



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

Aplicaciones



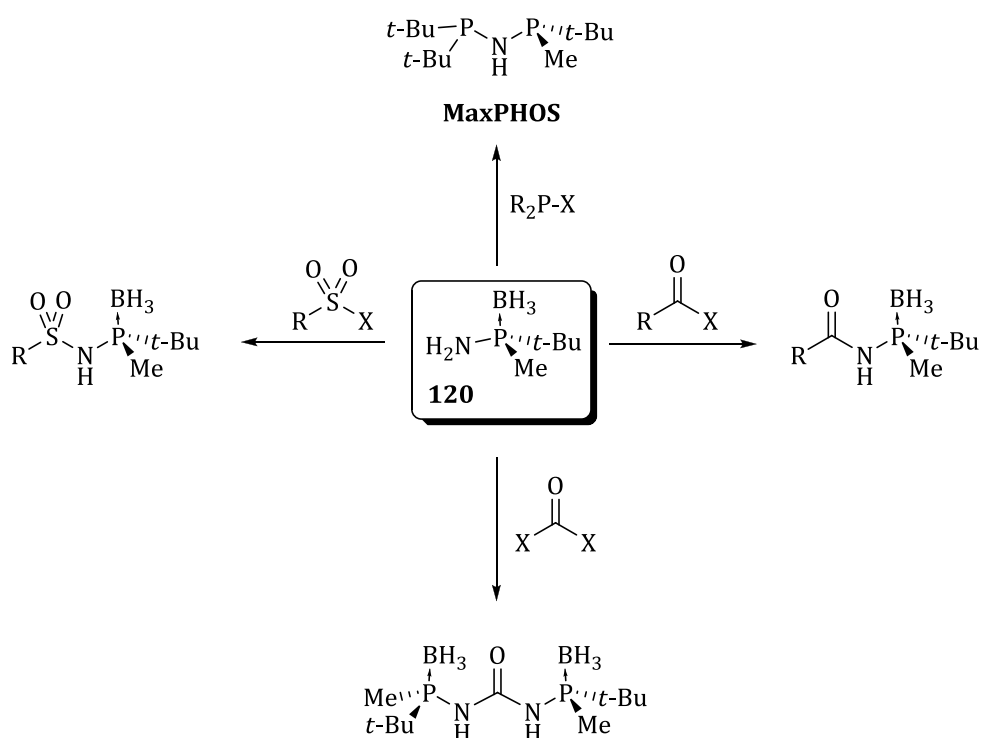
... La oportunidad se deja alcanzar
sólo por quienes la persiguen ...

H. Jackson Brown (1940-)

4.1 Derivatització de la *tert*-butilaminofosfina

Recentment, en el nostre grup de recerca, M. Revés preparà per primer cop l'aminofosfina quirals **120** (capítol 1). En apartats anteriors, hem descrit una nova aproximació per a l'accés a aquest sintó, el que ens ha permès accedir-hi a escala multigram fàcilment. Aquest fet incrementà l'interès per desenvolupar noves aplicacions per aquest tipus de substàncies. A partir de **120** M. Revés preparà lligands aminodifosfina de simetria C_1 entre els quals es troba el MaxPHOS. En vista de la viabilitat de l'ús del sintó **120** com a material de partida, i l'elevat interès en l'obtenció de lligands amb grups *tert*-butilmetilfosfina per aplicació en catàlisi asimètrica, es va pensar en dur a terme un estudi més exhaustiu sobre la seva reactivitat enfront electròfils. En aquest sentit, tal i com queda reflectit a la figura 4.1 es va estudiar la reactivitat de **120** enfront clorurs d'àcid, trifosgè i clorurs de sulfonil. Tal i com ja va comprovar M. Revés en la seva tesi doctoral, el nitrogen en **120** té poc caràcter nucleòfil, s'assembla en reactivitat a un nitrogen d'amida, pel que es fa necessari la desprotonació prèvia amb NaH per reaccionar amb l'electròfil corresponent.

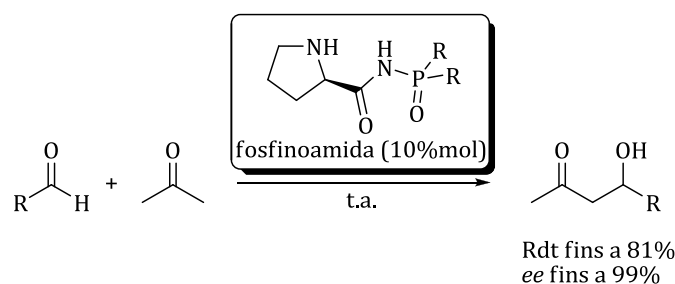
Figura 4.1. Reactivitat del sintó **120** envers diferents electròfils.



4.1.1. Formació de fosfinoamides

No trobem molts exemples de fosfinoamides descrits a la literatura. Recentment, Li i col·laboradors¹ han descrit fosfinoamides basades en la *L*-prolina, en les que variaren els substituents de la fosfina i les aplicaren com a organocatalitzador en la reacció aldòlica asimètrica directa (figura 4.2). Un any més tard, García-Bueno i col·laboradors² descrigueren altres fosfinoamides, però, en aquest cas, modificaren el substituent de l'amida, deixant la fosfina igual. Aquests autors realitzaren un estudi de complexació d'aquestes amb níquel sense descriure'n cap aplicació. En el nostre cas, mitjançant la desprotonació de la nostra aminofosfina **120** amb NaH i diferents clorurs d'àcid, vàrem sintetitzar una petita quimioteca de fosfinoamides amb quiralitat en el fòsfor (taula 4.1).

Figura 4.2. Organocatalitzador tipus fosfinoamida aplicat en la reacció aldòlica asimètrica directa descrit per Li.

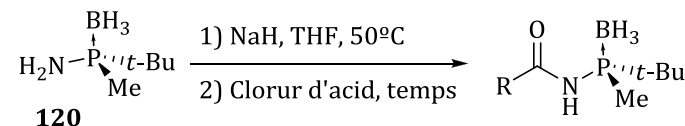


Vàrem sintetitzar les fosfinoamides corresponents amb tres grups benzoïl de diferents volums. Les fosfinoamides **139** i **140** foren obtingudes amb molt bons rendiments (entrades 1 i 2). Pel que fa la fosfinoamida **141**, el rendiment fou bo, però tot sovint, el procés d'obtenció no era tant robust com en els casos anteriors. Les condicions de reacció havien de ser molt controlades per evitar processos paral·lels (entrada 3). La síntesi de **142** inclou una doble substitució *intramolecular* sobre l'amina de l'aminofosfina **120** però malauradament no funcionà (entrada 4). A partir dels crús de reacció, sembla que la primera reacció sobre un dels dos clorurs d'àcid sí que es produeix però no en canvi la segona reacció intramolecular que conduiria a la fosfinoftalimida corresponent.

¹ Yu G.; Ge, Z.-M.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 911.

² García-Bueno, R.; Santana, M.D.; Sánchez, G.; García, J.; García, G.; Pérez, J.; García, L. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 316.

Taula 4.1. Petita quimioteca de fosfinoamides amb quiralitat al fòsfor.

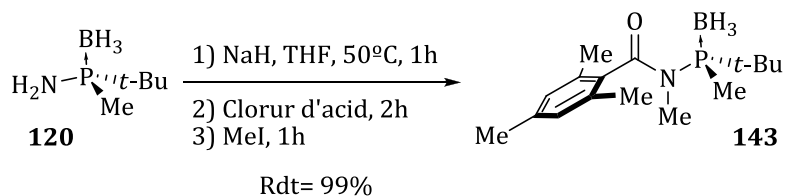


Entrada	R-COCl	Temps (h)	Producte final	Rdt. (%)
1	Ph	3	139	88
2	Mes	4	140	96
3	TRIPP ^a	8,5	141	73
4	Ftal ^b	6,5 ^c	142	0

a) TRIPP: 2,4,6-trisiso-propilfenil. b) Ftal: diclorur de ftaloil.

Quan l'aminofosfina es va fer reaccionar amb els clorurs d'àcid i es tractà finalment amb excés de MeI, s'obtenia el producte *N*-metilat **143** a partir de la fosfinoamida **140** amb rendiments quantitatius (figura 4.3). L'entrada d'aquest grup metil a l'amina restringeix la lliure rotació de l'anell de mesitol, aconseguint així diferenciar per RMN-¹H els grups metil units a l'anell aromàtic (figura 4.4).

Figura 4.3. *N*-metilació mitjançant tractament final amb MeI de l'aminofosfina **120**.



Alternativament, es provà la possibilitat d'introduir grups acil partint d'altres fonts. Vàrem agafar la reacció d'acetilació de l'aminofosfina **120** com a exemple (figura 4.5). L'acetilació amb esters forní el producte **144** amb molt bon rendiment, no obstant, l'ús d'anhídrid no millorà els resultats obtinguts. La desprotecció d'aquestes fosfinoamides no va ser assajada.

