



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

# **Estudio Mecanístico de reacciones de aminación y de hidroaminación**

**Pablo Gómez-Orellana Segúin**

*Tesis doctoral en Química*

**Directores:**

Gregori Ujaque Pérez

Agustí Lledós Falcó

Departament de Química

Facultat de Ciències

**2019**





Universitat Autònoma de Barcelona

# **Estudio Mecanístico de reacciones de aminación y de hidroaminación**

Memoria presentada para optar al Grado de Doctor por  
Pablo Gómez-Orellana Segúin

Pablo Gómez-Orellana Segúin

Visto bueno,

Gregori Ujaque

Agustí Lledós

Bellaterra, 04 de abril de 2019



## ***Agradecimientos Oficiales***

Me gustaría agradecer al ministerio de Economía y Competitividad de España (proyecto CTQ2014-54071-P) por el contrato doctoral FPI que ha hecho posible el desarrollo de la presente tesis y por la financiación de mi estancia durante 4 meses en el Trinity College de Dublín en el grupo del Dr. Max García-Melchor (“*Computational Catalysis & Energy Materials group*”).



*Dedicado a mi familia, mis abuelos, mis padres,  
mi hermana, a Irene y en especial a Carmen*





# ÍNDICE

<b>1. Introducción</b> .....	1
1.1. Química organometálica.....	3
1.2. Catálisis.....	4
1.3. Reacciones de Hidroaminación.....	9
1.3.1 Mecanismo de hidroaminación intramolecular con metales de transición de la primera serie.....	11
1.3.1.1 Activación de la olefina.....	12
1.3.1.2 Activación de la amina.....	13
1.4. Reacciones de acoplamiento C-N.....	17
1.4.1 Amoníaco como reactivo.....	19
1.4.2 Mecanismo de reacción.....	20
1.4.2.1 Ligandos monodentados.....	21
1.4.2.2 Ligandos bidentados.....	22
1.5. Referencias.....	25
<b>2. Métodos computacionales</b> .....	33
2.1. Química computacional.....	35
2.2. Métodos Teóricos.....	37
2.2.1 Teoría del funcional de densidad.....	39
2.2.2 Modelo del disolvente.....	45
2.2.3 Cálculo de la energía de Gibbs.....	48
2.2.4 Estudio Conformacional.....	51
2.2.5 Estado de espín.....	52
2.3. Referencias.....	56
<b>3. Objetivos</b> .....	63
<b>4. Reacción de hidroaminación con cobalto (II)</b> .....	67
4.1. Introducción.....	69
4.2. Métodos computacionales.....	72
4.3. Discusión de resultados.....	73
4.3.1 Activación de la amina.....	74
4.3.2 Activación de la olefina.....	102

4.3.3 Mecanismo de reacción propuesto.....	106
4.3.4 Estados de espín.....	112
4.3.5 Análisis del paso determinante de la reacción.....	116
4.3.6 Efecto Thorpe-Ingold.....	119
4.4. Conclusiones.....	123
4.5. Referencias.....	124
<b>5. Aminación de Hartwig-Buchwald con amoníaco como N-nucleófilo y Pd-Josiphos como catalizador...</b>	<b>127</b>
5.1. Introducción.....	129
5.2. Métodos computacionales.....	132
5.3. Discusión de resultados.....	133
5.3.1 Esquema global.....	133
5.3.2 Adición oxidante.....	135
5.3.3 Sustitución de ligando.....	137
5.3.4 Eliminación reductora.....	157
5.3.5 Mecanismo de reacción propuesto.....	159
5.4. Conclusiones.....	165
5.5. Referencias.....	166
<b>6. Conclusiones Generales.....</b>	<b>169</b>





---

# CAPÍTULO 1

## Introducción

---



## 1.1 Química Organometálica

La química organometálica es la rama de la química encargada del estudio, la síntesis y la reactividad de los compuestos organometálicos, que son aquellos compuestos químicos formados por un átomo central metálico rodeado por uno o varios compuestos orgánicos, denominados ligandos. Los compuestos organometálicos son definidos por Elschenbroich y Salzer en su libro<sup>1</sup>, como: “*Materiales que poseen enlaces directos, más o menos polares, entre metales y átomos de carbono ( $M^{\delta+}-C^{\delta-}$ )*”. La organometálica es un área de la química que se encuentra en la frontera entre la química inorgánica y la química orgánica, debido a que combina el estudio de compuestos orgánicos con el estudio de los metales y de los efectos que se producen al unir ambos tipos de especies químicas en un mismo compuesto.<sup>2-4</sup>

El enlace químico que se establece entre el metal y las especies orgánicas tiene unas propiedades particulares que modifican enormemente la reactividad de las moléculas orgánicas y promueven transformaciones que no sucederían sin el metal. Por lo general, el átomo central metálico es un metal de transición. Este tipo de elemento químico tiene la ventaja, en comparación con otros tipos de metales, de la presencia de electrones en los orbitales d de su capa de valencia y de su gran capacidad para cambiar de estado de oxidación.

Existen distintos factores que explican este especial comportamiento de los compuestos organometálicos, como son la naturaleza, el estado de espín y la carga relativa del metal, los efectos estéricos y electrónicos de los ligandos, y la carga relativa de los mismos. Todo esto provoca que cada complejo tenga una geometría determinada y, por tanto, una reactividad y propiedades características en la reacción química a estudiar.

El descubrimiento de técnicas como la difracción de rayos X y la espectroscopía de IR y RMN, que permiten la determinación de las propiedades estructurales de los compuestos con metales de transición, posibilitó el estudio de la estructura de los complejos organometálicos, favoreciendo el gran desarrollo de este campo.<sup>5</sup> Este desarrollo es debido a que estos compuestos ofrecen comportamientos inesperados, nuevas



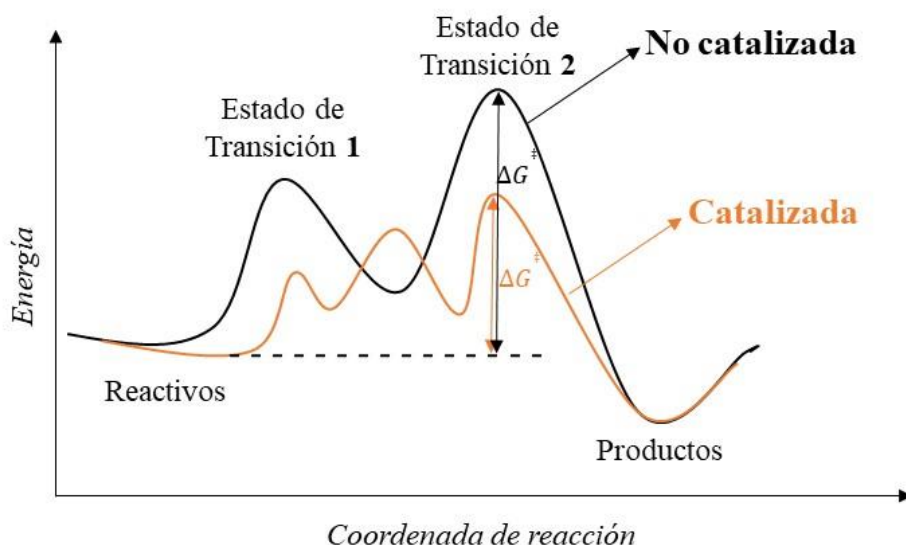
estructuras y reacciones, lo que ha llevado consigo el descubrimiento de nuevas aplicaciones interesantes en síntesis orgánica,<sup>6</sup> en ciencia de los materiales,<sup>7</sup> y en química médica,<sup>8</sup> siendo el uso más importante en todas ellas como catalizadores.

Dentro de la química organometálica, una de las herramientas que resultan realmente importantes, para su entendimiento y desarrollo, es el uso de la química computacional.<sup>9-12</sup> La química computacional juega un papel muy importante a la hora de entender y predecir el comportamiento de los compuestos organometálicos. El uso de herramientas de computación posibilita poder conocer como son los enlaces entre los distintos átomos, predecir estructuras y caracterizar estados de transición, todo lo cual permite proponer mecanismos de reacción y/o estimar propiedades espectroscópicas de los distintos compuestos organometálicos. La química computacional se ha empezado a usar de forma habitual en el campo de la organometálica en las últimas décadas gracias a los grandes avances que se han producido en el mundo de la computación, pero como todo campo que está empezando a desarrollarse aún le queda camino para seguir creciendo.<sup>13</sup> La mejora es continúa, con la aparición de nuevos supercomputadores, así como nuevos paquetes de programas que generan un aumento del número de usuarios, favoreciendo su desarrollo.

## 1.2 Catálisis

La IUPAC define un catalizador como: “*Una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción sin modificar el valor estándar de la energía de Gibbs de la reacción*”. A finales de siglo XIX, Ostwald<sup>14</sup> definió por primera vez lo que era un catalizador: “*Una sustancia química que acelera una reacción química sin que afecte la posición del equilibrio*”. De ambas definiciones se puede concluir que un catalizador no ejerce ningún tipo de influencia sobre el equilibrio termodinámico entre los reactivos y los productos, pero sí tiene influencia sobre la constante de velocidad de reacción. La presencia de un catalizador provoca que la energía necesaria para llevar a cabo dicha reacción

disminuya, favoreciendo que la reacción tenga lugar en unas condiciones más suaves y por lo tanto, de una forma más eficiente.<sup>15-20</sup>

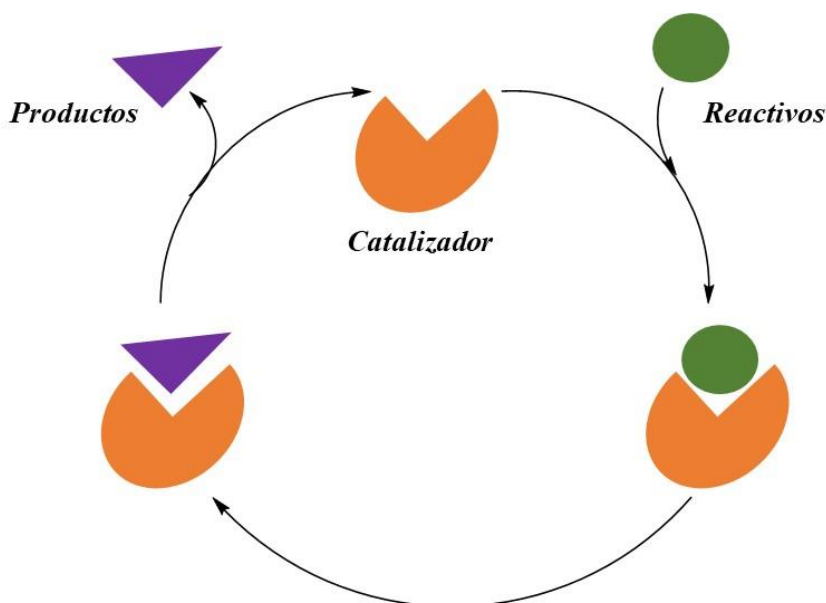


**Figura 1.1:** Perfil de un diagrama de energía modelo para una reacción en ausencia de catalizador (negro) y en presencia de catalizador (naranja).

En una reacción los reactivos sufren la ruptura y/o formación de nuevos enlaces formando distintos intermedios, conectados entre sí por diferentes estados de transición, hasta formar el producto final. El uso de un catalizador no implica que la reacción tenga que seguir el mismo camino de reacción que la no catalizada. Así, en algunos casos, al interactuar el catalizador con los reactivos el camino de la reacción puede cambiar completamente pero, todos ellos transcurren por estados de transición más bajos que los que tendría que atravesar la reacción sin el catalizador (Figura 1.1). Esto suele ser lo habitual también cuando los catalizadores son compuestos organometálicos.

Las reacciones catalíticas se suele describir mediante ciclos, porque son reacciones en las que, normalmente, el punto de inicio de la reacción también es punto final de la misma (Figura 1.2). Esto se debe a la capacidad regeneradora de los catalizadores para volver a su estado inicial una vez que se han formado los productos, lo que permite que la

cantidad que se añade a la reacción sea en cantidades subestequiométricas. El paso inicial del ciclo se corresponde con la interacción entre el catalizador y el reactivo y el paso final es la liberación del producto final junto con la regeneración del catalizador.



**Figura 1.2:** Representación esquemática de un ciclo catalítico general.

En la práctica, la regeneración del catalizador no siempre sucede todo lo bien que cabría esperar. Esto se debe a la aparición de reacciones secundarias que generan especies inactivas o que provocan la desactivación del catalizador. Por este motivo es necesaria la utilización de distintas magnitudes que permitan diseñar mejores catalizadores desde el punto de la vista de su actividad y eficacia.<sup>21</sup>

Las magnitudes que permiten describir la actividad catalítica de las reacciones es la constante de velocidad  $k$ . Existen distintos métodos para calcular este parámetro, siendo el más sencillo la utilización de la ecuación de Arrhenius:

$$k = Ae^{-Ea/RT} \quad [1.1]$$

donde, A es el factor preexponencial, denominado factor de frecuencia,  $E_a$  es la energía de activación, R es la constante universal de los gases y T es la temperatura absoluta. Con esta ecuación, Arrhenius introduce un nuevo concepto, que es la energía de activación. Se trata de un parámetro empírico, muy importante en catálisis, ya que indica la barrera energética a superar durante la reacción. La siguiente expresión, ecuación 1.2, permite determinar el valor experimentalmente:

$$E_a = RT^2 \frac{d(\ln k)}{dT} \quad [1.2]$$

También existe otro método para calcular la constante de velocidad, la teoría del estado de transición (TST, por sus siglas en inglés, *Transition State Theory*).<sup>22</sup> Esta teoría introduce un nuevo concepto, la energía de Gibbs de activación, que mide la diferencia de energía de Gibbs que hay entre los reactivos y los estados de transición. El gran hándicap de este método es que es necesario conocer por completo el mecanismo de la reacción. Esta teoría fue desarrollada de forma simultánea por Eyring<sup>23</sup> y por Evans y Polanyi en 1935.<sup>24,25</sup> La ecuación de Eyring (ecuación 1.3) nos permite relacionar la constante de velocidad experimental con la barrera de energía de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ).

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad [1.3]$$

donde,  $k_B$  es la constante de Boltzmann, h es la constante de Planck, R es la constante universal de los gases y T la temperatura absoluta.

Otro de los aspectos a controlar en los ciclos catalíticos es la eficacia. Los magnitudes más utilizados para ello son el TON y TOF.<sup>21,26</sup> El TON (por sus siglas en inglés, *Turn-Over-Number*) mide el número de vueltas que da el catalizador y se define como el número total de moles de sustrato que un mol de catalizador puede convertir en producto final. Este parámetro permite conocer cuál es la robustez del catalizador, ya que indica el número de veces que es capaz de realizar el ciclo antes de inactivarse. Por el contrario, el TOF (por sus siglas en inglés, *Turn-Over-Frecuency*) mide la frecuencia de vueltas por unidad de tiempo y permite cuantificar la actividad de un catalizador.<sup>27-29</sup>

Debido a la dificultad para medir la eficacia de un ciclo catalítico, Kozuch<sup>30-32</sup> introdujo un nuevo concepto, el intervalo energético ( $\delta E$ , en inglés *Energetic Span*), el cual definió como: “*la diferencia de energía entre la cima y el valle del ciclo catalítico*”; es decir, el intervalo energético está determinado por el estado de transición y el intermedio que maximicen dicha diferencia energética. La formulación de este modelo está basada en la teoría del estado de transición<sup>23</sup> comentada anteriormente.

Los procesos catalíticos se pueden clasificar en dos grandes grupos,<sup>33-35</sup> en función de si el proceso catalítico tienen lugar en fase homogénea o en fase heterogénea. La diferencia entre ambos grupos va a depender de si el catalizador y los substratos se encuentran en la misma fase (catálisis homogénea) o no (catálisis heterogénea). En el caso de los catalizadores homogéneos, pueden ser ácidos y bases simples, moléculas orgánicas o complejos organometálicos. En este trabajo se analizarán reacciones químicas catalizadas por complejos organometálicos en fase homogénea.

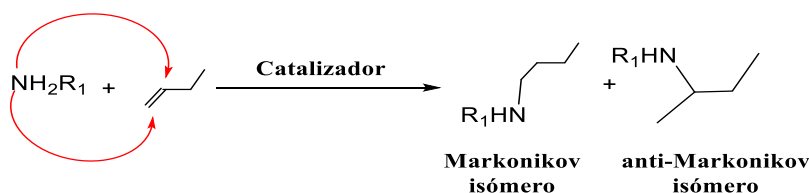
Además de los dos grupos expuestos anteriormente, se describe un tercer grupo, que comprende los procesos metabólicos en los seres vivos que se son catalizados por catalizadores biológicos, entre los que se encuentran las enzimas, las hormonas y las vitaminas.

Como conclusión puede decirse que un estudio de mecanismo de una reacción consiste en encontrar el camino más viable para conectar los reactivos con productos a través del análisis de los aspectos termodinámicos y cinéticos de la reacción. En nuestro caso, los estudios mecanísticos se realizan mediante cálculos computacionales para analizar reacciones intramoleculares de hidroaminación con complejos de cobalto y reacciones de acoplamiento C-N con complejos de paladio. En ambos casos los procesos catalíticos a estudiar son en fase homogénea.

### 1.3 Reacciones de hidroaminación

Las reacciones de hidroaminación consisten en la adición directa de un átomo de nitrógeno de un N-nucleófilo a un enlace carbono-carbono insaturado, para la formación de un enlace carbono-nitrógeno. Estas reacciones constituyen una de las alternativas más eficientes y simples para la formación de enlaces carbono-nitrógeno. La importancia de la reacción de hidroaminación se debe al gran número de compuestos, como productos naturales, fármacos, disolventes, fertilizantes, etc., en los que está presente este tipo de enlace en sus estructuras.<sup>36-38</sup>

La reacción de hidroaminación se puede llevar a cabo mediante la reacción de aminas primarias o secundarias con compuestos de carbono-carbono insaturados, como alquenos, alquinos, dienos o alenos. Los alquenos son los reactivos más característicos, debido a su interés a nivel sintético. La reacción puede ser de dos tipos, intermolecular o intramolecular.<sup>39-41</sup> En las reacciones intermoleculares se produce la síntesis de un compuesto nuevo debido a la unión de dos moléculas, una de las cuales es una amina, primaria o secundaria, con un doble enlace (Figura 1.3). En este tipo de reacciones es muy importante la regioselectividad. Esto se debe a que la adición puede darse sobre los dos carbonos distintos que forman la insaturación, provocando la generación de dos regioisómeros.



**Figura 1.3** Esquema general de una reacción de hidroaminación intermolecular.

Siguiendo la nomenclatura derivada de la regla Markovnikov para la adición de reactivos tipo HX a alquenos y alquinos, si la adición tiene lugar sobre el átomo más sustituido, al producto se le conoce como isómero Markovnikov. Si por el contrario, la adición tiene lugar sobre el menos sustituido, el isómero formado se denomina anti-Markovnikov. En general, el isómero más favorecido, en presencia de bases o ácidos de Lewis, es el isómero Markovnikov, ya que dichas especies estabilizan el

carbocatión que se genera a lo largo de la reacción. Por lo tanto, uno de los grandes retos en estas reacciones es el desarrollo de catalizadores homogéneos que favorezcan la hidroaminación anti-Markovnikov de los alquenos.<sup>37</sup>

Las hidroaminaciones intramoleculares dan lugar a la formación de un ciclo, debido a que la reacción tiene lugar entre átomos de una misma molécula (Figura 1.4). En este tipo de reacciones de hidroaminación el ataque nucleófilo de la amina siempre tienen lugar sobre el átomo de carbono  $sp^2$  que se encuentre más cercano al nitrógeno, lo que nos conduce siempre a la formación del compuesto Markovnikov.



**Figura 1.4** Esquema general de una reacción de hidroaminación intramolecular.

Las reacciones de hidroaminación son reacciones accesibles desde un punto de vista termodinámico, pero desde un punto de vista cinético necesitan superar barreras de energía altas, provocadas por la repulsión electrónica que hay entre el par de electrones no enlazantes del nitrógeno y el orbital  $\pi$  rico en electrones del doble enlace. Este es el motivo principal por el que es necesario el desarrollo de catalizadores que faciliten que este tipo de reacciones tengan lugar.<sup>42-46</sup> La finalidad de los catalizadores no solo es llevar a cabo la reacción, sino que debe conducir a la formación en “exclusiva” del producto que queremos sintetizar. Así, hoy en día es un reto la búsqueda de catalizadores que controlen la quimio- y la regio-selectividad de la reacción, a la vez que favorezcan la activación de los reactivos.

Los objetivos que deben conseguirse con el desarrollo de los catalizadores para las reacciones de hidroaminación son: (i) la síntesis de productos alifáticos mediante adiciones anti-Markonikov, ya que son estos productos los que tienen un interés más importante desde un punto de vista industrial; (ii) permitir el uso de aminas con fuerte carácter básico, cosa que a día de hoy no es siempre factible, porque cuanto mayor es el carácter básico de la amina, más factible es el envenenamiento del

catalizador por la coordinación de la amina y (iii) evitar las reacciones de  $\beta$ -eliminación cuando el metal usado en el catalizador es un metal de transición. Esta reacción conduce a la aminación oxidante y, por lo tanto, a la aparición de productos secundarios en la reacción.<sup>41</sup>

Este trabajo se ha centrado en el estudio de reacciones de hidroaminación intramolecular con Cobalto. A continuación se presentarán los distintos mecanismo de reacción que se han descrito en la literatura con metales de la primera serie de transición como el cobalto.

### **1.3.1 Mecanismos de hidroaminación intramolecular con metales de transición de la primera serie.**

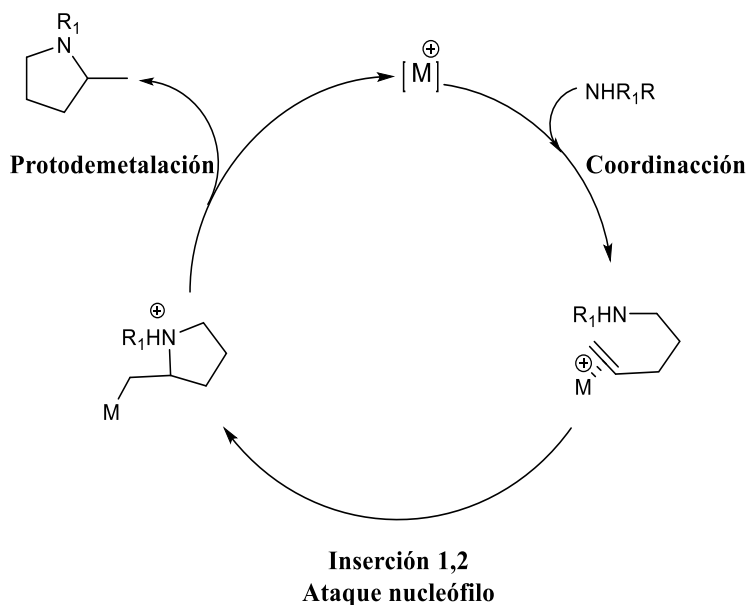
En un inicio se emplearon catalizadores basados en metales de transición de la segunda y tercera series para las reacciones de hidroaminación intramolecular. Cabe destacar los logros conseguidos con Au,<sup>47-49</sup> Rh,<sup>50,51</sup> Ir,<sup>52,53</sup> Pd,<sup>54-56</sup> Pt,<sup>57</sup> Ni<sup>58</sup> y Zr,<sup>59-62</sup> se han usado también metales alcalinotérreos como el Mg<sup>63</sup> y lantánidos.<sup>64-68</sup> En los últimos años se han empezado a estudiar catalizadores en los que el átomo central del complejo es un metal de transición de la primera serie. Este cambio se debe al gran interés por desarrollar reacciones catalíticas más sostenibles, lo que ha provocado un gran estímulo en la búsqueda de catalizadores con metales más abundantes y menos tóxicos, como son los metales de transición de la primera serie.<sup>69,41</sup> Entre estos, con los que se han estudiado, en esta reacción son Sc,<sup>70,71</sup> Ti,<sup>72-74</sup> Co,<sup>75,76</sup> Fe,<sup>77-81</sup> Cu,<sup>82--84</sup> Zn.<sup>85-88</sup>

La reacción de hidroaminación intramolecular con metales de transición puede tener lugar a través de diferentes mecanismos de reacción. Que el mecanismo de reacción tenga la selectividad y eficacia buscada dependerá de los reactivos y de las características del catalizador. A continuación se presentarán los distintos mecanismos de reacción descritos.



### 1.3.1.1 Activación de la olefina

En este mecanismo la reacción comienza con la coordinación  $\pi$  de la olefina al centro metálico (Figura 1.5). La coordinación de la insaturación C-C provoca su activación, convirtiéndola en susceptible al ataque nucleófilo del par de electrones no enlazantes del nitrógeno de la amina. Seguidamente la inserción 1,2 sobre el doble enlace conduce, en el caso de la hidroaminación intramolecular, a la formación de la especie ciclada. Por último, tiene lugar la protodemetalación del sistema, que se produce mediante una transferencia de protón entre la amina y el carbono terminal del doble enlace.



**Figura 1.5:** Ciclo catalítico vía activación de la olefina. Se muestra para una reacción intramolecular.

Este mecanismo fue propuesto por primera vez en reacciones de hidroaminación intramolecular con metales de la primera serie con Zn (II), por Mandal y colaboradores<sup>87</sup> en 2012. En este estudio, realizado con la combinación de técnicas experimentales y con la ayuda de la química computacional (DFT), se observó que si la activación del catalizador tiene lugar de forma previa e independiente a la interacción

del sustrato, formando un catalizador catiónico, se favorece la activación de la olefina. En este estudio identificaron que el paso determinante de la reacción es el paso de formación del heterociclo.<sup>87</sup>

Con metales de la primera línea de transición, también se ha observado este mecanismo con compuesto de cobalto (III) en reacciones intramoleculares de hidroaminación. En este caso Shigehisa y colaboradores,<sup>75</sup> mediante estudios cinéticos demuestran que la olefina es la parte de la molécula activada por el centro metálico. La peculiaridad de este estudio es la presencia de un grupo protector unido a la amina en todos los casos.

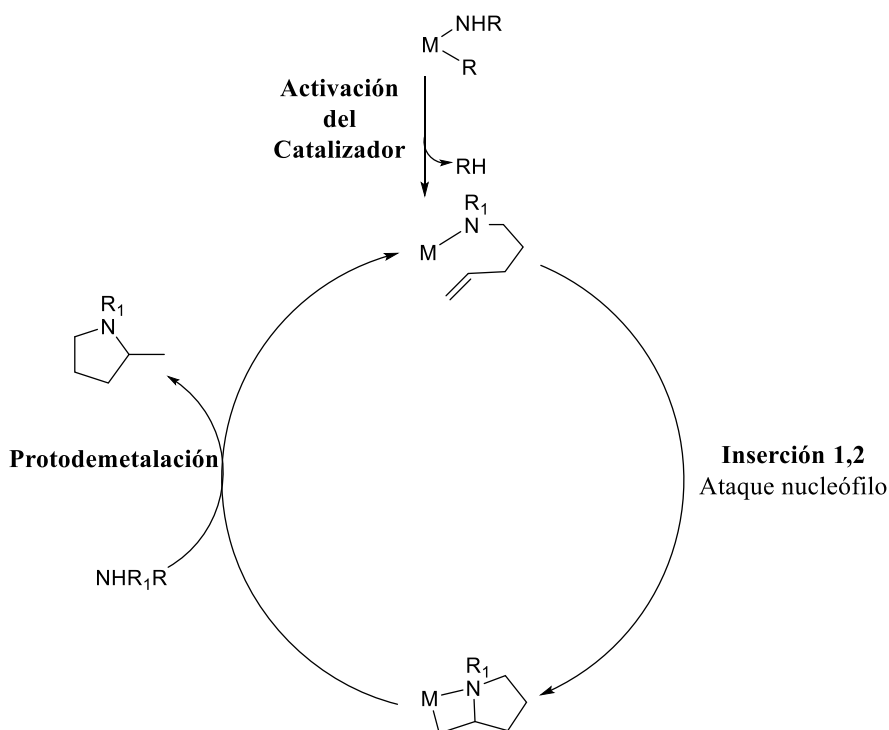
### 1.3.1.2 Activación de la amina

Con metales de transición de la primera línea los mecanismos de reacción para la hidroaminación intramolecular a través de la activación de la amina descritos en la bibliografía son de dos tipos: mecanismo  $\sigma$ -insertivo o mediante cicloadición 2+2.

El mecanismo de  $\sigma$ -inserción por etapas comienza con la interacción de la amina con el centro metálico (Figura 1.6). Antes de que dé comienzo el ciclo catalítico tiene lugar la activación del catalizador. Dicha activación consiste en la transferencia de un protón desde la amina del aminoalqueno a un sustituyente  $R^-$ , también unido al centro metálico, que genera su descoordinación en forma de  $RH$ , seguido de la interacción de la olefina ocupando el puesto vacante.

Una vez que se ha producido la activación del catalizador “in situ” y la coordinación de la amina, tiene lugar el primer paso del ciclo catalítico, que es la inserción 1,2 provocada por el ataque nucleófilo del par libre de electrones de la amina sobre el carbono  $sp^2$ , dando lugar a la ciclación (reacciones de hidroaminación intramolecular). Una vez que se ha formado el metalacilo tiene lugar la protodemetalación. En este paso de la reacción interviene una segunda molécula de reactivo, interaccionando con el centro metálico, y es seguido por la transferencia

de uno de los protones de la amina al carbono terminal de la insaturación, formando el producto de la reacción y comenzando un nuevo ciclo.



**Figura 1.6:** Ciclo catalítico vía activación de la amina, mediante un mecanismo de  $\sigma$ -inserción por etapas

Este mecanismo fue descrito por Marks y colaboradores<sup>65,66</sup> con lantánidos.<sup>68</sup> También se presenta en los metales de transición de la izquierda de la primera serie como titanio y escandio.<sup>70</sup> En ambos casos se produce en aquella configuración que es isoelectrónica con respecto a los lantánidos, provocando que tenga un mismo comportamiento desde el punto de vista mecanístico. Esta configuración se observa en los complejos con titanio con un estado de oxidación del metal de +2 y de +3 en el escandio. En ambos casos el catalizador se encuentra en forma catiónica.

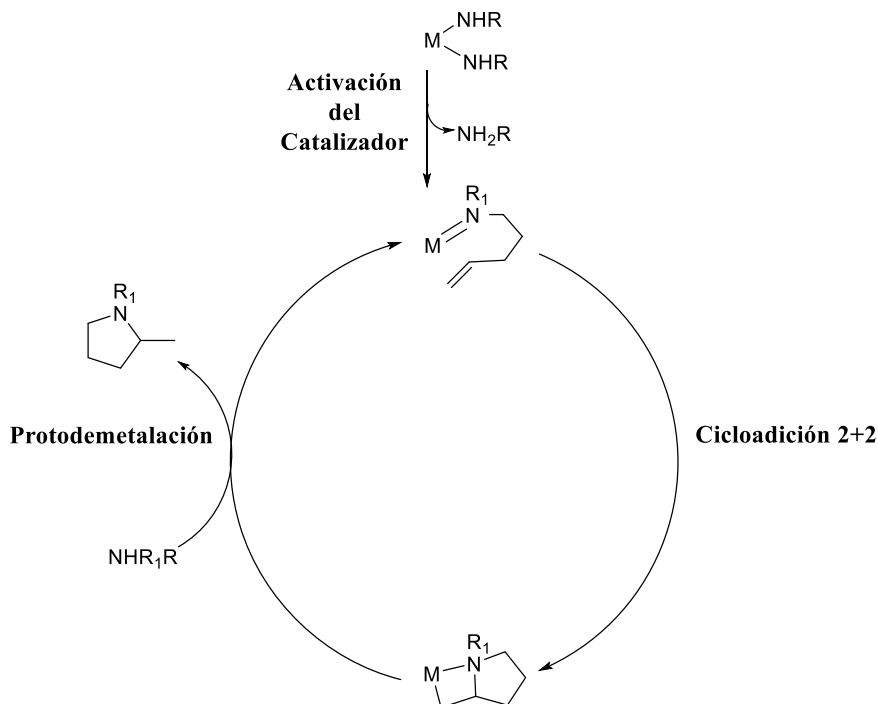
Por lo general, el paso determinante de la reacción es la formación del ciclo, provocada por el ataque nucleofílico del amido complejo sobre la insaturación. Una de las características principales que deben tener los catalizadores es que han de poseer ligandos que permitan

una gran accesibilidad a la esfera de coordinación del metal (en este caso catiónico), con el fin de aumentar la reactividad del complejo. Cuanto mayor sea el impedimento estérico provocado por los reactivos menor será la reactividad. Este comportamiento también se demostró en las reacciones en las que están involucrados los lantánidos.<sup>39</sup>

En las reacciones catalizadas con Sc(III), Schafer y colaboradores<sup>71</sup> demostraron que este tipo de catalizadores presentan una buena reactividad en presencia de aminas primarias y de olefinas como los alquenos y alquinos. Por el contrario, en el caso de complejos del grupo 4 (titanio y circonio) en forma catiónica, se demostró<sup>39,70,71,73,74</sup> que la reactividad de estos complejos es mucho más limitada, debido a que son solo reactivos frente a aminoalquenos primarios. Este hecho se atribuye a la fácil desprotonación de la amina secundaria sobre el catalizador, provocando la inactivación del mismo.

Con el fin de mejorar su reactividad frente a aminoalquenos primarios se desarrollaron nuevos catalizadores de titanio. Después de distintos estudios experimentales y computacionales, se encontró un nuevo grupo de catalizadores que tienen la característica principal de que son neutros.<sup>39,72</sup> De esta forma se evitan posibles reacciones secundarias que inducen a la desactivación del catalizador. Otra gran diferencia, respecto de los catalizadores catiónicos de titanio, de estos nuevos catalizadores neutros de titanio, es el estado de oxidación, ya que se pasa del estado de oxidación +2 a +3, provocando que dejen de ser isoeléctricos con los lantánidos, lo que conlleva un cambio en su reactividad y, por lo tanto en su mecanismo de reacción.

Este nuevo mecanismo (Figura 1.7) también comienza con la activación del catalizador, pero en dicha activación se forma un complejo en el que existe, de manera formal, un doble enlace entre el nitrógeno y el metal. Al tener dos dobles enlaces la ciclación tienen lugar mediante una reacción de cicloadición 2+2 entre ambas insaturaciones, generando el heterociclo. El paso final del mecanismo es la protodemetalación que transcurre de forma análoga a lo que sucede en el mecanismo de  $\sigma$ -inserción por etapas, descrito anteriormente (Figura 1.6).



**Figura 1.7:** Ciclo catalítico vía activación de la amina, mediante un mecanismo de cicloadición 2+2.

Otro metal en el que una reacción de hidroaminación intramolecular sigue un mecanismo de  $\sigma$ -inserción por etapas (Figura 1.6), es el Cu (I), descrito por Sawamura y colaboradores.<sup>83</sup> En este caso, hay una particularidad, ya que la protodemetalación del metalociclo tiene lugar con la ayuda de metanol, es decir, se produce una reacción de alcoholólisis que permite la obtención del producto ciclado y la regeneración del catalizador. En definitiva, la protodemetalación no tiene lugar de forma directa por la participación de una segunda molécula de reactivo, sino que es asistida por una tercera molécula, en este caso un alcohol.

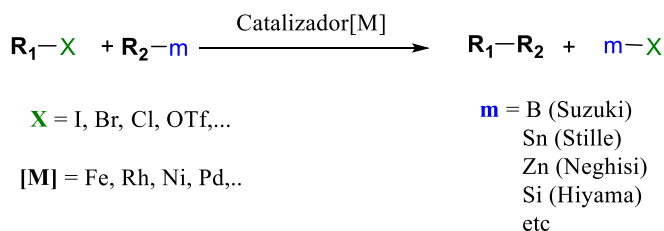
Otro metal de transición donde se ha observado este mecanismo de reacción es el Fe(II), descrito por Hannedouche y colaboradores,<sup>75,81</sup> que demuestran que el mecanismo de reacción que explica su reacción de hidroaminación es de tipo  $\sigma$ -inserción por etapas. Sin embargo, con un sistema muy similar al estudiado con Fe (II), pero con Co (II), nuestro grupo de investigación en colaboración con Hannedouche,<sup>76</sup> ha demostrado, mediante cálculos DFT, que el mecanismo de reacción que

explica este tipo de reacciones de hidroaminación intramolecular no es  $\sigma$ -inserción por etapas, como en el caso del Fe(II), sino a través de un mecanismo concertado no insertivo. Estos resultados se discutirán en detalle en los capítulos 4 y 5 de la presente tesis.

## 1.4 Reacciones de acoplamiento C-N

Una reacción de acoplamiento se define como aquella reacción en la que se unen dos fragmentos mediante la formación de un nuevo enlace entre un átomo de carbono y otro de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre. Se la conoce con el nombre de acoplamiento cruzado cuando los dos fragmentos son diferentes, y como homoacoplamiento cuando tiene lugar entre dos fragmentos iguales.<sup>3</sup>

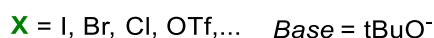
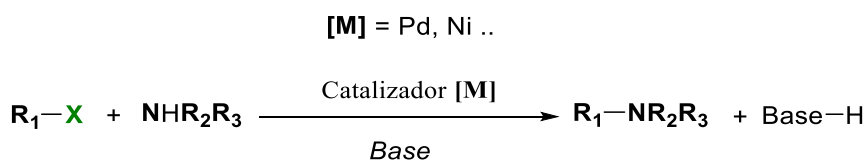
En el caso de la unión de átomos de carbono, la reacción tiene lugar entre un electrófilo orgánico ( $R_1-X$ ) y un nucleófilo organometálico ( $R_2-m$ ) en presencia de un catalizador y se denomina acoplamiento cruzado C-C (Figura 1.8). El catalizador habitualmente está formado por un metal de transición de los grupos 8 al 10, fundamentalmente paladio o níquel<sup>89-93</sup> (este último ha aumentado su interés en los últimos años). Este predominio del níquel y el paladio se debe a la facilidad de ambos metales para llevar a cabo el intercambio redox entre los estados de oxidación 0 y +2, lo cual es imprescindible para poder realizar esta reacción. En cualquier caso, es sobre todo el paladio, quien tiene un comportamiento óptimo debido a su gran tolerancia frente a distintos grupos funcionales, como radicales o grupos electrófilos.



**Figura 1.8:** Esquema general de una reacción de acoplamiento C-C

La gran relevancia que ha adquirido este tipo de acoplamiento se puso de manifiesto con la concesión del Premio Nobel de Química en 2010 a tres de los desarrolladores de estas reacciones (Richard Heck,<sup>94</sup> Ei-chi Neghisi,<sup>95</sup> y Akira Suzuki<sup>96</sup>). Entre las ventajas de este tipo de reacciones pueden destacarse las condiciones suaves en las que se producen, la facilidad con la que tiene lugar la regeneración del catalizador y la tolerancia frente a un gran espectro de grupos funcionales, lo que permite su uso en un gran número de áreas, como la síntesis de productos naturales<sup>97</sup>, la química fina<sup>98</sup> y el diseño de polímeros.<sup>99</sup>

En el caso de la unión de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno (acoplamiento C-N) la reacción tiene lugar entre un electrófilo orgánico ( $R_1-X$ ) y un nucleófilo (amina primaria o secundaria), en presencia de una base fuerte y de un catalizador que, por regla general, suele ser paladio (Figura 1.9)



**Figura 1.9:** Esquema general de una reacción de acoplamiento C-N

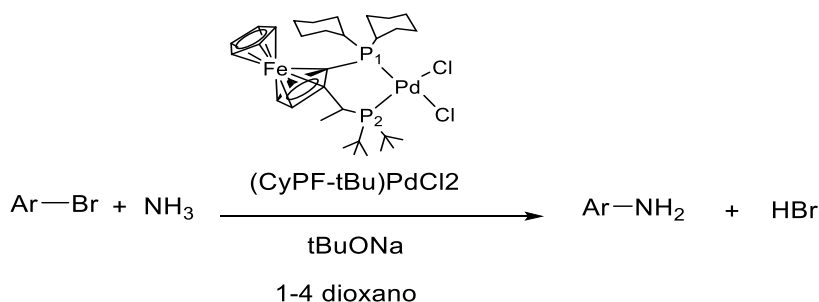
La primera reacción de acoplamiento C-N con aminas y haluros de arilo, asistido por un catalizador de paladio, fue publicada por Migita y colaboradores en 1983.<sup>100</sup> Sin embargo, fueron Buchwald y Hartwig, a finales del siglo XX, quienes investigaron en profundidad esta reacción, lo que conllevó que esta reacción de aminación se la conozca con el nombre de aminación de Buchwald-Hartwig.<sup>101-104</sup> Esta reacción de aminación permitió simplificar en gran medida la síntesis de pequeñas moléculas destinadas a usos farmacéuticos, haciendo que la síntesis fuese más eficiente. Entre las ventajas de la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig frente a otros métodos de formación de enlaces carbono nitrógeno, como la sustitución nucleófila aromática,<sup>105</sup> el acoplamiento de Ulman,<sup>106</sup> la aminación<sup>107</sup> y la nitración,<sup>108</sup> pueden señalarse que tiene lugar en un único paso de reacción, con una gran

compatibilidad con un gran número de grupos funcionales y en condiciones relativamente suaves.

### 1.4.1 Amoníaco como reactivo

Los reactivos más comunes en reacciones de acoplamiento C-N son aminas primarias o secundarias. El uso del amoníaco en estas reacciones es escaso, a pesar de que los derivados primarios de anilina son clave desde el punto de vista sintético, tanto en la construcción de compuestos con actividad biológica como en la síntesis de materiales orgánicos.

El poco uso del amoníaco se debe a su alta basicidad, pequeño tamaño y a la fortaleza del enlace N-H (107 kcal/mol). El amoníaco forma aductos muy estables (complejos de Werner) con los metales de transición, lo que dificulta su ulterior reactividad. Aunque el uso del amoníaco en procesos industriales es relativamente habitual, lo es en presencia de catalizadores en fase heterogénea, en condiciones extremas de temperatura y presión, originando una pobre selectividad. Conseguir que se lleven a cabo reacciones con amoníaco en condiciones suaves, con catalizadores homogéneos de metales de transición es uno de los grandes retos actuales.<sup>109-121</sup>



**Figure 1.10:** Reacción de acoplamiento C-N desarrollada por el grupo de Hartwig con amoníaco

Hartwig y colaboradores<sup>122-125</sup> presentaron un catalizador homogéneo que permite el uso del amoníaco como reactivo, el Pd-Josiphos (Figura 1.10). Hartwig atribuye la alta reactividad de este catalizador a la disposición espacial del ligando que le confiere una



fuerte quelación entre el metal y el ligando, proporcionándole una gran resistencia frente al desplazamiento provocado por bases fuertes de Lewis, como el amoníaco.

### **1.4.2 Mecanismo de reacción**

El mecanismo de reacción aceptado para la aminación de Buchwald-Hartwig con un catalizador de paladio es bastante similar al de las reacciones de acoplamiento C-C.<sup>126-130</sup> Dicho mecanismo consiste en tres pasos; (i) adición oxidante, (ii) transmetalación y por último (iii) eliminación reductora para formar el nuevo enlace C-C y la regeneración del catalizador.<sup>90,131</sup>

En el caso de la reacción de acoplamiento C-N, el único de los tres pasos que es diferente es el segundo, la transmetalación, debido a que en este tipo de reacciones el ataque nucleófilo tiene lugar a través de una amina, primaria o secundaria, y no mediante un nucleófilo organometálico (R<sub>2</sub>-m) como sucede en los acoplamientos C-C. Este paso de reacción en los acoplamientos C-N se le conoce con el nombre de sustitución de ligando. Formalmente, la amina reemplaza en la esfera de coordinación del metal al heteroátomo (buen grupo saliente). También es necesaria la presencia de una base que acepte el protón ácido de la amina durante este paso de la reacción.

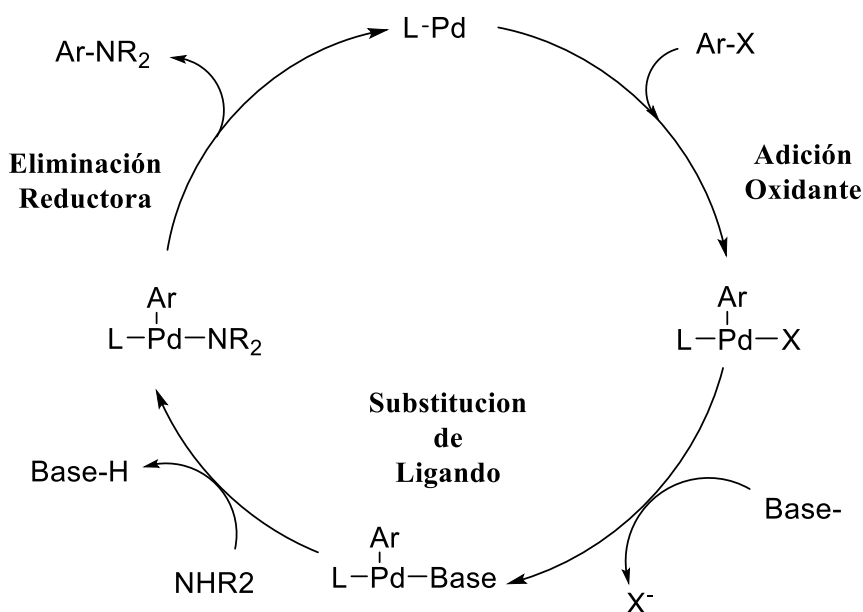
En los acoplamientos C-N la velocidad de reacción de la adición oxidante dependerá de las propiedades electrónicas y estéricas del catalizador, del sustrato y de la naturaleza del haluro. La siguiente etapa, sustitución del ligando, dependerá del catalizador y de las propiedades del sustrato, (basicidad de la amina e impedimento estérico de los ligandos). Por último la eliminación reductora es función de las propiedades del metal y el ligando. Las propiedades de los ligandos afectarán de manera inversamente proporcional sobre la adición oxidante o sobre la eliminación reductora. Si el ligando es rico en electrones favorecerá la adición oxidante a la vez que perjudicará la eliminación reductora. Si el ligando es voluminoso en cambio, lo más probable es que inhiba la adición oxidante pero favorezca la eliminación reductora. Por lo tanto, son dos factores (ligando rico en electrones y su volumen)

importantes a controlar cuando se quiere llevar a cabo una reacción de aminación de Buchwald-Hartwig.<sup>132-134</sup>

Por regla general, los ligandos empleados en este tipo de reacciones suelen ser ligandos fosfina con grupos alquilo, arilo o ambos a la vez, o carbenos heterocíclicos. Estos ligandos pueden ser de dos tipos, monodentados o bidentados.<sup>103</sup> A continuación se presenta el mecanismo de reacción en cada uno de los dos casos.

