

Títol del treball:

CATALITZADORS KNÖLKER DE FERRO PER HIDROGENACIÓ

Estudiant: Eduard Viñas

Grau en Química

Correu electrònic: u1932969@campus.udg.edu

Tutor: Albert Poater Teixidor

Cotutor*:

Empresa / institució: Universitat de Girona

Vistiplau tutor:



Nom del tutor: Albert Poater Teixidor

Empresa / institució: Universitat de Girona

Correu(s) electrònic(s): albert.poater@udg.edu

*si hi ha un cotutor assignat

Data de dipòsit de la memòria a secretaria de coordinació: 24/05/2018

Resum:

En aquest treball s'estudia de manera computacional a través de càlculs, en el marc de la teoria del funcional de la densitat (DFT), la reacció de reducció d'aldehids amb amines, catalitzada per un complex de ferro, que serà de tipus Knölker, ja que per les seves característiques especials disposa d'un lloc donador de protons tant en el lligand com en el propi centre metàl·lic, en forma d'hidrur. Aquest tipus de reaccions són un gran repte per la catàlisi química, ja que, tot i l'ús d'un catalitzador, són necessàries condicions força agressives i no es donen amb facilitat. Així doncs, l'objectiu principal d'aquest estudi és millorar el complex que fa de catalitzador i, d'aquesta manera, afavorir tant les condicions de reacció com la velocitat d'aquest tipus de reaccions.

Per fer-ho es substituiran els grups fenils de l'anell de ciclopentadienona que forma part del complex de ferro per altres grups amb diferents propietats electrodonadores o electroatraients. Així, s'utilitzaran els substituents H, CH₃, CF₃, NO₂, OCH₃, N(CH₃)₂, OH, N(Ph)₂ i NH₂. A partir d'aquí es faran els càlculs computacionals utilitzant DFT, que permet obtenir informació sobre energies, estructures i propietats atòmiques i moleculars. Així, podem observar les barreres energètiques en cada etapa del procés catalític per a cada substituent emprat en l'estudi. A més, a partir d'aquests càlculs, també s'estudiaran els efectes estèrics i electrònics, a través dels Mayer Bond Orders (MBO) per determinar la força d'enllaç, i també es faran càlculs del Nuclear Independent Chemical Shift (NICS) per observar-ne l'aromaticitat de l'anell de ciclopentadienona del complex de ferro.

De forma inesperada, els resultats mostren com les barreres energètiques varien relativament poc pels diferents substituents, en excepció del grup CF₃, on s'obté un millor resultat pel que fa a l'activació del catalitzador. Tot i això, amb aquest substituent la reacció no tindrà lloc de manera més ràpida ja que en l'etapa limitant del cicle catalític (rds) imposa un cost energètic molt elevat. Pels resultats de MBOs, en tot moment ens indiquen la força d'enllaç que s'esperava. Finalment, els NICS(1)_{out} ens permeten explicar de forma relativa perquè les barreres energètiques del rds són superiors pels sistemes modificats amb grups electroatraients. No obstant, les diferències són poc significatives.

Resumen:

En este trabajo se estudia de manera computacional a través de cálculos en el marco de la teoría del funcional de la densidad (DFT) la reacción de reducción de aldehídos con aminas, catalizada por un complejo de hierro, que será de tipo Knölker, puesto que por sus características especiales dispone de un lugar donador de protones tanto en el ligando como en el propio centro metálico, en forma de hidruro. Este tipo de reacciones son un gran reto para la catálisis química, puesto que, aunque se use un catalizador, son necesarias condiciones bastante agresivas y no se dan con facilidad. Así pues, el objetivo principal de este estudio es mejorar el catalizador y, de este modo, favorecer tanto las condiciones de reacción como la velocidad de este tipo de reacciones.

Para hacerlo, se sustituirán los grupos fenilos del anillo de ciclopentadienona que forma parte del complejo de hierro por otros grupos con diferentes propiedades electrodonadoras o electroatrayentes. Así, se utilizarán los sustituyentes H, CH₃, CF₃, NO₂, OCH₃, N(CH₃)₂, OH, N(Ph)₂ y NH₂. A partir de aquí se harán los cálculos computacionales utilizando DFT, que permite obtener información sobre energías, estructuras y propiedades atómicas y moleculares. Así, podemos observar las barreras energéticas en cada etapa del proceso catalítico para cada sustituyente empleado en el estudio. Además, a partir de estos cálculos, también se estudiarán los efectos estéricos y electrónicos, mediante los Mayer Bond Orders (MBO) para determinar la fuerza de enlace, y también se harán cálculos del Chemical Independent Nuclear Shift (NICS) para observar la aromaticidad del anillo de ciclopentadienona del complejo de hierro.

De forma inesperada, los resultados muestran como las barreras energéticas varían relativamente poco por los diferentes sustituyentes, en excepción del grupo CF₃, donde se obtiene un mejor resultado en cuanto a la activación del catalizador. Aun así, con este sustituyente la reacción no tendrá lugar de manera más rápida, puesto que en la etapa limitante del ciclo catalítico (rds) impone un coste energético muy elevado. Los resultados de los MBOs en todo momento nos indican la fuerza de enlace que se

esperaba. Finalmente, los $\text{NICS}(1)_{\text{out}}$ nos permiten explicar de forma relativa porqué las barreras energéticas del rds son superiores en los sistemas modificados con grupos electroatrayentes. No obstante, las diferencias son poco significativas.

Summary:

In this work, computational studies using Density Functional Theory (DFT) were carried out for the reaction of reduction of aldehydes with amines, catalyzed by an iron complex, that will be Knölker-type, since for his special characteristics has a place donor of protons in both the ligand and the own metallic center, as a hydride. This type of reaction is an important challenge for the chemical catalysis, since, although it use a catalyst, aggressive conditions are necessary and do not give easily. Thus, the main goal of this study is to improve the catalyst and, favouring both the reaction conditions and the velocity of this type of reactions.

For this aim, the phenyl groups of the cyclopentadienone ring that forms part of the iron complex will be substituted by other groups with different electron-donating or electron-withdrawing character. For this, we will use the substituents H, CH₃, CF₃, NO₂, OCH₃, N(CH₃)₂, OH, N(Ph)₂, and NH₂. From here, we will do the computational calculations using DFT that allow to obtain information on energies, structures and atomic and molecular properties. Then, we can observe the energetic barriers in each step of the catalytic process for each substituent chosen in the study. Moreover, from these calculations, the steric and electronic effects will be also studied, by the Mayer Bond Orders (MBO) to determine the strength of bonds and the Nuclear Independent Chemical Shift (NICS) to evaluate the aromaticity on the cyclopentadienone ring of the iron complex.

Unexpectedly, the results show that the energy barriers suffered relatively small changes for the different substituents, except for the CF₃ case, which presents better results regarding the activation of the catalyst. Even though, with this substituent the reaction will not be faster since the rate determining step (rds) of the catalytic cycle imposes a high energetic cost. From the MBO results, the strength of the bond behaves as expected. Finally, the NICS(1)_{out} allow us to explain, relatively, why the energy barrier of the rds are higher on the systems modified with electron-withdrawing groups. However, the small differences are only slightly significant.

Índex:

Resum	I
Resumen	II
Summary.....	IV
1. INTRODUCCIÓ	1
2. OBJECTIUS.....	9
3. METODOLOGIA	10
3.1 Detalls computacionals	10
3.2. Sostenibilitat	11
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ	13
5. CONCLUSIONS.....	23
7. BIBLIOGRAFIA	25

1. INTRODUCCIÓ

Quan parlem d'una reacció química, estem parlant d'un procés termodinàmic en el qual dues o més substàncies, anomenades reactius, es transformen, obtenint uns productes susceptibles de ser utilitzats en diverses aplicacions. Industrialment, la síntesi de molts productes químics es realitza mitjançant un procés anomenat catàlisi química. La catàlisi química consisteix en augmentar la velocitat d'una reacció química gràcies a l'ajuda d'una substància anomenada catalitzador. Un dels avantatges del catalitzador, a més a més d'augmentar la velocitat de la reacció química, és que no es consumeix al llarg d'aquesta. Desgraciadament, el catalitzador pot degradar-se en el transcurs de la reacció, fent que disminueixi el rendiment. Així doncs, les reaccions catalitzades difereixen de les reaccions clàssiques, o estequiomètriques, en el fet de l'ús o no d'aquest tipus de substàncies anomenades catalitzadors i, per tant, en el camí de la reacció. En les reaccions clàssiques, els reactius i productes estan connectats per un únic estat de transició. La diferència energètica entre l'estat de transició i els reactius determinarà la barrera energètica, també anomenada barrera d'activació. En la gran majoria de casos, la barrera d'activació és difícil de superar i caldrà proporcionar energia, augmentant la temperatura o la pressió, per exemple, per tal d'

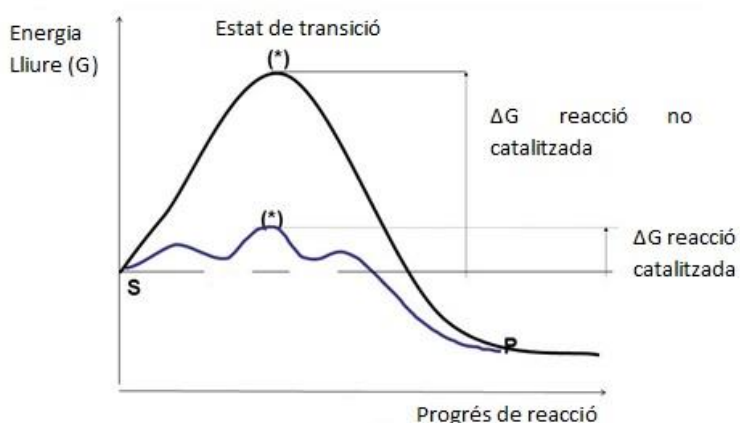


Figura 1. Diagrama energètic reacció clàssica versus reacció catalitzada.

aconseguir-ho. Treballar a una temperatura molt elevada, a més a més de suposar un cost superior per la quantitat d'energia requerida, pot comportar l'aparició de reaccions secundàries no desitjades. En aquests casos és quan s'utilitzen les reaccions catalitzades, ja que s'obté un camí alternatiu, per la mateixa transformació dels reactius a productes, que consisteix en una sèrie d'intermedis i estats de transició connectats entre ells. Cada un dels estat de transició genera una barrera d'activació amb valor energètic molt menor del de la reacció clàssica. D'aquesta manera, s'augmentarà substancialment la velocitat de reacció, millorant,

ahora, les condicions de reacció. Els diferents camins de reacció que segueixen les reaccions clàssiques i les catalitzades estan representats a la Figura 1.