4 Aplicacions

Figura 4.4. Diferenciació dels grups aromàtics en *orto* i *meta* de l'anell de mesitil per RMN- ^1H (CDCl_3) de **143** (a baix), comparat amb el de l'amina lliure **140** (a dalt).

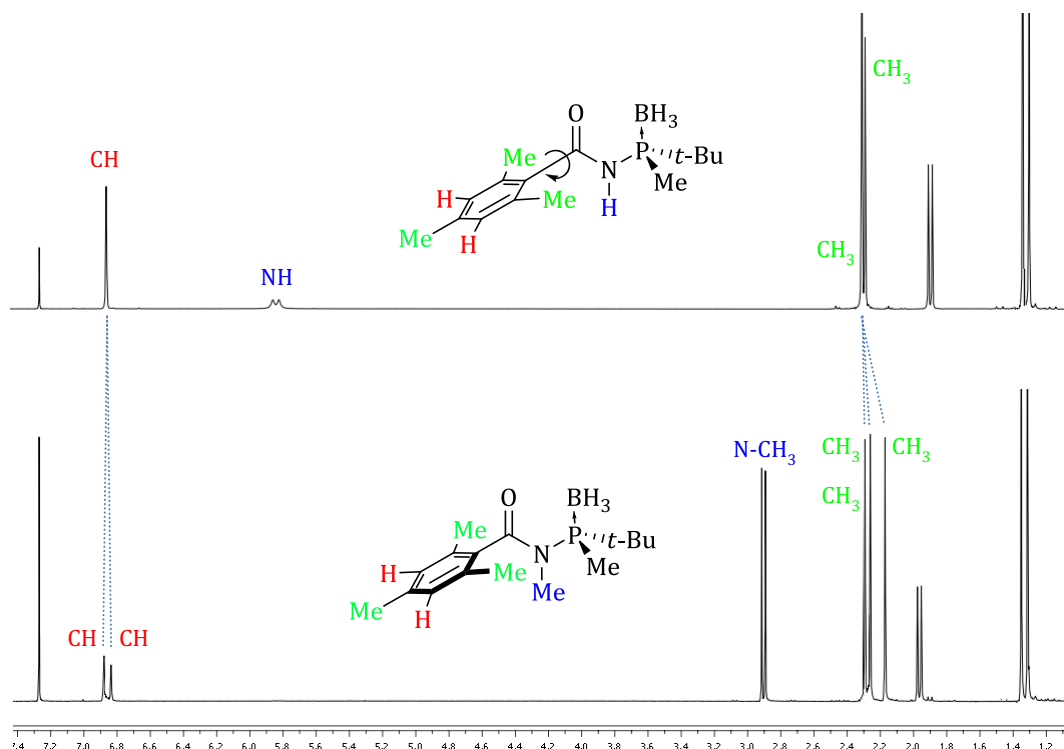
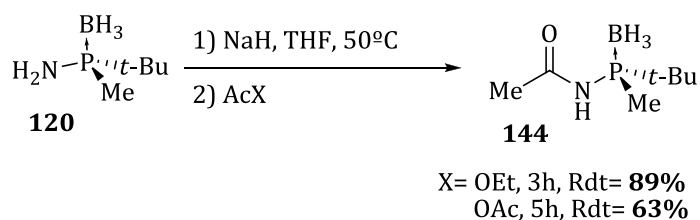


Figura 4.5. Acetilació de l'aminofosfina **120**.



4.1.2. Formació de bisfosfino-urees i fosfinocarbamats

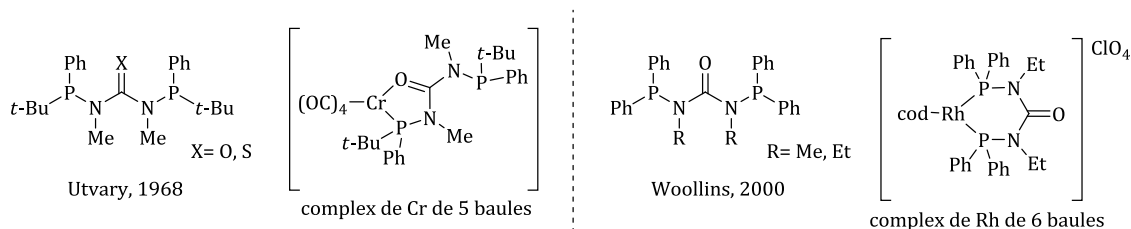
En els anys seixanta, Utvary i col·laboradors³ foren els primers en sintetitzar bisfosfino-urees per a estudiar la seva estructura i la seva complexació amb diferents metalls (Fe, Pt, W, Mo i Cr) (figura 4.6, esquerra). Més recentment, Woollins i col·laboradors⁴ varen reprendre aquest camp, descrivint noves bisfosfino-urees i la complexació amb nous metalls (Pd, Rh i Au) (figura 4.6, dreta).

³ a) Utvary, K.; Freundlinger, E.; Gutmann, V. *Monatsch. Chem.* **1966**, 97, 348. b) Weisz, A.; Utvary, K. *Monatsch. Chem.* **1968**, 99, 2498.

⁴ a) Slawin, A.M.Z.; Wainwright, M.; Woollins, J.D. *New J. Chem.* **2000**, 24, 69. b) Slawin, A.M.Z.; Wainwright, M.; Woollins, J.D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2724.

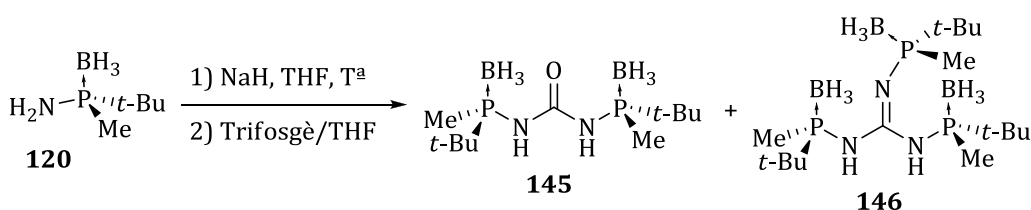
Aquests autors posaren de manifest la difícil tasca de complexar aquests lligands ja que segons l'estructura del lligand i la naturalesa del metall, es podien produir coordinacions formant anells de 5 ó 6 baules. Sorprenentment, a data de redacció d'aquesta tesi, no trobem cap exemple d'aplicació de bisfosfino-urees en catàlisi.

Figura 4.6. Bisfosfino-urees descrites per Utvary (esquerra) i Woollins (dreta).



Convençuts que els nostres sintons aminofosfina eren ideals per a la síntesi de bisfosfino-urees es provà la seva síntesi a partir de **120**. El compost que en sortiria tindria simetria C_2 , una característica molt interessant per a la seva potencial aplicació en catàlisi asimètrica. Per fer-ho, vàrem pensar d'utilitzar el carbonat de bis(triclorometil) (comunament anomenat trifosgè) com a equivalent sintètic del foscgè (taula 4.2).

Taula 4.2. Formació de la bisfosfino-urea **145** i de la fosfinoguanidina **146**.



Entrada	Temp. (°C)	Temps (h)	Conv. (%)	Rdt. (%) ^a	Relació 145 : 146
1	t.a.	8	61	45	3 : 1
2	50	120	99 ^b	18	1 : 1,3

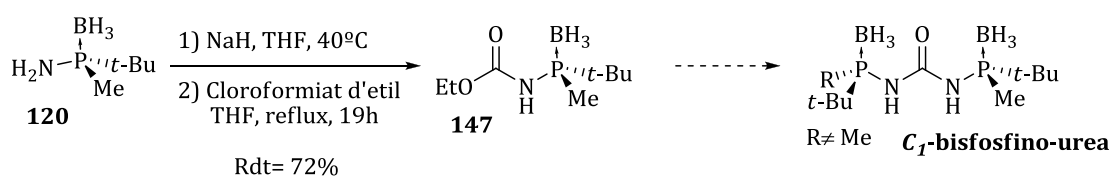
a) Rendiment del compost majoritari. b) Cru complicat.