### 1.4.2.1 Ligandos monodentados

Existen varios estudios de mecanismo de reacción de la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig con catalizadores con ligandos monodentados. Fey y colaboradores<sup>135</sup> y Norrby y colaboradores<sup>136,137</sup> investigaron desde un punto de vista teórico (DFT) esta reacción. En ambos estudios se considera como catalizador activo un complejo de Pd con un ligando fosfina (Figura 1.11).



**Figura 1.11:** Mecanismo de reacción de acoplamiento C-N con ligandos monodentados.

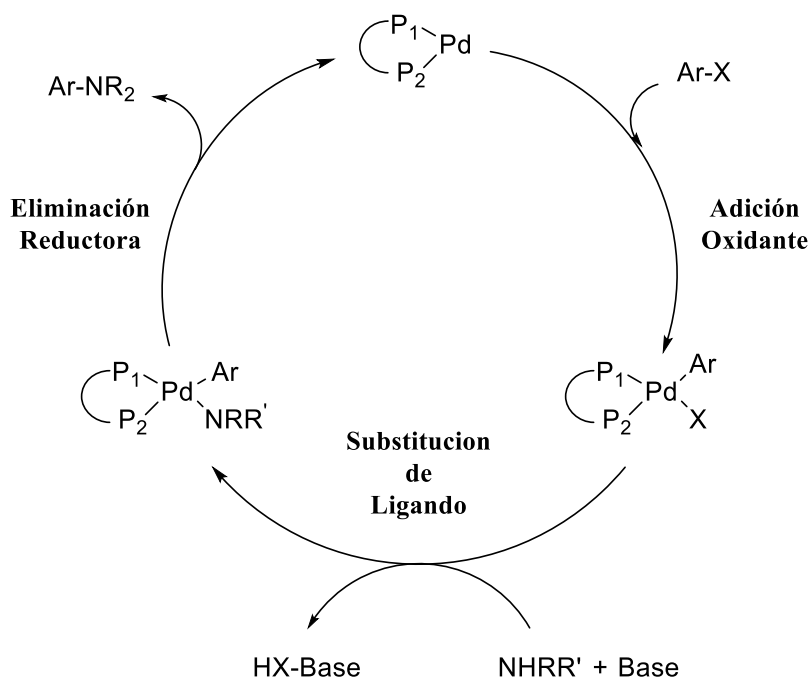
En general la adición oxidante no suele ser el paso limitante de la velocidad de la reacción, siempre y cuando haya un buen grupo saliente, sobre todo cuando los ligandos están fuertemente impedidos.<sup>127,128,135</sup> Cuando el catalizador de Pd es una monofosfina, el paso de la sustitución del ligando, tiene lugar de la siguiente forma: (i) sustitución del haluro por la base, manteniendo la disposición espacial en forma de T y finalmente (ii) asociación de la amina y disociación de la base, a la vez que se produce la desprotonación de la amina. La eliminación reductora ocurre desde el complejo en forma de T, donde nuevamente la posición trans al grupo fenilo está vacía.

De los estudios realizados por Fey y colaboradores<sup>135</sup> y Norrby y colaboradores<sup>136,137</sup> se puede concluir que la base juega un papel doble en la reacción, debido a que actúa en primer lugar como nucleófilo, ya que se asocia primero al metal, lo que provoca el comienzo del paso de la sustitución del ligando, y como base, desprotonando a la amina una vez que está interaccionado con el metal. Por lo tanto, la reacción sólo se lleva a cabo con bases fuertes que tenga un cierto carácter nucleófilo. En el caso de catalizadores de paladio con una monofosfina el paso limitante de la reacción, por regla general, es la eliminación reductora. El uso de ligandos con fosfinas con una alta demanda estérica evita la reacción secundaria de  $\beta$ -eliminación. Por el contrario, si los ligandos son fosfinas alquílicas la  $\beta$ -eliminación es energéticamente accesible.

### 1.4.2.2 Ligandos bidentados

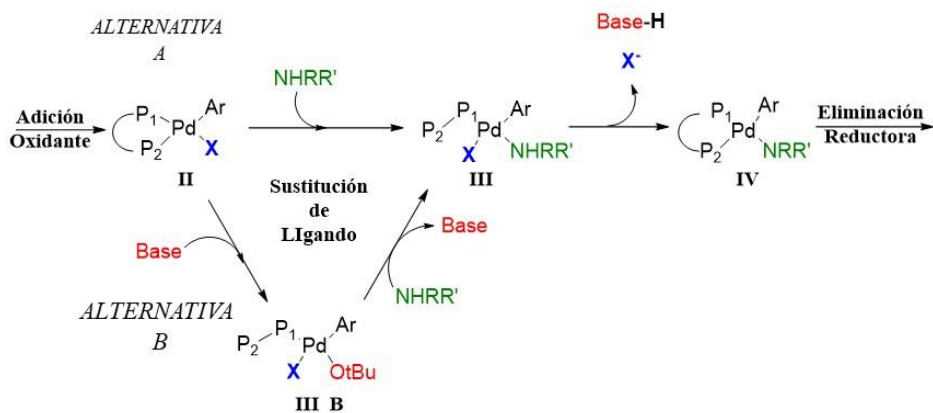
Existen distintos trabajos en los que se estudia el mecanismo de reacciones de aminación de Buchwald-Hartwig con la presencia de un catalizador bidentado de paladio, como el sistema que se estudia en esta tesis.<sup>138-145</sup> De estos estudios se puede determinar que los pasos involucrados en este tipo de reacciones (Figura 1.12) son: (i) la adición oxidante, (ii) sustitución de ligando y, por último, (iii) la eliminación reductora. La adición oxidante tiene lugar de la misma forma que con complejos monodentados pero, con la diferencia de que el producto de la adición oxidante es un complejo plano cuadrado (Pd con un grupo arilo, un haluro y las dos fosfinas del ligando bidentado). El paso de la eliminación reductora también es muy similar al de los sistemas con

complejos monodentados, pero el punto de partida, igual que ocurre para el producto de la adición oxidante, es un complejo plano cuadrado de Pd. El problema en este tipo de mecanismos se encuentra en el paso en el que tiene lugar el ataque por parte de la amina, reemplazando al haluro y su posterior desprotonación, es decir, el paso conocido como sustitución de ligando, debido a que no se conoce como tiene lugar.



**Figure 1.12:** Mecanismo de reacción de acoplamiento C-N con ligandos bidentados.

Al no conocerse con claridad cuál es el mecanismo de reacción más factible para la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig con ligandos bidentados de Pd, existen muchas preguntas sobre esta reacción que no se han podido responder. Norrby<sup>138</sup> propone dos alternativas para la sustitución del haluro por parte de la amina, que se presentan a continuación en la Figura 1.13:



**Figure 1.13:** Alternativas propuestas por Norrby y colaboradores para explicar la sustitución de ligando en sistemas con complejos de paladio bidentados.

Ambas alternativas, como se puede observar en la figura 1.13, parten de la idea de que la sustitución de ligando tiene que tener lugar a través de la disociación de uno de los átomos de fósforo ( $P_2$ ) del ligando bidentado del complejo formado tras la adición oxidante. En la **alternativa A**, dicha disociación viene provocada por el ataque nucleofílico de la amina, lo cual genera la formación del intermedio **III** a partir del cual tendrá lugar la eliminación del haluro por unión de nuevo de la fosfina disociada ( $P_2$ ) con anterioridad y la desprotonación de la amina por parte de la base. Por el contrario en la **alternativa B**, la disociación de la fosfina ( $P_2$ ) está provocada por la interacción de la base con el centro metálico, formando el intermedio **III\_B**, seguido por un nuevo ataque nucleofílico de la amina, sustituyendo a la base en la esfera de coordinación del metal, formando el intermedio **III** y por último, tendrá lugar la disociación del haluro y la desprotonación de la amina, de la misma forma que sucede en la **alternativa A**.

En el capítulo sexto de esta tesis se presentarán y discutirán las distintas alternativas mecanísticas para explicar la sustitución de ligando en la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig con un catalizador bidentado de Pd(II).

## 1.5 Bibliografía

1. Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics: A Concise Introduction*, Edition: 2nd Revised edition.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim; New York, **1992**.
2. Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 5 edition.; Wiley: Hoboken, New Jersey, **2009**.
3. Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*; University Science Books: Sausalito, California, **2010**.
4. Astruc, D. *Organometallic Chemistry and Catalysis*; Springer, Berlin, **2007**.
5. Wilkinson, G.; Roseblum, M.; Withing, M. C.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 2125-2126.
6. *Organometallics as Catalyst in the Fine Chemical Industry*, Vol 42 of *Topics in Organometallic Chemistry*, eds. Beller, M.; Blaser H. U; Springer, Berlin, **2012**.
7. *Molecular Organometallics for Optics*, Vol 48 of *Topics in Organometallic Chemistry*, eds. Bozec, H.; Guerchais, V; Springer, Berlin, **2010**.
8. *Medicinal Organometallic Chemistry*, Vol 32 of *Topics in Organometallic Chemistry*, eds. Jaouen, G.; Metzler-Nolte, N.; Springer, Berlin, **2010**.
9. *Computational Modeling for Homogenous and Enzymatic Catalysis: A Knowledge for Designing Efficient Catalysts*, ed Moruma, K.; Musaev, D. G., Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
10. *Computational Modeling of Homogenous Catalysis* Vol 25 of *Catalysis in Metal Complexes*, eds. Maseras, F.; Lledós, A.; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2002**.
11. *Computational Organometallic Chemistry*, ed. Cundari, T. R., Marcel Dekker, New York, **2001**.
12. Tantillo, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2847-2854.
13. Senn, H. M.; Walter T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1198-1229.
14. Ostwald, W. *Zeitschrift für physikalische Chemie* **1894**, 15, 705–706.
15. Laidler, K. J. *Chemical Kinetics*, 2nd edition.; McGraw-Hill, **1965**.

16. House J. E. *Principles of Chemical Kinetics*; American Press, 2nd Ed.; **2007**.
17. Houston, P. L. *Chemical Kinetics and Reaction Dynamics*; Dover Publications Inc.: Mineola, New York, **2006**.
18. Chorkendorff, I.; Niemantsverdriet, J. W. *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, 2nd ed.; Wiley-VCH, **2007**.
19. Houston, P. L. *Chemical Kinetics and Reaction Dynamics*; Dover Publications Inc.: New York, **2006**.
20. Marin, G.; Yablonsky, G. S. *Kinetics of Chemical Reactions*; Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
21. Rothenberg, G. *Catalysis: Concepts and Green Applications*, 1st edition.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2008**.
22. Eldik, R. van; Harvey, J. *Theoretical and Computational Inorganic Chemistry, Volume 62*, 1 edition.; Academic Press: London; Burlington, MA, **2010**.
23. Eyring, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. *J. Chem. Phys.* **1935**, 3, 107.
24. Evans, M.; Polanyi, M. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1936**, 32, 1333.
25. Steinfield, J. I; Francisco, J. S.; Hase, W. L. *Chemical Kinetics and Dynamics*; 2nd Ed.; Richmond, Texas, **1998**.
26. Behr, A.; Neubert, P. *Applied Homogenous Catalysis*; Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
27. Kozuch, S.; Shaik, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 , 3355–3365.
28. Kozuch, S.; Martin, J. M. L. *ACS Catal.* **2011**, 1, 246–253.
29. Uhe, A.; Kozuch, S.; Shaik, S. *J. Comput. Chem.* **2011**, 32 , 978–985.
30. Kozuch, S.; Shaik, S.. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 101–110.
31. Kozuch, S. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2, 795–815.
32. Kozuch, S. *ACS Catal.* **2015**, 5, 5242–5255.
33. Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications*, 2nd, Completely Revised and Enlarged Edition ed.; Wiley, **2006**.

34. Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Horvath, I. T.; Leitner, W.; Mecking, S.; Olivier-Bourbigou, H.; Vogt, D. *Multiphase Homogeneous Catalysis, 2 Volumes*; Wiley, **2005**.
35. Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Beller, M.; Paciello, R. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Four Volumes, 3rd Edition.*; Wiley, **2017**.
36. March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure.*; 6th ed.; Chapter 15; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, **2007**.
37. Gibson, M. S. *The Chemistry of the Amino Group*, Edited by S. Patai.; Interscience: New York, **1968**.
38. Ricci, A. *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*, 1 edition.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
39. Muller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892.
40. Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596-2697.
41. Bernoud, E.; Lepori, C.; Mellah, M.; Schulz, E.; Hannedouche, J. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2017-2037.
42. Johns, A. M.; Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9306-9307.
43. O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446.
44. Müller, T. E.; Beller, M. Metal-Initiated Amination of Alkenes and Alkynes. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-704.
45. Hesp, K. D.; Stradiotto, M. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1192-1207.
46. Patil, N. T.; Kavthe, R. D.; Shinde, V. S. *Tetrahedron* **2012**, *68* (39), 8079-8146.
47. Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3314-3317.
48. LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452-2453.



49. Couce-Rios, A.; Lledós, A.; Fernández, I.; Ujaque, G. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 848-858.
50. Shen, X.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 564–567.
51. Strom, A. E.; Balcells, D.; Hartwig, J. F. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5651-5665.
52. Hesp, K. D.; Tobisch, S.; Stradiotto, M.. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 413–426.
53. Li, X.; Chianese, A. R.; Vogel, T.; Crabtree, R. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5437–5440.
54. Müller, T. E.; Berger, M.; Grosche, M.; Herdtweck, E.; Schmidtchen, F. P. *Organometallics* **2001**, *20*, 4384–4393.
55. Cochran, B. M.; Michael, F. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 329–332.
56. Hanley, P. S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8510–8525.
57. Bender, C. F.; Hudson, W. B.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 2356–2358.
58. Pawlas, J.; Nakao, Y.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F.. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3669–3679.
59. Leitch, D. C.; Platel, R. H.; Schafer, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15453-15463.
60. Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5542-5546.
61. Manna, K.; Sadow, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1865-1868.
62. Tobisch, S. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 3786–3795.
63. Dunne, J. F.; Fulton, D. B.; Ellern, A.; Sadow, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17680-17683.
64. Manna, K.; Kruse, M. L.; Sadow, A. D. *ACS Catal.*, **2011**, *1*, 1637-1642.
65. Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *39*, 673-686.
66. Marks, T. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 4097–4104.
67. Manna, K.; Kruse, M. L.; Sadow, A. D. *ACS Catal.*, **2011**, *1*, 1637-1642.
68. Tobisch, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2520-2531.

69. Lepori, C.; Hannedouche, J. *Synthesis* **2017**, *49*, 1158-1167.
70. Young, J.; Livinghouse, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4391-4393.
71. Lauterwasser, F.; Hayes, G.; Bräse, S.; Piers, W. E.; Schafer, L. L. *Organometallics* **2004**, *23*, 2234-2237.
72. Arrowsmith, M.; Crimmin, M. R.; Barrett, A. G. M.; Hill, M. S.; Kociak-Köhn, G.; Procopiou, P. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 1493-1506.
73. Muller, C.; Koch, R.; Doye, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10430-10436.
74. Bexrud, J. A.; Beard, D. J.; Leitch, D. C.; Scafer, L. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1959-1962.
75. Shigehisa, H.; Koseki, N.; Shimizu, N.; Fujisawa, M.; Niitsu, M.; Hiroya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13534-13537.
76. Lepori, C.; Gómez-Orellana, P.; Ouharzoune, A.; Guillot, R.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Hannedouche, J. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4446-4451.
77. Bernoud, E.; Oulié, P.; Guillot, R.; Mellah, M.; Hannedouche, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4930-4934.
78. Komeyama, K.; Morimoto, T.; Takaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2938-2941.
79. Huehls, C. B.; Lin, A.; Yang, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3620-3623.
80. Gui, J.; Pan, C.-M.; Jin, Y.; Qin, T.; Lo, J. C.; Lee, B. J.; Spergel, S. H.; Mertzman, M. E.; Pitts, W. J.; La Cruz, T. E.; Schmidt, M. A.; Darvathkar, N.; Natarajan, S.; Baran, P. S. *Science* **2015**, *348*, 886-891.
81. Lepori, C.; Bernoud, E.; Guillot, R.; Tobisch, S.; Hannedouche, J. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 835-844.
82. Blicke, R.; Bahri, J.; Taillefer, M.; Monnier, F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1482-1485.
83. Ohmiya, H.; Moriya, T.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2145-2147.
84. Pirnot, M. T.; Wang, Y.-M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 48-57.
85. Tobisch, S. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4410-4423.
86. Chilleck, M. A.; Hartenstein, L.; Braun, T.; Roesky, P. W.; Braun, B. *Reactions. Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2594-2602.
87. Mukherjee, A.; Sen, T. K.; Ghorai, P. K.; Samuel, P. P.; Schulzke, C.; Mandal, S. K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10530-10545.

88. Pissarek, J.-W.; Schlesiger, D.; Roesky, P. W.; Blechert, S. Diethylzinc *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2081-2085.
89. Phapale, V. B.; Cárdenas, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598-1627.
90. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
91. Negishi, E.-I.; Hu, Q.; Huang, Z.; Wang, G.; Yin, N. In *The Chemistry of Organozinc Compounds*; Rappoport, Z. Z.; Marek, I., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: England, **2006**.
92. García-Melchor, M.; Solans, X.; Ujaque, G. In *Comprehensive Inorganic Chemistry II*; 2<sup>nd</sup> ed.; Chapter 9.28; Elsevier; **2013**.
93. García-Melchor, M.; Braga, A.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626-2634.
94. Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
95. Negishi, E.-I.; King, A.; Okukado, N. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823.
96. Miyura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
97. Negishi, E.-I. *Bull. Chem. Soc.* **2007**, *80*, 233-257.
98. Rouhi, A. M. *Chem. & Eng.* **2004**, *82*, 49-58.
99. Zapf, A.; Beller, M. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* Vol. 1; Negishi, E.-I., Eds.; Wiley: New York, **2002**.
100. Kosugi, M.; Kameyama, M.; Sano H.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 927.
101. Hartwig J. F. *Nature* **2008**, *455*, 314-322.
102. Hartwig, J. F. *Angew Chem Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046-2067.
103. Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818.
104. Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564-12649.
105. Terrier, T, in *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
106. Cortes-Salva, M.; Garvin, G.; Antilla, J. C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1456-1459.
107. Nayal O. S.; Bhatt, V.; Sharma, S.; Kumar N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5912-5918.

108. Queiroz, J. F.; Carneiro, J. M. M.; Sabino, A. A.; Sparrapan, R.; Eberlin, M. N.; Esteves, P. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6192-6203.
109. Heaton, B. T.; Jacob, C.; Page, P. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *154*, 193-229.
110. Vlught, J. I. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2302-2322.
111. Kim, J.; Kim, H. J.; Chang, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3201-3213.
112. Kovács, G.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11147-11151.
113. Gross, T.; Seayad, A. M.; Ahmad, M.; Beller, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2055-2058.
114. Ogo, S.; Uehara, K.; Abura, T.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3020-3021.
115. Zimmermann, B.; Herwig, J.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2372-2375.
116. Gunanathan, C.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8661-8664.
117. Lavallo, V.; Frey, G. D.; Donnadiou, B.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224-5228.
118. Nagano, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4200-4201.
119. Pouy, M. J.; Leitner, A.; Weix, D. J.; Ueno, S.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3949-3952.
120. Kim, J.; Chang, S.; *Chem. Commun.* **2008**, 3052-3054.
121. Xia, N.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 337-339.
122. Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028-10029.
123. Surry, D. S.; Buchwald, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10354-10355.
124. Klinkenberg, J. L.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11830-11833.
125. Klinkenberg, J. L.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 86-95.
126. Shekhar, S.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2007**, *26*, 340-351.
127. Hoi, K. H.; Çalimsiz, S.; Froese, R. D. J.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G.; Çalimsiz, S. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3086-3090.
128. Hoi, K. H.; S.; Froese, R. D. J.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 145-151.

129. Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2007**, *26*, 2183-2192.
130. Green, J. C.; Herbert, B. J.; Lonsdale, R. J. *Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6054-6067.
131. Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12003-12010.
132. Alsabeh, P. G.; McDonald, R.; Stradiotto, M. *Organometallics* **2012**, *31*, 1049-1059.
133. Tardiff, B.; McDonald, R.; Ferguson, M. J., Stradiotto, M. *J. Org. Chem* **2011**, *77*, 1056-1071.
134. Singh U. K.; Strier, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14104-14114.
135. McMullin C. L.; Bastian R.; Besora M.; Orpen G. A.; Harvey J. N.; Fey N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *324*, 48-55.
136. Ahlquist, M.; Norrby, P. *Organometallics* **2007**, *26*, 550-553.
137. Sunesson, Y.; Limé, E.; Nillson-Lill, S. O.; Meadows, R.E.; Norrby, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11961.
138. Vo, G. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11049-11061.
139. Green, R. A.; Hartwig, J. F. *J. Org. Lett.* **2014**, *16*, 4388-4391.
140. Cheung, C. W.; Surry, D.S.; Buchwald, S. L. *J. Org. Lett.* **2013**, *15*, 3734-3747.
141. Lungdren, R. J.; Peters, B. D.; Alsabeh, P. G.; Stradiotto, M. *Angew Chem.* **2010**, *122*, 4165-4168.
142. Lombardi, C.; Day, J.; Chandrasoma, N.; Mitchell, D.; Rodriguez, M. J.; Farmer, J. L.; Organ, M. G. *Organometallics* **2016**, *36*, 251-254.
143. Zhao, J.; Goldman, A. S.; Hartwig, J. F. *Science* **2005**, *307*, 1080-1082.
144. Surry D. S.; Buchwald, S. L. *Angew Chem.* **2008**, *47*, 6338-6361.
145. Surry D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci* **2011**, *2*, 27-50.

---

# CAPÍTULO 2

## Métodos Computacionales

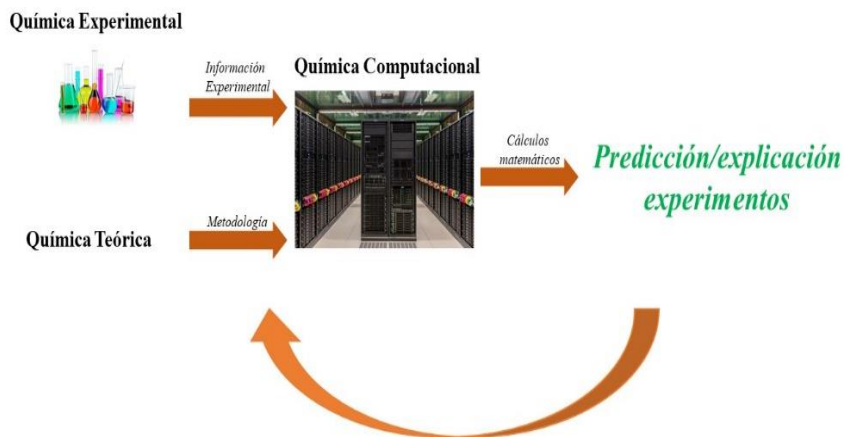
---



## 2.1 Química Computacional

Se define como química computacional al área de la química encargada de la creación y la utilización de programas informáticos destinados al estudio de compuestos y/o reacciones químicas. Es, por tanto, la parte de la química encargada de predecir, explicar y modelizar sistemas químicos con el fin de poder entender mejor aspectos como la reactividad u otras propiedades, valiéndose de los descriptores matemáticos desarrollados en la química teórica.

A lo largo de las últimas décadas el interés en la química computacional ha aumentado exponencialmente debido a los grandes adelantos que se han producido en el mundo de la computación. Este desarrollo de la computación ha conseguido que se puedan realizar una gran cantidad de operaciones matemáticas en períodos de tiempo muy cortos. A su vez, esto ha propiciado grandes avances en la creación de nuevas metodologías en forma de paquetes de programas, convirtiendo la química computacional en una de las áreas de la química con mayor interés en estos momentos.



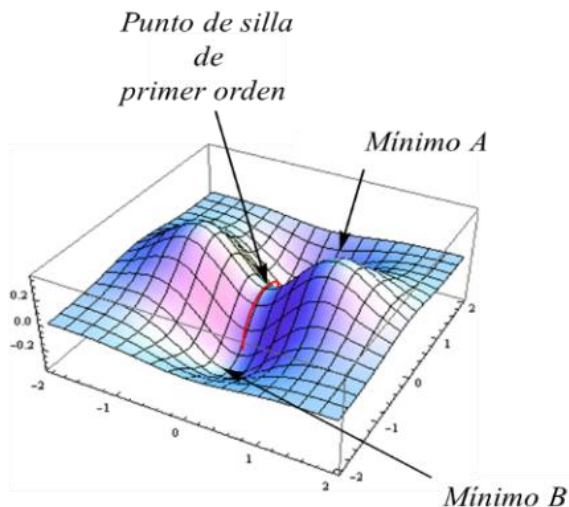
**Figura 2.1:** Representación esquemática del uso de la química computación para la interpretación y predicción de sistemas químicos.

Su gran potencialidad, como se encuentra esquematizado en la Figura 2.1, reside en que combinando los datos experimentales con la metodología desarrollada en la química teórica y usando los recursos que



nos proporciona la química computacional, se puede interpretar, optimizar y/o predecir un proceso químico.

El concepto de superficie de energía potencial, basado en la aproximación de Born-Oppenheimer es clave en el estudio computacional de una reacción química. La superficie de energía potencial representa la variación de la energía total (electrónica y nuclear) de un sistema molecular en función de las coordenadas de posición de todos los núcleos que constituyen el sistema. Partiendo de este concepto, la estrategia para estudiar el mecanismo de una reacción química en el marco de la química computacional consiste en la exploración de la superficie de energía potencial. La información se obtiene a partir de la localización de los puntos estacionarios : *mínimos* y *estados de transición*. Los puntos estacionarios o críticos corresponden a estructuras de la superficie de energía potencial en donde la energía es estacionaria con respecto a las coordenadas nucleares. Estos puntos tienen un gradiente de potencial adiabático nuclear ( $U_n$ ) igual a cero, donde el gradiente se define como el vector constituido por el conjunto de  $3N-6$  primeras derivada de  $U$  respecto a sus coordenadas nucleares.<sup>1</sup>



**Figura 2.2:** Representación 3-D de un modelo de superficie de energía potencial.

La caracterización de un punto estacionario como *mínimo* o *estado de transición* se hace a partir del cálculo de la matriz Hessiana en cada punto (matriz de las derivadas segundas de la energía sobre todas las coordenadas nucleares) y de su diagonalización. En un *mínimo* (reactivo, intermedio o producto) todos los valores propios son positivos, mientras que los *estados de transición* poseen un valor propio negativo, siendo positivos todos los demás (Figura 2.2). La energía de los *estados de transición* proporciona una estimación de la constante de velocidad asociada al paso de un *mínimo* a otro. Por lo tanto, los *estados de transición* y los *mínimos* son los puntos estacionarios de la superficie de energía potencial que se buscan cuando se trata de conocer cuál es el mecanismo de reacción y/o la cinética de una reacción química.

La búsqueda de estos puntos estacionarios no es un proceso sencillo sino que requiere la elección de una metodología apropiada para el cálculo de la energía, en la cual se tiene que tener en cuenta un correcto balance entre la precisión y el coste computacional. La elección de esa metodología incluye la selección de: (i) el nivel de teoría, (ii) el método computacional, (iii) las funciones de base, (iv) el modelo químico (cómo se va a simplificar el sistema, si se va a estudiar una parte concreta del mismo o si se va a realizar un estudio conformacional de algunos de los intermedios involucrados) y (v) el disolvente.

## 2.2 Métodos Teóricos

A lo largo de los años la Química Teórica ha ido desarrollando distintos métodos con el fin de poder describir y analizar las reacciones químicas. Partiendo de que la reactividad química está fuertemente relacionada con la estructura electrónica, sólo los métodos que consideran de forma explícita los electrones que resultan apropiados para estudiar desde un punto de vista computacional los distintos pasos de una reacción. Por este motivo, la mecánica cuántica es necesaria y se han ido desarrollando distintas metodologías basadas en la mecánica cuántica que permiten su aplicación a sistemas reales complejos.<sup>2</sup>

Inicialmente, la química computacional estaba basada en la aproximación de la función de onda para un sistema de  $N$  electrones, dicha función de onda depende de  $3N$  variables con  $N$  variables de espín. Su obtención implica la resolución de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (Ec. 2.1), de la que se obtiene la función de onda ( $\psi$ ).

$$\hat{H}\psi(x) = E\psi(x) \quad [2.1]$$

La resolución de la ecuación de Schrödinger es muy complicada desde un punto de vista matemático, lo que obligó al desarrollo de un gran número de aproximaciones que permitan su resolución. De esta forma se desarrollaron nuevas metodologías, en forma de aproximaciones que han permitido estudiar sistemas complejos y abordar la reactividad química. Dentro de las aproximaciones basadas en la resolución de la función de onda, la que más destaca es el método Hartree-Fock (HF), también llamado método SCF<sup>3</sup> (campo de auto-consistencia, por sus siglas en inglés, *Self-Converged-Field*). Tomando como punto de partida el método HF, se han ido proponiendo nuevos métodos, conocidos como métodos post-Hartree-Fock,<sup>4</sup> basados en HF pero que mejoran el tratamiento de las interacciones entre electrones introduciendo energía de correlación. Desafortunadamente, el coste computacional de estos métodos es alto, lo que dificulta mucho el análisis en detalle de superficies de potencial de simples complejos y los de más alto nivel solo son aplicables a sistemas modelos sencillos.

Buscando métodos más eficientes y de menor coste computacional para introducir la energía de correlación, en las últimas décadas se han desarrollado un nuevo tipo de aproximaciones, basadas en el concepto de la densidad electrónica. Estos nuevos métodos están fundamentados en el cálculos de propiedades de la densidad electrónica y se les conoce con el nombre de Teoría del Funcional de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés, *Density Funcional Theory*). El interés por estos métodos ha aumentado considerablemente, debido a los buenos resultados que ofrecen en relación al coste computacional que requieren, permitiendo estudiar sistemas más grandes y más parecidos a la realidad, con una elevada precisión.

### 2.2.1 Teoría del funcional de densidad

La teoría del funcional de la densidad es un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger, en el que el funcional de la energía electrónica es minimizado con respecto a la densidad electrónica. Esta formulación está centrada en calcular la probabilidad de densidad electrónica ( $\rho$ ).<sup>5</sup> La principal ventaja de estos métodos es que  $\rho$  depende solamente de tres coordenadas espaciales ( $x, y, z$ ) lo cual simplifica considerablemente el problema. La probabilidad de encontrar algún electrón en el volumen elemental es  $N$  veces la probabilidad de encontrar cada electrón en particular. Esta la probabilidad de densidad electrónica se puede expresar como:

$$\rho(\vec{r}) = N \int \dots \int |\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n, m_{s1}, \dots, m_{sn})|^2 d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_n \quad [2.2]$$

La densidad electrónica representa la probabilidad de encontrar alguno de los  $N$  electrones dentro del volumen elemental  $d\vec{r}_1$  pero con un espín aleatorio, siendo  $m_{si}$  el espín de cada uno de los electrones, mientras que el resto de los  $N-1$  electrones tienen unas posiciones y espines aleatorios en el estado representado por  $\psi$ .

La base teórica para el DFT fue formulada en 1964 por Hohenberg y Kohn, en una publicación donde explicaban sus dos teoremas.<sup>6</sup> En el primero de ellos se expone que existe mapas biunívocos entre los conjuntos de potenciales externos al sistema, funciones de onda y densidades electrónicas del estado fundamental. Explican que no pueden existir dos potenciales externos diferentes  $v(\vec{r})$  que resulten del mismo estado fundamental electrónico, es decir, que la densidad electrónica  $\rho_o(\vec{r})$  establece el Hamiltoniano y por lo tanto las propiedades del sistema. La energía del sistema se puede expresar como:

$$E_o = E_v[\rho_o] = \bar{T}[\rho_o] + (\bar{V}_{NE}[\rho_o] + \bar{V}_{EE}[\rho_o]) \quad [2.3]$$

El segundo teorema Hohenberg-Kohn establece que la energía del estado fundamental cumple el principio variacional. En esta formulación se expresa la energía del estado fundamental en términos de densidad electrónica:

$$E_v[\rho_o] = F_{HK}[\rho_o] + \bar{V}_{NE}[\rho_o] = F_{HK}[\rho_o] + \int \rho_o(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad [2.4]$$

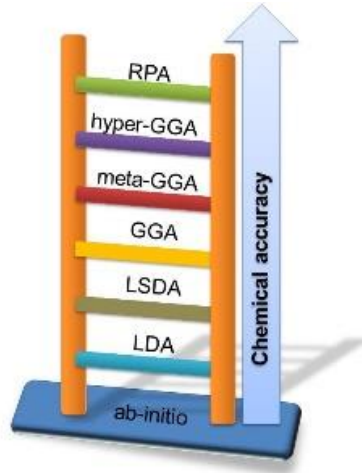
donde  $\bar{V}_{NE}$  es el único potencial externo y se corresponde con la atracción entre electrón-núcleo y los otros dos términos,  $\bar{T}[\rho_o]$  y  $\bar{V}_{EE}[\rho_o]$ , se pueden englobar en un nuevo término,  $F_{HK}[\rho_o]$ , el cuál es el mismo para todos los electrones del sistema y recibe el nombre de funcional Hohenberg-Kohn. En el funcional de Hohenberg-Kohn ( $F_{HK}[\rho_o]$ ), las repulsiones electrón-electrón se pueden dividir en dos términos, la parte clásica de Coulomb ( $J[\rho_o]$ ) y las contribuciones no clásicas ( $E_{XC}[\rho_o]$ ). Estas últimas, reciben el nombre de energía de correlación e intercambio, por lo que el funcional de Hohenberg-Kohn se puede escribir como:

$$E_{XC}[\rho] = E_X[\rho] + E_C[\rho] \quad [2.6]$$

El desarrollo más importante para la aplicación de la metodología DFT en química computacional fue la publicación de Kohn y Sham<sup>7</sup>, en 1965, en la que se planteó la idea de que desde la teoría del funcional de densidad es posible escribir una ecuación para los orbitales de una partícula, que permiten obtener la densidad. Establecen una forma de aproximar la función  $F_{HK}$  en relación a la energía cinética. La idea principal es calcular los valores exactos de la energía cinética a partir de un sistema de referencia (sistema artificial en el que las partículas no interactúan entre ellas pero sí se mueven bajo la acción de un potencial efectivo). Como estos valores no son iguales a la energía cinética real del sistema, se crea un nuevo término, que recibe el nombre de energía de correlación cinética ( $E_{XC}[\rho_o]$ ), que resulta de la diferencia entre la energía cinética real del sistema y la del sistema de referencia ( $\bar{T}_c[\rho_o] = \bar{T}[\rho_o] - \bar{T}_s[\rho_o]$ ).

A partir del término de energía de correlación e intercambio, se dio comienzo a una nueva etapa, conocida como DFT moderno,<sup>8,9</sup> que se ha centrado en el desarrollo de nuevas expresiones para el funcional de correlación e intercambio, a partir de la idea de que ambos términos se calculan por separado y que posteriormente se combinan, lo que ha dado lugar a la aparición de una gran variedad de funcionales de la densidad.

Existen diferentes aproximaciones para calcular la energía de correlación e intercambio. La elección de una u otra depende de la precisión y del coste computacional que se requiera. Estas aproximaciones fueron comparadas con la escalera bíblica de Jacob por Perdew (Figura 2.3).<sup>10</sup>



**Figura 2.3:** Escalera de Jacob para las aproximaciones DFT.

La primera aproximación y la más simple, es la aproximación de densidad local (LDA, con sus siglas en inglés, *Local Density Aproximation*). En esta aproximación se asume que la densidad puede ser tratada localmente como un gas de electrones homogéneos llamados Jellium, que es hipotéticamente neutro electrónicamente, para un sistema de volumen infinito formado por un número infinito de electrones que actúan recíprocamente y se mueven por un espacio y están uniformemente distribuidos. Esta aproximación permite expresar la función de correlación e intercambio como suma del intercambio y correlación separadas. El término del intercambio se obtiene a partir del método Thomas-Fermi-Dirac:<sup>11-14</sup>

$$E_X^{LDA}[\rho] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int [\rho(\vec{r})]^{4/3} d\vec{r} \quad [2.7]$$

Este método solo es válido para sistemas de capa cerrada, debido a que se asume que la densidad total es la suma de la densidad de los espines  $\alpha$  y  $\beta$ . Si se quiere trabajar con sistemas de capa abierta se debe

usar la aproximación de densidad local de espín (LSDA, con sus siglas en inglés, *Local Spin Density Aproximation*). Esta aproximación permite a los electrones con espines opuestos estar apareados en diferentes orbitales de Kohn-Sham, cosa que no sucede en el LDA. El funcional de correlación e intercambio en el LSDA es:

$$E_X^{LSDA}[\rho] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \left[ (\rho^\alpha(\vec{r}))^{4/3} + (\rho^\beta(\vec{r}))^{4/3} \right] d\vec{r} \quad [2.8]$$

El LDA y LSDA son métodos apropiados para sistemas en donde la densidad electrónica varía lentamente con la posición, al no tener en cuenta la variación de la densidad electrónica con la posición.

A partir de la aproximación LDA inicial, se han ido construyendo nuevas generaciones de funcionales que sí que tienen en cuenta la variación de la densidad con la posición. Para conseguir esto, lo que se hace es introducir en la integral el gradiente de la densidad electrónica. Este tratamiento se conoce como la aproximación de gradiente generalizada (GGA, con sus siglas en inglés, *Gradient Generalized Aproximation*). La expresión general del funcional de correlación e intercambio incluyendo el GGA es:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(\vec{r}), \rho^\beta(\vec{r}), \nabla\rho^\alpha(\vec{r}), \nabla\rho^\beta(\vec{r})) d\vec{r} \quad [2.9]$$

Este funcional puede expresarse también como suma del funcional de la energía de intercambio y el funcional de la energía de correlación.

$$E_{XC}^{GGA} = E_X^{GGA} + E_C^{GGA} \quad [2.10]$$

Como ejemplos de funcionales GGA, se pueden destacar los funcionales B86,<sup>15</sup> en los que se tiene en cuenta el funcional para el gradiente de corrección de intercambio ( $E_X^{GGA}$ ), LYP<sup>16</sup> para el gradiente de corrección de correlación ( $E_C^{GGA}$ ) y los funcionales PBE<sup>17,18</sup> en los que se tienen en cuenta ambas correcciones.

En el siguiente escalón de la escalera de Jacob (Figura 2.3), se encuentran los funcionales basados en la aproximación de meta-

gradiente generalizada (meta-GGA, con sus siglas en inglés, *Meta Gradient Generalized Approximation*). Estos funcionales surgen para mejorar los funcionales GGA. La mejora que introducen es que tienen en cuenta de forma explícita la densidad de la energía cinética en el término del intercambio. Algunos ejemplos de funcionales son: B98,<sup>19</sup> TPSS,<sup>20</sup> VSXC,<sup>21</sup> KCIS.<sup>22-25</sup>

Otra gran grupo de funcionales son los funcionales hyper-GGA (por sus siglas en inglés, *Hyper Gradient Generalized Approximation*). Son funcionales en el que se tiene en cuenta la energía de intercambio Hartree-Fock, pero se reemplazan los orbitales de Hartree-Fock por los orbitales de Kohn-Sham.

Para poder explicar esto correctamente, es necesario introducir el concepto de conexión adiabática:

$$E_{xc}[\rho] = \int_0^1 E_{ncl}^{\lambda}[\rho] d\lambda \quad [2.11]$$

donde  $\lambda$  es el factor de fuerza que puede tomar valores entre 0 y 1. Esta ecuación nos permite calcular la energía de correlación e intercambio, como una función de una contribución no clásica de la interacción electrón-electrón en relación al valor de  $\lambda$ .  $\lambda = 0$  representa un sistema no interaccionante, donde las contribuciones no clásicas se corresponde solo con la energía de intercambio, por el contrario cuando  $\lambda = 1$  se trata de un sistema completamente interaccionante. Como la relación entre la energía de correlación e intercambio no es conocida, se calcula con la ayuda de aproximaciones.

La aproximación más sencilla, es considerar una correlación lineal entre la energía de correlación e intercambio, a partir de la cual se obtienen los funcionales denominados half and half (HH).<sup>26</sup> En estos funcionales la energía de correlación e intercambio se calcula como una media aritmética entre las interacciones no clásicas en el supuesto de un sistema no interaccionantes ( $\lambda = 0$ ) y las de un sistema interaccionante completo ( $\lambda = 1$ ).



$$E_{XC}^{HH} = \frac{1}{2} E_X^{\lambda=0} + \frac{1}{2} E_X^{\lambda=1} \quad [2.12]$$

Otro ejemplo de aproximación es el empleado en el funcional B3LYP,<sup>27</sup> desarrollado por Becke,<sup>28</sup> donde la energía de correlación e intercambio se calcula introduciendo de forma empírica parámetros para controlar el tamaño de las distintas contribuciones. Este es uno de los funcionales híbridos más populares. La expresión para calcular la energía de correlación e intercambio viene dada por la siguiente ecuación.

$$E_{XC}^{B3LYP} = aE_X^{\lambda=0} + (1 - a) - E_X^{LSDA} + b\Delta E_X^{B88} + cE_C^{LYP} + (1 - c)E_C^{LSDA} \quad [2.13]$$

En esta expresión, la cantidad de intercambio exacto (Hartree-Fock) viene dado por el valor del parámetro  $a$ , el cual tiene un valor de 0.2, lo que significa que tiene un 20% de intercambio exacto. Desde su aparición a mediados de la década de los 90 se convirtió en el funcional más popular. Con el paso de los años su hegemonía se fue perdiendo debido a sus debilidades en algunos aspectos como la pobre descripción de las interacciones no covalentes o la sobrestimación de las energías en las barreras. Esto provocó la aparición de nuevos funcionales y de términos de corrección.<sup>29</sup>

Entre los nuevos funcionales aparecidos destacan la serie de funcionales conocidos como “MXX” de Truhlar y colaboradores. Los primeros de esta serie son los funcionales M05 y M05-2X.<sup>30-32</sup> El uso de cada uno de ellos se recomienda para el estudio de diferentes sistemas, el M05 (28% de intercambio exacto) para la reactividad de sistemas en los que se encuentra involucrado un metal y el M05-2X (56% de intercambio exacto) para estudiar la reactividad de sistemas sin metal. Apareció después una segunda serie formada por cuatro funcionales: el M06<sup>33</sup> (27% de intercambio exacto), el M06-2X<sup>33</sup> (54% de intercambio exacto), M06-L<sup>34</sup> (sin intercambio exacto) y M06-HF<sup>35,36</sup> (con un 100% de intercambio exacto). La tercera serie de funcionales desarrollada son los M08<sup>37</sup> formada por: los funcionales M08-HX (52.23% de intercambio exacto) y M08-SO (56.79% de intercambio exacto) y el funcional M11.<sup>38</sup> Recientemente se ha desarrollado un nuevo funcional, MN15,<sup>39</sup> que parece mejorar los anteriores.

Una de las ventajas de los funcionales desarrollados por Truhlar y colaboradores, en comparación con otros como B3LYP, es que están diseñados para proporcionar una mejor descripción de las interacciones no-covalentes. Esto lo consiguen a partir de la parametrización implícita de estos funcionales, aunque, recientemente se han puesto en cuestión los resultados proporcionados por esta familia de funcionales.<sup>40</sup>

Otra forma de mejorar la descripción de las interacciones no covalentes en DFT es el desarrollo de métodos empíricos para introducir efectos de dispersión. El más conocido es la corrección de dispersión de Grimme.<sup>41,42</sup> Esta corrección consiste en la adición a la energía de Khon-Sham del término de la energía de dispersión.<sup>43</sup> La expresión general de la energía de dispersión viene dado por:

$$E_{disp} = - \sum_{AB} \sum_{n=6,8,10,\dots} s_n \frac{C_n^{AB}}{R_{AB}^n} f_{damp}(R_{AB}) \quad [2.14]$$

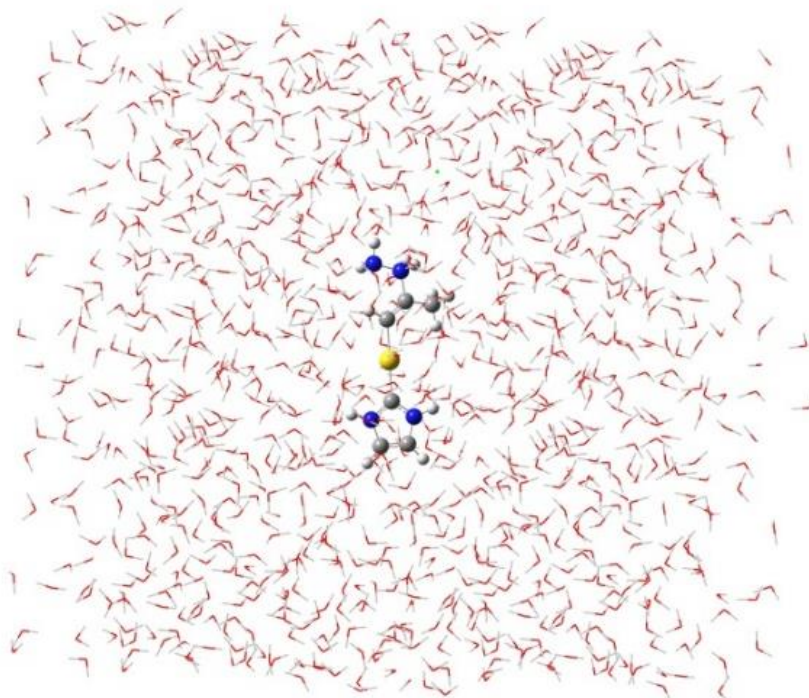
donde la suma es sobre todos los pares de átomos del sistema,  $C_n^{AB}$  se corresponde con el coeficiente de dispersión para los pares de átomos AB,  $s_n$  es el factor de escalado global que depende del funcional de densidad usada,  $f_{damp}$  es la función de amortiguación, el cual determina el rango de la corrección de dispersión y  $R_{AB}^n$  es la distancia interatómica.

