



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**ESTUDIO TEÓRICO Y EXPERIMENTAL DE LA SELECTIVIDAD EN REACCIONES DE
ALQUILACIÓN ALÍLICA ASIMÉTRICA CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Pd(II)**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Jorge Alonso Rosas Hernández



TUTORA: Dra. Erika Martin Arrieta

AÑO:2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 217 del Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría de la Dra. Erika Martín y con el apoyo de la beca de maestría 239982 otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Parte de los resultados obtenidos en este trabajo fueron presentados en los siguientes congresos:

- Rosas-Hernández, A.; Martin, E. “QM/MM approach as a tool to explain the catalytic behaviour of chiral palladium diphosphite systems in allylic alkylation reactions.” *American Chemical Society 239th National Meeting*. **2010**. San Francisco, U.S.
- Rosas-Hernández, A.; Amador-Bedolla, C.; Martin, E. “Estudio de la selectividad de reacciones de alquilación alílica asimétrica catalizadas por paladio.” *X Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica*. **2011**. Pachuca, México.
- Alvarez-Alvarez, G.; Rosas-Hernández, A.; Martin, E.; Amador-Bedolla, C. “Estudio de la resolución cinética en reacciones de alquilación alílica asimétrica usando ligantes difosfito quirales.” *X Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica*. **2011**. Pachuca, México.
- Rosas-Hernández, A.; Martin, E.; Amador-Bedolla, C. “Estudio de la selectividad de reacciones de alquilación alílica asimétrica catalizadas por paladio.” *QuimiUNAM*. **2011**. Ciudad de México, México.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por hacer posible el desarrollo de este proyecto de investigación.

A la Dra. Erika Martin por su apoyo y asesoría durante todo este tiempo.

Al Dr. Carlos Amador por su colaboración en el desarrollo teórico de este proyecto.

A la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química por los servicios analíticos prestados.

A los miembros del jurado por las valiosas aportaciones realizadas durante la revisión de este trabajo.

A CONACyT por el financiamiento otorgado a través del proyecto CB-060430 y por la beca de maestría 239982.

*a mis padres,
con todo el cariño.*

Abreviaturas y acrónimos

β_n	Ángulo de mordida natural
Ω	Ángulo sólido
θ	Ángulo de cono
(<i>S</i>)-BINAP	(<i>S</i>)-(-)-2,2-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno
(<i>S,S</i>)-DIOP	(4 <i>S-trans</i>)-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(metileno)]bis(difenilfosfina)
AAA	Alquilación Alílica Asimétrica
BSA	<i>N,O-bis</i> (trimetilsilil)-acetamida
COSY	Espectroscopía de Correlación, por sus siglas en inglés
CPK	Modelo molecular tridimensional desarrollado por Corey-Pauling-Koltun
DFT	Teoría de Funcionales de la Densidad, por sus siglas en inglés
DMM	Dimetilmalonato
FAB ⁺ -MS	Espectroscopía de Masas por Bombardeo Rápido de Átomos, por sus siglas en inglés
HF	Método computacional <i>ab initio</i> Hartree-Fock
HMBC	Espectroscopía de Correlación Heteronuclear a Múltiples Enlaces, por sus siglas en inglés
HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alta Eficiencia, por sus siglas en inglés
HRFAB ⁺ -MS	Espectroscopía de Masas de Alta Resolución por Bombardeo Rápido de Átomos, por sus siglas en inglés

HRMS	Espectroscopía de Masas de Alta Resolución, por sus siglas en inglés
HSQC	Espectroscopía de Correlación Heteronuclear de Cuántica Simple, por sus siglas en inglés
L1	(<i>S</i>)-BINAP
L2	(<i>S,S</i>)-DIOP
L3	(<i>2S,3S</i>)-2,3-dimetoxi-1,4-bis[(3,3 -di-terbutil-5,5-dimetoxi-1,1-bifenil-2,2-diil)fosfito]-butano
L4	(<i>2S,3S</i>)-2,3- <i>O</i> -isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis[(3,3-di-terbutil-5,5-dimetoxi-1,1-bifenil-2,2-diil)fosfito]-butano
LUMO	Orbital Molecular de más Baja Energía no Ocupado, por sus siglas en inglés
MM	Mecánica Molecular, por sus siglas en inglés
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
NOE	Efecto Nuclear Overhauser, por sus siglas en inglés
NOESY	Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser, por sus siglas en inglés
ONIOM	Método Integrado de N-capas de Orbital Molecular y Mecánica Molecular, por sus siglas en inglés
PES	Superficie de Energía Potencial, por sus siglas en inglés
QM	Mecánica Cuántica, por sus siglas en inglés
QM/MM	Mecánica Cuántica / Mecánica Molecular, por sus siglas en inglés
RMN-1D	Resonancia Magnética Nuclear Unidimensional
RMN-2D	Resonancia Magnética Nuclear Bidimensional
UFF	Campo de Fuerza Universal, por sus siglas en inglés

Índice general

Índice general	XI
Índice de figuras	XIII
Índice de esquemas	XV
Índice de tablas	XVII
1 Introducción General	1
Bibliografía	3
2 Antecedentes Generales	5
2.1. Aspectos fundamentales de la reacción	6
2.2. Mecanismo de reacción y equilibrios dinámicos	8
2.3. Modelos teóricos en el estudio de reacciones catalíticas	15
2.3.1. Métodos computacionales	15
2.3.2. Cuantificación del efecto estérico	17
Bibliografía	23
3 Planteamiento del Problema y Objetivos	29
3.1. Planteamiento del problema	29
3.2. Objetivo general	33
3.3. Objetivos particulares	33
Bibliografía	35
4 Estudio de la Enantioselectividad de Especies Pd^{II}(η^3-alil) con Ligantes Difosfina Quirales en Reacciones de AAA	37
4.1. Introducción	37

4.2.	Resultados y Discusión	39
4.2.1.	Evaluación Catalítica	39
4.2.2.	Síntesis y Caracterización de Especies Catalíticas	40
4.2.3.	Estudio Computacional	47
4.3.	Conclusiones	49
4.4.	Sección Experimental	50
4.4.1.	Estudio Computacional	50
4.4.2.	Síntesis de los complejos $[\text{Pd}(\eta^3\text{-alil})(\mathbf{L})]\text{PF}_6$	50
4.4.3.	Reacciones de alquilación alílica asimétrica	51
4.4.4.	Reacción de alquilación alílica asimétrica estequiométrica con L1	51
Bibliografía		53
5	Estudio de los Efectos Estéricos de Ligantes Difosfito Quirales en la Resolución Cinética y Enantioselectividad de la Reacción de AAA	55
5.1.	Introducción	55
5.2.	Resultados y discusión	57
5.2.1.	Síntesis y caracterización de especies catalíticas de Pd^{II}	57
5.2.2.	Determinación del efecto estérico en fragmentos metálicos Pd-L	60
5.2.3.	Mecanismo propuesto para la resolución cinética del catalizador con el ligante difosfito L3	66
5.3.	Conclusiones	68
5.4.	Sección experimental	70
5.4.1.	Estudio Computacional	70
5.4.2.	Determinación del efecto estérico en fragmentos Pd-L	70
5.4.3.	Síntesis de los complejos $[\text{Pd}(\eta^3\text{-alil})(\mathbf{L})]\text{PF}_6$	71
Bibliografía		73
6	Conclusiones Generales y Perspectivas	75
7	Materiales y Procedimientos Generales	79
7.1.	Equipos empleados en la caracterización de los compuestos obtenidos	79
7.1.1.	Espectroscopia de infrarrojo	79
7.1.2.	Espectrometría de masas	79
7.1.3.	Resonancia magnética nuclear	80
7.1.4.	Difracción de rayos X	80
7.1.5.	Cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC)	80
7.2.	Materiales	80
7.3.	Detalles Computacionales	81
Bibliografía		83

Índice de figuras

2.1. Ejemplos de moléculas quirales con actividad biológica sintetizadas mediante la reacción de alquilación alílica asimétrica (AAA).	5
2.2. Sistema DMM / BSA para la formación del nucleófilo.	8
2.3. Ejemplos de ligantes bidentados quirales utilizados en reacciones de AAA.	9
2.4. Ejemplos de ligantes difosfina quirales con simetría C_2 desarrollados por Trost.	10
2.5. Ejemplos de ligantes difosfito quirales utilizados en reacciones de AAA.	10
2.6. Ciclo catalítico de la reacción de AAA catalizada por paladio.	11
2.7. Regioselectividad del ataque nucleofílico al ligante alílico coordinado al centro metálico.	13
2.8. Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura y ciclo catalítico.	16
2.9. Representación del modelado por capas en los métodos de potenciales híbridos QM/MM.	17
2.10. Representación esquemática de la cavidad quiral generada por un ligante difosfito quiral en un fragmento Pd-L. El átomo de paladio (azul) se encuentra coordinado a dos átomos de fósforo (naranja) y a su alrededor se resalta la zona disponible para la coordinación del sustrato.	19
2.11. Definición esquemática de descriptores estéricos de ligantes monofosfinas. a) El ángulo del cono de Tolman (θ). b) El ángulo sólido de White (Ω).	20
2.12. Cálculo del ángulo de mordida natural (β_n) en fragmentos del tipo M-L con ligantes difosfina. Este parámetro depende de la distancia P-P y de la flexibilidad de la estructura del ligante.	20
2.13. Cálculo del ángulo de bolsillo en fragmentos M-L con ligantes bidentados.	21
2.14. Representación del cálculo de <i>buried volume</i> ($\% V_{\text{Bur}}$) para un ligante NHC.	21
3.1. Ligantes difosfina quirales con simetría C_2	30
3.2. Representación esquemática del modelo teórico para la cuantificación del efecto estérico en fragmentos Pd ⁰ -L a través de la densidad electrónica.	32
4.1. Ligante difosfina quiral (<i>S</i>)-BINAP.	38

4.2.	Ligante difosfina quiral (<i>S,S</i>)-DIOP.	39
4.3.	Espectros de RMN ³¹ P de complejos alílicos. a) Complejo C1 . b) Complejo C2	42
4.4.	Ampliación de la zona alílica del espectro de RMN ¹ H del complejo C1	43
4.5.	Contactos NOE y δ (ppm) de RMN ¹ H observados en el isómero M del complejo alílico C1	43
4.6.	Contactos NOE y δ (ppm) de RMN ¹ H observados en el isómero M del complejo alílico C2	44
4.7.	Diastereoisómeros observados en los complejos alílicos C1 y C2	44
4.8.	Amplificación del espectro NOESY 2-D del complejo alílico C1 mostrando efectos NOE de intercambio (rojo) y de espacio (azul).	45
4.9.	Contactos NOE de intercambio observados en el complejo alílico C1	46
4.10.	Representación ORTEP del complejo alílico C2	47
4.11.	Orbital Molecular LUMO de los complejos alílicos. Se indica la configuración absoluta del producto que se obtiene cuando el nucleófilo ataca cada carbono alílico terminal a) Complejo C1 . b) Complejo C2	48
5.1.	Espectros de RMN ³¹ P de los complejos alílicos con ligantes difosfito quirales L3 y L4	58
5.2.	Espectros de RMN ³¹ P obtenidos a distintas temperaturas.	59
5.3.	Contactos NOE observados en el complejo alílico [Pd(η^3 -Ph ₂ C ₃ H ₃)(L3)]PF ₆ (C3).	60
5.4.	Fragmentos metálicos Pd-L usados en la determinación del efecto estérico.	61
5.5.	Representación CPK del fragmento Pd ⁰ - L3 . Se muestra el plano perpendicular al formado por los átomos de Pd y P (plano de coordinación).	62
5.6.	Partición QM/MM bajo el esquema ONIOM usada en las optimizaciones de geometría de los fragmentos Pd ⁰ -L.	63
5.7.	Distintas vistas de la estructura optimizada del fragmento metálico Pd ⁰ - L3	63
5.8.	Distintas vistas de la estructura optimizada del fragmento metálico Pd ⁰ - L4	64
5.9.	Gráfica del bolsillo quiral del fragmento Pd- L3 . La distancia entre la isosuperficie de densidad electrónica y el plano de coordinación del fragmento se indica con el código de colores observado. Se indican los porcentajes de ocupación de cada cuadrante.	65
5.10.	Gráfica del bolsillo quiral del fragmento Pd- L4 . La distancia entre la isosuperficie de densidad electrónica y el plano de coordinación del fragmento se indica con el código de colores observado. Se indican los porcentajes de ocupación de cada cuadrante.	66
5.11.	Explicación de la regioselectividad del ataque nucleofílico a la especie catalítica [Pd(η^3 -Ph ₂ C ₃ H ₃)(L3)]	68
6.1.	Estructura de los ligantes difosfina y difosfito quirales que fueron estudiados en este trabajo.	76
6.2.	Variación del impedimento estérico en ligantes difosfito quirales para determinar su efecto en la resolución racémica de sustratos alílicos en reacciones de AAA.	76

Índice de esquemas

2.1. Reacción modelo de alquilación alílica asimétrica.	6
2.2. Resolución cinética del sustrato <i>rac</i> - 1 en la reacción de AAA considerando que la velocidad de reacción del enantiómero <i>S</i> - 1 es menor que la del enantiómero <i>R</i>	12
2.3. Mecanismos de isomerización de complejos alílicos de Pd ^{II} a través de cambio de hapticidad η^3 - η^1 - η^3	14
2.4. Reacción de hidrogenación asimétrica de enamidas catalizada por complejos de rodio con ligantes difosfina quirales.	18
3.1. Resultados de la evaluación catalítica en AAA de los ligantes difosfito L3 y L4	31
4.1. Condiciones de reacción de las primeras evaluaciones catalíticas de ligante difosfina (<i>S</i>)-BINAP L1	38
4.2. Reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio usada en la evaluación de los ligantes difosfina quirales L1 y L2	39
4.3. Síntesis de complejos alílicos de Pd ^{II} con ligantes difosfina quirales.	41
4.4. Mecanismo de interconversión selectiva entre los diastereoisómeros del complejo alílico C1	46
5.1. Resultados de resolución racémica y enantioselectividad obtenidos con los ligantes difosfito L3 y L4 en la reacción de AAA catalizada por paladio.	56
5.2. Síntesis de complejos alílicos con ligantes difosfito quirales L3 y L4	57
5.3. Mecanismo de reacción propuesto para explicar la resolución racémica observada en el caso del ligante difosfito L3	67
5.4. Mecanismo de reacción propuesto para explicar el comportamiento catalítico del ligante difosfito L4	69

Índice de tablas

4.1. Resultados de la evaluación catalítica de los ligantes L1 y L2 en la alquilación alílica asimétrica de 1 . ^a	40
4.2. Datos selectos de RMN ¹ H y ¹³ C para los complejos C1 y C2 . ^a	45

Capítulo 1

Introducción General

La inducción de quiralidad en la síntesis de moléculas con actividad biológica es un tema importante de la química sintética moderna. Debido a diferentes regulaciones, la aplicación de estos productos finos (fármacos, agroquímicos, saborizantes y fragancias) tiene que realizarse con moléculas enantioméricamente puras. Es en este contexto que la catálisis asimétrica ha tenido gran auge en las últimas décadas, ya que permite la obtención de productos ópticamente puros de interés comercial de manera selectiva y sustentable.¹

Dentro de las reacciones orgánicas que pueden ser catalizadas por complejos organometálicos, las reacciones de acoplamiento C-C destacan por que son una herramienta indispensable en la construcción de moléculas complejas.² Asimismo, la reacción de alquilación alílica asimétrica, que también conlleva a la formación de nuevos enlaces C-C, es un protocolo sintético que permite la creación de estos enlaces de manera sencilla y enantioselectiva, mediante el ataque de un nucleófilo a un ligante alílico coordinado a un centro metálico.³ Una de las ventajas de esta reacción catalítica es que tolera una gran variedad de condiciones de reacción en las que se pueden utilizar diferentes sustratos alílicos, nucleófilos y disolventes.

El principal reto en esta reacción catalítica y, en general, con la catálisis asimétrica, consiste en el control de la enantioselectividad, lo cual ha tenido como estrategia el uso de ligantes quirales.⁴ La síntesis y evaluación catalítica de distintas familias de ligantes quirales ha permitido el descubrimiento de catalizadores activos y selectivos en reacciones de alquilación alílica asimétrica (AAA).⁵ Sin embargo, esta estrategia de búsqueda y optimización de nuevos catalizadores, basada en procedimientos de ensayo y error, es lenta y requiere de considerable esfuerzo sintético. Por esto es necesario llevar a cabo estudios de los intermediarios catalíticos mediante métodos espectroscópicos y teóricos que permitan establecer los factores estéricos y electrónicos involucrados en los mecanismos que rigen la enantioselectividad, con el fin de aplicarlos en el diseño racional de nuevos catalizadores en

procesos asimétricos.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este trabajo se evaluaron factores estéricos y electrónicos involucrados en la selectividad de reacciones de alquilación alílica asimétrica catalizadas por complejos de Pd^{II} con ligantes fosforados quirales. Esto se logró mediante la síntesis y caracterización en disolución de intermediarios catalíticos con ligantes difosfito y difosfina quirales para correlacionar su estructura con la selectividad observada en AAA. Asimismo, se realizaron modelaciones teóricas de estos intermediarios para conocer los factores electrónicos y estéricos involucrados en la enantioselectividad de la reacción.

El documento que aquí se presenta consta de siete capítulos, conteniendo cada uno sus respectivas referencias bibliográficas. En el segundo capítulo, nombrado antecedentes generales, se muestran los aspectos generales de la reacción de alquilación alílica asimétrica con énfasis en aspectos mecanísticos de la reacción. También se mencionan los métodos teóricos usados actualmente en el estudio de catalizadores homogéneos y los modelos propuestos hasta ahora para cuantificar los efectos estéricos en complejos organometálicos. En el tercer capítulo se aborda el planteamiento del problema y los objetivos generales y específicos planteados para este proyecto de investigación. Los resultados y discusión de este trabajo se dividieron en dos capítulos, cuarto y quinto, ya que en cada uno se aborda de manera diferente aspectos de selectividad de la reacción de AAA. Cada uno de estos capítulos contiene una introducción particular del tema, una sección de conclusiones particulares y de procedimientos especiales. En el capítulo cuarto se exponen los resultados obtenidos con sistemas catalíticos con ligantes difosfina quirales en el estudio de la selectividad del ataque nucleofílico a dichos sistemas. En el capítulo quinto se presentan los resultados obtenidos en el estudio de la selectividad de sistemas catalíticos con ligantes difosfito quirales y de la cuantificación de su efecto estérico para explicar el comportamiento catalítico observado. En el sexto capítulo se muestran las conclusiones generales del trabajo, en donde se resaltan los principales resultados obtenidos y se plantean las perspectivas para continuar con esta temática. En el último capítulo se describen procedimientos generales detallados utilizados en la síntesis de complejos alílicos de Pd^{II}, en la evaluación catalítica y en el modelado molecular de los intermediarios catalíticos.

Bibliografía

- [1] I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley, Hoboken, 3rd ed., **2010**.
- [2] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, S. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [3] Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297.
- [4] A. Pfaltz, M. Lautens, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlín, **1999**.
- [5] G. Helmchen, U. Kazmaier, S. Förster en *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), Wiley, Hoboken, 3rd ed., **2010**, pp. 497–641.

Capítulo 2

Antecedentes Generales

En las últimas décadas las reacciones catalizadas por metales de transición han jugado un papel muy importante en la síntesis de moléculas quirales, ya que permiten obtener de manera fácil, selectiva y ambientalmente amigable, una gran variedad de productos orgánicos con actividad biológica.¹ Dentro de ellas, la reacción de alquilación alílica asimétrica (AAA) destaca por la formación de nuevos enlaces C-C de manera enantioselectiva.² A diferencia de las reacciones de acoplamiento C-C, las reacciones de AAA pueden acceder a la formación de centros estereogénicos controlando el ataque de un nucleófilo a un sustrato alílico coordinado a un centro metálico. El desarrollo de esta importante reacción asimétrica ha encontrado diversas aplicaciones como en la síntesis de ciclopentanonas polisustituidas,³ en la preparación de metalocenos asimétricos,⁴ en la síntesis total de productos naturales,^{2c} en la obtención de ácidos arilpropiónicos,⁵ γ - y δ -lactamas,⁶ antiviral Hamigeran B,⁷ cromenos quirales y tetrahydroquinolinas,⁸ entre otras (Figura 2.1).

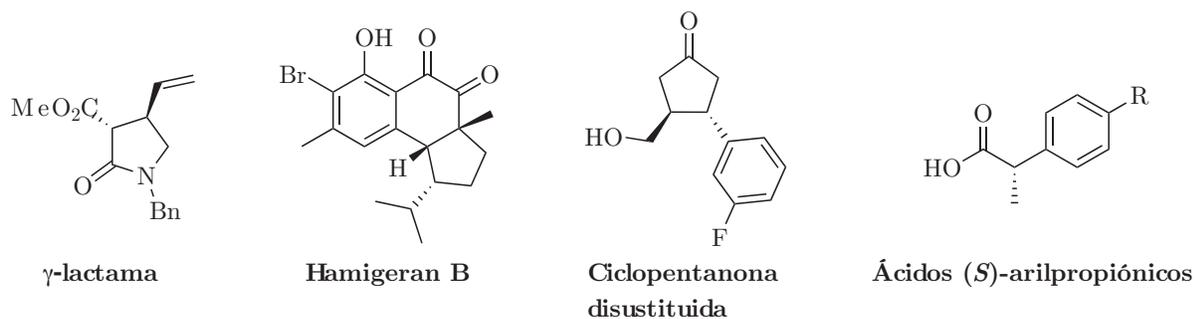
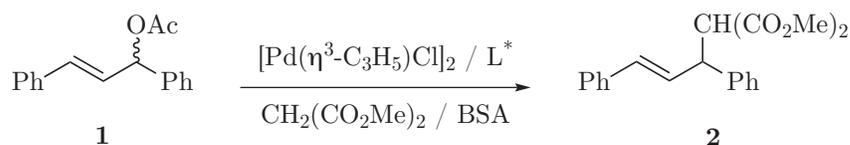


Figura 2.1: Ejemplos de moléculas quirales con actividad biológica sintetizadas mediante la reacción de alquilación alílica asimétrica (AAA).

2.1. Aspectos fundamentales de la reacción

La reacción de alquilación alílica asimétrica consiste básicamente en la sustitución de un grupo saliente, que se encuentra en una posición alílica, por un nucleófilo. Las condiciones de reacción en las cuales se evalúan la mayoría de los nuevos sistemas catalíticos se muestran en el esquema 2.1. En estas condiciones de reacción se utiliza como sustrato alílico el *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilpropeno **1** y como fuente de nucleófilo es usado el sistema dimetilmalonato (DMM) / *N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA), conocido como condiciones básicas de Trost. Una de las ventajas de esta reacción es que puede ser utilizada con una gran variedad de metales, nucleófilos, grupos salientes y sustratos alílicos.^{2e}



L* = ligante quiral

Esquema 2.1: Reacción modelo de alquilación alílica asimétrica.

Respecto a los metales de transición, en reacciones de alquilación alílica asimétrica se han aplicado compuestos de Ni, Pt, Mo, W, Rh, Ir, Cu y Zr, en donde los más exitosos son los compuestos de paladio.⁹ Los catalizadores de paladio que se usan frecuentemente son compuestos de Pd⁰, tales como Pd(PPh₃)₄ o compuestos sintetizados *in situ*, por ejemplo, una combinación de Pd₂(dba)₃ o Pd(dba)₃CHCl₃ (dba= dibencilidenacetona), con PPh₃. Otra fuente muy común de paladio es el dímero alílico [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ el cual debe reaccionar con el anión OAc⁻ para que el paladio se reduzca mediante el ataque nucleofílico al ligante alílico. También se ha usado Pd(OAc)₂ que *in situ* y por oxidación de un ligante fosforado en exceso, genera una especie de Pd⁰ que inicia el ciclo catalítico (*vide infra*). En los años 90 se extendió el uso de los complejos con dba, sin embargo, se debe tener cuidado con la cantidad de ligante adicionado para formar las especies catalíticas de Pd⁰ ya que aunque se cree que el dba es completamente desplazado por ligantes como PPh₃, esto no sucede y queda coordinado como un sustrato olefínico compitiendo con la coordinación de sustratos alílicos con alto impedimento estérico. En este caso la reacción catalítica no se lleva a cabo o es más lenta, pero pueden ser usadas otras fuentes alternativas de Pd⁰.¹⁰

Aunque el sustrato *rac*-**1** es el más usado en la evaluación de nuevos catalizadores con ligantes quirales, también se han usado alilos 1,3-dialquilsubstituidos, como 1,3-dimetil, 1,3-dietil y 1,3-diisopropil.^{2d} Además, se han usado sustratos derivados del alcohol crotilico y cinamílico para evaluar la regioselectividad de la reacción o acetatos alílicos cíclicos para estudiar los efectos estéricos del ligante en la inducción asimétrica. Como se discutirá en la sección 2.2, los sistemas alílicos coordinados al metal se generan de compuestos propenilo conteniendo un buen grupo saliente en la posición alílica. Aunque el grupo acetoxi es el más extendido en su uso, otros grupos como carbonatos, halogenuros y *O*-sililderivados han sido utilizados como grupos salientes con menor éxito.¹¹ Otra ventaja de esta reacción catalítica

es que, como se puede observar en el esquema 2.1, los sustratos alílicos son agregados como mezcla racémica ya que la información quiral contenida en el sustrato se pierde en el paso de la ruptura del enlace C-grupo saliente, es decir, en la adición oxidante (ver sección 2.2).

Los nucleófilos que pueden ser utilizados en esta reacción son muy diversos, pueden ser donadores por carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo y menos frecuentemente, azufre. Así, dependiendo del átomo donador, se conoce a las reacciones como alquilación,^{2b} aminación,¹² oxidación,¹³ fosfinación¹⁴ y sulfuración alílica,¹⁵ en la mayoría de los casos de alquilación alílica, el nucleófilo usualmente empleado es el anión del dimetilmalonato y es adicionado a la reacción de diversas maneras: como sal de sodio, sal de sodio con éter corona 15-c-5 o generándolo *in situ* mediante la adición de una base como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o BSA. La eficiencia de la reacción cambia dependiendo de las condiciones ya que la concentración del nucleófilo disponible afecta la velocidad del ataque de éste al sistema alílico y con ello la velocidad de la reacción se modifica. Otros nucleófilos comunes en alquilación son 1,3-dicetonas, malonatos sustituidos, disulfonas y *N*-iminometilfosfonatos para dar derivados de α -aminoácidos.¹⁶ Como se mencionó anteriormente, en las condiciones básicas de Trost para la evaluación de nuevos sistemas catalíticos, el nucleófilo es generado *in situ* con el sistema DMM / BSA. Con este método, introducido por Trost,¹⁷ se evitan problemas de solubilidad del nucleófilo en la mezcla catalítica, como los que ocurren en el caso del sistema con la sal de sodio del nucleófilo. Para que la base BSA pueda desprotonar al DMM, primero tiene que reaccionar primero con el anión OAc^- para formar una especie amiduro la cual reacciona con el DMM para formar el nucleófilo. Puesto que el sustrato contiene acetato como grupo saliente, la liberación de éste conforme reacciona el sustrato, regula la concentración de la base y como consecuencia, la del nucleófilo, lo que favorece la eficiencia de la reacción (Figura 2.2).