L'addició gota a gota a temperatura ambient del trifosgè en THF sobre l'anió de l'aminofosfina **120** resultà en l'obtenció de la bisfosfino-urea **145** desitjada amb un 45% de rendiment. Tanmateix s'obtingué el producte resultant de l'incorporació de tres unitats de material de partida **120** donant lloc a la fosfinoguanidina **146**

4 Aplicacions

(entrada 1). No hi ha precedents a la literatura de compostos de fòsfor d'aquest tipus. Des d'un punt de vista de lligand, aquesta fosfinoguanidina és quasi-simètrica (simetria *pseudo-C*₃) gràcies a l'esquelet de guanidil que conté, el qual li fa mantenir una estructura central plana (gràcies al C_{sp2} del mig). Provàrem de modificar les condicions de reacció, per afavorir la formació del compost **146**, pujant la temperatura a 50°C i deixant-la durant 5 dies. D'aquesta manera s'obtingué una conversió total, però d'un cru molt complex, del que obtinguérem tan sols una barreja lleugerament enriquida en el compost **146** (18% de rendiment) (entrada 2). En vista de que la síntesi de bisfosfino-urees és viable, ens vàrem plantejar la possibilitat de sintetitzar una urea amb dues aminofosfines amb substituents sobre el fòsfor diferents. Per fer-ho, i veient la dificultat en controlar la reacció de formació de **145**, pensàrem en formar un intermedi clau i sobre aquest fer la reacció d'addició de la segona aminofosfina. Es va fer reaccionar l'anió de l'aminofosfina **120** amb cloroformat d'etil obtenint així el fosfinocarbamat **147** amb un 72% de rendiment (figura 4.7). Pensem que aquest intermedi és susceptible de ser transformat a una difosfino-urea amb simetria *C*₁ (essent R diferent de metil) ja que tal com hem vist en la formació del producte **144** (apartat 4.1.1) la reacció d'una aminofosfina amb un grup ester és factible. La desprotecció d'aquestes bisfosfino-urees no varen ser assajades per manca de temps.

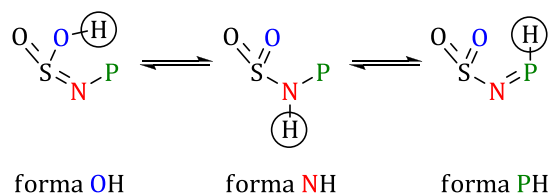
Figura 4.7. Estratègia per la formació d'una bisfosfino-urea amb simetria *C*₁.



4.1.3. Formació de fosfinosulfonamides

Les fosfinosulfonamides són uns compostos conceptualment anàlegs a les fosfinoamides, però, estructuralment diferents ja que el sofre del grup sulfonil té una geometria tetrahèdrica. La cadena d'heteroàtoms en la seva estructura O-S-N-P facilita que l'hidrogen àcid de la sulfonamida pugui deslocalitzar-se sobre aquests centres i es puguin formar tres possibles tautòmers (figura 4.8). Aquest hidrogen permet la formació d'enllaços d'hidrogen amb altres unitats de la mateixa molècula o altres molècules.

Figura 4.8. Tautomeria de les fosfinosulfonamides.



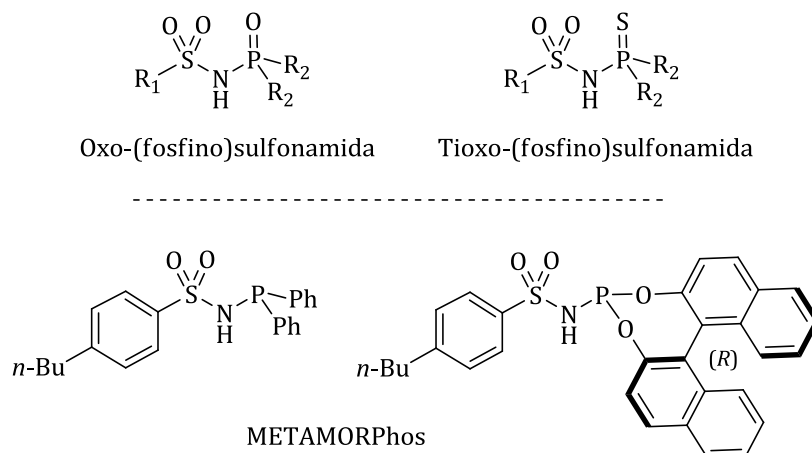
A la literatura, hi ha descrits alguns exemples d'oxo- i de tioxo-(fosfino)sulfonamides⁵ i curiosament, no hi ha cap exemple de selenoxo-(fosfino)sulfonamida (figura 4.9, a dalt). Per altra banda, només trobem un exemple d'aquest tipus de compostos en la seva forma fosfina. Reek i col·laboradors⁶ descriuen la síntesi d'unes fosfinosulfonamides basades en la reacció entre una clorofosfina i la 4-(*n*-butil)fenilsulfonamida. Els lligands resultants foren anomenats METAMORPhos, per la facilitat en que dues unitats del lligand formen ponts d'hidrogen entre elles (figura 4.9, a baix).

⁵ a) Pöllnitz, A.; Silvestru, A.; Gimeno, M.C.; Laguna, A. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 363, 346. b) Szabo, M.; Ban, D.; Rat, C.; Silvestru, A.; Drake, J.; Hursthouse, M.B.; Light, M.E. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 3595. c) Pietraszkiewicz, M.; Karpiuk, J.; Staniszewski, K. *J. Alloy. Compd.* **2002**, 341, 267. d) Pöllnitz, A.; Irisli, S.; Silvestru, C.; Silvestru, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon* **2010**, 185, 910.

⁶ a) Patureau, F.W.; Kuil, M.; Sandee, A.J.; Reek, J.N.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3180. b) Patureau, F.W.; de Boer, S.; Kuil, M.; Meeuwissen, J.; Breuil, P.-A.R.; Siegler, M.A.; Spek, A.L.; Sandee, A.J.; de Bruin, B.; Reek, J.N.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6683.

4 Aplicacions

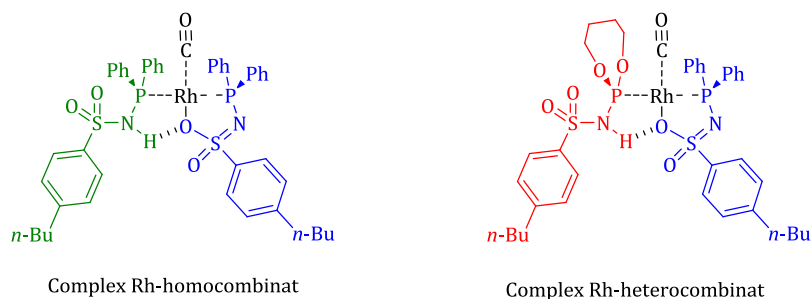
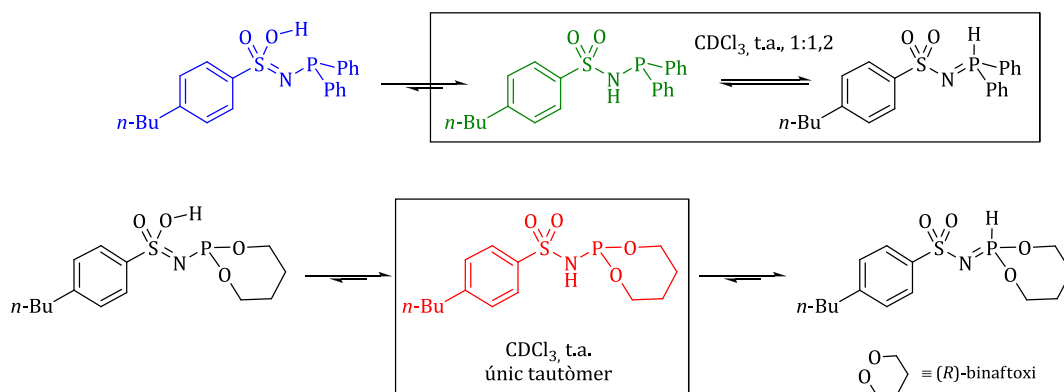
Figura 4.9. Estructura general d'oxo- i tioxo-(fosfino)sulfonamides (a dalt) i lligands METAMORPhos descrits per Reek (a baix).



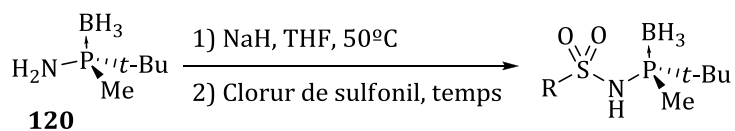
Aquests autors van veure que segons les propietats electròniques del substituent de la fosfina, l'equilibri tautomèric en solució variava. Pel cas de la difenilfosfinosulfonamida s'observa una relació 1 : 1,2 corresponent a la forma NH i la forma PH, respectivament, i pel cas del (*R*)-binaftoxifosfino obtenien només la seva forma NH (ambdós casos a temperatura ambient i en CDCl₃) (figura 4.10, a dalt). Aquests lligands foren complexats amb rodi, i es comprovà que tant en l'homocombinació de les fosfinosulfonamides com en l'heterocombinació d'aquestes es coordinaven al metall establint un pont d'hidrogen entre els dos lligands, mitjançant la tautomerització d'un d'ells cap a la seva forma OH (figura 4.10, a baix). Aquests complexos foren aplicats a l'hidrogenació asimètrica fornint resultats competitius.