Finalmente, en el último escalón de la escalera de Jacob se encuentra los funcionales no-locales como: el RPA<sup>44</sup> (por sus siglas en inglés, *Random Phase Aproximation*) y los ISI<sup>45</sup> (por sus siglas en inglés, *Interaction Strenght Interpolation*). Estos funcionales se basan en incluir el intercambio exacto y refinar las parte de la correlación mediante las evaluación de una parte de la energía exacta de correlación. Desafortunadamente debido a su alto coste computacional, estos funcionales no se usan aún con frecuencia.

### 2.2.2 Modelo del disolvente

En el estudio de la reactividad química, uno de los parámetros importantes a tener en cuenta es la influencia del disolvente, porque la gran mayoría de las reacciones químicas se realizan en su presencia. Desde un punto de vista experimental la elección del disolvente es una

de las elecciones más importantes, ya que no solo afecta la solubilidad de los reactivos sino también su reactividad. Por lo tanto, el modelaje computacional de la catálisis homogénea obliga a la introducción de los efectos del disolvente en los cálculos.<sup>46</sup> Existen dos grandes alternativas para la modelización del disolvente: los modelos continuos o implícitos y los modelos discretos o explícitos.

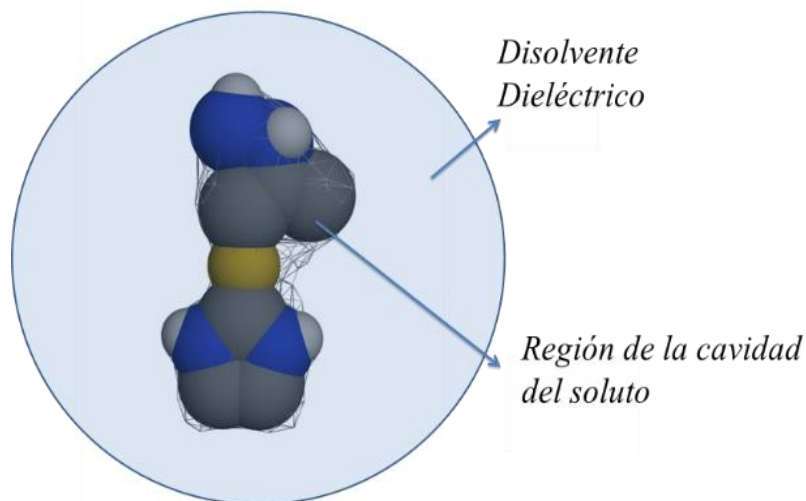


**Figura 2.4:** Representación de un sistema incluyendo el disolvente de forma explícita.

Una de las alternativas es considerar al disolvente de forma explícita<sup>47,48</sup> en el cálculo, es decir, incluir las moléculas de disolvente (Figura 2.4). El problema de este método es que aumenta de forma considerable el número de átomos del sistema, provocando un aumento del tamaño y del número de grados de libertad lo que conlleva un mayor coste computacional. Otros de los problemas que tiene este método es cómo determinar el número de moléculas de disolvente que se deben incluir y cuál debe ser su distribución.<sup>49,50</sup> Por todo ello, esta alternativa

solo se tiene en cuenta es casos específicos en los que el disolvente tiene participación directa en la reacción.<sup>48,51</sup>

La otra alternativa es tratar al disolvente como un medio dieléctrico continuo,<sup>52,53</sup> comúnmente conocido como métodos continuos (Figura 2.5). El método polarizable que destaca por encima del resto es el SCRF (por sus siglas en inglés, *Self-Consistent Reaction Field*), el cual conlleva un menor coste computacional, debido a que la estructura de las moléculas del disolvente es ignorada y el disolvente es modelado como un medio dieléctrico continuo polarizable, caracterizado por su constante dieléctrica,  $\epsilon_r$ , también llamada permitividad relativa. Todo el medio rodea una cavidad que contiene a la molécula de soluto. En este método, la distribución de la carga del soluto polariza el medio, que a la vez actúa sobre el soluto, así se produce la estabilización electrostática. Este proceso se repite iterativamente hasta que la polarización mutua entre soluto y disolvente logre la auto-consistencia (SCRF).



**Figura 2.5:** Representación de un modelo implícito para el disolvente.

La energía de Gibbs de solvatación en el método SCRF,  $G_{solv}$  puede ser calculada como una suma de diferentes contribuciones.

$$G_{solv} = G_{elect} + G_{cavitación} + G_{disper} + G_{repul} \quad [2.15]$$

El primer término es la energía electrostática, que tiene en cuenta las interacciones electrostáticas entre el soluto y el disolvente. El segundo término es la energía necesaria para crear la cavidad por parte del soluto en el disolvente y los dos últimos términos están asociados con la dispersión y repulsión entre el soluto y el disolvente.

Dentro de los métodos SCRF más usados están el PCM<sup>54</sup> (por sus siglas en inglés, *Polarizable-Continuum Model*) y el SMD<sup>55</sup> (por sus siglas en inglés, *Solvent Model Density*). Ambos métodos se diferencian en la forma en que la cavidad es definida y en cómo se incluyen los términos no electrostáticos. En esta tesis el modelo empleado es el SMD.

Existe una alternativa muy empleada que consiste en un híbrido de las dos anteriores, que se conoce con el nombre de modelo discreto-continuo. Este modelo consiste en considerar de forma explícita las moléculas de disolvente en la primera esfera de coordinación y representar el resto del disolvente de forma implícita. Esta aproximación se usa sobre todo en el estudio de reacciones en las que el disolvente está involucrado directamente en la reacción.

### 2.2.3 Cálculo de la energía de Gibbs

Una de las propiedades termodinámicas que se usarán a lo largo de esta tesis para comparar los resultados experimentales con los obtenidos mediante cálculos computacionales será la Energía Gibbs en disolución ( $G_s$ ). La estimación de los cambios de energía de Gibbs en las reacciones químicas para los mecanismos analizados es el criterio que se usará para aceptar o rechazar las distintas alternativas mecanísticas. Por lo tanto, la precisión en el cálculo de la energía de Gibbs es de gran importancia en química computacional.

Para el cálculo de la energía de Gibbs se considera desde el punto de vista de un gas ideal en una caja, con la aproximación del rotor rígido y un modelo de oscilador armónico para el movimiento vibracional, lo que implica que los grados de libertad de traslación, rotación y vibración se consideran independientes y sus funciones de partición

correspondientes se estiman a partir de la fórmulas de gas ideal de la termodinámica estadística.<sup>56-59</sup> La aplicación de este modelo (aproximación IGRRHO) a sistemas en disolución ha sido objeto de debate y se ha apuntado que en fase líquida, las contribuciones traslacionales y rotacionales de la entropía están sobreestimados, debido a que las moléculas están rodeadas por el disolvente.

Dentro de las aproximaciones propuestas para corregir dichas sobreestimaciones se encuentran las que suprimen las contribuciones de traslación y rotación de la entropía,<sup>60-62</sup> las que sólo lo hacen con suprimir la contribución de traslación<sup>63</sup> o las que la dividen por un factor (1/2 o 2/3).<sup>64,65</sup>

En paralelo a las aproximaciones antes indicadas, se desarrollaron otras aproximaciones que tienen como idea principal no eliminar ninguna contribución, sino estimar las contribuciones traslacionales y rotacionales de la entropía en solución. Entre ellas destaca la planteada por Martin, Hay y Pratt,<sup>66</sup> en la que proponen corregir la entropía en fase gas con el parámetro de presión,  $P = \epsilon_{solv}RT$ , por lo que la corrección dependerá de la constante dieléctrica del disolvente ( $\epsilon_{solv}$ ), provocando la modificación de las condiciones estándares ( $p = 1 \text{ atm}$  y  $T = 298 \text{ K}$ ). Otra de las aproximaciones es la planteada por Wertz,<sup>67,68</sup> que parte de la idea de que la entropía de solvatación está dividida en tres pasos: (i) la compresión del soluto en fase gas desde 1 atm a  $V_{m,liq}$ , (ii) la entropía que se pierde cuando se pasa de fase gas a fase líquida y (iii) la expansión del soluto desde  $V_{m,liq}$  a la densidad deseada de la disolución.

Un estudio reciente ha puesto en cuestión la arbitrariedad de todas estas aproximaciones.<sup>69</sup> Un trabajo reciente del grupo en colaboración con el ICIQ, en el que se han comparado resultados basados en la aproximación IGRRHO con los obtenidos con cálculos de dinámica molecular ab initio en reacciones de intercambio de ligandos en complejos de paladio, ha mostrado que el modelo IGRRHO sin correcciones adicionales o con correcciones menores, da buenos resultados cuando se usan funcionales que incluyen la dispersión.<sup>68</sup>

Una corrección adicional que afecta a las contribuciones vibracionales se basa en la idea de que las vibraciones moleculares de baja frecuencia, calculadas con la aproximación del oscilador armónico, introducen errores sistemáticos en el cálculo de las contribuciones entrópicas. Este modelo fue desarrollado por Ribeiro, Marenich, Cramer y Truhlar,<sup>69</sup> los cuales sugirieron que la contribución a la entropía de todas las frecuencias por debajo de los 100 cm<sup>-1</sup> está sobreestimada. Siguiendo esta misma idea Grimme,<sup>72</sup> planteó otra aproximación ligeramente más sofisticada y con resultados similares. En el año 2016, Paton y Funnes-Ardoiz han desarrollado un programa de acceso libre, denominado GoodVibes,<sup>73</sup> el cual permite aplicar las dos correcciones anteriores de forma automática desde el fichero de salida de Gaussian09.<sup>74</sup> En esta tesis, para calcular la energía de Gibbs en disolución en los distintos perfiles de reacción, se utilizó este programa (GoodVibes) usando la corrección de Grimme.

Por otra parte, la aproximación que se empleara en esta tesis para comparar los parámetros termodinámicos y cinéticos entre los valores experimentales y los obtenidos mediante la química computacional es la planteada por Goddard y colaboradores.<sup>75,76</sup> Implica modificar la componente traslacional de la función de partición para el estado estándar del cálculo (1 atm) al estado estándar de la disolución (1M). Esta aproximación parte de la idea de que el único parámetro que se ve afectado por el volumen es la entropía de traslación, por lo tanto se aplica un factor de conversión, que es de 1.89 kcal mol<sup>-1</sup> (a T = 298.15) y que se puede calcular a partir de la siguiente ecuación:

$$\Delta G_{1M} = -RT \ln \left( \frac{1/24.5M}{1M} \right) \quad [2.16]$$

donde R es la constante ideal de los gases, T es la temperatura y 1/24.5M es la concentración en relación a la ley de los gases ideales. Esta corrección supone sumar 1.89 kcal mol<sup>-1</sup> a la energía de Gibbs de cada especie. La corrección que se aplica a cada especie calculada individualmente no tiene ningún efecto si el número de moléculas en los reactivos y productos es el mismo, sólo afecta en aquellos pasos de reacción en los que el número de moléculas varía.

### 2.2.4 Estudio conformacional

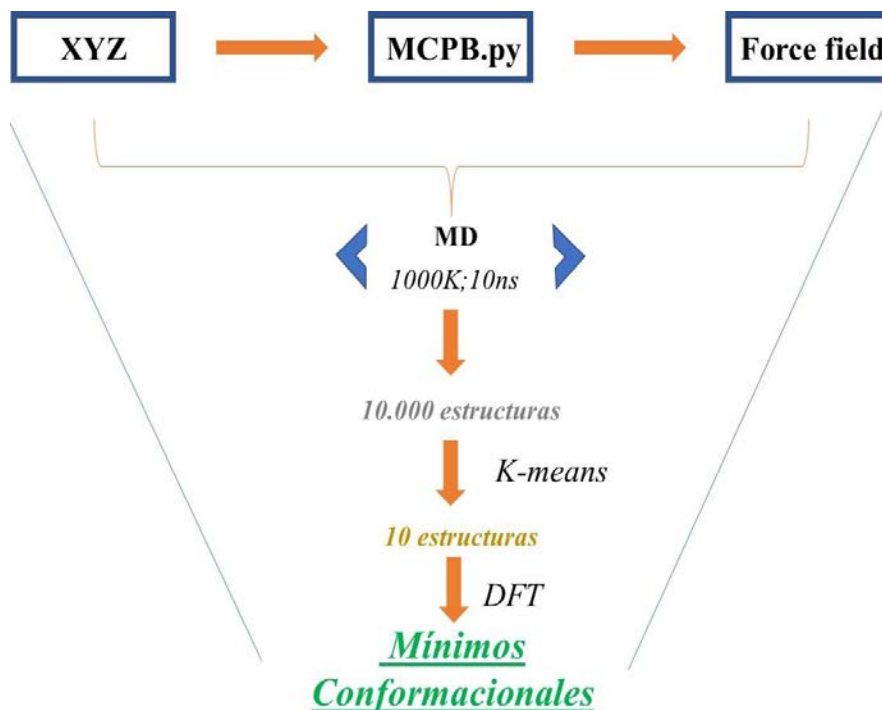
Las moléculas, al estar en continuo movimiento, adquieren diferentes posiciones atómicas o conformaciones. Los diferentes conformeros resultantes serán más o menos numerosos dependiendo de los grados de libertad aplicables (directamente relacionados con el número de enlaces de libre rotación presentes en el compuesto).<sup>77</sup> Cuando el número de átomos presentes en la molécula es alto, como sucede en este trabajo, el espacio conformacional se amplía considerablemente y la búsqueda de conformeros de interés se complica. Usualmente, se emplean protocolos basados en mecánica molecular (MM) a altas temperaturas para explorar pozos conformacionales con facilidad.

En la tesis la búsqueda de los conformeros más estables se ha realizado sobre aquellos intermedios del mecanismo de reacción que, a simple vista, no resultaba fácil conocer cuál es más estable. Esto ocurre con los reactivos iniciales o intermedios en los que debido a su complejidad se necesita conocer cuál es la conformación más estable.

La presencia de centros metálicos en los compuestos de coordinación dificulta la aplicación de métodos basados en la mecánica molecular (MM) debido a la ausencia de parámetros estándar en los campos de fuerza. Para ello, el uso de protocolos<sup>78</sup> dedicados a la parametrización de centros metálicos es necesaria. En esta tesis se ha aplicado el desarrollado por Merz y colaboradores, MCPB.py,<sup>79</sup> basado en el método de Seminario.<sup>80</sup> Una vez obtenidos los parámetros, se realiza una simulación de dinámica molecular en Amber16<sup>81</sup> a una temperatura suficientemente alta (1000 K) a la par que constante y en condiciones libres de disolvente. Los ajustes de la dinámica molecular serán: un paso de tiempo de 1 fs para integrar las ecuaciones de movimiento, para un tiempo total de simulación de 10 ns. Las coordenadas se guardan cada 1000 pasos, lo que permitirá obtener un total de 10000 estructuras. Sobre este número de estructuras se aplica el método de *clustering* conocido como k-means,<sup>82</sup> el cual permite agruparlas en un número más pequeño en función de sus semejanzas conformacionales (RMSD). En este caso se obtienen diez grupos



diferentes, los cuales se optimizan con la ayuda de DFT, con el fin de poder compararlos y determinar cuál de los distintos conformeros es el más estable y por tanto el representativo para el intermedio en cuestión. El protocolo viene resumido en la Figura 2.6.



**Figura 2.6:** Representación esquemática de los pasos seguidos para un análisis conformacional en este trabajo.

### 2.2.5 Estados de espín

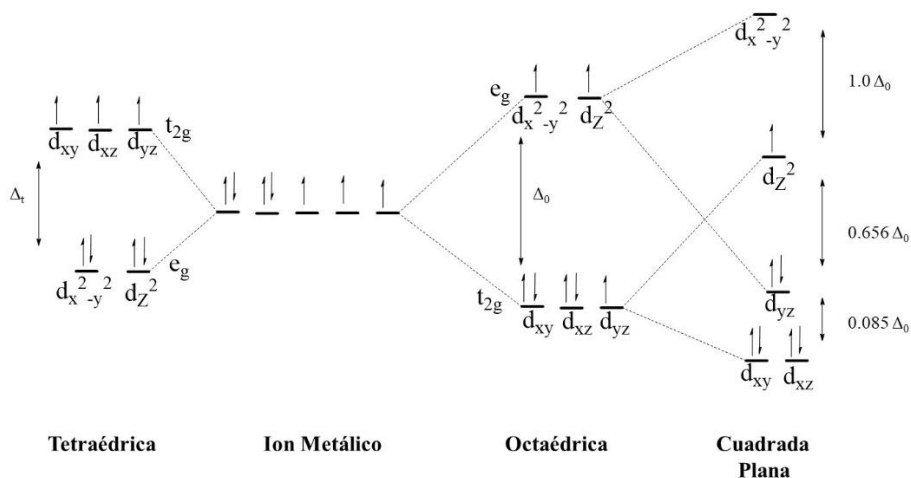
Los complejos de metales de transición están formados por un metal de transición rodeado de ligandos. La disposición espacial de este tipo de compuestos no se puede predecir de forma sencilla, en comparación a lo que sucede con otras especies químicas. El motivo es la estrecha relación que hay entre las propiedades químicas y estructurales en los compuestos organometálicos. Existen distintos factores que explican este especial comportamiento de los compuestos

organometálicos, como son: el estado de spin y la carga relativa del metal, los efectos estéricos y electrónicos de los ligandos, la carga relativa de los mismos, etc. Todo esto provoca que cada complejo tenga una geometría determinada y por tanto una reactividad y propiedades características en la reacción química a estudiar.<sup>83,84</sup> En todo caso, la geometría de un complejo es una característica muy importante, debido a que está directamente relacionada con las variaciones de energía de los orbitales d del centro metálico. Una forma de describir este efecto se conoce con el nombre de modelo del campo cristalino. Este modelo parte de la idea de que los ligandos son cargas puntuales simples que provocan variaciones de energía en los orbitales d del átomo metálico. Para explicar esto se desarrollaron un conjuntos de ecuaciones de energía potencial clásicas que tienen en cuenta las interacciones atractivas y repulsivas entre los ligandos y los electrones de los orbitales del metal.

Cuando el metal está aislado, todos los orbitales d tienen la misma energía, pero al entrar en contacto con las cargas puntuales simples, se producen variaciones de energía en cada uno de ellos. Dichas variaciones de energía dependerán de cuál sea la geometría final que adopte el complejo, provocando diferentes divisiones del campo cristalino. La diferencia de energía generada entre los orbitales se representa con la letra  $\Delta$ . Esta diferencia de energía dependerá del estado de oxidación del metal y de la naturaleza de los ligandos. Aquellos complejos en los que la diferencia de energía que se genera es pequeña, se denominan ligandos de campo débil, por el contrario, si la diferencia de energía que se genera es alta, se denominan ligandos de campo fuerte.<sup>85,86</sup>

En caso de los compuestos de coordinación del cobalto (II), se trata de un metal de transición con una configuración electrónica con 7 electrones en los orbitales d. La disposición, que se ha observado de los ligandos alrededor del metal puede ser de tres formas distintas: octaédrica, tetraédrica o plano-cuadrada.<sup>87-89</sup> Que se dé una u otra geometría va a depender de la distorsión que provoquen los ligandos sobre el átomo central metálico, en este caso Co(II). Si la distorsión provocada por los ligandos es pequeña, la geometría del complejo será octaédrica; si por el contrario, la distorsión es grande, la geometría del complejo será tetraédrica, pudiendo llegar a ser plano cuadrado en casos

muy concretos en la que la distorsión provocada por los ligandos sea muy fuerte.



**Figura 2.7:** Modelo del Campo cristalino para las geometrías tetraédrica, octaédrica y cuadrada plana de un complejo con 7 electrones d.

Como se puede observar la Figura 2.7, en el caso de la estructura octaédrica y tetraédrica la disposición de los 7 electrones en los orbitales d, para complejos de Co (II), se corresponde con una situación de alto espín, debido a que hay 3 orbitales semiocupados y dos orbitales totalmente ocupados. Esto viene provocado porque la energía de desdoblamiento del campo octaédrico ( $\Delta_o$ ) es mayor que la energía de acoplamiento, lo que genera que uno de los orbitales  $t_{2g}$  esté semiocupado, al igual de lo que sucede en los dos orbitales  $e_g$ . Por el contrario, en la plano cuadrada, sólo hay un electrón desapareado los 7 electrones se disponen en los orbitales d, de la siguiente forma: los orbitales  $d_{xy}$ ,  $d_{xz}$  y  $d_{yz}$  están ocupados complemente, el  $d_{z^2}$  semiocupado y el orbital  $d_{x^2-y^2}$  vacío, siguiendo lo postulado por la regla de Hund<sup>90</sup> con lo que, la disposición será de bajo espín.

Si los ligandos provocan una distorsión muy fuerte sobre el cobalto (II), se podría dar una geometría plano cuadrada. En este caso, se produce el efecto Jahn-Teller.<sup>91</sup> En el teorema de Jahn-Teller se postula: “*un sistema experimentará una distorsión, de forma que algunos de estos niveles se estabilizarán y otros se desestabilizarán*”. Como se puede observar en la Figura 2.7, esto ocurre al producirse dicho efecto y

provoca que muchos de los orbitales se desdoblén, provocando una nueva disposición, en la que no es posible seguir teniendo los 3 electrones desapareados, debido a que si se da este supuesto la energía de acoplamiento es mayor que la energía de desdoblamiento ( $\Delta_o$ ) provocado por la desestabilización que sufre el orbital  $d_{x^2-y^2}$  frente al orbital  $d_{z^2}$ . Por lo tanto, este es el motivo por el cual con esta geometría, la plana cuadrada, solo tenga un electrón desapareado.

De los párrafos anteriores se deduce que, en principio, dos estados de espín (doblete y cuartete) son posibles en los complejos de cobalto (II). Obtener una descripción adecuada de las energías relativas de diferentes estados de espín mediante cálculos DFT es problemático ya que esta magnitud es altamente dependiente del funcional, y en particular del porcentaje de intercambio Hartree-Fock que incluye el funcional.<sup>92-97</sup> Por este motivo, en nuestros estudios de los sistemas de cobalto (II) se han hecho cálculos con distintos funcionales para calibrar el funcional empleado.

### 2.3 Referencias

1. Espinosa, J. *Superficies de energía potencial y reactividad química* 2nd Edition, Septem ediciones, España, **2001**.
2. Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*, 2nd Edition, John Wiley & Sons Ltd: Chichester; England, **2007**.
3. Bertrán, J.; Branchadell, V.; Moreno, M.; Sodupe, M. *Química Cuántica*, Síntesis, España, **2000**.
4. Noga, J.; Bartlett, R. J. *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 7041–7050.
5. Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2nd edition.; Wiley-VCH: Weinheim; New York, **2001**.
6. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864–B871.
7. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–A1138
8. Burke, K. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 150901.
9. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 18A301.
10. Perdew, J.P.; Schimdt, K. *AIP Conference Proceedings* **2001**, *111*, 10439-10452.
11. Thomas, L. H. *Math. Proc. Camb. Philos. Soc.* **1927**, *23*, 542–548.
12. Fermi, E. *Rendiconti DellAccademia Dei Lincei* **1927**, *6*, 602–607.
13. Dirac, P. *Math. Proc. Camb. Philos. Soc.* **1930**, *26*, 376–385.
14. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200–1211.
15. Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822–8824.
16. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
17. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865–3868.
18. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865–3868.
19. Schmider, H. L.; Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108* (23), 9624–9631.
20. Tao, J.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91* (14), 146401.
21. Voorhis, T. V.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109* (2), 400–410.
22. Rey, J.; Savin, A. *Int. J. Quantum Chem.* **1998**, *69* (4), 581–590.

23. B.Krieger, J.; Chen, J. Q.; Iafrate, G. J.; Savin, A. In *Electron Correlations and Materials Properties*; Gonis, A., Kioussis, N., Ciftan, M., Eds.; Springer US: Boston, MA, **1999**.
24. Krieger, J. B.; Q.Chen, J.; Kurth, S. In *Density Functional Theory and its Application to Materials*; Doren, V. V., Alsenoy, C. V., Geerlings, P., Eds.; American Inst. of Physics: Melville, New York, **2001**.
25. Toulouse, J.; Savin, A.; Adamo, C. *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 10465–10473.
26. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372–1377.
27. Becke, A. D. *Phys. Rev. A.* **1988**, *38*, 3098–3100.
28. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
29. Klimeš, J.; Michaelides, *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 120901.
30. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 161103.
31. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 364–382.
32. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.
33. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
34. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101.
35. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13126–13130.
36. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A.* **2006**, *110*, 5121–5129.
37. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1849–1868.
38. Peverati, R.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 2810–2817.
39. Yu, H. S.; He, X.; Li, S. L.; Truhlar, D. G. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5032–5051.
40. Medvedev, M. G.; Bushmarinov, I. S.; Sun, J.; Perdew, J. P.; Lyssenko, K. A. *Science* **2017**, *355*, 49–52.
41. Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1463–1473.
42. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
43. Grimme, S. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 211–228.
44. Eshuis, H.; Bates, J. E.; Furche, F. *Theor. Chem. Acc.* **2012**, *131*, 1084.

45. Fabiano, E.; Gori-Giorgi, P.; Seidl, M.; Della Sala, F. *J. Chem. Theory Comp.* **2016**, *12*, 4885-4896.
46. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3094.
47. Vidossich, P.; Lledos, A.; Ujaque, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1271–1278.
48. Woo, T. K.; Margl, P. M.; Deng, L.; Cavallo, L.; Ziegler, T. *Catal. Today* **1999**, *50*, 479–500.
49. Marx, D.; Hutter, J. *Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods*, 1 edition.; Cambridge University Press: Cambridge; New York, **2009**.
50. Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2161–2200.
51. Stirling, A.; Nair, N. N.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4940-4952.
52. Tomasi, J.; Cancès, E.; Pomelli, C. S.; Caricato, M.; Scalmani, G.; Frisch, M. J.; Cammi, R.; Basilevsky, M. V.; Chuev, G. N.; Mennucci, B. Modern Theories of Continuum Models. In *Continuum Solvation Models in Chemical Physics*; Mennucci, B., Cammi, R., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, **2007**; pp 1–123.
53. Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117–129.
54. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.
55. Sunoj, R. B.; Anand, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 12715–12736.
56. McQuarrie, D. A. *Statistical Mechanics*; University Science Books: California, **2000**.
57. Atkins, O.; de Paula, J. *Physical Chemistry*; 9<sup>th</sup> ed. W. H. Freeman & Co.: NewYork, **2010**; Vol. 2.
58. Zhou, H.-X.; Gilson, M. K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4092-4107.
59. Spickerman, C. *Entropies of Condensed Phases and Complex-System: A first Principle Approach*; Springer: Berlin, **2011**.
60. Tamura, H.; Yamazaki, H.; Sato, H.; S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16114-16126.
61. Sakaki, S.; Takayama, T.; Sumimoto, M.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3332-3348.
62. Sumimoto, M.; Iwane, N.; Takahama, T.; Sakaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10457-10471.

63. Tanaka, R.; Yamashita, M.; Chung, L. W.; Morokuma, K.; Nozaki, K. *Organometallics* **2011**, *30*, 6742–6750.
64. Deubel, D. V.; Lau, J. K. C. *Chem. Commun.* **2006**, 2451–2453.
65. Tobisch, S. *Chem.Eur. J.* **2005**, *11*, 3113-3126.
66. Martin, R. L., Hay P. J.; Pratt L. R. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 3565-3573.
67. Wertz, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5316-5322.
68. Cooper, J.; Ziegler, T. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6614-6622.
69. Plata, R. F.; Singleton, D. A. *JACS* **2015**, *137*, 3811-3826.
70. Besora, M.; Vidossich, P.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 1392-1399.
71. Ribeiro, R. F. M.; Marenich, A. B.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 14556–14562.
72. Grimme, S. *Chem.Eur. J.* **2012**, *18*, 9955–9964.
73. Funes-Ardoiz, I.; Paton, R. GoodVibes v1.0.1  
[//doi.org/10.5281/zenodo60811](https://doi.org/10.5281/zenodo60811).
74. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.
75. Bryantsev, V.; Diallo, S. M.; Goddard III, A. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 9709-9719.
76. Jensen, J. H. *Molecular Modeling Basics*; CRC Press: Finlandia, **2010**. Pag. 74.



77. Besora, M.; Braga, G.; Ujaque, G.; Maseras, F.; Lledós, A. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, 128, 639-646.
78. P. Li, K. M. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 1564-1686.
79. P. Li, K. M. Merz. **2016**, 56, 599-604.
80. Seminario J.M. *J. Quantum Chem.* **1996**, 60, 1271-1277.
81. D. A. Case, R. M. Betz, D. S. Cerutti, T. E. Cheatham, III, T. A. Darden, R. E. Duke, T. J. Giese, H. Gohlke, A.W. Goetz, N. Homeyer, S. Izadi, P. Janowski, J. Kaus, A. Kovalenko, T.S. Lee, S. LeGrand, P. Li, C. Lin, T. Luchko, R. Luo, B. Madej, D. Mermelstein, K.M. Merz, G. Monard, H. Nguyen, H.T. Nguyen, I. Omelyan, A. Onufriev, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, C.L. Simmerling, W.M. Botello-Smith, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, R.M. Wolf, X. Wu, L. Xiao, P.A. Kollman AMBER 2016, University of California, San Francisco, **2016**.
82. Bradley, P. S.; Bennett, K. P.; Demiriz, A. Microsoft Research, Redmond, United States, **2000**.
83. Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 5 edition.; Wiley: Hoboken, New Jersey, **2009**
84. Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*; University Science Books: Sausalito, California, **2010**.
85. Van Vleck, J. H. *Phys. Rev.* **1932**, 41, 208–215.
86. Jean, Y. *Molecular Orbitals of Transition Metal Complexes*, 1 edition.; Marsden, C., Translator; Oxford University Press: Oxford; New York, **2005**.
87. Kripvokapic, I.; Zerara, M.; Daku, M. L.; Vargas, A.; Enachescu, C.; Ambrus, C.; Tregenna-Pirggot, P.; Amstutz N.; Krausz, E.; Hauser, A. *Coord. Chem. Rev.*, **2006**.
88. Cibian, M.; Hanan, G. S. *Chem. Eur. J.* , **2015**, 21, 9474-9481.
89. Young, J. F.; Yap, G. P. A.; Theopold, K. H. *J. Chem. Crystallogr.* **2009**, 39, 846-848.
90. Chen, C.; Dugan, T. R.; Brennessel, W. W.; Weix, D. J.; Holland, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 945-955.
91. Janh, H.A.; Teller, E.; Donnan F. G *Mathematicals and Physical Science*, **1937**, 161, 220-235.
92. Radon, M. *Phys. Chem. Phys. Chem* **2014**, 16, 14479–14488.
93. Jensen, K. P.; Cirera, J. J. *Phys. Chem. A* **2009**, 113, 10033–10039.
94. Amabilino, S.; Deeth, R. J. *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 2602–2613.

95. Kepp, K. P. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 196–209.
96. Swart, M. *Int. J. Quantum Chem* **2013**, 113, 2–7.
97. Verma, P; Varga, Z.; Klein, J. E. M. N.; Cramer, C. J.; L.; Truhlar, D. G. *Phys. Chem. Phys. Chem.* **2017**, 19, 13049–13069.



---

# CAPÍTULO 3

## Objetivos

---



El objetivo general de esta tesis es profundizar, mediante cálculos teóricos, en el conocimiento de las reacciones de formación de enlaces carbono-nitrógeno. Más concretamente, la tesis se ha centrado en dos de estas reacciones: la hidroaminación de olefinas y la aminación de Buchwald-Hartwig.

Como reacción de hidroaminación de olefinas se ha estudiado la ciclohidroaminación alquenilaminas catalizados por un complejo de  $\beta$ -diketiminatocobalto (II). Esta reacción presenta las peculiaridades de ser la primera hidroaminación por un complejo de cobalto sin grupos protectores en la amina y sin necesitar reactivos adicionales. El estudio teórico del mecanismo se ha desarrollado en paralelo al trabajo experimental llevado a cabo por el grupo de Jérôme Hannedouche en la Universidad de Paris-Sud. El objetivo que se plantea es analizar en detalle el mecanismo de esta reacción, atendiendo a los siguientes aspectos:

- Explorar distintas posibilidades mecanísticas para determinar el mecanismo más favorable.
- Analizar el efecto de los sustituyentes en el carbono cuaternario del aminoalqueno.
- Estudiar el estado electrónico del Cobalto en la reacción.

La segunda reacción de estudio es la aminación de Buchwald-Hartwig catalizado por un complejo de Pd(II) con la fosfina bidentada Josiphos para el caso particular en el que el N-nucleófilo es amoníaco. A pesar de su potencial interés, el uso del amoníaco como reactivo en sistemas químicos es aún muy escaso. Esta reacción es uno de los escasos ejemplos en el que el amoníaco puede actuar como reactivo para la formación de un enlace C-N. En concreto para esta reacción los cálculos han tenido como objetivos:

- Conocer el mecanismo cuando el ligando unido al centro metálico es bidentado.
- Analizar el comportamiento del amoníaco en la reacción.
- Determinar el papel que juega una base fuerte en la reacción.

### *3. Objetivos*

---

# CAPÍTULO 4

## Reacción de hidroaminación con cobalto(II)

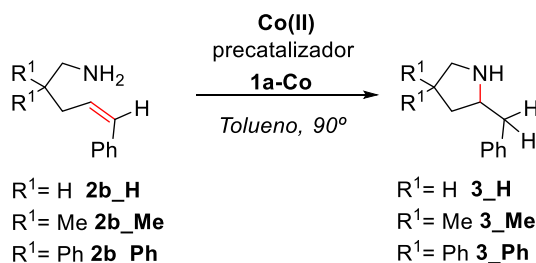
---





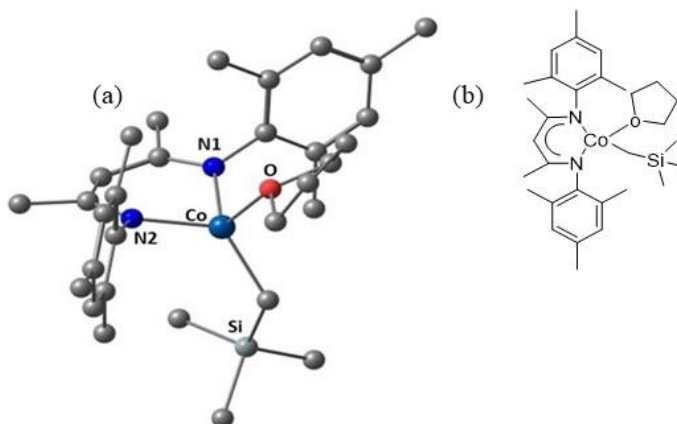
## 4.1 Introducción

En este capítulo de la tesis se van a presentar los resultados del estudio de la reacción de ciclohidroaminación catalizada por un complejo  $\beta$ -diketiminato de cobalto(II), desarrollado en colaboración con el grupo experimental de Jérôme Hannedouche en la Universidad de Paris Sud. Se trata del primer ejemplo de hidroaminación de aminas primarias catalizada por cobalto sin grupo protector y sin reactivos adicionales.



**Figura 4.1:** Reacción de ciclohidroaminación desarrollado por Hannedouche y colaboradores.

El objetivo del estudio teórico es determinar el mecanismo de reacción para la reacción de hidroaminación que se muestra en la Figura 4.1, con los aminoalquenos **2b\_H**, **2b\_Me** y **2b\_Ph**.



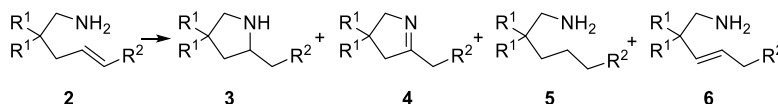
**Figura 4.2:** (a) Estructura de rayos X del complejo **1a-Co**. (b) Esquema del complejo **1a-Co**.

#### 4. Reacción de hidroaminación Cobalto

El precatalizador empleado en esta reacción de ciclohidroaminación es el  $\beta$ -diketiminatocobalto (**1a-Co**). Por medio de difracción de rayos-X (Figura 4.2) se determinó que se trata de un complejo de cobalto tetracoordinado, con una geometría pseudotetraédrica con una pequeña distorsión de pirámide trigonal en la posición apical ocupada por el ligando THF.<sup>1</sup>

Para el aminoalqueno **2b\_Me** la información experimental de la que se parte se encuentra recogida en la tabla 4.1. El producto mayoritario que se forma es el de la hidroaminación. Este producto se obtiene independiente de la temperatura empleada para la reacción, pero el aumento de la temperatura ambiente a 90°C, mejora el rendimiento de la reacción sin observarse ningún cambio significativo en la selectividad de la misma.<sup>1</sup>

**Tabla 4.1:** Influencia del catalizador metálico, sustituyentes y aditivos en la distribución de productos de la reacción de ciclohidroaminación<sup>[a]</sup> con el aminoalqueno **2b\_Me** y distribución de productos.



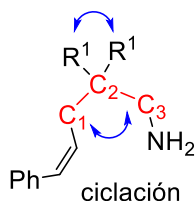
Especie	Aminoalqueno o complejo amido	<b>2</b> [%] <sup>[b]</sup>	<b>3</b> [%] <sup>[b]</sup>	<b>4</b> [%] <sup>[b]</sup>	<b>5</b> [%] <sup>[b]</sup>	<b>6</b> [%] <sup>[b]</sup>
2 <sup>[c]</sup>		5	93	2	0	0
3 <sup>[d]</sup>	 <b>2b_Me</b>	25	72	2	0	0
4 <sup>[e]</sup>		8	90	1	1	0
5 <sup>[f]</sup>	<b>[1a-Co_Me]<sub>2</sub></b>	56	0	44	0	0
6 <sup>[f,g]</sup>		58	25	17	0	0

[a] Condiciones de reacción: **[1a-Co]** = 0.96 M, 10 mol% **1a-Co**, tolueno, 90°C, 24 h a menos que se indique lo contrario. [b] Determinado por análisis de GC. [c] **[2b\_Me]** = 0.81 M. [d] **[2b\_Me]** = 0.73 M, rt, 47 h. [e] 5.55 mol% **[1a-Co\_Me]<sub>2</sub>** como catalizador. [f] **[1a-Co\_Me]<sub>2</sub>** = 2.6 mM, tolueno, 90 °C, 24 h. [g] Con ciclopentilamina (1 equiv per Co).

La información experimental adicional de la que se partió es el análisis cinético<sup>1</sup> de la reacción de ciclohidroaminación con el sustrato **2b\_Me**, mediante el control de su concentración a lo largo de la reacción. Dicho análisis muestra que la constante de velocidad de la reacción es de orden 2 y con un valor de  $\Delta G^\ddagger = 24.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ . La ecuación de la velocidad de reacción es de orden total es 2, siendo de orden 1 respecto al reactivo y al cobalto monomérico.<sup>2,3</sup> Por otro lado, efectos isotópicos indican que cambiar los átomos de hidrógeno de la amina en el reactivo por deuterio no provoca un cambio significativo en la constante de velocidad de reacción. De este resultado se deduce que el paso determinante de la reacción no puede involucrar ninguna etapa de reacción que implique la transferencia de protón desde la amina del reactivo ( $k_H/k_D = 0.97$ ). El estudio del efecto isotópico también indica que la adición del deuterio desde el nitrógeno al doble enlace se produce mediante una adición *syn*. El análisis de la posición relativa de los átomos de hidrógeno en los carbonos del alqueno (tras la saturación del doble enlace) en el producto de la hidroaminación lo ha confirmado.

Para el aminoalqueno **2b\_H** se encontró experimentalmente que, en la condiciones de reacción (90° en tolueno) el producto final de la hidroaminación (**3\_H**) no se forma y en su lugar se observa la formación del dímero, [**1a-Co\_H**]<sub>2</sub>.

Para el aminoalqueno **2b\_Ph**, aunque no se dispone de información experimental, también se decidió estudiar la reacción (Figura 4.1) computacionalmente con dos propósitos: (i) conocer si la reacción podría tener lugar también con este aminoalqueno como reactivo y (ii) analizar si se observa la presencia de un efecto Thorpe-Ingold<sup>4</sup> en la ciclación al modificar el sustituyente R<sup>1</sup> en el aminoalqueno. El efecto Thorpe-Ingold consiste en el favorecimiento de reacciones de cierre de anillo e intramoleculares por sustituyentes voluminosos (presencia de un carbono cuaternario en la cadena, Figura 4.3). En principio, cuanto más voluminoso sean los sustituyentes en el carbono cuaternario menor será el ángulo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, provocando que la reacción de ciclación se produzca de forma más fácil.



**Figura 4.3:** Esquema del efecto Thorpe-Ingold: efecto de los sustituyentes R<sup>1</sup> en el proceso de ciclación.

## 4.2 Métodos Computacionales

Los cálculos de este trabajo se han realizado usando el funcional M06<sup>5</sup> con “*ultrafine grid*”, como esta implementado en Gaussian 09.<sup>6</sup> El átomo de Co se describió usando el pseudopotencial SDD de Stuttgart-Dresde y su base asociada doble- $\zeta$ , complementada con un conjunto de funciones de polarización f.<sup>7</sup> El conjunto de bases empleadas para el resto de átomos ha sido 6-311G(d,p). La optimización de las estructuras de los reactivos, productos y estados de transición se realizó en presencia de tolueno como disolvente ( $\epsilon=2.38$ ), descrito por el modelo continuo polarizable SMD.<sup>8</sup> La naturaleza de los puntos estacionarios fue confirmada por análisis de frecuencias. Las conexiones entre los estados de transición y los mínimos se verificaron siguiendo el IRC y la posterior optimización de geometría hasta los mínimos correspondientes.

Las energías de Gibbs en tolueno han sido calculadas a 298K. Se aplicó una corrección de 1.9 kcal mol<sup>-1</sup> a todas las energías de Gibbs, con el fin de cambiar el estado estándar de la fase gaseosa (1bar) a la solución (1M).<sup>9</sup> Las contribuciones térmicas a las energías de Gibbs se corrigieron empleando la aproximación descrita por Grimme,<sup>10</sup> donde los términos entrópicos para frecuencias por debajo de un valor de corte (100 cm<sup>-1</sup>) se calcularon utilizando la aproximación de rotor rígido. Para introducir esta corrección se empleó el programa GoodVibes, desarrollado por Paton y Funes-Ardoiz.<sup>11</sup>

En todos los caminos de reacción evaluados, la exploración de la superficie de energía potencial se realizó considerando el estado de espín cuartete, ya que se comprobó que se trata del estado de espín más estable.

Para ello se realizó un estudio sistemático de comparación de las energías relativas de los estados doblete y cuartete a diferentes niveles de teoría en diversas especies del camino de reacción empleando los siguientes métodos: M06,<sup>5</sup> B3LYP-D3,<sup>12</sup> B97D3,<sup>13,14</sup> TPSSh,<sup>15,16</sup> PBE1PBE,<sup>17</sup> PBEPBE,<sup>18,9</sup>  $\omega$ B97XD,<sup>20</sup> M11,<sup>21</sup> BHandH,<sup>6,22</sup> BHLYP,<sup>6,23</sup> MP2<sup>24</sup> y MP3.<sup>25</sup> Los resultados de la calibración del estado de espín se presentan en la sección 4.3.4.

### 4.3 Discusión de resultados

Este apartado se divide en 6 subapartados diferentes. En los tres primeros se presentarán los resultados del análisis de las distintas alternativas mecanísticas, en función de si la activación tiene lugar por parte de la amina<sup>1-2,26-32</sup> (apartado 4.3.1) o de la olefina<sup>33,34</sup> (apartado 4.3.2), y las conclusiones obtenidas de los mismos (apartado 4.3.3). En el cuarto apartado se discutirá la estabilidad relativa de distintas especies en estados de espín cuartete y doblete, comparando las energías relativas de los estados de espín doblete y cuartete con diferentes niveles de energía con el objetivo de verificar que el mecanismo propuesto, con un estado cuartete, es el más estable. En el quinto se analizará al detalle con distintos niveles de teoría el paso determinante del mecanismo propuesto con el fin de confirmarlo. Y por último, se estudiará la presencia del efecto Thorpe-Ingold<sup>4,35-37</sup> en el paso determinante de la reacción propuesta al modificar los R<sup>1</sup> en el carbono cuaternario en la molécula de reactivo empleada.