En aquest treball, ens basarem en una reacció catalitzada d'aminació reductiva, més concretament en la segona part, la hidrogenació. Així doncs, aquesta reacció es basa en la introducció d'una molècula d'hidrogen molecular en el doble enllaç d'un compost. Generalment aquesta reacció s'utilitza per compostos que contenen grups alquens, alquins, cetones, nitrils i amines. Un exemple molt comú d'aquests tipus de reaccions seria la hidrogenació d'alquens utilitzant un catalitzador de platí, convertint l'alquè en un alcà. Com a exemple, s'ha representat a la Figura 2 la reacció d'hidrogenació del 2,3-dimetil-2-butè en el seu corresponent alcà.

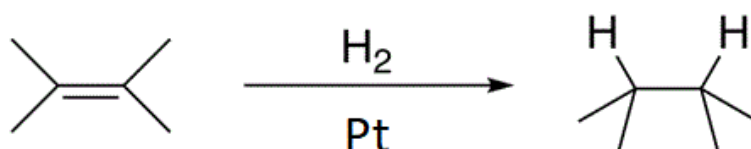


Figura 2. Exemple de reacció d'hidrogenació del 2,3-dimetil-2-butè.

Les reaccions d'hidrogenació d'enllaços $\text{C}=\text{C}^1$ i $\text{C}=\text{O}^2$ són molt utilitzades en síntesis de compostos d'interès en la indústria farmacèutica³ i en el sector agrícola. Tot i això, la hidrogenació homogènia d'enllaços $\text{C}=\text{N}$ continua essent un gran repte per la catàlisi. El cas que s'estudia en aquest treball és la hidrogenació d'aquest últim enllaç, pas característic en la segona part d'una aminació reductiva,⁴ on es transformaria la imina corresponent en una amina secundària.

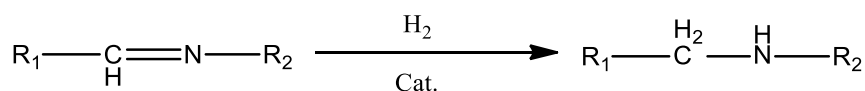


Figura 3. Exemple de reacció d'hidrogenació d'un enllaç $\text{C}=\text{N}$.

Com s'ha esmentat anteriorment, per dur a terme aquesta reacció es requereix de l'ús d'un catalitzador. Al 1975, Scorrano et al.⁵ van trobar el primer exemple d'hidrogenació catalítica enantioselectiva d'imines utilitzant un complex de rodi i una difosfina quiral (DIOP) com a lligand. Al 1989, Bakos et al.⁶ van poder millorar l'enantioselectivitat d'aquesta reacció utilitzant un complex de rodi amb un lligand monosulfonat bidentat (BDPP). Més tard, es van trobar els catalitzadors d'iridi-

Xyliphos, el de Buchwald⁷ de titani i els de Pfaltz^{8,9,10} i Zhang¹¹ d'iridi, que donaven excel·lents resultats en la hidrogenació. En les últimes dècades també s'han desenvolupat i utilitzat catalitzadors de rodi amb difosfines o altres lligands quirals, però han rebut molta menys atenció que els catalitzadors esmentats anteriorment. Al 1994, Willoughby i, de nou, Buchwald¹² van introduir un catalitzador de titanocè que era altament enantioselectiu per la hidrogenació d'imes. Finalment, un dels catalitzadors descoberts més utilitzat en aquests tipus de reaccions són els de ruteni.¹³ Concretament, al 1999, Knölker¹⁴ va descobrir un tipus de catalitzadors de ruteni, de naturalesa bifuncional, és a dir, tenen tant un lloc donador de protons (lligands) com també un lloc donador d'hidrurs, que és el centre metàl·lic. Poc després de descobrir-los, Casey^{15,16} i altres els van utilitzar per la reducció de derivats carbonílics. Així, dos exemples representatius d'aquest tipus de complexos són els catalitzadors de Noyori i Shvo, representats en les Figures 4 i 5, respectivament.

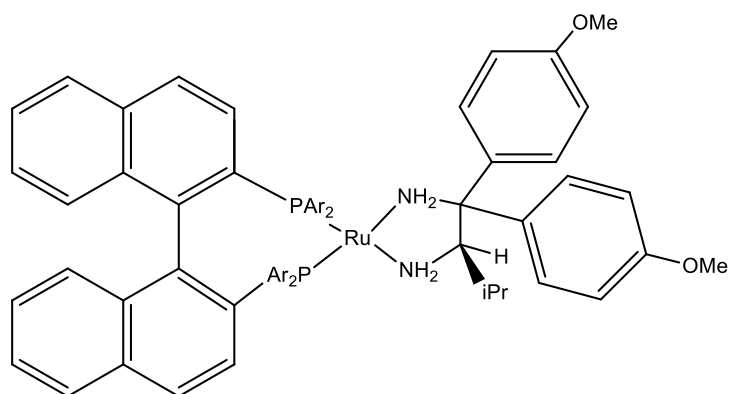


Figura 4. Catalitzador de Noyori.

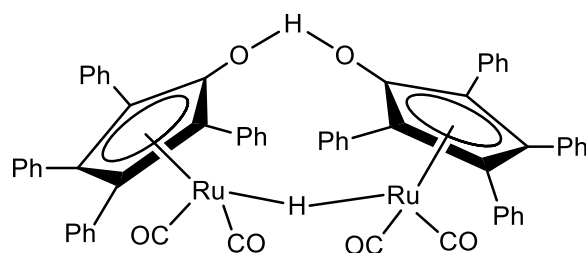


Figura 5. Catalitzador de Shvo.

Com s'ha vist fins ara, en catàlisi homogènia, molts catalitzadors contenen un centre metàl·lic, que sol consistir en un metall noble com el rodi, el ruteni, l'iridi o el pal·ladi.

Tot i això, s'està intentant substituir aquesta tipologia de metalls nobles al màxim possible, degut a la seva disponibilitat limitada, la seva toxicitat i el seu elevat preu, per altres metalls més abundants i mediambientalment més benignes, dins el possible. És necessari tenir en compte les seves activitats catalítiques i el preu dels lligands perquè la combinació del metall amb els lligands es tradueixi en complexos atractius a nivell industrial. Un d'aquests metalls més disponibles i de gran interès és el ferro, i a més, és un dels grans reptes de la síntesi orgànica. Les reduccions amb catalitzadors de ferro és una àrea de recerca amb molt futur, però aquest metall de transició ha estat poc investigat en reaccions d'aminació reductiva sota alta pressió d'hidrogen. Primer, Bhanage et al.¹⁷ van demostrar que l'associació de FeSO₄ amb àcid etilendiaminotetraacètic (EDTA) permet l'aminació reductiva en condicions de reacció dures (altes temperatures i sota pressió d'hidrogen). Recentment, Beller et al.¹ han pogut demostrar que els complexos de ferro-carbonil es podien activar en aminació reductiva per compostos carbonílics amb amines aromàtiques. A partir d'aquí, Poater, Renaud i altres investigadors en catàlisi han determinat que el complex de Knölker i derivats del mateix, catalitzen l'aminació reductiva de compostos carbonílics alifàtics, com aldehids i cetones, utilitzant com a agent reductor l'hidrogen molecular, ja que des d'un punt de vista industrial i en termes d'economia atòmica, l'hidrogen molecular és l'agent reductor més atractiu.

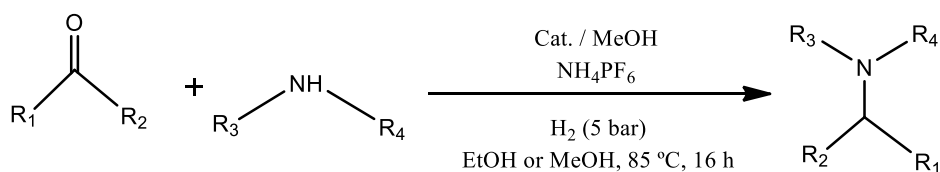


Figura 6. Exemple d'aminació reductiva a nivell experimental, utilitzant H₂ com a agent reductor.

