (c) Mueller, C.; Freixa, Z.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Vogt, D.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **2008**, *27*, 834. (d) Burello, E.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1969. (e) Fey, N.; Harvey, J. N.; Lloyd-Jones, G.; Murray, P.; Orpen, A. G.; Osborne, R.; Purdie, M. *Organometallics* **2008**, *27*, 1372.
- <sup>77</sup> Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- <sup>78</sup> (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. (b) Paquette, L. *Organic reactions. vol. 50*; Wiley: New York ;Chichester, 1997.
- <sup>79</sup> Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471.
- <sup>80</sup> (a) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46. (b) Tykwinski, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1566.
- <sup>81</sup> Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- <sup>82</sup> Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.
- <sup>83</sup> Meijere, A. *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*; 2<sup>o</sup> ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- <sup>84</sup> (a) Qian, M.; Negishi, E. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 2927. (b) Milne, J. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028. (c) Shi, J.; Zeng, X.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1825.
- <sup>85</sup> Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905.
- <sup>86</sup> Bew, S. P.; Brimage, R. A.; Hughes, D. L.; Legentil, L.; Sharma, S. V.; Wilson, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2655.
- <sup>87</sup> Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**. (b)
- <sup>88</sup> (a) Liu, Q.; Lan, Y.; Liu, J.; Li, G.; Wu, Y.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10201. (b) Casares, J. A.; Espinet, P.; Fuentes, B.; Salas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508. (c) Santos, L. S.; Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5809.
- <sup>89</sup> Real, J.; Prat, E.; Gonzalez-Cabello, S.; Pages, M.; Polo, A. *Organometallics*, **2000**, *19*, 4715.
- <sup>90</sup> Reddy, J. V. K.; Boparai, K. S. *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 324.
- <sup>91</sup> Sparks, S. M.; Chow, C. P.; Zhu, L.; Shea, K. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3025.
- <sup>92</sup> (a) Birkholz, M.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099. (b) Dierkes, P.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519. (c) Freixa, Z.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Dalton Trans.* **2003**, 1890. (d) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081. (e) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1443.

- <sup>93</sup> Casey, C. P.; Whiteker, G. T.; Melville, M. G.; Petrovich, L. M.; Gavney, J. A., Jr.; Powell, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5535.
- <sup>94</sup> van der Veen, L. A.; Keeven, P. K.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2105.
- <sup>95</sup> Tsuji, T. PCT Patent, **2003**, WO2003/080632.
- <sup>96</sup> Clayden, J.; Lund, A.; Vallverdu, L.; Helliwell, M. *Nature* **2004**, *431*, 966.
- # Les reaccions d'aminació catalítica, d'addició conjugada i d'acoblament C–C de tipus Stille i Negishi han estat realitzades a la Universitat de Nottingham sota la direcció del Prof. Simon Woodward.
- <sup>97</sup> Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599.
- <sup>98</sup> Singer, R.; Buchwald, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1095.
- <sup>99</sup> Wolfe, J.; Ahman, J.; Sadighi, J. P.; Singer, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367.
- <sup>100</sup> Watanabe, T.; Ueda, S.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Chem. Commun.* **2007**, 4516.
- <sup>101</sup> (a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1264. (b) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.
- <sup>102</sup> Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393.
- <sup>103</sup> (a) Alexakis, A.; Albrow, V.; Biswas, K.; d'Augustin, M.; Prieto, O.; Woodward, S. *Chem. Commun.* **2005**, 2843. (b) López, F.; Harutyunyan, S. R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752.
- <sup>104</sup> López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179.
- <sup>105</sup> (a) Maciá Ruiz, B.; Geurts, K.; Fernández-Ibáñez, M. Á.; ter Horst, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5123. (b) López, F.; Harutyunyan, S. R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752.
- <sup>106</sup> (a) Biswas, K.; Woodward, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1702. (b) Crampton, R. H.; Hajjaji, S. E.; Fox, M. E.; Woodward, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2497.
- <sup>107</sup> Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.
- <sup>108</sup> Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686-6687.
- <sup>109</sup> Gammon, J. J.; O'Brien, P.; Kelly, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5022.
- <sup>110</sup> Cai, D.; Payack, J. F.; Bender, D. R.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Org. Synth.* **2004**, *10*, 112; **1999**, *76*, 6.
- <sup>111</sup> Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- <sup>112</sup> (a) Tani, K.; Yamagata, T.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Takaya, H.; Miyashita, A.; Noyori, R.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208. (b) Ohkuma, T.; Sandoval, C. A.; Srinivasan, R.; Lin, Q.; Wei, Y.; Muniz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288. (c) Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174. (d) Xu, Y.; Clarkson, G. C.; Docherty, G.; North, C. L.; Woodward, G.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8079.