Desde el primer ejemplo de la versión enantioselectiva de esta reacción,¹⁸ un gran número de ligantes quirales han sido diseñados, sintetizados y evaluados catalíticamente, obteniéndose excelentes rendimientos y altos excesos enantioméricos. Los ligantes usados en esta reacción pueden ser monodentados o bidentados; dentro de los ligantes monodentados destacan las monofosfinas por las actividades y selectividades mostradas en AAA,^{2a} sin embargo, con este tipo de ligantes el número de especies catalíticas que pueden estar en disolución aumenta, comparado con los ligantes bidentados, lo que provoca que el control de la enantioselectividad sea más complejo. En el caso de los ligantes bidentados, los átomos donadores más empleados son P, N y S, lo que permite tener sistemas homodonadores del tipo P-P,^{2a} N-N,^{2b} y S-S,¹⁹ y heterodonadores P-S,^{19b} P-N,²⁰ y N-S.^{19b} En la figura 2.3, se muestra una selección de ligantes que se han empleado como inductores de quiralidad y que ejemplifican los diversos átomos donadores y elementos estereogénicos que han sido usados en el estudio de reacciones de alquilación alílica asimétrica.

Dentro de todos los ligantes quirales bidentados que han sido evaluados en reacciones de AAA, los ligantes fosforados sobresalen por sus actividades y enantioselectividades en dichas reacciones. Además, como se mencionará más adelante, existen distintos parámetros estéricos y electrónicos para caracterizarlos y explicar su comportamiento catalítico. Un ejemplo de ligantes bidentados fosforados son los ligantes difosfina, los cuales dependiendo de la estructura del esqueleto, inducen quiralidad en reacciones de alquilación alílica^{2a} y

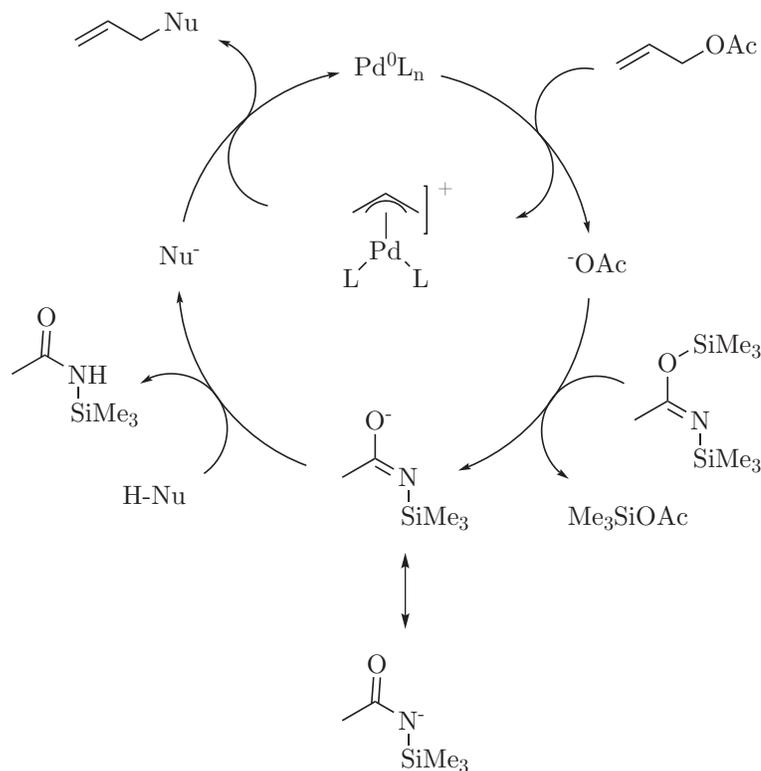


Figura 2.2: Sistema DMM / BSA para la formación del nucleófilo.

en muchas de las reacciones catalizadas por complejos organometálicos.²¹ En la figura 2.4 se muestra una familia de ligantes difosfina derivados del ácido *orto*-difenilfosfina benzoico desarrollados en el grupo de Trost.²² Estos ligantes han sido particularmente exitosos en reacciones de alquilación alílica asimétrica con una gran variedad de sustratos y bajo diferentes condiciones de reacción.

Otro tipo de ligantes fosforados que han mostrado excelentes enantioselectividades en AAA son los ligantes difosfito quirales (Figura 2.5).²³ Este tipo de ligantes son útiles en la evaluación sistemática de familias de catalizadores ya que su síntesis, a partir de dioles disponibles comercialmente, es sencilla. En la figura 2.5 se muestran las estructuras de distintos difosfitos quirales y, como se puede notar, la mayoría de ellos posee una estructura derivada de furanósidos ya que son una fuente natural de quiralidad.

2.2. Mecanismo de reacción y equilibrios dinámicos

El mecanismo general aceptado para la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por Pd se muestra en la figura 2.6.^{2e} El ciclo catalítico comienza con la coordinación η^2 del sustrato alílico **II** al complejo de Pd^0 metálico **I** para formar la especie **III**. Después, mediante una reacción de adición oxidante se forma la especie alílica η^3 (**IV**) con la pérdida

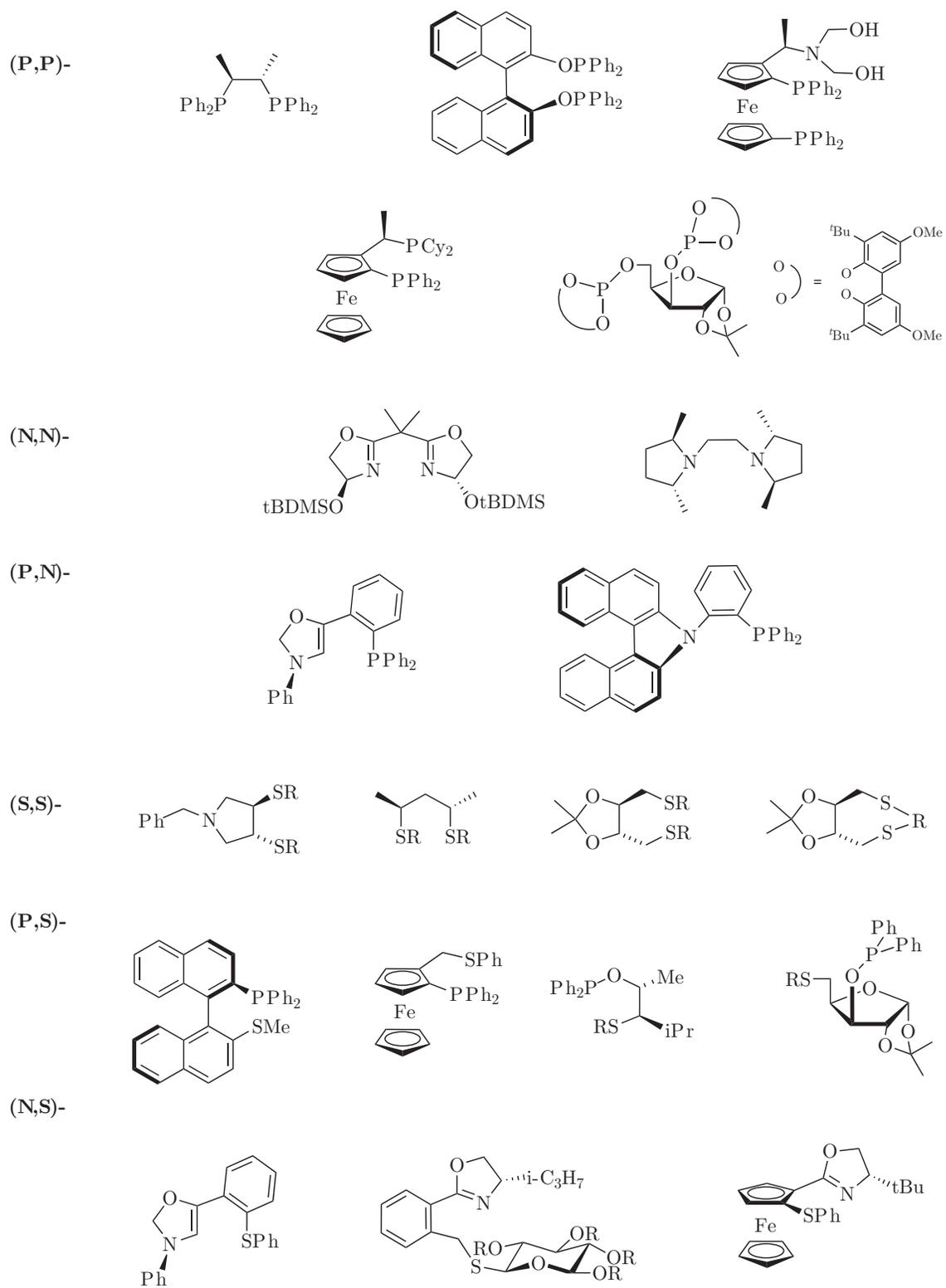


Figura 2.3: Ejemplos de ligantes bidentados quirales utilizados en reacciones de AAA.

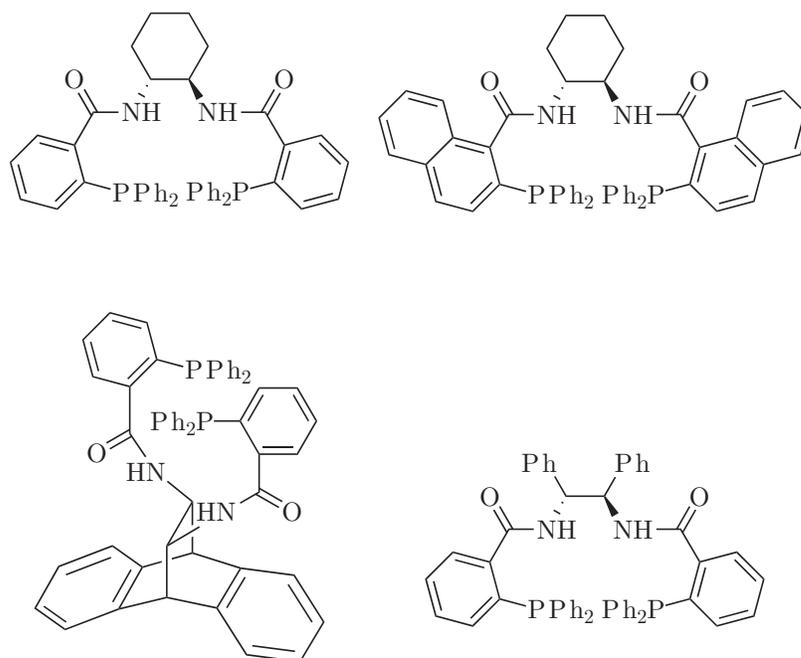


Figura 2.4: Ejemplos de ligandos difosfina quirales con simetría C_2 desarrollados por Trost.

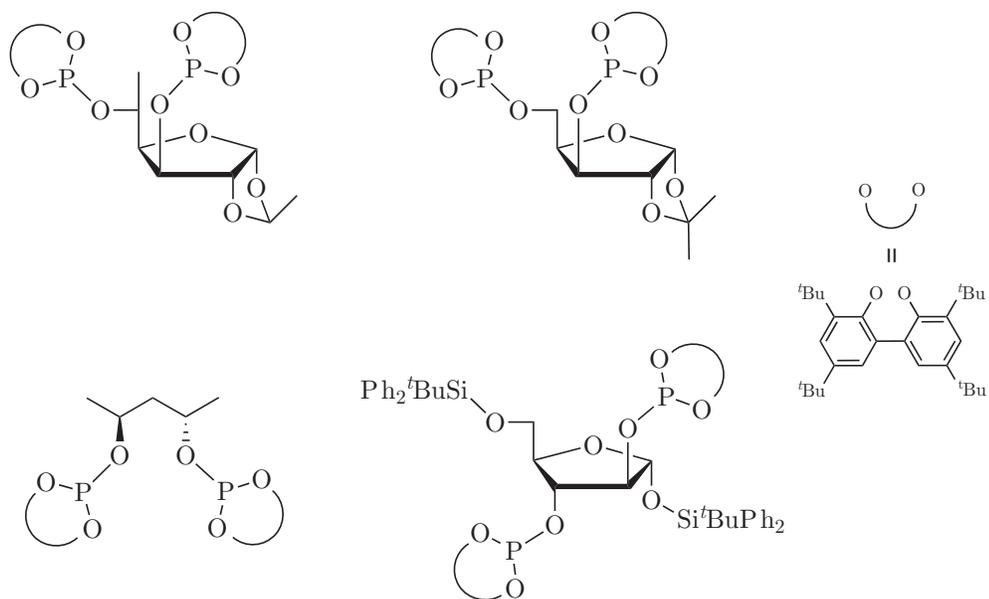


Figura 2.5: Ejemplos de ligandos difosfito quirales utilizados en reacciones de AAA.

del grupo saliente. Esta especie es la clave de todo el ciclo ya que, como se explicará más adelante, a través de equilibrios dinámicos, la enantioselectividad y regioselectividad de la reacción dependen de este tipo de especies. El ataque del nucleófilo a la especie **IV** se lleva a cabo en los carbonos alílicos terminales y por la cara opuesta al centro metálico. Como puede observarse en el ciclo catalítico, la enantioselectividad de la reacción está determinada por la regioselectividad del ataque nucleofílico ya que si el nucleófilo ataca al carbono alílico *trans* a L_A se formará el enantiómero **VII**, mientras que si el ataque se lleva en el carbono *trans* a L_B se formará el otro enantiómero **VIII**. Después del ataque nucleofílico, el producto acoplado se forma y se descoordina para regenerar la especie **I**. Así, el ciclo se lleva a cabo mediante especies de Pd^0/Pd^{II} .

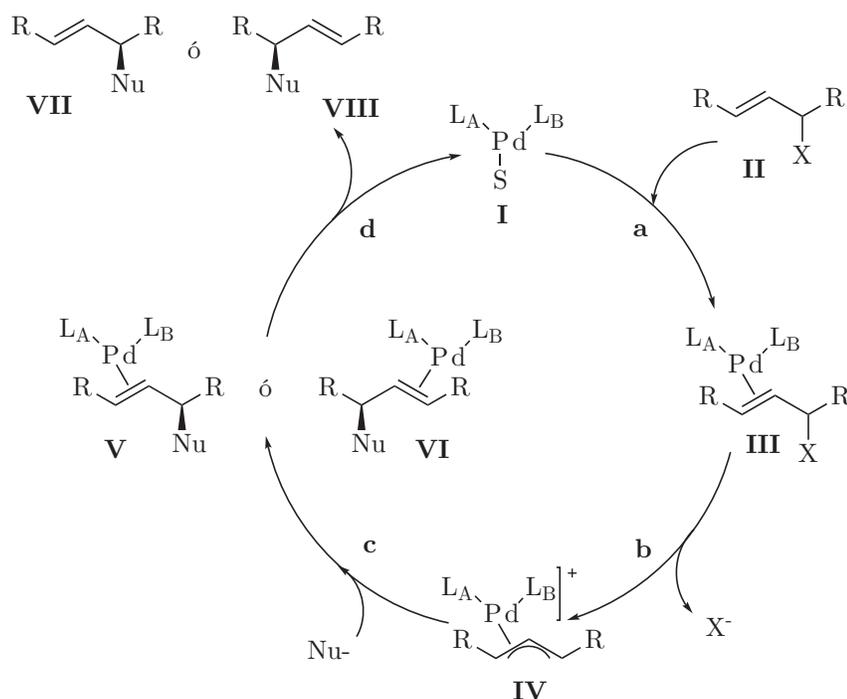
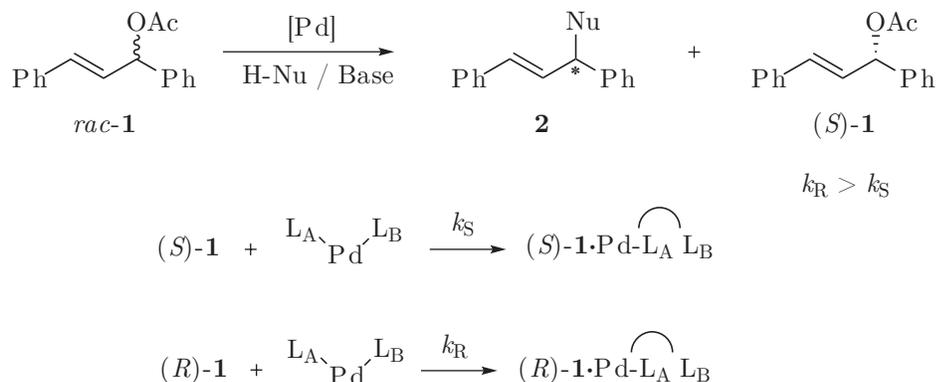


Figura 2.6: Ciclo catalítico de la reacción de AAA catalizada por paladio.

Dependiendo de las condiciones experimentales de la reacción catalítica, cada paso del ciclo de la figura 2.6 provee una oportunidad de enantioselección, excepto por el paso **d**, disociación del producto ya que el nuevo enlace carbono-carbono ya ha sido formado. En el primer paso de la reacción (**a**) se puede presentar el fenómeno de resolución cinética²⁴ debido a que el fragmento metálico **I** puede favorecer la coordinación de uno de los enantiómeros del sustrato alílico y enriquecer la mezcla de reacción con el enantiómero cuya velocidad de reacción es más lenta (Esquema 2.2). Debe considerarse también que la resolución cinética puede deberse a que la adición oxidante (**b**) sea más lenta para uno de los dos enantiómeros del sustrato alílico.

En el esquema 2.2 se muestra el caso de una resolución cinética debido a diferencias de



Esquema 2.2: Resolución cinética del sustrato *rac-1* en la reacción de AAA considerando que la velocidad de reacción del enantiómero *S-1* es menor que la del enantiómero *R*.

velocidad de reacción del paso **a**. En este ejemplo, el fragmento metálico $\text{L}_\text{A}\text{-Pd}\text{-L}_\text{B}$ tiene preferencia por coordinar al enantiómero *R* respecto con el enantiómero *S* del sustrato, lo que provoca que este último enantiómero quede remanente en la mezcla de reacción.

La resolución cinética en reacciones de AAA tiene su origen en los impedimentos estéricos impuestos por el ligante alrededor del átomo metálico. La preferencia por formar el complejo $\text{Pd}^0(\eta^2\text{-sustrato})$ con uno de los dos enantiómeros del sustrato o por realizar la adición oxidante está en función de los efectos estéricos presentes en el fragmento $\text{L}_\text{A}\text{-Pd}\text{-L}_\text{B}$. Dichos efectos generan una cavidad quiral alrededor del centro metálico que, mediante repulsiones estéricas, favorecen o impiden la activación del sustrato para formar la especie alílica η^3 .²⁵

Como se mencionó anteriormente, cuando se emplean sustratos racémicos o proquirales con sustituyentes idénticos en los carbonos alílicos terminales, la enantioselectividad de la reacción depende de la regioselectividad del ataque nucleofílico a la especie catalítica $\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3\text{-alilo})$ **IV**. La selectividad de este ataque puede ser controlada mediante factores estéricos y electrónicos impuestos por el ligante quiral en esta especie de Pd^{II} . Por ejemplo, si se considera que el ligante L_A en la especie **IV** tiene mayor efecto *trans* que L_B , el enlace $\text{Pd}\text{-C}_{\text{alílico terminal trans}} a \text{L}_\text{A}$ estará más labilizado y por lo tanto, dicho átomo de carbono será más ácido respecto al átomo de carbono *trans* a L_B . Esto implicaría que el ataque nucleofílico se llevaría a cabo en el carbono *trans* al ligante L_A . Por otra parte, mediante efectos estéricos, la regioselectividad del ataque también puede ser controlada por la estabilización del complejo η^2 resultante del ataque nucleofílico (Figura 2.7).²⁰ En este caso el parámetro a considerar es el tamaño de los ligantes. Asumiendo que el ligante L_B tiene un mayor tamaño que L_A , el ataque nucleofílico estaría favorecido sobre el carbono alílico *trans* a L_A ya que el complejo η^2 resultante (**V**) tendría menores interacciones estéricas que en el caso del ataque al otro carbono alílico **VI**. Por otro lado, en el caso de que el efecto estérico del ligante L_B no sea tan grande como para desestabilizar totalmente la especie **VI**, el ataque del nucleófilo al carbono alílico *trans* a L_B se ve favorecido debido a que la descoordinación del producto (paso **d** en figura 2.6) resultante sería más fácil por

la interacción estérica con L_B . Por todo lo anterior, se puede concluir que la selectividad del ataque nucleofílico está en función del balance entre los efectos estéricos y electrónicos impuestos por el ligante en la especie catalítica η^3 .

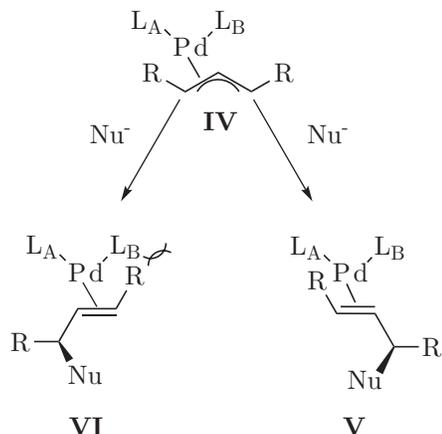


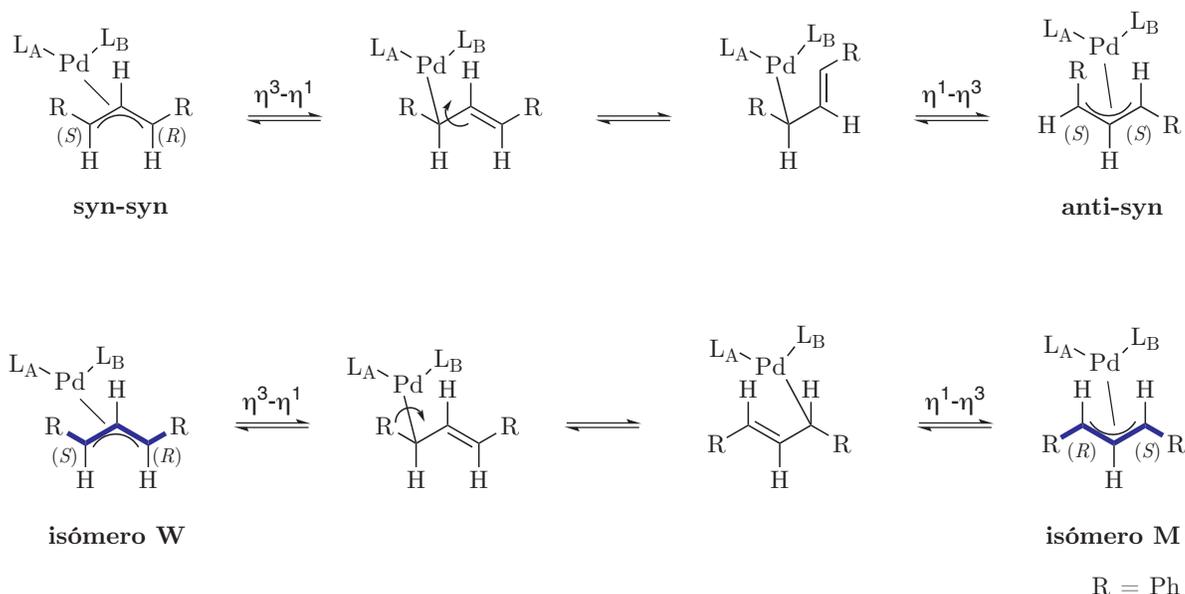
Figura 2.7: Regioselectividad del ataque nucleofílico al ligante alílico coordinado al centro metálico.

Las especies catalíticas del tipo $Pd^{II}(\eta^3\text{-alilo})$ están involucradas en equilibrios dinámicos con otros isómeros conformacionales, lo que complica el análisis estereogénico resultante del ataque nucleofílico a dicha especie. Como se puede observar en el esquema 2.3, estos complejos alílicos presentan dos tipos de isomerización: la isomerización *syn-anti* y la rotación aparente del alilo.^{2d, 26}

Estos tipos de mecanismos proceden a través de cambios de hapticidad $\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3$ seguidos de una rotación del enlace carbono-carbono alílico en el caso de la isomerización *syn-anti*, y de la rotación del enlace paladio-carbono en la rotación aparente del alilo.

La nomenclatura *syn-syn* y *anti-syn* en los complejos alílicos η^3 indica la posición relativa de los sustituyentes en los carbonos alílicos terminales respecto al protón alílico central. En el esquema 2.3a se muestra el mecanismo de isomerización para pasar de un complejo alílico con configuración *syn-syn* a uno *anti-syn*. El primer paso de este mecanismo es el cambio en la hapticidad del ligante alílico, ya que pasa de una coordinación η^3 a η^1 . Enseguida, la rotación del enlace C-C que se muestra en el esquema, cambia la cara de coordinación de la olefina para que, finalmente, el ligante recupere la hapticidad η^3 . Durante este tipo de isomerización, los carbonos alílicos terminales tanto en el isómero *syn-syn* como en el *anti-syn* se mantienen en posición *trans* al mismo ligante. Lo que se altera durante este mecanismo es la configuración absoluta del carbono alílico terminal que forma el doble enlace que giró y la posición relativa del sustituyente del carbono alílico que mantuvo el enlace η^1 respecto al protón del carbono alílico central.

En el esquema 2.3b se muestra el mecanismo de isomerización de la rotación aparente del alilo. La nomenclatura *M* y *W* de los complejos alílicos η^3 hacen referencia a la orientación relativa entre el ligante y el sistema alílico. La determinación del descriptor estereoquímico *M* o *W* se realiza estableciendo la orientación del carbono alílico central respecto a un



Esquema 2.3: Mecanismos de isomerización de complejos alílicos de Pd^{II} a través de cambio de hapticidad $\eta^3-\eta^1-\eta^3$. a) Isomerización *syn-anti*. b) Rotación aparente del alilo.

punto fijo dentro de la estructura del ligante. Si el carbono alílico central apunta hacia dicho punto, se asigna una configuración *W*, mientras que si el carbono alílico apunta en dirección contraria, se asigna *M*. El mecanismo de isomerización entre estas especies es muy parecido al mecanismo de interconversión *syn-anti*, con la diferencia que el enlace que gira después del cambio de hapticidad $\eta^3-\eta^1$ es el enlace Pd-C. Como puede observarse en este caso, la configuración absoluta de los carbonos alílicos terminales no cambia, lo que se modifica es la posición relativa de dichos carbonos respecto a los ligantes. Por ejemplo, en el isómero *W* el carbono con configuración absoluta *S* se encuentra en posición *trans* al ligante L_B , mientras que en el caso del isómero *M* se encuentra *trans* a L_A .

Como puede anticiparse, estos equilibrios son determinantes en la enantioselectividad de la reacción. Por ejemplo, si retomamos el caso anterior donde se supuso que el ligante L_A tiene un mayor efecto *trans* que L_B , esto conduciría a que en el isómero *W* el carbono alílico que sería atacado por el nucleófilo tendría configuración *R* mientras que en el caso del isómero *M*, el carbono atacado tendría configuración *S*. Esto claramente indica que la enantioselectividad final de la reacción está en función de la concentración de ambos isómeros y de la velocidad de ataque del nucleófilo a cada uno de ellos. Retomando el caso anterior, si pensamos que los isómeros *M* y *W* están en una relación 1:1 y que el nucleófilo ataca a ambos a la misma velocidad, la enantioselectividad observada en el producto sería nula.