Recentment, el grup de Beller¹ i el grup de Poater i Renaud,^{14,18} han demostrat que la variació de la natura dels substituents en el complex de ferro tricarbonil ciclopentadienona,¹⁹ que és un complex derivat del Knölker, millora molt la reactivitat i també la quimioselectivitat, i a més, permet la reducció d'aldehids insaturats, així com l'aminació reductiva. El que també s'ha observat és que la modificació dels lligands pot millorar l'activitat catalítica per cada complex de ferro tricarbonil ciclopentadienona. No obstant, tot i aquests bons resultats, es requereixen millores més acurades per fer aquests complexos més competitius. De fet, petites modificacions en el catalitzador

també podria reduir-ne la seva activitat.²⁰ Conseqüentment, aquests dos grups han intentat millorar l'activitat catalítica jugant amb les seves propietats estèriques i electròniques. Per fer-ho s'han imaginat dos series de complexos de ferro tricarbonil ciclopentadienona, un basat en la modificació del caràcter àcid del centre metàl·lic, a partir de la introducció de lligands més π -àcids, i un basat en la variació del caràcter àcid-base de Lewis del carbonil principal en la ciclopentadienona (Figura 7).

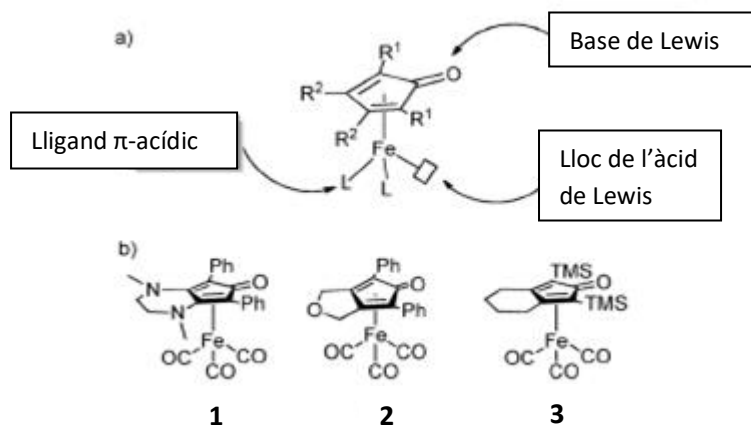


Figura 7. Complex de ferro tricarbonil ciclopentadienona: a) Metall de transició tipus àcid frustrat de Lewis; b) complexos de ferro (0) tricarbonil ciclopentadienona utilitzats en l'estudi per Poater i Renaud.

Com que els lligands carbonils són els més π -àcids, es van centrar en la segona hipòtesi. Així doncs, per augmentar el caràcter base de Lewis del complex, van sintetitzar la ciclopentadienona N,N'-dimetil-3,4-etilendiamino-substituïda, que actua com a lligand, obtenint el complex **1**, representat a la Figura 7. Els grups fenil d'aquests complexos queden orientats perpendicularment respecte la ciclopentadienona impedit així, gràcies als efectes estèrics al voltant del centre metàl·lic que aquests grups indueixen, la formació de dímers estables i inactius catalíticament, assegurant altes activitats catalítiques. Llavors, van fer la hipòtesi de que cada rotació podia canviar les propietats catalítiques de les espècies de ferro.

El cicle catalític que segueix la reacció d'aminació reductiva, emprant el catalitzador de ferro complex **1** s'ha representat a la Figura 8. Primer de tot, el catalitzador perd un lligand CO per eliminació reductiva amb trimetil-N-òxid, i seguidament l'espècie de 16 electrons reacciona amb hidrogen molecular per generar el primer intermedi III amb l'H₂ enllaçat al metall, i subseqüentment el complex **IV** de hidrur de ferro (II). En aquesta reacció formal d'oxidació, un dels àtoms d'hidrogen ha estat transferit al

l·ligand auxiliar C=O de la ciclopentadienona. Aquest grup hidroxil format pot jugar un rol d'·acid de Br·nsted i activar l'·amina mitjan·ant l'enlla·ç d'·hidrogen (intermedi **V**). La hidrogenaci·o de la imina construeix l'·amina i regenera el complex **II** de ferro(O) insaturat, i tancant el cicle. L'esquema general del cicle catal·tic es pot observar en la Figura 8.

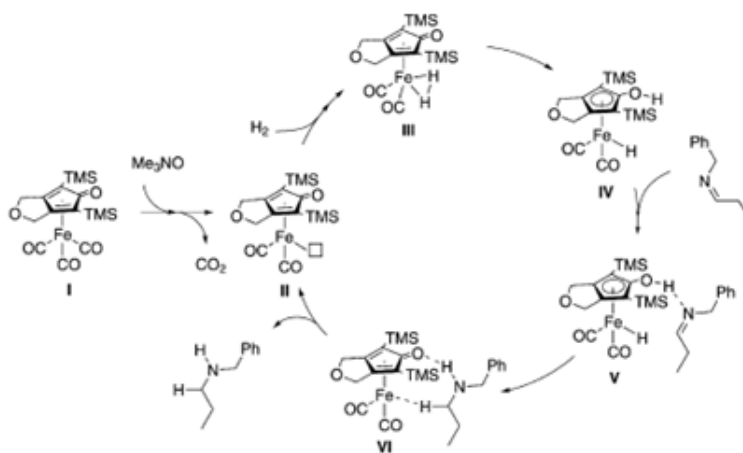


Figura 8. Cicle catal·tic de la reacci·o d'aminaci·o reductiva pel catalitzador de Kn·olker.

Per analitzar la densitat electr·nica de la part de la ciclopentadienona en el complex **1** al llarg de la reacci·o es van analitzar les freq·ncies de l'enlla·ç C=O i la longitud de l'enlla·ç del l·ligand carbonil per a cada complex i es va comparar amb la del complex **3**. Els valors experimentals van validar la hip·tesi inicial, on es deia que la densitat electr·nica ·s m·s alta en la part de la ciclopentadienona, en tots els casos, respecte el complex **3**. A m·s, totes les longituds dels enlla·ços del l·ligand C=O eren m·s llargues en aquest complex, indicant una densitat electr·nica m·s significant en el ferro. Per avaluar l'activitat catal·tica d'aquest complex, es va fer una reacci·o model d'aminaci·o reductiva, a 5 bars d'·hidrogen, en etanol i a 85·C, i es va comparar amb la dels complexos **2** i **3** de la Figura 7. Satisfact·riament, el complex **1** va donar un millor rendiment respecte els altres dos, tal i com s'observa a la Figura 9.



Figura 9. Rendiment dels 3 complexos en la reacci·o d'aminaci·o reductiva.

També es van observar bons rendiments amb aldehids aromàtics, com serien 4-nitro-, 4-fluoro o 2-metoxibenzaldehid, tot i que presenten una menor reactivitat.

Per guanyar informació sobre el mecanisme de reacció per l'aminació reductiva catalitzada pel complex **1** es van dur a terme càlculs DFT (teoria del funcional de la densitat). Els perfils energètics per eliminació reductiva d'un CO i per la coordinació i hidrogenació de la imina eren molts similars en els complexos **1** i **3**. En general, la tercera etapa, que correspon a l'activació de l'hidrogen, sembla ser l'etapa determinant. Així, la barrera energètica en aquesta etapa és més alta pel complex **3** que l'**1**. Des del punt de vista estructural, aquesta barrera és més baixa pel complex **1** a causa d'una transferència de H més fàcil cap al grup C=O de la ciclopentadienona, gràcies a una distància H...O més curta. En general, els càlculs DFT aporten llum per explicar tant les condicions de reacció suaus com les actuacions catalítiques més altes pel complex **1**. En la Figura 10 es mostra el perfil energètic de la reducció de la imina catalitzada pel complex de ferro **1**.

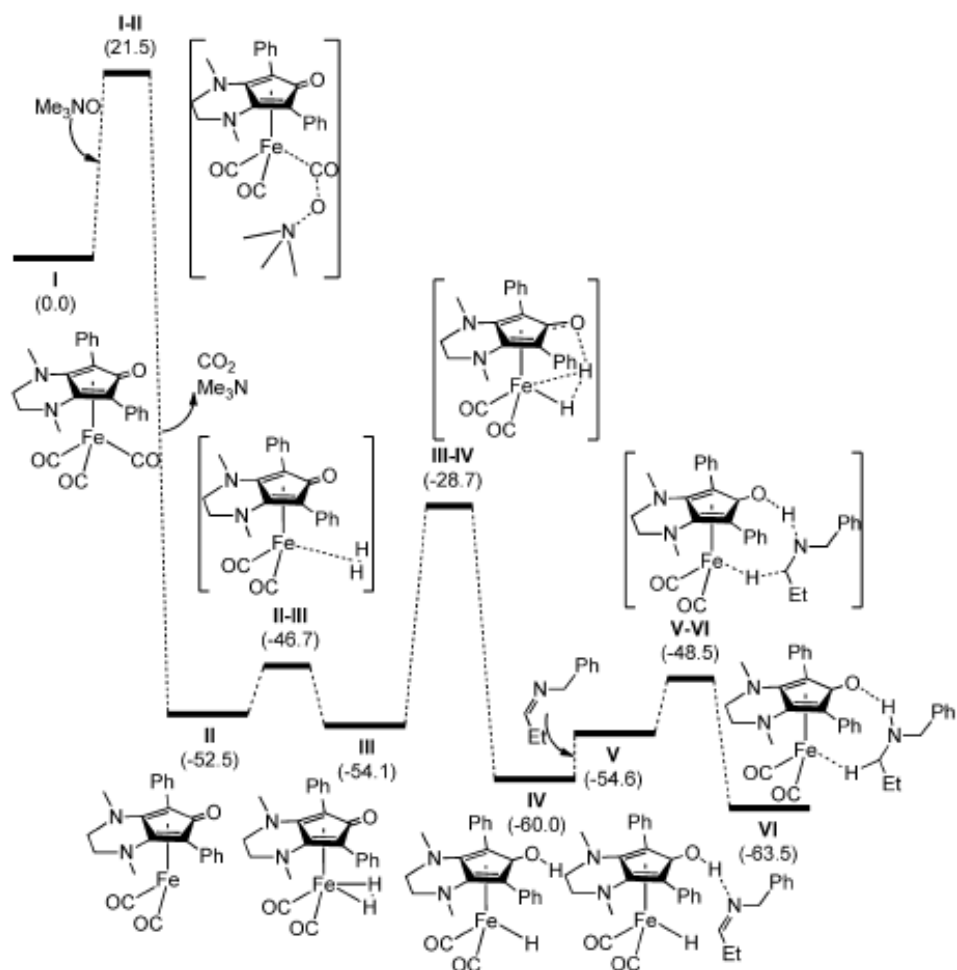


Figura 10. Perfil energètic d'aminació reductiva del complex estudiat (en kcal/mol, obtingut de la referència 21).

