



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 catàlisi



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

Antecedents



Hi ha tres etapes en tot descobriment científic.
Primer, la gent rebutja el que és veritat.
Llavors, nega el que és important.
Finalment, s'atribueix el mèrit
a qui no li correspon.

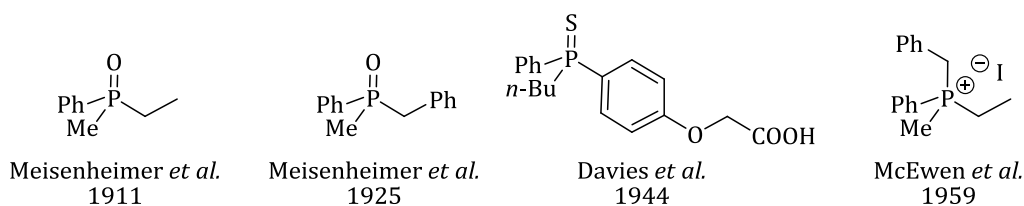
Alexander von Humboldt (1769-1859)

2. Antecedents

Ja fa 100 anys que un grup d'investigació va posar a la pràctica el que d'altres tan sols es limitaven a postular com a un fracàs. L'any 1911, Meisenheimer i Lichtenstadt¹ varen demostrar que el fòsfor podia estar substituït amb quatre grups diferents, formant així un àtom estereogènic. Aquests autors marcaren la direcció del que fou la nova tendència en investigació dels grups implicats en disseny de lligands i de retruc dels grups de caire més sintètic que fan servir aquests lligands per portar a terme les seves transformacions de manera enantioselectiva.

En els seus inicis, aquest interès pel fòsfor estereogènic fou creixent molt lentament. De fet, no va ser fins a 15 anys més tard, l'any 1926, en que el mateix grup va resoldre el segon racemat mai descrit.² Aquesta segona "visita" no va tenir resposta fins a l'any 1944 en que el grup de Davies i Mann resolguessin el primer tiòxid de fosfina,³ i uns altres 15 anys més tard McEwen i col·laboradors resolguessin el primer sistema acíclic de sal de fosfoni (figura 2.1).⁴ Poc després, es produí el primer aïllament de fosfines trivalents òpticament pures. Aquesta fou la prova definitiva que demostrà que, a diferència de les amines quirals, les fosfines no racemitzaven a temperatura ambient.⁵

Figura 2.1. Exemples dels primers compostos amb fòsfor quiral.



¹ Meisenheimer, J.; Lichtenstadt, L. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 456.

² Meisenheimer, J.; Casper, J.; Horing, M.; Lauter, L.; Lichtenstadt, Samuel, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1926**, 213.

³ Davies, W.C., Mann, F.G. *J. Chem. Soc.* **1944**, 276.

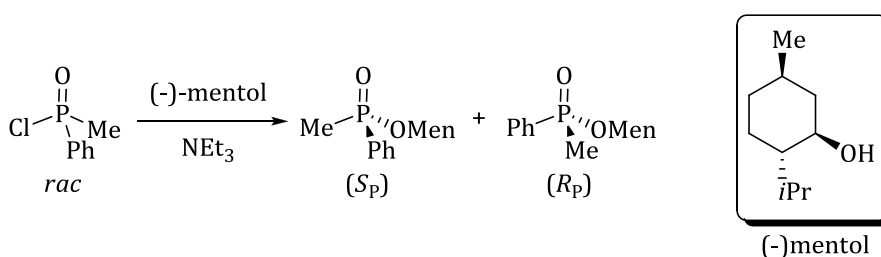
⁴ Kumli, K.F.; McEwen, W.E., VanderWerf, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 248.

⁵ a) Horner, L.; Winkler, H.; Rapp, A.; Mentrup, A.; Hoffmann, H.; Beck, P. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 161. b) Horner, L. *Pure Appl. Chem.*, **1964**, *9*, 225. c) Horner, L.; Schedlbauer, F.; Beck, P. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1421. d) Horner, L.; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 175. e) Horner, L.; Balzer, W.D. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 1157. f) Horner, L.; Balzer, W.D.; Peterson, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3315.

2 Antecedents

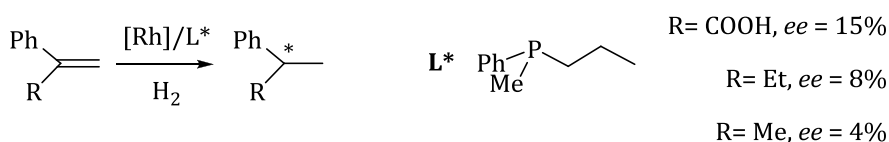
Ja mirat amb altres ulls, aquesta nova àrea emergent anà cobrant un renovat interès, a partir de l'any 1967-68, en el que aparegué una nova ruta sintètica per a la preparació d'òxids de fosfina basada en la separació de mentilfosfinats asimètricament substituïts i posterior reducció a les corresponents fosfines òpticament pures (figura 2.2).⁶ Alhora, es van fer públics els últims avenços en hidrogenacions catalítiques homogènies d'alquens mitjançant un complex de rodi(I) solubilitzat, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ duts a terme per Wilkinson i col·laboradors.⁷ Els autors revelaren que l'espècie catalítica era extremadament activa sota condicions de reacció suaus.

Figura 2.2. Estratègia basada en el mentilfosfinats.



Aquesta nova possibilitat sintètica, junt amb els últims progressos publicats en hidrogenació catalítica homogènia, foren els responsables de que dos anys després, Knowles⁸ i Horner⁹, de manera independent, reproduïssin els resultats obtinguts per Wilkinson substituint la fosfina aquiral del catalitzador d'aquest per fosfines P-estereogèniques òpticament enriquides en la hidrogenació asimètrica d'alquens proquirals. Els resultats obtinguts, tot i ser baixos (*ee* que no superaven 15%), demostraren que la hidrogenació asimètrica catalítica era factible (figura 2.3).

Figura 2.3. Primeres hidrogenacions asimètriques amb fòsfor òpticament enriquit.



⁶ a) Korpiun, O.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4784. b) Korpiun, O.; Lewis, J.; Chickos, J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4842.

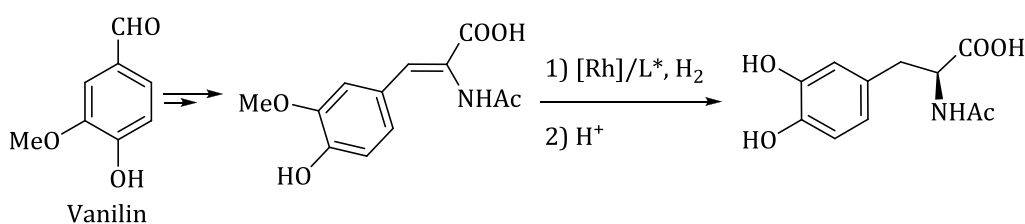
⁷ a) Young, J.F.; Osborn, J.A.; Jardine, F.H.; Wilkinson, G. *Chem Commun.* **1965**, 131. b) Osborn, J.A.; Jardine, F.H., Young, J.F., Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1711.

⁸ Knowles, W.S.; Sabacky, M.J. *Chem Commun.* **1968**, 1445.

⁹ Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942.

El descobriment de l'efecte medicinal de la (*L*)-DOPA (àcid (*S*)-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoic) per al tractament de la malaltia del Parkinson marcà un punt d'inflexió en la demanda d'aquest aminoàcid natural i no proteogènic. L'interès sobtat per donar sortida a un producte amb molt de potencial econòmic, fou el motor que promogué als grups d'investigació desenvolupar nous lligands per a la hidrogenació catalítica asimètrica. Knowles i col·laboradors foren els primers en desenvolupar una ruta sintètica per a l'aminoàcid¹⁰ en qüestió, basant-se en una última etapa d'hidrogenació asimètrica. Començaren per provar diferents monofosfines quirals, amb les que arribaren fins a 85% d'*ee* (pel cas del CAMP).¹¹ Aquest resultat fou tan bo (lògicament, considerant l'època de la que estem parlant) que el procés es portà a escala industrial (figura 2.4).

Figura 2.4. Síntesi Monsanto de la (*L*)-DOPA.



Poc després, Knowles i col·laboradors¹² descrigueren el lligand DiPAMP (figura 2.5, a dalt) com a resultat de la dimerització del PAMP. Aquest nou lligand forní excessos enantiomèric extraordinaris de fins a 96%*ee* en hidrogenació asimètrica.

No obstant, paral·lelament, Dang i Kagan¹³ prepararen el lligand DIOP el qual contenia la quiralitat en l'esquelet carbonat i no en les fosfines, tal com s'anà fent fins a la data. Amb aquest s'obtingué un discret 83%*ee* molt similar a l'obtingut amb el CAMP, descrit per Knowles. Amb aquest exemple, els autors demostraren que per tenir bons resultats en hidrogenació, no era requisit necessari tenir fòsfor estereogènic. Ràpidament, altres grups de recerca crearen lligands anàlegs al DIOP. Bosnich¹⁴ descrigué el lligand ChiraPhos, Noyori¹⁵ el lligand BINAP (quiralitat

¹⁰ Knowles, W.S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 3.

¹¹ Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Vineyard, B.D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10.

¹² Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Vineyard, B.D.; Weinkauff, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567.

¹³ a) Dang, T.; Kagan, H.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481. b) Kagan, H.B., Dang, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.

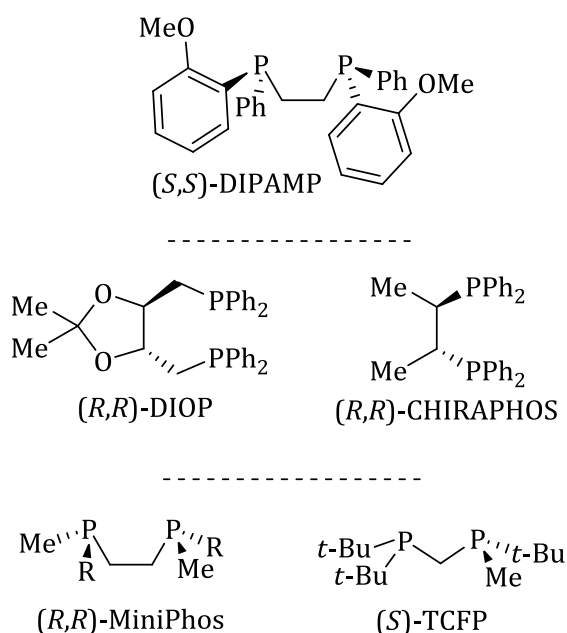
¹⁴ Fryzuk, M.D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6262.

2 Antecedents

axial), Burk¹⁶ el lligand DuPHOS (quiralitat en els substituents de la fosfina) entre d'altres (figura 2.5, mig). Aquests lligands resultaren extremadament selectius en hidrogenació, arribant a valors de 99%*ee* pel cas del DuPHOS. Aquests nous resultats foren els responsables de que l'interès per la síntesi de fòsfor estereogènica decaigués durant dècades.

Ja més recentment, amb l'aparició de nous mètodes de síntesi de fòsfor quiral, grups de recerca com el d'Imamoto¹⁷ o Hoge¹⁸ descrigueren la síntesi de lligands amb fòsfor estereogènica com el MiniPhos o el *trichickenfootphos* (TCFP), respectivament (figura 2.5, a baix).

Figura 2.5. Alguns lligands corresponents a cada època clau.



Amb el pas del temps, els grups d'investigació continuaren desenvolupant més i més lligands P-estereogènics, batent consecutivament els excessos enantiomèrics fins a més del 99%. Una autèntica batalla és lliurada en el camp de la catàlisi per fer-se amb el millor resultat en puresa òptica i activitat catalítica.

¹⁵ Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

¹⁶ Burk, M.J.; Feaster, J.E.; Nugent, W.A.; Harlow, R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125.

¹⁷ Imamoto, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.; Matsukawa, S.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635.

¹⁸ Hoge, G.; Wu, H.; Kissel, W.S.; Pflum, D.A.; Greene, D.J.; Bao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2560.

Sens dubte, avui en dia, l'interés per noves vies per a la síntesi de lligands amb fòsfor estereogènic ha crescut a nivells equiparables a la utilitat d'aquests lligands en processos industrials.

2.1. Obtenció de P-estereogènic mitjançant resolució de barreges racèmiques o diastereomèriques.

Aquesta metodologia es basa en la síntesi de fosfines en forma racèmica o en forma de barreja diastereomèrica i posterior separació dels components d'aquesta, en forma ja enantiopura.

2.1.1. Resolució clàssica de barreges racèmiques

2.1.1.1. Resolució directe amb auxiliars no-metàl·lics.

Aquest mètode es basa en la formació d'un enllaç no-covalent entre l'auxiliar i el racemat, diferenciant així cada enantiómer. Aquest mètode constituí la primera via d'obtenció d'òxids de fosfina quiral. Lichtenstadt i col·laboradors, per exemple, empraren el (+)-BrCSA per a la separació del seu racemat¹ (figura 2.6, A). L'èxit en la resolució de racemats d'òxids de monofosfina rau en una protonació efectiva i selectiva del grup fosforil per part de l'auxiliar quiral. Aquest mètode no és eficient per a un gran ventall de compostos, però, per exemple, tal com demostrà Nohira¹⁹, la interacció no-covalent és més efectiva si la fosfina conté en el seu voltant algun grup carboxílic (figura 2.6, B). Pietrusiewicz²⁰, per la seva banda, demostrà que pel cas de fosfines protegides amb borà, un grup pròtic era necessari ja que no existia la possibilitat de la interacció entre l'auxiliar i el grup fosforil (figura 2.6, C).

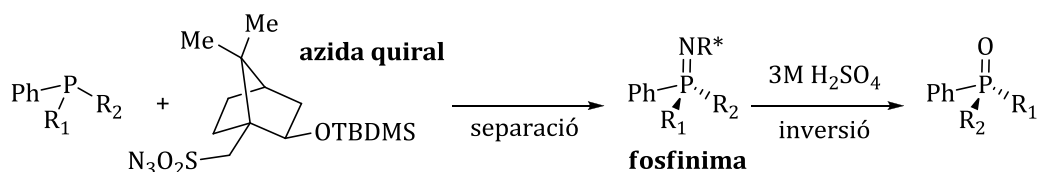
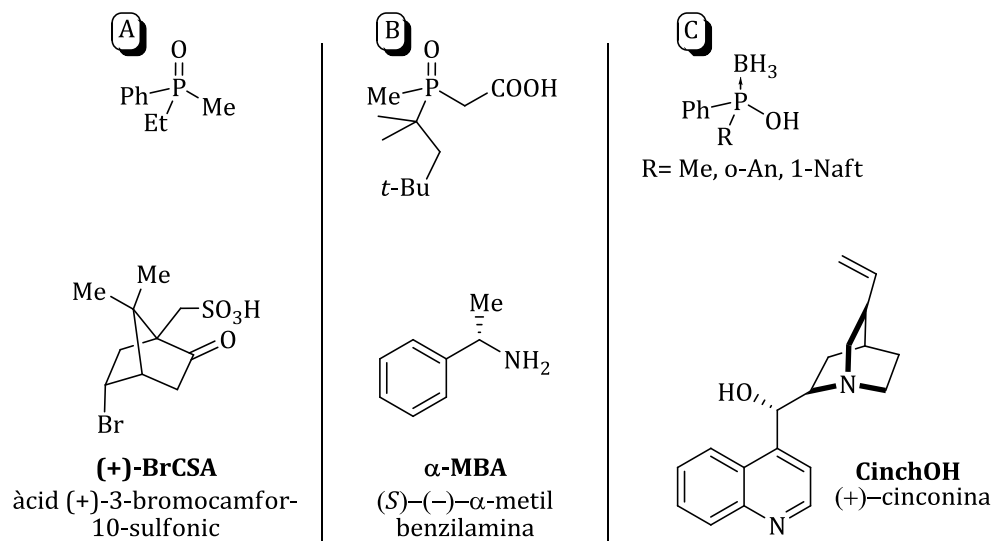
Keay i col·laboradors²¹ desenvoluparen una resolució oxidativa emprant la reacció de Staudinger entre una fosfina racèmica i un azida òpticament pura. D'aquesta barreja en resultà una fosfinima la qual fou separada per mètodes convencionals i posteriorment fou hidrolitzada per obtenir l'òxid de fosfina enantiopur corresponent (figura 2.6, a baix).