Amb aquests antecedents en ment, decidirem sintetitzar una petita llibreria de fosfinosulfonamides basades en la nostra aminofosfina **120**. Per la tipologia del nostre sintó i en contraposició al descrit per Reek, fixàrem i centràrem la quiralitat únicament en l'àtom de fòsfor, variant així tan sols les propietats del substituent de la sulfona. La síntesi es portà a terme per reacció de l'anió de **120** amb clorurs de sulfonil comercials (taula 4.3).

Figura 4.10. Tautomeria dels lligands METAMORPhos (a dalt) i la seva complexació amb rodi (a baix).



Taula 4.3. Petita llibreria de fosfinosulfonamides.



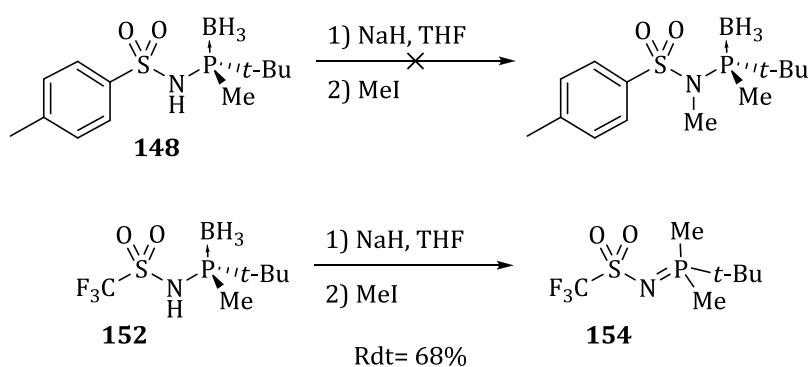
Entrada	R-SO ₂ Cl	Temps (h)	Producte final	Rdt. (%)
1	<i>p</i> -Tol	8,5	148	78
2	Mes	5	149	85
3	TRIPP ^a	7	150	85
4	Me	9	151	38 ^b
5	CF ₃	1	152	0
6 ^c	CF ₃	4,5	152	95
7	C ₆ F ₆	18	153	0

a) TRIPP: 2,4,6-tris*iso*-propilfenil. b) Conversió del 92%. c) S'emprà la *N*-fenil-(trifluorometansulfonimida).

4 Aplicacions

Es van sintetitzar diferents fosfino(aril)sulfonamides protegides amb borà, amb diferents grau de volum en el substituent de la sulfona. Es provaren el tosil, el mesitilsulfonyl i el trisil donant lloc als productes desitjats amb rendiments de fins a 85% (entrades 1 a 3). Paral·lelament, es dugué a terme la preparació de la metilsulfonamida **151**, amb rendiment baix tot i obtenir una conversió del 92% (entrada 4). La trifluorometilsulfonamida **152**, no va poder ser sintetitzada mitjançant el clorur de sulfonyl ni l'anhidrid (entrada 5), tanmateix emprant la *N*-fenil-(trifluorometansulfonimida) s'obtingué amb un rendiment de fins al 95% (entrada 6). La corresponent pentafluorofenilsulfonamida **153** en canvi no es va poder preparar (entrada 7). Aquesta ens hagués servit com a anàleg electrotraient dels arils sintetitzats. Els compostos **151** i **152** foren sintetitzats a fi de poder comparar l'efecte que tenia canviar les propietats electròniques i estèriques de la sulfona, per comparació amb les fosfino(aril)sulfonamides voluminoses **148**, **149** i **150**, en la tautomeria de l'espècie desprotegida. També vàrem provar d'introduir substitució en l'amina de la fosfinosulfonamida **148** infructuosament. Un segon intent amb la fosfinosulfonamida **152** no forní el compost *N*-metilat corresponent sinó el compost *P*-metilat **154** amb 68% de rendiment. Aquest compost resultaria de la desprotecció de la fosfina i posterior metilació d'aquesta, donant així un compost aquiral poc interessant (figura 4.11).

Figura 4.11. Intent de *N*-metilació de les fosfinosulfonamides-borans **148** i **152**.



La desprotecció d'aquestes fosfinosulfonamides foren dutes a terme mitjançant condicions bàsiques clàssiques de DABCO en toluè a temperatura elevada (taula 4.4). La desprotecció dels compostos **148** i **149** va tenir lloc amb bons rendiments (entrades 1 i 2). Pel cas del TRIPP, es necessitaren temperatures més elevades per

aconseguir un rendiment del 92% (entrada 3). Pel que fa la desprotecció del compost **158**, el rendiment aïllat fou baix, tot i la conversió de 88% (entrada 4). Finalment, la desprotecció del compost **152** fou duta a terme en condicions àcides amb $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en MeOH a 60°C , obtenint així **159** amb un rendiment aïllat molt baix, tot i la conversió total observada (entrades 5 i 6). Tots els casos de desprotecció ens forniren únicament el tautòmer tipus PH, el que contrasta amb el que Reek i col·laboradors descrigueren anteriorment. El compost **158** representa un exemple de sulfonamida amb substituent alquil poc voluminós i el compost **159** un exemple de sulfonamida amb substituent alquil de poc volum i més empobrit d'electrons. En la desprotecció d'ambdós casos s'obtingué també majoritàriament l'espècie tipus PH. Totes aquestes dades ens fa pensar que l'equilibri tautomèric ve regit, principalment, per les propietats electròniques dels substituents sobre la fosfina més que pel volum o la naturalesa del substituent de la sulfona.

Taula 4.4. Desprotecció de les fosfinosulfonamides-borans.

Entrada	Material Partida	R	Temps (h)	Producte Final	Rdt. (%)
1	148	<i>p</i> -Tol	5	155	78
2	149	Mes	1,5	156	89
3 ^a	150	TRIPP ^b	2	157	92
4	151	Me	25	158	53 ^c
5	152	CF ₃	3	159	0
6 ^d	152	CF ₃	6	159	38 ^e

a) La temperatura fou 100°C . b) TRIPP: 2,4,6-tris*iso*-propilfenil. c) La conversió fou del 88%. d) S'empraren condicions àcides: $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en MeOH a 60°C . e) La conversió fou del 99%.

L'obtenció del compost desprotegit com a tautòmer PH és molt interessant ja que ens permet tenir el compost *pseudoprotegit* gràcies a la presència d'aquest enllaç P-H el qual evita possibles processos d'oxidació de la fosfina. A més, tal i com ja hem comprovat en el grup, la tautomeria P-H/N-H en les fosfinoamines no condueix a la pèrdua de la informació quiral en l'àtom de fòsfor. Això fa que la

4 Aplicacions

puresa òptica del compost protegit amb borà no es perdi. Els compostos desprotegits són sòlids estables a l'aire que poden ser emmagatzemats al laboratori durant mesos sense observar processos d'oxidació. Aquests compostos seran aplicats com a lligands en l'apartat 4.2.

4.1.4. Formació de fosfines terciàries

Tradicionalment, les fosfines terciàries P-estereogèniques han sigut preparades mitjançant resolucions cinètiques dinàmiques de barreges diastereomèriques derivades del mentol (capítol 2, apartat 2.1). Recentment, d'ençà els treballs publicats per Evans i col·laboradors i Jugé i col·laboradors, sobre la desprotonació enantioselectiva amb (-)-esparteïna de dimetilfosfines i la derivatització de sintons fosfinit-borà derivats de l'obertura d'oxazafosfolidines diastereopures, respectivament, l'ús d'aquestes fosfines P-estereogèniques s'ha vist incrementat en la síntesi de lligands (capítol 2, apartats 2.2.1.3 i 2.3). Tanmateix l'obtenció de fosfines terciàries molt voluminoses (amb grups *tert*-butilmetil, per exemple) segueix essent difícil i només Imamoto ha descrit la preparació d'un sintó *tert*-butilmetilfosfina de caràcter nucleòfil. En aquest punt, ens centrarem en provar de convertir l'amina de la nostra *tert*-butilmetilfosfinoamina **120** en un bon grup sortint, podent, en teoria, desplaçar-la mitjançant una substitució nucleòfila amb inversió de la configuració sobre el fòsfor. D'aquesta manera, obtindríem un precursor electròfil de fàcil accés a aquest sintó. Per tal de provar la viabilitat del procés, ens varem centrar en la síntesi de la *tert*-butilmetilfosfina protegida amb borà **160** a partir de les fosfinosulfonamides sintetitzades en l'apartat anterior (taula 4.5). Inicialment, provarem la trifluorometilsulfonamida **152** sense èxit (entrada 1). Llavors, varem decidir de provar les arilsulfonamides. En el cas del compost **148** s'obtingué, al cap de 23h, una barreja amb relació 1,5 : 1 corresponents al producte desitjat **160** i l'aminofosfina protegida amb borà **120**, respectivament, el que representaria una proporció del 33% del producte desitjat (entrada 2). Aquest resultat ens obrí l'esperança de trobar un material de partida òptim per al nostre objectiu. Seguidament, varem provar la mesitilsulfonamida **149** on no s'observà reacció (entrada 3). També varem provar d'emprar la fosfinosulfonamida desprotegida **157**, amb tractament final amb $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ per tal de poder aïllar el producte desitjat en forma protegida. Aquesta reacció ens forní

una barreja de productes amb relació 3 : 1,2 : 1,3 : 1 corresponents als compostos **150**, productes no identificats, **160** i **120**, respectivament, el que representaria una proporció del 17% del producte desitjat (entrada 4).