- <sup>113</sup> Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801.
- <sup>114</sup> Gladiali, S.; Taras, R.; Ceder, R. M.; Rocamora, M.; Muller, G.; Solans, X.; Font-Bardia, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1477.
- <sup>115</sup> (a) Onodera, G.; Matsumoto, H.; Milton, M. D.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4029. (b) Sinou, D.; Maillard, D.; Pozzi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 269. (c) Wu, H.; Yu, J.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4675.
- <sup>116</sup> Leglaye, P.; Donnadiou, B.; Brunet, J.; Chauvin, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9179.
- <sup>117</sup> Cai, D.; Payack, J. F.; Bender, D. R.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7180.
- <sup>118</sup> Rohlík, Z.; Holzhauser, P.; Kotek, J.; Rudovský, J.; Němec, I.; Hermann, P.; Lukeš, I. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2409.
- <sup>119</sup> Haynes, A.; Maitlis, P. M.; Morris, G. E.; Sunley, G. J.; Adams, H.; Badger, P. W.; Bowers, C. M.; Cook, D. B.; Elliott, P. I. P.; Ghaffar, T.; Green, H.; Griffin, T. R.; Payne, M.; Pearson, J. M.; Taylor, M. J.; Vickers, P. W.; Watt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2847.

- <sup>120</sup> (a) Cohen, Y.; Avram, L.; Frish, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520. (b) Valentini, M.; Pregosin, P. S.; Rügger, H. *Organometallics* **2000**, *19*, 2551. (c) Cohen Y.; Avram, L.; Tamar, E.S.; Frish, L. *Diffusion NMR in Supramolecular Chemistry in: Analytical methods in supramolecular chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
- <sup>121</sup> Guerrero, M.; Pons, J.; Branchadell, V.; Parella, T.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Ros, J. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11084.
- <sup>122</sup> Budzelaar, P. H. M.; *gNMR v.5.0.6 IvorySoft*, Cherwell Scientific, **2004**.
- <sup>123</sup> Cotton, F.; Wilkinson, G.; Murillo, C.; Bochmann, M. *Advanced Inorganic Chemistry*; 6<sup>o</sup> ed.; Wiley: New York, 1999.
- <sup>124</sup> (a) Bubel, R. J.; Douglass, W.; White, D. P. *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 239. (b) Fey, N.; Howell, J. A. S.; Lovatt, J. D.; Yates, P. C.; Cunningham, D.; McArdle, P.; Gottlieb, H. E.; Coles, S. J. *Dalton Trans.* **2006**, 5464. (c) Todebush, P. M.; Liang, G.; Bowen, J. P. *Chirality* **2002**, *14*, 220.
- <sup>125</sup> Paiva, A.; Kistemaker, P.; Weeding, T. *Int. J. Mass spectrom.* **2002**, *221*, 107.
- <sup>126</sup> Hao, M.; Haq, O.; Muegge, I. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 2242.
- <sup>127</sup> Ozama, F.; *Synthesis of Organometallic Compounds* (Eds.: Sanshiro Komiya), Wiley, **1997**, cap. 12, p. 285.
- <sup>128</sup> Lee, K.; Paik, W.K.; *Bull. Korean. Chem. Soc.* **1995**, Vol. 16, No. 3, 211
- <sup>129</sup> Baker, M. V.; Brown, D. H.; Simpson, P. V.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Williams, C. C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5845.
- <sup>130</sup> Jerschow, A.; Muller, N. *J. Magn. Reson.* **1997**, *125*, 372.
- <sup>131</sup> Boyd, D. B.; Lipkowitz, K. B. *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 269.
- <sup>132</sup> Cox, P. J. *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 275.
- <sup>133</sup> Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551.
- <sup>134</sup> Norrby, P. O.; Aakermark, B.; Haeffner, F.; Hansson, S.; Blomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4859.
- <sup>135</sup> Nagamani, S. A.; Norikane, Y.; Tamaoki, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9304.
- <sup>136</sup> Rewcastle, G. W.; Atwell, G. J.; Palmer, B. D.; Boyd, P. D. W.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 491.
- <sup>137</sup> Clayden, J. *Organic chemistry*; Oxford University Press: Oxford ;;New York, 2001, p.140.
- <sup>138</sup> Frantz, D. E.; Weaver, D. G.; Carey, J. P.; Kress, M. H.; Dolling, U. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4717.
- <sup>139</sup> Meadows, R. E.; Woodward, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1218.
- <sup>140</sup> C. A. Jaska, A. J. Lough, I. Manners, *Inorg. Chem.* 2004, **43**, 1090
- <sup>141</sup> Lebel, H.; Morin, S.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2347.