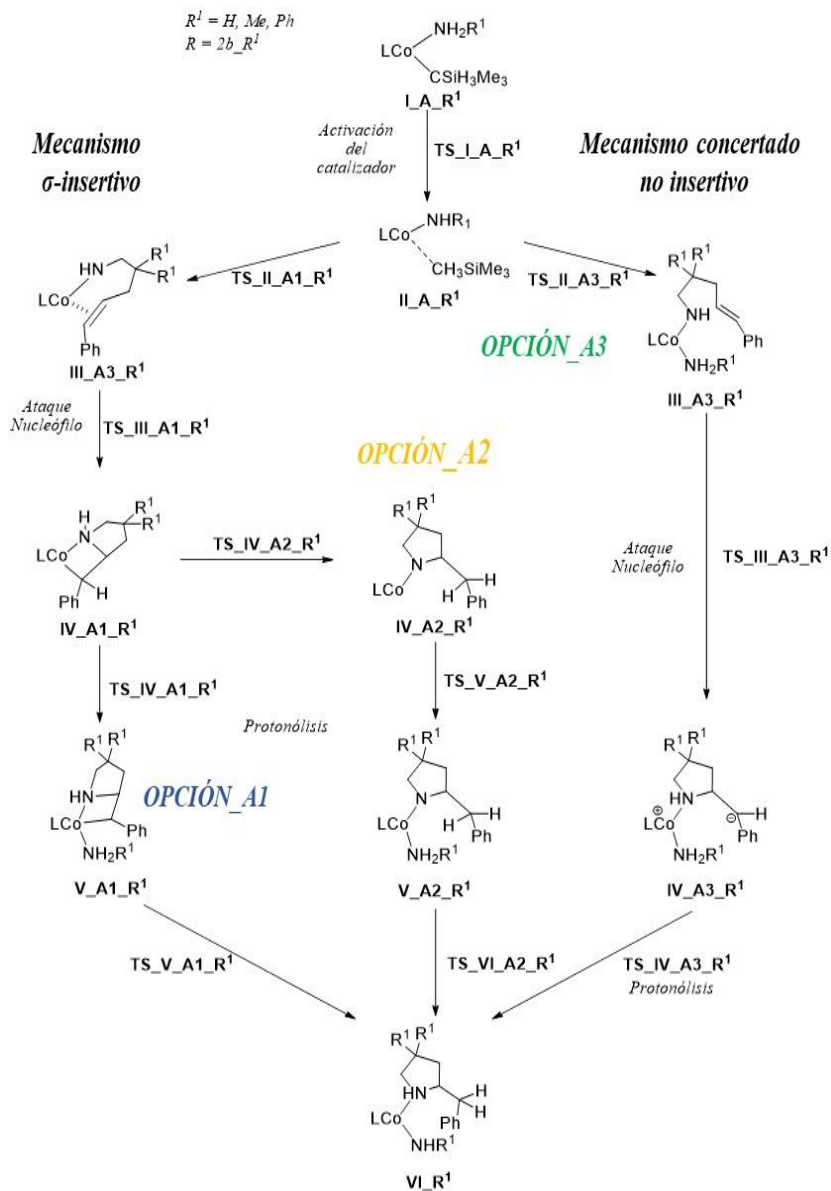
### 4.3.1 Activación de la amina

#### 4.3.1.1 Esquema Global

En esta sección, se discutirán los resultados del estudio mecanístico centrado en la activación de la amina para la reacción de ciclohidroaminación con cobalto (II) con los aminoalquenos **2b\_H**, **2b\_Me** y **2b\_Ph** (Figura 4.1). A continuación (Figura 4.4) se presentan las tres alternativas mecanísticas que se han analizado.

Como se puede observar en la Figura 4.3, la amina interacciona con el centro metálico y tiene lugar la activación del catalizador, que genera la especie activa que permite dar comienzo al ciclo catalítico. Llegado a este punto se plantean dos opciones mecanísticas, el mecanismo denominado  $\sigma$ -insertivo<sup>26-30</sup> (ciclación mediante la coordinación del alqueno y posterior inserción en el enlace Co-N) o el mecanismo concertado no insertivo<sup>1,31,32</sup> (ciclación sin la coordinación del alqueno al centro metálico). Ambas opciones mecanísticas conducen al mismo resultado. La diferencia entre ambas rutas se produce en el orden en el que tiene lugar la interacción de la segunda molécula de reactivo. Si la interacción de la segunda molécula de reactivo se produce antes de la ciclación, se tratará de un mecanismo concertado no-insertivo (opción A3); sí por el contrario, tiene lugar primero la ciclación que la interacción de la segunda molécula, se tratará de un mecanismo  $\sigma$ -insertivo (opciones A1 y A2).

#### 4. Reacción de hidroaminación Cobalto

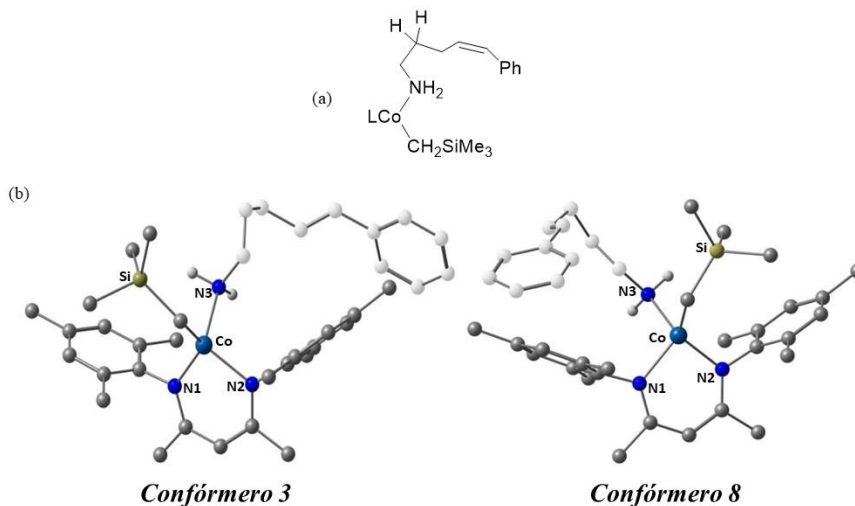


**Figura 4.4** Esquema de los mecanismos para la reacción de ciclohidroaminación analizados a partir de la activación de la amina.



### 4.3.1.2 Análisis conformacional y activación del catalizador

Con el objetivo de tener un buen punto de partida se realizó el análisis conformacional sobre la especie inicial, (**I\_A1\_H**, Figura 4.5). Dicho intermedio **I\_A1\_H** se genera cuando en el precursor del catalizador (**1a-Co**) tiene lugar el remplazo, en la esfera de coordinación del metal, de una molécula de THF por una de aminoalqueno (**2b\_H**). Este estudio conformacional es necesario debido a la gran flexibilidad del ligando aminoalqueno **2b\_H**, que hace que no sea sencillo conocer cuál es el conformero más estable en el complejo de partida. Este análisis conformacional previo es importante para analizar después correctamente los distintos caminos de reacción posibles.



**Figura 4.5:** (a) Esquema del del intermedio de partida, **I\_A\_H**. (b) Estructuras optimizadas de los confórmeros **3** y **8**.

El estudio conformacional del intermedio (**I\_A1\_H**) se lleva a cabo mediante métodos MM/MD. El protocolo que se ha seguido es el mismo que se ha explicado anteriormente en la *sección 2.2.4* de esta tesis.<sup>38-41</sup> El resultado de dicho análisis ha permitido obtener diez diferentes conformaciones, las cuales, posteriormente, han sido optimizadas a nivel DFT (M06). Las energías relativas de todas ellas se encuentran recogidas en la tabla 4.2. El confórmero más bajo en energía, es el número **8**. En relación con este análisis conformacional, también se

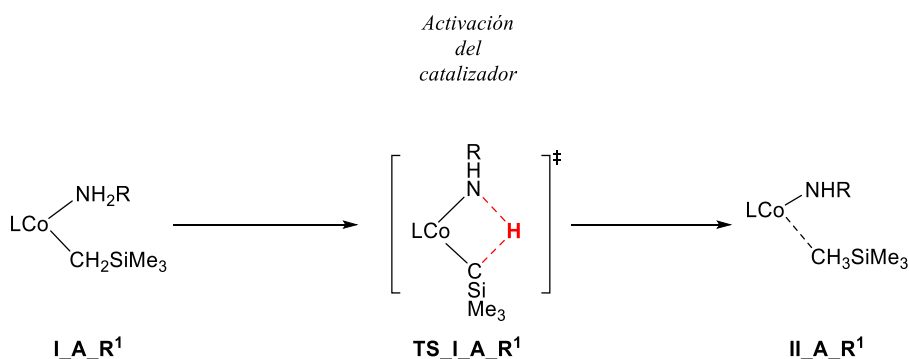
analizó el primer paso de la reacción, que se corresponde con la activación del catalizador (transferencia de un protón desde la amina del aminoalqueno coordinado al ligando  $-\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ) con dos conformaciones distintas. Para ello se escogieron los confórmeros **8** (el más bajo en energía) y **3**. Se escogió **3** porque se encuentra en un rango inferior a las 3 kcal mol<sup>-1</sup> por encima del más estable y representa una conformación con un mayor cambio en la posición relativa del ligando aminoalqueno con respecto al **8** (Figura 4.5).

**Tabla 4.2:** Energía de Gibbs relativas en tolueno ( $\Delta\Delta G_{\text{solv}}$ ) de los distintas conformaciones resultantes de la coordinación del aminoalqueno **2b\_H** al complejo **1a-Co** a través del grupo amino. Energías a nivel M06 en kcal mol<sup>-1</sup>.

Confórmeros	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}$
Conformación 1	8.2
Conformación 2	3.8
Conformación 3	2.2
Conformación 4	7.4
Conformación 5	4.1
Conformación 6	3.5
Conformación 7	8.8
Conformación 8	0.0
Conformación 9	1.7
Conformación 10	2.6

Cuando la interacción del sustrato tiene lugar a través de la amina es necesario que antes de que comience el ciclo catalítico tenga lugar la activación del catalizador. Esta activación consiste en la transferencia de uno de los hidrógenos de la amina al ligando  $-\text{CH}_2\text{SiMe}_3$  formando el tetrametilsilano. La liberación de este ligando provoca que una de las posiciones alrededor del centro metálico quede libre (en todos los casos

la distancia Co-C está entorno a los 4.0 Å). Este paso es común a todos los mecanismos estudiados (Figura 4.6). La posición vacante en la esfera de coordinación del metal puede ser ocupado por la olefina (mecanismo  $\sigma$ -insertivo) o por una segunda molécula de reactivo (mecanismo concertado no insertivo).



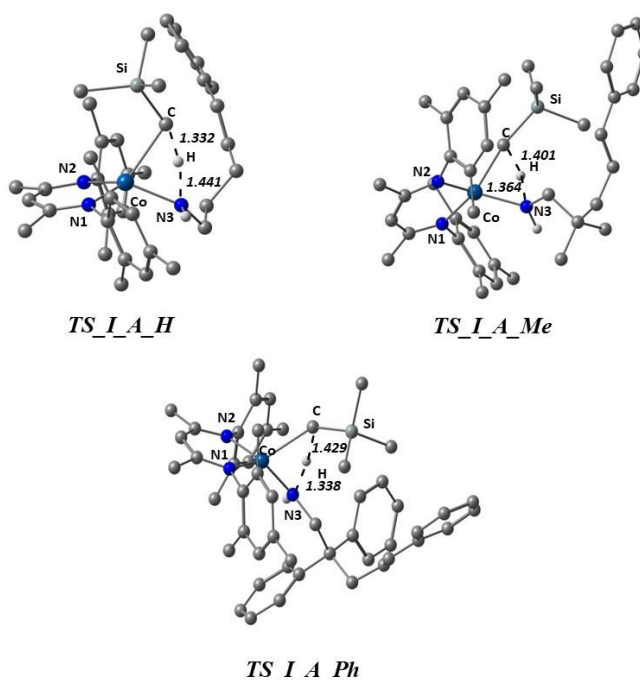
**Figura 4.6:** Esquema de la activación del catalizador.

La caracterización del estado de transición para la activación del catalizador de ambos conforméromos muestra que la barrera de energía de Gibbs que se tiene que superar con el conforméromo **3** es 4.7 kcal mol<sup>-1</sup> más alta que desde el conforméromo **8**. Por lo tanto, el punto de partida sobre el que se ha llevado a cabo el análisis mecanístico es el conforméromo **8**. De acuerdo con estos resultados, se adoptó una conformación similar para los otros dos casos, en el que el aminoalqueno que interacciona con el metal es el **2b\_Me** o el **2b\_Ph**, debido a las pequeñas diferencias estructurales que hay entre todos ellos.

En la tabla 4.3 se recogen las energías de Gibbs relativas, en kcal mol<sup>-1</sup>, del estado de transición de la etapa de activación del catalizador, para los tres aminoalquenos (**2b\_H**, **2b\_Me** y **2b\_Ph**) con los que se ha estudiado la reacción.

**Tabla 4.3:** Energías de Gibbs relativas (en kcal mol<sup>-1</sup>) de los intermedios y estado de transición involucrados en la activación del catalizador con los aminoalquenos **2b\_H**, **2b\_Me** y **2b\_Ph**.

<i>Sustrato</i>	<b>I_A_R<sup>1</sup></b>	<b>TS_I_A_R<sup>1</sup></b>	<b>II_A_R<sup>1</sup></b>
<b>2b_H</b>	0.0	32.3	6.1
<b>2b_Me</b>	0.0	29.2	1.2
<b>2b_Ph</b>	0.0	22.6	3.7



**Figura 4.7:** Geometrías optimizadas para los estados de transición de la etapa de activación del catalizador. Distancias en Å.

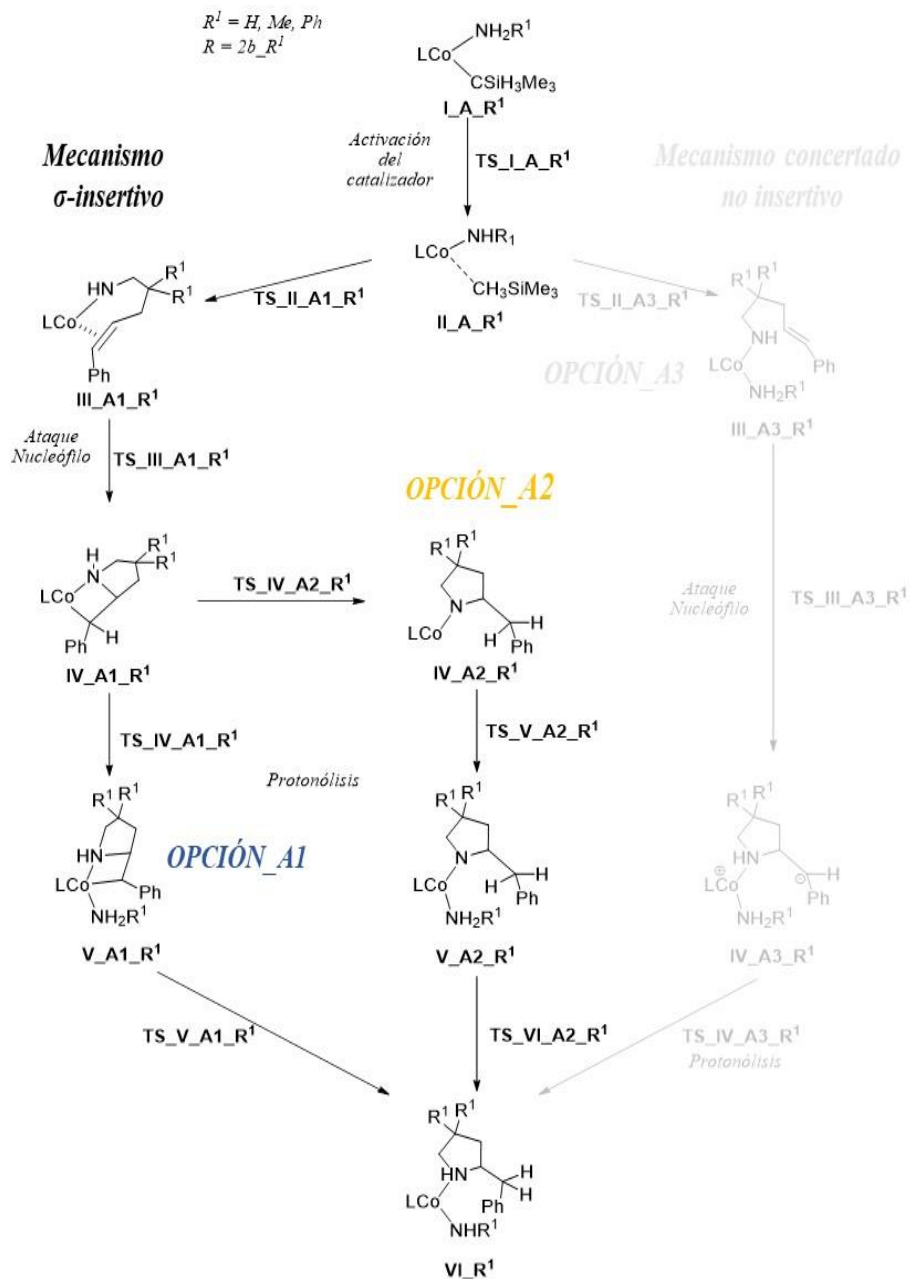
La barrera a través de la cual tiene lugar dicha transferencia de protón varía en función del aminoalqueno utilizado. El estado de transición para el aminoalqueno **2b\_H** es el más alto en energía, localizado a 32.3 kcal mol<sup>-1</sup> (**TS\_I\_A\_H**), mientras que el más bajo, a 22.6 kcal mol<sup>-1</sup>, se encuentra para el aminoalqueno **2b\_Ph** (**TS\_I\_A\_Ph**). Este resultado demuestra que la activación del catalizador es más fácil a medida que el sustituyente R<sup>1</sup> es más voluminoso.

### 4.3.1.3 Mecanismo $\sigma$ -insertivo: Opciones A1 y A2

Una vez que ha tenido lugar la activación del catalizador y se ha formado el intermedio  $\text{II\_A\_R}^1$ , da comienzo el ciclo catalítico. En el caso del mecanismo  $\sigma$ -insertivo, los pasos de reacción son dos: (i) la adición nucleófila o inserción 1,2 y (ii) la protonólisis o transferencia de protón. En la adición nucleófila tiene lugar la formación del heterociclo de 5 miembros, provocado por el ataque nucleófilo desde la amina al carbono de la olefina más cercano. A continuación, se produce la protonólisis o transferencia de protón, la cual puede llevarse a cabo a través de dos rutas diferentes (opciones A1 y A2). La diferencia entre ambas opciones se encuentra en el orden en el que tiene lugar la interacción de la segunda molécula de reactivo con el centro metálico y el momento en que tiene lugar la transferencia de protón propiamente dicha (Figura 4.8).

A continuación se presentan, con mayor detalle, los resultados obtenidos para el mecanismo  $\sigma$ -insertivo con cada uno de los reactivos, **2b\_H**, **2b\_Me** y **2b\_Ph**.

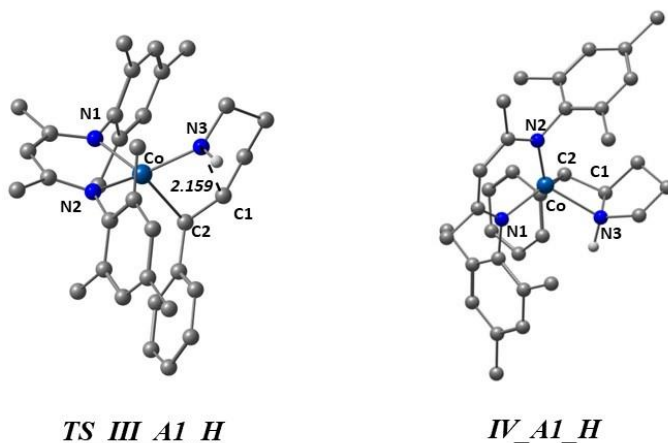
#### 4. Reacción de hidroaminación Cobalto



**Figura 4.8:** Esquema del mecanismo  $\sigma$ -insertivo propuesto para la reacción de hidroaminación a estudio mediante la activación de la amina; opciones A1 y A2.

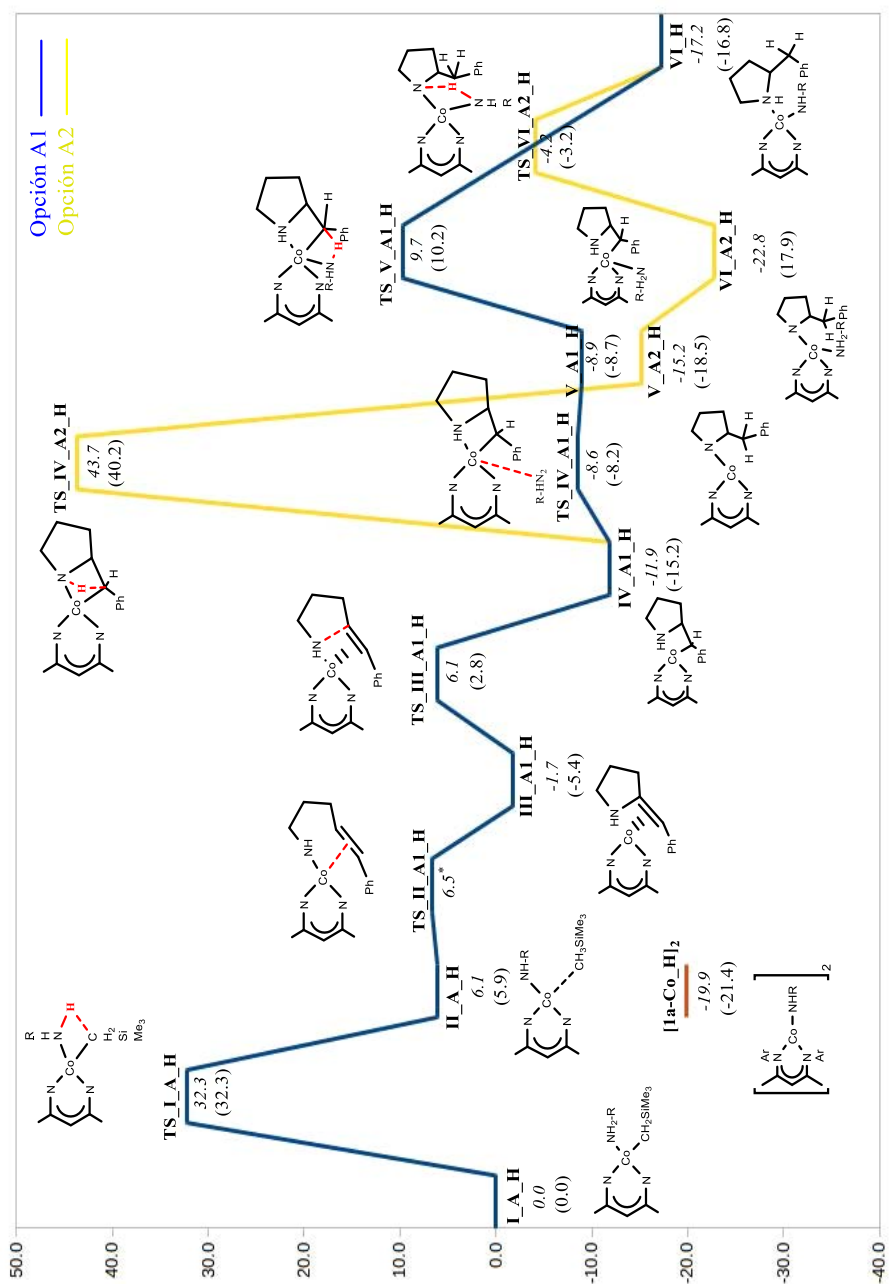
- *Aminoalqueno 2b\_H*

Para el aminoalqueno **2b\_H**, el intermedio **II\_A\_H**, que se genera una vez que se ha producido la activación del catalizador, se encuentra a  $6.1 \text{ kcal mol}^{-1}$  por encima del punto de partida **I\_A\_H**. A partir de este intermedio tiene lugar un cambio conformacional en el complejo, lo que provoca que la posición vacante que ha generado el tetrametilsilano después de la activación del catalizador pase a estar ocupada por la olefina del reactivo, generando el intermedio **III\_A1\_H**. Para este paso de la reacción (**TS\_II\_A1\_H**) no fue posible localizar el estado de transición, y la barrera ( $6.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) se estimó calculando la energía potencial del sistema en función de la distancia entre uno de los átomos de carbono del alqueno y el centro metálico. El intermedio formado es **III\_A1\_H**, el cual tiene una energía relativa de Gibbs de  $-1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  (Figura 4.10).



**Figura 4.9:** Geometrías optimizadas para el estado de transición **TS\_III\_A1\_H** y el intermedio **IV\_A1\_H**. Distancias en Å.

Una vez que el alqueno se encuentra en la esfera de coordinación del metal en **III\_A1\_H**, el siguiente paso de la reacción es la ciclación intramolecular que da lugar a la formación del heterociclo de 5 eslabones (intermedio **IV\_A1\_H**, Figura 4.9), por medio de un ataque nucleófilo

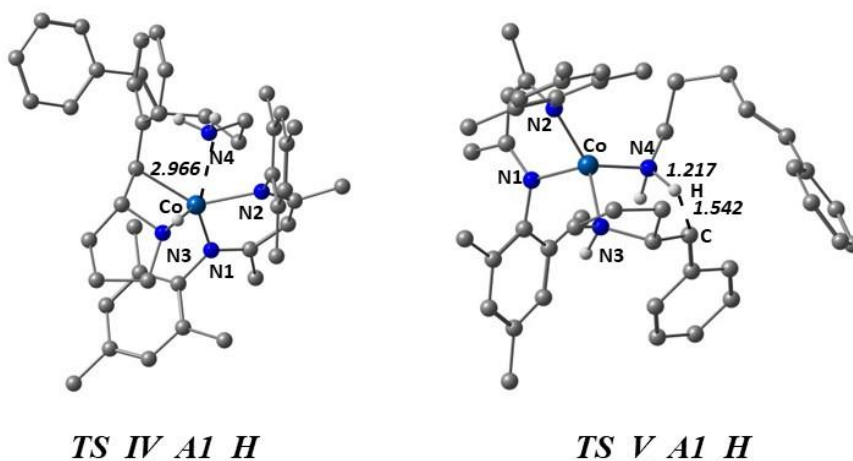


**Figura 4.10:** Perfil de energía de Gibbs para el mecanismo  $\sigma$ -insertivo en tolueno ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ), para el aminoalqueno **2b\_H**. Valores en cursiva corresponden a  $T = 298.15 \text{ K}$  mientras que los valores en los paréntesis se corresponde con  $T = 363.15 \text{ K}$ . (\*) Valor del estado de transición **TS\_II\_A1\_H** estimado a partir de la  $\Delta E_{\text{solv}}$ .



del par de electrones del nitrógeno al carbono del doble enlace más cercano. La barrera de este paso, el cual tiene lugar a través del estado de transición **TS\_III\_A1\_H** (Figura 4.9), es de  $7.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ . El intermedio formado (**IV\_A1\_H**) tiene una energía relativa de Gibbs de  $-11.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ . En dicho intermedio se observa la formación de un segundo anillo, un metalaciclo de cuatro miembros formado por el cobalto, el nitrógeno de la amina y los dos carbonos del alqueno (Figura 4.9).

En este punto del ciclo catalítico, el átomo de carbono del alqueno más alejado a la amina, que se encuentra coordinado al centro metálico, necesita ser protonado para generar el producto final de la reacción. Existen dos alternativas para la transferencia del protón que conducen a la formación del producto final de la reacción. Ambas rutas (opciones A1 y A2) difieren en el orden en el que tiene lugar la coordinación de la segunda amina de reactivo y en el número de átomos involucrados en la transferencia del protón.

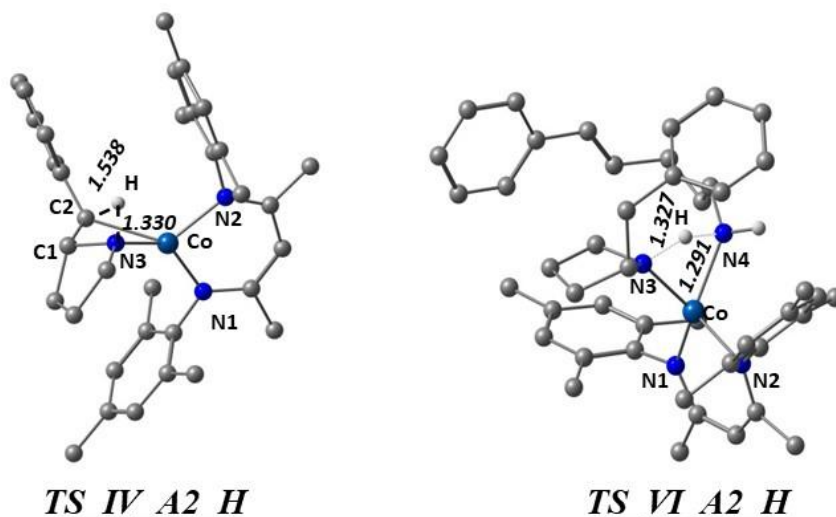


**Figura 4.11:** Geometrías optimizadas para los estados de transición **TS\_IV\_A1\_H** y **TS\_V\_A1\_H**. Distancias en Å.

En la opción A1 (Figura 4.10), la segunda molécula de reactivo interactúa con el intermedio **IV\_A1\_H**, a través del estado de transición **TS\_IV\_A1\_H** (Figura 4.11), formando el intermedio **V\_A1\_H**. Como se puede observar en el perfil de energía, la barrera de energía para dar lugar a la formación del complejo pentacoordinado es

baja, de  $3.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  (**TS\_IV\_A1\_H**). En **V\_A1\_H** tiene lugar la transferencia de protón que da lugar al producto final (**VI\_H**), el cual se encuentra localizado a  $-17.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ . La barrera de energía de Gibbs (**TS\_V\_A1\_H**, Figura 4.11) de esta etapa es de  $21.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Por el contrario en la opción A2 la transferencia de protón tiene lugar antes de la interacción de la segunda molécula de reactivo. Por lo tanto esta transferencia de protón se realizará entre el hidrogeno de la amina y el átomo de carbono que se encuentra coordinado con el centro metálico, en el intermedio **IV\_A1\_H**. El estado de transición (**TS\_IV\_A2\_H**, Figura 4.12) está localizado a  $43.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ . La protonación provoca la formación de un intermedio, **V\_A2\_H**, con una posición vacante en la esfera de coordinación. La coordinación de una segunda molécula de reactivo, generando el intermedio **VI\_A2\_H** ( $-22.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) tiene lugar sin barrera. Por último, hay una segunda transferencia de protón entre la amina de la segunda molécula de reactivo, que se acaba de coordinar al centro metálico, y la amina del heterociclo, dando lugar a la formación del producto final de la reacción que se encuentra localizado a  $-17.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ . La barrera de energía de Gibbs (**TS\_VI\_A2\_H**, figura 4.12) necesaria para que tenga lugar este paso final de la reacción es de  $18.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ .



**Figura 4.12:** Geometrías optimizadas para los estados de transición **TS\_IV\_A1\_H** y **TS\_IV\_A2\_H**. Distancias en Å

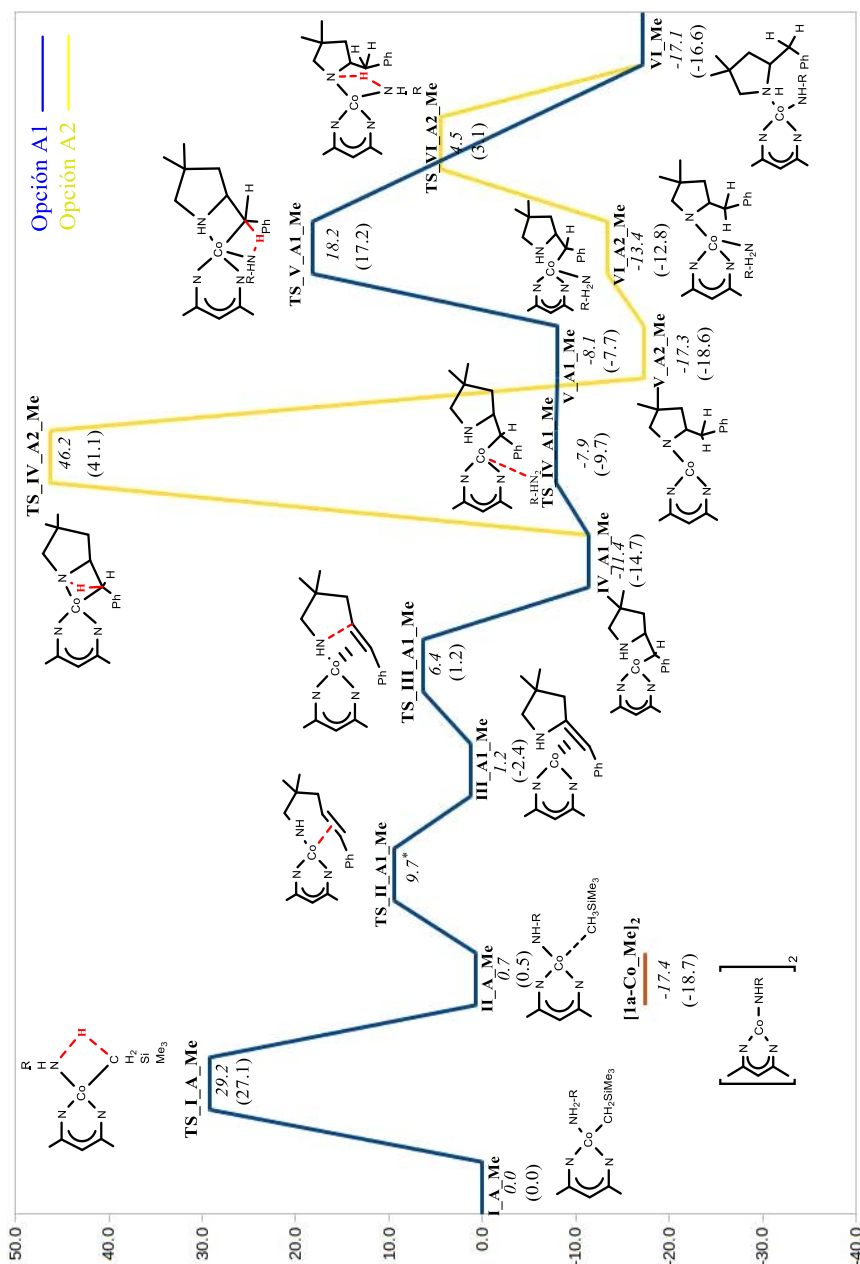
La opción A2 se puede descartar, sin ninguna tipo de duda, debido a que la barrera de energía que tiene que superar la primera transferencia de protón (**TS\_IV\_A2\_H**), en esta alternativa, es extremadamente alta (55.6 kcal mol<sup>-1</sup>).

- *Aminoalqueno 2b\_Me*

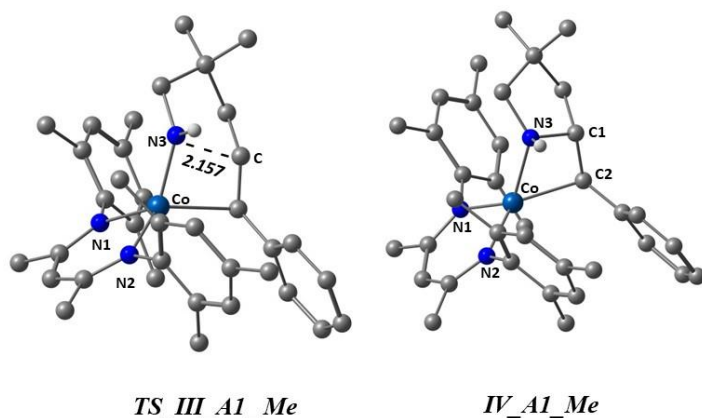
Para la reacción con el aminoalqueno **2b\_Me**, el intermedio que se forma tras la activación del catalizador (**II\_A\_Me**) tiene una energía relativa de Gibbs de 0.7 kcal mol<sup>-1</sup>. A continuación tiene lugar el cambio conformacional, que permite ocupar por parte del alqueno la posición vacante en la esfera de coordinación del metal que se ha generado después de la activación del catalizador. Este cambio conduce a la formación del intermedio **III\_A1\_Me**, localizado 1.2 kcal mol<sup>-1</sup> por encima del punto de partida. La barrera de esta etapa se estimó de forma análoga a lo comentado para el aminoalqueno **2b\_H** en 9.7 kcal mol<sup>-1</sup>. En este punto da comienzo el ciclo catalítico (Figura 4.13).

El ciclo catalítico comienza con la inserción 1,2 o ataque nucleófilo que da lugar a la formación del heterociclo de 5 eslabones. El ataque tiene lugar desde el par libre de electrones del átomo de nitrógeno al C<sub>sp2</sub> más cercano de la olefina. La barrera de la ciclación (**TS\_III\_A1\_Me**, figura 4.14) es de 5.2 kcal mol<sup>-1</sup>, y da lugar a la formación del intermedio **IV\_A1\_Me** (Figura 4.14), el cual se encuentra a -11.4 kcal mol<sup>-1</sup>. Como sucedía con el aminoalqueno **2b\_H**, el intermedio que se genera tras la ciclación tiene la característica común, de que también se forma un segundo metalaciclo formado por el cobalto, el átomo de nitrógeno y los dos átomos de carbono del aminoalqueno.

A partir de este intermedio tiene lugar la protonólisis o transferencia de protón que da lugar a la formación del producto final. Análogamente al caso anterior, este paso de la reacción puede realizarse a través de dos alternativas distintas (opciones A1 y A2), que van a depender del momento en el que interaccione con el ión metálico la segunda molécula de reactivo, según sea antes (opción A1) o después (opción A2) de la transferencia de protón sobre el segundo átomo de carbono que formaba parte del alqueno.

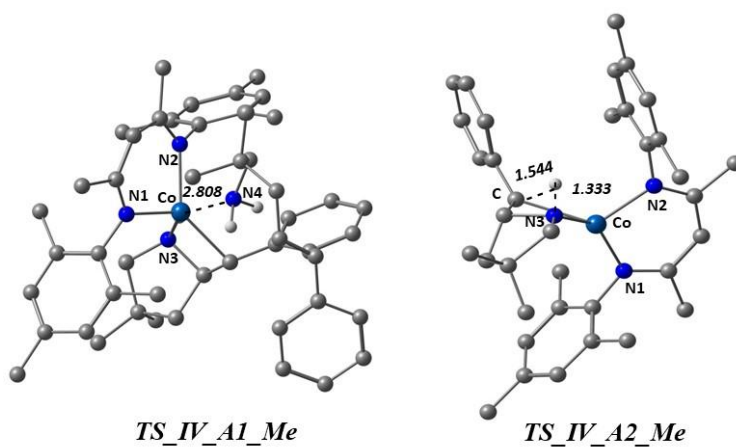


**Figura 4.13:** Perfil de energía de Gibbs para el mecanismo  $\sigma$ -insertivo en tolueno (kcal mol<sup>-1</sup>), para el aminoalqueno **2b**\_Me. Valores en cursiva corresponden a  $T = 298.15$  K mientras que los valores en los paréntesis se corresponde con  $T = 363.15$  K. (\*) Valor del estado de transición **TS\_II\_A1\_Me** estimado a partir de la  $\Delta E_{\text{solv}}$ .



**Figura 4.14:** Geometrías optimizadas para el estado de transición *TS\_III\_A1\_Me* y el intermedio *IV\_A1\_Me*. Distancias en Å.

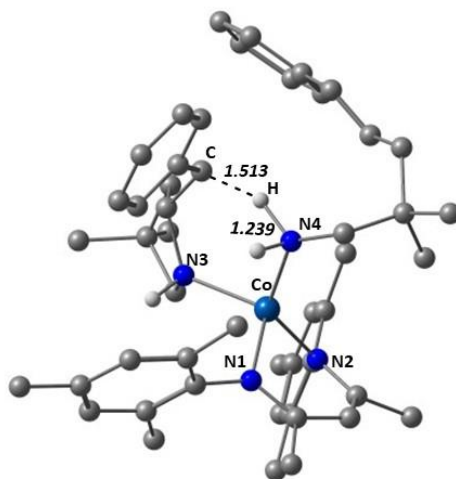
En la opción A2 se produce en primer lugar la transferencia de protón del hidrógeno de la amina al carbono unido al centro metálico (*TS\_IV\_A2\_Me*, Figura 4.15). Análogamente a lo que sucede con el aminoalqueno **2b\_H** (*TS\_IV\_A2\_H*, Figura 4.13), la barrera de energía de Gibbs que se debe superar para que esto ocurre es suficientemente alta ( $57.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) para descartar esta alternativa.



**Figura 4.15:** Geometrías optimizadas para los estados de transición *TS\_IV\_A1\_Me* y *TS\_IV\_A2\_Me*. Distancias en Å

En la opción A1 (Figura 4.13) se produce en primer lugar la entrada de la segunda molécula de reactivo en la esfera de coordinación (*TS\_IV\_A1\_Me*), siendo la barrera de energía de Gibbs necesaria para

que esto ocurra bastante baja ( $3.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), al igual que sucedía con el aminoalqueno **2b\_H**. El intermedio que se forma es **V\_A1\_Me**, localizado a  $8.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ , a partir del cual tiene lugar la transferencia de protón que genera el producto final (**VI\_Me**), el cual se encuentra ubicado a  $-17.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ . La transferencia de protón (**TS\_IV\_A1\_Me**, Figura 4.16) se produce entre la amina de la segunda molécula de reactivo con el carbono unido al ión metálico. La barrera que se ha de superar es de  $26.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ , siendo el paso con una mayor energía relativa de Gibbs de la opción A1.

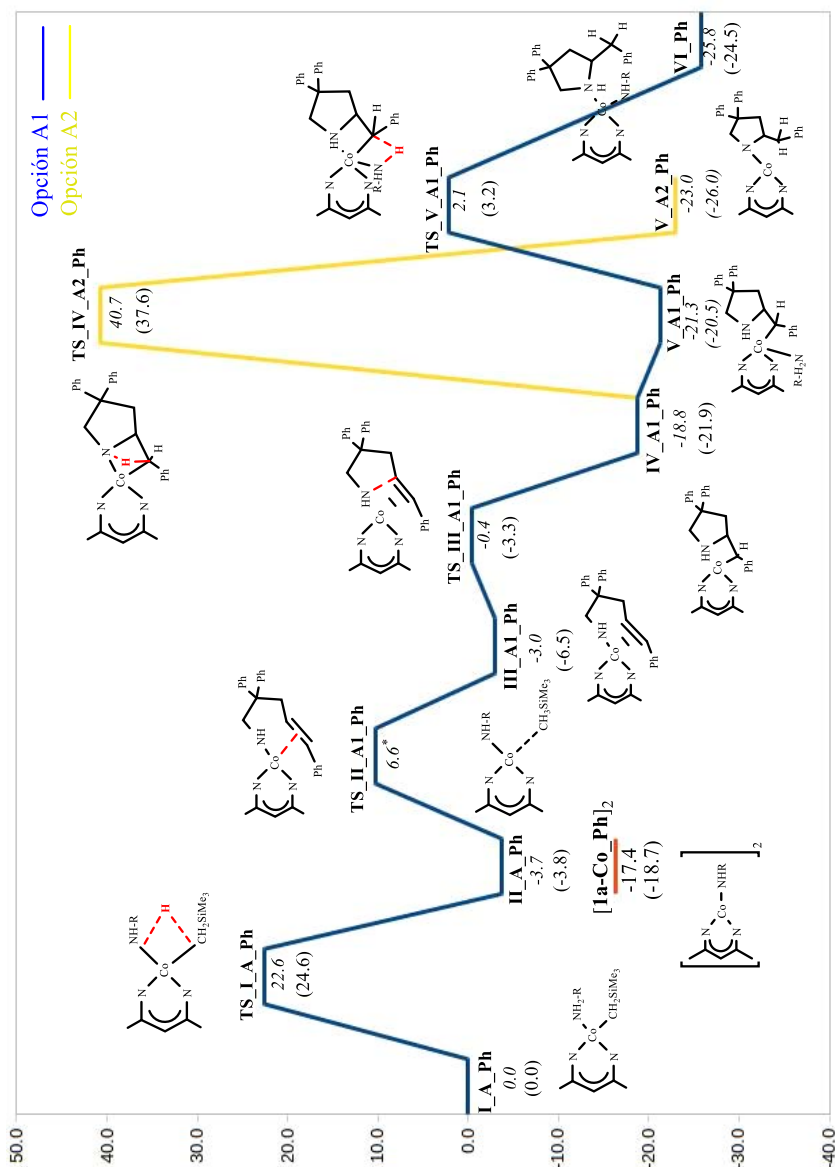


*TS\_V\_A1\_Me*

**Figura 4.16:** Geometría optimizada para el estado de transición **TS\_V\_A1\_Me**.  
Distancias en Å.

- *Aminoalqueno 2b\_Ph*

Por último, se analizó el mecanismo  $\sigma$ -insertivo para el aminoalqueno **2b\_Ph**. En este caso (Figura 4.17), el intermedio que se forma después de la activación del catalizador (**II\_A\_Ph**) se localiza en el perfil de energía a  $-3.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  y la barrera relativa estimada para el cambio conformacional es de  $10.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  (**TS\_II\_A1\_Ph** se estimó igual que para los aminoalquenos **2b\_H** y **2b\_Me**). El intermedio que se

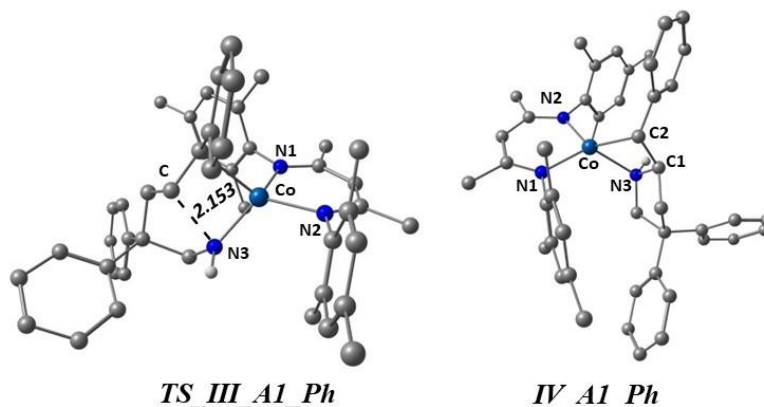


**Figura 4.17:** Perfil de energía de Gibbs para el mecanismo  $\sigma$ -insertivo en tolueno ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ), para el aminoalqueno **2b\_Ph**. Valores en cursiva corresponden a  $T = 298.15$  K mientras que los valores en los paréntesis se corresponde con  $T = 363.15$  K. (\*) Valor del estado de transición **TS\_II\_A\_Ph** estimada a partir de la  $\Delta E_{\text{solv}}$ .

forma después de esta etapa es **III\_A1\_Ph**, el cual tiene una energía relativa de Gibbs de  $-3.0 \text{ kcal mol}^{-1}$  y es el punto de inicio del ciclo

catalítico. En dicho intermedio, la posición vacante en la esfera de coordinación del complejo de cobalto, generada en la activación del catalizador (eliminación de tetrametilsilano), pasa a estar ocupada por la olefina.