¹⁹ a) Sugiya, M.; Nohira, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 705. b) Balcewski, P.; Szadowiak, A.; Bialas, T.; Wieczorek, W.M.; Balinska, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1209.

²⁰ Stankevic, M.; Pietrusiewicz, K.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 552.

²¹ Andersen, N.G.; Ramsden, P.D.; Che, D.; Parvez, M.; Keay, B.A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2009.

Figura 2.6. Exemples representatius d'alguns racemats separats amb l'auxiliar quiral emprat (a dalt) i el mètode desenvolupat per Keay (a baix).

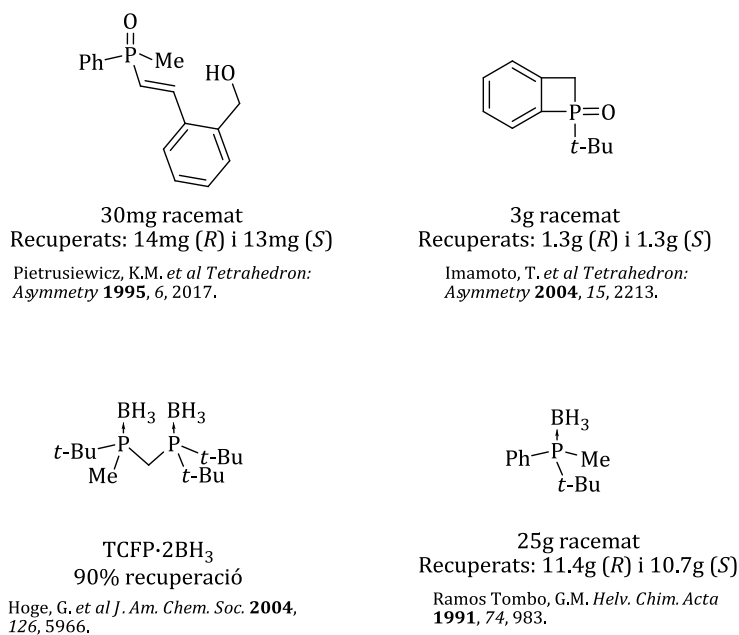


2.1.1.2. Resolució directe per mètodes cromatogràfics.

Aquest mètode es basa en la cromatografia amb fase estacionària quiral pel que es requereix que la fosfina sigui estable a l'aire, motiu pel qual es sol realitzar sota la seva forma protegida. Aquest permet separar racemats a gran escala i seria una via eficient si no fos pel inconvenient logístic que representa l'utilització d'aparells cars i sofisticats. Normalment, és emprat en casos molt extrems, quan totes les altres vies han fallat. Tot i així hi ha una quantitat no menyspreable d'òxids de fosfina i fosfines protegides amb borà (incloent-hi el TCFP·2BH₃) separats per aquesta via amb rendiments considerables (figura 2.7).

2 Antecedents

Figura 2.7. Alguns exemples de racemats de fosfines separats per cromatografia.



Ramos Tombo²², per exemple, va descriure l'adaptació d'un HPLC per a la cromatografia a gran escala. Aquests autors descriuen que separaren 25 grams de racemat mitjançant 1 metre de columna de 20 centímetres de diàmetre reblerta amb 17 quilos de fase estacionària amb un flux de 5 litres per hora d'etanol. D'aquesta manera aconseguiren separar 11.4 grams de l'enantiòmer *R* i 10.7 grams del *S* (figura 2.7). En aquest exemple, queda ressaltat l'elevat cost del procediment. Tot i així, alguns autors insisteixen en que, tot i l'estigma en l'ús de cromatografies en columna en processos industrials, a mesura que l'ús de les fosfines P-estereogèniques vagi en augment, l'ús d'aquesta metodologia també ho farà en la indústria farmacèutica.

2.1.2. Resolució de barreges diastereomèriques

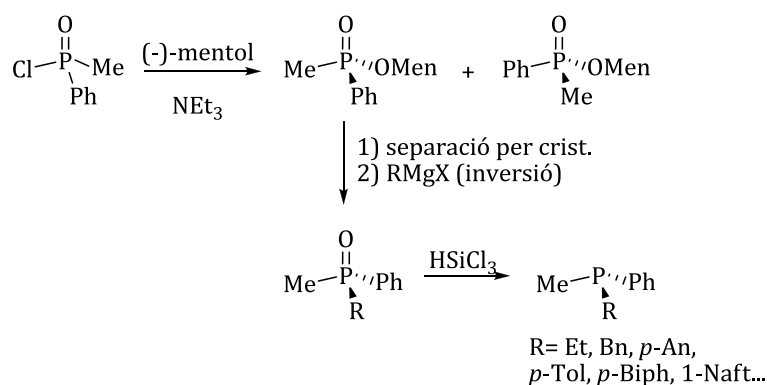
Aquesta estratègia es basa en l'aportació d'un nou centre quiral a la molècula, mitjançant l'ús d'auxiliars quirals, per a obtenir una barreja diastereomèrica. Un cop separats els dos diastereòmers, s'allibera la fosfina enantiomèricament pura.

²² Ward, T.R.; Venanzi, L.M.; Albinati, A.; Lianza, F.; Gerfin, T.; Gramlich, V.; Ramos Tombo, G.M. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 983

La limitació d'aquest mètode rau en l'etapa de separació dels diastereòmers. Hi ha una quantitat inimaginable d'auxiliars quirals, i no totes les combinacions d'aquests amb la fosfina racèmica són separables per cromatografia en columna o per cristal·lització. Tampoc resulta viable provar totes les combinacions possibles (encara que fos l'ideal) ni tampoc ens asseguraria l'èxit.

L'any 1967, Mislow i col·laboradors⁶ varen ser dels primers en utilitzar el mentilfosfinat substituït asimètricament (figura 2.8). Tot i que, aparentment, semblaria que l'auxiliar quiral hauria d'induir selectivitat al enllaçar-se amb la fosfina, els autors obtingueren una barreja diastereoisomèrica 1 : 1. Aquesta mescla es va separar per cristal·lització, i amb el diastereòmer òpticament pur, es va substituir el grup OMen amb un organomagnesià. Aquest procés transcorre amb inversió de la configuració sobre el fòsfor, i finalment es va desprotegir la fosfina resultant per reducció amb HSiCl₃. Aquest exemple, va mostrar a la comunitat científica el gran potencial d'aquesta metodologia.

Figura 2.8. Primer exemple d'ús del mentilfosfinat i preparació de fosfines quirals.



Bodalski i Pietrusiewicz²³ sintetitzaren un òxid de fosfina altament funcionalitzat a partir de posar en contacte el butil fosfinit **6** amb el bromoacetat de mentil. L'òxid de fosfina **7** de configuració *S*, és molt més cristal·lí que el seu corresponent enantiòmer i cristal·litzà en el mateix cru de reacció (figura 2.9, (a)). Aquests

²³ a) Bodalski, R.; Rutwsoka-Olma, E.; Pietrusiewicz, K.M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2353. b) Pietrusiewicz, K.M.; Zablocka, M.; Monkiewicz, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1522. c) Pietrusiewicz, K.M.; Kuznikowski, M.; Koprowski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2143.

2 Antecedents

mateixos autors proposaren un mètode alternatiu per a la funcionalització de l'òxid d'etilfenilfosfina **8**. Aprofitant el metilè actiu disponible s'hi pot inserir un substituent (donant l'intermedi **9**) per, a posteriori, desplaçar el grup COOMen en una seqüència d' α -alquilació-descarboxilació (figura 2.9, (b)).

Paral·lelament, Imamoto, Johnson i Sato²⁴ desenvoluparen una ruta anàloga a la descrita per Bodalski i Pietrusiewicz, la qual els hi va permetre introduir grups voluminosos partint de l'òxid de fosfina secundari racèmic **11** (figura 2.10).

Figura 2.9. Síntesis desenvolupades per Bodalski i Pietrusiewicz.

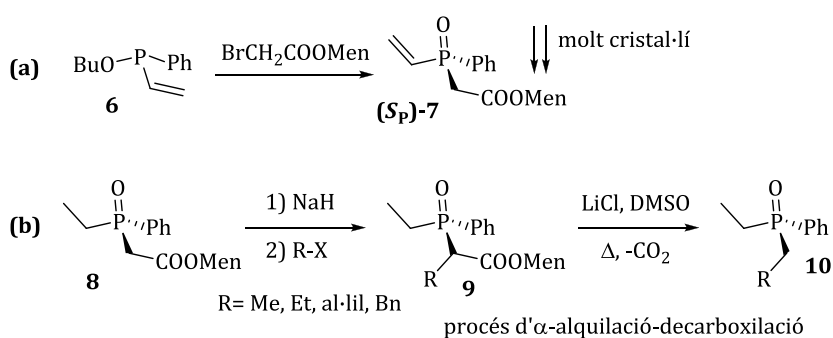
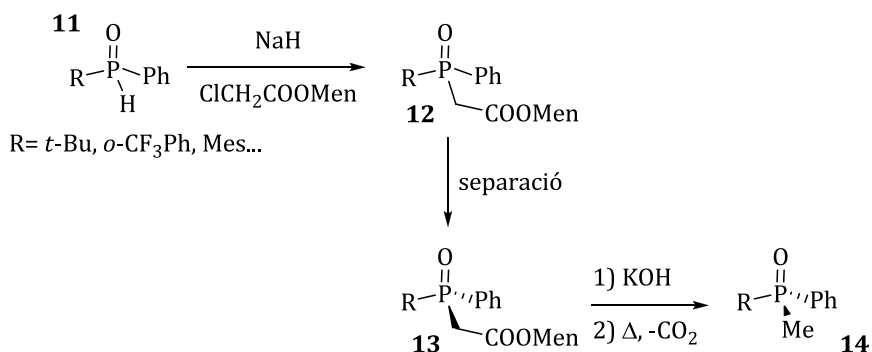


Figura 2.10. Preparació d'òxids de metilfenilfosfina **14** amb grups voluminosos en la fosfina.



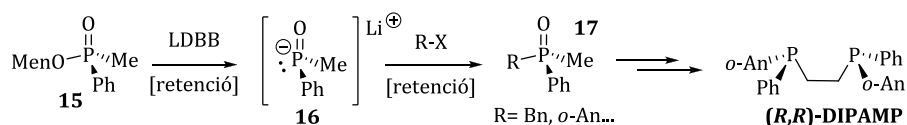
Els autors descriuen que varen resoldre la barreja diastereoisomèrica resultant de fer reaccionar l'òxid de fosfina secundari **11** amb el cloroacetat de mentil mitjançant una cristal·lització amb hexà. Cada diastereoisòmer **13** fou sotmès a una hidròlisi, i l'àcid resultant a una descarboxilació per obtenir l'òxid **9**.

Per altre banda, Imamoto²⁵ va descriure el trencament reductiu de l'enllaç P-OMen en un procés global de retenció de la configuració al fòsfor (figura 2.11). Aquests

²⁴ Imamoto, T.; Sato, K.; Johnson, C.R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 783.

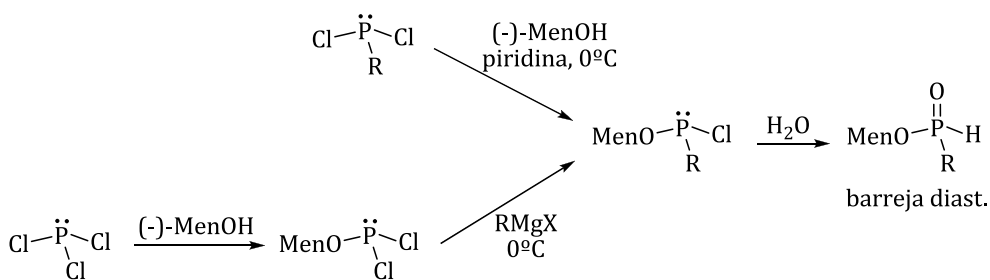
utilitzaren la LDBB (4,4'-di-*tert*-butilbifenilur de liti) per desplaçar el OMen del compost **15** per, seguidament, tractar la reacció amb un electròfil. Els autors asseguren que amb aquest mètode es pogué arribar a l'òxid de fosfina terciari **17** amb rendiments elevats i excessos enantiomèrics de fins a 95%. Aquesta és una ruta d'accés al lligand DIPAMP.

Figura 2.11. Trencament reductiu del enllaç P-OMen.



Els òxids de fosfina secundaris (SPO) són compostos extremadament interessants degut a que tot i ser formalment P(V) es troben en equilibri tautomèric amb la seva forma d'àcid fosfinós de P(III). Aquests últims poden ser usats directament com a lligands sense patir alteracions en la seva puresa òptica. Aquests SPO són fàcilment sintetitzats a partir de clorofosfines i mentol, seguida d'una hidròlisi aquosa. Normalment, els diastereòmers formats són separats per cristal·lització (figura 2.12).

Figura 2.12. Ruta clàssica per a la síntesi de SPO.

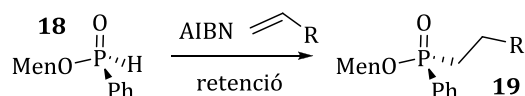


²⁵ Koide, Y.; Sakamoto, A.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3375.

2 Antecedents

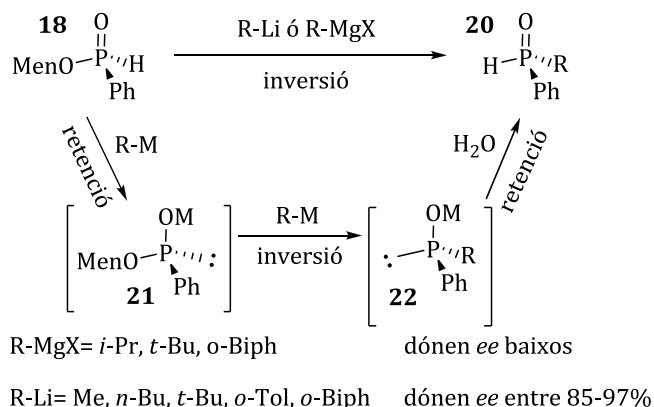
Han i Zhao²⁶ descobriren que posant en contacte òxids de fosfina amb alquens s'hi produïa un procés radicalari (figura 2.13). La reacció amb alquens monosubstituïts rics en electrons transcorre de manera controlada. Per contra, cicloalquens o alquens deficients en electrons com l'acrilonitril donen reaccions molt lentes.

Figura 2.13. Addició radicalària d'alquens.



Més tard, els mateixos autors²⁷ varen formular una nova metodologia per a la síntesi enantioselectiva d'òxids de fosfina secundaris **20** mitjançant compostos tipus H-fosfinats **18** (figura 2.14). Els autors provaren diferents condicions de reacció, i varen veure com l'addició de l'òxid de fosfina secundari sobre l'organolític a -80°C resultà ser la via més selectiva d'obtenir-los. Aquesta nova ruta constituï una correcció en la síntesi d'un producte al que fins a llavors es pensava que epimeritzava amb facilitat i que era, per tant, difícil d'obtenir enantiopur.

Figura 2.14. Síntesi d'òxids de fosfina secundaris i proposta mecanística de Han.



No fa gaire, Bueno i col·laboradors,²⁸ empraren aquesta mateixa metodologia per sintetitzar una bateria d'òxids de fosfines voluminosos amb fòsfor estereogènic,

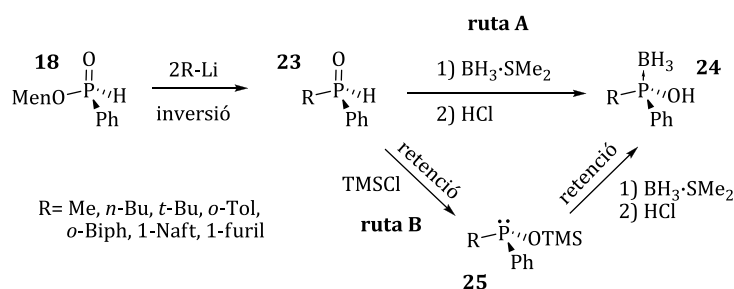
²⁶ Han, L.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10121.