Tot i això, un estudi exhaustiu d'aquest catalitzador, de tipus Knölker, de ferro és necessari, per tal d'intentar millorar tant l'activitat catalítica com les condicions de reacció per l'aminació reductiva. Així doncs, en aquest treball es proposa substituir els grups fenil de l'anell de ciclopentadienona per altres grups, estudiant els efectes estèrics i electrònics de cada modificació que es dugui a terme i analitzant com aquestes afecten a les barreres de reacció.

2. OBJECTIUS

This computational study is based on finding out a way to modify a catalyst, thus it belongs to a predictive catalysis project. Here, the catalyst is a derivative of the Knölker-type transition metal complex, to undertake the reaction of hydrogenation of C=N bonds in better reaction conditions and in a faster way. For this aim, the catalytic performance of the modified catalyst will be tested here, by Density Functional Theory (DFT) calculations, and taking advantage of computational software such as Gaussian09, ChemCraft, GaussView and ChemDraw. Therefore, the main objectives of this work are:

- Describe the catalytic pathway and check how expensive is the activation of the catalyst. Determine the rate determining step (rds) of the catalytic pathway and its associated energy barrier.
- Improving the transition metal complex to make it more competitive, and to improve the conditions of the hydrogenation reaction, modifying the substituents on the cyclopentadienone ring.
- Characterize structurally the new complexes, analyzing the Mayer Bond Orders (MBO).
- Evaluate the aromaticity on the cyclopentadienone ring of the complexes via the calculations of the aromaticity index NICS.

3. METODOLOGIA

3.1 Detalls computacionals:

S'utilitza la teoria del funcional de la densitat (DFT), la qual permet obtenir informació sobre energies, estructures i propietats atòmiques i moleculars. Els càlculs estàtics DFT s'han dut a terme amb el conjunt de programes Gaussian09²² utilitzant el funcional BP86 de Becke i Perdew.^{23,24,25} La configuració electrònica dels sistemes moleculars va ser descrita amb un conjunt de bases doble- ζ amb polarització d'Ahlrichs pels àtoms de grups principals (SVP paraula clau en el Gaussian),²⁶ mentre que pel ferro es va utilitzar el pseudopotencial efectiu de nucli de Stuttgart/Dresden per tenir en compte els efectes relativístics, conjuntament amb la seva associada base de valència (emprant la terminologia SDD en el Gaussian09).^{27,28,29} Les optimitzacions de geometria s'han dut a terme sense restriccions de simetria, realitzant els càlculs analítics de freqüència per la caracterització dels punts estacionaris localitzats. Aquestes freqüències s'han utilitzat per calcular les energies de punt zero (ZPEs, *Zero Point Energies*) no escalades, com també les correccions termals i els efectes d'entropia a 298K. Les energies han sigut obtingudes a partir de càlculs puntuals de les geometries optimitzades amb el funcional M06 (inclou dues de les tres components del terme corrector de dispersió de Grimme D3 a l'energia electrònica),^{30,31} i el conjunt de bases cc-pVTZ, i estimant els efectes de solvent amb el model continu polaritzable (PCM) utilitzant etanol com a solvent.^{32,33} Les energies lliures de Gibbs exposades en aquest treball inclouen l'energia obtinguda al nivell de teoria M06/cc-pVTZ~sdd corregida amb l'energia de punt zero, correccions termals i els efectes entròpics avaluats a 298 K, aconseguits al nivell BP86/SVP~sdd.

A més, també s'han utilitzat altres programes per completar l'estudi com ara el GaussView, el qual permet modelitzar les estructures que després seran analitzades per DFT; i també el Chemcraft, el qual permet observar les coordenades, les freqüències i les energies dels sistemes que s'estudien, ja siguin optimitzats o no, i analitzar els orbitals moleculars frontera, HOMO i LUMO.

Un dels paràmetres importants que s'han estudiat han estat els ordres d'enllaç de Mayer (MBO), que relacionen directament la densitat electrònica amb la fortalesa d'enllaç. Particularment, aquest índex mesura la quantitat de parells d'electrons que es

comparteixen entre un parell d'àtoms A i B, fet que es pot relacionar amb la força d'un enllaç o la força entre dos àtoms no enllaçats. En principi formalment un doble enllaç assoliria un valor de 2 i un enllaç simple un valor de 1. Així aquest paràmetre ens ajuda quan volem comparar diferents tipus d'enllaços, com per exemple enllaços C—C i enllaços C—N o diferents enllaços metall-C, perquè les distàncies d'enllaç, a part de la força, estan relacionades amb la mida dels àtoms.

Tenint en compte que la teoria dels ordres d'enllaç de Mayer (MBO) dona una percepció de la força dels enllaços, els MBO entre dos àtoms A i B han estat calculats a través de l'Expressió 1^{34,35} on S és la matriu d'orbitals atòmics superposada i P és la matriu densitat.

$$B_{AB} = 2 \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} \left[(P^{\alpha}S)_{\mu\nu} (P^{\alpha}S)_{\nu\mu} + (P^{\beta}S)_{\mu\nu} (P^{\beta}S)_{\nu\mu} \right] \quad (1)$$

Des del punt de vista electrònic, l'aromaticitat ha estat estudiada a través dels valors Nuclear Independent Chemical Shift (NICS), utilitzant el model Gauge-including atomic orbital method (GIAO).³⁶ La funció d'ona per tal de calcular ambdós MBOs i NICS s'ha obtingut utilitzant el mètode BP86/SVP~sdd.

3.2. Sostenibilitat

La química computacional utilitza els ordinadors per tal de generar informació de les propietats de les molècules o per simular resultats experimentals. Aquesta es pot utilitzar per explicar els resultats obtinguts en el laboratori o bé per predir els resultats abans de la realització de l'experiment en el laboratori. Si s'utilitza la química computacional com a eina de predicció de resultats, es podrà dur a terme una disminució de l'ús de productes químics, entre els quals s'inclouran catalitzadors metàl·lics, solvents i reactius, evitant així la realització d'un gran nombre d'experiments de manera no satisfactòria.

Així doncs, des del punt de vista de sostenibilitat, la química computacional comporta nombrosos avantatges: permet evitar l'ús de solvents perillosos pel medi ambient, és més segura, més neta i més efectiva en comparació amb la realització d'experiments. A

més a més, simplement ja l'optimització de les condicions de catàlisi d'una determinada reacció permet assolir les condicions on el catalitzador presenta el màxim TON (nº de mols obtinguts de producte/mols de catalitzador), reduint la quantitat de residus de la reacció, evitant l'estudi sistemàtic i experimental d'optimització de les condicions de reacció.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

Així doncs, s'agafa el complex inicial de ferro (complex **1**), descrit anteriorment, i es substitueixen els grups fenils units a l'anell de ciclopentadienona per els grups H, CH₃, CF₃, NO₂, OCH₃, N(CH₃)₂, OH, N(Ph)₂ i NH₂, per tal d'observar si aquestes modificacions afecten a la velocitat i cost energètic de la reacció.

Els resultats obtingut, per les energies lliures de Gibbs (ΔG_F) corresponents als perfils energètics de la reacció d'hidrogenació estudiada amb cada un dels diferents substituents, s'han recopilat a la Taula 1.

Taula 1. ΔG_F (kcal/mol) de cada etapa de la reacció per cadascun dels diferents grups utilitzats.

	H	CH ₃	CF ₃	NO ₂	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH	N(Ph) ₂	NH ₂
I	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
I-II	22,8	21,8	14,6	15,0	28,3	28,3	24,3	22,1	24,2
II	-55,6	-54,3	-54,0	-56,4	-51,4	-53,2	-53,1	-53,8	-52,4
II-III	-49,7	-48,7	-48,9	-51,0	-47,0	-49,5	-48,3	-50,8	-47,3
III	-57,6	-56,8	-58,1	-58,7	-56,3	-56,8	-56,1	-57,6	-54,6
III-IV	-30,7	-30,0	-25,8	-26,8	-25,8	-27,6	-24,2	-25,8	-27,6
IV	-60,6	-60,9	-57,7	-61,8	-56,5	-58,5	-55,7	-58,4	-58,2
V	-56,2	-56,0	-54,7	-57,4	-53,7	-49,8	-52,2	-50,8	-50,6
V-VI	-48,1	-49,0	-53,0	-54,7	-45,2	-45,9	-46,6	-48,5	-45,3
VI	-64,9	-64,1	-64,0	-66,1	-60,0	-58,5	-63,5	-59,9	-61,8