Taula 4.5. Intents de formació de la fosfina terciària **160** a partir de fosfinosulfonamides.

Entrada	Material Partida	R ₁	R ₂	R ₃	Conv. (%)	160 ^a (%)
1^b	152	CF ₃	H	BH ₃	0	-
2	148	<i>p</i> -Tol	H	BH ₃	55 ^c	33
3	149	Mes	H	BH ₃	0	-
4^{d,e}	157	TRIPP ^f	-	H	84 ^g	17

a) Compost **160** descrit en la ref. 7. b) La temperatura fou 50°C. c) Es va obtenir una barreja 1,5 : 1 de compostos **160** : **120**. d) El temps de reacció fou de 6h. e) Es dugué a terme un tractament final amb BH₃·SMe₂. f) TRIPP: 2,4,6-tris(iso-propil)fenil. g) Es va obtenir una barreja 3 : 1,2 : 1,3 : 1 de compostos **150** : altres : **160** : **120**.

En vista dels resultats preliminars obtinguts, semblaria que l'obtenció d'aquestes fosfines terciàries protegides amb borà a partir d'algun derivat de l'aminofosfina **120** és viable. Per falta de temps, no es va poder aprofundir en aquest tema, pel que serà objecte d'estudi en el futur en el grup de recerca.

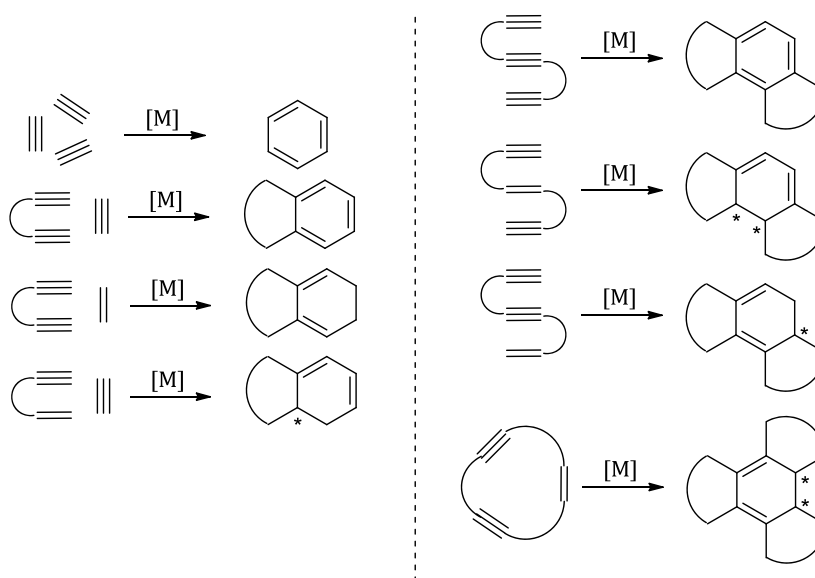
⁷ Granander, J.; Secci, F.; O'Brien, P.; Kelly, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2432.

4.2 Reaccions de cicloaddició [2+2+2] intramoleculares mitjançant catàlisi amb complexos de rodi(I)

4.2.1. Introducció

La síntesi de derivats benzènics mitjançant la reacció de cicloaddició [2+2+2] d'alquens i alquins catalitzada per metalls de transició és ben coneguda des dels anys vuitanta.⁸ L'interès en aquesta reacció és degut a la possibilitat d'obtenir sistemes policíclics complexes en tant sols un pas sintètic i en un procés amb elevada economia atòmica. D'altra banda aquest procés permet obtenir els corresponents productes en condicions suaus i sovint altament selectives. La cicloaddició [2+2+2] amb alquens i alquins consta de dues versions: la intermolecular i la intramolecular (figura 4.12).

Figura 4.12. Versions intermolecular (esquerra) i intramolecular (dreta) de cicloaddicions [2+2+2].



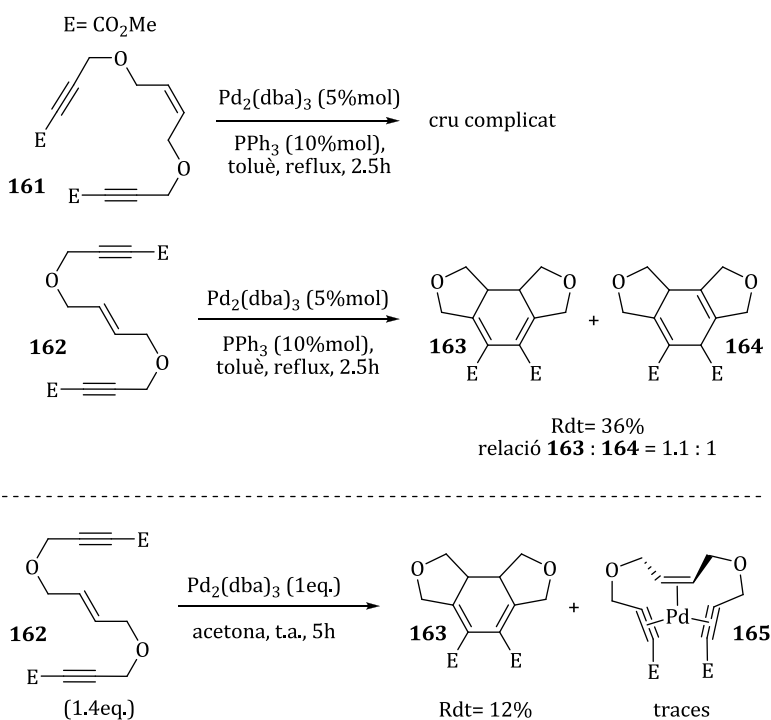
La versió intermolecular ha sigut objecte de diferents estudis i la solució a molts problemes sintètics gràcies a la seva elevada modularitat, al poder introduir

⁸ a) Grigg, R., Scott, R.; Stevenson, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1357. b) Ojima, I.; Vu, A.T.; McCullagh, J.V.; Kinoshita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3230. c) Witulski, B.; Alayrac, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281. d) Kinoshita, H.; Shinokobu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7784.

4 Aplicacions

diferents substitucions en els dos components de la reacció.⁹ Generalment aquesta versió dóna molt bons resultats en quant a rendiment i selectivitat. Per contra, la versió intramolecular no ha sigut tan explorada. No va ser fins l'any 2004 en que Yamamoto i col·laboradors¹⁰ descrigueren els primers exemples en forma racèmica de la ciclació dels endiins *cis* **161** i *trans* **162** amb triples enllaços substituïts amb esters metàl·lics mitjançant catàlisi de Pd(0) i dos equivalents de lligand aquiral (respecte al pal·ladi). En aquests casos, la ciclació del *cis*-endií **161** forní una barreja complicada de productes mentre que la ciclació del *trans*-endií **162** conduí a una barreja de productes ciclats amb relació gairebé equimolar corresponents al producte de ciclació racèmic **163** i el seu respectiu isòmer posicional **164**, respectivament, amb un rendiment de tan sols 36% (figura 4.13, a dalt). Els autors repetiren la reacció amb quantitats estequiomètriques de catalitzador, amb els que obtingueren tan sols un 13% de rendiment d'una barreja de producte ciclats racèmic **163** i traces de complex de pal·ladi coordinat a les insaturacions **165** (figura 4.13, a baix).

Figura 4.13. Primer exemple racèmic de ciclotrimerització d'endiins amb pal·ladi(0) descrit per Yamamoto.