2.3. Modelos teóricos en el estudio de reacciones catalíticas

El estudio detallado del ciclo catalítico de las reacciones catalizadas por complejos organometálicos es crucial para el entendimiento de los factores involucrados en la selectividad y actividad del sistema. Experimentalmente, los intermediarios catalíticos pueden ser caracterizados por métodos espectroscópicos,²⁷ sin embargo, debido a que éstos están involucrados en pasos de reacción rápidos, su caracterización se vuelve complicada. Por otro lado, mediante la modelación teórica de los intermediarios catalíticos claves, es posible acceder a un conocimiento detallado del mecanismo de reacción.²⁸ Existen dos estrategias principales en el modelo computacional de catalizadores homogéneos, la primera se basa en el cálculo de descriptores estéricos y electrónicos de los ligantes libres y la segunda, en el cálculo de la superficie de energía potencial (PES) del ciclo catalítico.²⁹

Gran parte del éxito de un sistema catalítico homogéneo se debe al ligante coordinado al centro metálico, es por ello que mediante la determinación de parámetros que describan sus propiedades estéricas y electrónicas, es posible entender el comportamiento cinético, termodinámico, espectroscópico y estructural de dichos sistemas. A través de estos parámetros se pueden construir relaciones de estructura-actividad que son útiles para el diseño racional de nuevos catalizadores metálicos.³⁰

Ya sea por el cálculo de los intermediarios catalíticos de una reacción en particular o por la caracterización de los ligantes con parámetros estéricos y electrónicos, el último objetivo de la modelación teórica de reacciones catalíticas es la predicción *a priori* de la actividad y selectividad de distintos catalizadores.³¹

2.3.1. Métodos computacionales

Debido a que los complejos organometálicos son sistemas que tienen un gran número de electrones, su estudio por métodos computacionales requiere de metodologías sofisticadas capaces de manejar sistemas de este tamaño. Entre los métodos disponibles para la modelación teórica de moléculas químicas, la teoría de funcionales de la densidad (DFT)³² y los métodos híbridos³³ destacan por sus bajos valores de escalamiento y por sus relaciones entre costo computacional y exactitud de resultados, por ello, estas dos estrategias han sido ampliamente ocupadas en el estudio teórico de reacciones catalizadas por complejos organometálicos.^{28a,28c,29,34}

Una razón que ha permitido el estudio teórico de catalizadores organometálicos mediante DFT es el desarrollo de funcionales de intercambio y correlación parametrizados para moléculas con metales de transición como es el caso de BP86, PW91, M05, M05-2X, M06 y M06-L.³⁵ Estos funcionales han permitido el estudio de los intermediarios catalíticos de reacciones como hidroformilación,³⁶ hidrogenación,³⁷ acoplamiento C-C,³⁸ alquilación alílica asimétrica³⁹ y metátesis de olefinas.⁴⁰

Un ejemplo de estudios teóricos que pueden llevarse a cabo en el marco de la teoría de funcionales de la densidad es el que realizaron Harvey y colaboradores en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura (Figura 2.8).^{38b} En este trabajo se determinaron los efectos de las propiedades estéricas y electrónicas de los ligantes en los pasos clave de la reacción

catalítica, la adición oxidante y la transmetalación. A través del cálculo de la superficie de energía potencial del ciclo catalítico con distintos ligantes monofosfina, se concluyó que el paso de la adición oxidante está controlado principalmente por efectos electrónicos mientras que el paso de transmetalación por una mezcla de factores estéricos y electrónicos.

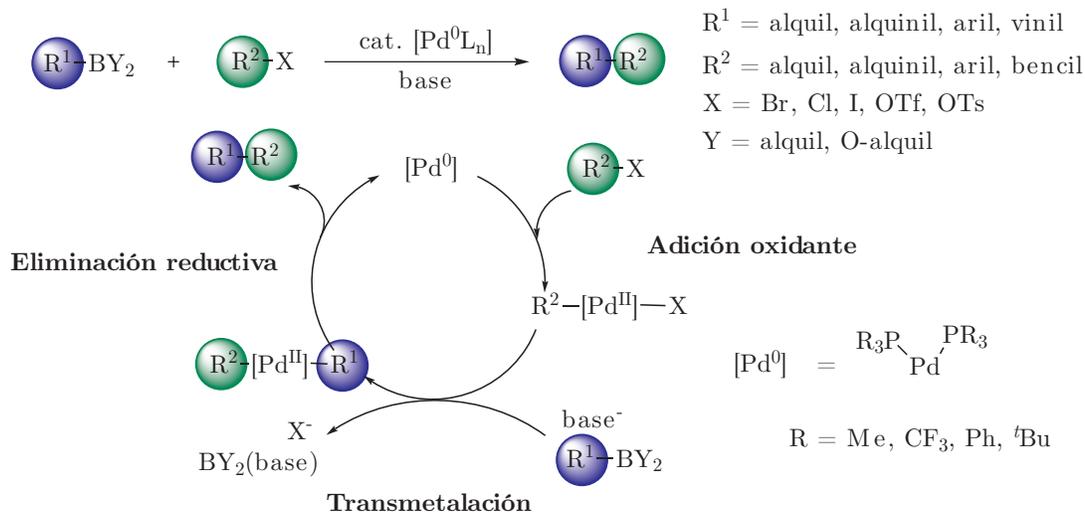


Figura 2.8: Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura y ciclo catalítico.

Uno de los principales temas en química computacional es encontrar un balance entre la exactitud de los resultados y el costo computacional. Sin embargo, el costo computacional de métodos exactos escala desfavorablemente con el tamaño del sistema. Es evidente que este problema se vuelve más severo cuando se modelan sistemas con un gran número de electrones. Los métodos híbridos ofrecen una solución al problema de escalamiento en sistemas grandes. La idea básica detrás de estos métodos es que existen regiones dentro del sistema que juegan papeles distintos en el proceso que se está estudiando. Por ejemplo, en las reacciones catalizadas por complejos organometálicos, los pasos de formación y rompimiento de enlaces se llevan a cabo cerca del centro metálico, mientras que el resto del catalizador sólo tiene efectos estéricos. Con los métodos híbridos, cada región se modela con diferentes niveles de teoría. Normalmente, el nivel de teoría de mayor costo computacional se ocupa en la región donde se forman y rompen los enlaces, mientras que en el resto de la molécula se ocupan los métodos de menor costo. (Figura 2.9). Mediante esta estrategia se obtienen resultados teóricos muy exactos con un costo computacional bajo.

Debido a las ventajas que ofrecen los métodos híbridos en la modelación de sistemas grandes, éstos han sido ampliamente utilizados en la modelación teórica de catalizadores organometálicos.³⁴ Existen varios esquemas híbridos cuya diferencia radica en la forma como tratan la frontera entre dos capas, sin embargo, el esquema que más se utiliza en catalizadores organometálicos es el método ONIOM (*Our own N-layered Integrated molecular Orbital molecular Mechanics*).⁴¹ La ventaja de este esquema, respecto a otros, es que permite la definición de cuantas capas sean necesarias para describir a nuestro sistema,

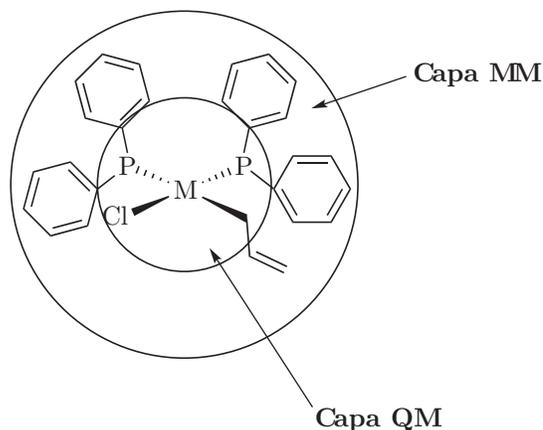


Figura 2.9: Representación del modelado por capas en los métodos de potenciales híbridos QM/MM.

cada una de ellas modeladas con distintos niveles de teoría.

La energía ONIOM de un sistema de dos capas está definida por la siguiente ecuación:

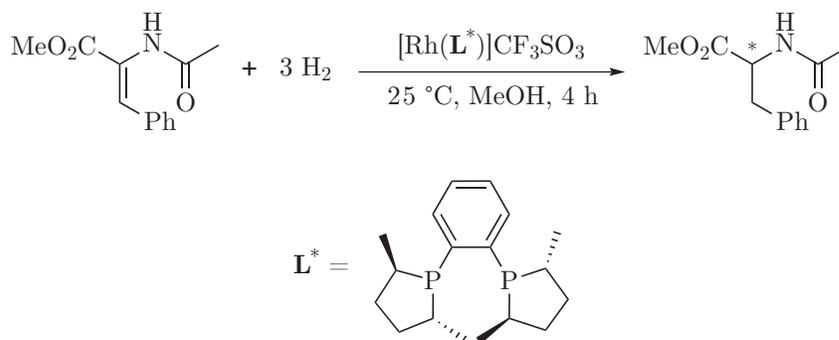
$$E^{\text{ONIOM}} = E^{\text{modelo,QM}} + E^{\text{real,MM}} - E^{\text{modelo,MM}} \quad (2.1)$$

donde los términos *real* y *modelo* se refieren al sistema completo y a la región QM, respectivamente. En el esquema ONIOM se utilizan *átomos de enlace* para completar la valencia de los átomos que se encuentran en la frontera entre la capa MM y la QM, así, el sistema modelo está formado por la capa QM más los *átomos de enlace*.

El trabajo publicado por Landis en los años 2000–2001⁴² sobre reacciones de hidrogenación asimétrica de enamidas catalizadas por complejos de rodio, es considerado como un estudio computacional modelo en esta área. Para determinar la superficie de energía potencial a lo largo del mecanismo de la reacción⁴³ se usaron potenciales híbridos bajo el esquema ONIOM (B3LYP:HF:UFF). En el estudio se incluyeron cuatro caminos de reacción distintos provenientes de dos intermediarios diastereoisoméricos y se modelaron los sistemas catalíticos completos con una versión simplificada del sustrato. A pesar de la complejidad de los caminos de reacción presentes en esta reacción asimétrica, los autores fueron capaces de confirmar la preferencia que se observa experimentalmente por la hidrogenación del complejo olefínico menos favorecido termodinámicamente. Esto demuestra la importancia de considerar el sistema completo y el alcance que tiene la predicción de la selectividad basada en diferencias de energía entre los distintos intermediarios catalíticos.

2.3.2. Cuantificación del efecto estérico

El centro metálico y sus alrededores inmediatos son factores cruciales para el control de la actividad catalítica de un complejo organometálico. Cada metal de transición, con sus diferentes estados de oxidación, tiene características electrónicas distintas, por ello, depen-



Esquema 2.4: Reacción de hidrogenación asimétrica de enamidas catalizada por complejos de rodio con ligantes difosfina quirales.

diendo del metal usado, el catalizador puede tener mayor o menor afinidad hacia ciertos sustratos, estabilizar ciertas especies catalíticas y puede requerir de ciertas condiciones experimentales para no desactivarse, lo que repercute directamente en su comportamiento. Por otra parte, la zona que rodea al centro metálico es donde se establecen las interacciones estéricas entre el sustrato y el catalizador durante todo el ciclo catalítico, lo cual tiene efectos sobre la selectividad final de la reacción.

En todas las reacciones catalizadas por complejos organometálicos existe un paso en el cual el sustrato reactivo se coordina al fragmento metálico y, en ocasiones, su modo de coordinación tiene efectos sobre la selectividad. Como es evidente, la coordinación del sustrato está en función del espacio disponible alrededor del centro metálico, es decir, la forma de esta *cavidad* puede discriminar entre ciertos modos de coordinación del sustrato. Además, durante el paso limitante de la enantioselectividad en un ciclo catalítico, los impedimentos estéricos de esta zona pueden favorecer un camino de reacción respecto a otro, lo que conduce a reacciones con mayor inducción asimétrica. Como puede observarse en la figura 2.10, la forma de este espacio, también conocido como *cavidad quiral*, está determinado por el ligante coordinado al centro metálico. Los sustituyentes del ligante cercanos al centro de reacción forman una superficie que directamente es la que define la forma y el volumen de la cavidad quiral.

Debido a la importancia de la cavidad quiral de los catalizadores homogéneos, a través de los años se han desarrollado distintos modelos teóricos para caracterizarlo y relacionarlo con el desempeño catalítico observado, con el objetivo de crear relaciones que puedan predecir comportamientos catalíticos.⁴⁴ Considerando que el ligante es el responsable del espacio disponible alrededor del metal, los primeros modelos desarrollados consideraban sólo al ligante libre. En la década de los 70's, Tolman introdujo el concepto de ángulo de cono (θ) (Figura 2.11a). Este parámetro fue propuesto para cuantificar el impedimento estérico de monofosfinas considerando radios de van der Waals, en el que se calcula el ángulo de un cono cuyo vértice coincide con el átomo metálico y la distancia M-P es de 2.28 Å.⁴⁵ Desafortunadamente los ligantes rara vez forman un cono perfecto y además, cuando varios ligantes están coordinados al mismo centro metálico, sus sustituyentes pueden compactarse y dar como resultado menores valores de ángulos de cono que los esperados

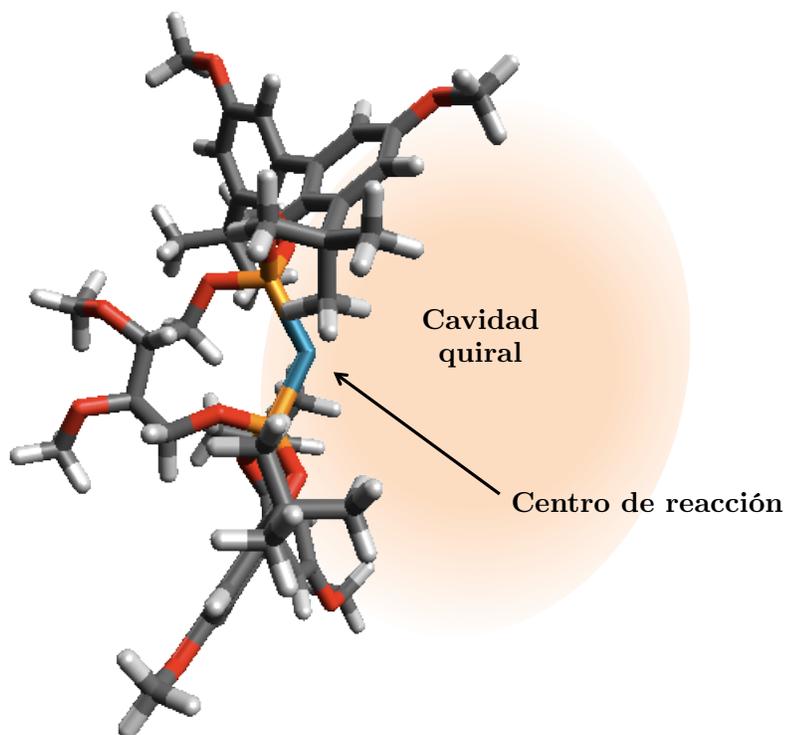


Figura 2.10: Representación esquemática de la cavidad quiral generada por un ligante difosfita quiral en un fragmento Pd-L. El átomo de paladio (azul) se encuentra coordinado a dos átomos de fósforo (naranja) y a su alrededor se resalta la zona disponible para la coordinación del sustrato.

teóricamente. Un modelo similar pero sin estas fallas fue propuesto por White (Figura 2.11b) introduciendo el concepto de ángulo sólido (Ω) en el cual, mediante datos cristalográficos o estructuras calculadas, los radios de los átomos de los ligantes son proyectados sobre la superficie del metal y se mide el ángulo máximo de dicha proyección.⁴⁶

El interés en ligantes bidentados en catálisis homogénea, en particular ligantes difosfina, se debe a sus efectos positivos sobre la estabilidad y reactividad de complejos organometálicos. Los descriptores estéricos como el ángulo de cono (θ) son insuficientes para estimar los efectos estéricos de ligantes bidentados coordinados a un centro metálico. Casey y Whittaker fueron los primeros en describir el ángulo de mordida natural (β_n) como el ángulo P–M–P preferido por el ligante bidentado en el fragmento M–L (Figura 2.12).⁴⁷ El ángulo de mordida es calculado mediante una optimización de la geometría del fragmento M–L usando mecánica molecular. La distancia P–M se fija en 2.315 Å, y se asegura que sólo se permitan geometrías bidentadas durante la modelación. Además, para que el ángulo de mordida obtenido sólo sea función del ligante y no una consecuencia del átomo metálico, la constante de fuerza del ángulo P–M–P se ajusta a cero durante la optimización. Generalmente, valores mayores de ángulos de mordida implican menores volúmenes de cavidades

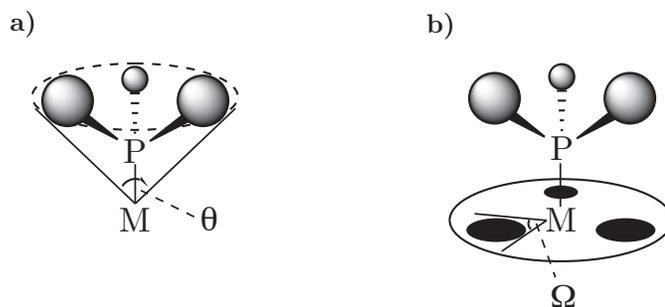


Figura 2.11: Definición esquemática de descriptores estéricos de ligantes monofosfinas. a) El ángulo del cono de Tolman (θ). b) El ángulo sólido de White (Ω).

quirales ya que el ligante ocupa mayor espacio. Este parámetro ha sido utilizado para racionalizar la selectividad de sistemas catalíticos en reacciones de acoplamiento C-C,⁴⁸ hidroformilación⁴⁹ y AAA.⁵⁰

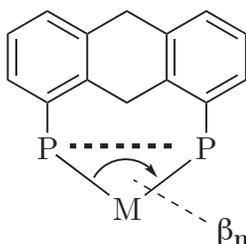


Figura 2.12: Cálculo del ángulo de mordida natural (β_n) en fragmentos del tipo M-L con ligantes difosfina. Este parámetro depende de la distancia P-P y de la flexibilidad de la estructura del ligante.

Barron y colaboradores introdujeron otro modelo para describir el impedimento estérico presente en ligantes bidentados, el ángulo de bolsillo (Figura 2.13). Esta aproximación trata de evaluar el tamaño de la cavidad quiral a través del ángulo entre dos planos paralelos (θ_{\parallel}) o perpendiculares (θ_{\perp}) al plano P-M-P que puedan excluir la superficie van der Waals de los sustituyentes del ligante.⁵¹ Mientras menor sea el impedimento estérico del ligante bidentado, mayores serán los valores de (θ_{\parallel}) y (θ_{\perp}), lo que implicaría un bolsillo quiral de mayor volumen.

Leitner propuso un modelo alternativo de modelado molecular que calcula la accesibilidad relativa al centro de reacción en el bolsillo quiral de un fragmento metálico M-L con un ligante bidentado.⁵² La superficie de acceso molecular (AMS) es determinada mediante el cálculo de varias conformaciones del fragmento M-L para después superponerlas y generar una estructura *pseudo*-dinámica. Esta estructura puede ser analizada visualmente para obtener información cualitativa del bolsillo quiral, o puede ser estudiada mediante métodos cuantitativos para obtener valores de área superficial.

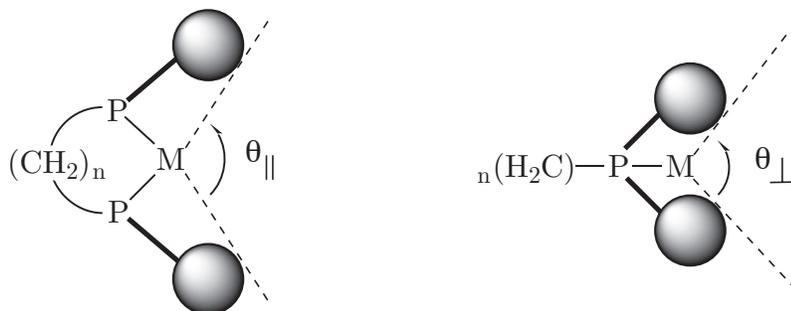


Figura 2.13: Cálculo del ángulo de bolsillo en fragmentos M-L con ligantes bidentados.

Recientemente, Cavallo y colaboradores desarrollaron un método para cuantificar el efecto estérico en ligantes tipo carbeno *N*-heterocíclicos (NHC) mediante la determinación del espacio ocupado por el ligante en la primera esfera de coordinación del centro metálico conocido como volumen enterrado (*buried volume*).⁵³ El ligante es colocado dentro de una esfera de radio de 3.0 Å centrada en el metal y a una distancia de 2.0 Å del centro. El volumen que ocupan los átomos del ligante dentro de dicha esfera se determina con datos de radios cristalográficos y con ayuda de un malla cúbica colocada dentro de la esfera (Figura 2.14). Los valores de *buried volume* han sido utilizados para explicar cualitativamente las tendencias en las entalpías de enlace medidas experimental y teóricamente en complejos de [Cp**Ru*(NHC)Cl]⁵⁴ y para entender la selectividad de catalizadores de Ti y Zr en polimerización de olefinas.⁵⁵

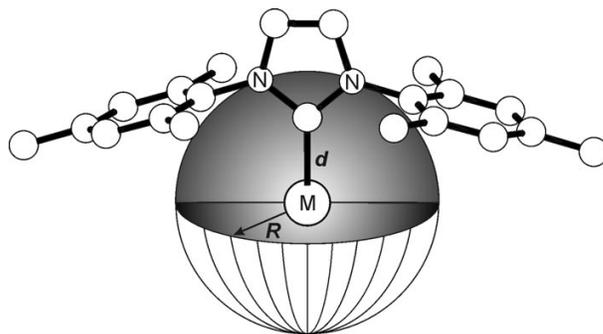


Figura 2.14: Representación del cálculo de *buried volume* ($\%V_{\text{Bur}}$) para un ligante NHC. Figura tomada de la referencia **53**.

Basado en el método de *buried volume* ($\%V_{\text{Bur}}$), Carbó propuso recientemente un nuevo modelo que calcula el efecto estérico de un ligante bidentado y su impacto en el centro metálico. Su método de cálculo es idéntico al de $\%V_{\text{Bur}}$ con la diferencia que toma

en cuenta la distancia entre el átomo dentro de la esfera y la distancia que hay entre éste y el centro metálico, de tal manera que regiones cerca del metal tienen mayor peso en la cuantificación de volumen ocupado. Con la aplicación de este método fue posible explicar la selectividad de complejos de Rh con ligantes bidentados fosfina-fosfito en reacciones de hidroformilación asimétrica.⁵⁶

De los métodos mencionados para la cuantificación del efecto estérico en catalizadores organometálicos, el método propuesto por Cavallo destaca porque calcula directamente el volumen ocupado por los sustituyentes del ligante en el bolsillo quirral del catalizador, mientras que los demás métodos relacionan parámetros geométricos del sistema con el impedimento estérico presente en el catalizador. Sin embargo, el método de *buried volume* presenta dos desventajas. La primera es que utiliza radios de Bondi escalados por un factor de 1.17 para determinar el volumen de los átomos del ligante. Dicho factor se determinó a partir del ajuste de la correlación entre valores de $\% V_{\text{Bur}}$ y energías de enlace en complejos de $[\text{RuCp}^*(\text{NHC})]$. Esto significa que las variables consideradas en la cuantificación del efecto estérico no son las naturales de cada sistema considerado. Puesto que la mayoría de las reacciones catalíticas son realizadas con ligantes bidentados, la otra desventaja de este modelo es que no está optimizado para ligantes bidentados,⁵⁷ lo que limita su uso en complejos con ligantes monodentados.

Bibliografía

- [1] A. Pfaltz, M. Lautens, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlín, **1999**.
- [2] a) I. Guerrero Rios, A. Rosas-Hernández, E. Martin, *Molecules* **2011**, *16*, 970–1010; b) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297; c) B. M. Trost, M. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943; d) B. M. Trost, C. Lee en *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., **2000**, pp. 593–649; e) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [3] M. Palucki, J. M. Um, N. Yasuda, D. A. Conlon, F.-R. Tsay, F. W. Hartner, Y. Hsiao, B. Marcune, S. Karady, D. L. Hughes, P. G. Dormer, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5508–5516.
- [4] T. Suzuka, M. Kawatsura, A. Okada, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 511–515.
- [5] L. Acemoglu, J. Williams, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 3–11.
- [6] X. Bantreil, G. Prestat, A. Moreno, D. Madec, P. Fristrup, P.-O. Norrby, P. S. Pregosin, G. Poli, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2885–2896.
- [7] B. M. Trost, C. Pissot-Soldermann, I. Chen, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4480–4481.
- [8] V. Hornillos, A. W. van Zijl, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3712–3714.
- [9] G. Helmchen, U. Kazmaier, S. Förster en *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), Wiley, Hoboken, 3rd ed., **2010**, pp. 497–641.
- [10] J. Tsuji en *Palladium Reagents and Catalysts* (Ed.: J. Tsuji), John-Wiley & Sons, London, **1995**, pp. 1–12.
- [11] A. Heumann en *Transition Metals for Organic Synthesis* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., **2004**, pp. 307–320.

- [12] J. W. Faller, J. C. Wilt, *Organometallics* **2005**, *24*, 5076–5083.
- [13] B. M. Trost, J. Richardson, K. Yong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2540–2541.
- [14] I. Favier, A. Balanta Castillo, C. Godard, S. Castillon, C. Claver, E. Gomez, M. Teuma, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7869–7871.
- [15] D. Vasen, A. Salzer, F. Gerhards, H.-J. Gais, R. Sturmer, N. H. Bieler, A. Togni, *Organometallics* **2000**, *19*, 539–546.
- [16] B. Trost, X. Ariza, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2635–2637.
- [17] B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143–1145.
- [18] P. E. Trost, B. M.; Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649–1651.
- [19] a) E. Martin, M. Dièguez, *C. R. Chimie* **2007**, *10*, 188–205; b) A. Masdeu-Bultó, M. Dièguez, E. Martin, M. Gómez, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 159–201.
- [20] G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336–345.
- [21] a) S. Lühr, J. Holz, A. Börner, *Chem. Cat. Chem.* **2011**, *3*, 1708–1730; b) B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., **2002**.
- [22] B. M. Trost, M. R. Machacek, A. Aponick, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747–760.
- [23] a) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, C. Claver, O. Pàmies, M. Dièguez, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2077–2118; b) M. Dièguez, O. Pàmies, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 312–322.
- [24] a) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1613–1666; b) E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974–4001; c) J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5–26; d) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321–331.
- [25] S. Ramdeehul, P. Dierkes, R. Aguado, P. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3118–3121.
- [26] a) P. S. Pregosin, G. Trabesinger, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 727–734; b) P. S. Pregosin, R. Salzmann, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *155*, 35–68.
- [27] E. M. Viviente, P. S. Pregosin, D. Schott en *Mechanisms in Homogeneous Catalysis. A Spectroscopic Approach* (Ed.: B. Heaton), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 1–80.
- [28] a) K. Morokuma, G. M. Djamaladding, *Computational Modeling for Homogeneous and Enzymatic Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) T. Ziegler, J. Autschbach, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2695–2722; c) F. Maseras, A. Lledós, *Computational Modeling of Homogeneous Catalysis*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2002**; d) M. Torrent, M. Solà, G. Frenking, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 439–494.

- [29] N. Fey, *Dalton Trans.* **2010**, 296–310.
- [30] J. A. Gillespie, D. L. Dodds, P. C. J. Kamer, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 2751–2764.
- [31] a) A. G. Maldonado, G. Rothenberg, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1891; b) J. M. Brown, R. J. Deeth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4476–4479; c) K. N. Houk, P. H.-Y. Cheong, *Nature* **2008**, 455, 309–313; d) D. Balcells, F. Maseras, *New J. Chem.* **2007**, 31, 333–343.
- [32] W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, 2nd ed., **2001**.
- [33] T. Vreven, K. Morokuma, *Annuals Reports in Computational Chemistry* **2006**, 2, 35–51.
- [34] C. Bo, F. Maseras, *Dalton Trans.* **2008**, 2911–2919.
- [35] a) C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, 11, 10757; b) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 157–167; c) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–241; d) N. E. Schultz, Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 11127–11143.
- [36] a) E. Zuidema, L. Escorihuela, T. Eichelsheim, J. J. Carbó, C. Bo, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1843–1853; b) M. Sparta, K. J. Borve, V. R. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8487–8499; c) J. J. Carbó, A. Lledós, C. Bo, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1457–1467.
- [37] a) H. Fernández-Pérez, S. M. A. Donald, I. J. Munslow, J. Benet-Buchholz, F. Maseras, A. Vidal-Ferran, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 6495–6508; b) J. Wassenaar, M. Kuil, M. Lutz, A. L. Spek, J. N. H. Reek, *Chem. Eur. J.* **2010**, 6509–6517.
- [38] a) S. Kozuch, S. Shaik, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, 324, 120–126; b) J. Jover, N. Fey, M. Purdie, G. C. Lloyd-Jones, J. N. Harvey, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, 324, 39–47; c) J. Kleimark, A. Hedström, P.-F. Larsson, C. Johansson, P.-O. Norrby, *Chem. Cat. Chem.* **2009**, 1, 152–161; d) S. T. Henriksen, P.-O. Norrby, P. Kaukoranta, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10414–10421; e) A. A. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras, *Organometallics* **2006**, 25, 3647–3658; f) A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, A. Lledós, F. Maseras, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 4459–4466.
- [39] a) X. Bantreil, G. Prestat, A. Moreno, D. Madec, P. Fristrup, P.-O. Norrby, P. S. Pregosin, G. Poli, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2885–2896; b) J. Kleimark, C. Johansson, S. Olsson, M. Håkansson, S. Hansson, B. Åkermark, P.-O. Norrby, *Organometallics* **2011**, 30, 230–238; c) C. Johansson, G. C. Lloyd-Jones, P.-O. Norrby, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1585–1592; d) R. Zalubovskis, A. Bouet, E. Fjellander, S. Constant, D. Linder, A. Fischer, J. Lacour, T. Privalov, C. Moberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1845–1855; e) D. Y. Tang, X. L. Luo, W. Shen, M. Li, *J. Mol. Struct. Theochem* **2005**, 716, 79–87.