²⁷ Xu, Q.; Zhao, C.; Han, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12648.

²⁸ Gatineau, D.; Giordano, L.; Bueno, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10728.

per, a posteriori, protegir-les amb borà i formar els corresponents àcid fosfinosos sense pèrdua d'activitat òptica. Aquesta transformació fou inicialment desenvolupada per Pietrusiewicz.²⁹ Aquest autor va desenvolupar dos procediments sintètics en els que en ambdues rutes es requereix de l'addició de 2 equivalents d'organolític. Pel cas de la ruta A, es continua amb una boronació de **23** amb etapa final d'hidròlisi mentre que per la ruta B, es protegeix l'OH amb TMSCl, posterior boronació i hidròlisi final de l'intermedi **25**. Els resultats obtinguts mitjançant la ruta A foren bons i els obtinguts per la ruta B moderats. Pel que fa els excessos enantiomèrics, la ruta B fou definitivament més estereoespecífica (figura 2.15).

Figura 2.15. Síntesis d'àcids fosfinosos atrapats amb borà.



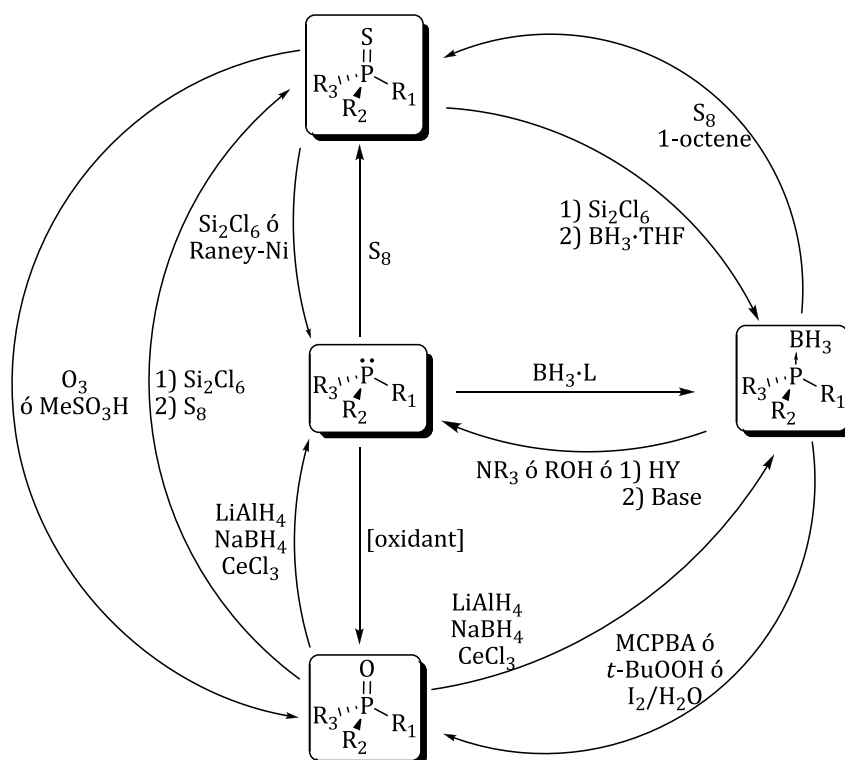
L'ús de fosfines amb borà ha anat guanyant interès al llarg dels anys. No és d'extranyar ja que la desprotecció d'aquestes és, a priori, molt senzilla, i es pot realitzar en medi bàsic, àcid o neutre. Per a la derivatització de fosfines P-estereogèniques protegides amb borà es poden aplicar les mateixes reaccions que les descrites per a l'òxid de fosfina. L'interconversió entre els diferents grups que actuen com a protector resulta també viable tot i que no tots aquests processos tenen la mateixa estereoespecificitat³⁰ (figura 2.16).

²⁹ a) Stankevic, M.; Pietrusiewicz, K.M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 816. b) Stankevic, M.; Andrijewski, G.; Pietrusiewicz, K.M. *Synlett* **2004**, 311.

³⁰ a) Zon, G.; DeBruin, K.E.; Naumann, K.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7023. b) Pabel, M.; Willis, A.C.; Wild, S.B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2369. c) Roberts, N.K.; Wild, S.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6254. d) Allen, D.G.; Wild, S.B.; Wood, D.L. *Organometallics* **1986**, *5*, 1009. e) Swiegers, G.F.; Wild, S.B. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 831. f) Airey, A.L.; Swiegers, G.F.; Willis, A.C.; Wild, S.B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 695.

2 Antecedents

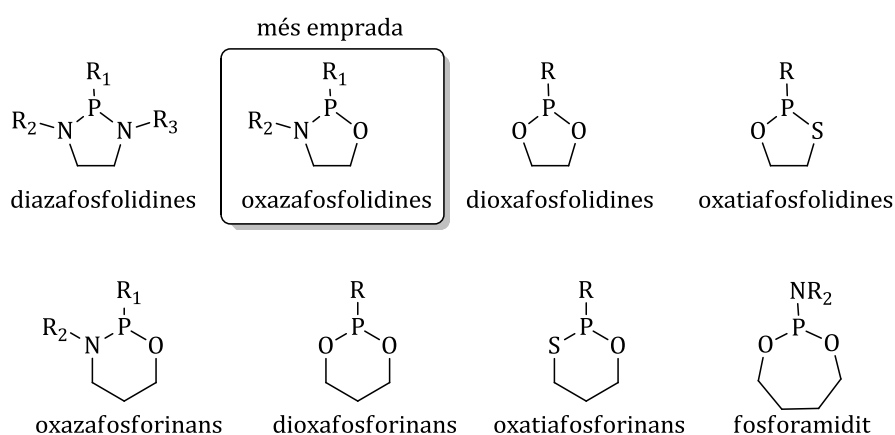
Figura 2.16. Interconversió entre principals grups protectors de fosfines.



2.2. Síntesis de P-estereogènic com a component heterocíclic.

A la literatura existeixen una gran quantitat d'exemples on l'àtom de fòsfor forma part d'un heterocicle. A efectes sintètics, es poden destacar els que formen anells de 5 i 6 baules (figura 2.17).

Figura 2.17. Heterocicles destacables en la síntesi de P-estereogènic.



La formació de diazafosfolidines i oxazafosfolidines són dels mètodes més emprats per a l'accés a fosfines P-estereogèniques, segurament degut a l'elevada estabilitat a l'aire en comparació a les síntesis clàssiques. A més a més de ser usades com a intermedis en la síntesi de compostos P-estereogènics i fosfines terciàries, també són emprades com lligands en catàlisis amb metalls de transició³¹ o en organocatàlisis.³² Fora d'aquesta àrea de la química, els P-heterocicles també tenen el seu ús: en la química del materials (retardant de flama)³³ o en química d'oligonucleòtids (síntesi estereocontrolada).³⁴

³¹ a) Ansell, J.; Wills, M. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 259. b) Gavrilov, K.N.; Bondarev, O.G.; Polosukhin, A.I. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, *73*, 671.

³² Hall, C.R.; Inch, T.D. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2059.

³³ a) Howell, B. A.; Uzibor, J. *Journal of Vinyl and Additive Technology* **2006**, *12*, 192–197. b) Howell, B. A.; Uzibor, J. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2006**, *85*, 45–51.

³⁴ a) Lu, Y.; Just, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4521. b) Oka, N.; Wada, T.; Saigo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8307.

2.2.1. Síntesi de P-estereogènic mitjançant anells de 5 baules

Els anells de 5 baules es formen mitjançant el desplaçament dels dos grups sortints (normalment clorurs o dialquilamines) de la fosfina i un esquelet carbonat quiral amb estructura 1,2-diheteroatòmica (1,2-diamines per diazafosfolidines, 1,2-diols per dioxafosfolidines, 1,2-aminoalcohols per oxazafosfolidines i 1,2-mercaptols per oxatiafosfolidines).

2.2.1.1. Síntesi d'1,3,2-diazafosfolidines amb P-estereogènic

Les 1,3,2-diazafosfolidines contenen la combinació *N-P-N* en el seu anell principal de 5 baules. Aquest anell és forma mitjançant la combinació d'una 1,2-diamina secundària i una fosfina amb bons grups sortints. En la gran majoria dels casos, la diamina emprada és la (*S*)-2-(anilinetil)pirrolidina substituïda amb un fenil (Ar=Ph), derivada de l'àcid *L*-glutàmic ja que és comercialment assequible. La condensació dona pas a la formació de dos epímers: *anti* o *sin* (figura 2.18). El predomini d'un o altre dependrà de factors estèrics, equilibris termodinàmics o efectes anquimèrics.

Figura 2.18. Possibles epímers en la condensació.

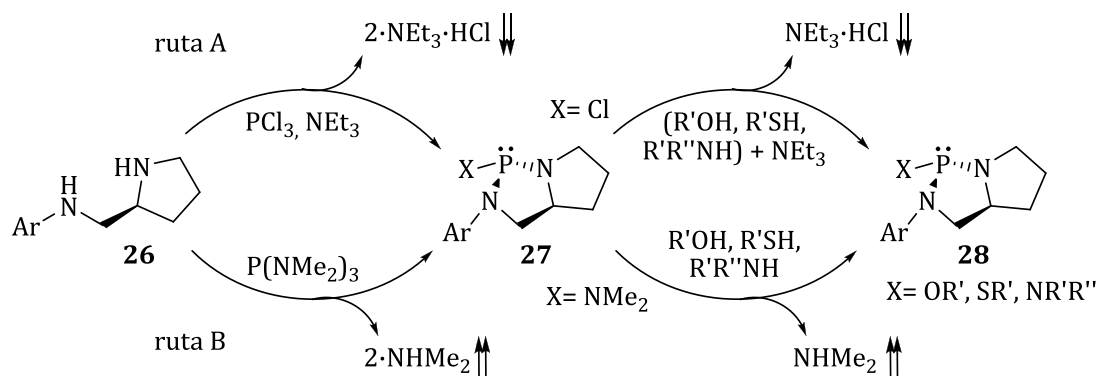


La condensació de la fosfolidina pot ser duta a terme mitjançant dues vies (figura 2.19). La ruta A constitueix la porta d'accés a la fosfonilació, d'alcohols i amines mitjançant la cloro-diazafosfolidina intermèdia **27**. L'obtenció d'aquesta darrera fou descrita per Bondarev i col·laboradors³⁵ i, més tard, fou objecte d'un estudi més profund, per Leitner i col·laboradors.³⁶

³⁵ Gavrilov, K.N.; Bondarev, O.G.; Tsarev, V.N.; Shiryayev, A.A.; Lyubimov, S.E.; Kucherenko, A.S.; Davankov, V.A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2003**, *52*, 122.

³⁶ Barta, K.; Holscher, M.; Franciò, G.; Leitner, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4102.

Figura 2.19. Estratègies de condensació de P(III)-diazafosfolidines³⁷.



Tot i la baixa diastereoselectivita en la formació de **27**, generalment, s'obtenen les diazafosfolidines finals **28** amb selectivitats elevades vers l'epímer termodinàmic *anti*. Tot i així, a vegades s'obtenen barreges significatives amb l'altre epímer, això suggereix que es produeix una mena de resolució cinètica dinàmica en la formació de **28**. La ruta A no resulta ser una bona via per treballar a gran escala, degut a la gran quantitat de sals generades (en ambdues etapes es formen un total de 3 equivalents d'hidroclorur de l'amina). Això es pot evitar usant la ruta B. En aquesta, la fosfina de partida és la *bis*(dimetilamino)fosfina o *tris*(dimetilamino)fosfina, pel que, en comptes d'alliberar sals, tenim la formació d'un gas. Aquesta via requereix d'elevades temperatures (reflux de toluè) durant hores o fins i tot dies. No obstant, degut a l'elevada temperatura i temps de reacció, el producte obtingut sol ser el termodinàmicament més estable (*anti*). Alguns exemples descrits mitjançant cada via estan representats en la figura 2.20.

Les diazafosfolidines **28** poden ser sotmeses a transformacions comunes tals com formació de diazafosfolidines protegides amb borà³⁸, òxids i tiòxids³⁹ de diazafosfolidines i iminofosfines⁴⁰ (veure figures 2.16 i 2.6, a baix). Totes aquestes transformacions ocorren amb retenció de la configuració sobre el fòsfor.

³⁷ La doble fletxa amunt significa formació de gas i la doble fletxa a baix, formació de sòlid (sal).

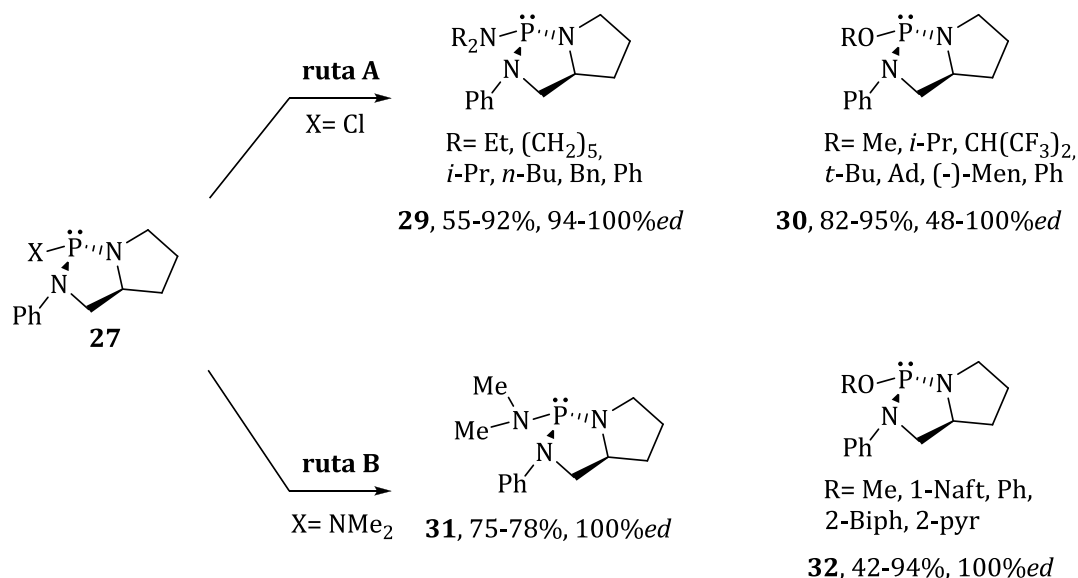
³⁸ a) Brunel, J.M.; Chiodi, O.; Faure, B.; Fotiadu, F.; Buono, G. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 285. b) Ngono, C.J.; Constantieux, T.; Buono, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1499. c) Ngono, C.J.; Constantieux, T.; Buono, G. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643-644, 237.

³⁹ a) Legrand, O.; Brunel, J.M.; Buono, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1099. b) Delapierre, G.; Achard, M.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4025. c) Brunel, J.; Constantieux, T.; Legrand, O.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2961. d) Legrand, O.; Brunel, J.M.; Buono, G. *Tetrahedron* **2000**, 56, 595.

⁴⁰ Brunel, J.M.; Legrand, O.; Reymond, S.; Buono, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5807.