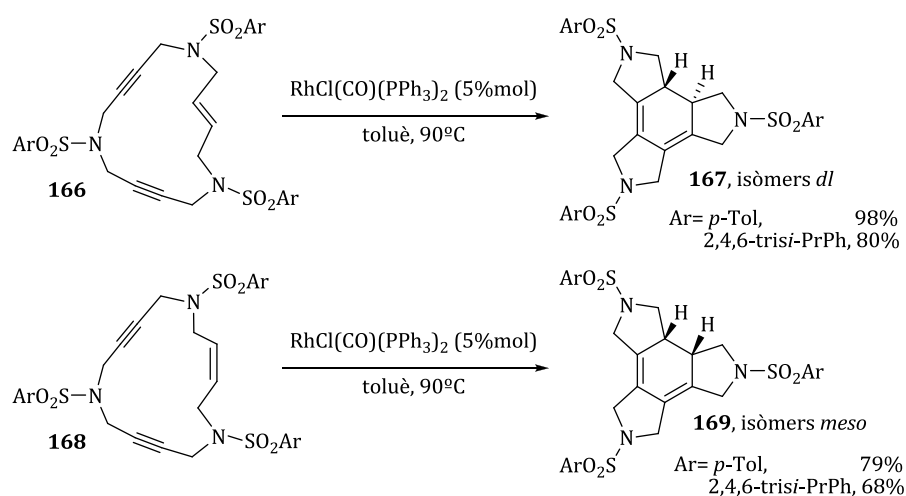


⁹ a) Shibata, T.; Tshchikama, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1317. b) Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3430.

¹⁰ Yamamoto, Y.; Kuwabara, S.; Ando, Y.; Nagata, H.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6697.

Un any més tard, l'any 2005, Roglans i col·laboradors¹¹ publicaren la ciclotrimerització intramolecular de triïns i endiïns macrocíclics catalitzada per diferents metalls, essent el rodi(I) el que donava millor resultat. En aquest cas, els catalitzadors de rodi emprats tampoc eren quirals, però en el procés de ciclació, els endiïns **166** amb l'olefina *trans* forniren els cicloadductes *dl* **167** mentre que els endiïns **168** amb olefina *cis* donaren els corresponents compostos *meso* **169** (figura 4.14).

Figura 4.14. Ciclotrimerització d'endiïns macrocíclics *cis* i *trans* descrits per Roglans.



Les versions catalítiques amb rodi resultaren molt més actives que les corresponents amb pal·ladi. No obstant, no trobem descrit cap exemple de cicloaddició intramolecular d'endiïns portat a terme catalíticament i de manera enantioselectiva fins a l'any 2007 en que Shibata i col·laboradors¹² es van centrar en la ciclació de substrats acíclics amb olefina *trans* amb catalisi de rodi(I). Aquests endiïns generen uns tricicles tipus ciclohexan-1,3-diens amb dos centres estereogènics. Per fer-ho, provaren diferents lligands amb quiralitat axial (BINAP, TolBINAP i H₈-BINAP) i altres amb quiralitat en l'esquelet carbonat (BDPP i Me-DuPHOS). Els autors obtingueren els millors resultats amb l'ús del H₈-BINAP. Amb aquest lligand provaren la ciclació d'un ampli ventall d'endiïns amb acetilens terminals (taula 4.6) i acetilens substituïts (taula 4.7). Paral·lelament, el mateix

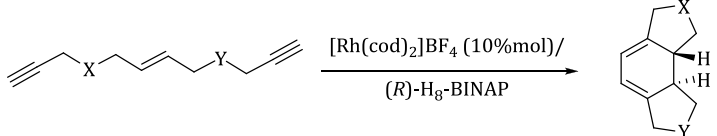
¹¹ Torrent, A.; González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2033. b) Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Molecules*, **2010**, *15*, 9230.

¹² Shibata, T.; Kurokawa, H.; Kanda, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6521.

4 Aplicacions

any, Tanaka i col·laboradors¹³ descrigueren l'obtenció del subproducte **173** quan intentaren realitzar la cicloaddició [2+2+2] intermolecular de **170** amb l'alquí **171** (figura 4.15). Aquest producte **173** fou el resultat de la cicloaddició [2+2+2] intramolecular de l'endií **170** amb un 49% de rendiment i un excés enantiomèric del 45%. En vista d'aquest resultat, els autors estudiaren la cicloaddició de derivats d'aquest endií, variant la substitució i el lligand quiral (taula 4.6).

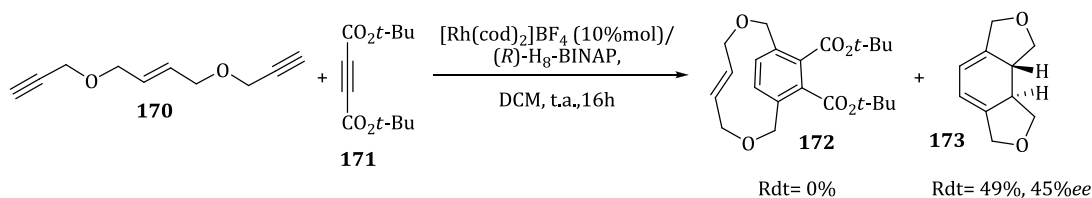
Taula 4.6. Cicloaddicions [2+2+2] intramoleculars d'endiins amb acetilens terminals catalitzades per rodi(I) descrites per Shibata i Tanaka.



Entrada	X	Y	Rdt (%)	ee (%)	Ref.
1	C(SO ₂ Ph) ₂	C(SO ₂ Ph) ₂	68	98	12
2^a	C(CO ₂ Me) ₂	C(CO ₂ Me) ₂	81	78	12
3	C(CO ₂ Me) ₂	C(CO ₂ Me) ₂	75	76	12
4	C(CO ₂ Me) ₂	NTs	41	15	12
5^b	O	O	78	48 ^d	13
6	O	O	48	45 ^e	13

a) L'espècie catalítica fou usada en forma preformada. b) El lligand fou el (*S*)-TolBINAP. d) Corresponent a l'enantiòmer (-). e) Corresponent a l'enantiòmer (+).

Figura 4.15. Formació subproducte **173** en la cicloaddició intermolecular descrit per Tanaka.

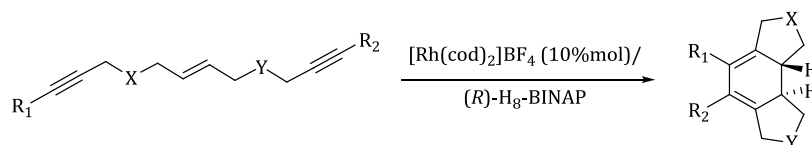


Trobem descrits tant sols dos casos de cicloaddició [2+2+2] intramolecular enantioselectiva d'endiins. Tanaka i col·laboradors varen trobar que el sistema catalític format per un complex de rodi catiònic amb lligands del tipus BINAP

¹³ Tanaka, K.; Nishida, G.; Sagae, H.; Hirano, M. *Synlett* **2007**, 9, 1426.

catalitzava la cicloaddició enantioselectiva de l'endí **170** i derivats d'aquest amb diferents *linkers*, donant molt bons rendiments i moderades enantioselectivitats. Shibata i col·laboradors, emprant un sistema catalític similar que l'emprat per Tanaka, van dur a terme la cicloaddició de diferents endiins amb triples enllaços substituïts, el que forní els corresponents ciclohexan-1,3-diens amb elevades enantioselectivitats.

Taula 4.7. Cicloaddicions [2+2+2] intramoleculares d'endiins amb acetilens substituïts catalitzades per rodi(I) descrites per Tanaka i Shibata.



Entrada	R ₁	X	Y	R ₂	Rdt (%)	ee (%)	Ref.
1	CO ₂ Me	C(CO ₂ Me) ₂	C(CO ₂ Me) ₂	CO ₂ Me	72	98	12
2	Me	C(CO ₂ Me) ₂	C(CO ₂ Me) ₂	Me	81	97	12
3	Br	C(CO ₂ Me) ₂	C(CO ₂ Me) ₂	Br	48	91	12
4	Ph	C(CO ₂ Me) ₂	C(CO ₂ Me) ₂	Ph	41	95	12
5	CH ₂ OBn	C(CO ₂ Me) ₂	C(CO ₂ Me) ₂	CH ₂ OBn	63	98	12
6	CO ₂ Me	C(CO ₂ Me) ₂	C(CO ₂ Me) ₂	Me	82	98	12
7	CH ₂ OBn	C(CO ₂ Me) ₂	O	Me	66	91	12
8	CO ₂ Me	NTs	NTs	CO ₂ Me	69	21	12
9	CH ₂ OBn	NTs	NTs	Me	71	71	12
10	CH ₂ OBn	NTs	NTs	CH ₂ OBn	75	51	12
11	Bu	NTs	NTs	Bu	90	89	12
12^a	CO ₂ Me	O	O	CO ₂ Me	95	59 ^b	13
13	CO ₂ Me	O	O	CO ₂ Me	93	45 ^c	13
14	Me	O	O	Me	0	0	13
15^d	-	-	-	-	73	20	12

a) El lligand fou el (*S*)-TolBINAP. b) Corresponent a l'enantiòmer (+). c) Corresponent a l'enantiòmer (-). d) Correspon a l'endí macrocíclic *trans* amb Ar= NTs descrit per Roglans i col·laboradors en ref. 11.