- [40] a) A. C. Tsipis, A. G. Orpen, J. N. Harvey, *Dalton Trans.* **2005**, 2849–2858; b) C. Adhart, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496–3515; c) L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8965–8973.
- [41] a) V. P. Ananikov, D. G. Musaev, K. Morokuma, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *324*, 104–119; b) O. Acevedo, W. L. Jorgensen, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 142–151; c) R. A. Mata, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 5041; d) H. M. Senn, W. Thiel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1198–1229; e) H. Lin, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *117*, 185–199; f) T. Vreven, K. S. Byun, I. Komáromi, S. Dapprich, J. A. Montgomery, K. Morokuma, M. J. Frisch, *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 815–826; g) G. Ujaque, F. Maseras, *Structure and Bonding* **2004**, *112*, 117–149.
- [42] a) S. Feldgus, C. R. Landis, *Organometallics* **2001**, *20*, 2374–2386; b) S. Feldgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12714–12727; c) C. R. Landis, S. Feldgus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2863–2866.
- [43] C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746–1754.
- [44] N. Fey, A. G. Orpen, J. N. Harvey, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 704–722.
- [45] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348.
- [46] D. White, B. C. Tavener, P. G. L. Leach, N. J. Coville, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *478*, 205–211.
- [47] C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Isr. J. Chem.* **1990**, *30*, 299–304.
- [48] a) M.-N. Birkholz, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099; b) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2770.
- [49] J. Briggs, G. Whiteker, *Chem. Commun.* **2001**, 2174–2175.
- [50] a) D. Sémeril, C. Jeunesse, D. Matt, L. Toupet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5810–5814; b) R. J. van Haaren, K. Goubitz, J. Fraanje, G. P. F. van Strijdonck, H. Oevering, B. Coussens, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3363–3372; c) R. J. van Haaren, G. P. F. van Strijdonck, H. Oevering, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 837–843; d) U. Nettekoven, M. Widhalm, H. Kalchhauser, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Speks, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 759–770; e) S. Deerenberg, H. S. Schrekker, G. P. F. van Strijdonck, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. Fraanje, K. Goubitz, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4810–4817; f) R. J. van Haaren, C. J. M. Druifven, G. P. F. van Strijdonck, H. Oevering, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 1549–1554.
- [51] Y. Koide, S. G. Bott, A. R. Barron, *Organometallics* **1996**, *15*, 2213–2226.

- [52] K. Angermund, W. Baumann, E. Dinjus, R. Fornika, H. Gørls, M. Kessler, C. Krüger, W. Leitner, F. Lutz, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 755–764.
- [53] A. Poater, B. Cosenza, A. Correa, S. Giudice, F. Ragone, V. Scarano, L. Cavallo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1759–1766.
- [54] a) L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile, H. Jacobsen, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5407–5413; b) A. C. Hillier, W. J. Sommer, B. S. Yong, J. L. Petersen, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* **2003**, *22*, 4322–4326.
- [55] A. Poater, L. Cavallo, *Dalton Trans.* **2009**, 8878–8883.
- [56] S. Aguado-Ullate, S. Saureu, L. Guasch, J. J. Carbó, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 995–1005.
- [57] H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841.

Capítulo 3

Planteamiento del Problema y Objetivos

3.1. Planteamiento del problema

El principal reto que presenta la reacción de alquilación alílica asimétrica (AAA) es controlar la selectividad durante varios pasos del ciclo catalítico mediante el uso de ligantes quirales.¹ De acuerdo al sustrato alílico y a las condiciones experimentales, tres de los cuatro pasos del ciclo pueden ser enantioselectivos, la coordinación η^2 del sustrato alílico al fragmento Pd⁰-L, la adición oxidante con la pérdida del grupo saliente para formar la especie catalítica Pd^{II}(η^3 -alilo) y el ataque nucleofílico. Un gran número de ligantes quirales han sido sintetizados y evaluados como catalizadores en reacciones de AAA para poder encontrar sistemas capaces de obtener productos ópticamente puros.²

Sin embargo, esta estrategia de búsqueda y optimización de catalizadores es lenta ya que se basa en procedimientos de ensayo y error, intuición química o inclusive serendipia. Una alternativa más eficaz para el diseño racional de nuevos catalizadores quirales es el estudio de los factores estéricos y electrónicos involucrados en la inducción de quiralidad durante el ciclo catalítico de la reacción de AAA.

En nuestro grupo de trabajo, interesados en la catálisis asimétrica y nuevos medios de reacción que permitan el reciclaje del catalizador, se decidió implementar reacciones de alquilación alílica asimétrica catalizadas por paladio en líquidos iónicos.³ No obstante, para determinar los efectos que tienen los líquidos iónicos sobre la actividad y selectividad del catalizador, se requieren de evaluaciones catalíticas en medios convencionales.

Los ligantes quirales que se seleccionaron para llevar a cabo este estudio fueron ligantes difosfina con simetría C_2 (Figura 3.1). En trabajos previos,⁴ los ligantes **L1** y **L2**, que

muestran excelentes enantioselectividades en reacciones de hidrogenación asimétrica,⁵ ya habían sido utilizados como parte de sistemas catalíticos en reacciones de AAA, obteniéndose resultados modestos de actividad y enantioselectividad. No obstante, estas evaluaciones catalíticas fueron realizadas bajo condiciones de reacción no optimizadas en las que el nucleófilo se agregó como su sal de sodio y se usó THF como disolvente. Estas condiciones provocan una baja concentración del nucleófilo disponible debido a problemas de solubilidad, lo que provoca una disminución de la nucleofilia y afecta la enantioselectividad y actividad de la reacción catalítica.

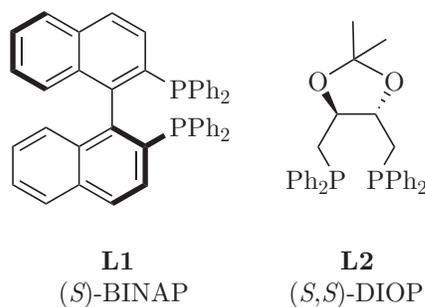
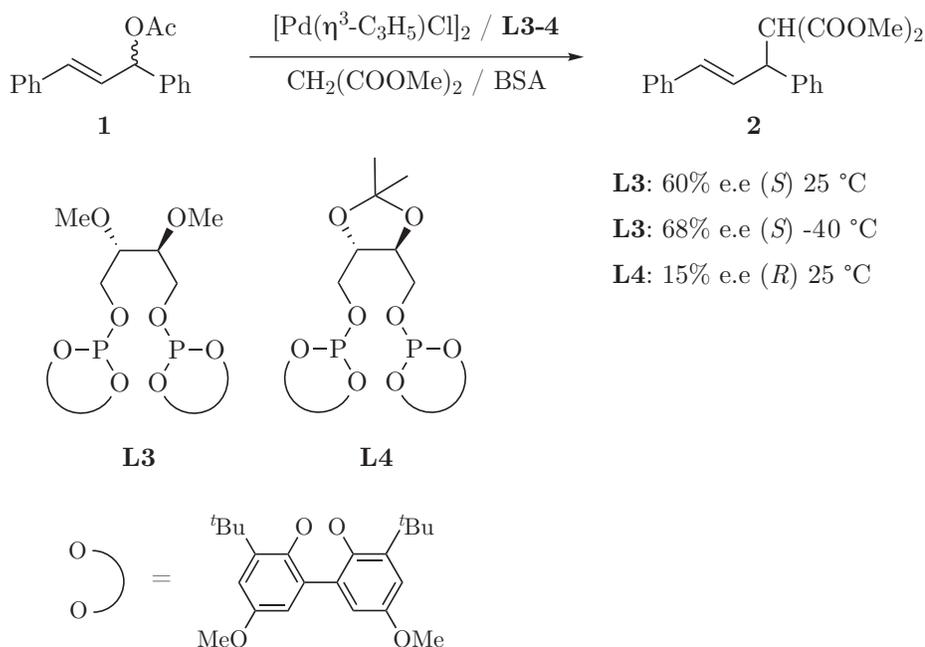


Figura 3.1: Ligantes difosfina quirales con simetría C_2 .

Estas condiciones de reacción particulares se ocuparon en las primeras evaluaciones de ligantes difosfina quirales en AAA. Como consecuencia de los pobres resultados catalíticos que se obtuvieron, este tipo de ligantes fueron abandonados durante gran parte de la década de los 80 y 90. No fue hasta que nuevas arquitecturas de ligantes difosfina fueron diseñadas⁶ y nuevas condiciones de reacción fueron descubiertas,⁷ que este tipo de ligantes resurgieron como inductores quirales en alquilación alílica asimétrica.

Debido a lo anterior, en este trabajo se propuso llevar a cabo la evaluación catalítica de los ligantes difosfina quirales **L1** y **L2** en reacciones de alquilación alílica asimétrica bajo nuevas condiciones de reacción optimizadas, en las cuales, la concentración del nucleófilo no sea una limitante para la actividad y selectividad. De acuerdo a los resultados de las evaluaciones catalíticas que llevamos a cabo, el sistema catalítico con el ligante **L1** resultó ser más enantioselectivo que el sistema con **L2**. Para entender el origen de las diferencias en la selectividad entre estos sistemas, se sintetizaron y caracterizaron las correspondientes especies catalíticas $\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3\text{-alilo})(\mathbf{L})$. Interesantemente, se determinó la presencia de dos isómeros en disolución en el caso del complejo alílico con **L1** mientras que en el caso de **L2**, solo se observó una especie. El hecho de observar dos especies catalíticas para el sistema más enantioselectivo no era esperado, ya que como se explicó en la sección 2.2, la presencia de varias especies alílicas η^3 normalmente disminuye la enantioselectividad de la reacción. Para explicar esto, se realizaron reacciones de alquilación alílica estequiométricas con **L1** para determinar si ambas especies alílicas eran catalíticamente activas o solo una de ellas. Finalmente, mediante cálculos de estructura electrónica bajo la teoría de funcionales de la densidad (DFT) se analizaron los factores involucrados en la selectividad del ataque nucleofílico a las especies catalíticas η^3 .

Siguiendo con las líneas de investigación de nuestro grupo, en un trabajo previo se llevó a cabo la síntesis, caracterización y evaluación catalítica de ligantes difosfito quirales en reacciones de alquilación alílica asimétrica.⁸ Dichos ligantes se prepararon a partir de dioles derivados del L-(+)-ácido tartárico que se usaron como grupos puente, y de dioles biarilo voluminosos o binaftilo quirales como grupos terminales. De la evaluación catalítica se concluyó que la combinación de distintos elementos estereogénicos en la estructura de los ligantes no es adecuada para la inducción de quiralidad en los productos de AAA. Por otro lado, se observaron mejores enantioselectividades y actividades con los ligantes difosfito con grupos terminales biarilo voluminosos, particularmente en la alquilación alílica asimétrica de *rac*-**1** con malonato de dimetilo como nucleófilo (Esquema 3.1).



Esquema 3.1: Resultados de la evaluación catalítica en AAA de los ligantes difosfito **L3** y **L4**.

Como puede observarse en el esquema 3.1, los ligantes **L3** y **L4** están relacionados estructuralmente, la diferencia entre ellos radica en los sustituyentes del grupo puente, mientras **L3** presenta grupos metoxi, **L4** tiene un anillo *O*-isopropilideno. Esto provoca una mayor libertad en las conformaciones que puede adoptar **L3** y una mayor restricción en el caso de **L4**, lo que provocó distintos comportamientos catalíticos. Cuando se empleó el ligante **L3** se observaron mejores excesos enantioméricos en el producto de alquilación **2** que en el caso de **L4**, 68% (*S*) comparado con 15% (*R*). Además, se observó una resolución cinética del sustrato alílico **1** que permitió recuperar al enantiómero *S* con un exceso enantiomérico de 99% a los 15 min. de reacción cuando el sistema **L3**/Pd fue usado como catalizador.

Como se explicó en la sección 2.2, la resolución cinética en reacciones de AAA tiene su

origen en las repulsiones estéricas entre el fragmento Pd⁰-L y el sustrato alílico en dos de los pasos del ciclo catalítico, en la coordinación η^2 y en la adición oxidante. Asimismo, en el paso del ataque nucleofílico para generar el producto coordinado al metal, las repulsiones estéricas entre este fragmento metálico y el producto pueden dirigir el ataque del nucleófilo hacia cierto carbono alílico y por lo tanto, inducir mayor enantioselectividad. Con base en lo anterior y considerando los comportamientos catalíticos de los ligantes difosfito **L3** y **L4**, en este trabajo se propuso explicar sus diferencias de selectividad mediante los efectos estéricos inherentes a los fragmentos Pd⁰-L.

Para lograr lo anterior, se propuso un modelo teórico que cuantifica el impedimento estérico alrededor del átomo de paladio en los fragmentos Pd⁰-L a partir de la densidad electrónica. Para esto, el fragmento metálico es colocado dentro de un cubo y se calcula el plano centrado en el átomo de paladio y perpendicular al plano formado por los átomos de Pd y P (Figura 3.2). Enseguida, se calcula una isosuperficie de densidad electrónica del fragmento metálico con valor de 0.02 u.a. y mediante una integral de volumen de esta isosuperficie, se determina el espacio ocupado por los sustituyentes del ligante que se encuentran por encima del plano.

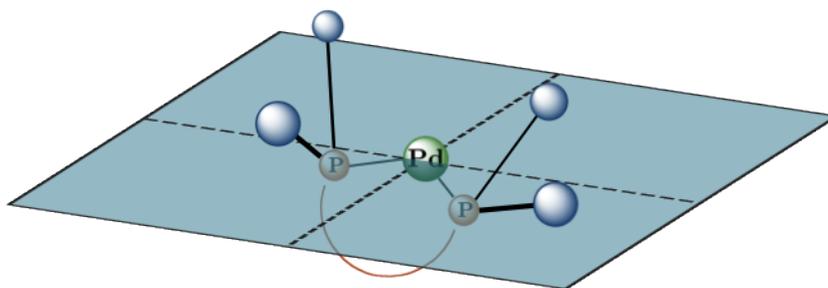


Figura 3.2: Representación esquemática del modelo teórico para la cuantificación del efecto estérico en fragmentos Pd⁰-L a través de la densidad electrónica.

Este modelo no solo permite la cuantificación del espacio total ocupado por el ligante en la zona de coordinación del sustrato alílico al átomo de paladio sino que también se puede cuantificar el efecto estérico en cada uno de los cuadrantes mostrados en la figura 3.2. Idealmente, a través de este modelo es posible obtener correlaciones entre la ocupación en cada uno de los cuadrantes y el desempeño catalítico de catalizadores con distintos ligantes quirales. Esto permitiría la evaluación catalítica *in silico* de distintas librerías de ligantes quirales para encontrar nuevos sistemas más selectivos y eficientes, evitando los actuales procesos de ensayo y error usados en la optimización y diseño de nuevos catalizadores.

Para complementar el estudio de los efectos estéricos en fragmentos Pd⁰-L para el establecimiento de relaciones de estructura-actividad, también se llevó a cabo la síntesis y caracterización espectroscópica de las especies catalíticas η^3 con los ligantes difosfito **L3** y **L4**, para determinar la conformación de los isómeros en disolución y estudiar los posibles equilibrios dinámicos de estas especies.

3.2. Objetivo general

De acuerdo a lo planteado en la sección anterior, este trabajo tiene como objetivo general lo siguiente:

- Evaluar factores estéricos y electrónicos involucrados en la selectividad de reacciones de alquilación alílica asimétrica catalizadas por complejos de Pd^{II} con ligantes fosforados quirales.

3.3. Objetivos particulares

Para cumplir con el objetivo general del trabajo, los objetivos particulares son los siguientes:

- Determinar qué especies catalíticas η^3 están presentes en disolución y estudiar su comportamiento dinámico.
- Estudiar el origen de la estereodiferenciación electrónica de los carbonos alílicos terminales en los intermediarios catalíticos η^3 .
- Cuantificar el efecto estérico alrededor del átomo de paladio en los fragmentos Pd⁰-L usando la densidad electrónica.
- Correlacionar los resultados de los estudios teóricos y experimentales con el comportamiento catalítico observado tanto para los sistemas con difosfinas como con difosfitos.

Bibliografía

- [1] G. Helmchen, U. Kazmaier, S. Förster en *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), Wiley, Hoboken, 3rd ed., **2010**, pp. 497–641.
- [2] Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297.
- [3] I. Guerrero Rios, A. Ortiz-Ramirez, E. Martin, manuscrito en preparación.
- [4] a) M. Yamaguchi, T. Shima, T. Yamaguishi, M. Hida, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 663–666; b) J. M. Brown, D. I. Hulmes, G. P. J., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493–4506; c) M. Yamaguchi, M. Yabuki, T. Yamaguishi, K. Sakai, T. Tsubomura, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 241–242; d) C. S. Marques, A. J. Burke, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1804–1808.
- [5] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3070.
- [6] I. Guerrero Rios, A. Rosas-Hernández, E. Martin, *Molecules* **2011**, *16*, 970–1010.
- [7] B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143–1145.
- [8] A. Rosas-Hernández, E. Vargas-Malvaez, E. Martin, L. Crespi, J. C. Bayon, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *328*, 68–75.

Capítulo 4

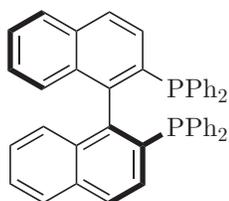
Estudio de la Enantioselectividad de Especies $\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3\text{-alil})$ con Ligantes Difosfina Quirales en Reacciones de AAA

4.1. Introducción

El descubrimiento de metodologías eficientes que permitan el acceso a compuestos enantioméricamente puros es uno de los principales retos de la química moderna.¹ Dentro de los métodos capaces de sintetizar productos enantioméricamente puros, la catálisis asimétrica es una estrategia elegante que ha cobrado importancia en los últimos años. La reacción de alquilación alílica asimétrica (AAA), la cual permite la formación enantioselectiva de enlaces carbono-carbono, es una herramienta sintética eficiente para la obtención de este tipo de compuestos.²

El diseño de distintos ligantes quirales para ser evaluados como catalizadores en reacciones de AAA ha permitido encontrar diferentes sistemas catalíticos con altas actividades y enantioselectividades.² Sin embargo, durante el inicio del estudio de esta reacción, los ligantes que fueron evaluados se tomaron prestados de otras reacciones catalíticas donde habían obtenido excelentes enantioselectividades. Un ejemplo de este caso es el ligante difosfina quiral (*S*)-BINAP **L1** (Figura 4.1). Este ligante difosfina ha sido utilizado como inductor quiral en varias reacciones de hidrogenación asimétrica en donde se han obtenido excesos enantioméricos >99%.³

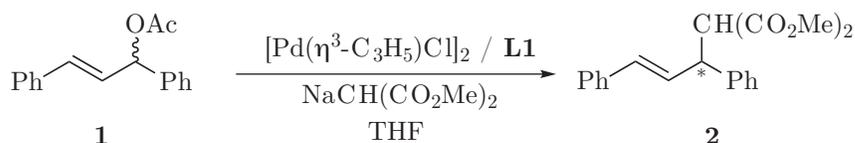
Con base en los excelentes resultados catalíticos obtenidos en otras reacciones, se deci-



L1
(*S*)-BINAP

Figura 4.1: Ligante difosfina quiral (*S*)-BINAP.

dió evaluar el ligante **L1** como inductor quiral en la reacción de alquilación alílica asimétrica modelo donde la molécula *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilpropeno **1** es utilizada como sustrato alílico y malonato de dimetilo como nucleófilo. En estas primeras evaluaciones catalíticas con el ligante **L1**, el nucleófilo se adicionaba a la reacción como su sal de sodio utilizando THF como disolvente (Esquema 4.1). Los resultados de actividad y enantioselectividad que se obtuvieron bajo estas condiciones fueron de 44 % de conversión en 44 h y un exceso enantiomérico de 30 % hacia el enantiómero *R*.⁴

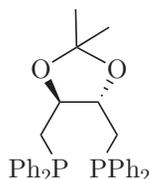


Esquema 4.1: Condiciones de reacción de las primeras evaluaciones catalíticas de ligante difosfina (*S*)-BINAP **L1**.

Ya que se obtuvieron resultados catalíticos similares con otros ligantes difosfina, los cuales también son exitosos en otras reacciones asimétricas, el uso de este tipo de ligantes en AAA disminuyó.⁵ Esto dio paso a la síntesis de nuevos ligantes quirales especialmente diseñados para reacciones de alquilación alílica asimétrica en los cuales se exploraron diferentes combinaciones de átomos donadores y elementos estereogénicos.

En 1985, Trost y colaboradores propusieron un protocolo sintético para agregar el nucleófilo a la reacción catalítica, en el cual, el nucleófilo se forma *in situ* conforme la reacción se lleva a cabo. En este procedimiento, como se explicó en la sección 2.1, se agrega malonato de dimetilo, *N,O*-bis-(trimetilsilil)-acetamida (BSA) como base y una cantidad catalítica de KOAc (condiciones básicas de Trost).⁶ Bajo estas condiciones, la concentración del nucleófilo se mantiene constante y con ello, la velocidad del ataque de éste al sistema alílico no se ve afectada. Por otro lado, en el caso de la condiciones de reacción con la sal de sodio del nucleófilo en THF, la solubilidad de éste en la mezcla de reacción era baja y por lo tanto, la concentración del nucleófilo disponible disminuía y con ello, su velocidad de ataque.

Debido a lo anterior, en este trabajo se propuso realizar evaluaciones catalíticas del ligante **L1** en reacciones de AAA bajo condiciones básicas de Trost y así, tener resultados de selectividad y actividad que pueden ser comparados con los obtenidos por otros ligantes en estas mismas condiciones. Con fines comparativos, se decidió incluir en el estudio catalítico el ligante difosfina (*S,S*)-DIOP **L2** ya que tampoco se tenían resultados de alquilación alílica de este ligante bajo estas condiciones de reacción (Figura 4.2).⁷



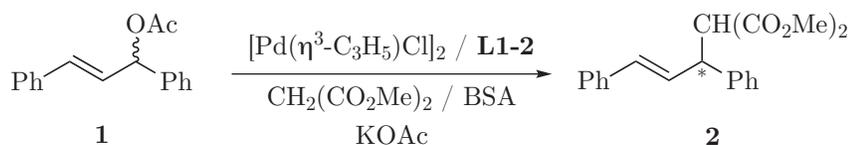
L2
(*S,S*)-DIOP

Figura 4.2: Ligante difosfina quiral (*S,S*)-DIOP.

4.2. Resultados y Discusión

4.2.1. Evaluación Catalítica

Los ligantes difosfina quirales (*S*)-BINAP **L1** y (*S,S*)-DIOP **L2** fueron evaluados como inductores quirales en la alquilación alílica asimétrica de *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilpropeno **1** catalizada por paladio usando el sistema dimetilmalonato (DMM) / *N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA) para generar el nucleófilo *in situ*. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.1.



Esquema 4.2: Reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio usada en la evaluación de los ligantes difosfina quirales **L1** y **L2**.

Cuando se utilizó **L1** como inductor quiral se obtuvo en 30 min la conversión completa del sustrato **1** con una enantioselectividad de $\geq 99\%$ (Tabla 4.1, exp. 1). Estos resultados catalíticos superan en actividad y enantioselectividad a los obtenidos cuando **L1** fue evaluado bajo otras condiciones experimentales en las que se utilizó la sal de sodio del nucleófilo en THF.⁴ Esto demuestra que cuando se utiliza el sistema DMM / BSA la disponibilidad

Tabla 4.1: Resultados de la evaluación catalítica de los ligantes **L1** y **L2** en la alquilación alílica asimétrica de **1**.^a

Exp.	Ligante	% Conversión (min)	% e.e. ^b
1	L1	100 (30)	>99 (<i>R</i>)
2	L2	100 (30)	6 (<i>R</i>)
3 ^c	L1	-	95 (<i>R</i>)

^a 2 mol% Pd: [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ = 2.5 mM, [L] = 6.25 mM, [KOAc] = 12.7 mM, Sustrato:CH₂(COOMe)₂: BSA = 1:3:3, CH₂Cl₂ = 4 mL.

^b Configuración absoluta del producto mostrada en paréntesis determinada por HPLC.

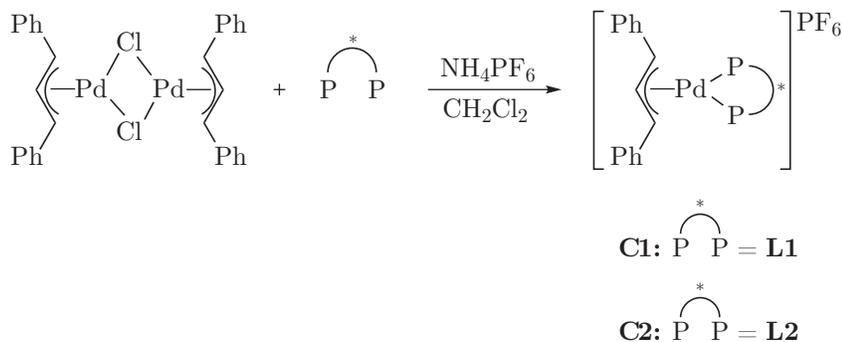
^c Reacción estequiométrica.

del nucleófilo no limita el ataque a la especie alílica η^3 y con esto, la enantioselectividad y actividad de la reacción no se ven disminuidas. En el caso del ligante **L2**, la actividad que se observó fue la misma que en el caso de **L1**, sin embargo, el exceso enantiomérico fue solamente del 6% (Tabla 4.1, exp. 2). El hecho que el sistema catalítico con **L1** sea totalmente enantioselectivo mientras que el de **L2** carezca de enantioselectividad es particularmente interesante ya que estos ligantes difosfina son ligantes relacionados estructuralmente y han sido excelentes inductores quirales en otras reacciones catalíticas.³ Asimismo, se llevó a cabo una reacción estequiométrica donde se colocó un equivalente del complejo alílico [Pd(η^3 -C₃H₃Ph₂)(**L1**)]PF₆ y 3 equivalentes tanto de DMM como de BSA (Tabla 4.1, exp. 3). Como se puede observar, la enantioselectividad de la reacción estequiométrica es casi igual a la de la versión catalítica (Tabla 4.1, exp. 1) lo que demuestra que la especie responsable de la enantioselectividad en ambos casos es la misma sin importar los isómeros presentes debidos a equilibrios dinámicos del tipo η^3 - η^1 - η^3 (*vide infra*). Los anteriores resultados motivaron a realizar un estudio estructural para identificar las especies responsables de este comportamiento catalítico observado en ambos sistemas.