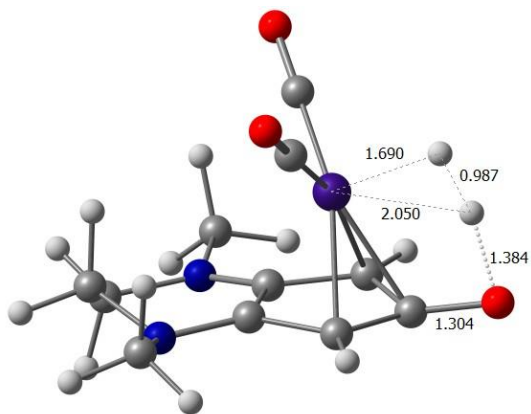
Mitjançant els valors de la Taula 1, observem que no hi han tendències clarament definides en funció del caràcter electroattractiu o electrodonador dels substituents. Per tant, caldrà fer un anàlisi exhaustiu per trobar relacions que ens aportin informació rellevant. En la primera etapa de la reacció, es pot observar que el substituent CF₃ presenta una barrera energètica molt més baixa (14,6 kcal/mol) que els altres substituents, incloent la del complex inicial (20,0 kcal/mol). En el cas dels substituents OCH₃ i N(CH₃)₂, la barrera energètica augmenta fins a gairebé les 30 kcal/mol. La segona etapa de la reacció correspon a l'entrada d'hidrogen molecular al sistema, enllaçant amb el centre metàl·lic. Aquest pas presenta una barrera energètica molt petita (menor a 6 kcal/mol) en comparació amb la del pas anterior. Degut a la gran diferència entre ambdós barreres, la comparativa en funció dels substituents no és necessària en aquest cas, ja que aquesta segona barrera no afectarà la velocitat de la reacció. El tercer pas implica el trencament de l'enllaç H-H de la molècula entrant d'H₂ i la

transferència d'un protó al grup carbonil de l'anell ciclopentadienona. Aquí, la majoria de substituents presenten una barrera energètica més elevada que la del complex inicial, amb l'excepció del grup més impedit estèricament, $N(Ph)_2$, que és molt similar. Els grups electroatracients NO_2 o CF_3 impliquen un increment de la barrera de 5,0 i 5,4 kcal/mol, respectivament. En l'última etapa del cicle catalític, la del pas de l'intermedi **V** a **VI**, passant per l'estat de transició **V-VI**, s'observa en tots els casos que les barreres són menors que en el cas inicial, excepte pels grups $N(CH_3)_2$ i NH_2 , que presenten valors similars. És necessari destacar els valors energètics dels grups CF_3 i NO_2 , 1,7 i 2,7 kcal/mol respectivament, ja que són molt baixos, per tant, veiem que CF_3 dona millors resultats.

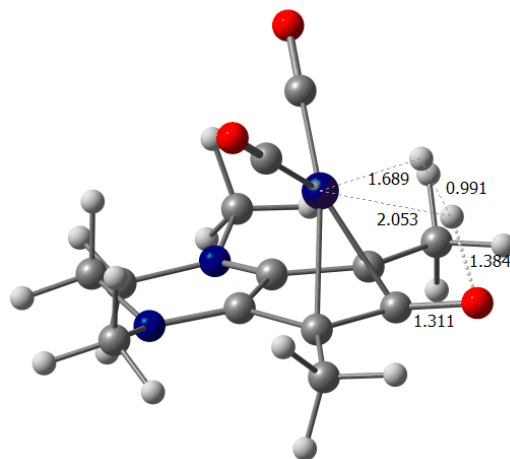
Definim el concepte d'etapa limitant (rds) com l'etapa més lenta d'una reacció química. És a dir, l'etapa de la reacció on cal superar la major barrera energètica de totes les presents en els corresponents passos de reacció. En el nostre estudi, l'etapa limitant és la que ve definida per l'estat de transició **III-IV**, corresponent a la transferència del protó del ferro al grup carbonil de l'anell de ciclopentadienona. S'observa que la substitució dels hidrògens per grups electroatracients com CF_3 o NO_2 fa augmentar la barrera de l'estat de transició **III-IV** de 26,9 a 32,3 i 31,9 kcal/mol, respectivament. En canvi, grups electrodonadors com OCH_3 , $N(CH_3)_2$ i $N(Ph)_2$ s'esperaria que aquesta barrera energètica fos de menor cost. No obstant, els resultats obtinguts demostraren just el contrari, presentant barreres de 30,5, 29,2 i 31,8 kcal/mol, respectivament. En la Figura 11 es pot observar com aquests grups poden col·lidir amb els substituents més propers, per tant hi haurà important contribució degut als impediments estèrics. És per això que els grups OMe i NR_2 ($R = CH_3$ o Ph) van ser bescanviats per OH i NH_2 , respectivament. Contra intuïtivament, la barrera **III-IV** obtinguda va ser de 31,9 i 27,0 kcal/mol, respectivament. Degut a les importants diferències electròniques que presenta un grup OH envers un OMe i un NH_2 envers un $N(CH_3)_2$, ha estat difícil separar l'efecte electrònic de l'efecte estèric, ja que no s'ha observat una diferència evident entre els grups més estèricament impeditos i els substituents menys voluminosos per la banda estructural, i electroatracients i electrodonadors per la banda electrònica. La Figura 11 recull la geometria de l'estat de transició **III-IV** per tots els complexos estudiats, on no s'aprecien diferències

significatives en quant a distàncies, però reforcen la idea que la migració del protó no pateix d'aparents impediments estèrics, siguin quins siguin els substituents de la ciclopentadienona.

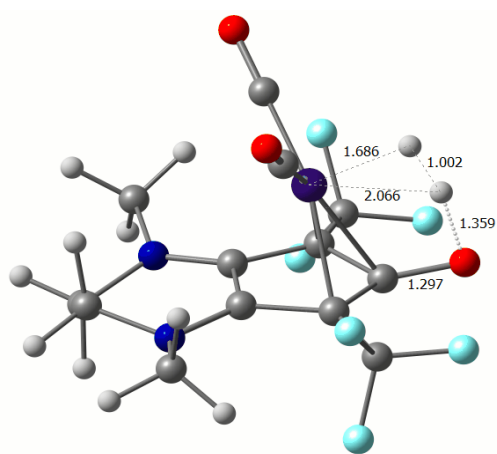
(a)



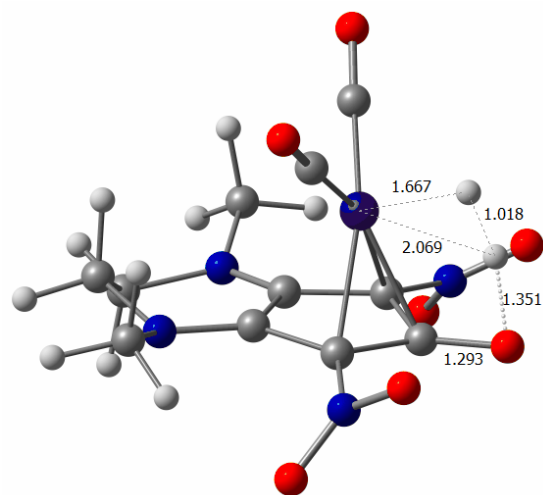
(b)



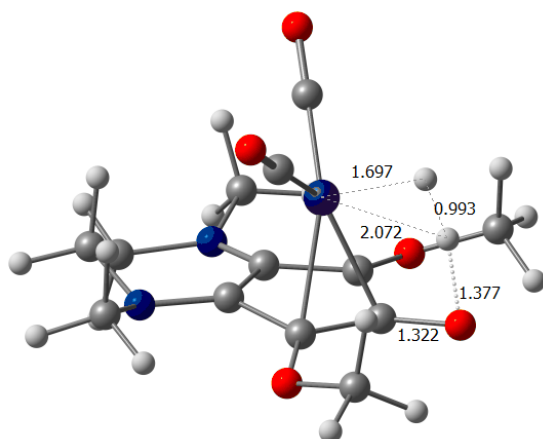
(c)



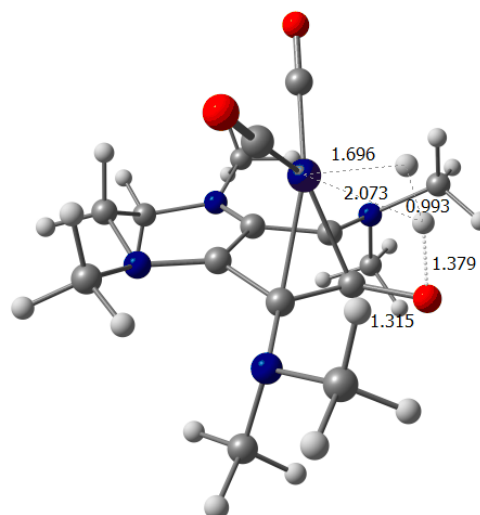
(d)



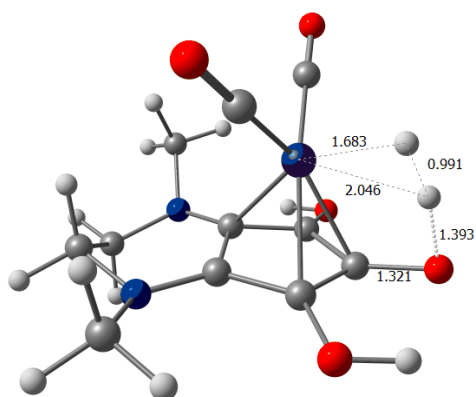
(e)



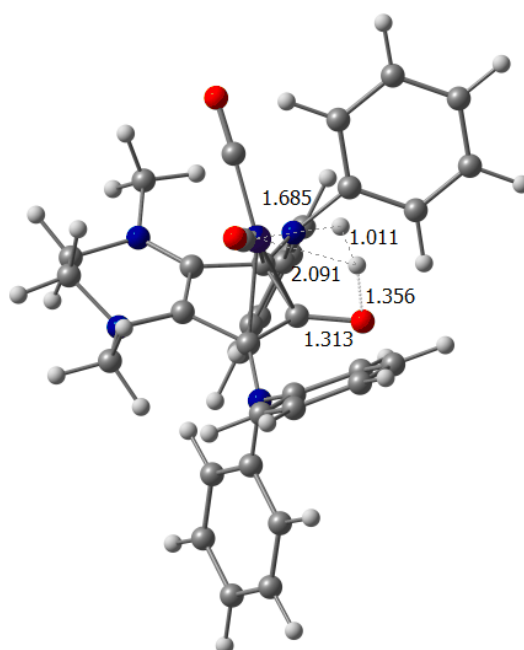
(f)



