



Síntesi estereoselectiva de fosfines amb quiralitat al fòsfor. Aplicacions en catàlisis

Thierry León Serrano

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Síntesi estereoselectiva de fosfines amb quiralitat al fòsfor. Aplicacions en catàlisis



Thierry León Serrano
Tesi Doctoral, Barcelona 2011

Síntesi estereoselectiva de fosfines amb quiralitat al fòsfor. Aplicacions en catàlisis

Thierry León Serrano

Departament de Química Orgànica – Facultat de Química

Universitat de Barcelona

Programa de doctorat de l'EEES: Química Orgànica

Director de tesi: Xavier Verdaguer i Espauella

Introducció i Objectius



Le champs de la science est inépuisable.
Plus il est remué, plus grands sont les
tresors qu'il offre à nos regards

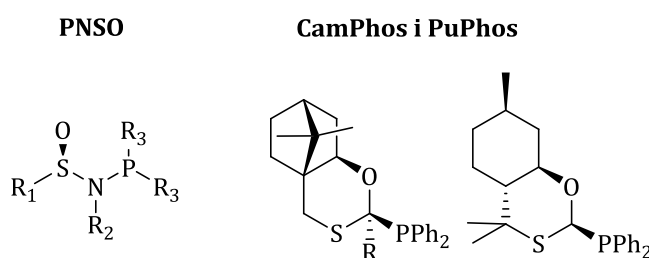
Louis Pasteur (1822-1895)

1. Introducció i Objectius

L'obtenció de lligands quirals eficients i de fàcil accés segueix essent un dels objectius principals en catàlisi. Les fosfines estereogèniques voluminoses han mostrat ser molt eficients en un ampli ventall de reaccions catalítiques.¹ No obstant, la seva síntesis de forma enantiomèricament pura és molt sovint complicada.² Podem considerar que els mètodes més efectius per a la construcció de fòsfor estereogènics són els desenvolupats per Jugé³ i Evans⁴ basats en l'obertura d'oxazafosfolidines enantiopures i la desprotonació enantioselectiva de fosfinoborans, respectivament. Aquests mètodes, tanmateix, presenten limitacions i desavantatges. Aquest fet confereix atractiu al desenvolupament de nous processos per a la síntesi de fòsfor estereogènics.

El nostre grup d'investigació té dilatada experiència en síntesi de lligands amb sofre estereogènics i carboni estereogènics, com són els lligands PNSO⁵ desenvolupats per J. Solà o els lligands CamPhos i PuPhos⁶ desenvolupats per X. Verdager, entre d'altres (figura 1.1). Aquests lligands han estat aplicats amb èxit a la reacció intermolecular de Pauson-Khand (PKR).

Figura 1.1. Famílies de lligands desenvolupats en el grup.



¹ Geng, H.; Zhang, W.; Chen, J.; Hiou, G.; Zhou, L.; Zou, Y.; Wu, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6052.

² a) *P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis*; Grabulosa, A. Ed.; RSC Publishing: Cambridge, **2011**. b) *Phosphorous Ligands in Asymmetric Catalysis*; Börner, A. Ed.; Wiley-WCH: Weinheim, **2008**; Vol. I-III. c) Grabulosa, A.; Granell, J.; Muller, G. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 25.

³ a) Jugé, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2783. b) Kaloun, E. B.; Merdès, R.; Genêt, J.-P.; Uziel, J.; Jugé, S. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 455. c) Bauduin, C.; Moulin, D.; Kaloun, E. B.; Darcel, C.; Jugé, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293.

⁴ Muci, A. R.; Campos, K. R.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9075.

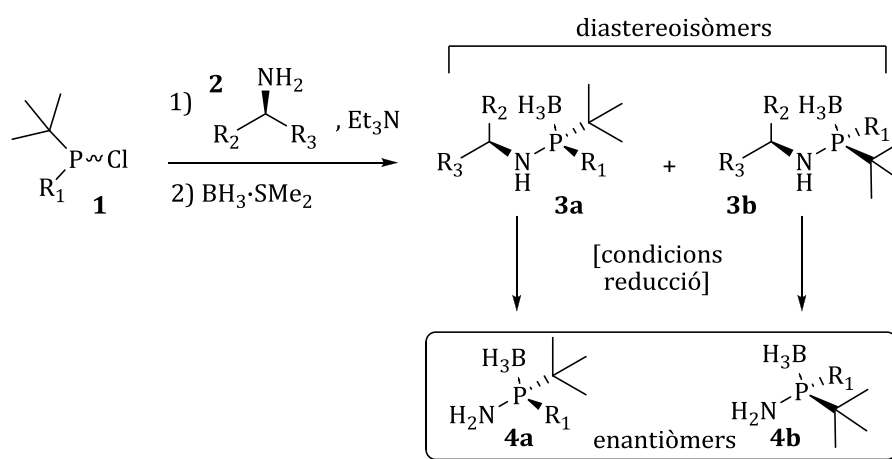
⁵ Solà, J.; Revés, M.; Riera, A.; Verdager, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5020.