4.2.2. Síntesis y Caracterización de Especies Catalíticas

Los complejos alílicos [Pd(η^3 -Ph₂C₃H₃)(**L1**)]PF₆ (**C1**) y [Pd(η^3 -Ph₂C₃H₃)(**L2**)]PF₆ (**C2**) fueron sintetizados a partir del correspondiente ligante, dímero [Pd(η^3 -Ph₂C₃H₃)Cl]₂ y NH₄PF₆ y aislados como sólidos cristalinos amarillos (Esquema 4.3).⁸ En el caso del complejo **C2**, fue posible determinar su estructura en estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal.

Para determinar la estructura en disolución de estos complejos alílicos y poder correlacionarla con su comportamiento catalítico, se realizaron experimentos de RMN-1D y -2D multinucleares.⁹ En la figura 4.3 se muestran los espectros de RMN ³¹P de ambos complejos. En el caso del complejo **C1** se observa la presencia de dos cuartetos AB que pueden ser asignados a la presencia de dos isómeros alílicos (Figura 4.3a). Las frecuencias de resonancia de los núcleos de especie mayoritaria son 26.04 ppm (AB, ²J_{P-P} = 73.32 Hz) y 22.77 ppm (AB, ²J_{P-P} = 73.32 Hz), mientras que la especie minoritaria presenta una señal



Esquema 4.3: Síntesis de complejos alílicos de Pd^{II} con ligantes difosfina quirales.

a 22.82 ppm (AB, $^2J_{\text{P-P}} = 72.23$ Hz) y 19.34 ppm (AB, $^2J_{\text{P-P}} = 72.11$ Hz). Por otro lado, en el espectro del complejo **C2** se observa solamente un cuarteto AB con desplazamientos químicos a 11.84 ppm (AB, $^2J_{\text{P-P}} = 59.85$ Hz) y 9.78 ppm ($^2J_{\text{P-P}} = 59.85$ Hz), lo que sugiere la presencia de un diastereoisómero en disolución (Figura 4.3b).

En el espectro de RMN ^1H del complejo **C1** se observan 4 señales en la zona correspondiente a protones alílicos terminales, dos para cada diastereoisómero que de acuerdo a las integrales, la proporción entre ellos es de 83:17 (Figura 4.4). Las señales del isómero mayoritario son 4.38 ppm (t, $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-P}} = 11.60$ Hz) y 6.18 ppm (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 13.70$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 9.40$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 3.60$ Hz), mientras que las del isómero minoritario están en 5.25 ppm (t, $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-P}} = 13.00$ Hz) y 5.45 ppm (t, $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-P}} = 8.00$ Hz). Con base en los valores de las constantes de acoplamiento se pudo asignar una geometría *syn-syn* al isómero mayoritario y una geometría *syn-anti* al isómero minoritario.¹⁰

La asignación de casi todas las señales de ^1H y ^{13}C del isómero mayoritario del complejo **C1** fue posible mediante experimentos de RMN-2D. La geometría M del isómero mayoritario fue determinada por las correlaciones NOE que se muestran en la figura 4.5.

El espectro de RMN ^1H del complejo alílico **C2** confirma la presencia de un solo isómero en disolución ya que se observan las señales correspondientes a dos protones alílicos terminales y a un protón alílico central. Con base en el valor de las constantes de acoplamiento se concluyó que la geometría del isómero es del tipo *syn-syn*. La asignación de casi todas las señales de ^1H y ^{13}C fue posible mediante experimentos de RMN-2D. La geometría M del complejo fue asignada a partir de los contactos NOE de la figura 4.6.

En la tabla 4.2 se muestran los desplazamientos químicos de los carbonos alílicos terminales C₁ y C₃ de los complejos **C1** y **C2**. Cabe resaltar que en el caso del complejo *syn-syn-C1* la diferencia entre estos dos carbonos alílicos es mayor (102.6 y 85.6 ppm) que en el caso del complejo **C2** (94.7 y 93.4 ppm), lo que significa que estos carbonos alílicos terminales en el complejo *syn-syn-C1* están muy diferenciados electrónicamente. Esto está de acuerdo con el hecho de que en la reacción de AAA de **1** usando **L1** como inductor quiral el ataque nucleofílico a uno de estos carbonos alílicos sea selectivo y

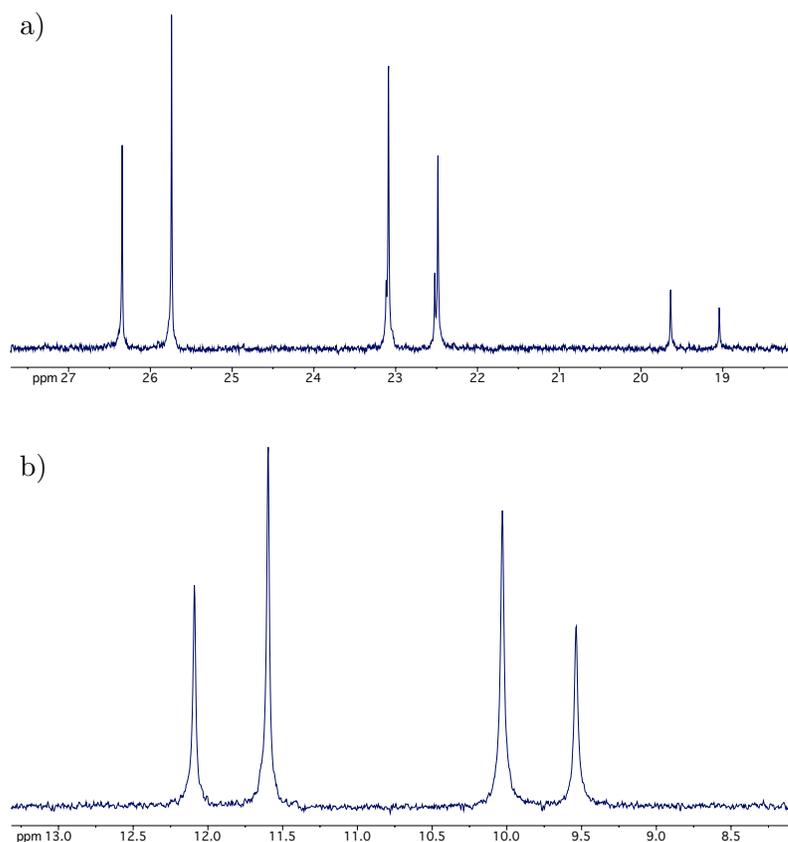


Figura 4.3: Espectros de RMN ^{31}P de complejos alílicos. a) Complejo **C1**. b) Complejo **C2**.

se obtengan enantioselectividades mayores al 99% hacia el enantiómero *R* del producto. Además, al estar a campo más bajo respecto al carbono C_3 , el carbono alílico C_1 es más electrofílico y por lo tanto, debe ser el centro del ataque nucleofílico lo que coincide con la configuración absoluta observada en el producto **2**. En el caso de la alquilación alílica con el sistema catalítico Pd/**L2**, las bajas enantioselectividades se relacionan con el hecho de que los carbonos alílicos terminales en el complejo **C2** no estén diferenciados y por ende, el ataque del nucleófilo no es selectivo. A partir del resultado del exceso enantiomérico obtenido en la reacción de AAA estequiométrica (Tabla 4.1, exp. 3) se puede concluir que el isómero *syn-anti* no es catalíticamente activo ya que si lo fuera, el exceso enantiomérico observado en la reacción estequiométrica hubiera sido menor al de la versión catalítica ya que en la especie *syn-anti* los átomos de carbono alílicos terminales tienen configuración estereogénica opuesta al del átomo de carbono alílico atacado en la especie *syn-syn-C1* como se muestra en la figura 4.7 (*vide infra*).

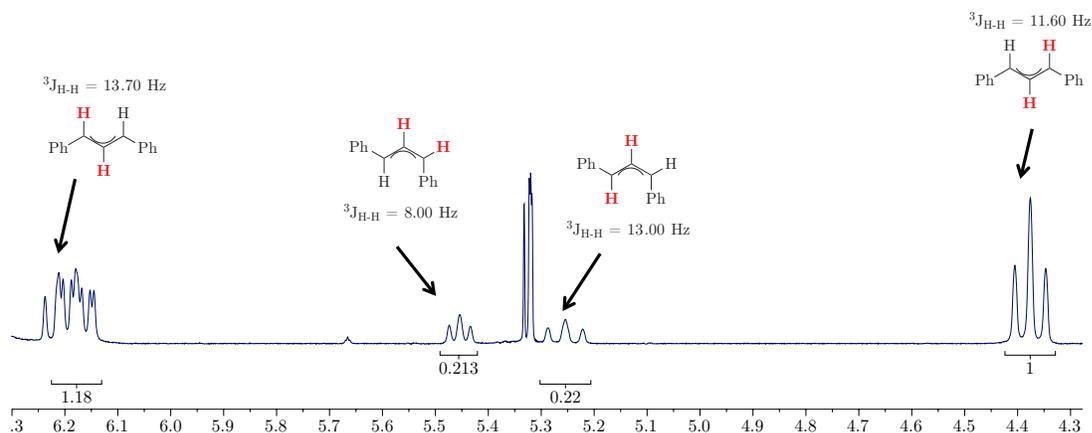


Figura 4.4: Ampliación de la zona alílica del espectro de RMN ^1H del complejo **C1**. Por claridad se omite el fragmento Pd-**L1** y su disposición en los sistemas alílicos mostrados.

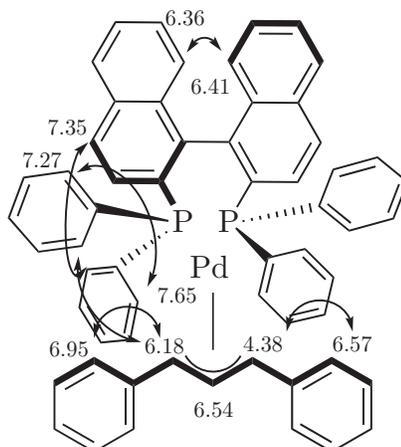


Figura 4.5: Contactos NOE y δ (ppm) de RMN ^1H observados en el isómero M del complejo alílico **C1**.

La diferencia electrónica, evidente en RMN ^1H y ^{13}C , entre los carbonos alílicos terminales de la especie mayoritaria del complejo **C1** no solo tiene efectos en la enantioselectividad del ataque nucleofílico sino también sobre los equilibrios dinámicos que permiten la interconversión entre los diastereoisómeros *syn-syn* y *syn-anti* de este complejo alílico. Como se puede observar en el espectro NOESY-2D de la figura 4.8 existe un efecto NOE de intercambio entre los protones alílicos H_{1a} y H_{1b} y entre H_{3a} y H_{3b} , lo que implica que dichos protones se están interconvirtiendo mediante equilibrios dinámicos del tipo $\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3$.

Sin embargo, los contactos NOE de intercambio observados entre los diastereoisómeros *syn-syn* y *syn-anti* del complejo **C1** y que se resumen en la figura 4.9, no sólo ponen

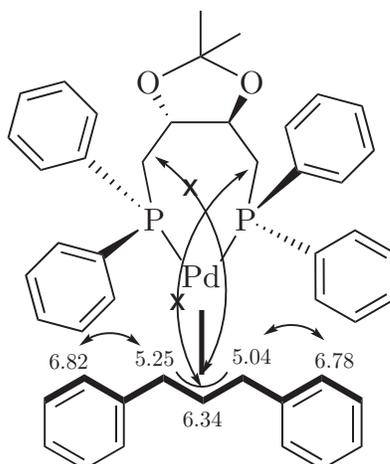


Figura 4.6: Contactos NOE y δ (ppm) de RMN ^1H observados en el isómero M del complejo alílico **C2**.

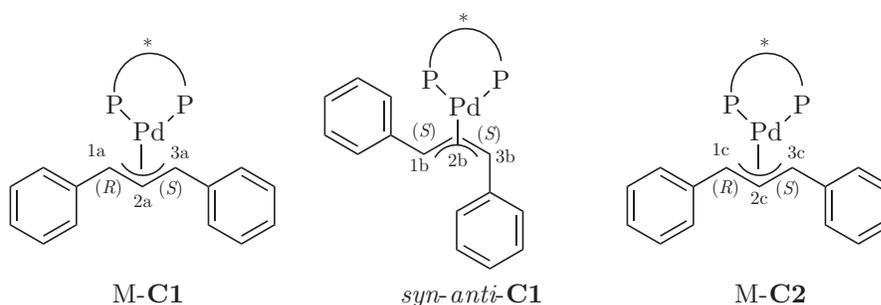


Figura 4.7: Diastereoisómeros observados en los complejos alílicos **C1** y **C2**.

en evidencia el equilibrio existente entre dichas especies sino que también sugieren que el mecanismo de isomerización $\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3$ es selectivo.¹¹ Como se mencionó en la sección 2.2, el mecanismo de isomerización para la obtención de especies alílicas del tipo *syn-anti* comienza con la coordinación η^1 del centro metálico a uno de los dos carbonos alílicos terminales, seguida de una rotación de enlace C-C y termina con la coordinación η^3 del metal para obtener el isómero *syn-anti*. En el caso del complejo **C1**, la coordinación η^1 es selectiva hacia el C_{3a} , formándose un doble enlace entre los carbonos alílicos C_{1a} y C_{2a} para rotar el enlace entre el C_{2a} y C_{3a} generando así la especie *syn-anti* (Esquema 4.4). Como puede notarse, el enlace η^1 que se forma es con el átomo de carbono cuyo desplazamiento está hacia campos más altos, y el doble enlace resultante entre el carbono alílico central y el otro carbono alílico terminal se forma con el átomo de carbono con desplazamiento químico hacia campos más bajos. Esto pone en evidencia el carácter de tipo sp^3 del carbono alílico C_{3a} y de tipo sp^2 del carbono alílico C_{1a} , que coincide tanto con la selectividad del ataque

Tabla 4.2: Datos selectos de RMN ^1H y ^{13}C para los complejos **C1** y **C2**.^a

	H ₁	H ₂	H ₃	C ₁	C ₂	C ₃
<i>syn-syn</i> - C1	6.18	6.55	4.38	102.60	110.19	85.64
<i>syn-anti</i> - C1	5.25	6.45	5.45	90.81	107.74	98.97
<i>syn-syn</i> - C2	5.25	6.34	5.04	94.79	112.31	93.38

^a Desplazamientos químicos (δ) están reportados en ppm.
Experimentos realizados en CD_2Cl_2 .

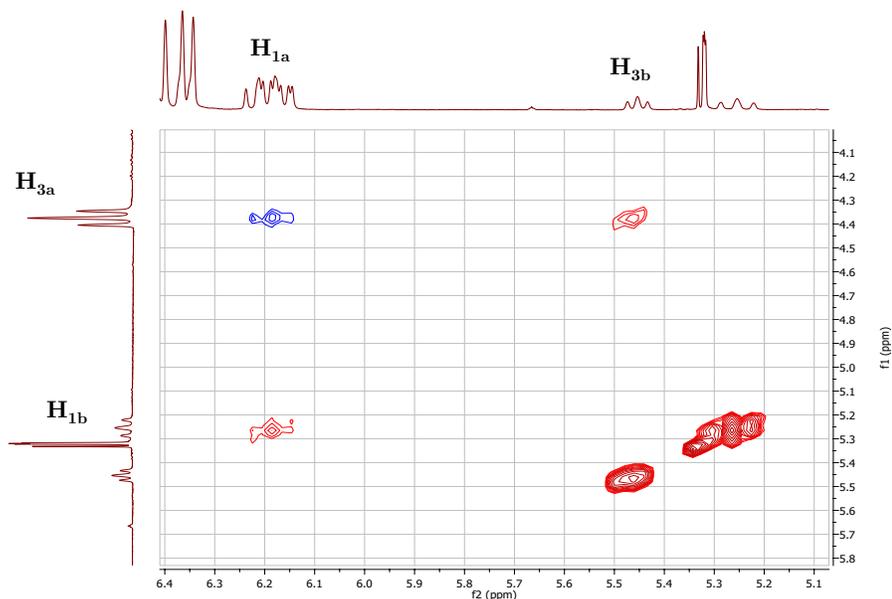


Figura 4.8: Amplificación del espectro NOESY 2-D del complejo alílico **C1** mostrando efectos NOE de intercambio (rojo) y de espacio (azul).

nucleofílico como con el mecanismo de intercambio entre las especies catalíticas *syn-syn* y *syn-anti* del complejo **C1**.

En la figura 4.10 podemos observar la estructura en estado sólido del complejo alílico **C2** obtenida por difracción de rayos X. La esfera de coordinación inmediata del átomo de paladio está formada por los dos átomos de fósforo y los tres átomos de carbono alílicos. Los átomos de fósforo, y los carbonos alílicos C₁ y C₃ se encuentran en un mismo plano, lo que define una geometría cuadrada alrededor del átomo de paladio. El carbono alílico se encuentra a una distancia de 0.43 Å de dicho plano, lo que es congruente con otras estructuras de complejos alílicos de Pd^{II}.¹² Las distancias entre los átomos donadores de P y el centro metálico son muy parecidas (Pd-P₁ = 2.3157(15), Pd-P₂ = 2.3087(15)), y la coordinación del sistema alílico hacia el átomo de paladio es simétrica ya que las distancias Pd-C₁

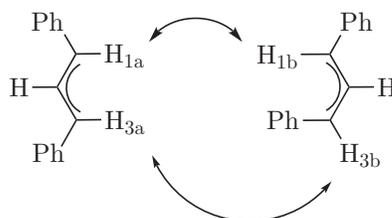
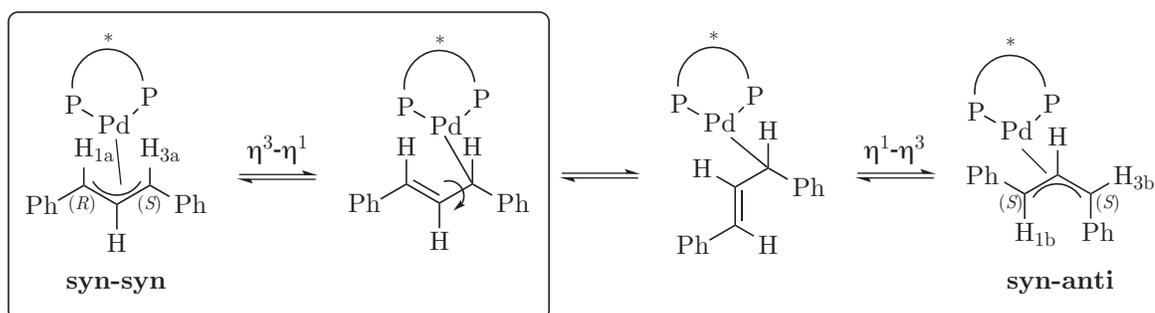


Figura 4.9: Contactos NOE de intercambio observados en el complejo alílico **C1**.



Esquema 4.4: Mecanismo de interconversión selectiva entre los diastereoisómeros del complejo alílico **C1**.

(2.257(6) Å) y Pd-C₃ (2.280(7) Å) son iguales dentro del error experimental de la técnica. Asimismo, las distancias entre los átomos C₁-C₂ (1.408(8) Å) y C₂-C₃ (1.434(12)), indican que ambos átomos de carbono alílicos terminales son de la misma naturaleza electrónica tal como se observó en los experimentos en disolución de RMN ¹³C. El ángulo de mordida del ligante **L2** en el complejo alílico **C2** con valor de 103.41° está dentro del rango que se ha observado en ligantes difosfinas similares.

La estructura en estado sólido del complejo alílico [Pd(η³-1,3-difenilalil)(**L1**)]PF₆ fue determinada por Yamaguchi y colaboradores⁴ en un estudio previo. En dicha estructura se puede observar una geometría cuadrada alrededor del átomo de paladio como en el caso del complejo **C2**. Las distancias entre el centro metálico y los carbonos alílicos terminales tienen valores de 2.29(2) y 2.28(2) Å, respectivamente. Estas distancias sugerirían que las propiedades electrónicas de ambos átomos son iguales, hecho que contrasta con lo observado en el estudio en disolución donde se concluyó, a partir de los desplazamiento químicos en RMN ¹³C, que el carácter electrónico de ambos carbonos era distinto. Esto indica que la estructura encontrada en estado sólido no coincide con la de la especie catalíticamente activa en disolución.

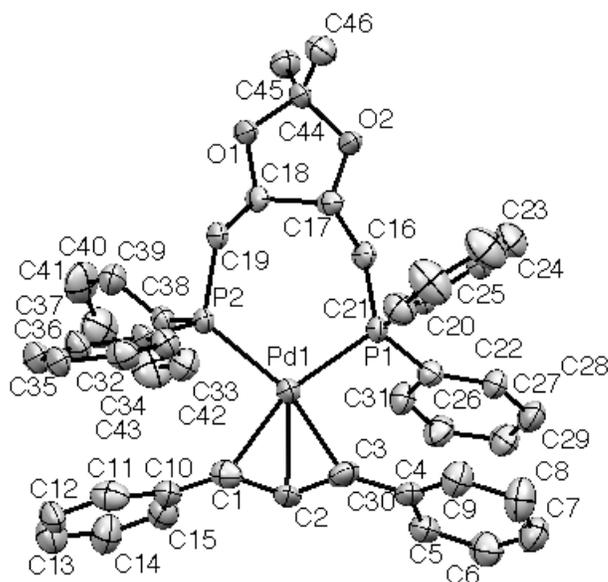


Figura 4.10: Datos geométricos selectos del complejo **C2** en estado sólido (Å, grados): Pd–P1 = 2.316, Pd–P2 = 2.309, Pd–C3 = 2.280, Pd–C1 = 2.257, Pd–C2 = 2.198, C1–C2 = 1.408, C2–C3 = 1.434, C1–C10 = 1.454, C3–C4 = 1.475, P1–Pd–P2 = 103.41, C3–Pd–P1 = 96.6, C1–Pd–P2 = 94.86, C1–C2–C3 = 119.6, C1–Pd–C3 = 65.53.

4.2.3. Estudio Computacional

Se realizaron cálculos de estructura electrónica de los complejo alílicos **C1** y **C2** con geometría *syn-syn* bajo la teoría de funcionales de la densidad (DFT) para obtener un mayor entendimiento de los factores electrónicos involucrados en la estereodiferenciación de los carbonos alílicos terminales en ambos complejos.

Se realizaron cálculos de punto simple utilizando las coordenadas de las estructuras de rayos X⁴ y se graficó el LUMO en cada caso (Figura 4.11). Este orbital frontera es de particular importancia ya que mediante su deslocalización en la molécula es posible determinar los sitios más probables para un ataque nucleofílico.

En la figura 4.9a se puede observar que la deslocalización del LUMO del complejo *syn-syn*-**C1** no es simétrica entre los tres átomos de carbono alílicos, ya que uno de los carbonos alílicos terminales y el carbono alílico central contribuyen a una parte del orbital mientras que el otro carbono alílico terminal contribuye solo a otra parte del LUMO. La forma de la deslocalización del orbital molecular entre los dos átomos de carbono alílicos asemeja la de un doble enlace C–C, lo cual conlleva a proponer que uno de los carbonos alílicos terminales tiene una hibridación más cercana a sp^2 mientras que el otro a una sp^3 tal y como se observó en los desplazamientos químicos de RMN ¹³C y en el mecanismo

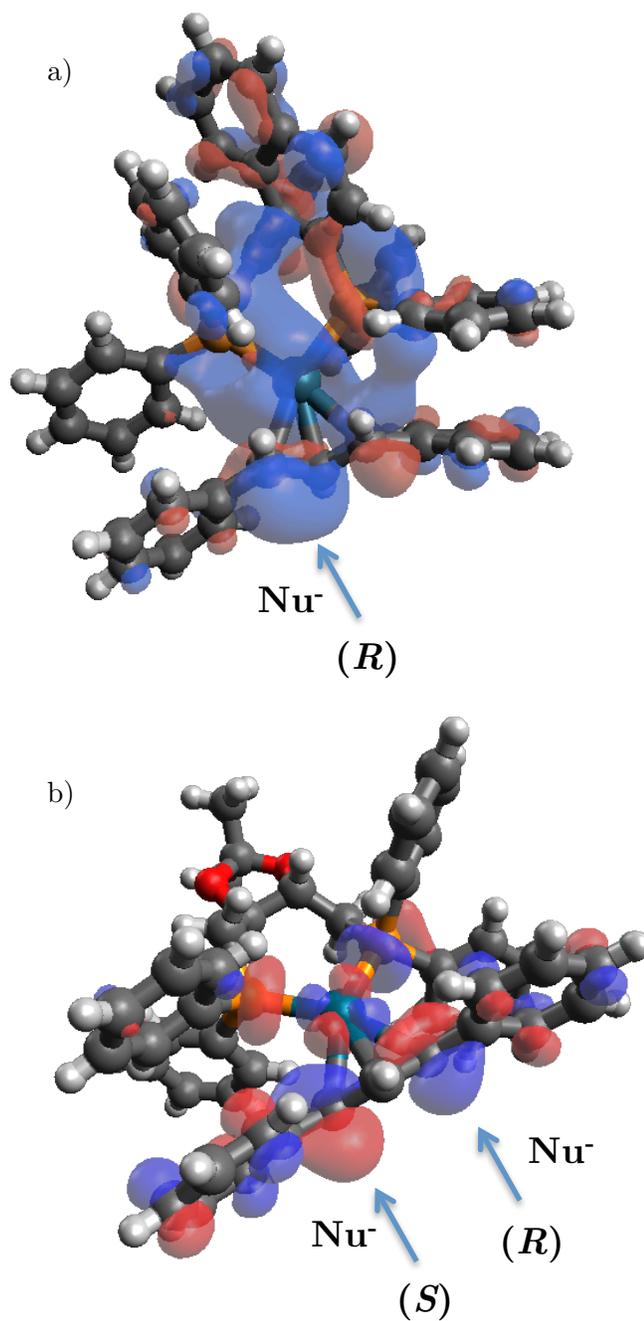


Figura 4.11: Orbital Molecular LUMO de los complejos alílicos. Se indica la configuración absoluta del producto que se obtiene cuando el nucleófilo ataca cada carbono alílico terminal a) Complejo C1. b) Complejo C2.

selectivo de isomerización $\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3$. Considerando que un carbono con hibridación tipo sp^2 es más electrofílico que uno con hibridación sp^3 , el ataque nucleofílico se llevaría a cabo sobre el carbono alílico terminal con mayor hibridación sp^2 , lo cual está de acuerdo con la configuración absoluta del enantiómero mayoritario obtenido cuando el ligante **L1** es usado como inductor quiral en la AAA de **1**.

En la figura 4.9b se muestra el LUMO del complejo alílico **C2**. Se puede observar, que a diferencia del caso del complejo alílico con **L1**, la deslocalización del orbital molecular entre los carbonos alílicos terminales es simétrica ya que los dos contribuyen de igual forma al orbital. Este hecho explica la baja enantioselectividad obtenida cuando el ligante **L2** es usado como catalizador quiral en la reacción de AAA de **1**, ya que el ataque del nucleófilo no es selectivo hacia alguno de los dos átomos de carbono alílicos terminales.

4.3. Conclusiones

La evaluación catalítica de (*S*)-BINAP **L1** en la alquilación alílica del sustrato **1** bajo condiciones básicas de Trost permitió obtener el producto **2** con una enantioselectividad >99%, mejorándose así los resultados catalíticos reportados previamente para este sistema. Lo anterior implica que la disponibilidad del nucleófilo para que lleve a cabo el ataque al ligante alílico es fundamental en la enantioselectividad de la reacción. En el caso de la difosfina (*S,S*)-DIOP **L2**, que es un ligante relacionado estructuralmente con **L1** y con comportamientos catalíticos similares en otras reacciones, se observó que bajo las mismas condiciones de reacción que con **L1** la inducción quiral es muy baja.