Una vez que la olefina ha entrado en la esfera de la coordinación del ión metálico se produce el primer paso del ciclo catalítico, la inserción 1,2 que da lugar a la ciclación (**IV\_A1\_Ph**, Figura 4.18). De esta manera se forma el heterociclo de 5 eslabones y del metalaciclo de 4 eslabones (Co-N-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), al igual que sucede con los otros dos sustratos (**2b\_H** y **2b\_Me**) analizados con anterioridad. Esto se produce mediante el ataque nucleófilo del grupo amido (a través del par de electrones libres) al C<sub>sp<sup>2</sup></sub> más cercano del doble enlace. El estado de transición **TS\_III\_A1\_Ph** (Figura 4.18) tiene una energía relativa de Gibbs de -0.4 kcal mol<sup>-1</sup> y la barrera de energía de Gibbs que se ha de superar para que tenga lugar la ciclación es de 2.6 kcal mol<sup>-1</sup>. El intermedio formado es **IV\_A1\_Ph** y se localiza a -18.8 kcal mol<sup>-1</sup>.



**Figura 4.18:** Geometrías optimizadas para el estado de transición **TS\_III\_A1\_Ph** y el intermedio **IV\_A1\_Ph**. Distancias en Å.

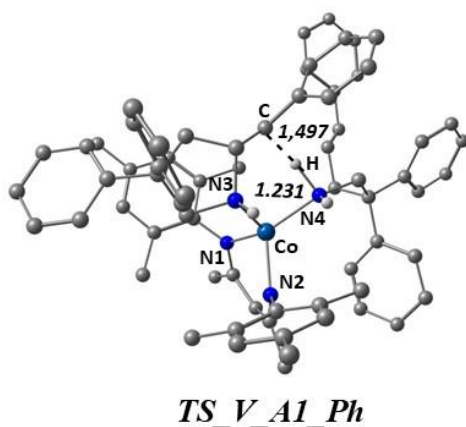
El segundo paso del ciclo catalítico es la transferencia de protón para la cual, al igual que se hizo con los otros dos aminoalquenos, se analizaron dos alternativas mecánicas, opciones A1 y A2.

La opción A2, dónde en primer lugar tiene lugar la transferencia de protón desde la amina al carbono coordinado con el cobalto (**TS\_IV\_A2\_Ph**, Figura 4.17), se descartó directamente al comprobar,



como sucede con los otros dos aminoalquenos (**TS\_IV\_A2\_H** y **TS\_IV\_A2\_Me**, Figuras 4.9 y 4.13, respectivamente), que la barrera de energía de Gibbs que se debe superar es demasiado alta, ( $59.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).

En la opción A1, la interacción de la segunda molécula de reactivo tiene lugar sin superar ninguna barrera de energía, es decir, se produce directamente desde el intermedio **IV\_A1\_Ph**, generando el intermedio pentacoordinado **V\_A1\_Ph**, con una energía relativa de Gibbs de  $-21.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ . A partir de este intermedio tiene lugar la transferencia protónica que conduce a la formación del producto final (**VI\_Ph**), el cual se encuentra ubicado a  $-25.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ . La transferencia de protón se realiza entre la amina que se ha coordinado con anterioridad y el átomo de carbono del metalaciclo (**TS\_V\_A1\_Ph**, Figura 4.19). Esta etapa corresponde al paso de la reacción con mayor energía de Gibbs en el camino A1, con una barrera de  $23.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ .



**Figura 4.19:** Geometría optimizada para el estado de transición **TS\_V\_A1\_Ph**.  
Distancias en Å.

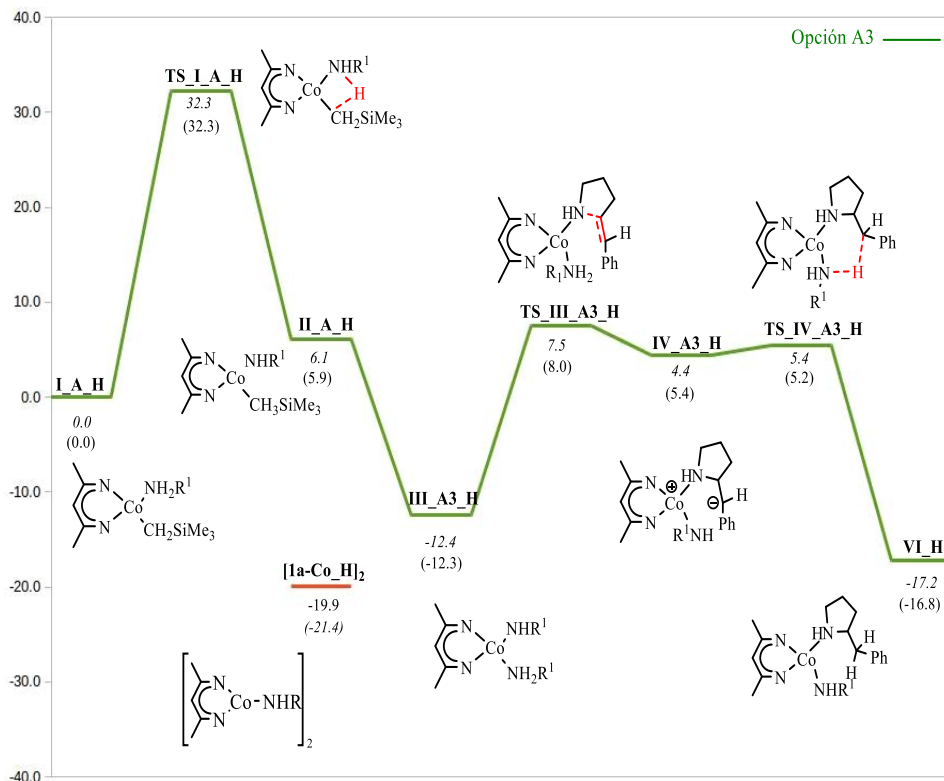


La otra alternativa mecanística para explicar la reacción de hidroaminación a estudio, es el mecanismo concertado no insertivo, Figura 4.20. En este camino, tiene lugar la interacción con el centro metálico de una segunda molécula de reactivo, ocupando el espacio vacante que se ha generado al eliminarse la molécula de tetrametilsilano de la esfera de coordinación del metal. Este mecanismo de reacción consta de dos pasos de reacción, la inserción 1,2 y la protonólisis. Lo peculiar de esta alternativa mecanística es que la ciclación tiene lugar en presencia de la segunda molécula de amina. Posteriormente, se produce la transferencia de protón que da lugar a la formación del producto final.

- *Aminoalqueno 2b\_H*

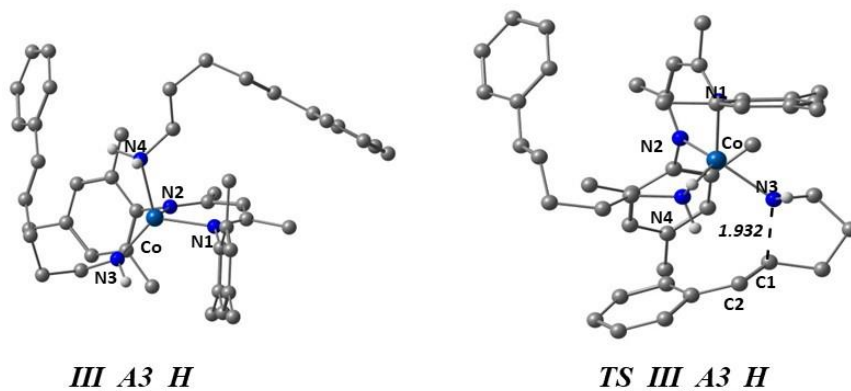
El perfil de energía potencial correspondiente al mecanismo concertado no insertivo para el aminoalqueno **2b\_H** se presenta en la Figura 4.21. Tras la activación del catalizador, una vez formado el intermedio **II\_A\_H**, ubicado a  $6.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ , tiene lugar la coordinación de una segunda molécula de reactivo, ocupando la posición vacante en la esfera de coordinación que se ha generado por la formación del tetrametilsilano. Se forma el intermedio **III\_A3\_H** (Figura 4.22), con una energía relativa de Gibbs de  $-12.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ . La coordinación de la segunda molécula de reactivo tiene lugar directamente, sin barrera. En el intermedio **III\_A3\_H** (Figura 4.21) da comienzo el ciclo catalítico para esta alternativa mecanística (opción A3). El primer paso es la ciclación del heterociclo de 5 eslabones (Figura 4.22), con una barrera de  $19.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Mediante el ataque nucleófilo de la amina del ligando del grupo amido sobre el carbono más cercano del alqueno a través del estado de transición **TS\_III\_A3\_H** se forma el intermedio **IV\_A3\_H**, el cual se ubica a  $4.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ , Figura 4.21.

#### 4. Reacción de hidroaminación Cobalto



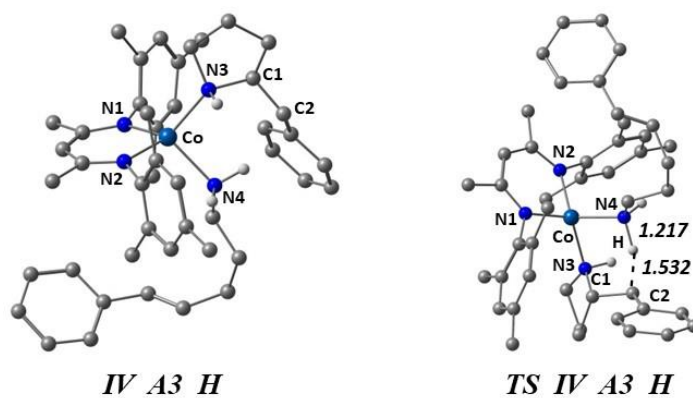
**Figura 4.21:** Perfil de energía de Gibbs para el mecanismo concertado no insertivo en tolueno (kcal mol<sup>-1</sup>), para el aminoalqueno **2b\_H**. Valores en cursiva corresponden a T = 298.15 K mientras que los valores en los paréntesis se corresponde con T = 363.15 K.

A continuación tiene lugar el último paso de reacción del ciclo catalítico, la transferencia de protón o protonólisis, que se lleva a cabo entre uno de los hidrógenos de la amina y el otro carbono del alqueno, mediante una adición *syn*, conduciendo a la formación del producto final, **VI\_H**, con una energía relativa de Gibbs de -17.2 kcal mol<sup>-1</sup>. Para que esto suceda se debe pasar por el estado de transición **TS\_IV\_A3\_H** (Figura 4.23), localizado a 5.4 kcal mol<sup>-1</sup>.



**Figura 4.22:** Geometrías optimizadas para el intermedio **III\_A3\_H** y el estado de transición **TS\_III\_A3\_H**. Distancia en Å.

En este camino la etapa que tiene que superar una mayor barrera es la ciclación (**TS\_III\_A3\_H**,  $19.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) mientras que la barrera de la protonólisis (**TS\_IV\_A3\_H**) es de solo  $1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

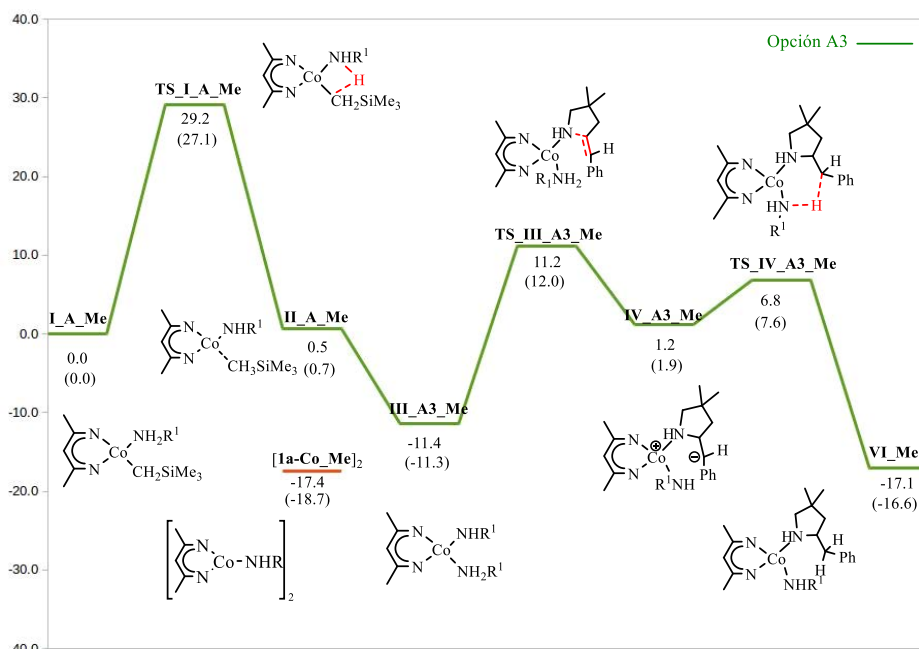


**Figura 4.23** Geometrías optimizadas para el intermedio **IV\_A3\_H** y el estado de transición **TS\_IV\_A3\_H**. Distancias en Å.

La formación del dímero **[1a\_Co\_H]<sub>2</sub>**, ubicado a  $-19.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  respecto del punto de partida, por la interacción de dos moléculas del intermedio **II\_A\_H**. La figura 4.21 muestra que es el intermedio más bajo en energía, lo cual sugiere que la formación de este dímero eliminaría la especie activa del medio, impidiendo acceder al catalizador y por tanto que transcurra la reacción,

- *Aminoalqueno 2b\_Me*

Para el reactivo **2b\_Me** la formación de la especie activa **III\_A3\_Me** con la que se da comienzo al ciclo catalítico es análoga al reactivo anterior **2b\_H** (Figura 4.24). Dicha especie activa se encuentra ubicada  $-11.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Este intermedio está formado por un ligando amido y por una segunda molécula de reactivo, que interacciona con el metal ocupando la plaza vacante dejada por el tetrametilsilano, sin ser necesario superar ninguna barrera para su coordinación.

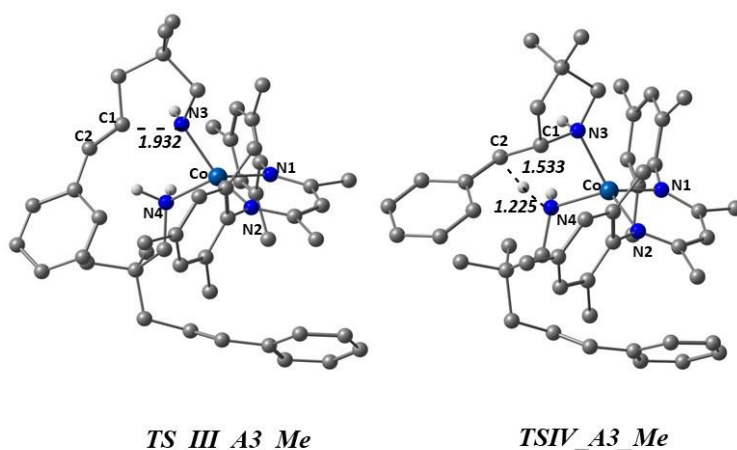


**Figura 4.24:** Perfil de energía de Gibbs para el mecanismo concertado no insertivo en tolueno ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ), para el aminoalqueno **2b\_Me**. Valores en cursiva corresponden a  $T = 298.15 \text{ K}$  mientras que los valores en los paréntesis se corresponde con  $T = 363.15 \text{ K}$ .

El primer paso del ciclo es la formación del anillo heterociclo de 5 eslabones en el ligando amido, debido al ataque nucleófilo desde el nitrógeno al carbono más cercano de la olefina. Para que este paso tenga lugar se ha de superar una barrera (**TS\_III\_A3\_Me**, figura 4.25) de  $22.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ , formando el intermedio **IV\_A3\_Me**, con una energía relativa de Gibbs de  $1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Seguidamente tiene lugar la transferencia

protónica con una barrera de  $5.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ , mediante la cual se genera el producto final de la reacción, **VI\_Me**, ubicado a  $-17.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Al igual que sucede en la reacción con el sustrato **2b\_H**, el paso de más alta energía de la reacción es la ciclación, con una barrera de  $22.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

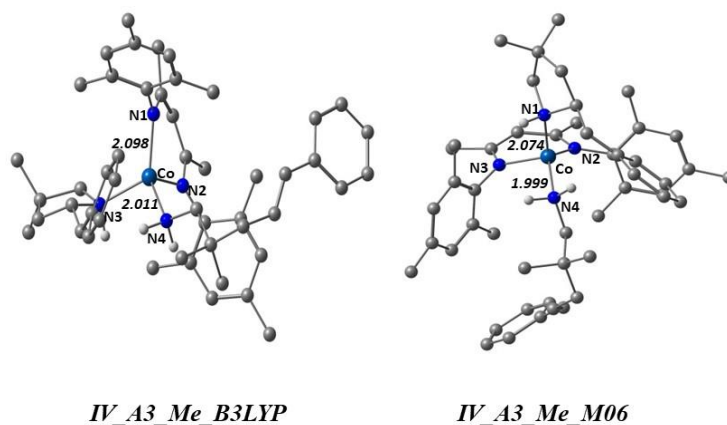
De la misma forma que se ha realizado con el aminoalqueno **2b\_H**, se ha estudiado la posibilidad de la formación del dímero desde el intermedio **II\_A\_Me** con el aminoalqueno **2b\_Me**. Como se puede observar en el perfil en este caso el dímero (**[1a\_Co\_Me]<sub>2</sub>**) y el producto final de la hidroaminación (**VI\_Me**) se encuentran prácticamente al mismo nivel de energía,  $-17.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  y  $-17.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ , respectivamente. Experimentalmente se confirmó que el producto mayoritario es el producto de la ciclohidroaminación, por lo tanto esto indica que la formación del dímero no impide la formación de la especie activa.



**Figura 4.25:** Geometrías optimizadas para los estados de transición **TS\_III\_A3\_Me** y **TS\_IV\_A3\_Me**. Distancias en Å.

En este estudio mecanístico se encontró que el intermedio **IV\_A3\_Me** tiene una pequeña frecuencia imaginaria ( $-80.8 \text{ cm}^{-1}$ ), que describe la variación del ángulo  $\text{N}_1\text{-Co-N}_4$  y las distancias  $\text{N}_1\text{-Co}$  y  $\text{N}_4\text{-Co}$ . Al no poder de eliminar dicho valor propio negativo con distintas estrategias, y el fin de obtener un mínimo verdadero para este intermedio, se optó por optimizarlo utilizando el funcional B3LYP-D3. Se comprobó que con este funcional se obtiene una estructura para el intermedio muy

similar (los valores de las distancias N<sub>1</sub>-Co y N<sub>4</sub>-Co y del ángulo N<sub>1</sub>-Co-N<sub>4</sub> son muy parecidas con M06 y B3LYP-D3, Figura 4.26), pero en el que la frecuencia imaginaria ha desaparecido. A la vista de estos resultados se decidió aceptar dicho intermedio en M06 como un intermedio adecuado para este camino de reacción.



**Figura 4.26:** Geometrías optimizadas para el intermedio **IV\_A3\_Me** a los niveles de teoría B3LYP-D3 y M06.

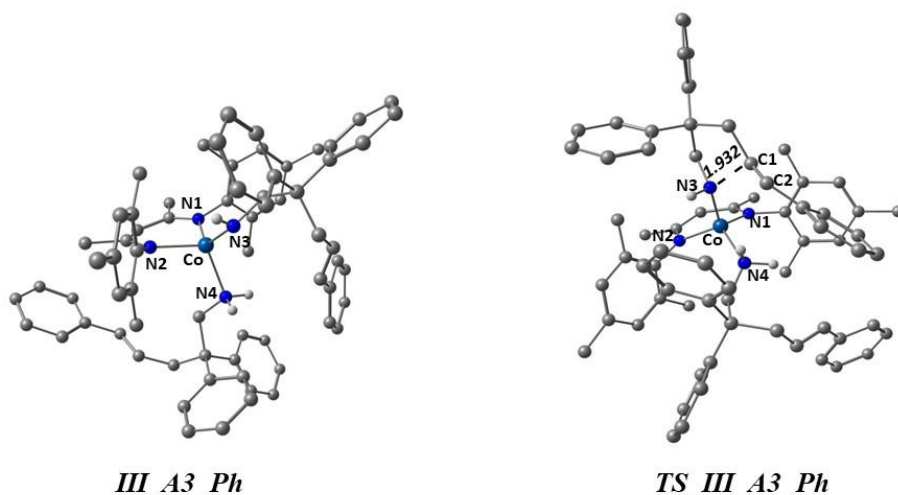
- *Aminoalqueno 2b\_Ph*

Se presentan por último los resultados para el mecanismo concertado no-insertivo para el reactivo **2b\_Ph** (Figura 4.28).

Al igual que sucede con los otros dos sustratos, **2b\_H** y **2b\_Me**, la coordinación de una segunda molécula de reactivo, después de la activación del catalizador, tiene lugar sin ser necesario superar ninguna barrera. El intermedio formado **III\_A3\_Ph** está ubicado a -17.3 kcal mol<sup>-1</sup>. Este es el intermedio desde que tiene lugar la ciclación (**TS\_III\_A3\_Ph**, Figura 4.28), con una barrera de 6.0 kcal mol<sup>-1</sup>. El intermedio formado, **IV\_A3\_Ph** (Figura 4.28), se encuentra a -14.9 kcal mol<sup>-1</sup>. Seguidamente se produce la transferencia de protón, entre el aminoalqueno coordinado y el ligando amido ciclado, mediante una adición *syn*, con una energía relativa de 2.3 kcal mol<sup>-1</sup>. El intermedio



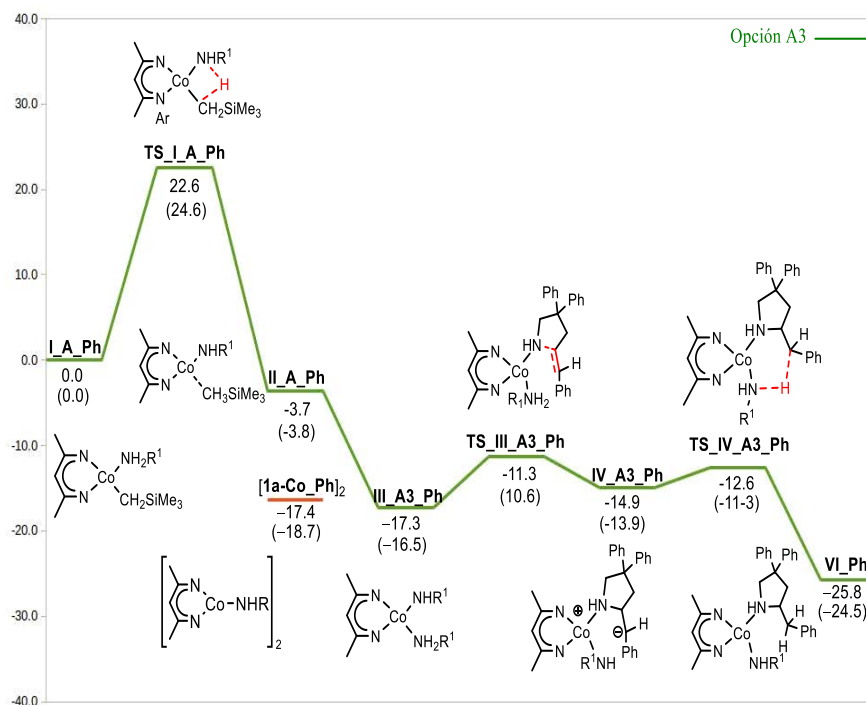
generado es **IV\_Ph**, con una energía relativa de Gibbs de  $-25.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ , el cual se corresponde con el producto final coordinado.



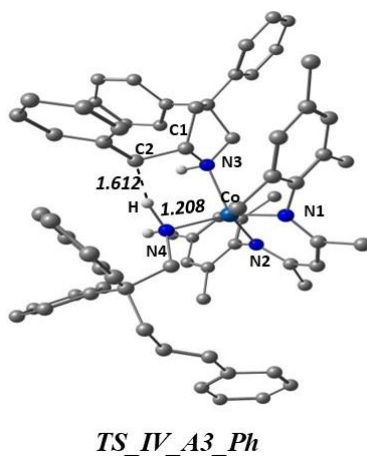
**Figura 4.27:** Geometrías optimizadas para el intermedio **III\_A3\_Ph** y el estado de transición **TS\_III\_A3\_Ph**. Distancias en Å.

Al igual de lo que sucede con los sustratos anteriores, el paso con una mayor energía es la ciclación (**TS\_III\_A3\_Ph**, Figura 4.29), teniendo en este caso una barrera de  $6.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Con este aminoalqueno también se ha estudiado la posibilidad de que desde el intermedio **II\_A\_Ph**, tenga lugar la formación del dímero en vez de la coordinación de la segunda molécula de reactivo, intermedio **III\_A3\_Ph**. Como se puede observar en el perfil de energía, Figura 4.28, el dímero (**[1a\_Co\_Me]**<sub>2</sub>) se encuentra ubicado a  $-17.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ , una energía de Gibbs superior a del producto final de la hidroaminación (**IV\_Ph**,  $-25.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).



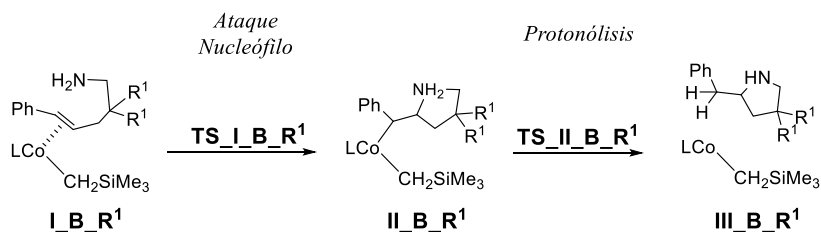
**Figura 4.28:** Perfil de energía de Gibbs para el mecanismo concertado no insertivo en tolueno ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ), para el aminoalqueno **2b\_Ph**. Valores en cursiva corresponden a  $T = 298.15 \text{ K}$  mientras que los valores en los paréntesis se corresponde con  $T = 363.15 \text{ K}$ .



**Figura 4.29:** Geometría optimizada para el estado de transición **TS\_IV\_A3\_Ph**. Distancias en Å.

### 4.3.2 Activación de la olefina

En este apartado se presentan los resultados para el mecanismo de activación a través de la olefina. Dicho mecanismo consta de dos pasos de reacción (Figura 4.30), que son: (i) la inserción 1,2 o adición nucleófila, que tiene lugar después de la que la olefina haya entrado en la esfera de coordinación del metal y (ii) la protonólisis. Como se puede observar en la Figura 4.30, en esta alternativa mecanística no es necesario que se produzca la eliminación del  $-\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ , en comparación a lo que sucedía con los mecanismo mediante la activación de la amina. Una vez que la olefina se ha coordinado con el centro metálico da comienzo al ciclo catalítico.



**Figura 4.30:** Esquema del mecanismo de reacción posible a partir de la activación de la olefina propuesto para la reacción de hidroaminación a estudio

Inicialmente se discutirán los resultados para el aminoalqueno **2b<sub>H</sub>**. Al igual que se realizó en el análisis de los mecanismo de reacción mediante la activación de la amina, se llevó a cabo un análisis conformacional de la estructura de partida (**I<sub>B<sub>H</sub></sub>**) con ayuda de métodos MM/MD. El protocolo usado para este estudio conformacional es el mismo que el usado en el estudio mecanístico a través de la activación de la amina y que se encuentra descrito en la *sección 2.2.4* de esta memoria.

La estructura de partida, **I<sub>B<sub>H</sub></sub>**, se genera cuando una molécula de aminoalqueno, en este caso **2b<sub>H</sub>**, entra en la esfera de coordinación del complejo de cobalto (**1a-Co**), provocando la descoordinación de una molécula de THF en el catalizador. El análisis conformacional nos ha permitido obtener diez diferentes conformaciones, las cuales han sido optimizadas a nivel M06. Los resultados se encuentran recogidos en la tabla 4.4.

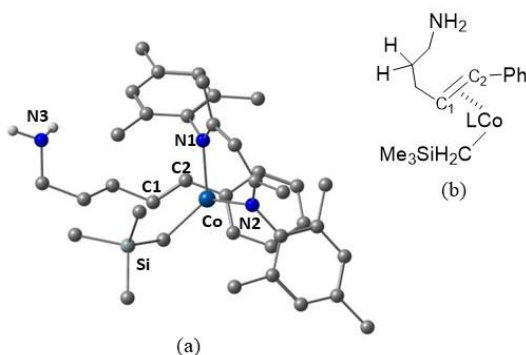
**Tabla 4.4:** Energía de Gibbs relativas en tolueno ( $\Delta\Delta G_{\text{solv}}$ ) de los distintas conformaciones resultantes de la coordinación del aminoalqueno **2b\_H** con el complejo **1a-Co** por parte de la olefina. Energías a nivel M06 en kcal mol<sup>-1</sup>.

Cluster	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}$
Conformación 1	3.7
Conformación 2	6.2
Conformación 3	4.6
Conformación 4	5.9
Conformación 5	0.0
Conformación 6	1.2
Conformación 7	1.8
Conformación 8	7.0
Conformación 9	1.0
Conformación 10	1.4

El análisis conformacional muestra la presencia de varios conformeros con unos valores de energía relativamente similares, en un rango inferior a los 2 kcal mol<sup>-1</sup>. En un inicio, se realizó el análisis mecanístico sobre la conformación más estable. Por lo tanto, el conformero seleccionado como punto de partida fue el número **5** (Figura 4.30). Dependiendo de la viabilidad de esta alternativa, se analizarán otras conformaciones, si se considera preciso.

Como se puede observar en la Figura 4.31, la coordinación a través de la olefina da lugar a un intermedio (**I\_B\_H**) 13.7 kcal mol<sup>-1</sup> más alto en energía que la coordinación por la amina (**I\_A\_H**). Una vez que la olefina se ha coordinado al centro metálico (Figura 4.32), se produce el ataque nucleófilo desde la amina al C<sub>sp<sup>2</sup></sub> más cercano, que da lugar a la formación de un anillo de 5 miembros (**II\_B\_H**), el cual se encuentra a 36.0 kcal mol<sup>-1</sup>. El estado de transición, **TS\_I\_B\_H** (Figura 4.33), para este primer paso de la reacción está ubicado a 22.3 kcal mol<sup>-1</sup>.

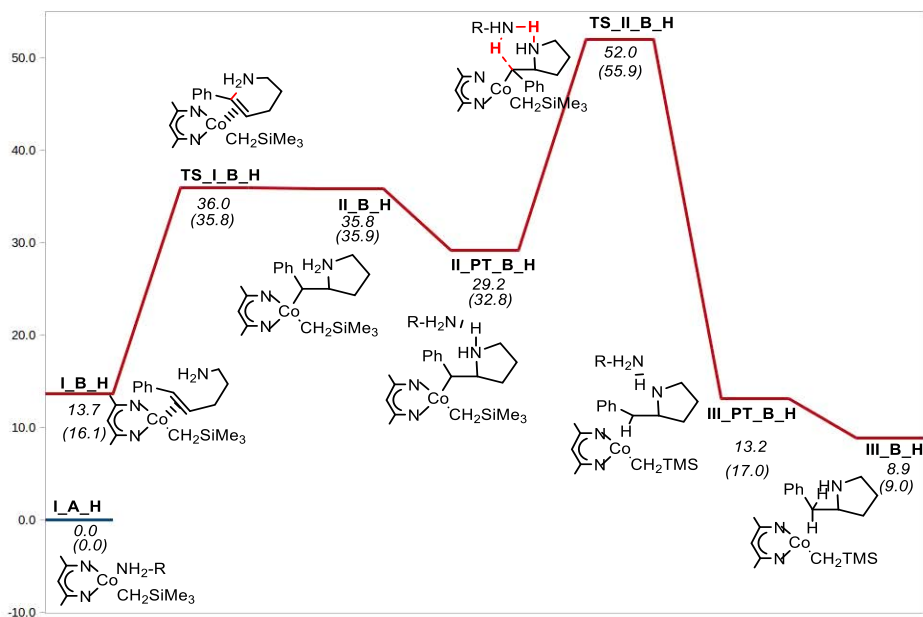
<sup>1</sup>, por encima del intermedio **I\_B\_H**. El siguiente paso de la reacción se corresponde con la transferencia de un protón. La presencia de una base o un contraión ayuda a este proceso. Una segunda molécula de aminoalqueno puede actuar como base, asistiendo la transferencia.



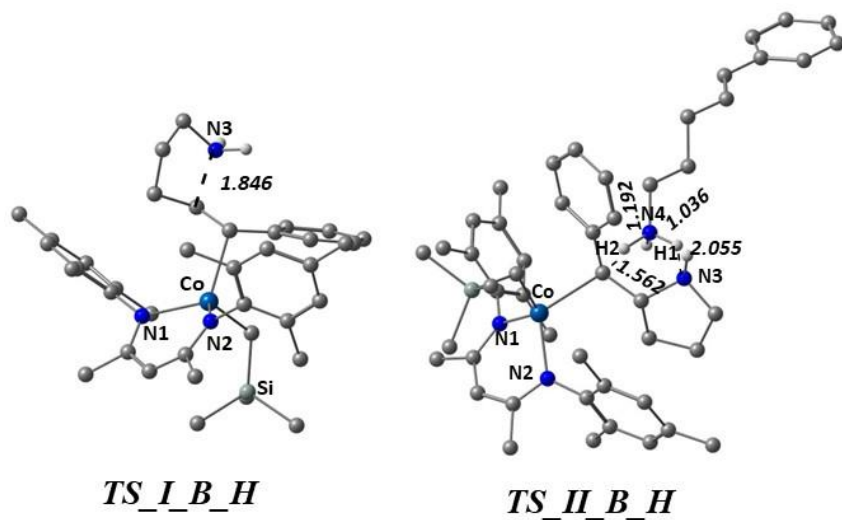
**Confórmere 5**

**Figura 4.31:** (a) Estructura optimizada del confórmere 5. (b) Esquema del intermedio

La presencia de un “*proton shuttle*” en el proceso de transferencia de protones suele considerarse como un agente acelerador. En este caso, la inclusión de una segunda molécula de aminoalqueno como “*proton shuttle*” genera el intermedio **II\_PT\_B\_H**, el cual tiene una energía relativa de 29.2 kcal mol<sup>-1</sup>. La transferencia del protón, tiene lugar a través del estado de transición **TS\_II\_B\_H** (Figura 4.34), con una energía relativa de Gibbs de 52.0 kcal mol<sup>-1</sup>. El intermedio que se genera después de este segundo estado de transición es **III\_PT\_B\_H**, con una energía relativa de 13.2 kcal mol<sup>-1</sup>, casi isoenergético al intermedio inicial **I\_B\_H**. Teniendo en cuenta que el complejo libera la segunda molécula de reactivo, la cual ha asistido la transferencia en forma de base, el intermedio que realmente se forma, **III\_B\_H**, tiene una energía relativa de 8.9 kcal mol<sup>-1</sup>.



**Figura 4.32:** Perfil de energía de Gibbs mediante el mecanismo de activación de la olefina en tolueno ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ), con el aminoalqueno **2b\_H**. Valores en cursiva corresponden a  $T = 298.15 \text{ K}$  mientras que los valores en los paréntesis se corresponde con  $T = 363.15 \text{ K}$ .



**Figura 4.33:** Geometrías optimizada para los estados de transición **TS\_I\_B\_H** y **TS\_II\_B\_H**. Distancias en Å.

Como se puede observar en la tabla 4.5, para los tres reactivos (**2b\_H**, **2b\_Me**, **2b\_Ph**) la interacción con el centro metálico es siempre más favorable a través de la amina que a través de la olefina, siendo la diferencia en todos los casos superior a las 10 kcal mol<sup>-1</sup>. También se ha analizado cual es la diferencia de energía relativa para el primer estado de transición de cada una de las opciones. Como se puede comprobar, la barrera es siempre superior con el aminoalqueno coordinado por la olefina. La menor diferencia (3.7 kcal mol<sup>-1</sup>), se observa con el sustrato **2b\_H**, y la mayor, de casi 8 kcal mol<sup>-1</sup>, con el sustrato **2b\_Ph**.

**Tabla 4.5:** Energías de Gibbs relativas (en kcal mol<sup>-1</sup>) del punto de partida y estado de transición del primer paso de la reacción a través de la activación de la amina (Opción A) o de la olefina (Opción B) con los aminoalquenos **2b\_H**, **2b\_Me** y **2b\_Ph**.

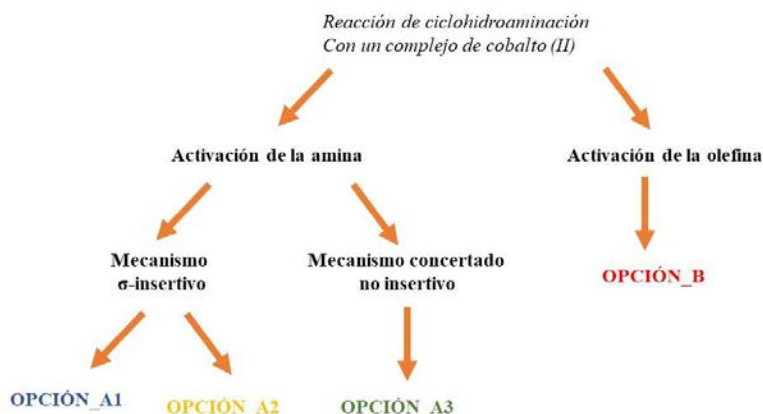
	I_A_R <sup>1</sup>	I_B_R <sup>1</sup>	TS_I_A_R <sup>1</sup>	TS_I_B_R <sup>1</sup>
<b>2b_H</b>	0.0	13.7	32.3	36.0
<b>2b_Me</b>	0.0	13.2	29.2	35.4
<b>2b_Ph</b>	0.0	10.9	22.6	30.7

A partir de esta información, se puede descartar el mecanismo de activación de la olefina para la reacción de hidroaminación intramolecular con un complejo de cobalto (II) sin la presencia de grupos protectores<sup>33</sup> en el grupo amino del reactivo. Como los resultados demuestran que dicho mecanismo no es accesible no se profundizó más en el estudio del análisis conformacional para la estructura de partida **I\_B\_H**, ni en el estudio completo del mecanismo con los aminoalquenos **2b\_Me** y **2b\_Ph**.

### 4.3.3 Mecanismo de reacción propuesto

Después de haber presentado cada una de las alternativas mecanísticas posibles para la reacción de ciclohidroaminación catalizada por un complejo de cobalto(II) con cada uno de los aminoalquenos (**2b\_H**, **2b\_Me**, **2b\_Ph**), en este apartado se discutirán globalmente los

resultados obtenidos. En la figura 4.34 se presenta un esquema de las distintas alternativas mecanísticas analizadas en los apartados anteriores.



**Figura 4.34** Esquema de los mecanismos de reacción analizados para la reacción de ciclohdroaminación.

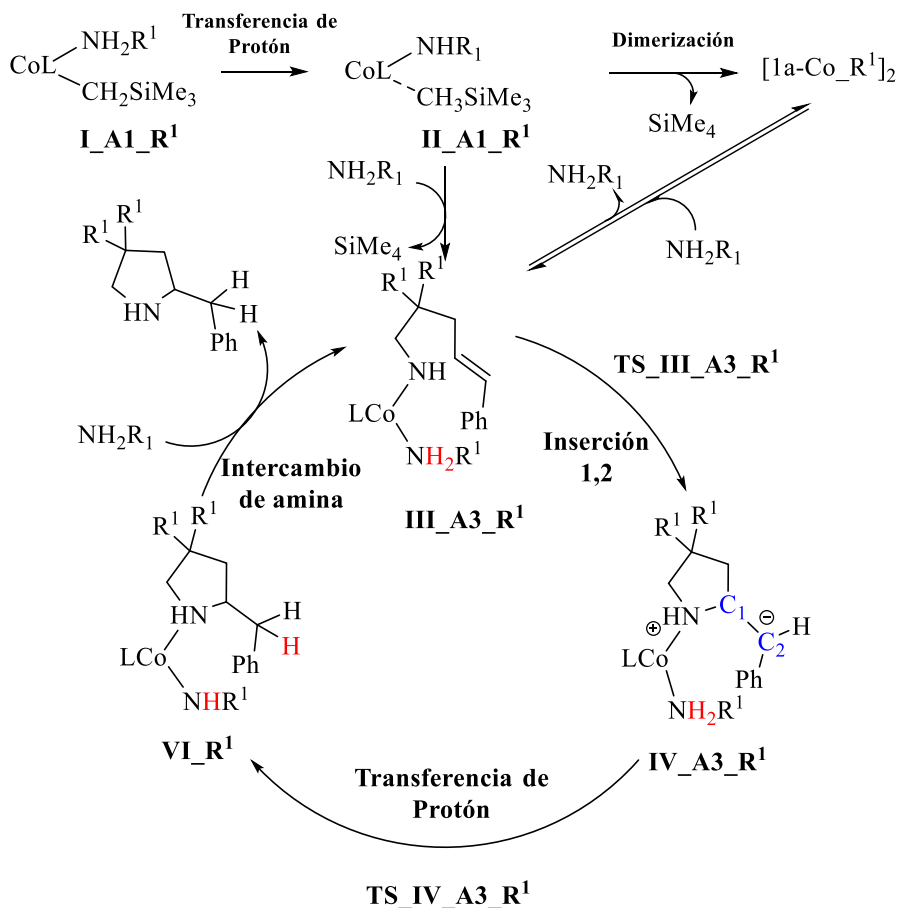
Los resultados indican, en primer lugar, que para la reacción de hidrogenación a estudio los mecanismos de reacción con la activación de la amina son más accesibles desde el punto de vista que los de la activación de la olefina. Las altas barreras de esta última nos permiten descartarlos. En particular, para los tres reactivos el estado de transición de la etapa de ciclación en el mecanismo de activación de la olefina es más alto que el de la etapa de la activación del catalizador (etapa de reacción común en todas las alternativas mediante la activación de la amina) para el mecanismo mediante la activación de la amina. Esta preferencia también se observa al comparar las energías de Gibbs relativas de los intermedios  $I_{A_R^1}$  y  $I_{B_R^1}$  con los tres reactivos. Los intermedios en los que la coordinación de los reactivos tiene lugar por la cara de la amina ( $I_{A_R^1}$ ) son mucho más estables que los coordinados por la olefina. En todos los casos la diferencia de energía entre ambos intermedios es superior a  $10 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Descartada la vía de activación de la olefina, hay tres alternativas (opciones A1, A2 y A3, Figura 4.34) para la vía de la activación de la amina. Las opciones A1 y A2, corresponden al mecanismo  $\sigma$ -insertivo mientras que la opción A3 corresponde al mecanismo concertado no insertivo.



Para el mecanismo  $\sigma$ -insertivo se plantearon dos caminos de reacción distintos (opciones A1 y A2) para explicar la etapa de protonólisis (una vez formado el heterociclo de 5 eslabones y el metalaciclo de 4 eslabones). La diferencia entre ambas alternativas se encuentra en el orden en el que tiene lugar la coordinación de la segunda molécula de reactivo y la transferencia de protón. El estudio de ambos mecanismos muestra que la coordinación de la segunda molécula antes de la transferencia protónica (opción A1) es más accesible que la transferencia de protón antes de la coordinación de la segunda molécula de reactivo (opción A2). Debido a que la barrera superar por la transferencia protónica (opción A2) con todos los aminoalquenos es superior a las 40 kcal mol<sup>-1</sup>. Por el contrario, la coordinación de la segunda molécula de reactivo (opción A1), la barrera asociada es inferior a las 4 kcal mol<sup>-1</sup> para los aminoalquenos **2b\_H** y **2b\_Me** y sin barrera para el aminoalqueno **2b\_Ph**.