2 Antecedents

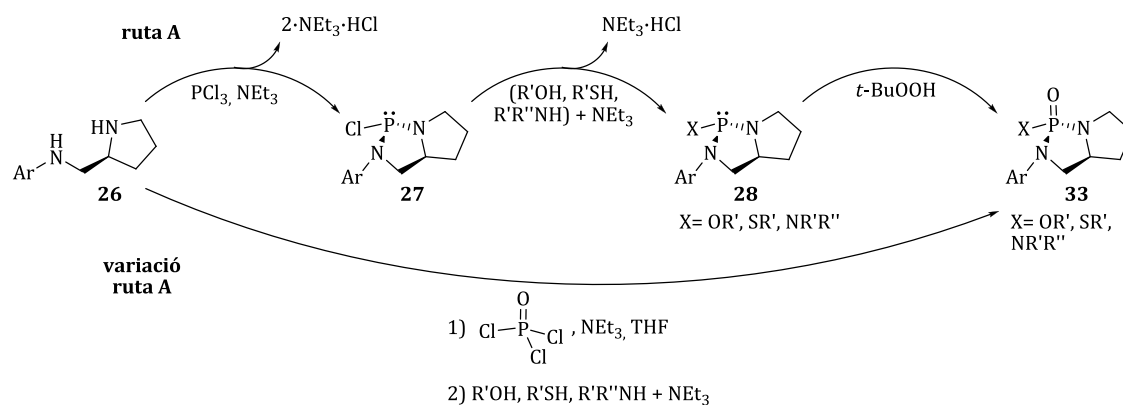
Figura 2.20. Exemples descrits^{36,41} mitjançant cada ruta.



L'obtenció d'òxids de fosfina també es porta a terme mitjançant l'aplicació d'una variació de la ruta A (figura 2.19). Per tal d'evitar fer una etapa més de síntesis, molts autors descriuen la síntesis d'aquestes mitjançant la condensació d'oxiclorurs de fòsfor (V) amb la 1,2-diamina, obtenint-les així en un sol pas sintètic. No obstant, aquestes transformacions transcorren amb diastereoselectivitats més baixes pel que la formació de l'òxid després de la condensació, sembla ser la millor opció (figura 2.21).

⁴¹ a) Tsarev, V.N.; Lyubimov, S.E.; Shiryaev, A.A.; Zheglov, S.V.; Bondarev, O.G.; Davankov, V.A.; Kabro, A.A.; Moiseev, S.K.; Kalinin, V.N.; Gavrilov, K.N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2214. b) Reymond, S.; Brunel, J.M.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1273. c) Pfretzschner, T.; Kleemann, L.; Janza, B.; Harms, K.; Schrader, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6048. d) Toselli, N.; Martin, D.; Buono, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1453. e) Brunel, J.M.; Constantieux, T.; Labande, A.; Lubatti, F.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5971.

Figura 2.21. Alternatives en la síntesi d'òxids de fosfines.⁴²



L'any 1998, Bueno i col·laboradors⁴³, descrigueren la reorganització [1,3] P-O a P-C mitjançant la migració del substituent de la fosfina **34**, de l'oxigen al carboni *orto* de l'aril per tractament amb LDA. La posició *orto* és activada per la metal·lació amb la diazafosfolidina. La formació d'un carbaníon estabilitzat és el responsable de l'atac intramolecular al fòsfor, formant així el producte de transposició **35**.

Mecanísticament, els autors proposaren que l'intermedi clau era la espècie pentacoordinada **36** en forma de bipiràmide trigonal de P(V). En aquesta es produiria una addició apical (**37**), seguit d'una pseudorotació de Berry (**37'**) i una eliminació apical per donar el producte transposat **35** (figura 2.22, a dalt).

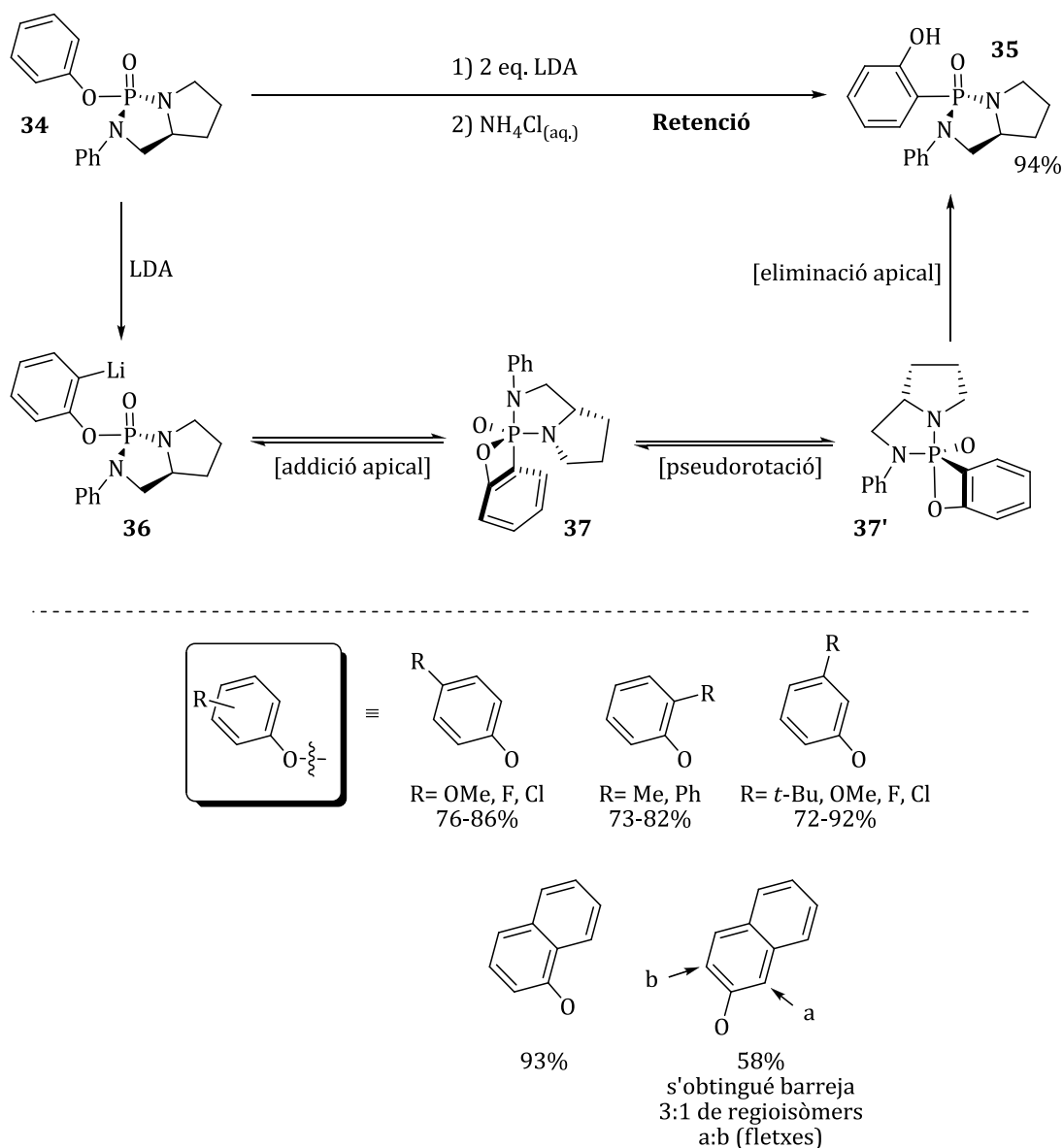
La reacció transcorre amb retenció de la configuració sobre el fòsfor essent la estereoselectivitat total. Aquesta reacció és una eina molt útil per a la formació de diazafosfolidines bifuncionals, on un grup alcohol i un grup bàsic (grup fosforil) conviuen en la mateixa molècula (figura 2.22, a baix).

⁴² a) Peyronel, J.; Samuel, O.; Fiaud, J. J. *Org. Chem.* **1987**, *52*, 5320. b) Basavaiah, D.; Chandrashekar, V.; Das, U.; Reddy, G. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3955. c) Legrand, O.; Brunel, J.M.; Bueno, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1479. d) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Takahashi, M.; Kishimoto, S.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3513.

⁴³ Legrand, O.; Brunel, J.M.; Constantieux, T.; Bueno, G. *Chem. Eur. J.* **1988**, *4*, 1061.

2 Antecedents

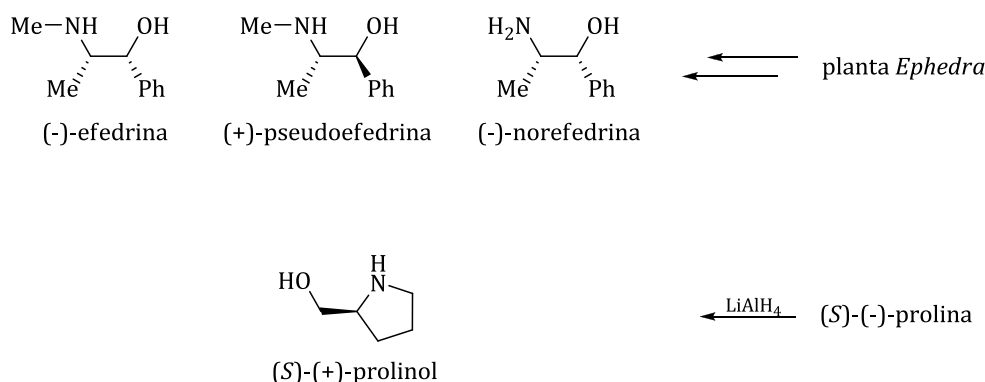
Figura 2.22. Reacció i mecanisme proposat per a la reorganització [1,3] de P-O a P-C descrita per Buono.



2.2.1.2. Síntesi d'1,3,2-oxazafosfolidines amb P-estereogènic

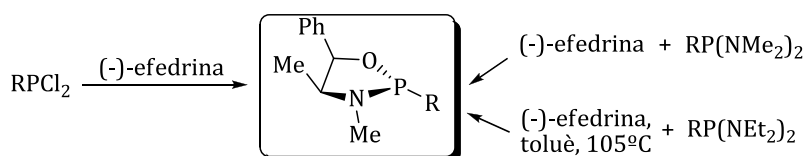
Les 1,3,2-oxazafosfolidines estan constituïdes per un anell de 5 baules amb una consecució d'heteroàtoms connectats O-P-N. La síntesi d'aquestes és bàsicament igual a les diazafosfolidines vistes en l'apartat 2.2.1.1. però partint de β -aminoalcohols. D'entre tots els aminoalcohols emprats com a esquelet carbonat quiral, els de l'efedrina i els del prolinol són els més utilitzats en la literatura (figura 2.23).

Figura 2.23. Esquelet carbonat de l'efedrina i el prolinol.



L'any 1984, Richter i col·laboradors⁴⁴ foren els primers en provar la condensació de la (-)-efedrina i del (S)-(+)-prolinol⁴⁵ amb fosfines. Aquests provaren tant diclorofosfines com *bis*(dimetilamino)fosfines, essent les primeres adients per a grups com *tert*-butil i les segones per grups com metil i fenil (figura 2.24). Tan d'una manera com l'altre, els rendiments obtinguts eren compresos entre 60-82% amb diastereoselectivitats d'entre 85-95%. En aquells estudis, no es va confirmar l'estereoquímica ni la disposició relativa del substituent de la fosfina mitjançant raigs-X, sinó que es va deduir la seva disposició *trans* (respecte al metil i fenil de la efedrina) a través d'un estudi acurat dels acoblaments vistos per RMN de ¹H-³¹P i ¹³C-³¹P.

Figura 2.24. Condensació d'oxazafosfolidines.



A partir de la publicació del grup de Richter, molts altres autors s'aventuraren a la síntesi d'oxazafosfolidines amb fòsfor estereogènic. Per exemple, l'any 1994, Livinghouse i col·laboradors⁴⁶ provaren de condensar un ampli rang d'arils amb efedrina mitjançant el mètode descrit per Richter anys enrere, però obtingueren

⁴⁴ Richter, W.J. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2328.

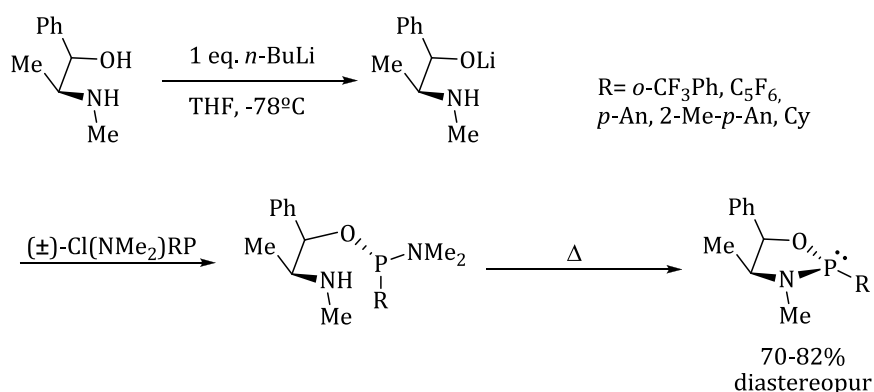
⁴⁵ A partir d'aquest punt, tan sols es tractarà el cas de la efedrina ja que tot és aplicable al prolinol.

⁴⁶ Sheeban, S.K.; Jiang, M.; McKinstry, L.; Livinghouse, T.; Garton, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6155.

2 Antecedents

rendiments d'entre 15-30% amb l'obtenció de subproductes. Per tal de millorar-la, els autors descriuen una variant sintètica basada en l'ús d'una fosfina mixta racèmica (Cl(NMe₂)ArP) i la desprotonació regioselectiva de l'alcohol de l'efedrina amb un equivalent (exacte) d'organolític, el qual els permeté arribar als productes finals amb rendiments d'entre 70-82% (figura 2.25). L'inconvenient d'aquesta ruta rau en la formació de la fosfina mixta ja que inclou dues destil·lacions a pressió reduïda.

Figura 2.25. Síntesi seqüencial d'oxazafosfolidines descrita per Livinghouse.



L'any 1995, Agrawal i col·laboradors⁴⁷ foren els primers en sintetitzar la cloro-oxazafosfolidina a partir d'efedrina i triclorur de fòsfor, en un intent d'obtenir un intermedi clau per a ser derivatitzat, a posteriori, en oxazafosfolidines amb diferents substituents (resina de poliestirè, adamantil, ferrocenil, *orto*-anisil, *bis*(trimetilsilil)amino). Aquestes transformacions transcorren amb retenció de la configuració sobre el fòsfor, mantenint la disposició *trans* del substituent d'aquest.

L'any 2000, Hansen i col·laboradors⁴⁸ empraren la pseudoefedrina per a condensar-hi *bis*(dimetilamino)fenilfosfina i d'aquesta manera obtingueren la fenil-oxazafosfolidina corresponent. Amb aquesta varen demostrar que el substituent fenil del fòsfor té una relació *trans* amb el fenil de la pseudoefedrina emprada, i que això també es podia fer extensiu pel cas de l'efedrina (figura 2.26). Dit d'un altre manera, és el substituent del carboni immediat a l'oxigen qui regeix

⁴⁷ Iyer, R.P.; Yu, D.; Ho, N.; Tan, W.; Agrawal, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1051.

⁴⁸ Rippert, A.J.; Linden, A.; Hansen, H. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 311.

la disposició del substituent de l'àtom de fòsfor en la condensació amb efedrina i pseudoefedrina. L'obtenció d'oxazafosfolidines amb P(V) ó protegides amb borà solen ser sintetitzades a partir de les rutes clàssiques amb P(III) vistes fins ara (figura 2.27).

Figura 2.26. Disposició *trans* del substituent de l'àtom de fòsfor respecte a la posició del fenil immediat a l'oxigen en l'efedrina i la pseudoefedrina.