Mediante el estudio de los intermediarios catalíticos η^3 -alil y cálculos DFT fue posible entender las diferencias de selectividad entre los ligantes difosfina **L1** y **L2**. Se determinó que el ligante **L1** estabiliza dos complejos alílicos η^3 en disolución en una proporción 83:17, donde el isómero mayoritario presenta una geometría *syn-syn* mientras que el minoritario *syn-anti*. Sin embargo, solo el isómero *syn-syn* es catalíticamente activo y por ende, es el responsable de la selectividad observada del ligante **L1**. Se concluyó que el ataque selectivo del nucleófilo a los carbonos alílicos terminales de la especie *syn-syn*-**C1** se debe a que la estructura de esta especie es intermedia entre las dos estructuras resaltadas en el esquema 4.4. A través de los desplazamientos químicos de RMN ^{13}C y de la deslocalización del LUMO se evidenció un mayor carácter sp^2 por parte de uno de los carbonos alílicos terminales lo que provoca que sea más electrofílico y más susceptible al ataque del nucleófilo. Asimismo, esta diferencia en el carácter electrónico de los carbonos alílicos da origen a un mecanismo selectivo de isomerización $\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3$ que permite el equilibrio entre las especies *syn-syn* y *syn-anti* del complejo **1**. Estas diferencias estereoelectrónicas en los carbonos alílicos terminales no fueron observadas en el complejo **C2** lo que explica la baja enantioselectividad de dicho sistema catalítico.

La combinación del estudio de los intermediarios catalíticos mediante métodos espectroscópicos y modelación molecular permitió establecer los factores electrónicos involucrados en la selectividad del ataque nucleofílico en reacciones de AAA usando ligantes difosfina quirales.

4.4. Sección Experimental

Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno usando técnicas Schlenk. Los disolventes fueron secados con desecantes convencionales y destilados previo a uso. Los espectros de RMN fueron obtenidos en un espectrómetro Varian VNMRs 400 MHz, los desplazamientos químicos son reportados en ppm referenciados con el disolvente (CD_2Cl_2) para ^1H y ^{13}C y, para ^{31}P se usó una referencia externa de H_3PO_4 al 85 %. Las constantes de acoplamiento fueron dadas en Hz. Los análisis de espectrometría de masas FAB^+ para los complejos de paladio se realizaron en un espectrómetro de Masas Thermo-Electron, modelo: DFS (Double Focus Sector) con un analizador másico de doble sector (magnético y eléctrico, geometría inversa), usando como matriz el alcohol *o*-nitrobenzílico. El análisis de difracción de rayos X se hizo en un difractómetro Bruker Apex DUO utilizando la microfente Incoatec ImuS con radiación de cobre. La determinación de la conversión y el exceso enantiomérico de las reacciones de alquilación alílica asimétrica se realizaron por HPLC usando un cromatógrafo Waters 2695 equipado con un detector de arreglo de diodos y una columna quiral Nucleocel Delta S. Se utilizó como eluyente una mezcla 5 % 2-propanol-hexano y las determinaciones se realizaron a 254 nm.¹³

4.4.1. Estudio Computacional

Los cálculos se realizaron en Gaussian09 usando la teoría de funcionales de la densidad (DFT) mediante el funcional de intercambio y correlación meta híbrido GGA M06.¹⁴ La configuración electrónica fue descrita con una base 6-31++G(d,p) para los átomos de C, H, O y P, y para el átomo de Pd se usó un potencial efectivo para los electrones de core casi-relativista tipo Stuttgart/Dresden que remueve 28 electrones de core y deja 18 electrones de valencia.¹⁵

4.4.2. Síntesis de los complejos $[\text{Pd}(\eta^3\text{-alil})(\text{L})]\text{PF}_6$

En 20 mL de CH_2Cl_2 se disolvieron 0.075 g de $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)]_2$ (0.11 mmol) y 0.25 mmol del ligante correspondiente. Enseguida, se adicionaron 0.11 mg de NH_4PF_6 (0.703 mmol). La mezcla se agitó por 48 hrs. Al cabo de este tiempo, el disolvente se evaporó y el residuo se redisolvió con CH_2Cl_2 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido cristalino amarillo.

$[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)(\text{L1})]\text{PF}_6$ (**C1**). Sólido cristalino naranja. (0.126 g, 81 % rendimiento). RMN ^1H (400 MHz): 4.38 (t, $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-P}} = 11.60$ Hz, 1H, mayoritario), 5.25 (t, $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-P}} = 13.00$ Hz, 1H, minoritario), 5.45 (t, $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-P}} = 8.00$ Hz, 1H, minoritario), 6.18 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 13.70$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 9.40$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 3.60$ Hz, 1H, mayoritario), 6.30-7.85 (m, 58H). RMN ^{13}C (100 MHz): 134.4, 129.5, 131.7, 129.1, 131.3, 126.6, 129.0, 128.1, 128.0, 134.8, 131.0, 127.7, 127.6, 134.9, 129.4, 132.3, 126.4, 128.9, 126.7, 127.9, 130.8, 128.3, 128.4, 134.5, 128.9, 130.4, 134.6, 127.1, 110.0, 127.8, 127.1, 102.2, 85.6. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (121 MHz): 19.34 (AB, $^2J_{\text{P-P}} = 72.11$ Hz, minoritario), 22.77 (AB, $^2J_{\text{P-P}} = 73.32$ Hz, minoritario), 22.82 (d, $^2J_{\text{P-P}} = 72.23$ Hz, mayoritario), 26.04 (d, $^2J_{\text{P-P}} = 73.32$ Hz, mayoritario), -143.90 (sept,

$^1J_{P-F} = 708.46$ Hz). FAB⁺ EM: m/z: 921 [M]⁺. HR-FAB⁺ EM: m/z: 921.1984 (Calcd. 921.2026 for C₅₉H₄₅P₂Pd⁺), error (ppm) = -4.18.

[Pd(η^3 -Ph₂C₃H₃)(L2)]PF₆ (C2). Sólido cristalino amarillo. (0.226 g, 91 % rendimiento). RMN ¹H (400 MHz): 1.01 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.74 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.04 (t, $^3J_{H-H} = ^3J_{H-P} = 12.20$ Hz, 1H), 5.25 (t, $^3J_{H-H} = ^3J_{H-P} = 12.10$ Hz, 1H), 6.35 (t, $^3J_{H-H} = ^3J_{H-P} = 12.20$ Hz, 1H), 6.78-7.48 (m, 31H). RMN ¹³C (100 MHz): 26.5, 26.8, 32.8, 33.1, 76.8, 77.9, 93.4, 94.8, 112.3, 131.7, 131.9. RMN ³¹P{¹H} (121 MHz): 19.78 (AB, $^2J_{P-P} = 59.85$ Hz), 11.84 (AB, $^2J_{P-P} = 59.85$ Hz), -144.70 (sept, $^1J_{P-F} = 707.46$ Hz). FAB⁺ MS: m/z: 797 [M]⁺. HR-FAB⁺ MS: m/z: 797.1929 (Calcd. 797.1924 for C₄₆H₄₅O₂P₂Pd⁺), error (ppm) = 0.49.

4.4.3. Reacciones de alquilación alílica asimétrica

En matraz Schlenk se colocaron 3.6 mg (0.01 mmol) de [PdCl(η^3 -C₃H₅)]₂, 0.025 mmol del ligante fosfina y 1 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se adicionaron 252 mg de sustrato (1 mmol), 396 mg de dimetilmalonato (3 mmol), 610 mg de BSA (3 mmol), 5 mg de KOAc (0.08 mol) y 3 mL de CH₂Cl₂. Al terminar la reacción, se adicionaron 10 mL de Et₂O y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo obtenido se inyectó en el HPLC para determinar conversión y exceso enantiomérico.

4.4.4. Reacción de alquilación alílica asimétrica estequiométrica con L1

En matraz Schlenk se colocaron 70 mg (0.07 mmol) del complejo alílico C1 y 0.5 mL de CH₂Cl₂. Después, se adicionaron 19.7 mg (0.20 mmol) de dimetilmalonato, 40.7 mg (0.20 mmol) de BSA, 5 mg (0.08 mmol) de KOAc y 1 mL de CH₂Cl₂. Al terminar la reacción se adicionaron 5 mL de Et₂O y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo obtenido se inyectó en el HPLC para determinar exceso enantiomérico.

Bibliografía

- [1] I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley, Hoboken, 3rd ed., **2010**.
- [2] a) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297; b) B. M. Trost, M. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943; c) B. M. Trost, C. Lee en *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., **2000**, pp. 593–649; d) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [3] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3070.
- [4] a) M. Yamaguchi, M. Yabuki, T. Yamaguishi, K. Sakai, T. Tsubomura, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 241–242; b) M. Yamaguchi, T. Shima, T. Yamaguishi, M. Hida, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 663–666.
- [5] I. Guerrero Rios, A. Rosas-Hernández, E. Martin, *Molecules* **2011**, *16*, 970–1010.
- [6] B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143–1145.
- [7] C. S. Marques, A. J. Burke, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1804–1808.
- [8] F. Fernández, M. Gómez, S. Jansat, G. Muller, E. Martin, L. Flores-Santos, P. X. García, A. Acosta, A. Aghmiz, M. Giménez-Pedrós, A. M. Masdeu-Bultó, M. Diéguez, C. Claver, M. A. Maestro, *Organometallics* **2005**, *24*, 3946–3956.
- [9] P. S. Pregosin, G. Trabesinger, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 727–734.
- [10] P. S. Pregosin, R. Salzmann, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *155*, 35–68.
- [11] C. Breutel, P. S. Pregosin, R. Salzmann, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4067–4068.
- [12] a) J. Wassenaar, S. van Zutphen, G. Mora, P. Le Floch, M. A. Siegler, A. L. Speck, J. N. H. Reek, *Organometallics* **2009**, *28*, 2724–2734; b) S. K. Mandal, G. A. N. Gowda, S. S. Krishnamurthy, M. Nethaji, *Dalton Trans.* **2003**, 1016–1027; c) P. S. Pregosin,

- H. Ruegger, R. Salzmann, A. Albinati, F. Lianza, R. W. Kunz, *Organometallics* **1994**, *13*, 83–90.
- [13] A. Rosas-Hernández, E. Vargas-Malvaez, E. Martin, L. Crespi, J. C. Bayon, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *328*, 68–75.
- [14] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
- [15] M. Kaupp, P. v. R. Schleyer, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 1360–1366.

Capítulo 5

Estudio de los Efectos Estéricos de Ligantes Difosfito Quirales en la Resolución Cinética y Enantioselectividad de la Reacción de AAA

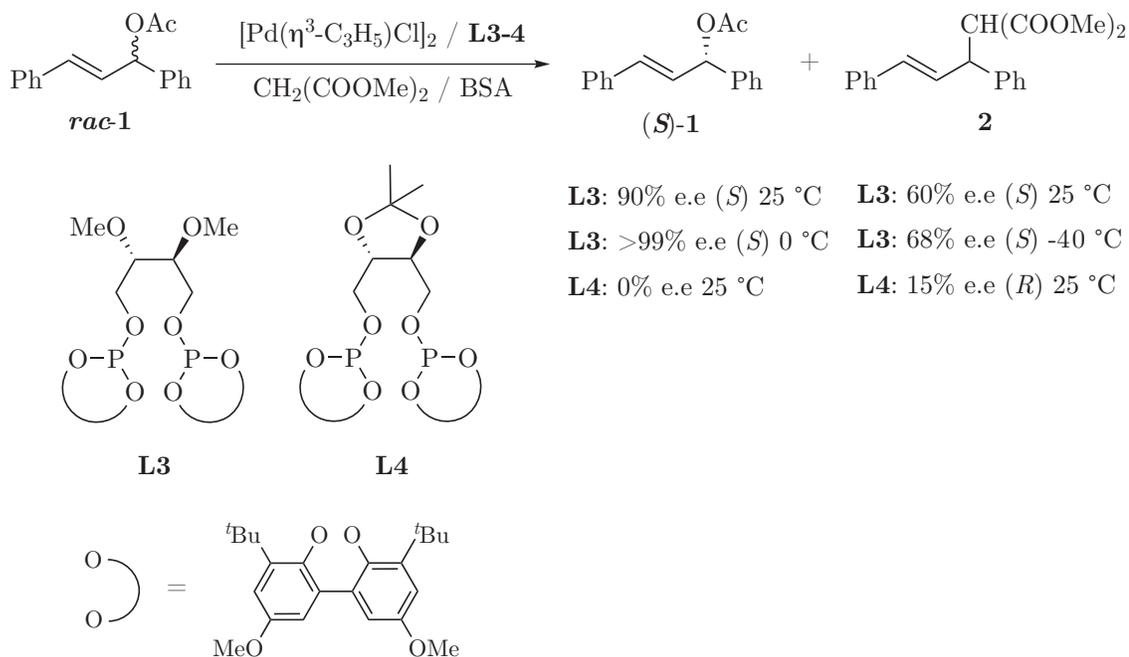
5.1. Introducción

El uso de catalizadores organometálicos en la obtención de productos enantioméricamente puros es una estrategia importante en la química sintética moderna.¹ Particularmente las reacciones de acoplamiento C-C enantioselectivas, como es el caso de la reacción de alquilación alílica asimétrica, son de alto valor sintético ya que la formación de este tipo de enlaces por métodos convencionales es complicado.²

El éxito de la reacción de AAA recae en el tipo de ligante utilizado como inductor quiral.³ Desde el primer ejemplo enantioselectivo de esta reacción catalítica,⁴ muchos ligantes han sido evaluados, entre los cuales, los ligantes difosfito destacan por sus actividades y enantioselectividades.⁵ Los ligantes difosfito son adecuados para ser usados en procesos catalíticos ya que se sintetizan fácilmente a partir de dioles quirales, lo que permite preparar familias de ligantes quirales y evaluarlas catalíticamente para encontrar la combinación estructural adecuada para una reacción en particular.⁶ La mayoría de los ligantes difosfito que han sido evaluados en la reacción de alquilación alílica asimétrica tiene como grupo puente dioles derivados de carbohidratos, ya que éstos son excelentes fuentes de quiralidad.⁷

Otra característica catalítica de los ligantes difosfito quirales en reacciones de AAA, es que la mayoría de ellos llevan a cabo resolución cinética del sustrato alílico. A través de este proceso, es posible recuperar uno de los enantiómeros del sustrato en la mezcla de reacción con altos excesos enantioméricos.⁸

En un trabajo previo, llevado a cabo por nuestro grupo de investigación,⁹ se realizó la evaluación catalítica de distintos ligantes difosfito quirales en la alquilación alílica del sustrato *rac*-**1** usando dimetilmalonato como nucleófilo (Esquema 5.1). Los ligantes difosfito que fueron evaluados presentaban distintos elementos estereogénicos en su estructura, y con base en los resultados catalíticos se concluyó que la combinación de diferentes elementos estereogénicos en la misma estructura de un ligante, no es adecuada para generar enantioselectividad en la reacción. Otro resultado importante de este estudio se muestra en el esquema 5.1, en donde podemos observar las selectividades obtenidas con los ligantes difosfito **L3** y **L4**.



Esquema 5.1: Resultados de resolución racémica y enantioselectividad obtenidos con los ligantes difosfito **L3** y **L4** en la reacción de AAA catalizada por paladio.

A pesar de que **L3** y **L4** son ligantes relacionados estructuralmente, su comportamiento catalítico es muy diferente. En el caso de **L3** se obtuvieron excesos enantioméricos moderados en el producto de alquilación **2** y además, se observó resolución cinética del sustrato **1** que permitió recuperar al enantiómero *S* con un exceso enantiomérico >99%. Por otra parte, el ligante **L4** indujo menores enantioselectividades y no se observó resolución cinética del sustrato.

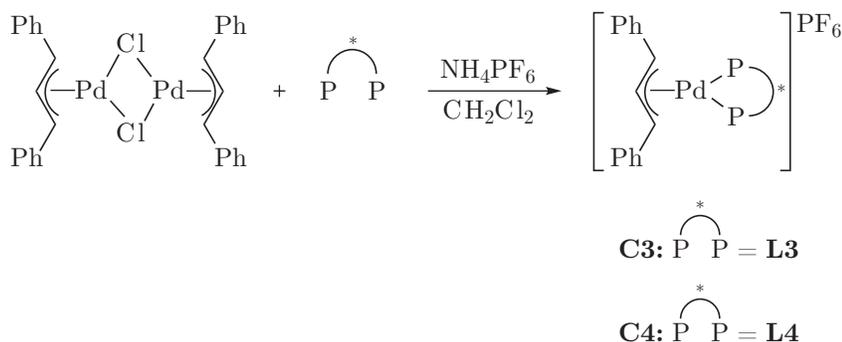
Con base en los resultados de estas evaluaciones catalíticas, en este trabajo se propuso

explicar las diferencias de selectividad entre estos dos sistemas catalíticos a través de un estudio teórico y experimental de los intermediarios catalíticos de la reacción.

5.2. Resultados y discusión

5.2.1. Síntesis y caracterización de especies catalíticas de Pd^{II}

Para correlacionar la estructura de los ligantes difosfito quirales **L3** y **L4** con la enantioselectividad observada cuando fueron evaluados en la reacción de alquilación alílica asimétrica del sustrato **1**, se determinó la estructura en disolución de los correspondientes intermediarios catalíticos de Pd^{II}. Para esto, los complejos alílicos- η^3 del esquema 5.2 fueron sintetizados en buenos rendimientos de acuerdo a procedimientos reportados en la literatura.¹⁰ El correspondiente ligante difosfito se hizo reaccionar con el dímero $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)\text{Cl}]_2$ y con la adición de NH_4PF_6 se obtuvo el complejo alílico. Las estructuras en disolución y el comportamiento dinámico de estos complejos fueron determinados con experimentos de RMN-1D y -2D multinuclear.



Esquema 5.2: Síntesis de complejos alílicos con ligantes difosfito quirales **L3** y **L4**.

Los espectros de RMN ³¹P de los complejos **C3** y **C4** se muestran en la figura 5.1. En el caso de **C3** podemos observar un singulete ancho a 122.2 ppm el cual sugiere la presencia de equilibrios dinámicos. En el caso de **C4** se observan dos dobletes a 121.8 y 120.7 ppm.

Para comprobar que la señal que se observa en el espectro de RMN ³¹P del complejo alílico **C3** es el promedio entre varios isómeros debido a equilibrios dinámicos, se realizaron experimentos de RMN ³¹P a distintas temperaturas para que de esta manera, la velocidad de interconversión entre los isómeros sea más lenta y se pueda distinguir cada uno. En la figura 5.2 se muestran los espectros que fueron obtenidos en el intervalo de temperaturas de -65 °C a 25 °C. En el espectro obtenido a -65 °C se observa un cuarteto AB con δ para cada núcleo de 121.3 y 120.8 ppm, y una constante de acoplamiento $^2J_{\text{P-P}} = 203.3$ Hz. Además, a 126.9 ppm se aprecian las señales centrales correspondientes a otro cuarteto AB con sus señales laterales en el nivel del ruido. Los dos cuartetos AB observados en el espectro de RMN ³¹P a -65 °C corroboran la presencia de dos isómeros alílicos en disolución, y mediante

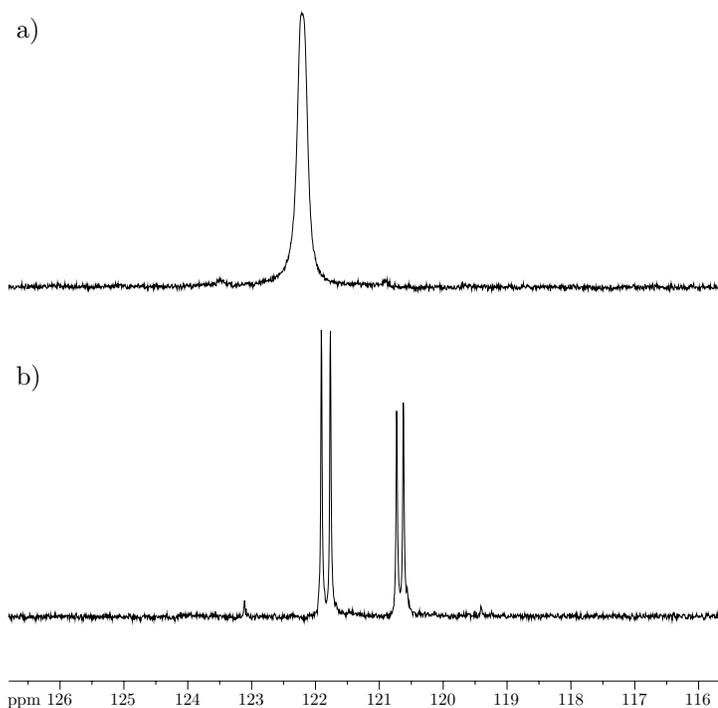


Figura 5.1: Espectros de RMN ^{31}P de los complejos alílicos con ligantes difosfito quirales obtenidos a 25 °C. a) Complejo $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)(\mathbf{L3})]\text{PF}_6$ (**C3**). b) Complejo $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)(\mathbf{L4})]\text{PF}_6$ (**C4**).

la integración de las señales centrales de cada cuarteto AB se determinó que existen en una relación aproximada de 96:4. Conforme se fue aumentando la temperatura, el cuarteto AB correspondiente al isómero mayoritario fue perdiendo resolución ya que el ancho de la señal aumentó, y a partir de -15 °C la señal comenzó a volverse menos ancha hasta la que se observó a 25 °C. Este comportamiento es típico para procesos que involucran equilibrios dinámicos.¹¹

Con base en las observaciones de los espectros de RMN ^{31}P del complejo alílico **C3**, el análisis del espectro de ^{31}P del complejo **C4** (Figura 5.1b) resulta más sencillo. En este caso se distinguen dos cuartetos AB que corresponden a dos isómeros en disolución en una proporción 56:44 determinada a partir de las integrales de las señales centrales de cada cuarteto. Las frecuencias de resonancia para cada núcleo en el caso del isómero mayoritario son 122.5 y 121.2 ppm con una $^2J_{\text{P-P}} = 195.2$ Hz, y para el minoritario de 121.3 y 120.0 ppm con una $^2J_{\text{P-P}} = 197.6$ Hz.

Para completar la caracterización espectroscópica de ambos complejos alílicos y corroborar lo observado en ^{31}P se realizaron experimentos de RMN-1D ^1H y ^{13}C , y de RMN-2D COSY, HSQC, HMBC y NOESY. A partir de estos últimos experimentos se pudo realizar la asignación completa de las señales en los espectros de ^1H .

En el caso del espectro de RMN ^1H del complejo **C3**, las señales que se observan

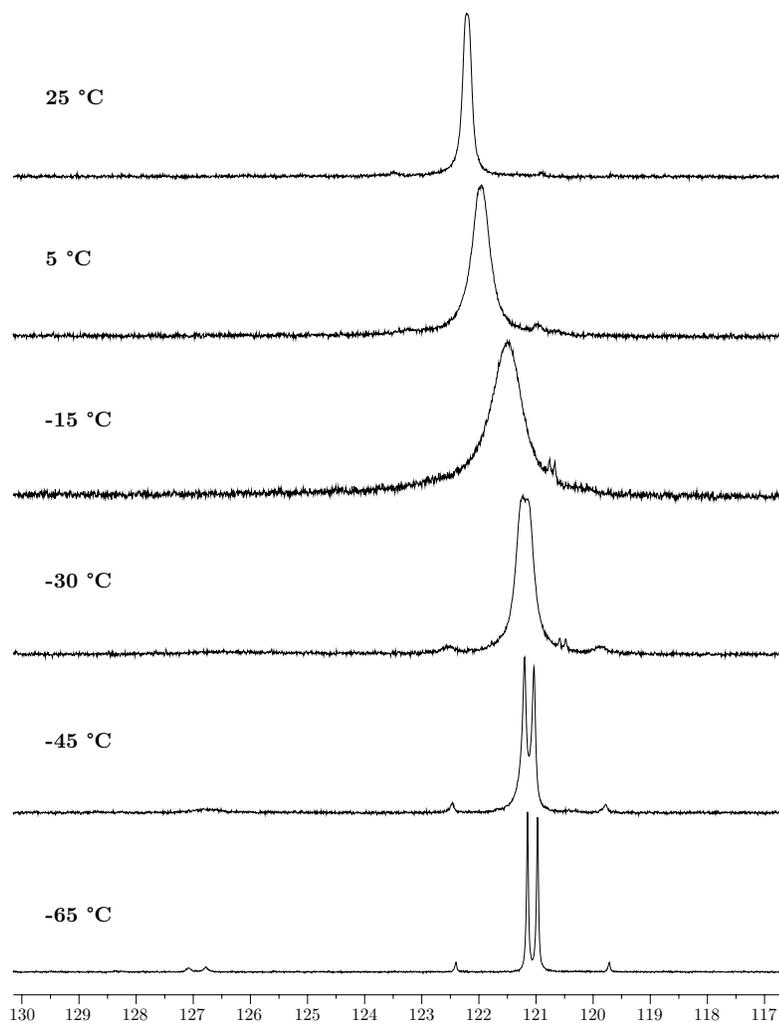


Figura 5.2: Espectros de RMN ^{31}P obtenidos a distintas temperaturas.

corresponden a las de un solo isómero alílico en disolución. Se tienen cuatro singuletes a 1.72, 1.64, 1.59 y 1.28 ppm que integran cada uno para 9 protones y que se asignaron a los grupos terc-butilo de los anillos aromáticos. Asimismo, en la zona de 5.00 a 5.15 ppm se observan dos señales doble de doble, uno a 5.04 ppm ($^3J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 12.8$ Hz, 1H) y a 5.09 ($^3J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 12.4$ Hz, 1H), que corresponden a los dos protones alílicos terminales, y en 6.58 ppm se identificó la señal del protón alílico central (t, $^3J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, 1H). Con base en el espectro de RMN-2D NOESY fue posible asignar una configuración *syn-syn* del ligante alílico en una disposición M respecto al ligante quirál (Figura 5.3). La disposición *syn-syn* fue confirmada por el acoplamiento NOE entre los protones alílicos terminales en 5.04 y 5.09 ppm, además, el valor de las constantes de acoplamiento entre estos protones y el protón alílico central corresponde a una disposición *anti* entre ellos, la cual se presenta en la configuración *syn-syn* del ligante alílico. También se observó un

contacto NOE entre un grupo terc-butilo (1.59 ppm) y un protón alílico terminal (5.09 ppm), y entre otro grupo terc-butilo (1.72 ppm) y el protón *orto* del anillo aromático del sistema alílico (7.24 ppm). Esto indica la presencia de una interacción estérica entre dos grupos terc-butilo del ligante y el sistema alílico. No se observaron contactos NOE entre el protón alílico central y los protones CH₂ de la estructura derivada del ácido tartárico en el ligante difosfito, a pesar que la distancia entre estos dos grupos es menos de 5 Å, lo que conduce a proponer la conformación tipo M tomando como punto de referencia el carbono cuaternario del anillo isopropilideno (Figura 5.3).

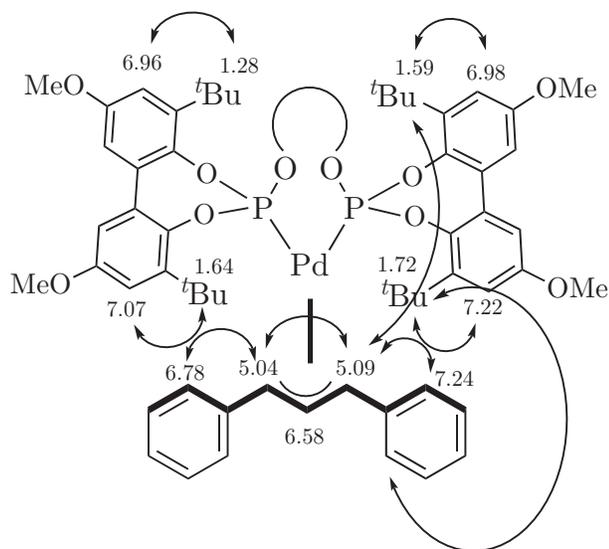


Figura 5.3: Contactos NOE observados en el complejo alílico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)(\text{L3})]\text{PF}_6$ (**C3**).