El mecanismo que mejor explica la reacción de hidroaminación intramolecular catalizado con cobalto (II), con los tres aminoalquenos es el mecanismo concertado no insertivo (opción A3, Figura 4.35). Porque la posición relativa del estado de transición más alto en energía en el mecanismo concertado no insertivo (**TS\_III\_A3\_R<sup>1</sup>**, que corresponde con la etapa de ciclación) con los tres aminoalquenos es inferior a la posición relativa del estado de transición más alto en energía en el mecanismo  $\sigma$ -insertivo (**TS\_V\_A1\_R<sup>1</sup>**, que corresponde con la transferencia protónica). Además es mucho más favorable ocupar la posición vacante generada en la activación del catalizador por una segunda molécula de reactivo (**III\_A3\_R<sup>1</sup>**) que por la coordinación de la olefina del ligando amido (**III\_A1\_R<sup>1</sup>**). La coordinación de una segunda molécula con los tres reactivos, tiene lugar sin barrera mientras y formando un intermedio mucho más estable, que el cambio conformacional que provoca la coordinación de la olefina con el centro metálico, lo cual es necesario superar una barrera de energía que va desde 0.4 kcal mol<sup>-1</sup> con el aminoalqueno **2b\_H** hasta los 10.3 kcal mol<sup>-1</sup> con el aminoalqueno **2b\_Ph**.



**Figura 4.35:** Mecanismo de reacción propuesto (opción A3) para reacción de ciclohidroaminación estudiada.

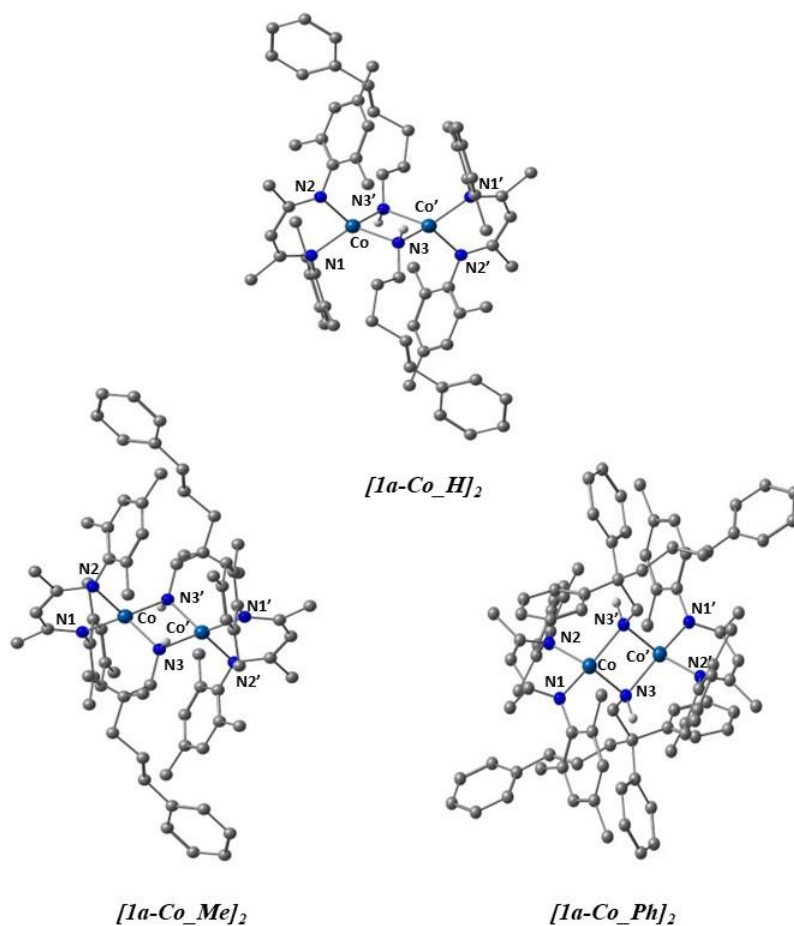
Por lo tanto los cálculos favorecen, para los tres sustratos analizados, un mecanismo concertado no insertivo para la ciclohidroaminación catalizado por un complejo de cobalto(II). A continuación se va a analizar su concordancia con las observaciones experimentales con el aminoalqueno **2b\_Me**.<sup>1</sup>

Según los cálculos, el paso determinante de la reacción de ciclohidroaminación, se corresponde con la etapa de inserción 1,2 provocada por el ataque nucleófilo del par de electrones del ligando amido sobre el carbono más cercanos del doble enlace (Figura 4.35). Esta propuesta está en consonancia con los siguientes los resultados experimentales. Por un lado, el valor experimental de  $\Delta G^\ddagger = 24.6$  kcal

$\text{mol}^{-1}$  es muy similar al que se obtiene computacionalmente, con el aminoalqueno **2b\_Me** para el mecanismo propuesto, que es de  $22.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  (**TS\_III\_A3\_Me**). Del efecto isotópico observado se deducía que el paso determinante de la reacción de hidroaminación no puede involucrar ninguna etapa que implique la transferencia de uno de los protones de la amina, al no observarse ningún cambio apreciable en la constante de velocidad de reacción al sustituir los átomos de hidrógeno de la amina por deuterio en el reactivo ( $k_{\text{H}}/k_{\text{d}} = 0.97$ ). En el mecanismo calculado la etapa con una posición relativa de energía de Gibbs corresponde con el estado de transición de la ciclación, siendo más baja la posición relativa de la transferencia protónica con los tres reactivos. Y que la ecuación de velocidad de reacción que el orden total es 2 siendo de orden 1 respecto al reactivo y al cobalto monomérico. Esto podría implicar que el paso determinante de la reacción esté relacionado con la formación del enlace entre los átomos de carbono (del alqueno) y de nitrógeno (de la amina). Esta propuesta coincide con lo obtenido computacionalmente ya que el paso determinante de la reacción se corresponde con el ataque nucleófilo que da lugar a la ciclación (**TS\_III\_A3\_Me**).

Se estudió también la formación del dímero (**[1a\_Co\_R<sup>1</sup>]<sub>2</sub>**, Figura 4.35). Una vez que se ha producido la activación del catalizador existen dos posibilidades, o que interaccione una segunda molécula de reactivo dando lugar al intermedio **III\_A3\_R<sup>1</sup>** o que se produzca la formación del dímero a partir de la unión de dos moléculas de **II\_A\_R<sup>1</sup>**. La formación de los dímeros se estudió para los tres aminoalquenos, optimizándose cada uno de ellos a nivel M06 a partir de la estructura de rayos X con los aminoalquenos **2b\_H** y **2b\_Me**, que se obtuvieron por parte del grupo de Hannedouche.

Para el aminoalqueno **2b\_H**, el dímero (Figura 4.36) tiene una energía relativa de Gibbs de  $-19.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  respecto del punto de partida y como se puede observar en la Figura 4.20 es el mínimo más bajo en energía del todo el perfil. Este resultado está en consonancia con los resultados experimentales, que muestran que la especie que se observa con el aminoalqueno **2b\_H** es la formación del dímero **[1a\_Co\_H]<sub>2</sub>** y no el producto final de la hidroaminación.



**Figura 4.36:** Estructuras optimizadas para los dímeros  $[1a\_Co\_Me]_2$  y  $[1a\_Co\_Ph]_2$ .

Por el contrario, con el aminoalqueno **2b\_Ph** (Figura 4.36), la posición relativa del dímery, en el perfil de reacción, no se corresponde con el intermedio de reacción más bajo en energía, lo que confirma, que el producto mayoritario que se obtiene es el producto de la hidroaminación, ya que es el intermedio más estable del perfil.

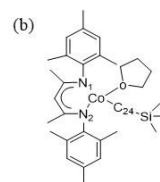
Con el aminoalqueno **2b\_Me** (Figura 4.36), la posición relativa del dímery y del producto de la hidroaminación es casi idéntica, pero la determinación estructural de los productos de la reacción demuestran que la especie mayoritaria es la ciclohidroaminación por lo tanto la formación del dímery no provoca la inactivación de la especie activa.

### 4.3.4 Estado de espín de la reacción: Cuartete vs Doblete

Los resultados presentados hasta ahora corresponden a la superficie de energía de potencial cuartete. Con el fin de descartar otro estado de espín (doblete) en el intermedio de partida a lo largo de la reacción se han realizado distintas pruebas. En primer lugar se optimizó el precursor, **1a-Co**, en ambos estados de espín (doblete y cuartete), con el objetivo de comparar la geometría optimizada de ambas estructuras con los valores experimentales que han proporcionado los rayos-X del precursor. Las optimizaciones se ha realizado con el nivel computacional M06, obteniéndose los resultados que se encuentran recogidos en la tabla 4.7.

**Tabla 4.7:** (a) Comparación de distancias de enlace (Å) y ángulos (grados) para el complejo **1a-Co** en los mínimos de estado de espín doblete y cuartete (M06), comparados con los valores de la estructura de Rayos-X. (b) Esquema del complejo **1a-Co**

(a)	rayos-X	Cuartete	Doblete
Co-N <sub>1</sub> (Å)	1.977	2.004	1.990
Co-N <sub>2</sub> (Å)	1.979	2.012	2.001
Co-O (Å)	2.103	2.162	2.175
Co-C <sub>24</sub> (Å)	2.029	2.025	2.013
C <sub>24</sub> -Co-N <sub>1</sub> (°)	125.6	127.6	132.0
C <sub>24</sub> -Co-N <sub>2</sub> (°)	121.4	125.0	126.9
N <sub>1</sub> -Co-N <sub>2</sub> (°)	94.2	92.3	93.1
C <sub>24</sub> -Co-O (°)	102.9	102.0	95.6
N <sub>1</sub> -Co-O* (°)	106.1	105.4	103.7
N <sub>2</sub> -Co-O (°)	104.5	105.4	99.0



De este primer análisis se puede concluir que, aunque las distancias de enlace para ambos estados de espín son bastante similares a los obtenidos en los rayos-X, no es así para los ángulos de enlace, para

los que hay una mayor concordancia con los valores experimentales para el estado cuartete.

**Tabla 4.8:** Diferencia de energía entre los estados de espín cuartete y doblete ( $\Delta\Delta E_{\text{solv}}$  en kcal mol<sup>-1</sup>); La geometría del complejo **1a-Co** han sido optimizada con varios niveles computacionales.

<b>M06</b>	<b>Cuartete</b>	<b>Doblete</b>	<b><math>\Delta\Delta E_{\text{solv}}</math> (<math>E_D - E_Q</math>)</b>
<b><i>B97D</i></b>	-1829.801254	-1829.787090	8.9
<b><i>B3LYP-D3</i></b>	-1830.576427	-1830.541775	21.7
<b><i>B97D3</i></b>	-1829.917370	-1829.902057	9.6
<b><i>M06</i></b>	-1829.356054	1829.315727	25.3
<b><i>TPPSh</i></b>	-1829.295158	-1830.461919	20.9
<b><i>PBE1PBE</i></b>	-1828.590999	-1828.553763	23.4
<b><i>PBEPBE</i></b>	-1828.404444	-1828.389050	9.7
<b><i>WB97xD</i></b>	-1830.034358	-1829.996721	23.6
<b><i>M11</i></b>	-1829.470051	-1829.423355	29.3
<b><i>BHH</i></b>	-1818.332091	-1818.281574	31.7
<b><i>BHHLYP</i></b>	-1829.403830	-1829.358300	28.6
<b><i>MP2</i></b>	-1824.741827	-1824.604863	85.9
<b><i>MP3</i></b>	-1824.959236	-1824.843138	73.5

En una segunda prueba se calcularon las energías relativas de los mínimos **1a-Co** en los dos estados de espín con distintos niveles de cálculo. Los resultados se encuentran recogidos en la tabla 4.8. Independientemente del método, el estado de espín alto (cuartete) está fuertemente estabilizado en comparación al estado de espín bajo (doblete). En general, la configuración electrónica más estable es aquella que cuenta con el mayor número de electrones desapareados posibles.<sup>42</sup> Esta tendencia general también se observa con el complejo **1a-Co** (Tabla 4.8). El estado doblete está claramente por encima en energía. En el caso de los funcionales puros (**B97D**, **B97D3**, **PBEPBE**) esta diferencia está cercana a los 10 kcal mol<sup>-1</sup>, aumentando con los funcionales híbridos

(**B3IYP-D3**, **M06**, **TPPSH**, **PBEP1BE**, **WB97xD**, **M11**, **BHH**, **BHHLYP**) a valores entre las 20 y 30 kcal mol<sup>-1</sup>. Los métodos post-Hartree-Fock (**MP2**, **MP3**) dan diferencias de energía superiores a las 70 kcal mol<sup>-1</sup>. Por lo tanto, aunque las diferencias varían significativamente en función de método aplicado, se puede concluir que el estado claramente más estable es el estado cuartete.

Por último, con el fin de verificar que no se ha producido ninguna inversión de espín durante la reacción, se realizaron cálculos con el estado de espín doblete, para conocer cuáles son las energías de todos los intermedios y estados de transición para el mecanismo de reacción concertado no insertivo (el mecanismo que explica la reacción). La reacción escogida para realizar este análisis es la que tiene lugar con el aminoalqueno **2b\_Me** (aminoalqueno en el que R<sup>1</sup> = Me). A partir de las geometrías optimizadas con anterioridad para esta reacción en estado cuartete, se realizaron primero cálculos puntuales de energía en estado doblete a nivel computacional M06 para el mecanismo de reacción propuesto

**Table 4.9:**  $\Delta\Delta E_{\text{solv}}$  es la diferencia, en kcal·mol<sup>-1</sup>, entre los estados de espín cuartete y doblete para los intermedios y estados de transición del mecanismo de reacción propuesto cuando el aminoalqueno es **2b\_Me**. Corresponden con cálculos puntuales de energía a partir de las geometrías optimizadas para el estado cuartete en M06.

<i>M06</i>	<b>Cuartete</b>	<b>Doblete</b>	$\Delta\Delta E_{\text{solv}}$ (E <sub>D</sub> - E <sub>Q</sub> )
<b>Co_I_A1_Me</b>	-2158.633532	-2158.565110	42.9
<b>Co_TSI_A1_Me</b>	-2158.578053	-2158.534484	27.3
<b>Co_II_A1_Me</b>	-2158.628660	-2158.583108	28.6
<b>Co_III_A3_Me</b>	-2270.835061	-2270.790531	27.9
<b>Co_TSIII_A3_Me</b>	-2270.805081	-2270.756491	30.5
<b>Co_IV_A3_Me</b>	-2270.820489	-2270.766705	33.7
<b>Co_TSIV_A3_Me</b>	-2270.807485	-2270.757212	31.5
<b>Co_VI_A1_Me</b>	-2270.848197	-2270.781101	42.1

Como se puede observar en la tabla 4.9, la energía obtenida para intermedios y estados de transición en el estado doblete esta siempre más de 20 kcal mol<sup>-1</sup> por encima del cuartete; hay puntos en los que esas diferencias llegan a ser superiores a las 40 kcal mol<sup>-1</sup>, como sucede en el producto de partida (**Co\_I\_A\_Me**) y el punto final de la reacción (**Co\_VI\_A\_Me**). Estos resultados sugieren que el sistema no sufre una inversión del espín en ninguno de los intermedios ni en los estados de transición involucrados en esta reacción.

Además de todo lo indicado con anterioridad, se realizó una última comprobación que nos permitiese confirmar que el estado de espín es cuartete y que no sufre ningún cambio a lo largo de la reacción. En esta última prueba se optimizaron completamente, a nivel M06, todos los intermedios involucrados en el mecanismo con estado de espín doblete.

**Tabla 4.10:**  $\Delta\Delta E_{\text{solv}}$  y  $\Delta\Delta G_{\text{solv}}$  (in kcal·mol<sup>-1</sup>) de los intermedios involucrados en el mecanismo de reacción propuesto. Todas las geometrías han sido optimizadas a nivel M06.

<i>M06</i>	$\Delta\Delta E_{\text{solv}}$ ( $E_D - E_Q$ )	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}$ ( $G_D - G_Q$ )
<i>Co_I_A_Me</i>	21.1	23.4
<i>Co_II_A_Me</i>	19.5	19.4
<i>Co_III_A3_Me</i>	20.9	21.0
<i>Co_IV_A3_Me</i>	13.8	12.5
<i>Co_VI_Me</i>	25.2	26.5

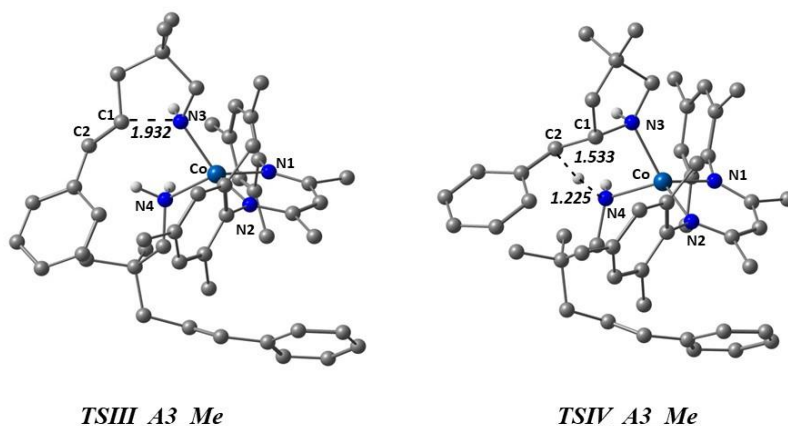
Como se puede observar en la tabla 4.10, los resultados que se han obtenido para  $\Delta E_{\text{solv}}$  y  $\Delta G_{\text{solv}}$  son bastante similares entre ellos en cada uno de los intermedios: los intermedios en la superficie potencial de doblete están entre 15 y 25 kcal mol<sup>-1</sup> por encima de los de la superficie de potencial cuartete. Se observa una diferencia entre los valores obtenidos para  $\Delta E_{\text{solv}}$  en las tablas 4.9 y 4.10. Esta diferencia demuestra, como cabría esperar, que los valores de  $\Delta E_{\text{solv}}$ , en la tabla



4.10, se han reducido. Esto viene provocado por la relajación de la geometría que se produce en la optimización en comparación a lo que ocurre en los cálculos puntuales de energía. Sin embargo, las energías relativas siguen siendo, en el caso del estado de espín doblete, lo suficientemente altas como para descartar la viabilidad de que el estado de espín a lo largo de la reacción pueda sufrir ninguna inversión.

### 4.3.5 Análisis del paso determinante de la reacción

En este apartado se presenta una comparación energética entre las dos etapas de la reacción involucradas en el ciclo catalítico, la ciclación provocada por el ataque nucleófilo desde la amina a la olefina y la etapa de transferencia de protón o protonólisis. Este estudio se ha realizado con el aminoalqueno **2b\_Me**. En el mecanismo de reacción propuesto, la etapa en la que tiene lugar la ciclación es más alta en energía que la protonación. Esto implica que, al cambiar un átomo de hidrógeno por uno de deuterio en la amina, la velocidad de reacción no debería verse alterada, en acuerdo con los datos experimentales, en los cuales se demuestra la no existencia de efecto de isótopo al deuterar la amina. En consecuencia, el paso determinante en esta reacción debe ser la ciclación del heterociclo de 5 miembros.



**Figura 4.37:** Estructuras optimizadas para los estados de transición de la ciclación, **TS\_III\_A3\_Me** y de la protonación, **TS\_IV\_A3\_Me**. Distancias en Å.

Con el objetivo de verificar estos resultados, se evaluó la estabilidad relativa de ambos estados de transición (**TS\_III\_A3\_Me** y

**TS\_IV\_A3\_Me**, Figura 4.37) con la ayuda de varios funcionales. Los resultados se muestran en la tabla 4.11.

**Tabla 4.11:** Diferencias de energía en tolueno, en kcal mol<sup>-1</sup>, entre **TS\_III\_A3\_Me** y **TS\_IV\_A3\_Me**, al evaluar mediante cálculos puntuales de energía con varios métodos a partir de la geometría optimizada en M06.

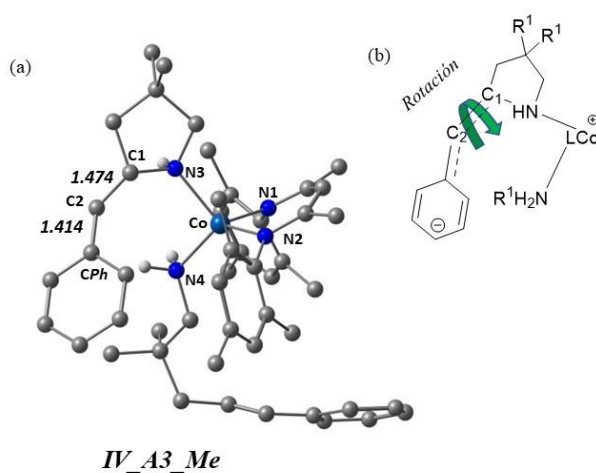
	<b>TS_III_A3_Me</b>	<b>TS_IV_A3_Me</b>	$\Delta\Delta E_{\text{solv}}$ ( $E_{\text{TS_IV_A3}} - E_{\text{TS_III_A3}}$ )
<b>M06</b>	-2270.805081	-2270.807485	-1.5
<b>B3LYP-D3</b>	-2272.632366	-2272.632219	0.1
<b>B97D3</b>	-2271.480012	-2271.479642	0.2
<b>TPPSh</b>	-2272.498525	-2272.500149	-1.0
<b>PBEIPBE</b>	2269.793579	-2269.800077	-4.1
<b>PBEPBE</b>	-2269.581634	-2269.584595	-1.9
<b>WB97xD</b>	-2271.794892	-2271.801585	-4.2
<b>M11</b>	-2271.038019	-2271.043615	-3.5
<b>BHH</b>	-2255.484863	-2255.496270	-7.2
<b>BHLLYP</b>	-2270.885275	-2270.888521	-2.0

Los valores de energía potencial obtenidos mediante cálculos puntuales a partir de la geometría de ambos estados de transición obtenida con M06, muestran que el **TS\_III\_A3\_Me** es más alto en energía que el **TS\_IV\_A3\_Me** en todos los casos, con un rango de 1.0 a 7.2 kcal mol<sup>-1</sup> (Tabla 4.11), excepto con los funcionales B3LYP-D3 y B97D3, en los que las diferencias son muy pequeñas, de 0.1 y 0.2 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente, a favor del **TS\_IV\_A3\_Me**. Es importante tener en cuenta que estos valores, que se encuentran recogidos en la tabla 4.11, son energías en disolución, mientras que cuando se hace referencia a los perfiles de reacción se trata de energías de Gibbs.

Unido a todo a lo anterior, la barrera de energía de Gibbs que se ha calculado para el paso determinante de la reacción (**TS\_III\_A3\_Me**) es de 22.6 kcal mol<sup>-1</sup>. Este resultado computacional está en buen acuerdo

con el valor experimental de  $\Delta G^\ddagger = 24.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  calculada a partir de parámetros de activación experimental a la temperatura de 298,15 K. Además el valor grande y negativo de la entropía de activación determinado experimentalmente también concuerda con que la etapa determinante sea una ciclación. Por tanto todo indica que el paso determinante de la reacción es la ciclación.

Del análisis estructural del producto final de la hidroaminación y del análisis del efecto isotópico en la reacción, se ha podido extraer que la posición del hidrógeno transferido al carbono terminal del alqueno se realiza de forma *syn*. Desde la perspectiva computacional se estudió la barrera que es necesaria para que la adición se dé *anti*, con el fin de compararlo con la adición *syn* (TS\_IV\_A3\_Me, Figura 4.38). Para que la adición en *anti* se produzca tiene que haber una rotación del enlace C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> en el intermedio IV\_A3\_Me, como se indica en la figura en la figura 4.39.



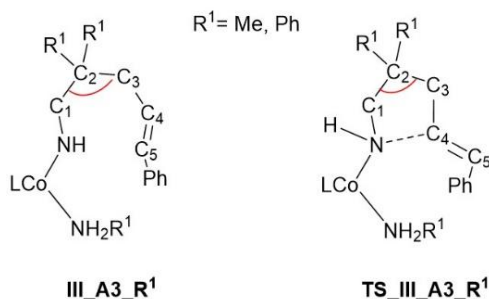
**Figura 4.38:** Estructura optimizada del intermedio IV\_A3\_Me.

La barrera de rotación del enlace C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> se ha estimado en 18.6 kcal mol<sup>-1</sup>. Esta estimación se obtuvo calculando la energía potencial del sistema en función del diedro C-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>Ph</sub> (Figura 4.38). Esta barrera de energía es mucho más alta que la de la transferencia protónica (TS\_IV\_A3\_Me, con una barrera de 5.6 kcal mol<sup>-1</sup>) directa (Figura 4.21). Que la barrera de la rotación sea alta se relaciona con la deslocalización de la carga favorecida por la presencia de un grupo fenilo provocando que el enlace C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> tenga un comportamiento más similar al

de un doble enlace que al de un enlace sencillo, limitando la rotación del enlace. Esto se ve reflejado en las distancias C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (1.474 Å) y la del enlace C<sub>2</sub>-C<sub>Ph</sub> (1.414 Å), al tratarse de distancias notablemente más cortas que las de un enlace sencillo. Como consecuencia la transferencia protónica del protón se da de forma *syn*.

### 4.3.6 Efecto Thorpe-Ingold

Una vez que se ha confirmado que el mecanismo propuesto para la reacción de hidroaminación intramolecular estudiada en este trabajo es el de tipo concertado no-insertivo (Figura 4.35), se va a analizar si cambiar el grupo R<sup>1</sup> de Me y Ph, en el reactivo provoca cambios significativos, debido al denominado *efecto Thorpe-Ingold*. Para ello se analizará el paso determinante de la reacción para los aminoalquenos **2b\_Me** y **2b\_Ph**, la ciclación del anillo de 5 eslabones mediante un ataque nucleófilo (TS\_III\_A3\_R<sup>1</sup>).

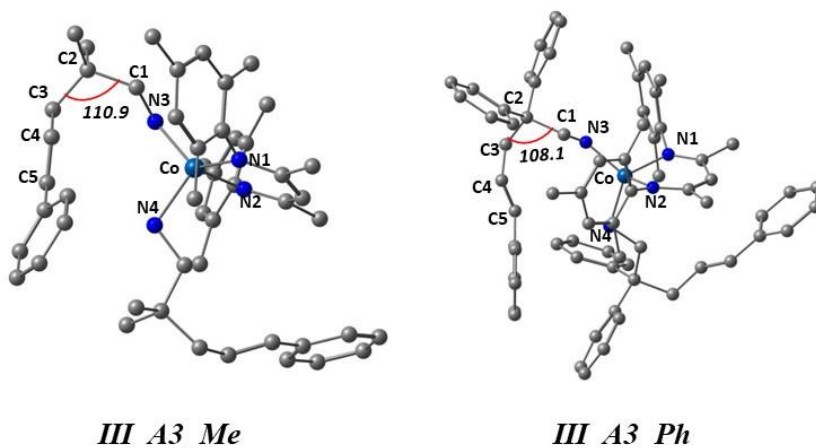


**Figura 4.39:** Esquema del efecto Thorpe-Ingold en el intermedio III\_A3\_R<sup>1</sup> y en el estado de transición TS\_III\_A3\_R<sup>1</sup>. Ángulo (°) entre C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

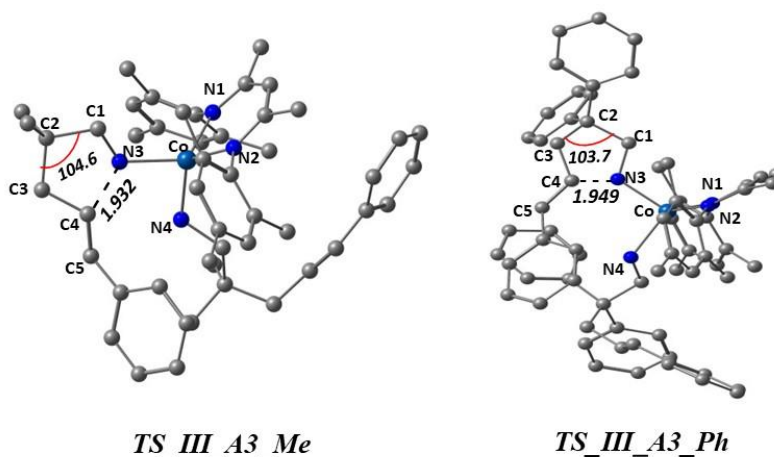
Según efecto Thorpe-Ingold la presencia de un carbono cuaternario en la cadena alifática (C<sub>2</sub> en la figura 4.39) ha de incrementar la constante de la velocidad en las reacciones de ciclación. Para ello se va a analizar si la presencia de grupos metilo o fenilo en el carbono cuaternario (C<sub>2</sub>) facilita la ciclación y cómo afecta a la disposición espacial del intermedio previo a la ciclación y del estado de transición involucrado.

Para analizar dicho efecto se han comparado las barreras asociadas a la ciclación del heterociclo de 5 eslabones (TS\_III\_A3\_R<sup>1</sup>).

Además se analizó el ángulo  $C_1-C_2-C_3$  y la distancia de enlace entre los átomos del ligando amido (Tabla 4.12) con ambos aminoalquenos (**2b\_Me** y **2b\_Ph**) en el intermedio previo a la ciclación, **III\_A3\_R<sup>1</sup>** (Figura 4.40), y en el estado de transición **TS\_III\_A3\_R<sup>1</sup>** (Figura 4.41).



**Figura 4.40:** Estructuras optimizadas para los intermedios de reacción **III\_A3\_Me** y **III\_A3\_Ph**. Ángulo  $C_1-C_2-C_3$  en  $^\circ$ .



**Figura 4.41:** Estructuras optimizadas para los estados de transición **TS\_III\_A3\_Me** y **TS\_III\_A3\_Ph**. Distancias en Å. Ángulo  $C_1-C_2-C_3$  en  $^\circ$ .

La barrera de energía para la ciclación de ambos sustratos es muy diferente, existe una diferencia muy importante entre ambas, de 16.6 kcal mol<sup>-1</sup>. La barrera de energía cuando el sustituyente R<sup>1</sup> en la molécula de reactivo es Ph, sustituyente más voluminoso que el Me, la barrera de energía es de 6.0 kcal mol<sup>-1</sup>, en comparación a lo que sucede con Me que es de 22.6 kcal mol<sup>-1</sup>.

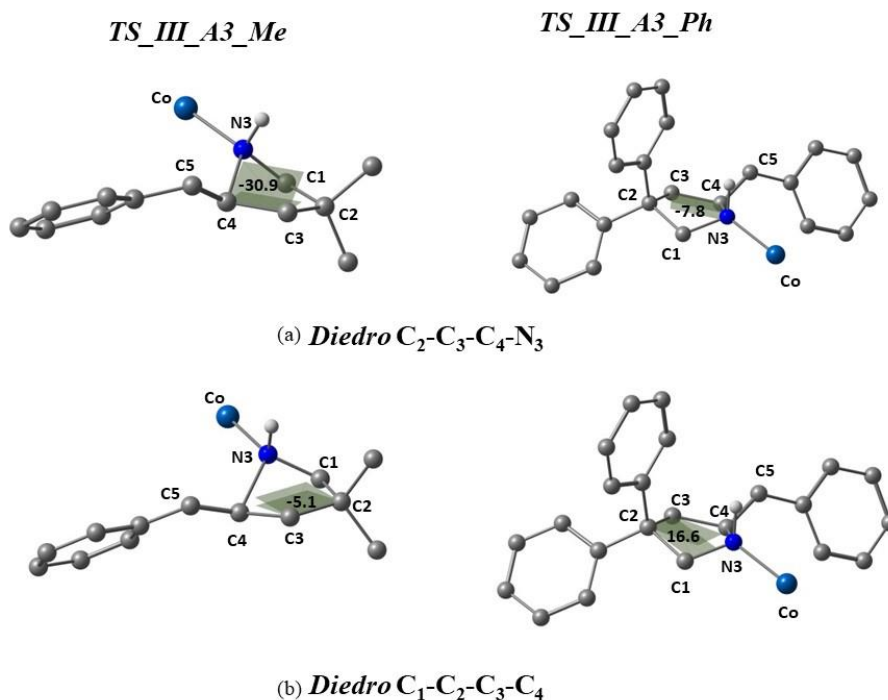
**Tabla 4.12:** Ángulo entre C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> (°), diedros C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-N<sub>3</sub> y C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> (°) en los intermedios **III\_A3\_Me** y **III\_A3\_Ph** y en los estados de transición **TS\_III\_A3\_Me** y **TS\_III\_A3\_Ph**.

	C <sub>4</sub> -N <sub>3</sub> (Å)	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> (°)	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -N <sub>3</sub> (°)	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> (°)
<b>III_A3_Me</b>	3.561	110.9	-59.0	-60.8
<b>III_A3_Ph</b>	3.462	108.1	-29.3	-30.6
<b>TS_III_A3_Me</b>	1.932	103.7	-30.9	-5.1
<b>TS_III_A3_Ph</b>	1.949	104.6	-7.8	16.6

En la tabla 4.12, se encuentran recogidos los valores de los parámetros geométricos más importantes que describen el ciclo de 5 miembros en el que se produce la ciclación en los intermedios iniciales (**III\_A3\_R<sup>1</sup>**) y en los estados de transición (**TS\_III\_A3\_R<sup>1</sup>**). La presencia de Ph en el aminoalqueno no provoca cambios significativos en la distancia C<sub>4</sub>-N<sub>3</sub> ni en el ángulo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> entre los intermedios y entre los estados de transición. Sin embargo los diedros (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-N<sub>3</sub> y C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) en ambos estados de transición son distintos como se muestra en la figura 4.42.

Sin embargo, los ángulos diedros (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-N<sub>3</sub> y C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) en ambos estados de transición son distintos como se muestra en la Figura 4.42. Para el caso de **TS\_III\_A3\_Ph** el ángulo diedro C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-N<sub>3</sub> es de -7.8°, mostrando que los átomos se encuentran prácticamente en un mismo plano; esto no se observa en el **TS\_III\_A3\_Me**, cuyo ángulo diedro es de -30.9°. El hecho de que sean prácticamente coplanares favorece que el par de electrones libre del nitrógeno esté en una posición

óptima para atacar al carbono C<sub>4</sub> consiguiendo que la barrera de la ciclación sea menor. Por tanto, la presencia de un sustituyente fenilo en R<sup>1</sup> provoca que la reacción tenga lugar con más facilidad debido a que genera que la disposición geométrica sea adecuada para que el paso determinante de la reacción, que es la ciclación, tenga lugar con mayor facilidad.



**Figura 4.42:** Geometrías simplificada (optimizada) del ligando amido en los estados de transición *TS\_III\_A3\_Me* y *TS\_III\_A3\_Ph* (a) Diedro  $C_2-C_3-C_4-N_3$  en ambos estados de transición en  $^\circ$  (b) Diedro  $C_1-C_2-C_3-C_4$  en ambos estados de transición en  $^\circ$ .

En conclusión, la presencia de un sustituyente voluminosos como el fenilo facilita la ciclación. No se observa contracción del ángulo  $C_1-C_2-C_3$  ni en el intermedio (*III\_A3\_R<sup>1</sup>*) ni en el estado de transición (*TS\_III\_A3\_R<sup>1</sup>*) al modificar los sustituyentes en el carbono cuaternario ( $C_2$ ), sino que el efecto consiste en facilitar una disposición geométrica adecuada para facilitar el ataque nucleófilo.

## 4.4 Conclusiones

Los estudios de DFT han permitido elucidar el mecanismo de la reacción de ciclohidroaminación catalizado por  $\beta$ -diketaminato de cobalto(II), concluyendo que se lleva a cabo mediante un mecanismo concertado no-insertivo. Dicho mecanismo comienza con la coordinación del aminoalqueno por el nitrógeno de la amina y consta de dos partes principales. En la primera parte tiene lugar la activación del catalizador, mediante la transferencia protónica desde la amina al carbono del ligando  $-\text{CH}_3\text{SiMe}_3$ , que conduce a la formación de la especie activa. Dicha especie activa está formada por el ligando amino y por una segunda molécula de reactivo unido a la esfera de coordinación del cobalto. En la segunda parte del mecanismo tiene lugar el ciclo catalítico propiamente dicho, desde la especie activa generada. El ciclo catalítico se divide en tres etapas: (i) la ciclación intramolecular provocada por el ataque nucleófilo desde el ligando amido unido al metal al alqueno no coordinado, (ii) una rápida transferencia protónica desde el segundo aminoalqueno coordinado al ligando amino ciclado y (iii) la sustitución del producto por una nueva molécula de reactivo (Figura 4.35).

El paso determinante de la reacción es la ciclación intramolecular y la barrera de energía asociada a este estado de transición se verá afectada por la presencia de sustituyentes voluminosos en la posición  $\text{R}^1$  del reactivo. Confirmando por tanto la presencia de un efecto Thorpe-Ingold en esta reacción.

Se confirmó, desde un punto de vista computacional, que la reacción transcurre en el estado de espín cuartete. No tiene lugar ninguna inversión del espín durante la reacción.

El mecanismo de reacción propuesto está en consonancia con los resultados experimentales desde los que se partió para el análisis computacional de esta reacción de ciclohidroaminación con Cobalto (II): (i) no existencia de efecto isotópico en el paso limitante de la reacción, (ii) la transferencia protónica del ciclo catalítico tiene lugar de forma *syn* y (iii) con el reactivo **2b\_H** no se forma el producto final de la hidroaminación sino la formación del dímero.



## 4.5 Referencias

1. Lepori, C.; Gómez-Orellana, P.; Ouharzoune, A.; Guillot, R.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Hannedouche, J. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4446-4451.
2. Tobisch, S. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9182-9191.
3. Bernoud, E.; Oulié, P.; Guillot, R.; Mellah, M.; Hannedouche, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4930-4934.
4. Beesley, R. M.; Ingold, C. K., Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 1080-1106.
5. Y. Zhao, D. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.
6. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
7. A.W. Ehlers, M. Böhme, S. Dapprich, A. Gobbi, A. Höllwarth, V. Jonas, K.F. Köhler, R. Stegmann, A. Veldkamp, G. Frenking, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208*, 111-114.
8. Marenich, A.V.; Cramer, C.J.; Thuhlar, D.G. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.
9. Jensen, J.H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 12441-12451.
10. Grimme, S. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 9955-9964.
11. I. Funes-Ardoiz, I.; Paton, R. GoodVibes v1.0.1  
[//doi.org/10.5281/zenodo.60811](https://doi.org/10.5281/zenodo.60811).
12. Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.

13. Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787-1799.
14. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
15. Tao, J. M.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.*, **2003**, 146401.
16. Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J.; Perdew, J. P. *J. Chem. Phys.* **2003**, 12129.
17. Perdew, J. P.; Ernzerhof, M.; Burke, K. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 9982-9985.
18. Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158-6170.
19. Ernzerhof, M.; Scuseria, G.E. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 5029-5036.
20. Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615-6620.
21. Peverati, R.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 2810-2817.
22. Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377.
23. Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.*, **1990**, *166*, 275-280.
24. Pople, J. A.; Binkley, J. S.; Seeger, R. *Int. J. Quantum Chem.*, **1976**, *Suppl. Y-10*, 1-19.
25. Marks, T. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 4097-4104.
26. Manna, K.; Kruse, M. L.; Sadow, A. D. *ACS Catal.*, **2011**, *1*, 1637-1642.
27. Tobisch, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2520-2531.
28. Lepori, C.; Bernoud, E.; Guillot, R.; Tobisch, S.; Hannedouche, J. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 835-844.
29. Lauterwasser, F.; Hayes, G.; Bräse, S.; Piers, W. E.; Schafer, L. L. *Organometallics* **2004**, *23*, 2234-2237.
30. Tobisch, S. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 3786-3795.
31. Dunne, J. F.; Fulton, D. B.; Ellern, A.; Sadow, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17680-17683.
32. Mukherjee, A.; Sen, T. K.; Ghorai, P. K.; Samuel, P. P.; Schulzke, C.; Mandal, S. K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10530-10545.
33. Shigehisa, H.; Koseki, N.; Shimizu, N.; Fujisawa, M.; Niitsu, M.; Hiroya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13534-13537.
34. Young, J.; Livinghouse, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4391-4393.
35. Muller, C.; Koch, R.; Doye, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10430-10436.

36. Mukherjee, A.; Sen, T. K.; Ghorai, P. K.; Samuel, P. P.; Schulzke, C.; Mandal, S. K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10530-10545.
37. P. Li, K. M. Merz. **2016**, *56*, 599-604.
38. Seminario J.M. *J. Quantum Chem.* **1996**, *60*, 1271-1277.
39. D. A. Case, R. M. Betz, D. S. Cerutti, T. E. Cheatham, III, T. A. Darden, R. E. Duke, T. J. Giese, H. Gohlke, A.W. Goetz, N. Homeyer, S. Izadi, P. Janowski, J. Kaus, A. Kovalenko, T.S. Lee, S. LeGrand, P. Li, C. Lin, T. Luchko, R. Luo, B. Madej, D. Mermelstein, K.M. Merz, G. Monard, H. Nguyen, H.T. Nguyen, I. Omelyan, A. Onufriev, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, C.L. Simmerling, W.M. Botello-Smith, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, R.M. Wolf, X. Wu, L. Xiao, P.A. Kollman AMBER 2016, University of California, San Francisco, **2016**.
40. Bradley, P. S.; Bennett, K. P.; Demiriz, A. Microsoft Research, Redmond, United States, **2000**.
41. Radon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 14479-14488.

---

# CAPÍTULO 5

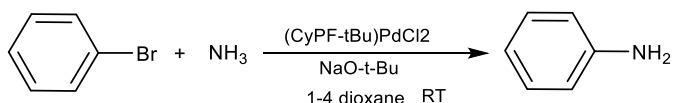
Aminación de Hartwig-  
Buchwald con amoníaco  
como N-nucleófilo y Pd-  
Josiphos como catalizador

---



## 5.1 Introducción

En este capítulo de la tesis se van a presentar los resultados del estudio computacional de la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig catalizada por un complejo de Pd-Josiphos, desarrollada experimentalmente por Hartwig y colaboradores.<sup>1,2</sup> La particularidad de esta reacción es que el N-nucleófilo empleado para la adición al carbono es amoníaco. Usualmente se emplean aminas primarias o secundarias en este tipo de reacciones.<sup>3-6</sup> La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en 1,4-dioxano como disolvente y empleando t-BuONa como base.

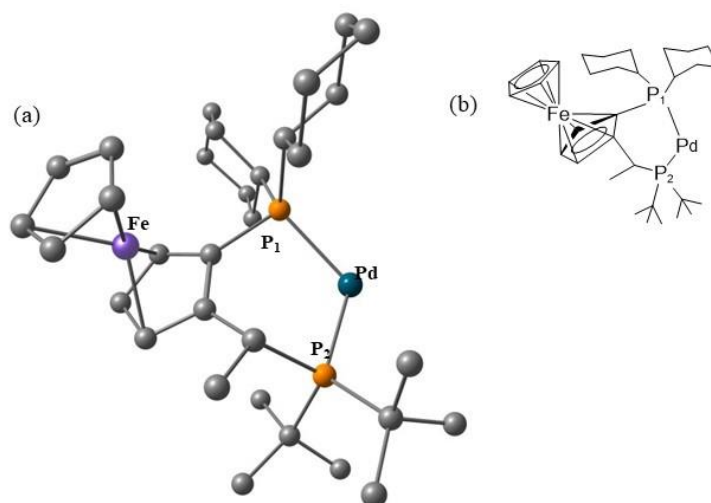


**Figura 5.1:** Reacción de acoplamiento C-N (aminación de Buchwald-Hartwig).

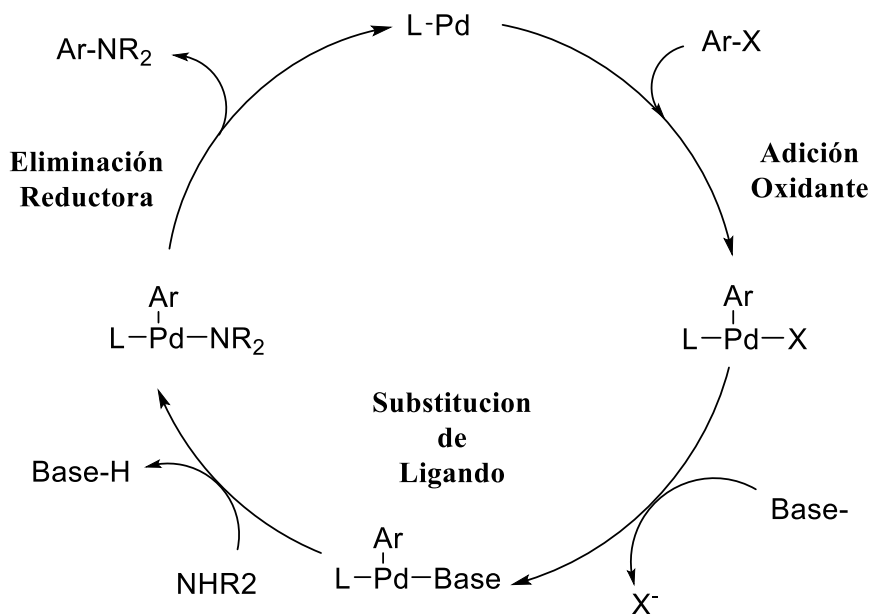
Uno de los grandes logros de esta reacción de aminación es el uso del amoníaco como reactivo. Las grandes desventajas del amoníaco para su uso como reactivo en catálisis homogénea están relacionadas con su alta basicidad y la fortaleza de sus enlaces N-H. El amoníaco es una base de Lewis fuerte lo que complica su reactividad con complejos de metales de transición al provocar el desplazamiento de alguno de los ligandos del complejo y formar intermedios muy estables que impiden el desarrollo posterior de la reacción.<sup>7</sup> Su utilización en catálisis homogénea en reacciones en condiciones suaves es uno de los grandes retos que existen en la actualidad, ya que permitiría la funcionalización de arilos o cadenas alifáticas en forma de aminas primarias.<sup>8-18</sup>

Hartwig atribuye la reactividad del amoníaco en esta reacción a la presencia del ligando Josiphos (CyPF-tBu), unido al paladio (Figura 5.2). Este ligando bidentado confiere al catalizador una gran estabilidad frente a desplazamientos provocado por bases fuertes de Lewis, como el amoníaco. Esta compatibilidad se atribuye a la fuerte interacción que se produce entre el ligando y el centro metálico debido a la orientación de los grupos metilo y a la presencia del ferroceno unido directamente a los dos átomos de fósforo (Figura 5.2). Hartwig también indica que la fuerte

capacidad electro donadora del ligando unido a su voluminosidad favorecen que la adición oxidante del haluro de arilo sea más fácil.<sup>1-2</sup>

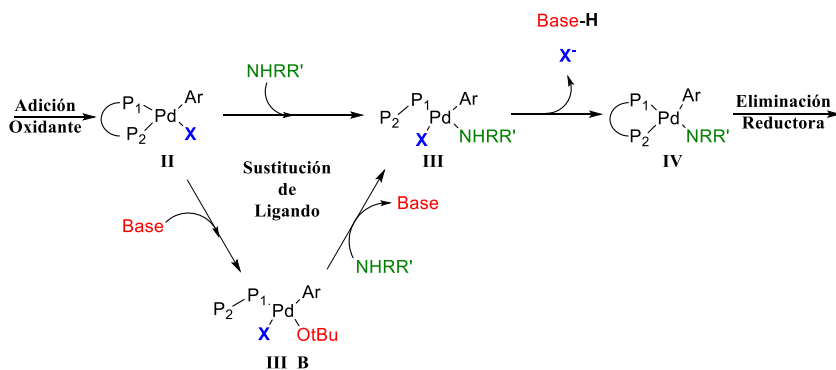


**Figura 5.2:** (a) Estructura optimizada del catalizador Pd-Josiphos (b) Esquema del catalizador Pd-Josiphos.



**Figura 5.3:** Mecanismo de reacción de acoplamiento C-N con ligandos monodentados.

Fey<sup>19</sup> y Norrby<sup>20</sup> han descrito en detalle el mecanismo de reacción de la aminación de Buchwald-Hartwig con catalizadores de paladio con fosfinas monodentadas como ligando. El mecanismo propuesto para complejos de paladio con ligandos fosfina monodentados<sup>21-30</sup> consta de tres pasos: (i) la adición oxidante del haluro de arilo, (ii) la sustitución de ligando haluro por la base mediante la coordinación de la base, seguida de la disociación del haluro y por último la coordinación de la amina y su posterior desprotonación y (iii) la eliminación reductora (Figura 5.3). Sin embargo, no ha sido analizado el mecanismo con un ligando bidentado y asimétrico como el ligando Josiphos. En particular se desconoce la segunda etapa del ciclo catalítico, en la que tiene lugar la sustitución de ligando.