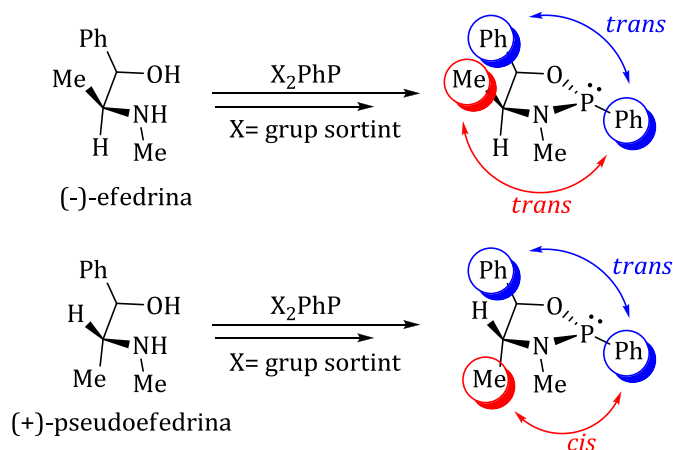
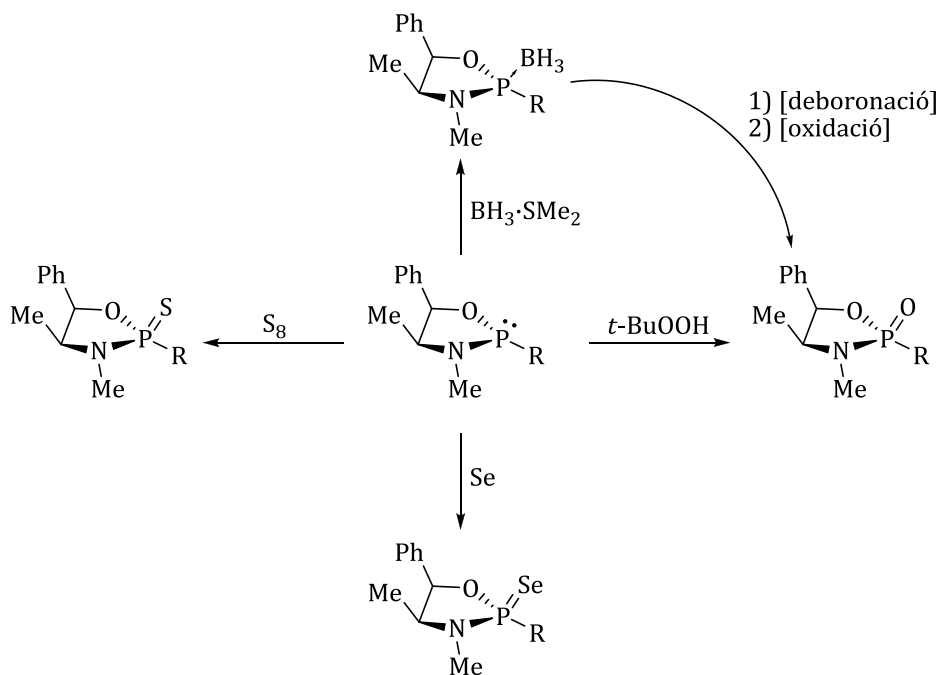


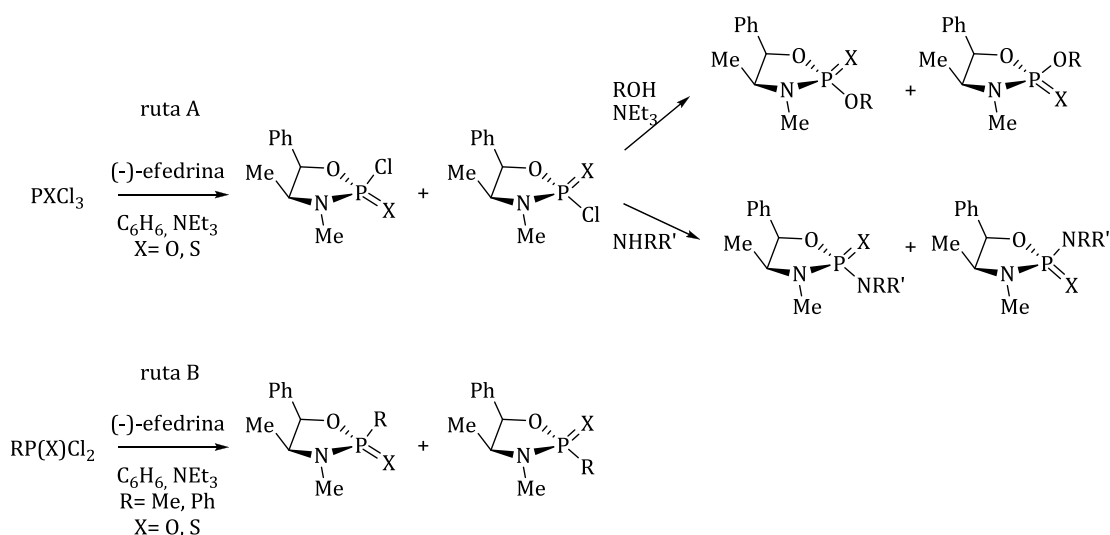
Figura 2.27. Síntesis de P(V) i protecció amb borà.



2 Antecedents

L'any 1974, Inch i col·laboradors⁴⁹ varen descriure la preparació d'òxids i tiòxids d'oxazafosfolidines emprant l'efedrina i oxo-fosfines de P(V) comercials (figura 2.28). La ruta A parteix dels clorurs de fosforil i tiofosforil donant accés als òxids i tiòxids, respectivament, que, després d'un tractament amb alcòxids o derivats d'amina, condueixen als productes finals amb retenció de la configuració al fòsfor. Per contra, la ruta B parteix dels diclorurs fosfònics i tiofosfònics per donar els corresponents òxids i tiòxids d'oxazafosfolidina amb substitució alquílica (Me) o arílica (Ph) sobre el fòsfor. Els rendiments mitjançant aquests procediments varien considerablement (entre 7 i 91%) degut, segons els autors, a diferents factors (condicions de reacció i condicions de purificació).

Figura 2.28. Síntesis d'oxazafosfolidines a partir de precursors P(V) comercials.



Cal remarcar que gairebé en tots els casos es descriu la condensació de fenilfosfines, i tot i trobar descrits condensacions amb grups voluminosos, com pot ser el grup *tert*-butil, no trobem aplicacions descrites d'aquestes.⁵⁰ De la mateixa manera les oxazafosfolidines descrites tenen l'amina substituïda, generalment per un metil (per exemple l'efedrina) i gairebé no trobem casos (per no dir cap) en que,

⁴⁹ a) Cooper, D.B.; Harrison, J.M.; Inch, T.D. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *31*, 2697. b) Cooper, D.B.; Hall, R.C.; Harrison, J.M.; Inch, T.D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, *1*, 1969. c) Hall, R.C.; Inch, T.D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, *1*, 1104. d) Hall, R.C.; Inch, T.D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, *1*, 1646.

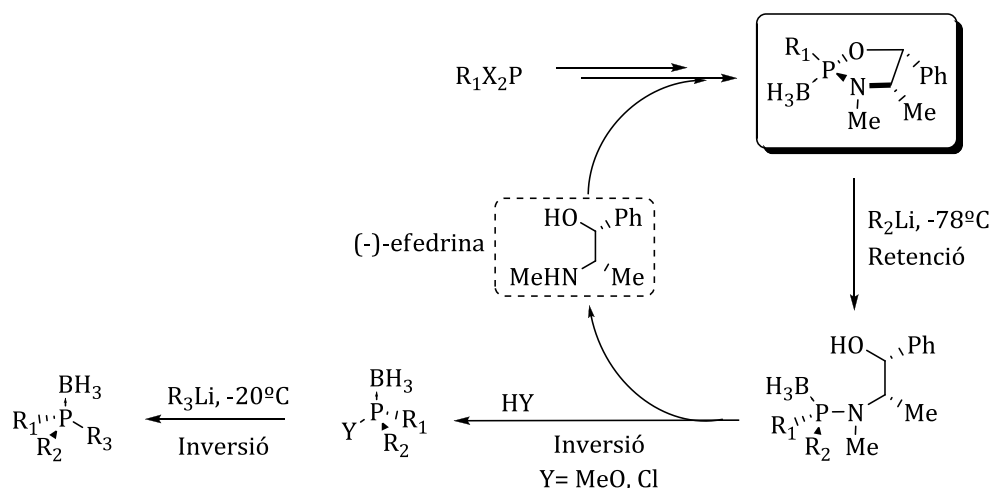
⁵⁰ Hi ha un precedent descrit de condensació amb grups voluminosos que funcionen amb total diastereoselectivitat, veure a) ref. 44. b) Maienza, F.; Spindler, F.; Thommen, M.; Pugin, B.; Malan, C.; Mezzetti, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5239.

una vegada condensada la fosfina amb l'aminoalcohol, l'amina estigui lliure (amina secundària).

2.2.1.3. Derivatització de les 1,3,2-oxazafosfolidines amb P-estereogènic: Mètode Jugé-Stephan.

La derivatització de les 1,3,2-oxazafosfolidines proposada per Jugé⁵¹ és sens dubte la via més completa i més eficaç d'obtenir compostos amb fòsfor estereogènic. Aquesta síntesis parteix de l'oxazafosfolidina diastereopura amb el substituent R₁ ja fixat (el de la fosfina). L'obertura nucleofílica de l'anell d'oxazafosfolidina dóna pas a la introducció d'un segon substituent (R₂) en un procés de retenció de la configuració sobre el fòsfor. Un cop el compost obert diastereopur es pot trencar en medi àcid per obtenir les corresponents fosfinites-borans o clorofosfines, segons el medi àcid emprat, i la recuperació de l'auxiliar quiral per tornar a ser usat en un nou cicle. Aquesta etapa transcorre amb inversió de la configuració sobre el fòsfor. Finalment, el tercer substituent (R₃) és introduït mitjançant substitució nucleofílica, desplaçant el grup sortint (alcoxi o clorur) en un procés d'inversió de la configuració sobre el fòsfor, obtenint així una fosfina terciària quiral protegida amb borà (figura 2.29).

Figura 2.29. Síntesis d'oxazafosfolidines a partir de precursors P(V) comercials.



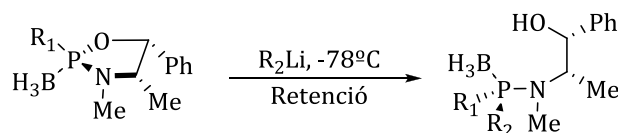
⁵¹ Jugé, S.; Genêt, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2783.

2 Antecedents

Obertura nucleofílica d'anell d'oxazafosfolidina amb RLi.

La reacció d'obertura d'anell és totalment regioselectiva, normalment molt estereoselectiva i transcorre en tots els casos a través d'un procés de retenció de la configuració a l'àtom de fòsfor (figura 2.30).

Figura 2.30. Obertura nucleofílica de l'anell d'oxazafosfolidina amb reactius organolítics.



El curs estereoquímic fou racionalitzat per Jugé mitjançant un mecanisme en que l'atac nucleòfil és controlat cinèticament, i llavors, mitjançant una espècie pentacoordinada, té lloc una reorganització a l'àtom de fòsfor per donar el producte final obert. Segons aquesta hipòtesis, l'àtom d'oxigen assisteix l'atac en el pla de l'organolític pel costat menys impedit de l'enllaç P-O, contrari al grup N-Me. Es forma una espècie pentacoordinada que pateix una rotació tipus "torn" (TR) en que el substituent R₁ es disposaria en *anti* a l'oxigen de l'oxazafosfolidina. Al final l'obertura de l'anell d'aquest intermedi dóna el producte final amb retenció sobre el fòsfor. El producte d'inversió es produiria a partir d'una pseudorotació de Berry sobre qualsevol dels dos intermedis pentacoordinats, però aquesta no és afavorida energèticament per a anells de 5 baules (figura 2.31).

L'obertura funciona amb organolítics de manera molt suau a molt baixa temperatura (normalment -78°C), donant lloc als productes oberts amb molt bons rendiments i elevades estereoselectivitats. Per contra, quan s'utilitzen organomagnesians, aquests necessiten de temperatures de reacció més altes i proporcionen menor estereoselectivitat. Aquest mètode ha estat àmpliament emprat per molts grups de recerca per sintetitzar principalment fenilfosfines terciàries quirals. En la figura 2.32 hi ha uns quants exemples d'obertura que ens donen una idea del ventall de substituents que funcionen millor. Els substituents voluminosos són els que comparativament donen pitjors rendiments.

Figura 2.31. Mecanisme d'obertura d'anell proposat per Jugé-Stephan.

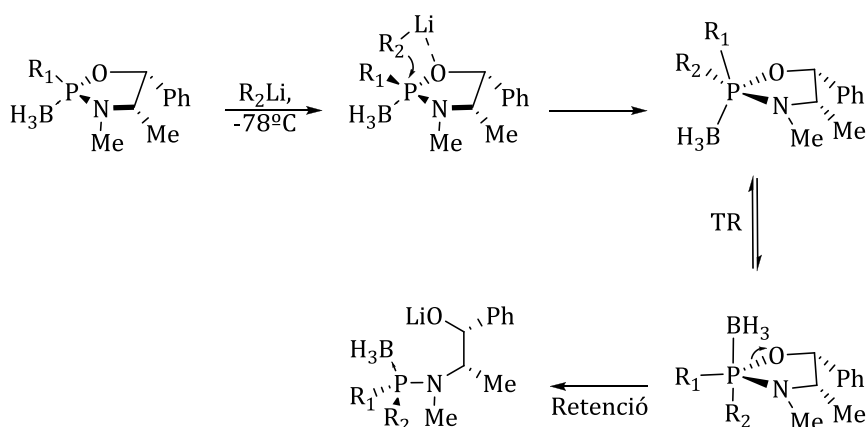
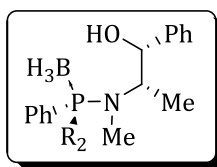


Figura 2.32. Alguns exemples^{50b,52} d'obertures amb R₂-Li.



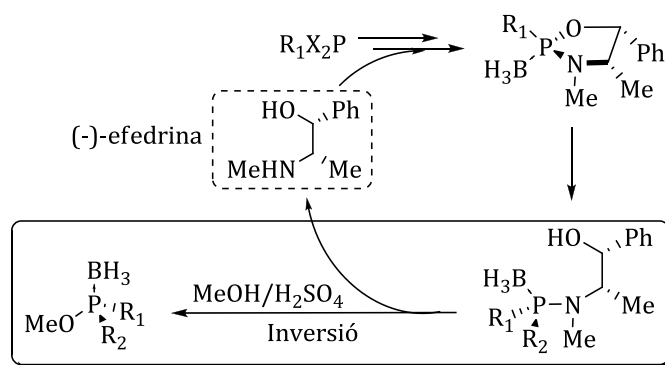
- R₂=
- Me, 97%, o.p.
 - t-Bu, 93%, o.p.
 - o-An, 93%, o.p.
 - 3,4-(OMe)₂Ph, 87%, o.p.
 - 2,4,6-(OMe)₃Ph, 24%, o.p.
 - 2,3,4-(OMe)₃Ph, 70%, o.p.
 - 2,3,4,5-(OMe)₄Ph, 76%, o.p.
 - 2,6-(Me)₂Ph, 46%, o.p.
 - mesitol, 57%, o.p.
 - 3-Ph-2-An, 98%, o.p.

⁵² a) Jugé, S.; Stephan, M.; Laffitte, J.A.; Genêt, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357. b) Yang, H.; Lugan, N.; Mathieu, R. *Organometallics* **1997**, *16*, 2089. c) Moulin, D.; Darcel, C.; Jugé S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4729. d) Ewalds, R.; Eggeling, E.B.; Hewat, A.C.; Kamer, P.C.J., Van Leeuwen, P.W.N.M., Vogt, D. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1496. e) Rippert, A.J.; Linden, A.; Hansen, H. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 311. f) Yang, H.; Alvarez-Gressier, M.; Lugan, N.; Mathieu, R. *Organometallics* **1997**, *16*, 1401. g) Nettekoven, U.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Wildham, M.; Spek, A.L.; Lutz, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3996. h) Zupancic, B.; Mohar, B.; Stephan, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7382. 9. i) Pel cas del o-An: Aquesta mateixa obertura amb o-AnMgX requerí de 80°C i donà un e.d.= 20% (ref. Jugé, S.; Stephan, M., Merdès, R.; Genêt, J.P.; Halut-Desportes, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 531.)

Trencament de l'enllaç P-N mitjançant metanòlisi àcida.