⁶ a) Verdager, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1868. b) Verdager, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242. c) Verdager, X.; Lledó, A.; López-Mosquera, C.; Maestro, M. A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8053.

1 Introducció i Objectius

No va ser fins la tesi doctoral de M. Revés, en el nostre grup de recerca, que es va abordar la síntesi de lligands amb quiralitat al fòsfor. Basant-se en la metodologia descrita per Kholodiazhnyi,⁷ es va estudiar la resolució cinètica dinàmica de clorofosfines racèmiques **1** mitjançant una amina benzílica quiral **2** que actua d'agent de resolució. Per evitar els problemes descrits a la literatura, en els que l'alliberament d'auxiliars quirals mitjançant hidròlisi àcida provoquen processos d'isomerització de la fosfina, es va desenvolupar un mètode reductiu per alliberar l'auxiliar quiral que no comprometés l'enantiopuresa del sintó aminofosfina final **4** (figura 1.2).

Figura 1.2. Estratègia desenvolupada per M. Revés.

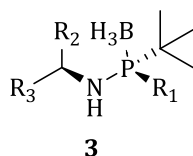


En la resolució cinètica dinàmica de la *tert*-butilfenilclorofosfina **1** (R₁= Ph), la 1-naftiletilamina (R₂= 1-Naft i R₃= Me) i la 1-feniletilamina (R₂= Ph i R₃= Me) varen donar diastereoselectivitats raonables de 6 : 1 i 5 : 1, respectivament amb rendiments elevats. Tanmateix per la clorofosfina **1** amb R₁= Me, les diastereoselectivitats eren més baixes, essent també, l'auxiliar corresponent a la 1-naftiletilamina la més selectiva (r.d. 1 : 3). Aquestes barreges no eren separables per cromatografia en columna i per això es va estudiar la seva separació per cristal·lització (taula 1.1). Aquestes proves van revelar que quan tenim R₁= Ph, les barreges corresponents a l'1-naftiletilamina i la 1-feniletilamina de r.d. inicial més elevada varen ser purificades fins a r.d. final >200 : 1 en dos cicles de

⁷ Kolodiazhnyi, O. I.; Gryshkun, E. V.; Andrushko, N.V.; Freytag, M.; Jones, P. G.; Schmutzler, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 181.

cristal·lització. Pel que fa la *tert*-butilmetilclorofosfina ($R_1 = \text{Me}$), tot i tenir una diastereoselectivitat molt baixa, la fenilglicinamida va ser la que proporcionà millor cristal·linitat al diastereoisòmer majoritari.

Taula 1.1. Cristal·lització de diastereòmers **3**.



Entrada	R_1, R_2, R_3	rd_i	Dissolvent	Rdt. (%) ^a	rd_j^b
1	Ph, Ph, Me	5:1	Toluè/Hexà	38	>200:1
2	Ph, 1-Naft, Me	6:1	Toluè/Hexà	50	>200:1
3	Me, Ph, CONH ₂	1.5:1	MeOH	15	>200:1
4	Me, Ph, CONH ₂	1.5:1	EtOH	33	>200:1
5	Me, Ph, CONH ₂	1.5:1	IPA	32	>200:1

a) Rendiments obtinguts després de dues cristal·litzacions del cru de reacció. b) Valor determinat per HPLC.

Per tal d'alliberar l'aminofosfina **4** de l'auxiliar de resolució, aprofitant la posició benzílica, s'utilitzà la reducció amb metalls en solució (Li/NH_3). Mitjançant aquesta metòdica es va aconseguir trencar reductivament l'enllaç de la posició benzílica sense pèrdua de la puresa òptica. Quan es va sotmetre a aquestes mateixes condicions el producte de resolució de la *tert*-butilfenilfosfina enllaçada a l'auxiliar quiral 1-feniletilamina ($R_2 = \text{Ph}$ i $R_3 = \text{Me}$), es va obtenir el subproducte corresponent al trencament reductiu i reducció parcial de l'anell aromàtic en un procés tipus Birch (taula 1.2).

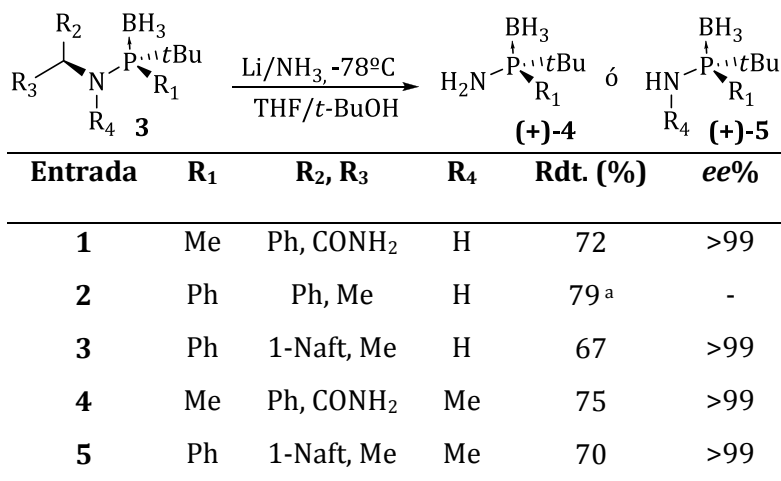
En canvi, el trencament reductiu amb el producte de resolució amb l'auxiliar 1-naftiletilamina ($R_2 = 1\text{-Naft}$ i $R_3 = \text{Me}$) forní la *tert*-butilfenilaminofosfina sense la indesitjada reducció de Birch. Aquesta diferència de comportament va ser atribuïda a la diferència de potencial de reducció dels anells de naftalè i benzè.⁸ Es va utilitzar la mateixa estratègia per a l'obtenció de les corresponents *N*-metil-*tert*-butilaminofosfines protegides amb borà ($R_4 = \text{Me}$) **5** a partir dels productes de resolució permetil·lats (taula 1.2). Aquesta metòdica va demostrar ser ideal per a