**Figura 5.3:** Las dos alternativas mecánicas propuestas por Norrby para la sustitución de ligando con fosfinas bidentadas

El mecanismo propuesto con ligandos monodentados no es aplicable a sistemas con ligando bidentados, como el Josiphos. El problema se encuentra en la etapa de la sustitución de ligando, la cual no resulta fácil de explicar porque el producto de la adición oxidante es un complejo con geometría cuadrado plana (un ligando arilo, un ligando haluro y un ligando fosfina bidentado) y no se ha establecido claramente como tiene lugar la sustitución del haluro por la amina a partir de esta geometría. Norrby sugiere<sup>20</sup> que dicha etapa debe tener lugar a través de la disociación temporal de uno de los átomos de fósforo de la fosfina, como se indica en la Figura 5.4. Plantea que esta disociación puede estar provocada por la coordinación de la amina o por la base, como sucede en el mecanismo con ligandos monodentados.



Los objetivos de este capítulo de tesis son: (i) entender como tiene lugar la sustitución de ligando, en particular si es necesaria la disociación de un de los átomos de fósforo de la fosfina, (ii) conocer si la base tiene el mismo papel (desplazamiento de ligando y desprotonación de la amina) en la reacción que cuando sucede con ligandos monodentados o sólo participa como base; (iii) explicar el comportamiento del amoníaco en la reacción, y, (iv) proponer un mecanismo completo para la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig con este ligando.

## 5.2 Métodos Computacionales

Los cálculos de este trabajo se han realizado usando el funcional M06<sup>5</sup> con “*ultrafine grid*”, como está implementado en Gaussian 09.<sup>31</sup> El átomo de Pd se describió usando el pseudopotencial SDD de Stuttgart-Dresde y su base asociada doble- $\zeta$ , complementada con un conjunto de funciones de polarización f.<sup>32</sup> El conjunto de bases empleadas para el resto de átomos ha sido 6-311G(d,p). La optimización de las estructuras de los reactivos, productos y estados de transición se realizó en presencia de 1,4-dioxano como disolvente ( $\epsilon=2.38$ ), descrito por el modelo continuo polarizable SMD.<sup>33</sup> La naturaleza de los puntos estacionarios fue confirmada mediante el análisis de frecuencias. Las conexiones entre los estados de transición y los mínimos se verificaron siguiendo el IRC y la posterior optimización de geometría hasta los mínimos correspondientes.

Las energías de Gibbs en 1,4-dioxano han sido calculadas a 298K. Se aplicó una corrección de 1.9 kcal mol<sup>-1</sup> a todas las energías de Gibbs, con el fin de cambiar el estado estándar de la fase gaseosa (1bar) a la solución (1M).<sup>34</sup> Las contribuciones térmicas a las energías de Gibbs se corrigieron empleando la aproximación descrita por Grimme,<sup>35</sup> donde los términos entrópicos para frecuencias por debajo de un corte (100 cm<sup>-1</sup>) se calcularon utilizando la aproximación de rotor libre. Para introducir esta corrección se empleó el programa GoodVibes, el cual ha sido desarrollado por Paton y Funes-Ardoiz.<sup>36</sup>

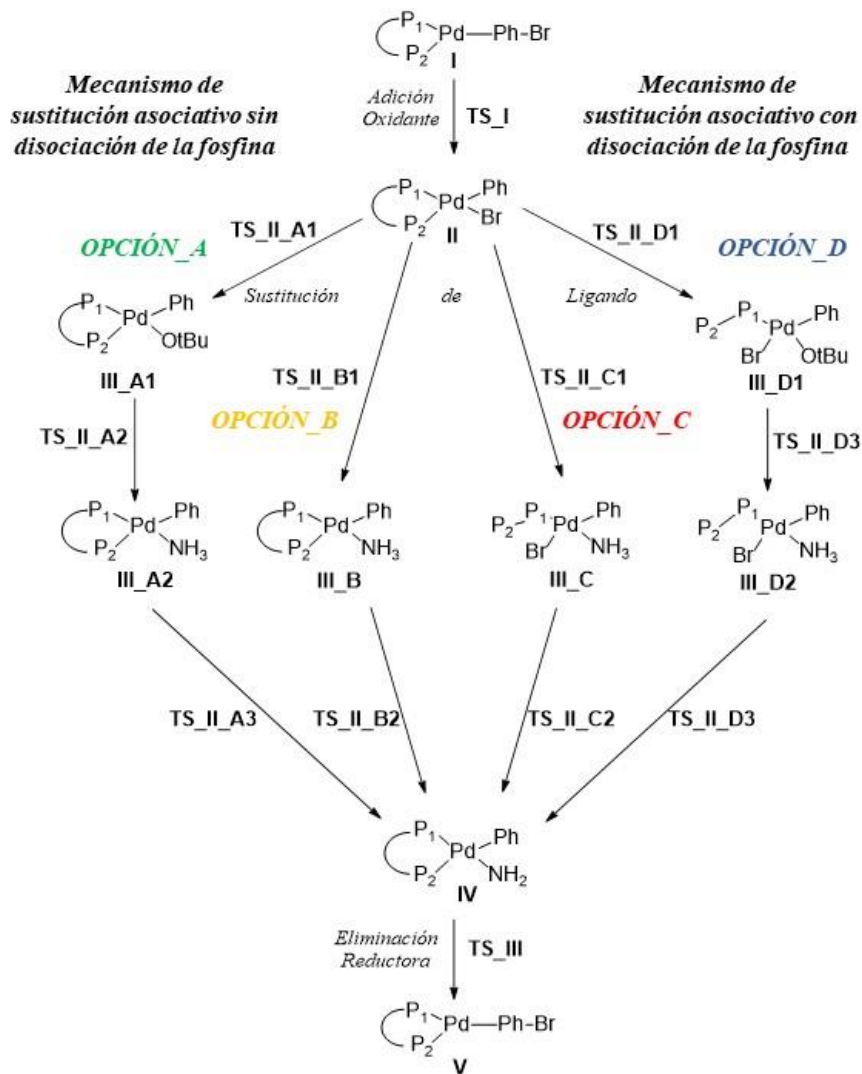
El sistema seleccionado para el estudio teórico es un complejo de paladio bidentado (Josiphos), con un sustrato de bromuro de arilo y t-BuONa como base. Estas especies fueron seleccionadas en relación a los experimentos realizados por Hartwig y colaboradores.<sup>1-2</sup> La conformación del ligando Josiphos coordinado al paladio se tomó del estudio cristalográfico de rayos-X realizado por el grupo de investigación de Hartwig.<sup>2</sup> Todas la estructuras empleadas en este estudio se han obtenido a partir de esta conformación.

### 5.3 Discusión de resultados

Este apartado se divide en 5 subapartados. En el primero de ellos se plantean las distintas alternativas mecanísticas que se han explorado para la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig con Pd-Josiphos y amoníaco como N-nucleófilo. En los tres siguientes apartados se presentarán los resultados de las etapas de la reacción por separado, en el siguiente orden: adición oxidante, sustitución de ligando y eliminación reductora. En el quinto apartado se discutirán los resultados obtenidos en los tres anteriores apartados, y se propondrá el mecanismo de reacción que mejor se ajuste para la reacción global.

#### 5.3.1 Esquema Global

En este apartado se plantearán las distintas alternativas mecanísticas planteadas para explicar el mecanismo de la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig con el catalizador bidentado Pd(Josiphos) empleando como reactivo amoníaco.<sup>1,2</sup>



**Figura 5.5:** Esquema de los mecanismos de reacción que se evalúan aquí para la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig.

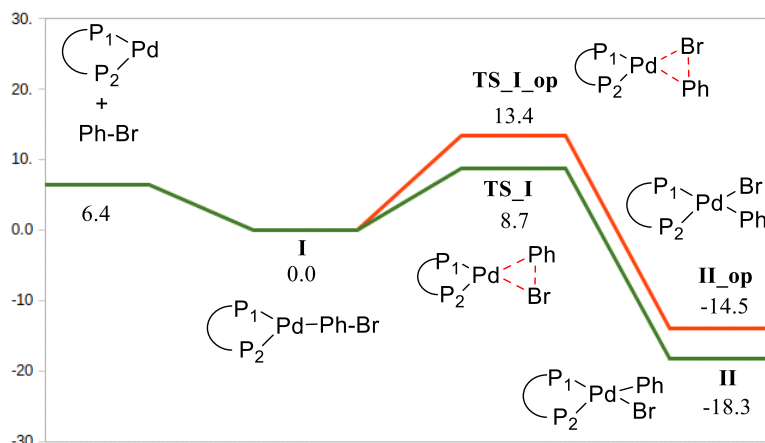
Como se puede observar en la Figura 5.5, el mecanismo de reacción comienza con la interacción del bromuro de arilo con el centro metálico, que conduce a la adición oxidante. Llegado a este punto se plantean cuatro alternativas mecanísticas para explicar la etapa de la sustitución de ligando. Las dos primeras opciones (A y B) no implican la disociación de la fosfina bidentada mientras que las otras dos (opciones C y D) sí que lo implican.<sup>20</sup> Con y sin disociación de la fosfina se han analizado dos alternativas para averiguar el rol de la base (t-BuO<sup>-</sup>). En

las opciones B y C, el  $t\text{-BuO}^-$  solo participa como base en la desprotonación del amoníaco, mientras que en las opciones A y D juega un doble papel en la reacción, primero como especie nucleófila sustituyendo el haluro en el mecanismo de sustitución asociativa (opción A) o abriendo la fosfina en la opción D, y en segundo lugar como base, una vez que se ha producido la coordinación del amoníaco al centro metálico. El ciclo catalítico termina con la eliminación reductora.

En los siguientes apartados se presentarán los resultados de cada uno de los tres pasos del ciclo catalítico por separado, en el siguiente orden; (i) adición oxidante, (ii) sustitución de ligando y (iii) eliminación reductora.

### 5.3.2 Adición Oxidante

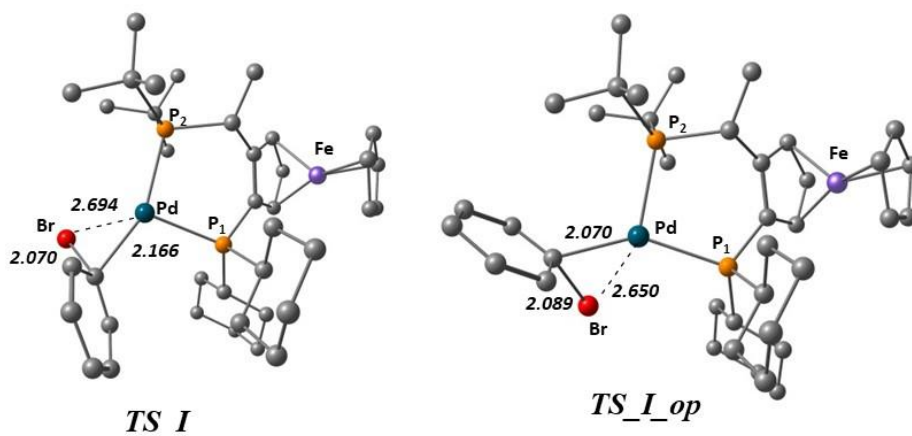
El ciclo catalítico comienza con la interacción del bromuro de arilo con el Pd-Josiphos (**I**).<sup>37-38</sup> La adición oxidante tiene lugar entre el catalizador de paladio y el Ph-Br. Debido a que el Pd-Josiphos es un catalizador asimétrico la adición oxidante puede producirse siguiendo dos caminos de reacción diferentes en función de la orientación del haluro y del fenilo respecto al catalizador (Figura 5.6).



**Figura 5.6:** Perfil de energía de Gibbs para la adición oxidante en 1-4-dioxano (kcal mol<sup>-1</sup>).

Si la coordinación del fenilo es en posición trans respecto a  $P_2$ , el intermedio que se forma, a través del estado de transición **TS\_I** superando una barrera de  $8.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ , es el **II**, ubicado  $-18.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  respecto del punto de partida de la adición oxidante. Si el grupo fenilo se encuentra en la posición trans a  $P_1$ , el producto de la adición oxidante (**II\_op**) se localiza a  $-14.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  tras superar el estado de transición **TS\_I\_op**, ubicado a  $13.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  (Figura 5.6). En ambos casos, la adición oxidante tiene lugar a través de un estado de transición concertado como se puede apreciar en la figura 5.7.

De las dos alternativas, la más accesible es la adición con el fenilo trans a  $P_2$  porque comporta una barrera  $4.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  más baja y lleva al intermedio más estable, (**II**, a  $-18.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). El intermedio **II** es tetracoordinado y con una geometría plana cuadrada como se puede apreciar en la Figura 5.8.



**Figura 5.7:** Geometrías optimizadas para los estados de transición **TS\_I** y **TS\_I\_op**. Distancias en Å.

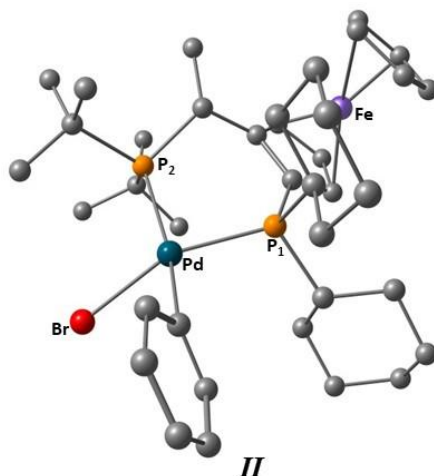


Figura 5.8: Geometría optimizada del intermedio II.

### 5.3.3 Sustitución de ligando

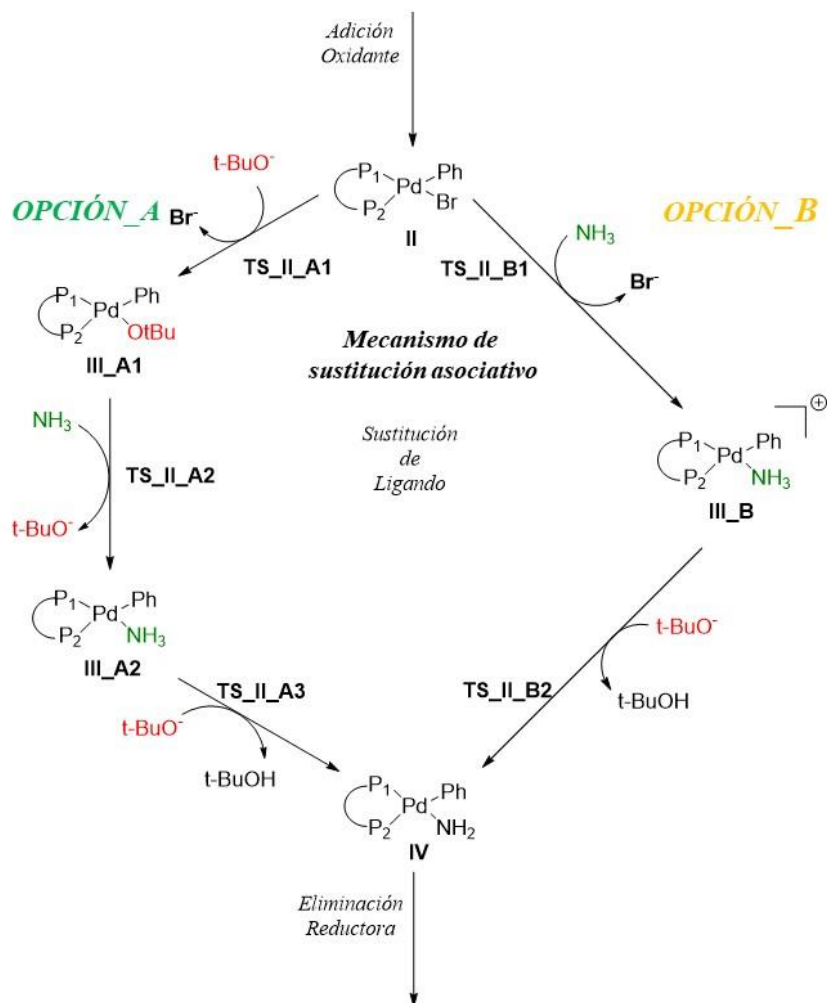
#### 5.3.3.1 Mecanismo de sustitución asociativos sin disociación de la fosfina

El mecanismo de sustitución asociativo sin disociación de la fosfina para la sustitución de ligando puede realizarse mediante dos caminos de reacción, opciones A y B, que se describe en la Figura 5.9.

En la opción A el  $t\text{-BuO}^-$  tiene un doble papel en esta etapa, primero como especie nucleófila provocando la sustitución del haluro, en este caso bromo, de la esfera de coordinación del paladio, y después como base, desprotonando el amoníaco tras su coordinación al centro metálico. Entre estas dos etapas tiene lugar la coordinación del amoníaco al paladio mediante la sustitución del  $t\text{-BuO}^-$ .

En la opción B, el  $t\text{-BuO}^-$  solo actúa como base. En esta alternativa mecanística la sustitución del haluro en la esfera de coordinación del paladio se realiza de forma concertada debido a la

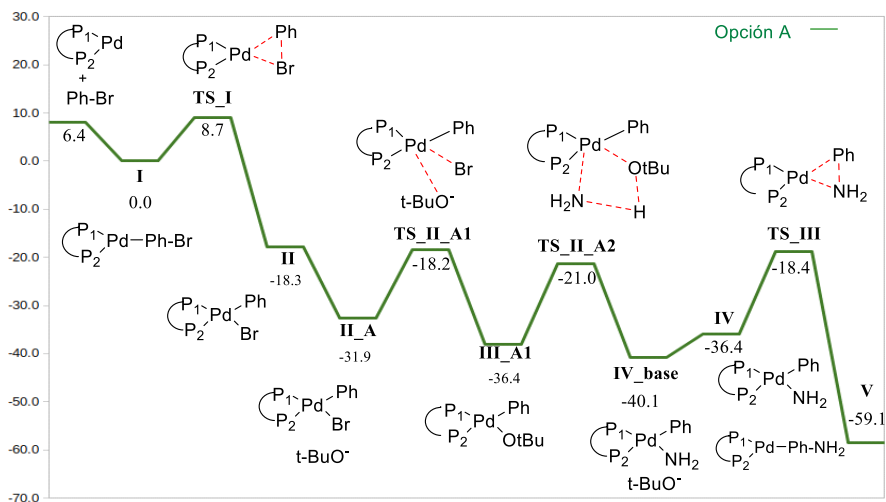
coordinación del amoníaco que a continuación es desprotonado por la base.



**Figura 5.9:** Esquema de los mecanismos asociativos sin disociación de la fosfina (Opciones A y B) para la sustitución de ligando.

- *Opción A*

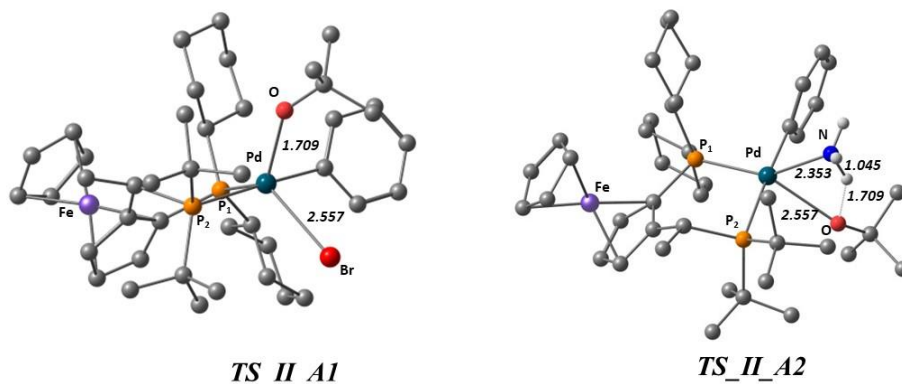
En este apartado se presentan los resultados obtenidos para la opción A en la etapa de sustitución de ligando. En esta alternativa se estudia el mecanismo de sustitución asociativo sin disociación de la fosfina con un doble rol del  $t\text{-BuO}^-$ , como especie nucleófila y como base. En la Figura 5.10 se presenta el perfil de energía de Gibbs para esta alternativa.



**Figura 5.10:** Perfil de energía de Gibbs para la etapa de sustitución de ligando mediante el mecanismo de sustitución asociativo sin disociación de la fosfina (opción A) en 1-4-dioxano (kcal mol<sup>-1</sup>).

En este camino de reacción (Opción A) tienen lugar dos sustituciones de ligando. En la primera de ellas el  $t\text{-BuO}^-$  sustituye al bromuro en la esfera de coordinación del centro metálico a través del estado de transición **TS\_II\_A1**, ubicado a  $-18.2$  kcal mol<sup>-1</sup> (barrera de  $13.7$  kcal mol<sup>-1</sup>) para formar el intermedio **III\_A1** ( $-35.4$  kcal mol<sup>-1</sup>). Seguidamente se produce la segunda sustitución de ligando que comporta el intercambio entre el  $t\text{-BuO}^-$  y el amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) con una barrera (**TS\_II\_A2**) de  $15.4$  kcal mol<sup>-1</sup>.



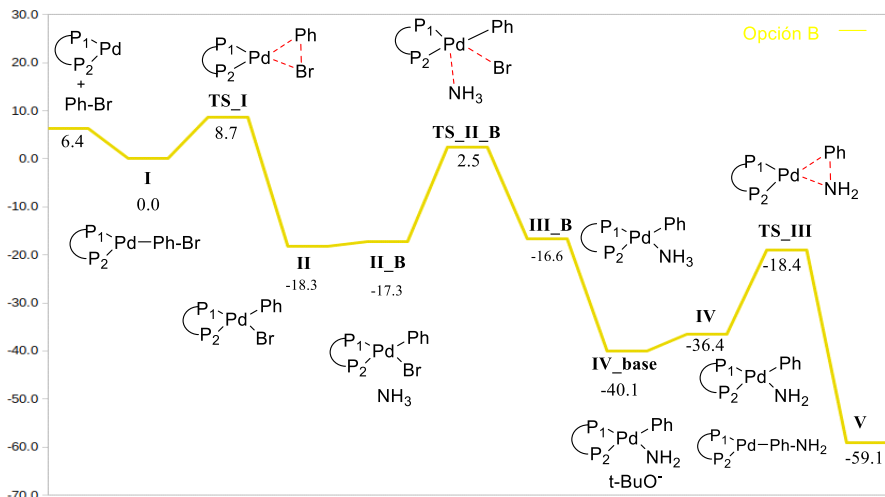


**Figura 5.11:** Geometrías optimizadas para los estados de transición **TS\_II\_A1** y **TS\_II\_A2**. Distancias en Å.

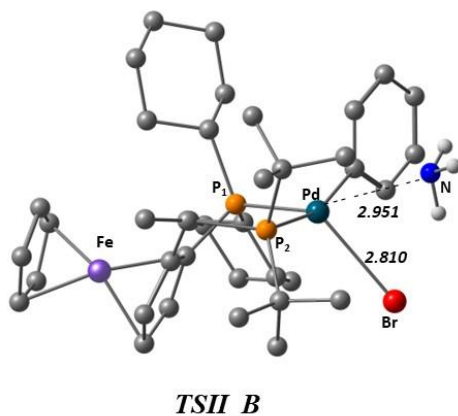
Como se puede observar en la Figura 5.11 en el estado de transición **TS\_II\_A2** no solo tiene lugar la sustitución sino también la desprotonación. En el momento en el que el amoníaco se coordina con el paladio, el grado de acidez de sus hidrógenos aumenta. Entonces la base, que se acaba de descoordinar, desprotona directamente al amoníaco, formado el intermedio **IV\_Base**, que se localiza a  $-40.1$  kcal mol<sup>-1</sup> respecto del punto de partida de la reacción.

- *Opción B*

En la opción B, el t-BuO<sup>-</sup> sólo juega el papel de base en el paso de la sustitución de ligando. Una vez formado el intermedio **II** tras la adición oxidante, tiene lugar la sustitución del bromuro por medio de un ataque nucleófilo por parte del amoníaco directamente sobre el paladio generando el intermedio **III\_B**, el cual tiene una energía de Gibbs relativa de  $-16.6$  kcal mol<sup>-1</sup>. La barrera de energía asociada a esta intercambio de ligandos (**TS\_II\_B**, Figura 6.12) es de  $19.8$  kcal mol<sup>-1</sup>. Seguidamente se produce la desprotonación del amoníaco por la base, que al igual que sucede en la alternativa anterior (opción A1), se produce sin tener que superar ninguna barrera de energía debido a la gran acidez de los protones. De esta manera se llega al intermedio **IV\_Base**, con una energía de Gibbs relativa de  $-40.1$  kcal mol<sup>-1</sup>.



**Figura 5.12:** Perfil de energía de Gibbs para la sustitución de ligando mediante el mecanismo de sustitución asociativo mediante la disociación de la fosfina (opción B) en 1-4-dioxano (kcal mol<sup>-1</sup>).



**Figura 5.13:** Geometría optimizada para el estado de transición **TS<sub>II\_B</sub>**.  
Distancias en Å.

Tanto para la opción A como para la opción B se estudió la posibilidad de la existencia de intermedios de paladio (II) con 5 ligandos, pero no son estables en la superficie de energía potencial. Como se puede observar en las Figura 5.14, los intermedios obtenidos en ambas opciones (**III<sub>A1</sub>** y **III<sub>B</sub>**) tienen 4 ligandos alrededor del metal con una

geometría cuadrado plana y son los estados de transición (Figuras 5.11 y 5.13) los que tienen 5 ligandos alrededor del metal, al tratarse en ambos casos de mecanismos asociativos de desplazamiento de ligandos.

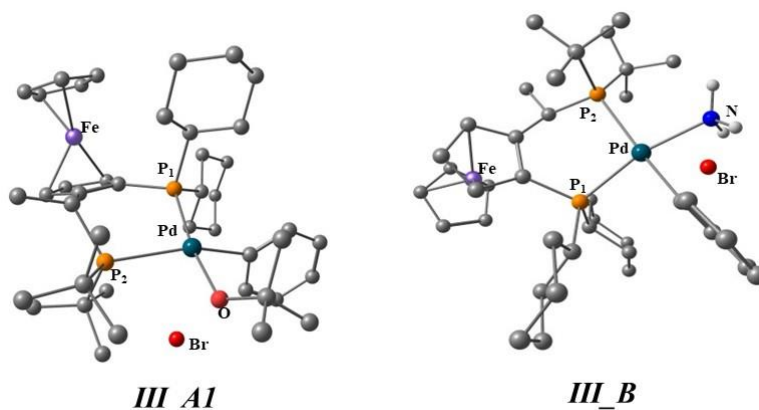


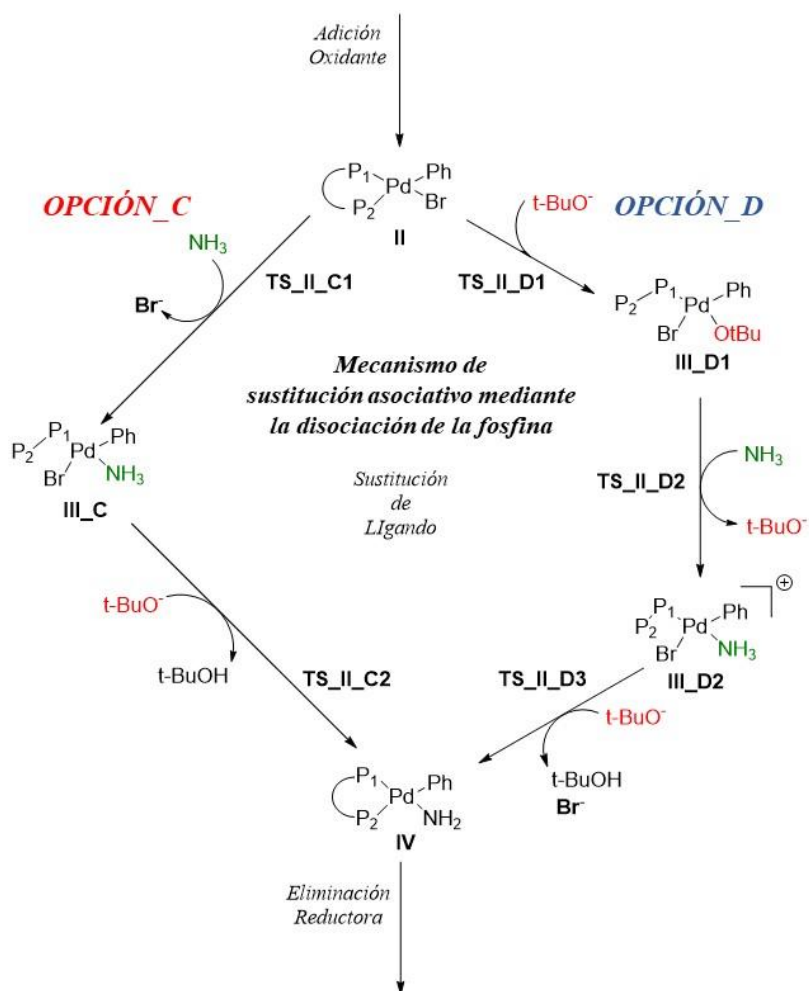
Figura 5.14: Geometrías optimizadas para los intermedios III\_A1 y III\_B.

### 5.3.3.2 Mecanismo de sustitución asociativo mediante la disociación de una fosfina

Se ha analizado el mecanismo de sustitución asociativo mediante la disociación de una fosfina, considerando dos alternativas mecanísticas (opciones C y D) en función del comportamiento del  $t\text{-BuO}^-$  en la reacción, como se esquematiza en la figura 5.15.

En las opciones C y D la sustitución del ligando bromuro por el amoníaco se realiza a través de la disociación de uno de los átomos de fósforo del ligando bidentado Josiphos. En la opción C para llevar a cabo dicho reemplazo tienen lugar dos sustituciones. La primera consiste en la coordinación del amoníaco al centro metálico y el desplazamiento de uno de los átomos de fósforo de la fosfina y la segunda desplazando al bromuro por la coordinación del fósforo anteriormente descoordinado, y la posterior desprotonación del amoníaco coordinado por la base. En la opción D tienen lugar tres sustituciones. La primera es el desplazamiento de uno de los átomos de fósforo de la fosfina y la coordinación del  $t\text{-BuO}^-$ , seguido por la sustitución del  $t\text{-BuO}^-$  por el amoníaco y por último la coordinación de la fosfina, eliminación del bromuro y la

desprotonación del amoníaco. En esta última opción (Opción D) el  $t\text{-BuO}^-$  se comporta como especie nucleófila y como base.



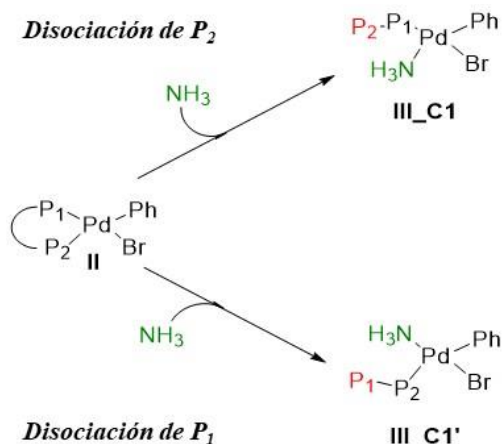
**Figura 5.15:** Esquema de los mecanismos de reacción asociativos con disociación de la fosfina (opciones C y D) para la etapa de sustitución de ligando.

A continuación se presentan los resultados del análisis de estas dos rutas mecanísticas. Dado que no se dispone de la información estructural de complejos con Josiphos monocoordinado al paladio, se ha realizado primeramente un análisis conformacional de los intermedios en los que una de los átomos de fósforo de la fosfina Josiphos esté descoordinado del paladio. En un primer subapartado se presentarán los resultados del estudio conformacional de todos los intermedios con una fosfina disociada y en los dos últimos se analizarán ambos caminos de reacción.

- *Análisis Conformacional*

Con el fin de analizar correctamente los mecanismos de reacción que comportan la disociación parcial de la fosfina, opciones C y D, se ha realizado un estudio conformacional de todos los intermedios de la sustitución de ligando con el objetivo de obtener las mejores orientaciones de cada uno de ellos.

Todos los estudios conformacionales que se presentan a continuación se realizaron con la ayuda de métodos MM/MD. El protocolo que se ha seguido es el mismo que se ha explicado con anterioridad en la sección 2.2.4 de esta tesis.<sup>40-43</sup> En primer lugar, debido a la asimetría del ligando Josiphos se ha estudiado cuál de los dos átomos de fósforo de la fosfina, P<sub>1</sub> o P<sub>2</sub>, es el que se disocia. Para ello se ha seleccionado el intermedio **II**, el producto de la adición oxidante, a partir del cual tiene lugar la formación de los intermedios **III\_C1** (disociación de la fosfina P<sub>2</sub>) y **III\_C1'** (disociación de la fosfina P<sub>1</sub>) (Figura 5.16). Se presentarán los resultados del análisis conformacional para los intermedios **III\_C1** y **III\_C1'** y a partir de los resultados obtenidos se analizará cual es el conformero más estable.



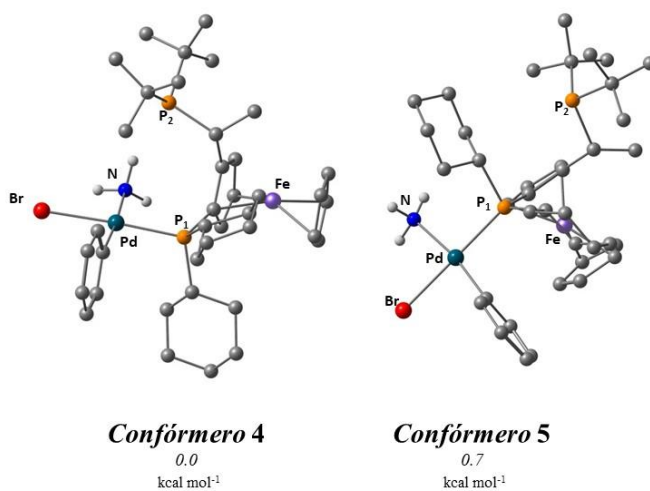
**Figura 5.16:** Esquema de la disociación de la fosfina P<sub>1</sub> (**III\_C1**) y P<sub>2</sub> (**III\_C1'**) provocado por el ataque nucleófilo del amoníaco.

El estudio conformacional del intermedio **III\_C1**, que se obtiene tras la disociación del átomo de fósforo P<sub>2</sub>, ha permitido obtener diez diferentes conformaciones, que han sido optimizadas posteriormente a nivel M06. Las energías relativas de todas ellas se encuentran recogidas en la tabla 5.1

El conformero más bajo energía es el número **4**, siendo el segundo más estable el número **5**, cuya energía de Gibbs relativa es superior en 0.7 kcal mol<sup>-1</sup>. Como se puede observar en la Figura 5.17, esta última (conformación **4**) es la que tiene una mejor disposición espacial, porque la fosfina P<sub>2</sub> se encuentra en la misma cara que el Pd, del cual se acaba de descoordinar, y del amoníaco, que lo acaba de reemplazar en la esfera de coordinación. Por el contrario en el conformero **5**, la fosfina se encuentra en una posición lejana a ambos, complicando la posterior coordinación de la fosfina al acabar la sustitución de ligando. Por lo tanto el conformero seleccionado para el intermedio **III\_C1** es el número **4**. El resto de conformaciones son más altas en energía y no se considerarán.

**Tabla 5.1:** Energías de Gibbs relativas en 1,4-dioxano ( $\Delta\Delta G_{\text{solv}}$ ) de las distintas conformaciones para el intermedio **III\_C1**. Energías a nivel M06 en kcal mol<sup>-1</sup>.

Confómeros	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}$
Conformación 1	4.8
Conformación 2	6.2
Conformación 3	3.7
Conformación 4	0.0
Conformación 5	0.7
Conformación 6	2.8
Conformación 7	5.1
Conformación 8	10.6
Conformación 9	17.1
Conformación 10	10.9

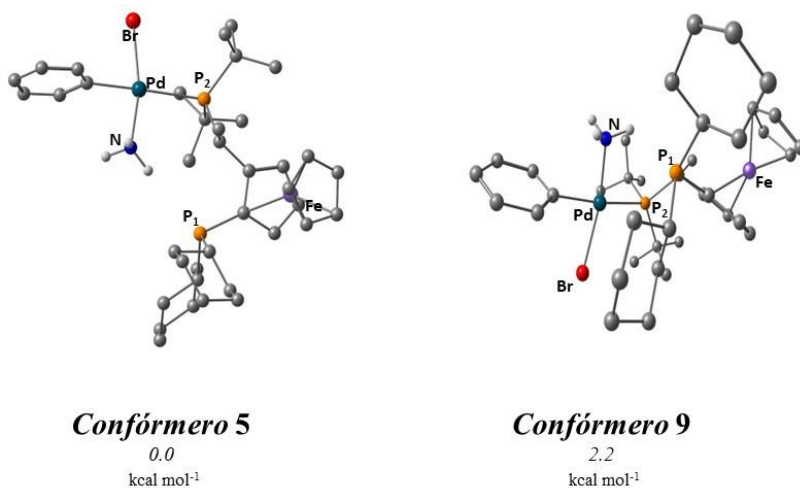
**Figura 5.17:** Estructuras optimizadas de los confómeros 4 y 5 del análisis conformacional del intermedio **III\_C1**.

El análisis conformacional para el intermedio **III\_C1'**, el cual se forma tras la disociación del fosforo P<sub>1</sub>, se ha realizado siguiendo la misma metodología usada anteriormente para el intermedio **III\_C1**. Las energías de Gibbs relativas de las 10 estructuras optimizadas en M06 se encuentran recogidas en la tabla 5.2. La conformación más estable es la número **5**. La siguiente es la conformación **9**, la cual tiene una energía de 2.2 kcal mol<sup>-1</sup> superior a la de la conformación **5**. Como se puede observar en la Figura 5.18, ambas conformaciones tienen una disposición adecuada porque la fosfina se encuentra en la misma cara que el paladio y el amoníaco y con una disposición espacial adecuada para que tenga lugar la posterior asociación de la fosfina P<sub>1</sub>, una vez que se han producido los reemplazos de ligando correspondientes. Como se ha indicado anteriormente la conformación **5** es 2.2 kcal mol<sup>-1</sup> más baja en energía y por esa razón es la elegida como intermedio **III\_C1'**.

**Tabla 5.2:** Energías de Gibbs relativas en 1,4-dioxano ( $\Delta\Delta G_{\text{solv}}$ ) de las distintas conformaciones para el intermedio **III\_C1'**. Energías a nivel M06 en kcal mol<sup>-1</sup>.

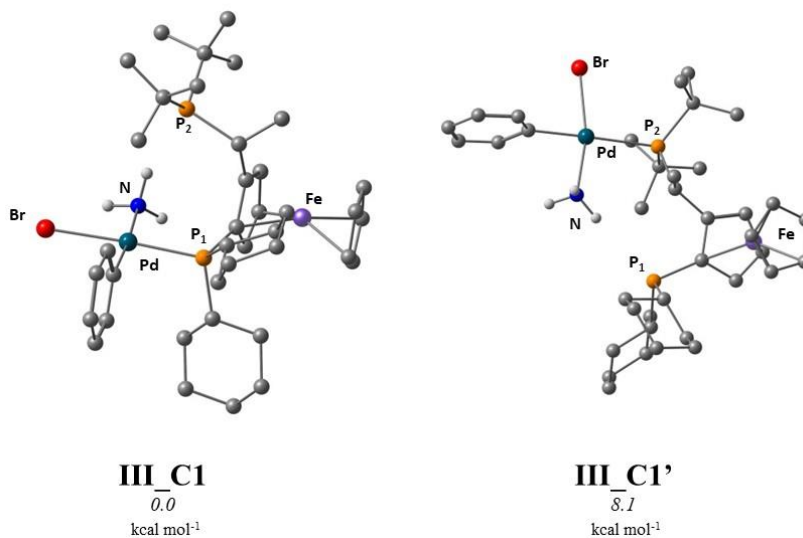
Confórmeros	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}$
Conformación 1	2.6
Conformación 2	8.3
Conformación 3	3.5
Conformación 4	2.5
Conformación 5	0.0
Conformación 6	13.0
Conformación 7	21.7
Conformación 8	18.4
Conformación 9	2.2
Conformación 10	19.3





**Figura 5.18:** Estructuras optimizadas de los confórmeros **5** y **9** del análisis conformacional del intermedio **III\_C1'**.

Una vez realizado el estudio de la disociación de cada una de las fosfinas por separado, los resultados se han comparado (Figura 5.19).



**Figura 5.19:** Estructuras optimizadas de los intermedios **III\_C1** y **III\_C1'**.

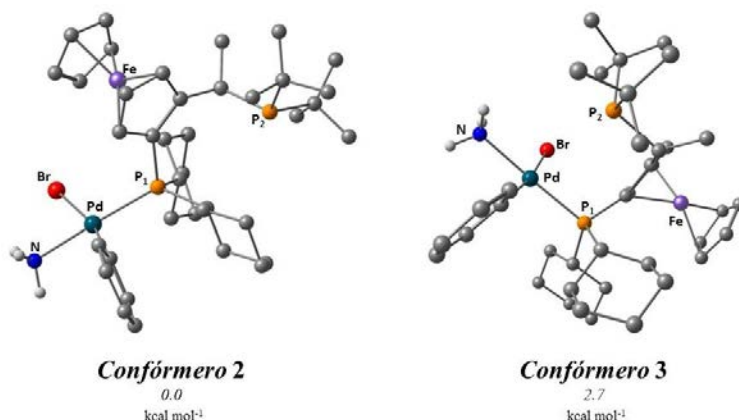
La conformación **III\_C1** es 8.1 kcal mol<sup>-1</sup> más baja en energía que la más estable obtenida para el intermedio **III\_C1'**. De este estudio conformacional se deduce que la disociación del átomo de fósforo de la fosfina que permite la liberación de la posición de coordinación para el

amoníaco es la del fosforo en posición trans al grupo fenilo (P<sub>2</sub>). Después de conocer cuál es la fosfina que se descoordina del centro metálico se ha realizado el análisis conformacional del resto de intermedios, mediante la disociación en todos ellos de la fosfina P<sub>2</sub>.

El siguiente análisis conformacional se realizo al intermedio **III\_C2**, el cual se forma después de la isomerización de los ligandos bromuro y amoníaco del intermedio **III\_C1**. La energía de Gibbs de las 10 estructuras optimizadas a nivel M06, de los confórmeros obtenidos del estudio conformacional, se muestran en la tabla 5.3.

**Tabla 5.3:** Energías de Gibbs relativas en 1,4-dioxano ( $\Delta\Delta G_{\text{solv}}$ ) de las distintas conformaciones para el intermedio **III\_C2**. Energías a nivel M06 en kcal mol<sup>-1</sup>.

Confórmeros	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}$
Conformación 1	4.9
Conformación 2	0.0
Conformación 3	2.7
Conformación 4	4.5
Conformación 5	6.7
Conformación 6	19.0
Conformación 7	13.4
Conformación 8	13.6
Conformación 9	4.7
Conformación 10	6.5



**Figura 5.20:** Estructuras optimizadas de los conformeros **2** y **3** del análisis conformacional del intermedio **III\_C2**.