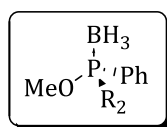
En el mètode Jugé-Stephan, l'alliberament del sintó fosfinit-borà es dut a terme mitjançant acidòlisi amb MeOH/H₂SO₄ a 0°C ó temperatura ambient durant unes quantes hores, actuant el primer com a dissolvent i el segon com a additiu. Aquests sintons solen ser líquids transparents o sòlids molt cristal·lins estables a l'aire i l'humitat, fàcilment purificables per cromatografia en columna o recristal·lització. Una de les avantatges addicionals de la síntesi és la recuperació de l'auxiliar (efedrina) en l'alliberament del sintó per tornar a fer-lo servir en un nou cicle sintètic. Mecanísticament, el procés d'acidòlisi és considerat com un procés tipus S_N2 i transcorre amb inversió de la configuració sobre el fòsfor (figura 2.33).

Figura 2.33. Síntesi de fofinits-borans mitjançant acidòlisi.



La gran majoria dels exemples de fofinits-borans descrits a la literatura estan compostos per dos grups arils ($R_1 = R_2 = Ar$). En aquests casos, no s'aprecia reducció de reactivitat deguts a possibles impediments estèrics. Per contra, els pocs exemples que trobem amb un substituent alquil ($R_2 = alquil$) i un d'aril ($R_1 = Ar$), es pot observar una clara disminució en el rendiment, quan el volum del substituent alquílic augmenta. En aquest darrer cas, tot i forçar les condicions de reacció (45°C durant 18h) no s'aconsegueix bons rendiments (figura 2.34).

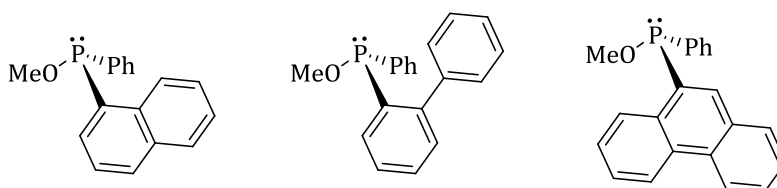
Figura 2.34. Alguns exemples de fosfinit-borans diaril i alquil-aril.^{52abgh,53}



R ₂ =	<i>o</i> -An, 97%, o.p.	R ₂ =	Me, 80%, o.p.
	2,6-(OMe) ₂ Ph, 90%, o.p.		<i>i</i> -Pr, 56%, n.d.
	3,5-(OMe) ₂ Ph, 94%, o.p.		<i>n</i> -Bu, 62%, o.p.
	2,3,4,5-(OMe) ₄ Ph, 79%, o.p.		Cy, 29%, o.p.
	3-Ph-2-An, 96%, o.p.		<i>t</i> -Bu, 0%
	2-Ph-Ph, 87%, 98.1% <i>ee</i>		
	2-Naft, 94%, o.p.		

Aquests fosfinit-borans han sigut utilitzats com a precursors d'altres fosfines protegides amb borà, són comptats els exemples de desprotecció d'aquestes en aquest estadi. Muller i col·laboradors^{53a,54} desprotegiren tres exemples a temperatura ambient amb morfolina (figura 2.35).

Figura 2.35. Exemples de desprotecció de fosfinit-borans descrits per Muller.



Trencament de l'enllaç P-N mitjançant acidòlisis amb HCl.

Les halofosfines són intermedis d'elevat interès sintètic en la química del fòsfor. Aquests compostos són essencials tan com a nucleòfils (transformació en fosfur metàl·lic) com a electròfils (figura 2.36). No obstant, no trobem a la literatura un elevat número d'aplicacions d'aquestes en la síntesi de fòsfor estereogènic. Això és degut, fonamentalment, a que racemitzen amb facilitat.

Jugé i col·laboradors⁵⁵ proposen que la racemització es mediada pel HCl present en el medi, el qual formaria una espècie de fòsfor pentacoordinada aquiral. En primer

⁵³ a) Grabulosa, A., Tesis Doctoral, *Universitat de Barcelona*, **2005**. b) Colby, E.A.; Jamison, T.F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 156. c) Zupancic, B.; Mohar, B.; Stephan, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2024.

⁵⁴ Grabulosa, A.; Muller, G.; Ordinas, J.I.; Mezzetti, A.; Maestro, M.A.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Organometallics* **2005**, *24*, 4961.

⁵⁵ Humbel, S.; Bertrand, C.; Darcel, C.; Bauduin, C.; Jugé, S. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 420.

2 Antecedents

lloc, la fosfina atacaria l'ió hidroni del medi i després l'ió clorur del medi atacaria el fòsfor per formar l'intermedi pentacoordinat (figura 2.37).

Figura 2.36. Reactivitat bàsica de les clorofosfines.

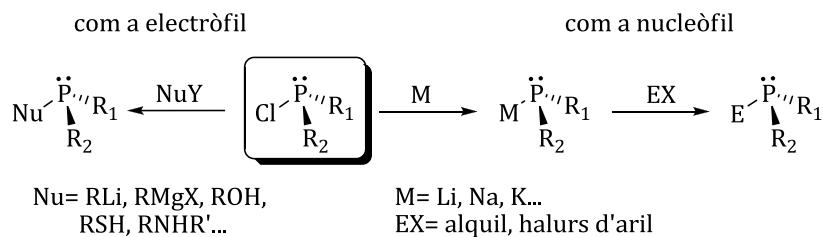
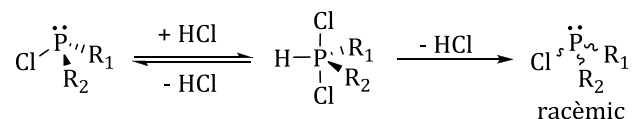


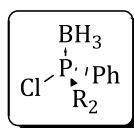
Figura 2.37. Mecanisme de racemització de clorofosfines proposat per Jugé.



Basant-se en el mecanisme d'isomerització, el parell d'electrons lliure de la clorofosfina de partida es veu involucrat en el procés de racemització pel que sembla raonable la possibilitat de protegir amb borà la fosfina abans de sotmetre-la a l'acidòlisi amb HCl. L'any 1997, Jugé i col·laboradors⁵⁶ descrigueren el primer exemple de clorofosfina protegida amb borà. En aquest cas, el tractament del compost obert (procedent de l'oxazafosfolidina) amb HCl toluènic va donar la clorofosfina protegida amb borà corresponent amb un 90% de rendiment. Des que Jugé publicà aquest primer exemple, a la literatura hi ha pocs més exemples de clorofosfines enantioenriquides (figura 2.38). Això és probablement degut a que les clorofosfines són molt sensibles a l'humitat i segueixen estant exposades a possibles processos d'isomerització tot i la presència del borà. Per aquest motiu, els crús són filtrats (per separar les sals que es generen) i la solució resultant s'utilitza directament en la següent etapa sintètica.

⁵⁶ Kaloun, E.B.; Merdès, R.; Genêt, J.P., Uziel, J.; Jugé, S. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 455.

Figura 2.38. Clorofosfines protegides amb borà descrites a la literatura.^{50b,55,56,57}



R ₂ = <i>o</i> -An, 99%, 98% <i>ee</i> (cru) 95% <i>ee</i> (purf.)	R ₂ = Me, 85%, 90% <i>ee</i> (cru) 63% <i>ee</i> (purf.)
<i>o</i> -Tol, 87%, 98% <i>ee</i> (cru) 95% <i>ee</i> (purf.)	Cy, 74%, 80% <i>ee</i> (cru)
1-Naft, 68%, 0% <i>ee</i>	<i>t</i> -Bu, 0%
2-Naft, 61%, 85% <i>ee</i> (cru) 68% <i>ee</i> (purf.)	
2-Ph-Ph, 45%, 99% <i>ee</i> (cru) 59% <i>ee</i> (purf.)	
Fc, 76%, 95% <i>ee</i> (cru)	

La determinació de l'excés enantiomèric es porta a terme mitjançant la derivatització a la fosfina terciària, assumint un procés totalment enantioespecífic. La limitació principal d'aquest mètode rau en els grups voluminosos (com el *tert*-butil) on l'acidòlisi amb HCl no funciona, tal com ja passava en el cas dels fosfinitborans.

Substitució nucleofílica en fosfines protegides amb borà i clorofosfines.

La reacció de substitució del grup metoxi per un organolític a baixa temperatura dóna lloc a una nova fosfina estereogènica terciària protegida amb borà mitjançant un procés d'inversió de la configuració sobre el fòsfor (figura 2.39). Aquesta reacció ha demostrat ser bastant general permetent l'accés a un ampli rang de fosfines terciàries quirals protegides amb borà. El mètode de Jugé-Stephan permet arribar principalment a fosfines on un dels substituents és un fenil. Aquest mètode demostra ser particularment eficient per a la síntesi enantioselectiva de dialquilarilfosfines, triarilfosfines i alquildiarilfosfines protegides amb borà (figura 2.40).

⁵⁷ a) Bauduin, C.; Moulin, D.; Kaloun, E.B.; Darcel, C.; Jugé, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293. b) Moulin, D.; Bago, S.; Bauduin, C.; Darcel, C.; Jugé, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3939. c) Schuman, M.; Trevitt, M.; Redd, A.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2491. d) Darcel, C.; Uziel, J.; Jugé, S., in *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications*, A. Börner, (ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, p. 1211.

2 Antecedents

Figura 2.39. Preparació de fosfines terciàries quirals protegides amb borà a partir de fosfinit-borans.

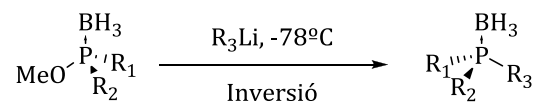
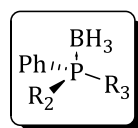


Figura 2.40. Alguns exemples de fosfines terciàries quirals protegides amb borà sintetitzades mitjançant el mètode Jugé-Stephan.



dialquilfenilfosfina

R₂= Me, R₃= *t*-Bu, 66%, 92%*ee*(cru) o.p.(recr.)

R₂= Me, R₃= *n*-Bu, n.d., o.p.

alquilarilfenilfosfina

R₂= Me, R₃= 2-Naft, n.d., o.p.

R₂= Cy, R₃= Fc, 66%, 97%*ee*

diarilfenilfosfina

R₂= *o*-An, R₃= *t*-Bu, 51%, >97%*ee*

R₂= 2-Ph-Ph, R₃= Me, 55%, o.p.

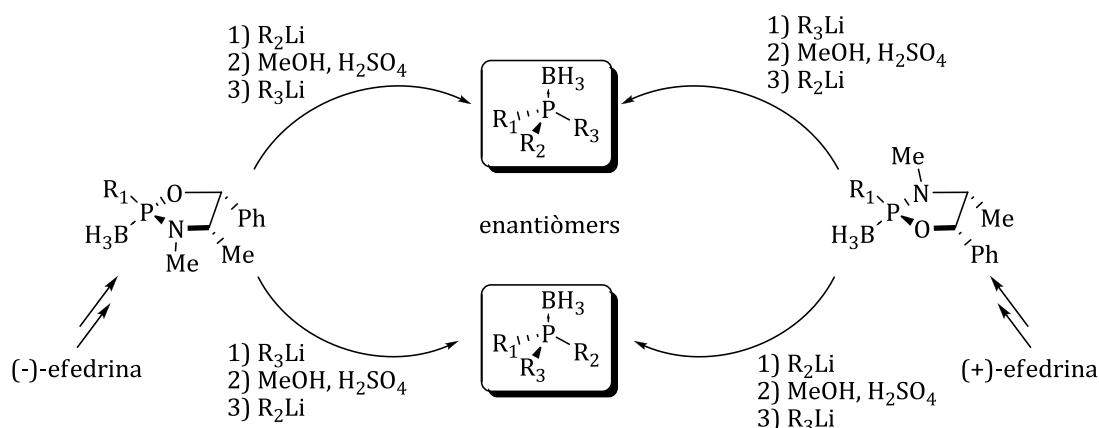
R₂= 3-Ph-2-An, R₃= Me, 90%, o.p.

Aquesta ruta sintètica permet, segons l'auxiliar carbonat quiral emprat ((-)-efedrina ó (+)-efedrina), tenir accés a ambdós enantiòmers del producte desitjat. Més interessant encara, és el fet de poder accedir als dos enantiòmers de la fosfina terciària, tan sols invertint l'ordre d'addició dels substituents (figura 2.41).

Aquesta ruta també presenta limitacions. Malgrat l'ampli ventall de substituents descrits, Mezzetti i col·laboradors^{50b} descrigueren que els arilitis *o,o*-disubstituïts no reaccionaven amb fosfinit-borans. Per contra, el *tert*-butilliti donava reacció però amb una cinètica molt lenta, segurament pel fet de ser lleugerament més nucleòfil.

Les clorofosfines protegides amb borà són molt més reactives que els seus corresponents fosfinit-borans. Aquesta propietat els fa més interessant, ja que els fosfinit-borans no presenten bona reactivitat vers nucleòfils no-carbaniònics. L'elevada electrofilicitat de les clorofosfines fan que siguin bons precursors per reactius carbaniònics (organolítics, organomagnesians...) com per a nucleòfils no-carbonats (alcohols, tiols, i amines). El desavantatge principal en l'ús d'aquestes rau en la puresa òptica més baixa amb que s'obtenen les fosfines finals. Mecanísticament, presenten el mateix curs estereoquímic que en el cas dels fosfinit-borans.

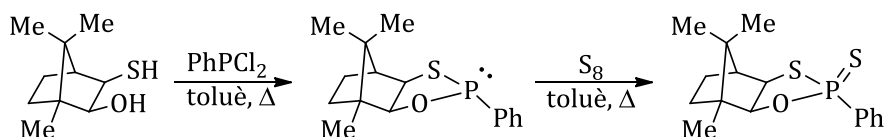
Figura 2.41. Vies d'accés a ambdós enantiòmers de la fosfina terciària.



2.2.1.4. Síntesi d'1,3,2-oxatíafosfolidines i 1,3,2-dioxafosfolidines amb P-estereogènic

No trobem a la literatura gaire exemples de síntesis d'oxatíafosfolidines. L'any 1993, Corey i col·laboradors⁵⁸ empraren un derivat de la càmfora per a dur a terme la síntesi d'un tiòxid d'oxatíafosfolidina (figura 2.42).

Figura 2.42. Síntesi d'oxatíafosfolidina descrit per Corey *et al.*



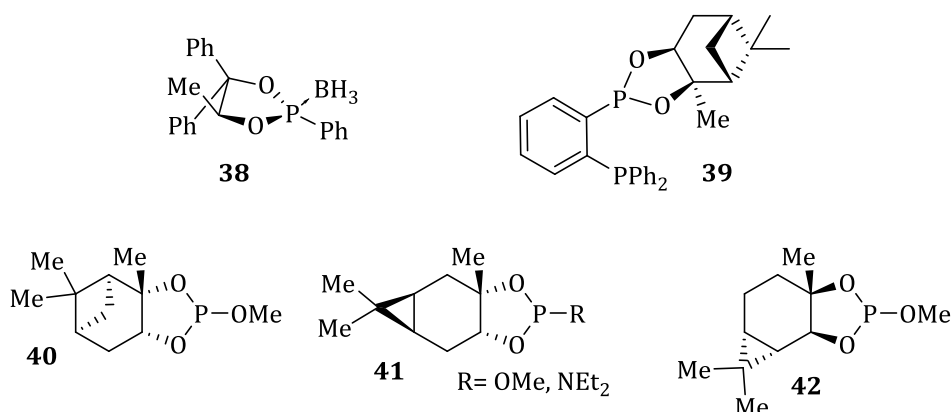
En la primera etapa es produeix una barreja de epímers *endo* i *exo* que va equilibrant termodinàmicament cap al més estable, en aquest cas l'*exo* el qual una vegada format el tiòxid és extremadament cristal·lí i estable.

Hi ha alguns exemples en la literatura de síntesis de dioxafosfolidines. No han trobat, però, massa utilitat en síntesi orgànica i catàlisi (figures 2.43).

⁵⁸ Corey, E.J.; Chen, Z.; Tanoury, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11000.

2 Antecedents

Figura 2.43. Alguns exemples representatius de dioxafosfolidines.