(g)



(h)



i)

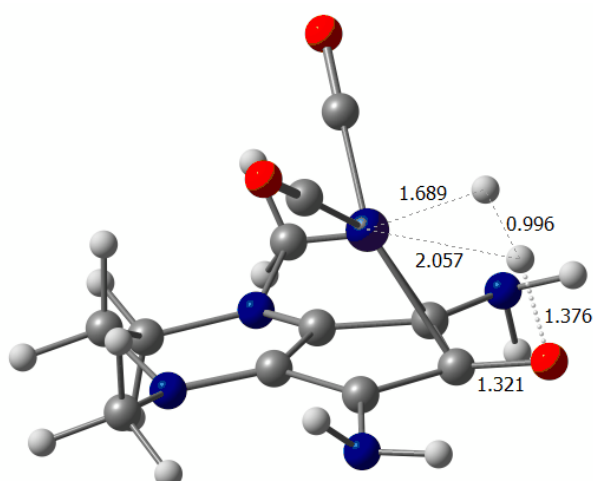


Figura 11. Estat de transició III-IV per a) H; b) CH₃; c) CF₃; d) NO₂; e) OCH₃; f) N(CH₃)₂; g) OH; h) N(Ph)₂; i) NH₂ (selecció de distàncies en àngstroms (Å)).

Pel que fa a la distància d'enllaç del carbonil de l'anell de 5 membres (Taula 2), es pot veure que en els tres primers intermedis aquesta distància és molt semblant per a tots els substituents. Un cop passem a l'intermedi **IV**, aquesta distància augmenta, degut a la transferència d'un àtom d'hidrogen, ja que passem de tenir un enllaç doble a un enllaç simple. Finalment, en l'intermedi **VI** aquest valor torna a disminuir degut a la transferència de protó i l'associada regeneració del doble enllaç, reduint-se així la distància C=O.

Taula 2. Distància d'enllaç, en Àngstroms (Å), del grup carbonil de la ciclopentadienona.

	H	CH ₃	CF ₃	NO ₂	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH	N(Ph) ₂	NH ₂
I	1,226	1,231	1,218	1,216	1,236	1,236	1,244	1,232	1,238
II	1,247	1,251	1,229	1,226	1,251	1,249	1,258	1,237	1,254
III	1,229	1,235	1,220	1,217	1,240	1,239	1,248	1,235	1,242
IV	1,360	1,364	1,342	1,322	1,381	1,361	1,370	1,346	1,382
V	1,338	1,342	1,319	1,256	1,337	1,355	1,361	1,327	1,353
VI	1,250	1,256	1,237	1,235	1,261	1,258	1,266	1,249	1,261

El següent paràmetre estudiat ha estat el MBO, un tipus de càlcul d'ordre d'enllaç pensat per Istvan Mayer,^{34,35} del carbonil de l'anell de ciclopentadienona per a tots els substituents utilitzats en el treball. D'aquesta manera, un cop calculats, s'han recollit en la Taula 3.

Taula 3. Mayer Bond Orders (MBO) del grup carbonil de la ciclopentadienona.

	H	CH ₃	CF ₃	NO ₂	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH	N(Ph) ₂	NH ₂
I	2,058	2,058	2,154	2,170	1,993	2,055	2,003	2,021	2,018
II	1,875	1,881	2,076	2,098	1,919	1,979	1,909	2,007	1,918
III	1,875	2,025	2,145	2,161	1,976	2,037	1,977	1,996	1,997
IV	1,189	1,213	1,322	1,403	1,185	1,270	1,210	1,296	1,167
V	1,266	1,303	1,436	1,771	1,332	1,248	1,219	1,383	1,258
VI	1,832	1,815	1,987	2,001	1,794	1,818	1,804	1,875	1,817

A partir dels resultats de la Taula 3 es veu clarament com en els primers intermedis tenim un doble enllaç que forma el carbonil i a partir de l'intermedi **IV**, on ja hi ha hagut la transferència d'hidrogen, passem a tenir un enllaç de marcat caràcter simple. En alguns casos es dedueix que quant més alt és aquest valor, la barrera energètica que cal superar en l'etapa determinant de la reacció augmenta. Aquesta tendència s'observa en els primers grups utilitzats com a substituents. En els dos primers casos, on els substituents són H i CH₃, la barrera energètica de l'etapa limitant era de 26,9 i 26,8 kcal/mol, respectivament, i pel que fa a MBO de CO els valors són relativament més baixos comparats amb els dels altres substituents. En canvi, en el cas de per exemple el CF₃, on el valor de la barrera energètica de l'etapa limitant és de 32,3 kcal/mol, veiem que els resultats de MBO del carbonil són més elevats. Tot i això, per altres grups que tenen una barrera energètica similar, aquesta tendència no s'observa. Aquest fet indica que la força d'aquest enllaç afecta a la barrera energètica de l'etapa

limitant de la reacció, fent que quant més fort sigui l'enllaç, més alta sigui l'energia necessària per superar la barrera energètica. Tot i això, aquesta relació és només aplicable en els casos que les barreres de reacció siguin clarament energèticament diferents.

Pel que fa a l'anàlisi dels MBOs, s'han recopilat a la Taula 4 els resultats corresponents a l'enllaç H-H de la molècula entrant d'H₂. Només s'han obtingut resultats partir de l'intermedi III, ja que la molècula d'hidrogen no es troba dins el sistema fins a aquest pas. Mitjançant els resultats de la Taula 4, s'observa, degut a valors de MBO pròxims a zero, la transferència d'un hidrogen del ferro a l'oxigen de la ciclopentadienona a l'arribar a l'intermedi IV.

Taula 4. MBOs de la interacció H...H de l'H₂ entrant.

	H	CH ₃	CF ₃	NO ₂	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH	N(Ph) ₂	NH ₂
III	0,486	0,478	0,476	0,487	0,449	0,478	0,537	0,479	0,466
IV	0,001	0,000	0,000	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	0,002
V	0,000	-0,001	-0,001	0,000	-0,001	0,001	0,000	0,000	0,001
VI	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,000	0,000	0,001	0,000

Un altre dels paràmetres estudiats en aquest estudi és la càrrega del metall i la de l'oxigen del grup carbonil de la ciclopentadienona al llarg de la reacció i pels diferents substituents. En el nostre cas, hem recopilat les càrregues procedents del Natural Population Analysis (NPA) del metall i l'oxigen del carbonil a les Taules 5 i 6, respectivament.

Taula 5. Càrrega NPA del ferro al llarg de la reacció i pels diferents substituents estudiats.

	H	CH ₃	CF ₃	NO ₂	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH	N(Ph) ₂	NH ₂
I	-1,489	-1,472	-1,458	-1,442	-1,525	-1,460	-1,501	-1,436	-1,505
II	-0,730	-0,719	-0,664	-0,663	-0,763	-0,716	-0,745	-0,716	-0,739
III	-1,365	-1,351	-1,329	-1,302	-1,436	-1,354	-1,403	-1,309	-1,375
IV	-1,373	-1,362	-1,336	-1,290	-1,427	-1,373	-1,415	-1,341	-1,396
V	-1,370	-1,374	-1,352	-1,288	-1,407	-1,362	-1,400	-1,337	-1,360
VI	-1,004	-0,989	-0,990	-1,005	-1,026	-0,976	-1,032	-0,962	-0,991

A partir dels resultats obtinguts sobre la càrrega del ferro s'observa que quan els substituents són grups electrodonadors els valors és fan més negatius ja que aquests donen densitat electrònica a l'àtom metàl·lic. En canvi, quan s'usen grups

electroatraients el valor de la càrrega es fa menys negativa, ja que és el metall qui cedeix la densitat electrònica. Per tant, els resultats serien els esperats, tot i que la diferència entre grups no és molt significativa.

Taula 6. Càrrega NPA de l'oxigen del grup carbonil de la ciclopentadienona al llarg de la reacció i pels diferents substituents estudiats.

	H	CH ₃	CF ₃	NO ₂	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH	N(Ph) ₂	NH ₂
I	-0,568	-0,592	-0,534	-0,519	-0,602	-0,602	-0,629	-0,593	-0,616
II	-0,553	-0,573	-0,530	-0,494	-0,597	-0,590	-0,613	-0,568	-0,595
III	-0,580	-0,604	-0,540	-0,522	-0,613	-0,612	-0,642	-0,602	-0,629
IV	-0,661	-0,672	-0,641	-0,626	-0,704	-0,666	-0,687	-0,645	-0,712
V	-0,709	-0,732	-0,722	-0,651	-0,730	-0,756	-0,734	-0,713	-0,740
VI	-0,638	-0,656	-0,603	-0,581	-0,669	-0,660	-0,683	-0,635	-0,673

Si observem la càrrega de l'oxigen del carbonil en cada cas, no es veu cap tendència clara. L'intermedi **V** presenta les càrregues més negatives per l'oxigen, i es podria afirmar que quant més baixa és la càrrega d'aquest oxigen menor és la barrera energètica corresponent de l'estat de transició **V-VI**. No obstant, les càrregues per l'intermedi **V** disten només 0,1-0,2e respecte la resta d'intermedis. Però, fixant-nos en l'intermedi **II**, veiem que les càrregues en l'oxigen són menys negatives que en el cas anterior i, tot i així, les barreres energètiques presenten valors molt semblants. Llavors, no s'ha pogut dur a terme una relació entre les càrregues NPA i la magnitud de les barreres energètiques.