Como se puede observar en la tabla 5.3, las dos conformaciones más estables son la **2** y la **3**. Siendo la número **2** la más estable, 2.7 kcal mol<sup>-1</sup> más baja energía que la conformación **3**. Además la conformación **3** tiene una mejor disposición espacial del fósforo P<sub>2</sub> respecto al Pd y al bromuro, el cual debe ser reemplazado por P<sub>2</sub>. Esta última sustitución es la que nos conduce a la formación del producto de la sustitución de ligando. La conformación **3** es la elegida como intermedio **III\_C2**.

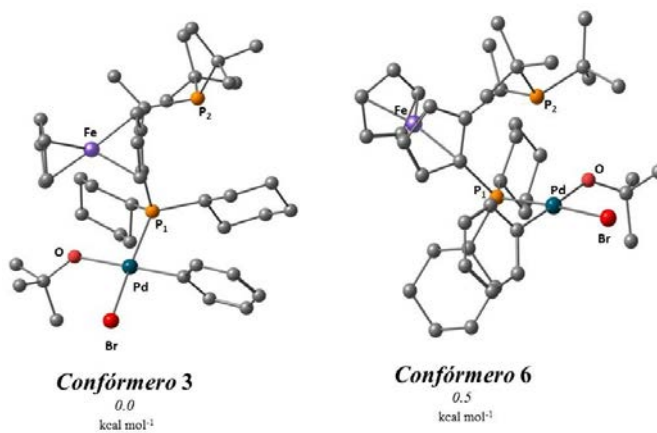
A continuación se presentan los resultados de los intermedios involucrados en la opción D. El estudio conformacional se ha realizado de forma análoga a lo realizado para los intermedios de la opción C, **III\_C1** y **III\_C2**. En primer lugar se ha realizado el análisis para el intermedio **III\_D1**. La formación de este intermedio viene provocado por la disociación de la fosfina P<sub>2</sub> y la coordinación del t-BuO<sup>-</sup>. En la tabla 5.4 se presentan los valores de energía de Gibbs relativa de las 10 conformaciones optimizadas a nivel M06 obtenidas del estudio conformacional para este intermedio (**III\_D1**).

Las dos conformaciones más estables son la **3** y la **6**. La diferencia de energía entre ambas es muy pequeña, 0.5 kcal mol<sup>-1</sup> más estable el conformero **3** que el **6**. Como se puede observar en la Figura 5.21, la disposición espacial de P<sub>2</sub> en ambas estructuras es muy distinta. En el conformero **3**, el átomo de fósforo disociado (P<sub>2</sub>) no se encuentra en la misma cara ni del t-BuO<sup>-</sup> que acaba de reemplazarlo, ni del paladio

del que se acaba de descoordinar. Por el contrario en el conformero **6**, esto sí que sucede. Al existir una diferencia de energía muy pequeña entre ambas conformaciones y al tener la conformación **6** una disposición espacial más acorde al paso de reacción que se está analizando, esta última es la elegida como intermedio **III\_D1**.

**Tabla 5.4:** Energías de Gibbs relativas en 1,4-dioxano ( $\Delta\Delta G_{\text{solv}}$ ) de las distintas conformaciones para el intermedio **III\_D1**. Energías a nivel M06 en kcal mol<sup>-1</sup>

Confórmers	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}$
Conformación 1	4.7
Conformación 2	5.2
Conformación 3	0.0
Conformación 4	10.3
Conformación 5	1.2
Conformación 6	0.5
Conformación 7	2.6
Conformación 8	14.9
Conformación 9	19.1
Conformación 10	9.7

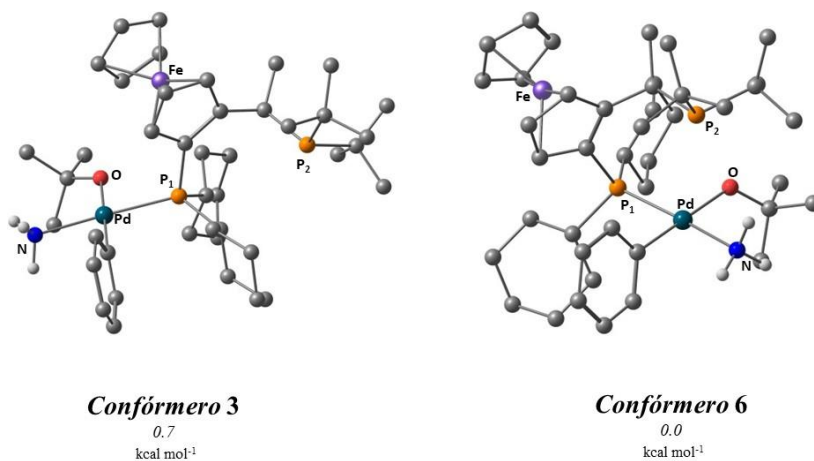


**Figura 5.21:** Estructuras optimizadas de los conformeros **3** y **6** del análisis conformacional del intermedio **III\_D1**.

Por último, se ha realizado el estudio conformacional del intermedio (**III\_D2**) que se forma tras la sustitución del ligando bromuro por amoníaco, previo a la coordinación P<sub>2</sub> reemplazando al t-BuO<sup>-</sup> en la esfera de coordinación del paladio. Después de la optimización a nivel M06 de los 10 confórmeros obtenidos del análisis conformacional, la conformación más estable es la número **6** (Tabla 5.5). La segunda conformación más estable se corresponde con la número **3**, la cual es 0.7 kcal mol<sup>-1</sup> más alta en energía. Como se puede observar en la Figura 5.22, la conformación **6**, además de ser la más estable, también tiene la disposición espacial más adecuada para que tenga lugar la coordinación de la fosfina P<sub>2</sub> provocando el reemplazo del t-BuO<sup>-</sup>, al encontrarse ambos en la misma cara de la esfera de coordinación de paladio. La conformación **6** es la elegida para el intermedio **III\_D2**.

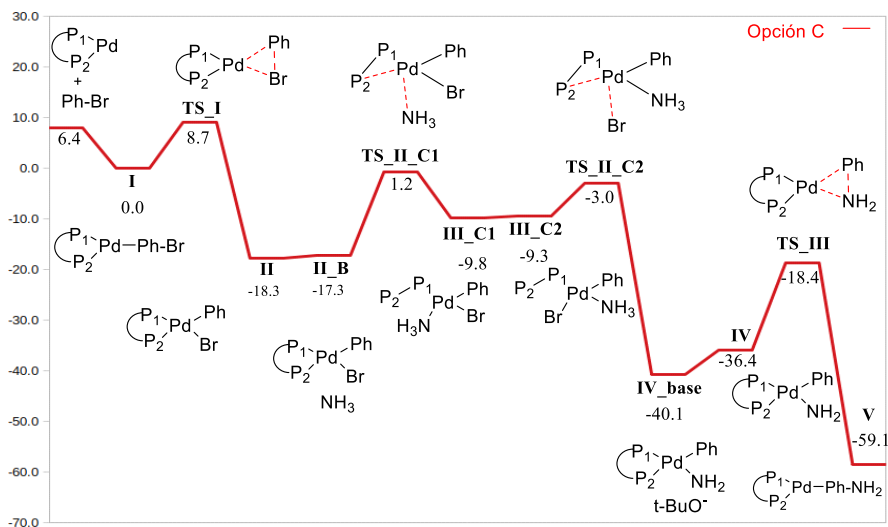
**Tabla 5.5:** Energías de Gibbs relativas en 1,4-dioxano ( $\Delta\Delta G_{\text{solv}}$ ) de las distintas conformaciones para el intermedio **III\_D2**. Energías a nivel M06 en kcal mol<sup>-1</sup>

Confórmeros	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}$
Conformación 1	5.2
Conformación 2	6.7
Conformación 3	0.7
Conformación 4	8.5
Conformación 5	1.3
Conformación 6	0.0
Conformación 7	2.6
Conformación 8	14.2
Conformación 9	14.7
Conformación 10	8.1



**Figura 5.22:** Estructuras optimizadas de los conformeros 3 y 6 del análisis conformacional del intermedio III\_D2.

- *Opción C*

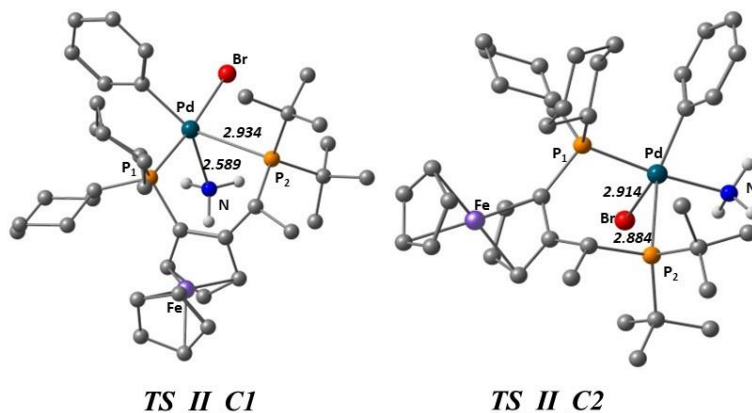


**Figura 5.23:** Perfil de energía de Gibbs para la etapa de sustitución de ligando mediante el mecanismo de sustitución asociativo con la disociación del átomo de fósforo P<sub>2</sub> (opción C) en 1-4-dioxano (kcal mol<sup>-1</sup>).

El perfil de reacción para este mecanismo se encuentra en la Figura 5.23. En primer lugar se produce una sustitución formal en la esfera de coordinación de P<sub>2</sub> por el NH<sub>3</sub>, la posición de P<sub>2</sub> es ocupada

por el amoníaco. La barrera de energía de este paso de reacción, que tiene lugar a través del estado de transición **TS\_II\_C1** (Figura 5.24), es de  $19.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ . El intermedio formado es **III\_C1**, localizado a  $-9.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  respecto del punto de partida. Desde este intermedio, con el fin de eliminar el ligando bromuro, es necesario que se produzca una isomerización trans-cis del bromuro respecto al fenilo. Para que se pueda producir la eliminación del haluro, provocada por la coordinación la fosfina ( $P_2$ ), este debe estar en posición cis respecto de la fosfina coordinada  $P_1$ . Esta isomerización coloca al fenilo y al amoníaco en la posición requerida (mutuamente cis) para poder acoplarse en la etapa siguiente (eliminación reductora)

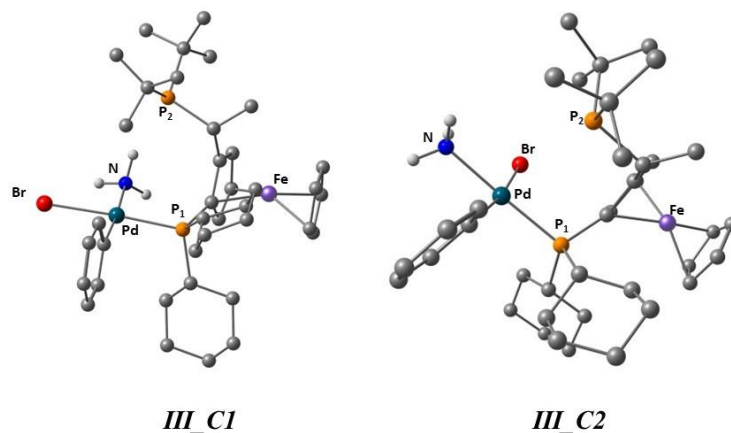
Asumiendo que la isomerización trans-cis del ligando bromuro respecto al fenilo es un paso accesible,<sup>44-45</sup> el intermedio que se genera es **III\_C2**, a  $-9.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ , a partir del cual tiene lugar la asociación de la fosfina ( $P_2$ ) y la eliminación del haluro a través del estado de transición **TS\_II\_C2** (Figura 5.24) con una energía de Gibbs relativa de  $-3.0 \text{ kcal mol}^{-1}$  (barrera de  $6.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Seguidamente, al igual que sucedía en las dos alternativas anteriores (opciones A y B), se produce la desprotonación del amoníaco por el  $t\text{-BuO}^-$ , formando el intermedio **IV\_Base**, localizado a  $-40.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ .



**Figura 5.24:** Geometrías optimizadas para los estados de transición **TS\_II\_C1** y **TS\_II\_C2**. Distancias en Å.

Como se puede observar en la Figura 5.25, las geometrías optimizadas para los intermedios **III\_C1** y **III\_C2** mantienen la

orientación plano cuadrada, característica de los complejos tetracoordinados de paladio (II), como sucede en el resto de intermedios del ciclo catalítico.



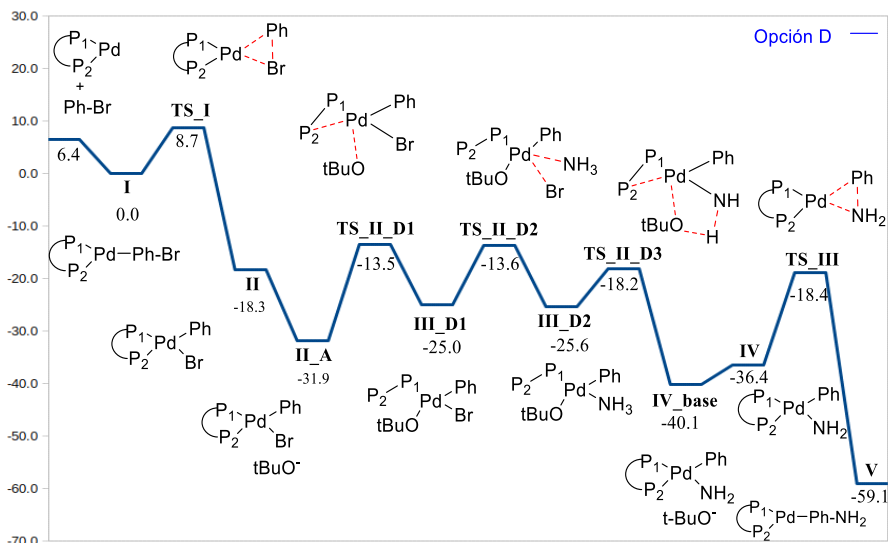
**Figura 5.25:** Geometrías optimizadas para los intermedios **III\_C1** y **III\_C2**.

- *Opción D*

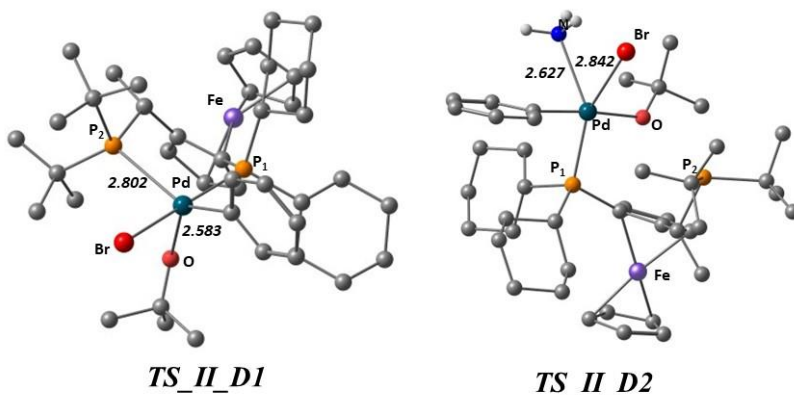
En esta alternativa mecanística (Figura 5.26) se analiza la sustitución de ligando a través del mecanismo de sustitución asociativo mediante la disociación de la fosfina con un doble rol de la base ( $t\text{-BuO}^-$ ). En este camino la sustitución de ligando se produce mediante tres reemplazamientos; (i)  $t\text{-BuO}^-$  por fosfina  $P_2$ , (ii) bromuro por la amina y finalmente (iii) la fosfina  $P_2$  por  $t\text{-BuO}^-$ , seguido de la desprotonación.

El estado de transición (**TS\_II\_D1**, Figura 5.27) para la sustitución de  $P_2$  por el  $t\text{-BuO}^-$  (como especie nucleófila) está localizado a  $-13.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ . La barrera relativa de energía de Gibbs para este paso es de  $18.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ . El intermedio formado (**III\_D1**) tiene una energía de  $-25.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ . El siguiente paso de la reacción es el intercambio de ligando entre el bromuro y el amoníaco (**TS\_II\_D2**, Figura 5.23), el cual tiene una barrera de  $11.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  y conduce al intermedio formado **III\_D2**, localizado a  $-25.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Por último tiene lugar la coordinación de  $P_2$ , formando de nuevo el complejo con un ligando bidentado, **IV\_Base** tras superar una barrera (**TS\_II\_D3**, Figura 5.27) de  $7.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ .



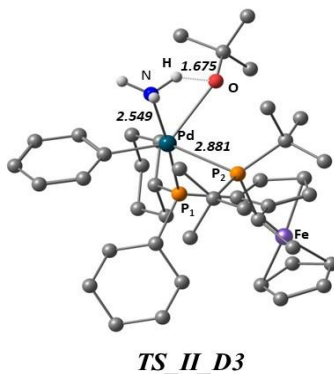


**Figura 5.26:** Perfil de energía de Gibbs para la etapa de sustitución de ligando mediante el mecanismo de sustitución asociativo con la disociación del átomo de fósforo P<sub>2</sub> (opción D) en 1-4-dioxano (kcal mol<sup>-1</sup>).



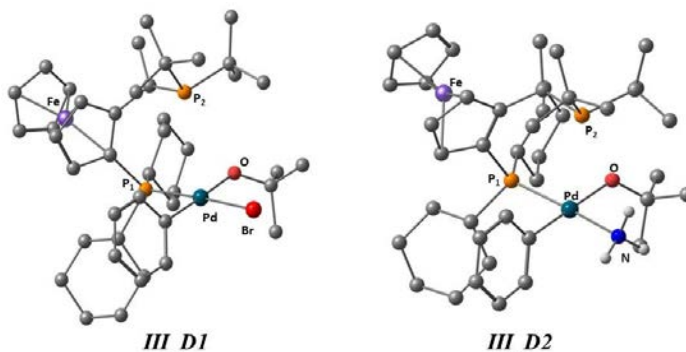
**Figura 5.27:** Geometrías optimizadas para los estados de transición TS<sub>II\_D1</sub> y TS<sub>II\_D2</sub>. Distancias en Å.

Como se puede observar en la Figura 5.28, en el estado de transición TS<sub>II\_D3</sub> (paso final de la sustitución de ligando), no solo se produce el remplazo anteriormente indicado, sino también la desprotonación del amoníaco por parte del t-BuO<sup>-</sup> que está descoordinado.



**Figura 5.28:** Geometría optimizada para el estado de transición **TS\_II\_D3**.  
Distancias en Å.

Al igual que sucede en la alternativa anterior, las geometrías de los intermedios con la fosfina  $P_2$  disociada, **III\_D1** y **III\_D2** localizados a  $-25.0$  y  $-25.6$  kcal mol $^{-1}$  respectivamente, mantienen la disposición plano cuadrada (Figura 5.29).



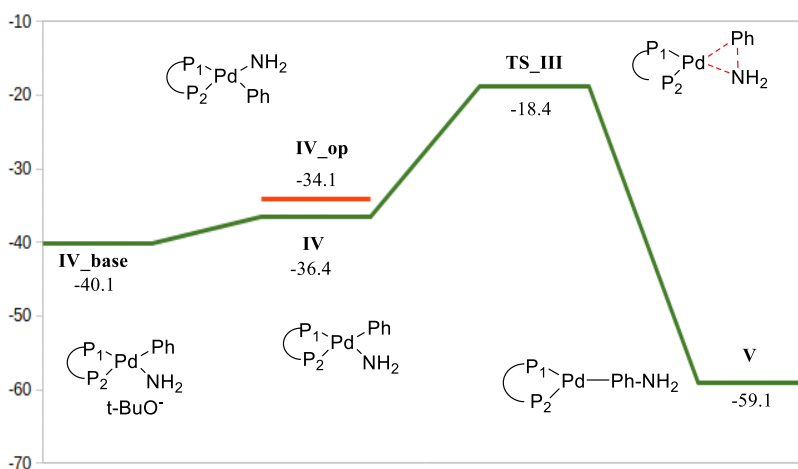
**Figura 5.29:** Geometrías optimizadas para los intermedios **III\_D1** y **III\_D2**.

### 5.3.4 Eliminación Reductora

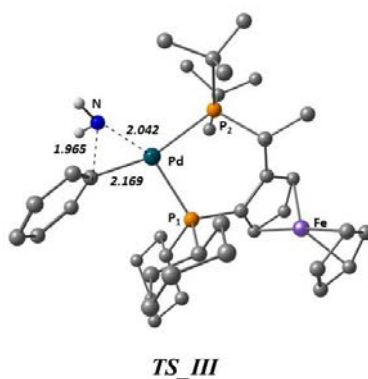
La última etapa de este mecanismo de reacción es la eliminación reductora, la cual tiene lugar a partir del producto de la sustitución de ligando, **IV\_Base**, localizado a  $-40.1$  kcal mol $^{-1}$  respecto el punto de partida (Figura 5.30). Al igual que sucedía con la adición oxidante, la etapa de eliminación reductora es la misma para las cuatro opciones (A, B, C y D) analizadas en el punto anterior para la etapa de la sustitución

de ligando. Todas ellas parten del producto de la adición oxidante (**II**) y terminan formando el reactivo de la eliminación reductora (**IV\_Base**).

La barrera de la eliminación reductora, a través del estado de transición **TS\_III** (Figura 5.30), es de 21.7 kcal mol<sup>-1</sup>, formando el intermedio **V**, ubicado a -59.1 kcal mol<sup>-1</sup>. Este intermedio es el producto final del ciclo catalítico de la aminación de Buchwald-Hartwig. Al igual que sucede en la adición oxidante, la eliminación reductora tiene lugar de forma directa a través de un estado de transición concertado, como se puede observar en la Figura 5.31.



**Figura 5.30:** Perfil de energía de Gibbs para la eliminación reductora en 1-4 dioxano (kcal mol<sup>-1</sup>).



**Figura 5.31:** Geometría optimizada para el estado de transición **TS\_III**. Distancias en Å.

De la misma forma que se estudió la posibilidad de que la adición oxidante pudiese tener lugar mediante dos caminos de reacción de distinto provocado por la asimetría del ligando Josiphos, en este paso también se analizó dicha posibilidad. Para ello se optimizó el intermedio **IV\_op** (Figura 5.32), en el cual el grupo fenilo está en posición trans al fósforo P<sub>1</sub> y se comparó su energía de Gibbs relativa con el del intermedio **IV**. Como se puede observar en la Figura 5.29, este último intermedio se encuentra 2.4 kcal mol<sup>-1</sup> por debajo del intermedio **IV\_op**.

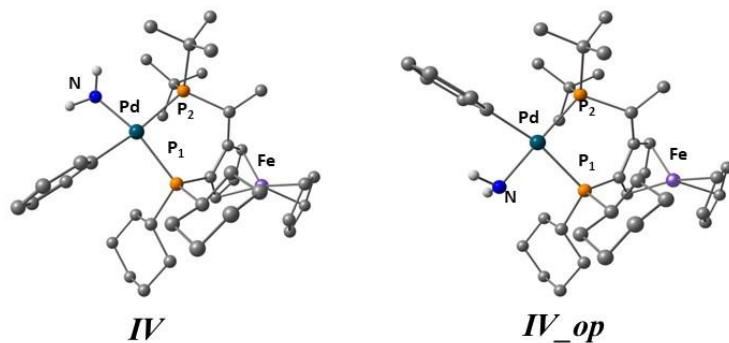


Figura 5.32: Geometrías optimizadas para los intermedios **IV** y **IV\_op**.

### 5.3.5 Mecanismo de reacción propuesto

Después de haber analizado la distintas alternativas para las tres etapas (adición oxidante, sustitución de ligando y eliminación reductora) en la reacción de aminación Buchwald-Hartwig con un catalizador bidentado Pd-Josiphos y con amoníaco como amina, en este apartado se discutirán los resultados obtenidos.

La primera conclusión es que la adición oxidante y la eliminación reductora tienen lugar a través de un mecanismo concertado, como se puede observar en las Figuras 5.7 y 5.31, respectivamente. Debido a la simetría del ligando Josiphos, se estudió la posibilidad de que la adición oxidante pudiese tener lugar con dos orientaciones distintas, concluyendo que la disposición más accesible es aquella en la que el grupo fenilo se encuentra en posición trans a la fosfina P<sub>1</sub>. Dicha

disposición de ligandos también es la más favorecida para la eliminación reductora.

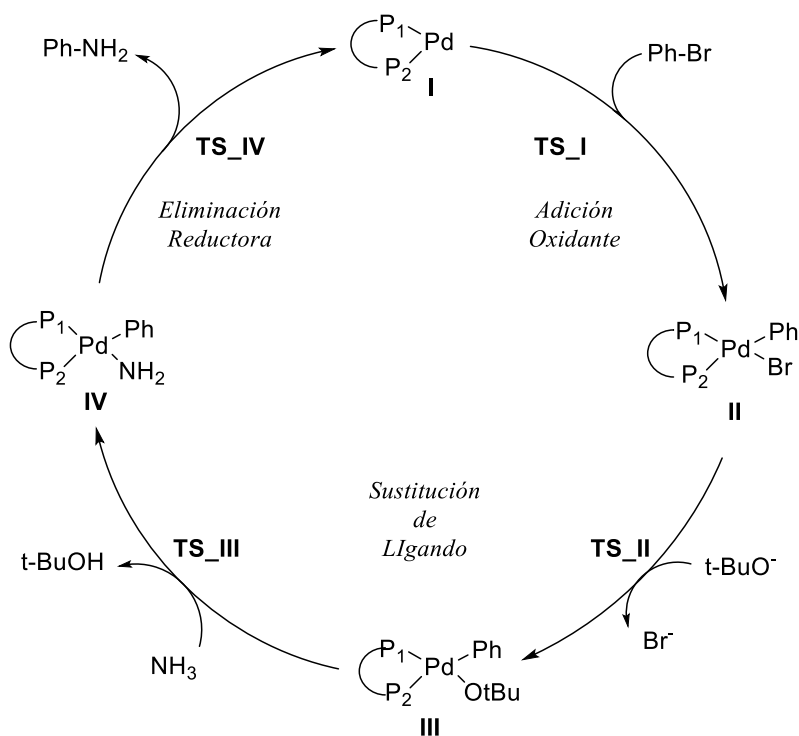
Para explicar la etapa de sustitución de ligando se plantearon cuatro alternativas, opciones A, B, C y D. Las dos primeras opciones transcurren mediante un mecanismo asociativo de sustitución sin disociación de un fragmento de la fosfina y las dos últimas a través de un mecanismo asociativo de sustitución mediante la disociación de un brazo la fosfina bidentada.

De las dos opciones para el mecanismo asociativo de sustitución (opciones A y B), la más accesible es la opción A. Las barreras de la sustitución del bromuro por el t-BuO<sup>-</sup> (**TS\_II\_A1**, barrera de 13.7 kcal mol<sup>-1</sup>) y del t-BuO<sup>-</sup> por el amoníaco (**TS\_II\_A2**, barrera de 15.4 kcal mol<sup>-1</sup>) son más bajas que el intercambio del bromuro por amoníaco (**TS\_II\_B**, barrera de 20.4 kcal mol<sup>-1</sup>). Estos valores de las barreras también demuestran que la coordinación del amoníaco es más accesible si el ligando que tiene que reemplazar es el t-BuO<sup>-</sup> (**TS\_II\_A2**), 5.4 kcal mol<sup>-1</sup> más bajo en energía en comparación al reemplazo del bromuro (**TS\_II\_B**). Lo que demuestra que en este mecanismo, la base desempeña una doble función en la reacción, primero como especie nucleófila y a continuación como base, tras la coordinación del amoníaco con el centro metálico.

En las opciones C y D se analizaron dos alternativas mecanísticas para explicar la sustitución de ligando mediante la disociación de P<sub>2</sub>, siendo la opción D la más accesible. La disociación de P<sub>2</sub> a través de la coordinación del t-BuO<sup>-</sup> (**TS\_II\_D1**) cuesta 1.1 kcal mol<sup>-1</sup> menos que a través de la coordinación del amoníaco (**TS\_II\_C1**). Además la sustitución del ligando bromuro por el amoníaco (**TS\_II\_D2**) y la posterior asociación de la fosfina y la eliminación de t-BuO<sup>-</sup> (**TS\_II\_D3**) tienen lugar a través de estados de transición con barreras de energías más bajas que el **TS\_II\_D1**, 11.4, 7.4 y 18.4 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente, y con valores de energía relativa de Gibbs en el perfil de energía más bajas, -13.5 kcal mol<sup>-1</sup> para el **TS\_II\_D1**, -13.6 kcal mol<sup>-1</sup> para el **TS\_II\_D2** y -18.2 kcal mol<sup>-1</sup> para el **TS\_II\_D3**. Esto demuestra, análogamente a la opción A, el doble rol que tiene el t-BuO<sup>-</sup> en la reacción como especie nucleófila y como base.

Los resultados indican que entre la opción A y la opción D, la alternativa mecanística que mejor explica la sustitución de ligando en la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig con un catalizador bidentado de Pd (Pd-Josiphos) con amoníaco como reactivo, es la opción A. El ataque nucleófilo del  $t\text{-BuO}^-$  al centro metálico, tiene una barrera (**TS\_II\_A1**)  $4.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  más baja que la disociación del átomo de fósforo  $\text{P}_2$  de la fosfina (**TS\_II\_D1**).

Por lo tanto, el mecanismo propuesto para explicar la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig con un catalizador bidentado (Josiphos) de Pd con amoníaco como reactivo es el mostrado en la figura 5.33:



**Figura 5.33:** Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de aminación estudiada.

Este mecanismo está en concordancia con lo planteado para Hartwig y colaboradores,<sup>1-2</sup> porque la reacción tiene lugar de forma análoga al mecanismo de reacción planteado para esta misma reacción con la presencia de ligandos monodentados aunque el ligando sea

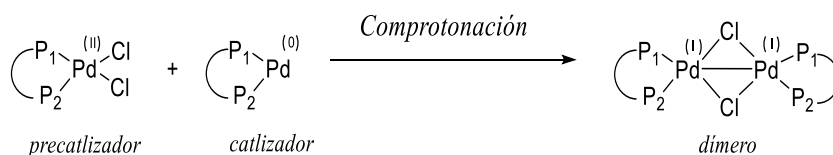
bidentado. La base juega un doble papel en la reacción, como especie nucleófila y como base, de la misma forma que sucede con ligandos monodentados.<sup>19,20</sup> Este mecanismo también confirma lo planteado por Hartwig<sup>1-2</sup> en relación a las características del ligando bidentado Josiphos. Hartwig indicaba que este ligando crea una coordinación lo suficientemente fuerte que permite resistir a cualquier desplazamiento provocado por una base de Lewis fuerte, como el amoníaco y que debido a su capacidad fuertemente electrodonadora y su voluminosidad, la adición oxidante se realizará de forma más accesible, como así sucede, ya que la etapa limitante en esta reacción es la eliminación reductora.<sup>1,2</sup>

La diferencias principales entre este mecanismo y el planteado con ligandos monodentados son: (i) que los intermedios formados en todos los casos tienen una geometría plano cuadrado y no es necesario la disociación de ningún ligando en la adición oxidante. (ii) que las sustituciones de ligando tienen lugar mediante un mecanismo concertado (la entrada y salida de ligando en las sustituciones se produce a la vez) sin disociarse en ningún paso de la reacción ninguna de las fosfinas del ligando bidentado y que la eliminación reductora se realiza desde un intermedio con geometría cuadrado plana.

Los resultados computacionales presentados en este capítulo confirman que el mecanismo planteado por Norrby y colaboradores<sup>20</sup> para aminaciones de Buchwald-Hartwig con ligandos bidentados no es reactivo con amoníaco como fuente de nitrógeno, porque no es necesaria la disociación de ninguna de las fosfinas a lo largo de la reacción. Norrby planteó la idea de que la sustitución de ligando con catalizadores bidentados de Pd debería llevarse a cabo mediante la disociación parcial de la fosfina (Figura 5.3). Para ello propuso dos alternativas mecanísticas, las cuales se analizaron en este trabajo, opciones C y D. Los resultados han demostrado que es mucho más factible que la sustitución de ligando tenga lugar mediante un mecanismo asociativo sin disociación de la fosfina (opción A). Como se indicaba anteriormente, la coordinación de la base sustituyendo al ligando bromuro es 4.7 kcal mol<sup>-1</sup> más bajo que la disociación parcial de la fosfina Josiphos (Opción D).

Una vez propuesto el mecanismo para la reacción de aminación se analizó la posible formación de un dímero entre el catalizador

(Pd(Josiphos)) y el precatalizador (Pd(Josiphos)). La formación del dímero es una posible reacción secundaria que genera un intermedio muy estable e irreversible, inhibiendo el proceso catalítico, ya que se trata de una especie menos reactiva que el catalizador de Pd(0). En los últimos años se han ido planteando, en la bibliografía,<sup>46-49</sup> distintos mecanismos para la formación de dicho dímero con complejos de paladio con ligandos fosfina. La reacción de formación del dímero recibe el nombre de “comproportionación” (Figura 5.34), generando un intermedio en el que ambos átomos de paladio tienen un estado de oxidación +1. En la comproportionación el paladio pasa de tener dos estados de oxidación distintos (Pd(0) y Pd(II)) a un único estado de oxidación (dos Pd(I)).<sup>46</sup> El mismo elemento es oxidado y reducido a Pd(I). Este fenómeno se ha observado en aquellas reacciones de complejos de paladio con ligandos fosfina en las que la barrera de la adición oxidante es elevada.



**Figura 5.34:** Esquema de la formación del dímero de paladio (I).

Conforme a lo expuesto en el párrafo anterior, se estudió la formación del dímero en nuestro sistema tratando de optimizar su estructura, considerando que la distancia que debe haber entre los dos átomos de paladio sea inferior a los 3.0 Å y de los átomos de paladio con los haluros, en este caso cloruro, se encuentre sobre 2.6 Å.

La reacción de formación del dímero (Figura 5.34) tiene un  $\Delta G$  de 13.0 kcal mol<sup>-1</sup> aparentado a que el dímero es bastante menos estable que los reactivos por separado. Además, el análisis de su estructura (Figura 5.35) muestra que no se trata del dímero esperado de Pd(I). La distancia entre los átomos de paladio es superior a los 4.0 Å y la geometría de coordinación de ambos paladios es distinta. Para un paladio es plano cuadrado y para el otro es tetraédrica. Esto está en consonancia con una disposición del dímero como Pd(II)-Pd(0). Sin duda el gran volumen del ligando Josiphos dificulta la formación del dímero, observado en otros sistemas.<sup>46-49</sup>



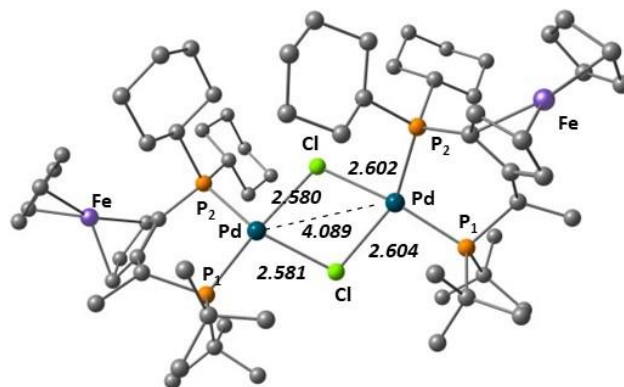


Figura 5.35: Estructura optimizada del dímero de paladio. Distancias en Å.

## 5.4 Conclusiones

A partir del estudio computacional del mecanismo de la reacción de aminación Buchwald-Hartwig, con un catalizador con un ligando bidentado como el Pd-Josiphos y con amoníaco como amina, se propone el siguiente mecanismo: (i) en primer lugar tiene lugar adición oxidante del haluro de arilo mediante un mecanismo concertado (ii) seguido por la sustitución de ligando haluro mediante un mecanismo de sustitución asociativo en el que la base, en este caso  $t\text{-BuO}^-$ , sustituye el bromuro y seguidamente tiene lugar su reemplazo por parte de la amina, en este caso amoníaco, sin disociación de ninguno de los brazos de la fosfina. Simultáneamente a esta sustitución se da la desprotonación del amoníaco, en un único estado de transición. (iii) La última etapa de la reacción es la eliminación reductora, que da lugar al producto de la reacción de aminación mediante un estado de transición concertado. Por lo tanto, no es necesario la disociación de un brazo de la fosfina para que la reacción tenga lugar, como había sido propuesto anteriormente. El ligando bidentado Josiphos está fuertemente coordinado con el centro metálico lo que le confiere una gran estabilidad frente al desplazamiento provocado por una base de Lewis fuerte como el amoníaco.

En esta reacción de aminación la base se comporta como especie nucleófila y como base de la misma forma que sucede en las reacciones de aminación de Buchwald-Hartwig con ligandos monodentados. La diferencia está en que la etapa de sustitución de ligando en sistemas bidentados se realiza a través de sustituciones concertadas cosa que no sucede con los monodentados. El paso determinante de la reacción es la eliminación reductora, por lo tanto se confirma que la adición oxidante, en nuestro caso, es mucho más accesible, debido a que el ligando Josiphos es un electrodonador fuerte y voluminoso.

## 5.5 Referencias

1. Vo G. D., Hartwig J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11049-11061.
2. Klinkenberg, J.L.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11830-11833.
3. Hartwig J. F. *Nature* **2008**, *455*, 314-322.
4. Surry D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci* **2011**, *2*, 27-50.
5. Hartwig, J. F. *Angew Chem Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046-2067.
6. Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564-12649.
7. Klinkenberg J. L., Hartwig J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 86-95.
8. Gross, T.; Seayad, A. M.; Ahmad, M.; Beller, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2055-2058.
9. Ogo, S.; Uehara, K.; Abura, T.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3020-3021.
10. Zimmermann, B.; Herwig, J.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2372-2375.
11. Gunanathan, C.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8661-8664.
12. Lavallo, V.; Frey, G. D.; Donnadieu, B.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224-5228.
13. Nagano, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4200-4201.
14. Pouy, M. J.; Leitner, A.; Weix, D.J.; Ueno, S.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3949-3952.
15. Kim J.; Chang, S. *Chem. Commun.* **2008**, 3052-3054.
16. Xia, N.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 337-339.
17. Shen Q., Hartwig J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028-10029.
18. Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10354-10355.
19. McMullin C. L.; Bastian R.; Besora M.; Orpen G. A.; Harvey J. N.; Fey N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *324*, 48-55.
20. Sunesson, Y.; Limé, E.; Nillson-Lill, S. O.; Meadows, R.E.; Norrby, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11961.
21. Green, R. A.; Hartwig, J. F. *J. Org. Lett.* **2014**, *16*, 4388-4391.

22. Cheung, C. W.; Surry, D.S.; Buchwald, S. L. *J. Org. Lett.* **2013**, *15*, 3734-3747.
23. Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2007**, *26*, 2183-2192.
24. Lungdren R.J., Peters, B. D., Alsabeh P.G., Stradiotto M. *Angew Chem.* **2010**, *122*,4165.
25. Shekhar, S.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2007**, *26*, 340-351.
26. Hoi, K. H.; Çalimsiz, S.; Froese, R. D. J.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3086-3090.
27. Hoi K. H.; Çalimsiz S.; Froese R. D. J.; Hopkinson A. C.; Organ M. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 145-151.
28. Alsabeh, P. G.; McDonald, R.; Stradiotto, M. *Organometallics* **2012**, *31*, 1049-1059.
29. Tardiff, B.; Mcdonald, R.; Ferguson, M. J., Stradiotto, M. *J. Org. Chem* **2011**, *77*, 1056-1071.
30. Zhao J., Goldman A.S., Hartwig J.F. *Science* **2005**, *307*, 1080-1082.
31. Y. Zhao, D. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.
32. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
33. A.W. Ehlers, M. Böhme, S. Dapprich, A. Gobbi, A. Höllwarth, V. Jonas, K.F. Köhler, R. Stegmann, A. Veldkamp, G. Frenking, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208*, 111-114.

34. Marenich, A.V.; Cramer, C.J.; Thuhlar, D.G. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.
35. Jensen, J.H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 12441-12451.
36. Grimme, S. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 9955-9964.
37. I. Funes-Ardoiz, I.; Paton, R. GoodVibes v1.0.1  
//doi.org/10.5281/zenodo.60811.
38. Gourloaeun, C.; Ujaque, G.; Lledós, A.; Medio-Simon, M.; Asensio, G.; Maseras, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4049-4054.
39. McMullin, C. L.; Jover, J.; Harvey, J. N.; Fey, N. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10833-10836.
40. P. Li, K. M. Merz. **2016**, *56*, 599-604.
41. Seminario J.M. *J. Quantum Chem.* **1996**, *60*, 1271-1277.
42. D. A. Case, R. M. Betz, D. S. Cerutti, T. E. Cheatham, III, T. A. Darden, R. E. Duke, T. J. Giese, H. Gohlke, A.W. Goetz, N. Homeyer, S. Izadi, P. Janowski, J. Kaus, A. Kovalenko, T.S. Lee, S. LeGrand, P. Li, C. Lin, T. Luchko, R. Luo, B. Madej, D. Mermelstein, K.M. Merz, G. Monard, H. Nguyen, H.T. Nguyen, I. Omelyan, A. Onufriev, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, C.L. Simmerling, W.M. Botello-Smith, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, R.M. Wolf, X. Wu, L. Xiao, P.A. Kollman AMBER 2016, University of California, San Francisco, **2016**.
43. Bradley, P. S.; Bennett, K. P.; Demiriz, A. Microsoft Research, Redmond, United States, **2000**.
44. García-Melchor M., Fuentes B., Lledós A., Casares J. A., Ujaque G., Espinet P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13519-13526.
45. Pérez-Temprano M. H., Gallego A. M., Casares J. A., Espinet P. *Organometallics* **2011**, *30*, 611-617.
46. Balcells, D.; Nova, A. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3499-3515.
47. Bonney, K. J.; Schoeneback, F. *Chem. Soc. Rev* **2014**, *43*, 6609-6638.
48. Hruszkewycz, D. P.; Guard, L.; Balcells, D.; Feldman, N.; Hazari, N.; Tilset, M. *Organometallics* **2015**, *34*, 381-394.
49. Scherum, C. C. C. J.; Sperger, T.; Scrase, T. G.; Schoeneback, F.; Colacot, T. J. *J. Am. Soc.* **2017**, *139*, 5194-5200.

---

# CAPÍTULO 6

## Conclusiones

---



Una vez realizado el estudio DFT de las dos reacciones de formación de enlaces carbono-nitrógeno analizadas, la ciclohidroaminación de alquenilaminas catalizada por un complejo  $\beta$ -diketiminato de cobalto (II) y la aminación de Buchwald-Hartwig catalizada por un complejo de Pd(II) con la fosfina bidentada Josiphos con amoníaco como N-nucleófilo es amoníaco, las conclusiones son las siguientes.

La reacción de ciclohidroaminación de alquenilaminas catalizada por un complejo de  $\beta$ -diketiminatocobalto (II) transcurre mediante un mecanismo concertado no-insertivo. El catalizador se mantiene en el estado de espín cuartete durante todo el proceso. El mecanismo de la reacción consta de dos partes principales, la activación del catalizador y el ciclo catalítico propiamente dicho. La activación del catalizador tiene lugar mediante la transferencia protónica desde la amina del aminoalqueno al carbono del ligando  $-\text{CH}_3\text{SiMe}_3$ ; seguidamente la posición vacante generada por la formación y eliminación del tetrametilsilano es ocupada por una segunda molécula de reactivo, dando lugar a la especie activa. El ciclo catalítico consta de tres etapas: (i) la ciclación intramolecular provocada por el ataque nucleófilo desde el ligando amido unido al metal al alqueno no coordinado, (ii) una rápida transferencia protónica desde el segundo aminoalqueno coordinado al ligando amino; esta etapa favorece el producto de la adición en syn. Finalmente, en la última etapa (iii) se da la sustitución del producto por una nueva molécula de reactivo. La ciclación intramolecular es el paso determinante de la reacción. Además, la barrera asociada a este estado de transición se ve afectado por la presencia de sustituyentes voluminosos en la posición  $\text{R}^1$  (carbono cuaternario) del aminoalqueno, que se explica por la presencia de un efecto Thorpe-Ingold. El mecanismo propuesto a partir del estudio teórico es capaz de explicar todas las evidencias experimentales de esta reacción.

Los cálculos teóricos conducen a un mecanismo para la aminación de Buchwald-Hartwig catalizada por un complejo de Pd(II) con la fosfina bidentada Josiphos con el amoníaco como N-nucleófilo que consta de las siguientes etapas: (i) adición oxidante del haluro de arilo mediante un mecanismo concertado (ii) sustitución del ligando haluro por el amoníaco mediante un mecanismo de sustitución asociativo



en el que la base juega un doble papel (como nucleófilo reemplazando al bromuro y como base desprotonando al amoníaco) y (iii) eliminación reductora generando el producto final mediante un mecanismo concertado, siendo esta última etapa el paso determinante de la reacción. El ligando bidentado Josiphos está fuertemente coordinado al centro metálico lo que le confiere una gran estabilidad frente al desplazamiento provocado por una base de Lewis fuerte como el amoníaco y permite que pueda estar presente en el catalizador. Esta estabilidad también implica que en la etapa (ii) la sustitución del ligando no comporte la disociación de un brazo de la fosfina, como se ha sugerido en la literatura, sino que el quelato se mantiene unido durante todo el proceso. El mecanismo de la reacción con Pd y con el ligando bidentado Josiphos es por tanto análogo al propuesto para el mismo metal con ligandos monodentados de fosfina.

Como conclusión general, puede afirmarse que los estudios teóricos recogidos en esta memoria de Tesis han contribuido a aumentar el conocimiento sobre este importante tipo de reacciones.