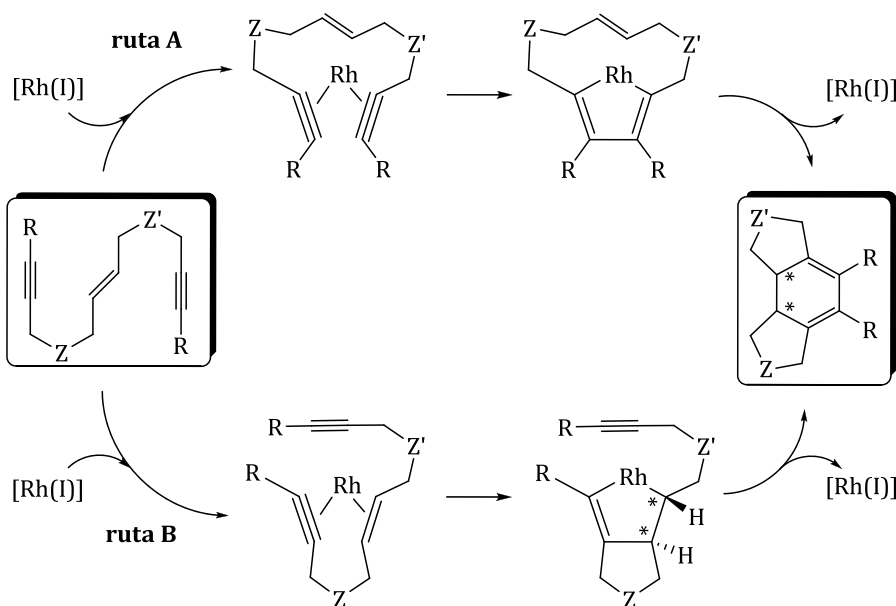
4 Aplicacions

Pel que fa el mecanisme de la cicloaddició [2+2+2], trobem diferents propostes a la literatura, essent la més recent la publicada per Solà i col·laboradors.¹⁴ Aquests autors plantegen l'existència de dos possibles mecanismes (figura 4.16). En la ruta A, la primera etapa estaria formada per la coordinació de les dues unitats d'alquí al metall i en la ruta B, en aquesta primera etapa la coordinació tindria lloc amb un dels alquins i l'alquè. Els càlculs duts a terme per Solà i col·laboradors, indiquen que:

- Quan els alquins són terminals ($R = H$), el mecanisme més favorable és el de la ruta A, mentre que en el cas d'alquins interns, la més favorable és la ruta B.
- En el cas de *linkers* voluminosos (Z i Z'), el mecanisme preferent és el de la ruta A.

Els millors resultats en quant a ciclació s'han obtingut amb alquins interns. Sembla doncs que la ciclació d'endiins amb els alquins terminals enantioselectivament és un problema per resoldre.

Figura 4.16. Possibles rutes mecanístiques en la ciclació [2+2+2] proposades per Solà i col·laboradors.

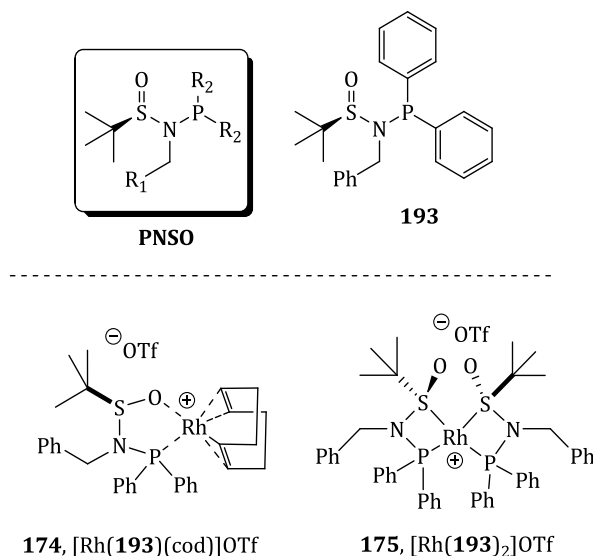


¹⁴ Dachs, A.; Roglans, A.; Solà, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 3151.

4.2.2. Lligands PNSO

Recentment, en el nostre grup de recerca, J. Solà va descriure la síntesis d'una nova família de lligands bidentats amb quiralitat centrada en l'àtom de sofre que vàrem anomenar PNSO (*N*-fosfino *tert*-butilsulfinamides (figura 4.17, a dalt)). Aquests lligands representen una manera fàcil de combinar aquesta quiralitat amb l'elevada capacitat de coordinació del fòsfor. Els lligands PNSO són altament modulables i poden ser construïts a partir de la *tert*-butilsulfinamida enantiopura que és comercialment accessible, un aldehyd i una clorofosfina en tan sols dues etapes sintètiques. Alguns d'aquests lligands PNSO han mostrat ser altament eficients en la reacció de Pauson-Khand intermolecular asimètrica actuant com a lligand bidentat P,S.¹⁵

Figura 4.17. Estructura general dels lligands quirals PNSO (a dalt) i complexos de rodi(I) catiónics descrits prèviament en el nostre grup.



Poc després, T. Achard va descriure la primera complexació amb rodi(I) d'aquests lligands. La reacció del [RhCl(cod)]₂ amb un o dos equivalents del lligand **193** en presència de AgOTf donà lloc als complexos **174** i **175** amb bons rendiments. T. Achard va observar que, depenent de les propietats electròniques del sistema, la

¹⁵ a) Solà, J.; Revés, M.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5020. b) Ji, Y.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4346. c) Revés, M.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4446.

4 Aplicacions

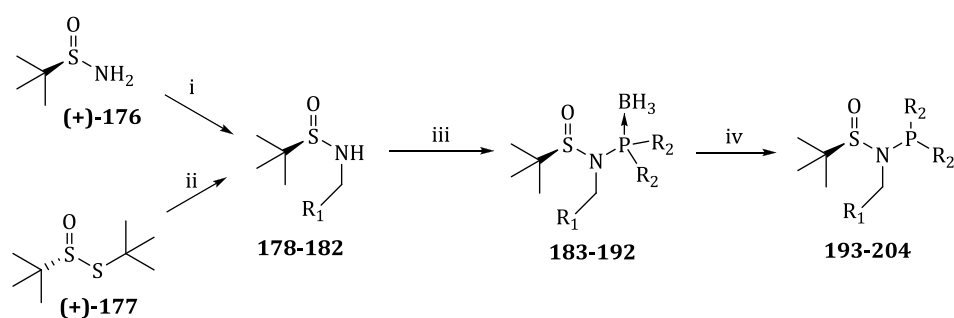
coordinació del lligand al rodi, es podia dur a terme mitjançant una quelació P,O ó P,S¹⁶ (figura 4.17, a baix).

En col·laboració amb la Dra. A. Roglans (Universitat de Girona), vàrem considerar emprar els nostres complexos de rodi(I) amb lligands PNSO en la cicloadició [2+2+2] enantioselectiva. Primerament, vàrem sintetitzar una petita quimioteca de 12 lligands PNSO amb variacions tant en l'amina com en la fosfina, mantenint inalterada la *tert*-butilsulfinamida **(+)-176**, seguint el procediment mostrat en la taula 4.8. L'aminació reductiva de **(+)-176** amb Ti(OEt)₄ en presència del corresponent aldehid donà lloc a l'intermedi tipus sulfinimina, el qual fou reduït *in situ* a la corresponent sulfinamida. Alternativament, aquesta pot ser sintetitzada a partir de la desprotonació de l'amina corresponent amb un organolític i per reacció amb el tiosulfinat de Ellman **(+)-177**. La reacció de l'anió de la sulfinamida amb la clorofosfina seguit d'un tractament amb BH₃·SMe₂ per protegir la fosfina donà lloc als lligands PNSO-BH₃. En els seus inicis, J. Solà descobrí que sense aquesta protecció, un procés de migració d'oxigen des del sofre al fòsfor pot ocórrer durant el tractament aquós final. El lligand PNSO desprotegit es va obtenir per desprotecció amb DABCO. Els lligands desprotegits resultants són estables a l'aire i poden ser emmagatzemats durant mesos.

Inicialment, es provà la cicloadició de l'endií **170** amb el nostre catalitzador de rodi(I) catiònic (taula 4.9). Amb el complex preformat **174** es va dur a terme la reacció amb diclorometà anhidre a temperatura ambient. Al cap de 5h, es va obtenir el compost tricíclic **173** amb un 78% de rendiment i un excés enantiomèric del 29% (entrada 1). Amb la intenció de millorar l'excés enantiomèric, es provaren diferents dissolvents (toluè, THF i etanol), però en cap dels casos es millorà el resultat. Llavors es provà el catalitzador dimèric **175** en diclorometà a reflux durant 30h, però la cicloadició no es produí (entrada 2), pel que deduírem que els complexos dimèrics no eren actius en aquest procés catalític.