L'any 1991, Jugé i col·laboradors⁵⁹ descriuen el producte de condensació **38** derivat de la (*S*)-1,1-difenilpropan-1,2-diol amb diclorofenilfosfina. Aquest fou sintetitzat com a model per a l'estudi del trencament de l'enllaç P-O en atacs nucleofílics. A partir d'aquest, altres grups proposaren les seves condensacions. Stelzer i col·laboradors⁶⁰ descriuen la dioxafosfolidina **39**, derivada del (-)-pinandiòl, com a únic diastereoisòmer i, més tard, Benetsky⁶¹ preparà una sèrie de fosfites a partir de diclorofosfines comercials. Els compostos **40** i **41** foren obtinguts de manera altament diastereoselectiva, no fou el cas del compost **42** que fou obtingut amb baixa diastereoselectivitat.

2.2.2. Síntesi de P-estereogènica mitjançant anells de 6 baules

L'any 1974, Inch i col·laboradors⁶² descriviren les primeres condensacions de diferents òxids i tiòxids de fosforinans derivats de carbohidrats. Els varen emprar per a estudiar aspectes estereoquímics en les substitucions nucleofíliques sobre fòsfor (figura 2.44).

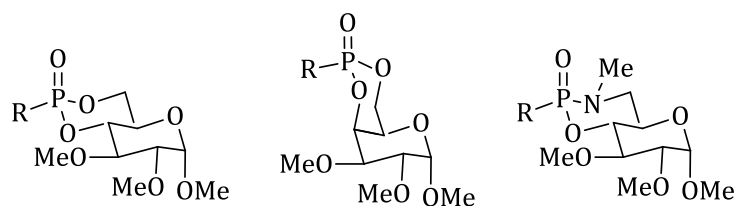
⁵⁹ Uziel, J.; Stephan, M.; Kaloun, E.B.; Genêt, J.P.; Jugé, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, 134, 379.

⁶⁰ Kottsieper, W.K.; Küher, U.; Stelzer, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1159.

⁶¹ Benetsky, E.B.; Zheglov, S.V.; Grishina, T.B.; Macaev, F.Z.; Bet, L.P.; Davankov, V.A.; Gavrilov, K.N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8326.

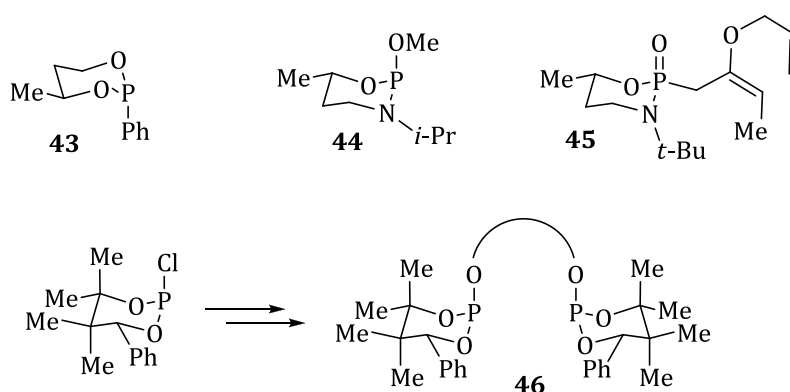
⁶² a) Cooper, D.B.; Inch, T.D.; Lewis, G.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1974**, 1043. b) Cooper, D.B.; Harrison, J.M.; Inch, T.D.; Lewis, G.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1974**, 1049. c) Harrison, J.M.; Inch, T.D.; Lewis, G.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1974**, 1, 1058. d) Harrison, J.M.; Inch, T.D.; Lewis, G.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1975**, 1, 1892.

Figura 2.44. Alguns exemples de fosforinans descrits per Inch *et. al.*



Basant-se en el descrit fins aquell moment, Suga i col·laboradors⁶³ prepararen òxids de fosfina òpticament purs sotmetent el corresponent dioxafosforinà **43** a la reacció d'Arbuzov (figura 2.45). Per la seva banda, Evans i col·laboradors⁶⁴ prepararen el compost **44** com a una barreja d'epímers no separables per estudiar la condensació amb aldehids en presència de BF₃ el que dóna lloc a barreges diastereo enriquides d'òxids d' α -hidroxi-oxazafosforinans.

Figura 2.45. Alguns exemples de fosforinans P-estereogènics.



Altres grups, com Denmark⁶⁵ o Kellogg⁶⁶ varen descriure els fosforinans **45** i **46**, respectivament, i els empraren en estudis d'inducció de quiralitat en reorganitzacions de Claisen accelerades per la formació de carbanions o en estudis d'auto-reconeixement molecular, respectivament.

⁶³ Segi, M.; Nakamura, Y.; Nakajima, T.; Suga, S. *Chem. Lett.* **1983**, 913.

⁶⁴ Gordon, N.J.; Evans, S.A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5293.

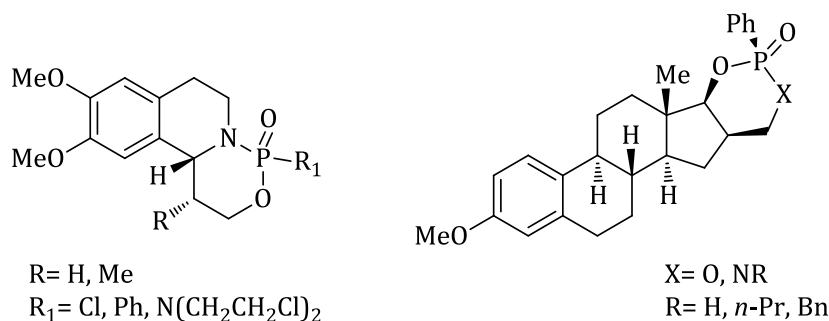
⁶⁵ a) Denmark, S.E.; Dorow, R.L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5926. b) Denmark, S.E.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2922. c) Denmark, S.E.; Marlin, J.E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5742.

⁶⁶ Dros, A.C.; Meetsma, A.; Kellogg, R.M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3071.

2 Antecedents

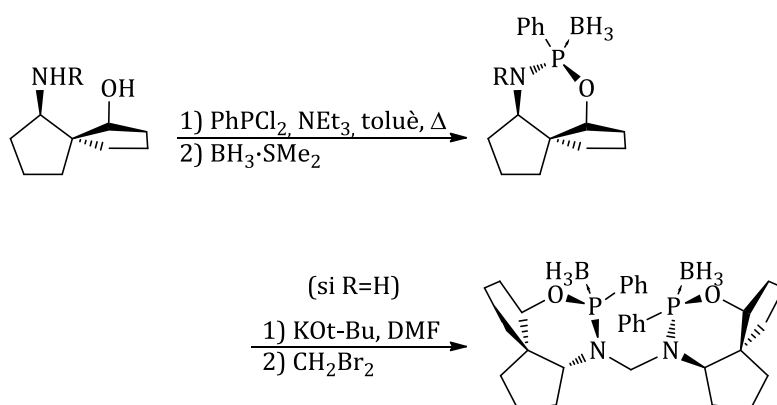
Fülöp⁶⁷ i Frank⁶⁸, de manera independent, prepararen òxids de fosforinans tricíclics i pentacíclics, respectivament, pel seu elevat interès farmacològic (figura 2.46).

Figura 2.46. Alguns fosforinans amb interès farmacològic.



Més recentment, l'any 2009, Keay i col·laboradors⁶⁹ prepararen alguns 1,3,2-oxazafosforinans a partir de *spiro*-1,3-aminoalcohols quirals amb l'objectiu de ser emprats en hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi (figura 2.47).

Figura 2.47. 1,3,2-oxazafosforinà descrit per Keay.



Quan es condensà el *spiro*-1,3-aminoalcohol amb R= H, la diastereoselectivitat fou nul·la, mentre que pel cas de R= Me, fou de 43%. De totes maneres, els epímers poden ser separats per cromatografia en columna o bé per cristal·lització. Pel cas

⁶⁷ a) Fulop, F.; Forro, E.; Martinek, T.; Gunther, G.; Sillanpaa, R. *J. Mol. Struct.* **2000**, *554*, 119. b) Martinek, T.; Forro, E.; Gunther, G.; Sillanpaa, R.; Fulop, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 316. c) Kivela, H.; Zalan, Z.; Tahtinen, P.; Sillanpaa, R.; Fulop, F.; Pihlaja, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1189.

⁶⁸ Frank, E.; Kazi, B.; Ludányi, K.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1105.

⁶⁹ Benoit, W.L.; Parvez, M.; Keay, B.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 69.

de l'oxazafosforinà amb $R = H$, sintetitzaren el corresponent lligand bidentat desprotonant el grup NH lliure i fent-lo reaccionar amb dibromometà.

2.3. Obtenció de P-estereogènic mitjançant desprotonació enantioselectiva.

Aquest mètode es basa en la desprotonació enantioselectiva de grups alquil de fosfines (normalment aquirals). Aquesta desprotonació genera carbanions enantiomèricament enriquits, els quals són precursors de fosfines amb fòsfor estereogènic altament versàtils. La posició α -alquilica d'una metilfosfina, bé en la seva forma protegida amb borà, bé l'òxid o tiòxid, és prou àcida per ser desprotonada de manera enantioselectiva mitjançant una base forta (*n*-, *sec*-, *tert*-BuLi) i una diamina quiral (normalment (-)-esparteïna o anàlegs).⁷⁰ Aquesta via d'obtenció de fosfines amb fòsfor estereogènic ens permet complementar les macances del mètode de Jugé-Stephan, i ens permet accedir a famílies interessants de lligands amb fòsfor com són les difosfines voluminoses riques en electrons.

L'any 1989, White, Raston i col·laboradors⁷¹ foren els primers en posar a la pràctica aquesta metodologia. Aquests autors empraren la (-)-esparteïna amb *n*-BuLi per dur a terme la desprotonació de l'òxid de dimetilfenilfosfina per ser finalment tractat amb iodur d'etil. Aquest procediment forní l'òxid de (*R*)-fenilmetilpropilfosfina⁷² amb un 14%*ee* (figura 2.48, a dalt). La baixa selectivitat fou atribuïda al trencament de la coordinació (-)-esparteïna/BuLi per la coordinació del liti amb l'òxid de la fosfina.⁷³ Aquesta baixa selectivitat obtinguda fou decisiva perquè el mètode fos oblidat fins l'any 1995, quan Evans i col·laboradors⁷⁴ reprenen aquesta química amb fosfines protegides amb borà i tiòxids, i descriuen la síntesi de diferents tipus de fosfines amb fòsfor estereogènic (figura 2.48, a baix).

⁷⁰ a) Maryanoff, C.A.; Maryanoff, B.E.; Tang, R.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5839. b) Beak, P.; Basu, A.; Gallagher, D.J.; Park, Y.S.; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552. c) Beak, P.; Anderson, D.R.; Curtis, M.D.; Laumer, J.M.; Pippel, D.J.; Weisenburger, G.A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 715.

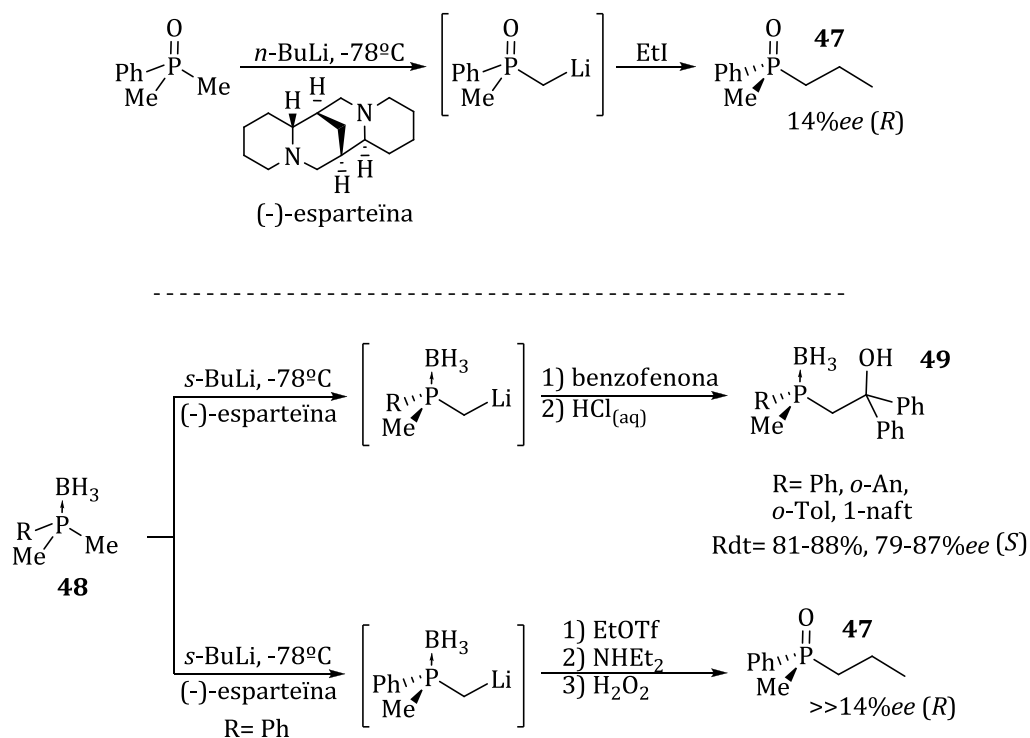
⁷¹ Byrne, L.T.; Engelhardt, L.M.; Jacobsen, G.E.; Leung, W.; Papisergio, R.I.; Raston, C.L.; Skelton, B.W.; Twiss, P.; White, A.H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, 105.

⁷² Aquest compost fou descrit per primera vegada en ref. 6.

⁷³ Imamoto, T., in *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications*, ed. A. Börner, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, p. 1202.

⁷⁴ Muci, A.R.; Campos, K.R.; Evans, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9075.

Figura 2.48. Primera desprotonació enantioselectiva descrita per White i vista general de les fosfines sintetitzables descrita per Evans.



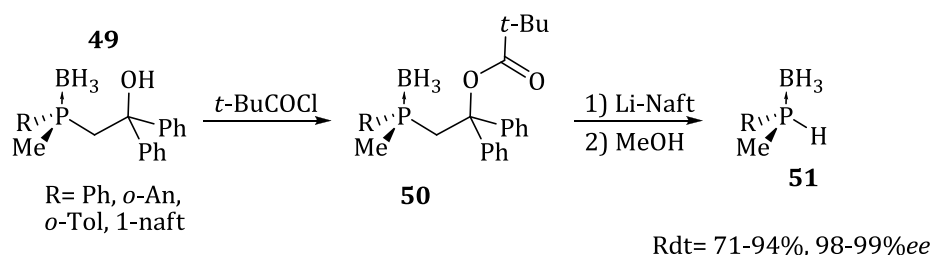
2.3.1. Desprotonació enantioselectiva de dimetilfosfines protegides amb borà.

Posteriorment als innovadors resultats d'Evans i col·laboradors (figura 2.48, a baix), Livinghouse i col·laboradors⁷⁵ descriuen una variant del mètode descrit per Evans que els permetí desmetilar enantioselectivament el producte **49**. El grup alcoxi de **49** fou acetilat amb clorur de pivaloil amb molt bon rendiment i amb un enriquiment òptic de fins al 99% (degut a la seva elevada cristal·linitat) per ser, en una altra etapa, reduït amb naftalenur de liti i protonat amb metanol donant així la fosfina secundària protegida amb borà òpticament pura **51** (figura 2.49).

⁷⁵ a) Wolfe, B.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1514. b) Heath, H.; Wolfe, B.; Livinghouse, T.; Bae, S.K. *Synthesis* **2001**, 2341.

2 Antecedents

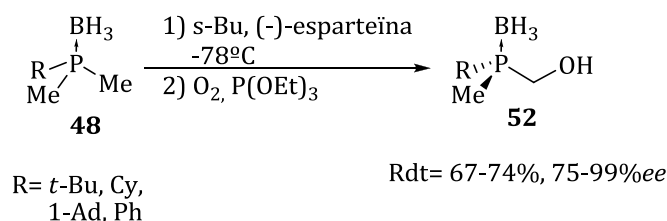
Figura 2.49. Desmetilació enantioselectiva de la fosfina **49**.