En el caso del espectro de RMN ¹H del complejo **C4**, las señales que se observan corresponden a las de dos isómeros alílicos en disolución ya que en la zona correspondiente a los grupos terc-butilo y los protones alílicos terminales se observan dos juegos de señales para cada grupo de la molécula. De la integración de las señales de los protones alílicos terminales se calculó una relación entre los isómeros de 55:45, que está de acuerdo con la relación observada en el espectro de ³¹P. Sin embargo la asignación de geometría M o W a cada isómero en disolución no pudo realizarse debido al traslape de las señales en el espectro RMN-2D NOESY.

5.2.2. Determinación del efecto estérico en fragmentos metálicos Pd-L

Para correlacionar las evidencias estructurales en disolución, obtenidas mediante métodos espectroscópicos, de los complejos alílicos de Pd^{II} con su comportamiento catalítico en reacciones de alquilación alílica asimétrica, se realizaron estudios teóricos de los fragmentos Pd-L que se muestran en la figura 5.4. Como se explicó en la sección 2.2 y 2.3, la cuantificación del efecto estérico en catalizadores organometálicos es importante para entender los

factores involucrados en los mecanismos de selectividad.¹² Debido a que se quiere explicar el fenómeno de resolución cinética que se observa cuando el ligante difosfito **L3** es utilizado en la AAA del sustrato **1**, se diseñó un modelo teórico para calcular el efecto estérico en fragmentos metálicos Pd-L y relacionarlo con la coordinación selectiva de los enantiómeros del sustrato alílico hacia dicho fragmento.¹³

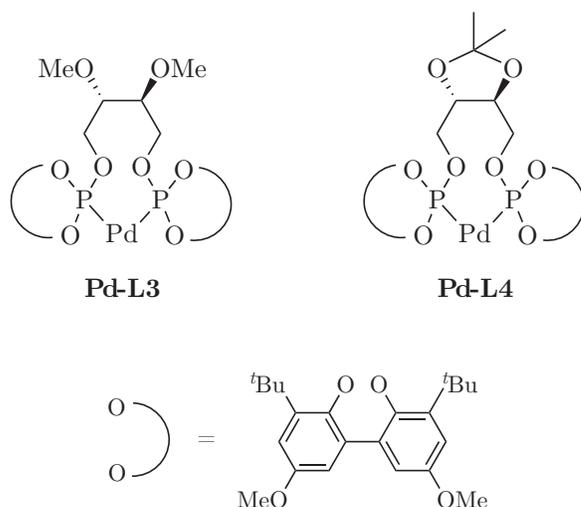


Figura 5.4: Fragmentos metálicos Pd-L usados en la determinación del efecto estérico.

La zona donde el sustrato interactúa con el catalizador se conoce como *cavidad quiral*. En el caso de la reacción de alquilación alílica, el primer paso del ciclo catalítico es la coordinación de uno de los dos enantiómeros del sustrato al fragmento metálico Pd⁰-L, y los efectos estéricos presentes en el bolsillo quiral de dicho fragmento pueden favorecer la coordinación de uno de ellos. Para cuantificar y caracterizar los efectos estéricos presentes en los fragmentos metálicos se diseñó un método para calcular el volumen de los sustituyentes del ligante que ocupan en la cavidad quiral a través de la densidad electrónica.

En la figura 5.5 se muestra una representación CPK del fragmento Pd-**L3** y el plano perpendicular al formado por los átomos de paladio y fósforo. Se puede notar que delante del plano sobresalen ciertas partes del ligante, las cuales, al estar ocupando espacio en el bolsillo quiral, estarían interactuando directamente con el sustrato alílico durante su coordinación. Es por ello que es importante conocer el volumen que están ocupando estas partes del ligante para relacionarlo con la resolución cinética que se observa.

El primer paso del modelo teórico para cuantificar el efecto estérico consiste en colocar al fragmento Pd⁰-L en una caja cúbica, después se determina el plano (plano de coordinación) centrado en el átomo de paladio y que es perpendicular al formado por los dos átomos de fósforo y el de paladio. Enseguida se obtiene una isosuperficie de densidad electrónica con valor de 0.02 u.a. del fragmento y, mediante un algoritmo estocástico, se calcula la integral de volumen que ocupa la isosuperficie de densidad electrónica que se encuentra por delante del plano. Esto se logra mediante la generación de las coordenadas x, y, z de

un punto aleatorio dentro de los límites de la caja, después se pregunta si la densidad electrónica en dicho punto es mayor o menor a 0.02 u.a., si es mayor, ese punto está dentro de la isosuperficie generada por la forma de los sustituyentes y si es menor, ese punto se encuentra en una zona libre que no está ocupada. La relación entre los puntos aleatorios totales y los puntos que estuvieron dentro de la isosuperficie de densidad electrónica, será el valor de la integral de volumen que ocupan los sustituyentes en la cavidad quiral del fragmento metálico. Para obtener una descripción más detallada de estos efectos estéricos, la determinación de la integral de volumen se realiza por cuadrantes. Finalmente, los porcentajes de ocupación de cada cuadrante se calculan ponderando los valores de la integral de volumen con la distancia que existe entre cada punto de la isosuperficie y el plano de coordinación, de tal manera que las partes de la isosuperficie que sobresalgan más del plano, tendrán mayor peso en la cuantificación del volumen en cada cuadrante. Para realizar todo el procedimiento descrito anteriormente, se desarrolló un programa de computación escrito con el lenguaje *R*.¹⁴

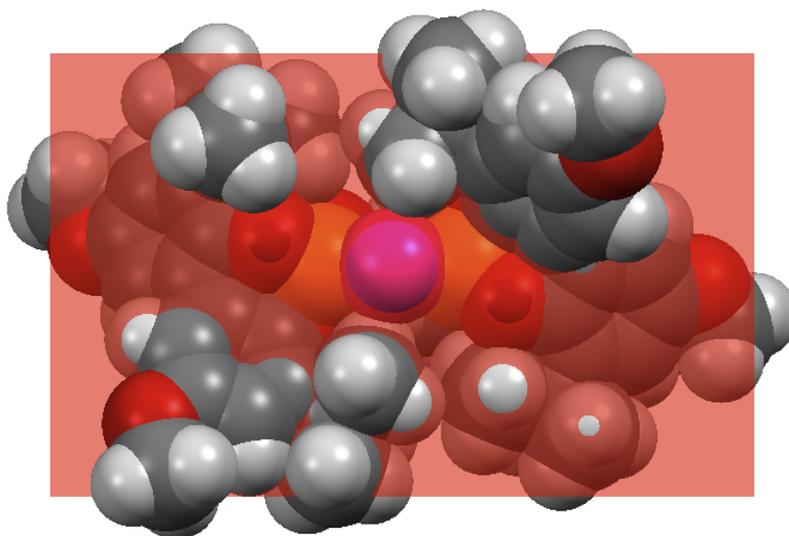


Figura 5.5: Representación CPK del fragmento $\text{Pd}^0\text{-L3}$. Se muestra el plano perpendicular al formado por los átomos de Pd y P (plano de coordinación).

Las geometrías de los fragmentos $\text{Pd}^0\text{-L}$ utilizada para la determinación de su efecto estérico se obtuvo mediante optimizaciones con métodos computacionales. Debido al gran tamaño de estas moléculas, se decidió realizar las optimizaciones con métodos híbridos QM/MM bajo el esquema de ONIOM.¹⁵ En la figura 5.6 se muestra la partición usada durante las optimizaciones de geometría. Se puede observar que en la capa QM, que fue modelada usando la teoría de funcionales de la densidad (DFT) con el funcional de intercambio y correlación M06, se incluyeron los átomos de paladio, fósforo, los grupos biarilo y el grupo puente, mientras que en la capa MM, modelada con el campo de fuerza UFF, se incluyeron los grupos terc-butilo y los grupos metoxi tanto de los biarilos como del gru-

po puente. Esta partición que se usó corresponde con las contribuciones que se esperan de cada parte del fragmento metálico, ya que los grupos terc-butilo y metoxi contribuyen estéricamente, mientras la parte del paladio y sus átomos vecinos de manera electrónica.

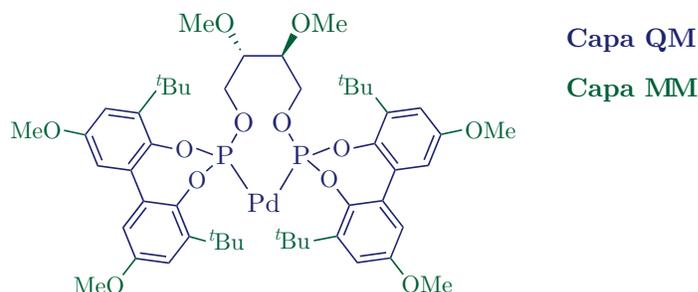


Figura 5.6: Partición QM/MM bajo el esquema ONIOM usada en las optimizaciones de geometría de los fragmentos Pd⁰-L.

En las figuras 5.7 y 5.8 se muestran las geometrías optimizadas de los fragmentos Pd⁰-**L3** y Pd⁰-**L4**, respectivamente. En el primer caso, se obtuvieron distancias Pd-P de 2.268 y 2.264 Å, y un ángulo P-Pd-P de 128.3°. Además, se puede observar que la geometría del ligante ya no conserva la simetría C_2 que tiene en su estado no coordinado.

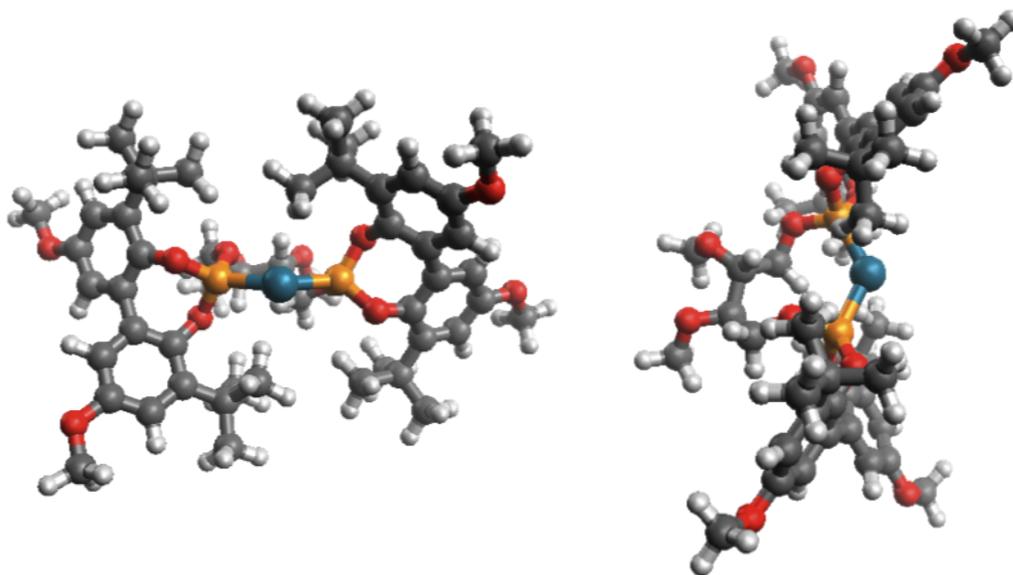


Figura 5.7: Distintas vistas de la estructura optimizada del fragmento metálico Pd⁰-**L3** (DFT:MM, M06:UFF): gris C, anaranjado P, rojo O y azul Pd.

En el caso del fragmento Pd⁰-**L4** se obtuvieron distancias Pd-P de 2.291 y 2.290 Å, y un ángulo P-Pd-P de 149.3°. Además, puede observarse que la geometría del ligante sigue conservando la simetría C_2 que tiene en su estado no coordinado. Estas diferencias

estructurales entre los fragmentos metálicos son una consecuencia de la distinta rigidez de los ligantes difosfito debido a los diferentes sustituyentes en el grupo puente.

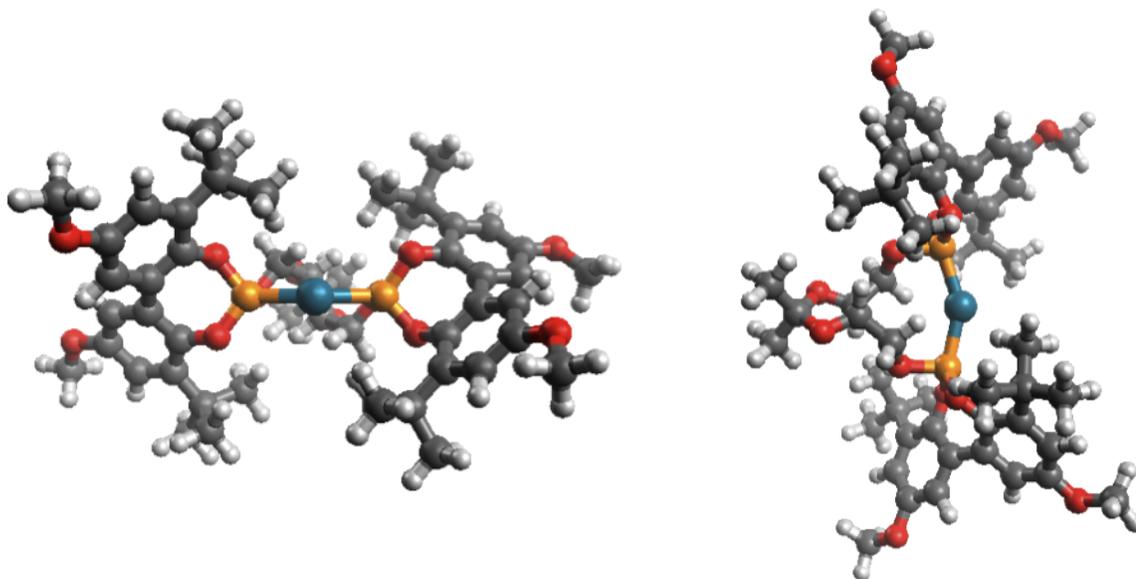


Figura 5.8: Distintas vistas de la estructura optimizada del fragmento metálico Pd⁰-**L3** (DFT:MM, M06:UFF): gris C, anaranjado P, rojo O y azul Pd.

Con las geometrías de las figuras 5.7 y 5.8 se realizó la determinación del correspondiente efecto estérico en cada una de ellas. En las figuras 5.9 y 5.10 se muestran las gráficas correspondientes a la cavidad quiral de los fragmentos Pd⁰-**L3** y Pd⁰-**L4**, respectivamente. Lo que está graficado en las figuras es la isosuperficie de densidad electrónica que sobresale del plano mostrado en la figura 5.5, y además, mediante el código de colores que se observa, se indica la distancia que existe entre dicho plano y cada parte de la isosuperficie. Por ejemplo, en la gráfica de la figura 5.9 se puede observar que en el cuadrante superior derecho existe un grupo del ligantes quiral **L3** que se encuentra aproximadamente a 6.0 Å del plano de coordinación, lo que implica que de todos los sustituyentes del ligante que ocupan volumen en la cavidad quiral, éste es el que presenta mayor impedimento estérico en la coordinación del sustrato alílico hacia el fragmento metálico. Este tipo de gráficas permite caracterizar cualitativamente la cavidad quiral de cada fragmento ya que nos indica qué parte de ligante sobresale más del plano y por ende, presenta mayor efecto estérico. Asimismo, en cada cuadrante de las gráficas está indicado su porcentaje de ocupación por parte de los sustituyentes y determinado a través de la densidad electrónica.

En el caso de la determinación del efecto estérico en el fragmento Pd-**L3** (Figura 5.9), se puede observar que la distribución de los efectos estéricos alrededor del átomo de paladio no es simétrica. Podemos notar que el cuadrante superior derecho presenta un porcentaje de ocupación de 54.5 % y el cuadrante diagonal a éste de 32.2 %. Los porcentajes de ocupación de estos cuadrantes se deben principalmente a los sustituyentes terc-butilo y metoxi de los

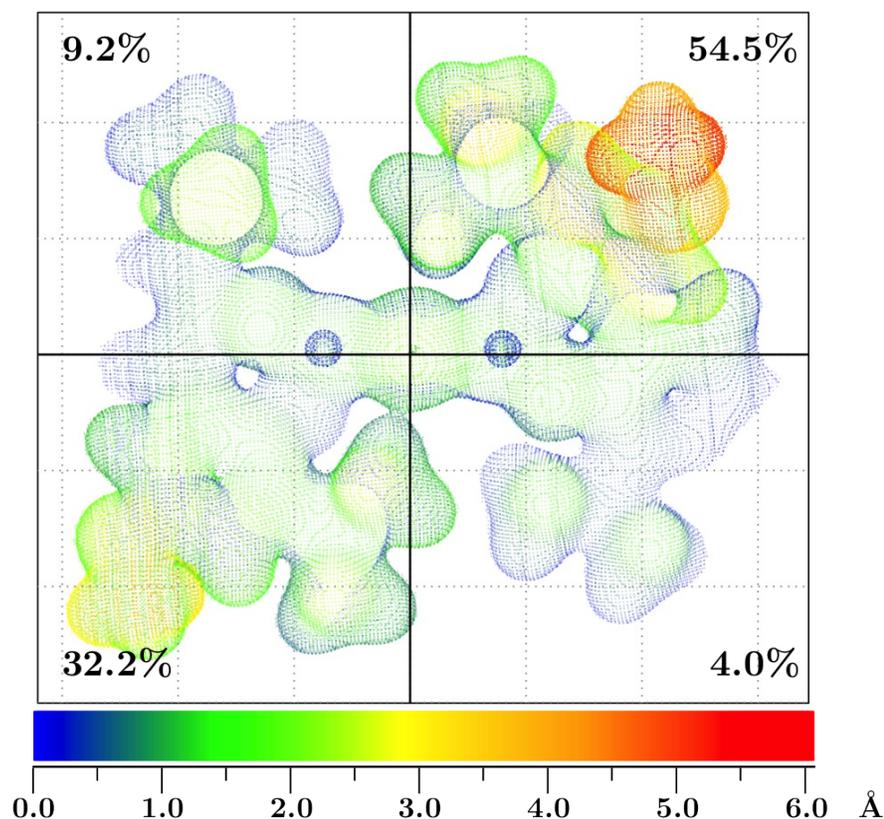


Figura 5.9: Gráfica del bolsillo quiral del fragmento Pd-L3. La distancia entre la isosuperficie de densidad electrónica y el plano de coordinación del fragmento se indica con el código de colores observado. Se indican los porcentajes de ocupación de cada cuadrante.

grupos biarilo terminales. Los otros dos cuadrantes presentan una menor ocupación, 9.2 % y 4.0 %, comparados con los primeros. Como se había mencionado anteriormente, se observa un mayor impedimento estérico en el cuadrante superior derecho ya que existe un grupo del ligante que se encuentra a 6.0 Å del plano de coordinación.

En el caso de la gráfica de la figura 5.10 se puede observar que la distribución de los efectos estéricos alrededor del átomo de paladio es simétrica en el fragmento Pd-L4. El cuadrante superior izquierdo y el diagonal a éste, se encuentran ocupados casi por el mismo volumen (45.5 % y 47.2 %), mientras que los otros dos cuadrantes restantes casi no se encuentran ocupados (3.1 % y 4.2 %). También podemos notar que los dos cuadrantes más ocupados contienen grupos que salen del plano de coordinación por 6 Å.

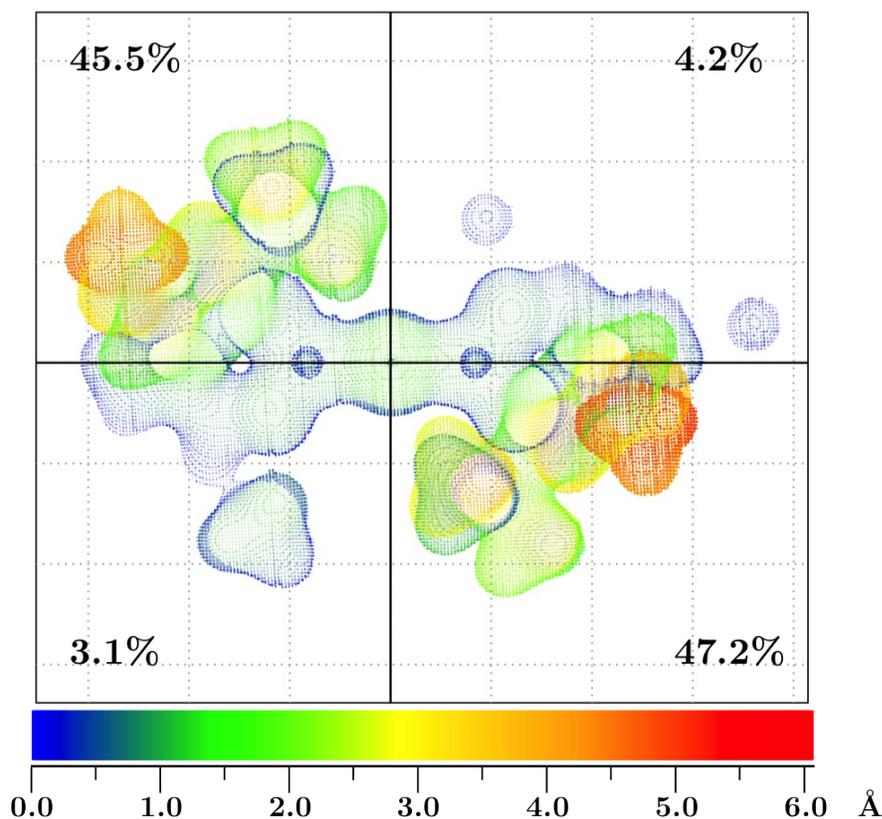


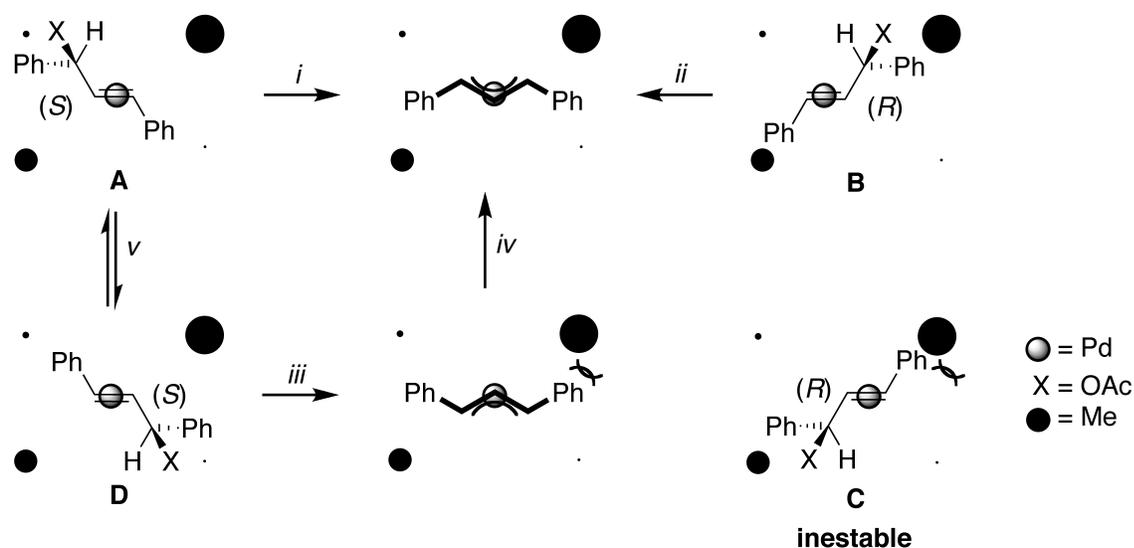
Figura 5.10: Gráfica del bolsillo quiral del fragmento Pd-L4. La distancia entre la isosuperficie de densidad electrónica y el plano de coordinación del fragmento se indica con el código de colores observado. Se indican los porcentajes de ocupación de cada cuadrante.

5.2.3. Mecanismo propuesto para la resolución cinética del catalizador con el ligante difosfito L3.

Con base en los resultados de la caracterización espectroscópica de las especies catalíticas de Pd^{II} y de la cuantificación del efecto estérico en los fragmentos Pd-L a través de métodos teóricos, se propuso un mecanismo de reacción que explica el comportamiento catalítico de los ligantes difosfito **L3** y **L4** en reacciones de AAA.

En el esquema 5.3 se observa el mecanismo de reacción propuesto para explicar la resolución cinética observada en el caso del ligante quiral **L3**. El tamaño de los círculos negros corresponden al impedimento estérico de cada cuadrante como se determinó con el modelo teórico. Como se sabe, el primer paso del ciclo catalítico de la reacción de AAA consiste en la coordinación del sustrato al fragmento Pd⁰-L. Cada enantiómero del sustrato tiene sólo dos maneras de coordinarse al fragmento ya que el grupo saliente debe quedar en la cara opuesta a la que se encuentra el centro metálico. En el caso del enantiómero *S*, la coordinación η^2 es mediante las especies **A** y **D**, y para el enantiómero *R* la coordinación es

únicamente mediante la especie **B** ya que debido al impedimento estérico en el cuadrante superior derecho, la coordinación de la especie **C** está impedida por la interacción repulsiva con el grupo fenilo del sustrato. A través del camino de reacción *ii*, la especie **B** lleva a cabo la adición oxidante y genera la especie alílica M. Por otro lado, las especies **A** y **D** están involucradas en el equilibrio *v* y cada una de ellas mediante los caminos *i* y *ii* forman la especie η^3 correspondiente. Sin embargo, en el caso del complejo **D**, la adición oxidante forma la especie alílica W la cual presenta una interacción estérica y mediante el camino de reacción *iv* se isomeriza en la especie M- η^3 . Como se observa, el camino de reacción que lleva a la activación del enantiómero *S* del sustrato alílico para formar la especie alílica catalíticamente activa M es más largo que el del enantiómero *R*, lo que provoca las diferencias en las velocidades de reacción entre estos dos enantiómeros que se observaron experimentalmente. Este mecanismo de reacción también explica el hecho de que se observe un solo isómero alílico en disolución.



Esquema 5.3: Mecanismo de reacción propuesto para explicar la resolución racémica observada en el caso del ligante difosfito **L3**. El tamaño de los círculos corresponden al efecto estérico calculado en cada cuadrante.

Asimismo, los impedimentos estéricos calculados en el fragmento metálico Pd-**L3** también explican la regioselectividad del ataque nucleofílico a la especie alílica de Pd^{II}. El impedimento estérico que se observa en el cuadrante superior derecho provoca que el carbono alílico terminal que se encuentra debajo, esté más alejado del átomo de paladio debido a una repulsión estérica. Como consecuencia, este átomo de carbono se vuelve más electrofílico, favoreciendo así su ataque por parte del nucleófilo. La configuración del producto cuando el nucleófilo ataca a este átomo de carbono alílico, coincide con la observada en las evaluaciones catalíticas (Figura 5.11). Además, la repulsión estérica responsable de la electrofilia de dicho átomo de carbono se confirma experimentalmente por los contactos NOE entre los grupos terc-butilo de los sustituyentes biarilos terminales y el protón alílico

terminal del átomo de carbono en cuestión, que se observaron en el complejo alílico **C3**.