Per intentar entendre tots els resultats anteriors i per tal d'avaluar la densitat electrònica de l'anell de cinc membres unit al ferro, s'ha decidit calcular l'aromaticitat pels intermedis **I**, **II**, **III**, i **IV**. Per tal d'aconseguir-ho, s'ha decidit utilitzar l'índex d'aromaticitat NICS.

El NICS va ser desenvolupat per Schleyer i col·laboradors³⁷ i es defineix com el valor negatiu de la protecció calculada en punts específics del sistema molecular, en particular, en el centre de l'anell (NICS(0)) o a una distància d (Å) del centre de l'anell.³⁸ Com més negatiu sigui el valor del NICS obtingut, més aromàtic l'anell.^{39,40} Els valors de NICS calculats 1 Å per sobre o 1 Å per sota del centre de l'anell, anomenats NICS(1)_{out} i NICS(1)_{in}, respectivament, es consideren que reflecteixen l'aromaticitat electrònica amb més precisió que el NICS(0).

En el nostre cas, primer es van calcular els NICS(0), obtenint resultats difícilment interpretables, no per la incapacitat o no idoneïtat del mètode per avaluar l'aromaticitat, sinó pel fet que el NICS(0) es troba altament alterat al tenir el ferro tan pròxim geomètricament parlant. Els orbitals d del ferro poden afectar el valor del NICS, contaminant-lo, si el solapament d'aquests amb els orbitals de la ciclopentadienona és elevat. Així doncs, es van calcular els NICS(1)_{out} per tal d'eliminar al màxim la contribució de l'àtom de ferro en el corrent d'anell i tenir només present l'aportació de l'anell de ciclopentadienona. Els resultats dels NICS(1)_{out} i NICS(1)_{in} els podem trobar a la Taula 7, sent els valors de NICS(1)_{in} encara més afectats que els de NICS(0) pel metall. Aquest valor, només ens servirà per comprovar aquest efecte no desitjat en la lectura de l'aromaticitat emprant aquest mètode, per tant no podem interpretar-los.

Taula 7. NICS(0), NICS(1)_{out} i NICS(1)_{in} per l'anell ciclopentadienona pels intermedis I, II, III i IV, calculats pels diferents substituents estudiats.

		H	CH ₃	CF ₃	NO ₂	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	OH	N(Ph) ₂	NH ₂
NICS(0)	I	-19,8	-19,9	-19,5	-22,1	-24,9	-22,5	-25,1	-20,1	-22,4
	II	-15,8	-15,9	-15,8	-19,1	-18,3	-15,7	-20,8	-14,7	-18,2
	III	-20,4	-20,5	-20,5	-22,6	-25,7	-22,9	-26,0	-20,5	-23,4
	IV	-26,4	-26,2	-26,3	-25,5	-29,8	-28,5	-30,3	-26,0	-27,9
NICS(1) _{out}	I	-9,9	-10,8	-9,8	-9,4	-10,8	-10,9	-11,2	-8,8	-10,9
	II	-7,6	-7,8	-8,3	-8,0	-7,8	-7,3	-8,6	-6,9	-8,2
	III	-10,1	-11,3	-10,3	-9,6	-11,4	-10,7	-11,8	-8,8	-11,5
	IV	-11,6	-11,8	-11,6	-10,7	-12,4	-12,3	-12,6	-10,8	-12,4
NICS(1) _{in}	I	-42,3	-42,0	-40,6	-37,8	-44,7	-42,0	-45,7	-39,2	-43,2
	II	-18,3	-19,7	-10,4	-11,9	-17,4	-8,6	-30,3	-11,0	-23,6
	III	-45,8	-46,3	-44,5	-41,3	-50,4	-45,7	-52,4	-42,5	-49,1
	IV	-53,2	-52,0	-47,0	-35,0	-53,0	-51,8	-56,9	-44,7	-53,7

A partir dels resultats de la Taula 7, veiem que per l'intermedi II els valors del NICS(1)_{out} són menors que per la resta de intermedis. El motiu és senzill, en l'intermedi II el metall ha perdut un lligand CO, la qual cosa li fa intentar recuperar part de la densitat electrònica de l'anell. Alhora, analitzant els diferents substituents sobre l'anell ciclopentadienona, es pot apreciar que els valors són menors en el cas d'utilitzar com a substituent N(Ph)₂, i just el contrari amb el grup OH, o també CF₃. No obstant, l'anàlisi de l'intermedi II no revesteix cap tipus d'efecte en la reactivitat, ja que el ferro coordinarà la molècula d'hidrogen amb màxima propensió un cop perdut un lligand

CO, en gran part també per la superior pressió d'H₂ que de CO lliure. Per tant, per tal d'intentar explicar la reactivitat del rds, *i.e.* el pas **III**→**IV**, caldrà fer incís a l'estudi de l'espècie **III**, però puntualitzant que presenta qualitativament el mateix perfil en funció dels substituents que els intermedis **I** i **IV** (veure Figura 12). Per tant el sistema és més aromàtic amb grups electroatraients. Tot i que l'anàlisi no és trivial en funció dels substituents, grups electroatraients com NO₂ i CF₃ disposen d'una aromaticitat inferior, i diametralment oposada als alts valors pels grups electrodonadors OCH₃ i N(Me)₂. No obstant, el caràcter electrodonador també el presentaria els grups N(Ph)₂, però dóna lloc a resultats molt baixos d'aromaticitat, confirmant de nou, que els grups fenil sobre el nitrogen provoquen gran distorsió estructural, afectant consegüentment també la part electrònica de l'anell ciclopentadienona. Llavors el pas **III**→**IV** implica un augment de l'aromaticitat per tots els substituents, però en valor absolut especialment més incipient per grups electrodonadors, especialment N(Me)₂, respecte als electroatraients. Això permet explicar de forma relativa el perquè de les barreres energètiques superiors dels sistemes amb grups amb apetència electrònica. No obstant, les diferències són poc significatives.

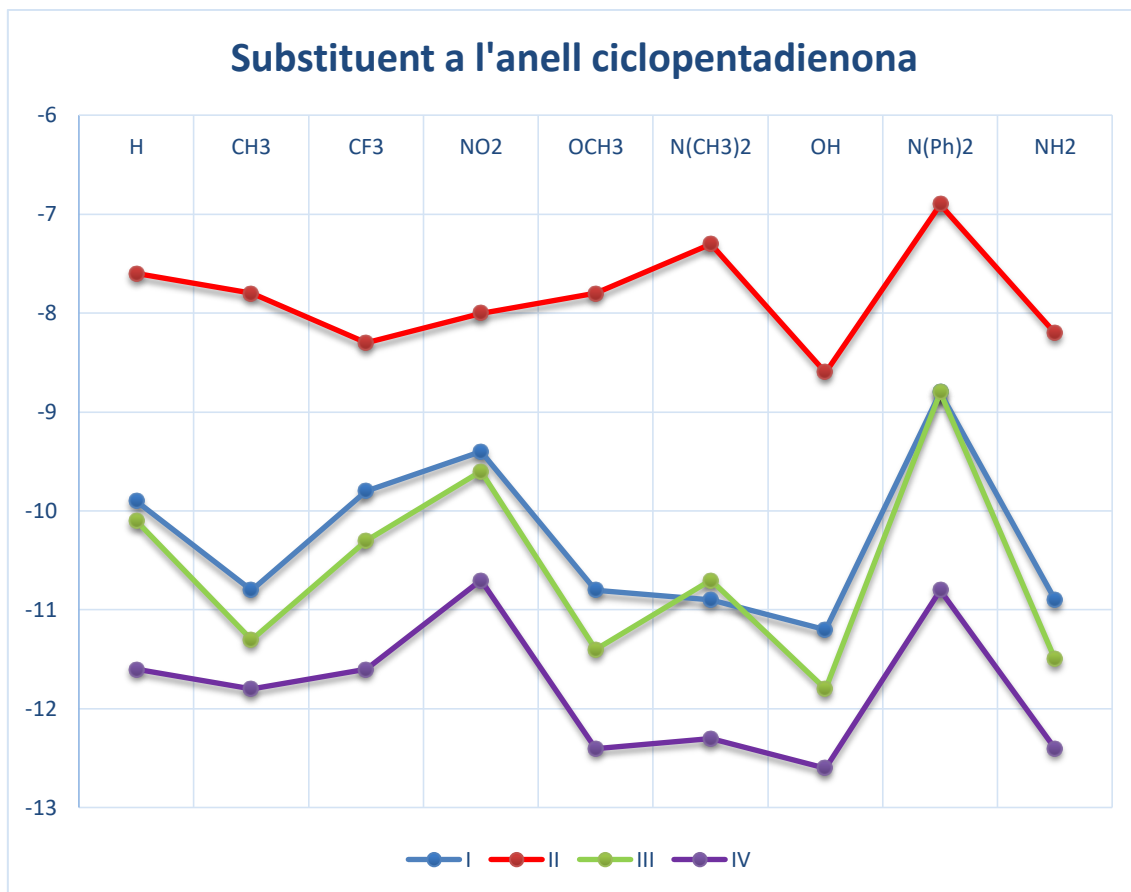


Figura 12. Confrontació gràfica de l'aromaticitat a través de $\text{NICS}(1)_{\text{out}}$ pels diferents substituents a la ciclopentadienona dels intermedis I-IV.