2.3.1.1. Monofosfines.

Imamoto i col·laboradors⁷⁶ oxidaren l' α -carbanió del compost **48** amb oxigen molecular, obtenint diferents alquil(hidroximetil)metilfosfines protegides amb borà **52** amb una puresa òptica molt elevada (figura 2.50).

Figura 2.50. Reacció d'oxidació d' α -carbanió per donar alquil(hidroximetil)metilfosfines **52**.



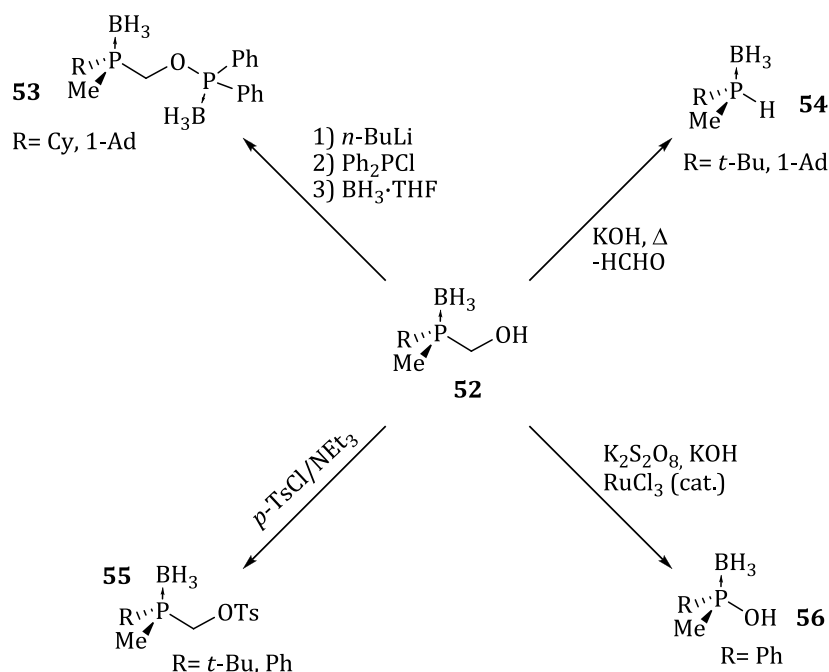
Aquestes hidroximetilfosfines protegides amb borà **52** resulten ser uns intermedis molt interessants ja que permeten un fàcil accés a lligands fosfinofosfinit amb doble protecció amb borà⁷⁶ **53**, a la conversió del grup hidroxil en bon grup sortint^{76,77} (via tosilat) **55**, a la deshidroximetilació reductiva per donar fosfines secundàries protegides amb borà⁷⁸ **54** i a la deshidroximetilació oxidativa per donar àcids fosfínosos protegits amb borà⁷⁸ **56** (figura 2.51).

⁷⁶ Nagata, K.; Matsukawa, S.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4185.

⁷⁷ Sugama, H.; Saito, H.; Danjo, H.; Imamoto, T. *Synthesis* **2001**, *15*, 2348.

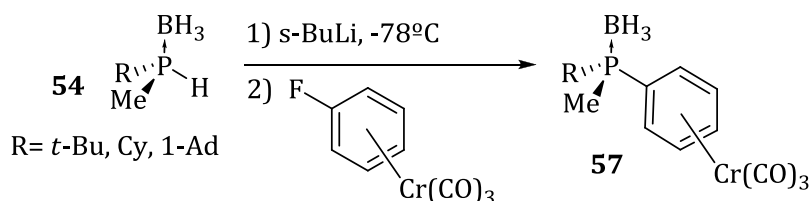
⁷⁸ a) Imamoto, T.; Sugito, K.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934. b) Imamoto, T.; Kumada, A.; Yoshida, K. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 500.

Figura 2.51. Derivatització de la hidroximetilfosfina **52**.



El fet de que les fosfines secundàries protegides amb borà **54** poden ser desprotonades a baixa temperatura, mantenint l'estereoquímica en el fòsfor va ser aprofitat per Danjo, Imamoto i col·laboradors⁷⁹ per a acoblar fosforurs de liti protegits amb borà amb un equivalent sintètic d'halur d'aril catiònic. Això dona lloc a un procés tipus $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ facilitat per l'elevada deficiència electrònica de l'anell aromàtic (figura 2.52).

Figura 2.52. Acoblament tipus $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de fluorobenzens.



Aquest acoblament transcorre suaument a temperatura ambient amb $n\text{-BuLi}$ com a base. Els rendiments i les enantioselectivitats foren millorats baixant més les temperatures (fins -78°C), canviant de base (emprant $s\text{-BuLi}$) i augmentant els

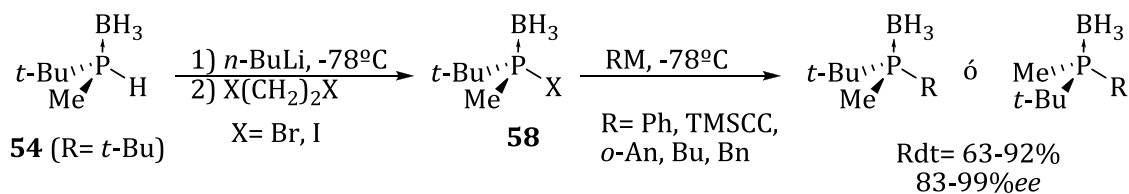
⁷⁹ Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4701.

2 Antecedents

equivalents de fosfina necessaris. D'aquesta manera s'obtingueren enantioselectivitats iguals al producte de partida i rendiments d'entre 81-93%.

Imamoto i col·laboradors,⁷⁶ varen descriure l'intercanvi de P-H a P-X (on X= Br, I) estereoselectivament (figura 2.53). La desprotonació de l'intermedi **54** amb *n*-BuLi a baixa temperatura amb 1,2-dihaloetà forní les corresponents halofosfines protegides amb borà **58** amb retenció de la configuració sobre el fòsfor. De manera idèntica als casos de les clorofosfines descrites anteriorment, aquestes halofosfines pateixen isomerització amb el pas del temps, pel que una vegada sintetitzades s'usaren *in situ* amb diferents reactius carbanionics per obtenir així fosfines terciàries protegides amb borà en un procés d'inversió o retenció sobre el fòsfor depenent de si es produeix metal·lació de l'enllaç P-X o no.

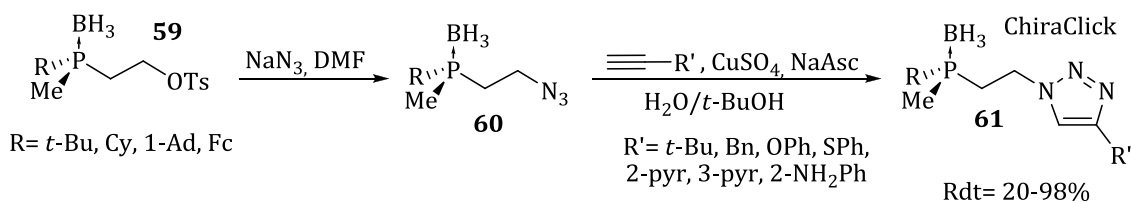
Figura 2.53. Intercanvi P-H a P-X descrit per Imamoto (on X= Br, I).



Kann i col·laboradors⁸⁰ transformaren els tosilats **59** en azides les quals foren emprades amb alquins en la cicloaddició 1,3-dipolar d'Huisgen en la seva versió catalitzada per coure (figura 2.54). Els autors dissenyaren i prepararen una nova família de lligands P/N (fosfina quiral i el grup triazole introduït) mitjançant un mètode combinatorial. Aquesta química permet preparar una gran quantitat de lligands amb una elevada modularitat en l'alquí emprat. Aquesta nova família sintetitzada de lligands **61** fou anomenada pels autors "ChiraClick" i es formada per 19 lligands on podem variar els substituents en la fosfina (R) i el triazole (R').

⁸⁰ Dolhem, F.; Johansson, M.J.; Antonsson, T.; Kann, N. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 477.

Figura 2.54. Cicloaddició catalitzada per coure entre una azida i un alquí.

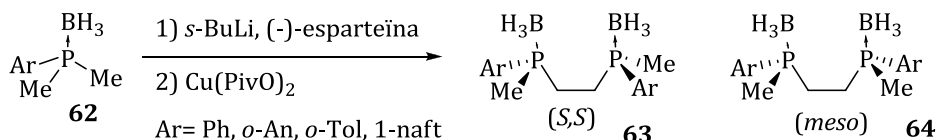


2.3.1.2. Difosfines.

Una estratègia molt interessant per a la síntesi de lligands amb simetria C_2 és la combinació de la desprotonació enantioselectiva seguida d'un *coupling* reductiu amb sals de coure (II) per preparar compostos tipus 1,2-*bis*(metilfosfinoborà)età.

Evans i col·laboradors⁷⁴ varen descriure la preparació de 1,2-*bis*(arilmetilfosfinoborà)etans mitjançant aquesta estratègia (figura 2.55). L'arildimetilfosfina protegida amb borà **62** de partida és aquiral pel que al desprotonar-lo enantioselectivament amb (-)-esparteïna, s'obté molt selectivament un dels enantiòmers. Al dur-se a terme l'acoblament amb la barreja escalèmica resultant, es formen dues espècies diferents; la difosfina amb simetria C_2 **63** i la corresponent forma *meso* **64**. La primera correspon a l'acoblament entre dos enantiòmers amb mateixa configuració i la segona correspon a l'acoblament entre els dos enantiòmers de signe oposat. Afortunadament, la forma C_2 es pot obtenir de manera enantiopura per recristal·lització de la barreja resultant. Aquest procediment permet l'obtenció de lligands C_2 -simètrics amb diferents arils (Ph, *o*-An, *o*-Tol, *o*-CF₃Ph, Mes, 1-Naft, 9-antril, Fc) amb rendiments d'entre el 43-76% i excessos enantiomèric d'entre 18-100%.

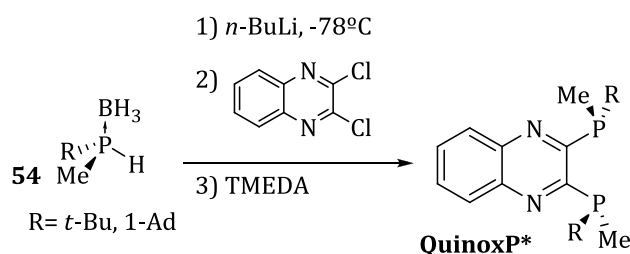
Figura 2.55. Síntesi de 1,2-*bis*(arilmetilfosfinoborà)etans descrita per Evans.



2 Antecedents

Imamoto i col·laboradors^{78ab,81} aprofitaren que els anions tipus borano-fosfur donen la reacció de S_NAr per formar el lligand QuinoxP* (figura 2.56). Aquest lligand és fàcilment sintetitzable mitjançant la desprotonació de **54** i reacció amb una 2,3-dicloroquinoxalina seguida d'una desprotecció amb TMEDA, amb un 75-80% de rendiment global. L'estabilitat enfront l'aire i l'humitat dels lligands QuinoxP* és remarcable, sens dubte, deguda a la pobresa electrònica de l'esquelet aromàtic de quinoxalina. De fet, actualment, la *t*-Bu-QuinoxP* representa un dels pocs casos de lligands amb fòsfor estereogènic disponibles comercialment.

Figura 2.56. Preparació de lligands QuinoxP* descrit per Imamoto.

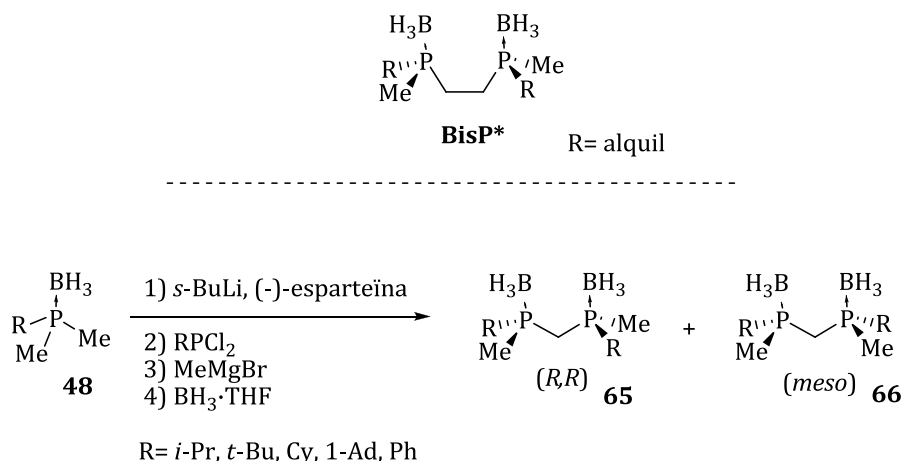


La família de lligands difosfina BisP* ha mostrat ser extremadament eficient en reaccions d'hidrogenació. Aquests lligands també tenen simetria C_2 però es diferencien dels anteriors descrits per Evans per tenir tan sols substituents alquílics (figura 2.57, a dalt). Aquests van ser descrits per Imamoto i col·laboradors¹⁷ i la seva preparació és totalment anàloga al procediment descrit en la figura 2.55. Un any més tard, animats pel excel·lents resultats obtinguts amb els lligands BisP*, Yamanoi i Imamoto⁸² simplificaren al mínim l'estructura del lligand mantenint igual la dissimetria sobre el fòsfor i crearen una nova família de lligands anomenada MiniPHOS. La ruta sintètica d'aquests és lleugerament diferent. En el cas dels lligands MiniPHOS, es desprotonà enantioselectivament la dimetilfosfina protegida amb borà i es tractà amb una clorofosfina, obtenint així un pont de tan sols una unitat metilènica. El successiu tractament de l'intermedi amb MeMgBr i protecció amb borà forní la barreja, la qual fou separada per cristal·lització en ser l'espècie *meso* menys soluble (figura 2.57, a baix).

⁸¹ Oohara, N.; Katagiri, K.; Imamoto, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2171.

⁸² Yamanoi, Y.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988.

Figura 2.57. Lligands tipus BisP* (a dalt) i síntesis de lligands MiniPHOS (a baix).



2.3.2. Desprotonació enantioselectiva de tiòxids de dimetilfosfines.

El protocol de desprotonació enantioselectiva vist fins ara també fou aplicat a tiòxids de fosfina. La diferència principal entre els tiòxids de fosfina i les fosfines protegides amb borà rau en que, pels primers, l'ús de *n*-BuLi en compte de *s*-BuLi, generalment aporta millors rangs d'enantioselectivitats. Tanmateix, el sentit d'inducció de la quiralitat en ambdós casos coincideixen amb l'ús de la (-)-esparteïna. No obstant, l'ús de tiòxids de fosfina enfront el de fosfines protegides amb borà donen millors rendiments. Un dels inconvenients del seu ús rau en la forma física dels productes que sol ser més aviat oliosa, pel que l'enriquiment òptic per recristal·lització no és possible. L'avantatge principal en l'ús de tiòxids de fosfina va ser demostrat per O'Brien i col·laboradors.⁸³ Aquests varen preparar l'enantiòmer contrari al que s'obtindria via l'ús directe de la (-)-esparteïna. Ho realitzà partint d'un tiòxid de dimetilfosfina, bloquejant el metil que la (-)-esparteïna ha desprotonat amb trimetilsilil (TMS). A continuació, realitzaren una segona desprotonació enantioselectiva amb PMDTEA desprotonant el metil restant i tractant la reacció amb difenilclorofosfina. Finalment, s'oxidà la fosfina a tiòxid i s'eliminà el grup TMS donant la difosfina corresponent (figura 2.58).

⁸³ Gammon, J.J.; O'Brien, P.; Kelly, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5022.

2 Antecedents

Figura 2.58. Estratègia per a la preparació de l'enantiòmer oposat mitjançant desprotonació enantioselectiva descrita per O'Brien.