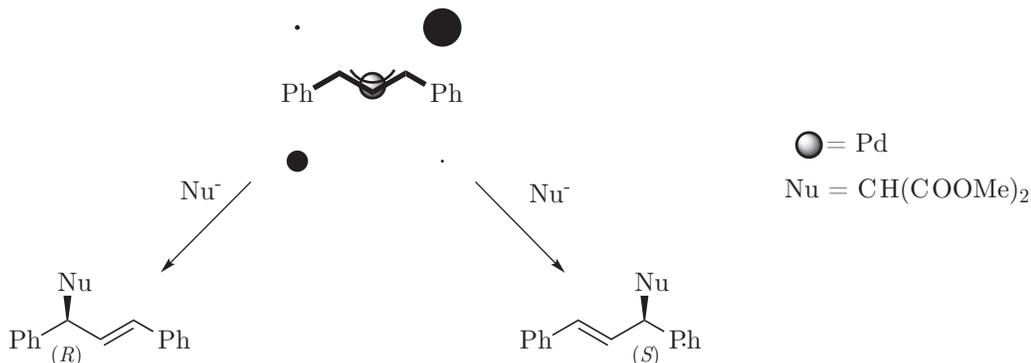


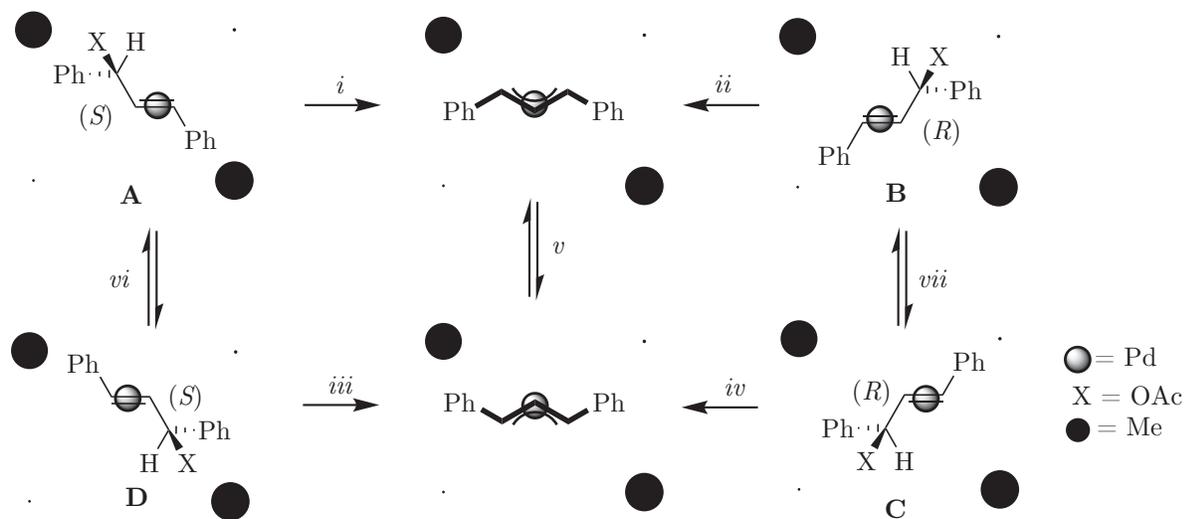
Figura 5.11: Explicación de la regioselectividad del ataque nucleofílico a la especie catalítica $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)(\mathbf{L3})]$

En el esquema 5.4 se muestra el mecanismo propuesto para explicar el comportamiento catalítico del ligante difosfito quiral **L4**. Como puede observarse, el enantiómero (*R*)-**1** puede coordinarse al fragmento metálico Pd-L a través de la formación de las especies η^2 **B** y **C**. Enseguida, mediante las reacciones de adición oxidante *ii* y *iv*, estas especies forman los correspondientes complejos alílicos η^3 . Por otro lado, en el caso del enantiómero (*S*)-**1**, la coordinación al fragmento metálico procede mediante los complejos η^2 **A** y **D**. A diferencia del caso con **L3**, los impedimentos estéricos en el fragmento Pd-**L4** no son de la magnitud suficiente para evitar la coordinación del sustrato alílico en alguna, o en ambas, de las especies **A** y **D**. A través de los caminos *i* y *iii*, estas especies forman el correspondiente complejo alílico η^3 . Los efectos estéricos del fragmento Pd-**L4** no favorecen alguna de las dos las especies alílicas η^3 formadas por los caminos de reacción *i*, *ii*, *iii* y *iv*, por lo tanto, éstas se encuentran en equilibrio, y en la misma proporción, mediante mecanismos de isomerización del tipo $\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3$ (camino *v*).

Este mecanismo de reacción propuesto para la activación del sustrato alílico **1** por el fragmento Pd-**L4** para formar las especies alílicas η^3 , explica tanto la ausencia de resolución cinética del sustrato como la presencia de dos especies catalíticas en la misma relación. Asimismo, la baja enantioselectividad mostrada por este sistema catalítico puede ser racionalizada por el hecho de que, al existir dos especies catalíticamente activas en disolución y los efectos estéricos de **L4** no tienen interacción estérica con alguna de ellas, el ataque nucleofílico puede llevarse a cabo en cualquiera de los dos átomos de carbono alílicos en las dos especies sin distinción. Esto implica que la enantioselectividad observada en el producto de alquilación **2**, es el resultado del balance entre las velocidades de ataque a los dos carbonos alílicos en ambas especies.

5.3. Conclusiones

Mediante el estudio teórico y experimental de los intermediarios catalíticos de la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por complejos de Pd^{II} con los ligantes difosfito



Esquema 5.4: Mecanismo de reacción propuesto para explicar el comportamiento catalítico del ligante difosfito **L4**.

quirales **L3** y **L4**, fue posible racionalizar el comportamiento catalítico que se observó con ambos ligantes.

Mediante experimentos de RMN-1D y -2D multinucleares se determinó la presencia de un solo isómero en disolución en el caso del complejo alílico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)(\mathbf{L3})]\text{PF}_6$ a temperatura ambiente. Sin embargo, con un estudio de RMN ^{31}P a temperatura variable, se logró observar el equilibrio dinámico entre dos especies alílicas en una proporción 96:4. En el caso del complejo alílico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)(\mathbf{L4})]\text{PF}_6$ se observaron dos isómeros en disolución en una proporción 55:45 a temperatura ambiente, tanto en RMN ^1H como de ^{31}P .

Para correlacionar las evidencias del estudio estructural en disolución con el comportamiento catalítico de cada ligante, se desarrolló un modelo teórico para cuantificar los efectos estéricos en fragmentos metálicos Pd-L a través de la densidad electrónica. Con la ayuda de este modelo, se determinó una distribución simétrica de los efectos estéricos alrededor del átomo de paladio en el caso del fragmento Pd-**L3** y una distribución asimétrica en el fragmento Pd-**L4**. El origen de los efectos estéricos en dichos fragmentos metálicos radica en los grupos terc-butilo y metoxi de los sustituyentes biarilo, ya que como se puede observar en las figuras 5.9 y 5.10, estos grupos son los que sobresalen más del plano de coordinación.

A partir de los efectos estéricos que se determinaron en ambos fragmentos metálicos y de la caracterización espectroscópica de los complejos alílicos $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)(\mathbf{L})]\text{PF}_6$, se propuso un mecanismo de reacción que explica la resolución racémica observada y la selectividad del ataque nucleofílico en el caso del complejo η^3 con el ligante **L3**. Se concluyó que la distribución asimétrica de los efectos estéricos alrededor del átomo de paladio en el fragmento Pd-**L3** provoca un camino de reacción más largo para la activación del enantiómero *S* del sustrato alílico y la estabilización de solo el isómero M de las especies

alílicas η^3 .

En el caso del sistema catalítico Pd-L4 se concluyó que los efectos estéricos presentes en dicho sistema no favorecen la coordinación selectiva de uno de los enantiómeros del sustrato alílico al fragmento metálico. La magnitud de los impedimentos estéricos en el sistema no favorecen la estabilización de alguna especie catalítica η^3 en particular, por lo que ambas existen en disolución. Esto se relaciona con la baja enantioselectividad observada en el producto **2** ya que los efectos estéricos no guían el ataque del nucleófilo hacia uno de los carbonos alílicos terminales y por lo tanto, éste se puede llevar a cabo en cualquiera de los dos carbonos en ambas especies.

5.4. Sección experimental

Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno usando técnicas estándar Schlenk. Los disolventes fueron secados con desecantes convencionales y destilados previo a uso. Los espectros de RMN fueron obtenidos en un espectrómetro Varian VNMRs 400 MHz, los desplazamientos químicos fueron reportados en ppm referenciados con el disolvente (CD_2Cl_2) para ^1H y ^{13}C y, para ^{31}P se usó una referencia externa de H_3PO_4 al 85 %. Las constantes de acoplamiento fueron dadas en Hz. Los análisis de espectrometría de masas FAB^+ para los complejos de paladio se realizaron en un espectrómetro de Masas Thermo-Electron, modelo: DFS (Double Focus Sector) con un analizador másico de doble sector (magnético y eléctrico, geometría inversa), usando como matriz el alcohol *o*-nitrobencílico.

5.4.1. Estudio Computacional

Las geometrías de los fragmentos Pd-L fueron optimizadas usando un potencial híbrido bajo el esquema de ONIOM con el programa Gaussian09 sin restricciones en la simetría. La capa alta, que contiene la parte reactiva del fragmento Pd-L, fue descrita usando la teoría de funcionales de la densidad (DFT) mediante el funcional de intercambio y correlación meta híbrido GGA M06,¹⁶ la configuración electrónica fue descrita con una base 6-31+G(d,p) para los átomos de C, H, O y P, y para el átomo de Pd se usó un potencial efectivo para los electrones de core casi-relativista tipo Stuttgart/Dresden el cual remueve 28 electrones de core y deja 18 electrones de valencia.¹⁷ La capa baja fue modelada mediante mecánica molecular utilizando el campo de fuerza universal (UFF).

5.4.2. Determinación del efecto estérico en fragmentos Pd-L

El programa para determinar el efecto estérico en fragmentos metálicos Pd-L fue escrito con el lenguaje de programación *R*.¹⁴ La isosuperficie de densidad electrónica fue calculada con la utilidad *cubegen* del programa Gaussian09 usando como geometría la que se obtuvo de las optimizaciones con el esquema ONIOM. La densidad electrónica fue determinada con el nivel de teoría M06 / 6-31G+(d,p) para los átomos de C, H, O y P, y para el

átomo de Pd se usó un potencial efectivo para los electrones de core casi-relativista tipo Stuttgart/Dresden.

5.4.3. Síntesis de los complejos $[\text{Pd}(\eta^3\text{-alil})(\text{L})]\text{PF}_6$

En 20 mL de CH_2Cl_2 se disolvieron 0.075 g de $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)]_2$ (0.1125 mmol) y 0.25 mmol del ligante correspondiente. Enseguida, se adicionaron 0.114 mg de NH_4PF_6 (0.703 mmol). La mezcla se agitó por 48 hrs. Al cabo de este tiempo, el disolvente se evaporó y el residuo se redisolvió con CH_2Cl_2 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido cristalino amarillo.

$[\text{Pd}(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})(\text{L3})]\text{PF}_6$ (**C3**). Sólido cristalino amarillo. (0.132g, 72 % rendimiento). RMN ^1H (400 MHz): 1.28 (s, 9H), 1.59 (s, 9H), 1.64 (s, 9H), 1.72 (s, 9H), 3.13 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.26 (br s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.50 (br m, 2H), 5.04 ppm (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 12.8$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{H-P}} = 12.4$ Hz, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.55-7.26 (m, 20H). RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz): 122.85 (AB, $^2J_{\text{P-P}} = 208.17$ Hz) 121.55 (AB, $^2J_{\text{P-P}} = 206.71$ Hz), -144.37 (sept, $^1J_{\text{P-F}} = 710.44$ Hz). FAB⁺ MS: m/z 1221 $[\text{M}]^+$. HR-FAB⁺ MS: m/z: 1221.4251 (Calcd. 1221.4233 for $\text{C}_{65}\text{H}_{81}\text{O}_{12}\text{P}_2\text{Pd}^+$), error (ppm) = 1.51.

$[\text{Pd}(\eta^3\text{-PhCHCHCHPh})(\text{L4})]\text{PF}_6$ (**C4**). Sólido cristalino amarillo. (0.156 g, 85 % rendimiento). RMN ^1H (400 MHz): 1.16-1.22 (m, 6H), 1.27 (br s, 9H), 1.59 (br s, 9H), 1.63 (br s, 9H), 1.72 (m, 9H), 3.51 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.19 (señal ancha, 3H), 5.10 (señal ancha, 0.71H, mayoritario), 5.21 (m, 0.59H, minoritario), 6.32-7.26 (m, 14H). RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz): 122.51 (AB, $^2J_{\text{P-P}} = 195.21$ Hz, mayoritario), 121.17 (AB, $^2J_{\text{P-P}} = 195.21$ Hz, mayoritario), 121.34 (AB, $^2J_{\text{P-P}} = 197.64$ Hz, minoritario), 120.02 (AB, $^2J_{\text{P-P}} = 197.64$ Hz, minoritario), -143.90 (sept, $^1J_{\text{P-F}} = 708.46$ Hz). FAB⁺ MS: m/z: 1233 $[\text{M}]^+$. HR-FAB⁺ MS: m/z: 1233.4246 (Calcd. 1233.4233 for $\text{C}_{66}\text{H}_{81}\text{O}_{12}\text{P}_2\text{Pd}^+$), error (ppm) = 1.09.

Bibliografía

- [1] A. Pfaltz, M. Lautens, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlín, **1999**.
- [2] a) I. Guerrero Rios, A. Rosas-Hernández, E. Martin, *Molecules* **2011**, *16*, 970–1010; b) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297; c) B. M. Trost, M. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943; d) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [3] G. Helmchen, U. Kazmaier, S. Förster en *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), Wiley, Hoboken, 3rd ed., **2010**, pp. 497–641.
- [4] P. E. Trost, B. M.; Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649–1651.
- [5] M. Diéguez, O. Pàmies, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 312–322.
- [6] P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, C. Claver, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2077–2118.
- [7] M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189–3215.
- [8] a) A. Gual, S. Castellón, O. Pàmies, M. Diéguez, , C. Claver, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2852–2860; b) A. Balanta Castillo, I. Favier, E. Teuma, S. Castellón, C. Godard, A. Aghmiz, C. Claver, M. Gómez, *Chem. Commun.* **2008**, 6197; c) I. Favier, M. Gómez, G. Muller, M. R. Axet, S. Castellón, C. Claver, S. Jansat, B. Chaudret, K. Philippot, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2459–2469; d) S. Jansat, M. Gómez, K. Philippot, G. Muller, E. Guiu, C. Claver, S. Castellón, B. Chaudret, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1592–1593.
- [9] A. Rosas-Hernández, E. Vargas-Malvaez, E. Martin, L. Crespi, J. C. Bayon, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *328*, 68–75.
- [10] F. Fernández, M. Gómez, S. Jansat, G. Muller, E. Martin, L. Flores-Santos, P. X. García, A. Acosta, A. Aghmiz, M. Giménez-Pedrós, A. M. Masdeu-Bultó, M. Diéguez, C. Claver, M. A. Maestro, *Organometallics* **2005**, *24*, 3946–3956.

-
- [11] J. Sandström, *Dynamic NMR Spectroscopy*, Academic Press, **1983**.
- [12] a) N. Fey, *Dalton Trans.* **2010**, 296–310; b) J. A. Gillespie, D. L. Dodds, P. C. J. Kamer, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 2751–2764.
- [13] S. Ramdeehul, P. Dierkes, R. Aguado, P. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3118–3121.
- [14] R Development Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, **2010**.
- [15] T. Vreven, K. Morokuma, *Annuals Reports in Computational Chemistry* **2006**, 2, 35–51.
- [16] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–241.
- [17] M. Kaupp, P. v. R. Schleyer, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1991**, 94, 1360–1366.

Capítulo 6

Conclusiones Generales y Perspectivas

En este trabajo se estudió la enantioselectividad de la reacción de AAA catalizada por complejos de Pd^{II} con ligantes difosfina y difosfito quirales (Figura 6.1). Se abordaron de manera diferente aspectos de la selectividad de esta reacción. En el caso de los sistemas catalíticos con ligantes difosfina, se estudió la regioselectividad del ataque nucleofílico al ligante alílico coordinado al átomo de paladio. Mientras que en el caso de los catalizadores con ligantes difosfitos quirales, se estudió los pasos de coordinación del sustrato alílico al fragmento Pd-L y la adición oxidante para generar la especie alílica de Pd^{II}.

Se concluyó que la regioselectividad del ataque nucleofílico al ligante alílico en el caso de los catalizadores con ligantes difosfina es resultado de la diferenciación electrónica de los átomos de carbono alílicos terminales. Fue posible observar esta diferenciación tanto por métodos experimentales como teóricos. Experimentalmente, la caracterización en disolución por métodos espectroscópicos de los complejos alílicos del tipo $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)(\mathbf{L})]\text{PF}_6$ nos permitió correlacionar los desplazamientos químicos de los átomos de carbono alílicos tanto con la enantioselectividad observada como con los mecanismos dinámicos de isomerización entre especies alílicas. Asimismo, con cálculos de estructura electrónica usando DFT de las especies alílicas η^3 se pudo determinar la diferenciación electrónica que da origen al ataque selectivo del nucleófilo en el caso del catalizador con **L1**.

Del estudio del comportamiento catalítico de los complejos de Pd^{II} con ligantes difosfito quirales se concluyó que los efectos estéricos presentes en los fragmentos Pd-L determinan la coordinación selectiva η^2 del sustrato alílico, lo que provoca resolución cinética. Dichos efectos fueron cuantificados mediante un modelo teórico propuesto que utiliza la densidad electrónica como medida del volumen que ocupan los sustituyentes del ligante en la cavidad quiral del fragmento. Con base en los efectos estéricos determinados en cada fragmento

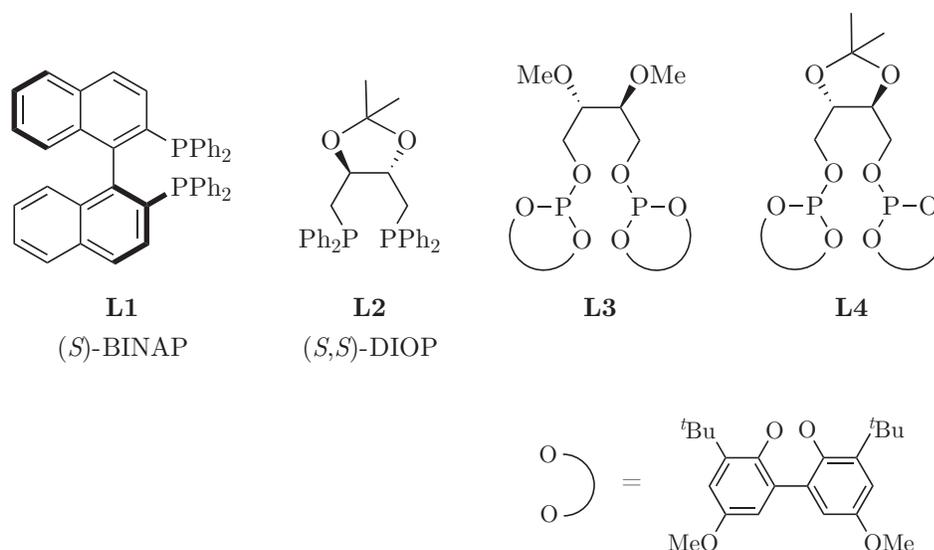


Figura 6.1: Estructura de los ligandos difosfina y difosfito quirales que fueron estudiados en este trabajo.

metálico, se propuso un mecanismo que explica la resolución cinética observada en el caso del ligante **L3** así como la preferencia de ataque del nucleófilo hacia cierto carbono alílico. Las evidencias experimentales de la caracterización espectroscópica de los complejos alílicos η^3 coinciden con el mecanismo propuesto.

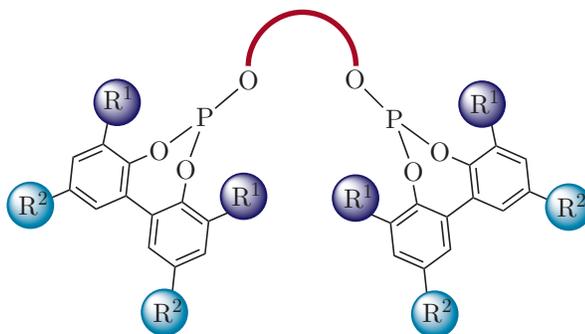


Figura 6.2: Variación del impedimento estérico en ligandos difosfito quirales para determinar su efecto en la resolución racémica de sustratos alílicos en reacciones de AAA.

A partir de los resultados que se obtuvieron del estudio de la selectividad de los intermediarios catalíticos con ligandos difosfito quirales, se pueden proponer dos líneas para continuar con este trabajo. La primera de ellas consiste en la síntesis de ligandos difosfito quirales variando el efecto estérico de los sustituyentes R^1 y R^2 que se muestran en la figura 6.2. Como se planteó en el mecanismo que explica la resolución racémica, la coordinación selectiva del sustrato alílico se debe a los efectos estéricos creados por los sustituyentes

terbutilos del ligante **L3**, por lo tanto, si aumentamos el volumen de este grupo podríamos aumentar el grado de resolución racémica y con ello la enantioselectividad de la reacción. Ya que los grupos metoxi del ligante **L3** también contribuyen al volumen que ocupa el ligante en la cavidad quiral, la variación de los sustituyentes R² podría también tener un efecto en la selectividad.

Otra línea de trabajo consiste en la determinación de relaciones estructura-actividad para predecir el comportamiento catalítico de ciertas familias de ligantes. Para esto, se requeriría de la cuantificación del efecto estérico en catalizadores homogéneos cuyos resultados catalíticos se conozcan y la posterior determinación de alguna relación entre el efecto estérico determinado por cuadrantes y la selectividad observada en cada caso. Si es el caso, se propondrían ligantes nuevos para ser evaluados *in silico* mediante la relación encontrada entre efecto estérico y selectividad, y sintetizar sólo aquéllos con resultados prometedores.

Capítulo 7

Materiales y Procedimientos Generales

7.1. Equipos empleados en la caracterización de los compuestos obtenidos

7.1.1. Espectroscopia de infrarrojo

Los espectros de infrarrojo de los complejos de alílicos de Pd^{II} se adquirieron en un espectrómetro Perkin Elmer FT-IR 1605 por reflectancia total atenuada (ATR). Se llevaron a cabo en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química en la UNAM.

7.1.2. Espectrometría de masas

Los análisis de espectrometría de masas de baja y alta resolución de los complejos alílicos de Pd^{II} por FAB⁺ se realizaron en un espectrómetro de Masas Thermo-Electron DFS (Double Focus Sector) con un analizador másico de doble sector (magnético y eléctrico, geometría inversa). El análisis de FAB⁺ se hizo con detección de iones positivos por bombardeo con iones de cesio, con una temperatura de la cámara menor de 50 °C y se empleó como matriz el alcohol *o*-nitrobencílico. Los análisis se llevaron a cabo en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química de la UNAM.

7.1.3. Resonancia magnética nuclear

Los complejos alílicos de Pd^{II} fueron caracterizados por experimentos de RMN-1D y -2D multinuclear: ¹H, ¹³C{¹H}, ³¹P{¹H}, COSY, HSQC, HMBC y NOESY. Los análisis se llevaron a cabo en un espectrómetro Varian Unity Inova de 300 MHz con sonda autoswitchable ¹H/¹⁹F, ¹³C/³¹P y en espectrómetro Varian VNMRS de 400 MHz en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química de la UNAM. Como disolvente deuterado se ocupó CD₂Cl₂ y los desplazamientos químicos están referenciados a este disolvente: δ ¹H = 5.32 ppm, ¹³C{¹H} = 53.84 ppm. En los espectros de ³¹P{¹H} se usó como referencia externa H₃PO₄ al 85 %: δ ³¹P{¹H} = 0.00 ppm.

7.1.4. Difracción de rayos X

Los cristales fueron montados en lazos de nylon e inmediatamente puestos bajo flujo de nitrógeno a -173 °C. Los datos fueron medidos en el difractómetro Bruker Apex DUO utilizando la microfente Incoatec ImuS con radiación de cobre en el servicio de difracción del Centro de Investigaciones en Química Sustentable (CIQS) por el Dr. Vojtech Jancik. Las estructuras fueron resueltas utilizando métodos directos¹ y refinadas contra todos los datos (F²) utilizando el método de cuadrados mínimos.¹ Los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones geométricas y refinados isotrópicamente con el modelo de rodamiento.

El compuesto **C2** cristalizó como gemelo merohedral (giro de 180° alrededor del eje recíproco 0.139 1.000 0.058) en el grupo espacial monoclinico *P*2₁ con una molécula de **C2** y una molécula de acetato de etilo en la unidad asimétrica. La proporción de los dominios fue refinada como 83:17.

7.1.5. Cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC)

La determinación de la conversión y el exceso enantiomérico de las reacciones de alquilación alílica asimétrica se realizaron en un cromatógrafo Waters 2695 equipado con un detector de arreglo de diodos y automuestreador. Las determinaciones se realizaron con una columna quiral Nucleocel Delta S (250 x 4.5 mm) equipada con un guadacolumnas (4 x 3 mm) a una longitud de onda de 254 nm, utilizando como eluyente una mezcla de hexanos:isopropanol 95:5 a un flujo de 0.5 mL/min. Los tiempos de retención de los analitos son: 11.5 min (*S*)-1, 12.8 min (*R*)-1, 14.5 min (*R*)-2, 15.6 min (*S*)-2.

7.2. Materiales

Todas las reacciones se han llevado a cabo mediante el empleo de técnicas Schlenk estándar bajo atmósfera inerte de N₂. El diclorometano (CH₂Cl₂) se destiló sobre hidruro de calcio previo a su uso y se almacenó bajo atmósfera de nitrógeno.²

El dímero $[\text{Pd}(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)(\mu\text{-Cl})]_2$,³ los ligantes difosfito **L3** y **L4**⁴ y el sustrato alílico *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilpropeno **1**⁵ fueron preparados de acuerdo a procedimientos reportados en la literatura. Los demás reactivos usados en este trabajo fueron adquiridos comercialmente y utilizados sin previa purificación.

7.3. Detalles Computacionales

Los cálculos de estructura electrónica de los complejos de paladio **C1** y **C2** se realizaron con la suite de programas Gaussian 09.⁶ Se utilizó la teoría de funcionales de la densidad (DFT) mediante el funcional de intercambio y correlación meta híbrido M06,⁷ la configuración electrónica fue descrita con una base 6-31+G(d,p) para los átomos de C, H, O y P, y para el átomo de Pd se usó un potencial efectivo para los electrones de core casi-relativista tipo Stuttgart/Dresden.

Las optimizaciones de geometría de los fragmentos Pd-**L3** y Pd-**L4** se realizaron con un potencial híbrido del tipo (QM/MM) bajo el esquema ONIOM⁸ tal como está implementado en Gaussian 09. El nivel de teoría de la capa QM consistió en el funcional M06 aunado a una descripción de la configuración electrónica con una base 6-31+G(d,p) para los átomos de C, H, O y P, y para el átomo de Pd se usó un potencial efectivo para los electrones de core casi-relativista tipo Stuttgart/Dresden. La capa MM fue descrita con el campo de fuerza UFF.⁹

La elaboración de los programas para la cuantificación y del efecto estérico alrededor del centro metálico en catalizadores organometálicos así como para graficar sus impedimentos estéricos, se realizaron en el lenguaje de programación R versión 2.11.1.¹⁰

Bibliografía

- [1] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112–122.
- [2] W. Armarego, D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier, 4th ed., **1996**.
- [3] Y. Tatsuno, T. Yoshida, S. Otsuda, *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 342–345.
- [4] A. Rosas-Hernández, E. Vargas-Malvaez, E. Martin, L. Crespi, J. C. Bayon, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *328*, 68–75.
- [5] R. Brindaban, D. Suwendu, H. Alakananda, *Green Chem.* **2003**, *5*, 44–46.
- [6] 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, 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, Ā. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09 Revision A.1*, Gaussian Inc. Wallingford CT 2009.
- [7] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
- [8] M. Svensson, S. Humbel, R. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 19357–19363.
- [9] A. K. Rappe, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard, W. M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024–10035.

- [10] R Development Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, **2010**.