⁸ Meerholz, K.; Heinze, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2325.

1 Introducció i Objectius

l'alliberament dels sintons aminofosfina quirals ja que té lloc en un procés de retenció de la configuració i sense alterar la configuració del fòsfor.

Taula 1.2. Reacció de reducció amb Li/NH₃.



a) Producte amb reducció de Birch del fenil unit a fòsfor.

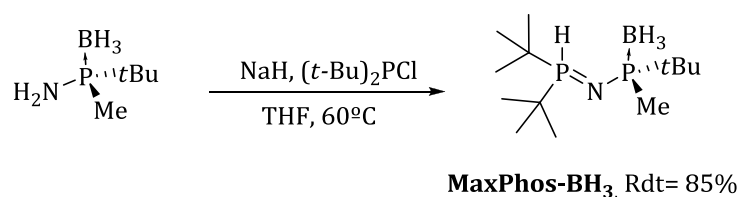
Les aminofosfines òpticament pures varen ser usades per a la síntesi de lligands tipus PnP*. A la literatura trobem pocs exemples de lligands d'aquest tipus, i els descrits presenten resultats pocs satisfactoris en processos catalítics.⁹ Aquest fet és degut a que els lligands descrits tenen la quiralitat en el substituent de l'amina, i per tant, allunyada de la zona d'activitat catalítica. En el nostre cas, podíem sintetitzar lligands amb la quiralitat a l'àtom de fòsfor. Desprotonant les aminofosfines i fent reaccionar l'anió amb diferents clorofosfines, es van sintetitzar un seguit de lligands dels quals destaca el lligand MaxPhos (figura 1.3), que és un anàleg del trichickenfootPhos (TCFP).¹⁰

Aquest lligand MaxPhos-BH₃ es va desprotegir i complexar amb rodi, per ser provat en reaccions d'hidrogenació catalítica asimètrica, on presentà elevada activitat i excessos enantiomèrics de fins >99% amb substrats tipus α-dehidroaminoàcid i β-dehidroaminoàcid (taula 1.3).

⁹ a) Venkatakrisnan, T. S.; Mandal, S. K.; Kannan, R.; Krishnamurthy, S. S.; Nethaji, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1875. b) Konya, D.; Robert, F.; Gimbert, Y.; Greene, A.E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6975.

¹⁰ Hoge, G.; Wu, H.; Kissel, W.S.; Pflum, D.A.; Greene, D.J.; Bao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2560.

Figura 1.3. Síntesi del lligand P-estereogènic **MaxPhos-BH₃**.



Taula 1.3. Hidrogenació asimètrica de α -dehidroaminoàcids i β -dehidroaminoàcids.

Entrada	Substrat	Pressió H ₂ (atm)	Cat. (mol%)	ee (%) ^a
1		3	0,3	99(S)
2		1	3	99(S)
3		3	0,3	99 (S)

a) Excés enantiomèric determinat per HPLC.

En definitiva, el procés desenvolupat per M. Revés ha permès per primer cop l'obtenció dels sintons aminofosfina. Aquests sintons són productes sòlids, estables a l'aire i la humitat, que es poden tenir emmagatzemats al laboratori sense que s'hi produeixin processos d'isomerització. Això fa que siguin intermedis molt útils en la síntesi de lligands amb fòsfor quiral. No obstant, el desavantatge principal és en la síntesi d'aquestes aminofosfines, i rau en la baixa diastereoselectivitat en l'etapa de resolució cinètica dinàmica de les clorofosfines racèmiques amb l'agent de resolució quiral. En aquesta etapa es perd més del 50% del producte i fa que el procés no sigui viable econòmicament.

1 Introducció i Objectius

Dins d'aquest context, els objectius de la present tesis doctoral són:

1. Desenvolupar una síntesi estereoselectiva dels sintons aminofosfina que millori el mètode posat a punt en la tesi de M. Revés.
2. Disseny i síntesi de nous lligands aminofosfina amb fòsfor estereogènic.
3. Aplicació en la reacció intermolecular de Pauson-Khand i en la reacció de cicloaddició [2+2+2] amb rodi dels nous lligands fosfina amb fòsfor estereogènic sintetitzats.