5. CONCLUSIONS

To conclude this study, we have fully characterized well-defined Knölker derivative iron complexes, and evaluated their efficiency in reductive amination for carbonyl derivatives and amines. Theoretical studies showed the importance of the substituents on the bifunctional cyclopentadienone motif. Once having searched the whole reaction pathway, and thus, all energy barriers, it has been observed that the substituent that can improve the velocity and the conditions of the hydrogenation reaction is CF_3 , bearing the activation of the catalyst, *i.e.* the initial decoordination of a carbonyl ligand from iron. However, with regard to the rate determining step, *i.e.* the proton transfer from iron to the carbonyl group of the cyclopentadienone moiety, the replacement of the phenyl groups of the cyclopentadienone ring does not affect the energy barrier significantly. Therefore, we cannot announce that the reaction will be faster. Bearing the differences in the reaction barriers that display the different substituents on the 5-membered ring, it has been difficult to separate the electronic effects from the steric effects. Thus, it has not been observed an evident difference between the groups more sterically hindered and the substituents less bulky for the structural point of view, and neither the electroattractive and electron donor character of the substituents on electronics.

For the MBO of the carbonyl group, the results are the expected, since it is observed that at the beginning the value is around 2, that is to say, a double bond, and after intermediate **III** tends to decrease until around of 1 since there has been the transfer of a hydrogen atom from the iron to this group. And for the MBO of the $\text{H}\cdots\text{H}$ bond that will be cleaved, it is shown clearly that after intermediate **III** there is not any interaction between these two atoms.

The charge on the metal or the oxygen of the cyclopentadienone has not contributed to generate relevant information for this study. But from electronics, from the $\text{NICS}(1)_{\text{out}}$, it is observed that the system is more aromatic with electroattractive groups, such as NO_2 or CF_3 . The $\text{N}(\text{Ph})_2$ group that is electron donor gives lower values of aromaticity, but here the phenyls on the nitrogen might be responsible of large structural distortion, thus directly affecting the electronic contribution on the five

membered ring. Finally, the step of **III-IV** leads to an increase of aromaticity, which effect is demonstrated for all the substituents.

7. BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Huo, C.-F.; Li, Y.-W.; Beller, M.; Jiao, H. Catalyzed Chemoselective Acrolein Hydrogenation. Density Functional Studies. *Organometallics* **2004**, *23*, 2168–2178.
- ² Ohkuma, T.; Ooka, H.; Ikariya, T.; Noyori, R. Preferential Hydrogenation of Aldehydes and Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417–10418.
- ³ Klingler, F. D. Asymmetric Hydrogenation of Prochiral Amino Ketones to Amino Alcohols for Pharmaceutical Use. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1367–1376.
- ⁴ Nugent, T. C.; Ghosh, A. K.; Wakchaure, V. N.; Mohanty, R. R. Asymmetric Reductive Amination: Convenient Access to Enantioenriched Alkyl-Alkyl or Aryl-Alkyl Substituted α -Chiral Primary Amines. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1289–1299.
- ⁵ Levi, A.; Modena, G.; Scorrano, G. Asymmetric Reduction of Carbon–Nitrogen, Carbon–Oxygen, and Carbon–Carbon Double Bonds by Homogeneous Catalytic Hydrogenation. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 6–7.
- ⁶ Bakos, J., Orosz, A., Heil, B., Laghmari, M., Lhoste, P., Sinou, D. Rhodium(I)-sulfonated-bdpp catalysed asymmetric hydrogenation of imines in aqueous-organic two-phase solvent systems. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991** *4*, 1684–1685.
- ⁷ Lee, N. E.; Buchwald, S. L. Asymmetric Hydrogenation of Enamines with a Chiral Titanocene Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5985–5986.
- ⁸ Baeza, A.; Pfaltz, A. Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of unfunctionalized enamines. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2266–2269.
- ⁹ Schnider, P., Koch, G., Prctet, R., Wang, G., Bohnen, F. M., Kriiger, C., Pfaltz, A. Enantioselective Hydrogenation of Imines with Chiral (Phosphanodihydrooxazo)iridium Catalysts. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887–892.
- ¹⁰ Kainz, S.; Brinkmann, A.; Leitner, W.; Pfaltz, A. Iridium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Imines in Supercritical Carbon Dioxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6421–6429.

-
- ¹¹ Xiao, D.; Zhang, X. Highly Enantioselective Hydrogenation of Acyclic Imines Catalyzed by Ir-f-binaphane Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425–3428.
- ¹² Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Imines with a Chiral Titanocene Catalyst: Kinetic and Mechanistic Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11703–11714.
- ¹³ Zhou, Q.-L.; Xie, J.-H. Transition Metal-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Enamides and Enamines. *Top. Curr. Chem.* **2013**, *343*, 75–101.
- ¹⁴ Moulin, S.; Dentel, H.; Pagnoux-Ozherelyeva, A.; Gaillard, S.; Poater, A.; Cavallo, L.; Lohier, J.-F.; Renaud, J.-L. Bifunctional (Cyclopentadienone)iron-tricarbonyl Complexes: Synthesis, Computational Studies and Application in Reductive Amination. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17881–17890.
- ¹⁵ Casey, C. P.; Guan, H. An Efficient and Chemoselective Iron Catalyst for the Hydrogenation of Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5816–5817.
- ¹⁶ Casey, C. P.; Guan, H. Cyclopentadienone Iron Alcohol Complexes: Synthesis, Reactivity, and Implications for the Mechanism of Iron-Catalyzed Hydrogenation of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2499–2507.
- ¹⁷ Bhor, M. D.; Bhanushali, M. J.; Nandurkar, N. S.; Bhanage, B. M. Direct Reductive Amination of Carbonyl Compounds with Primary/Secondary Amines Using Recyclable Water-Soluble FeII/EDTA Complex as Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 965–969.
- ¹⁸ Seck, C.; Mbaye, M. D.; Coufourier, S.; Lator, A.; Lohier, J.-F.; Poater, A.; Ward, T. R.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. Iron Transition Metal Frustrated Lewis Pair: from DFT to Application in Alkylation of Ketones. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 4410–4416.
- ¹⁹ Knölker, H.-J.; Baum, E.; Goesmann, H.; Klauss, R. Demetalation of Tricarbonyl(cyclopentadienone)iron Complexes Initiated by a Ligand Exchange Reaction with NaOH—X-Ray Analysis of a Complex with Nearly Square-Planar Coordinated Sodium. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2064–2066.

²⁰ Crowe, W. E. Reduction of Imines via Titanium-Catalyzed Hydromagnesation. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7487–7490.

²¹ Thai, T. T.; Mérel, D. S.; Poater, A.; Gaillard, S.; Renaud, J. L. Highly Active Phosphine-Free Bifunctional Iron Complex for Hydrogenation of Bicarbonate and Reductive Amination. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7066–7070.

²² Gaussian 09, Revision E.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

²³ Becke, A. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behaviour. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.

²⁴ Perdew, J. P. Density-functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822–8824.

²⁵ Perdew, J. P. Erratum: Density-functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev. B* **1986**, *34*, 7406–7406.

²⁶ Schäfer, S.; Horn, H.; Ahlrichs, R. Fully Optimized Contracted Gaussian Basis Sets for Atoms Li to Kr. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577.

-
- ²⁷ Haeusermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. Schwerdtfeger, P.; Pitzer, R. M. Accuracy of Energy-Adjusted Quasirelativistic Ab Initio Pseudopotentials. *Mol. Phys.* **1993**, *78*, 1211–1224.
- ²⁸ Küchle, W.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. Energy-Adjusted Pseudopotentials for the Actinides. Parameter Sets and Test Calculations for Thorium and Thorium Monoxide. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 7535–7542.
- ²⁹ Leininger, T.; Nicklass, A.; Stoll, H.; Dolg, M.; Schwerdtfeger, P. The Accuracy of the Pseudopotential Approximation. II. A Comparison of Various Core Sizes for Indium Pseudopotentials in Calculations for Spectroscopic Constants of InH, InF, and InCl. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 1052–1059.
- ³⁰ Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- ³¹ Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory. *J. Comp. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465.
- ³² Barone, V.; Cossi, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995–2001.
- ³³ Tomasi, J.; Persico, M. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027–2094.
- ³⁴ Mayer, I. Charge, Bond Order and Valence in the AB Initio SCF Theory. *Chem. Phys. Lett.* **1983**, *97*, 270–274.
- ³⁵ Mayer, I. Bond Order and Valences: Relations to Mulliken's Population Analysis. *Int. J. Quantum Chem.* **1984**, *26*, 151–154.
- ³⁶ Wolinski, K.; Hilton, J. F.; Pulay, P. Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251–8260.

³⁷ Schleyer, P. V. R.; Maerker, C.; Dransfeld, A.; Jiao, H.; van Eikema Hommes, N. J. R. Nucleus-Independent Chemical Shifts: a Simple and Efficient Aromaticity Probe. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317–6318.

³⁸ Poater, J.; Duran, M.; Solà, M.; Silvi, B. Theoretical Evaluation of Electron Delocalization in Aromatic Molecules by Means of Atoms in Molecules (AIM) and Electron Localization Function (ELF) Topological Approaches. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3911–3947.

³⁹ Corminboeuf, C.; Heine, T.; Seifert, G.; Schleyer, P. V. R.; Weber, J. Induced Magnetic Fields in Aromatic [n]-Annulenes-Interpretation of NICS Tensor Components. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 273–276.

⁴⁰ Schleyer, P. V. R.; Manoharan, M.; Jiao, H. J.; Stahl, F. The Acenes: is there a Relationship Between Aromatic Stabilization and Reactivity? *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3643–3646