¹⁶ a) Achard, T.; Benet-Buchholz, J.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Organometallics* **2009**, *28*, 480. b) Achard, T.; Benet-Buchholz, J.; Escudero-Adán, E.C.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Organometallics* **2011**, *30*, 3119.

Taula 4.8. Síntesis de lligands PNSO.



i) a) $R_1\text{CHO}$, $\text{Ti}(\text{OEt})_4$; b) NaBH_4 ; ii) $R_1\text{CH}_2\text{NH}_2$, $n\text{-BuLi}$, THF; iii) a) $n\text{-BuLi}$, $R_2\text{CHO}$, -78°C ; b) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, -10°C ; iv) DABCO, t.a., toluè.

Entrada	R_1	Rdt sulfonamida (%)	R_2	Rdt PNSO- BH_3 (%)	Rdt PNSO (%)
1			Ph	183, 93	193, 95
2			<i>o</i> -Tol	-a	194, 74
3			<i>o</i> -An	184, 28	195, 93
4			<i>p</i> - CF_3Ph	-a	196, 17
5	Ph	178, 91	3,5-diMePh	185, 68	197, 71
6			Bifenil-2,2'-diol	186, 60	198, 69 ^c
7			(<i>S</i>)-BINOL ^c	187, 66	199, 86
8			(<i>R</i>)-BINOL ^c	188, 54	200, 58
9	<i>p</i> -An	179, 34		189, 90	201, 69
10	2-Naft	180, 79		190, 79	202, 82
11	Mes	181, 65	Ph	191, 82	203, 84
12	<i>p</i> -FPh	182, 60 ^b		192, 88	204, 88

a) La protecció amb borà no funcionà pel que **194** i **196** foren obtinguts directament. b) Sintetitzat a partir de (+)-177. c) BINOL: 1,1'-binaftil-2,2'-diol.

Per tal d'agilitzar l'assaig dels diferents lligands PNSO sintetitzats, es decidí dur a terme la cicloaddició amb el sistema catalític format *in situ*. Per evitar la coordinació de dos equivalents de lligand per un de rodi s'estudià quina era la relació òptima, mitjançant un seguiment per RMN-³¹P. La complexació de diferents proporcions de metall-lligand, partint de 1 : 1 fins a 2 : 1, ens donà per aquest últim

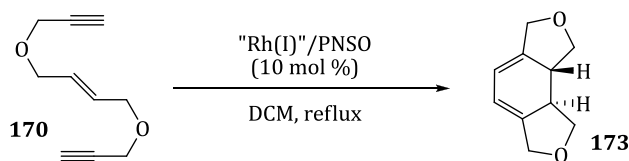
4 Aplicacions

una relació 97 : 3 de $[\text{Rh}(\mathbf{193})(\text{cod})]\text{BF}_4$: $[\text{Rh}(\mathbf{193})_2]\text{BF}_4$. Aquest resultat també fou confirmat per ESI-MS. Es reproduí la reacció de l'entrada 1, però amb la formació *in situ* del sistema catalític en diclorometà anhidre durant 22h, obtenint-se uns resultats molt similars tant en rendiment com en selectivitats (entrada 3).

Això ens confirmà la consistència del mètode per a l'assaig dels diferents lligands. Es provà la mateixa reacció però amb diclorometà no anhidre, i els resultats obtinguts foren millors, arribant a un 92% de rendiment i un excés enantiomèric de 32% (entrada 4). Aquestes millores ja foren descrites anteriorment en la literatura.¹⁷ Quan es duagué a terme la reacció a temperatura ambient, el rendiment baixà lleugerament tot i mantenir-se un bon excés enantiomèric (entrada 5). En vista de que els resultats obtinguts en les entrades 1, 3, 4 i 5 eren molt semblants, vàrem comprovar que la presència de $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ en solució no fos actiu en el procés catalític. Es posà en marxa la cicloadició amb diclorometà a reflux, però sense afegir lligand PNSO. D'aquesta manera al cap de 3 hores vàrem obtenir un 10% de rendiment, i només un 20% quan s'esperà que la conversió fou complerta al cap de 20 hores (entrada 6). Aquest resultat demostra que el procés de cicloadició es veu accelerat gràcies a la presència del lligand PNSO. Així mateix, en cap dels casos es detectà isòmers posicionals. Malauradament, la resta de lligands PNSO provats no aportaren millores ni en rendiment ni en enantioselectivitats (entrades 7 a 15). Inexplicablement, els lligands PNSO **194**, **195** i **204** donaren lloc a l'enantiòmer contrari del compost tricíclic **173** (entrades 7, 8 i 14). No obstant, quan s'empraren els lligands amb quiralitat axial en el fòsfor, l'activitat fou bona en general (entrades 16 a 20). L'ús del lligand **199** forní el compost tricíclic **173** amb un excés enantiomèric del 39% (entrada 16). Quan es repetí l'experiment a temperatura ambient durant 90h, la conversió fou total i l'excés enantiomèric del 34% (entrada 17). Per contra, quan es repetí aquest experiment amb el complex de rodi(I) preformat del lligand **199**, s'obtingué pitjors resultats (entrada 18). L'ús de l'enantiòmer contrari del BINOL (ligand **200**), ens forní la barreja racèmica del producte final pel que sembla clar que aquest és un cas *mismatched* en que les quiralitats de la sulfinamida i el BINOL es contrarresten (entrades 19 i 20).

¹⁷ González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Synlett* **2009**, 2844.

Taula 4.9. Cicloaddició [2+2+2] de l'endí **170** catalitzada per complexos de Rh(I)/PNSO.



Entrada	Sistema catalític ^a	Temps (h)	Rdt (%)	α_D	ee (%)
1	[Rh(193)(cod)]OTf	5 ^f	78	+	29
2	[Rh(193) ₂]OTf	30	0	na	0
3^b	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 193	22	75	+	27
4^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 193	3	92	+	32
5^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 193	15 min ^f	78	+	30
6^b	[Rh(cod) ₂]BF ₄	3	10 ^d	na	-
7^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 194	5	20	-	20
8^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 195	5	20	-	20
9^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 196	1	39	+	24
10^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 197	30 min	42	+	21
11^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 201	5 min	95	+	18
12^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 202	2	49	na	0
13^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 203	2	87 ^e	na	0
14^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 204	3	98 ^e	-	15
15^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 198	3	64 ^e	+	12
16^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 199	1	89 ^e	+	39
17^{b,c,f}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 199	90	99 ^e	+	34
18^{b,c}	[Rh(199)(cod)]BF ₄	20	59 ^e	+	20
19^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 200	3	83 ^e	na	0
20^{b,c,f}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 200	90	75 ^e	na	0

a) La relació [Rh(cod)₂]BF₄/PNSO fou 2:1. b) S'afegí hidrogen gas a la solució de l'espècie catalítica abans d'afegir el substrat. c) DCM no anhidre de qualitat HPLC. d) Quan la reacció acabà, tan sols el 20% del producte desitjat va poder ser aïllat després de 20h a reflux en DCM. e) Valor de conversió determinat per RMN-¹H. f) La reacció fou duta a terme a temperatura ambient.

4 Aplicacions

Paral·lelament, en els laboratoris de la Dra. A. Roglans, es va dur a terme la cicloaddició [2+2+2] d'endiins macrocíclics catalitzada per complexos de Rh(I)/PNSO arribant al 50% d'excés enantiomèric (figura 4.18). En el marc de la nostra col·laboració també es dugué a terme la cicloaddició [2+2+2] intermolecular entre 1,6-diins i alquins interns (figura 4.19). Es va comprovar que la presència de lligand PNSO produeix una acceleració en la reacció de cicloaddició intermolecular i proporciona un sistema catalític molt actiu.

Figura 4.18. Cicloaddició d'endiins macrocíclics catalitzada per complexos de Rh(I)/PNSO.

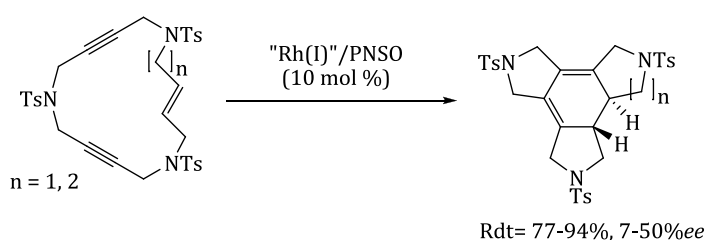
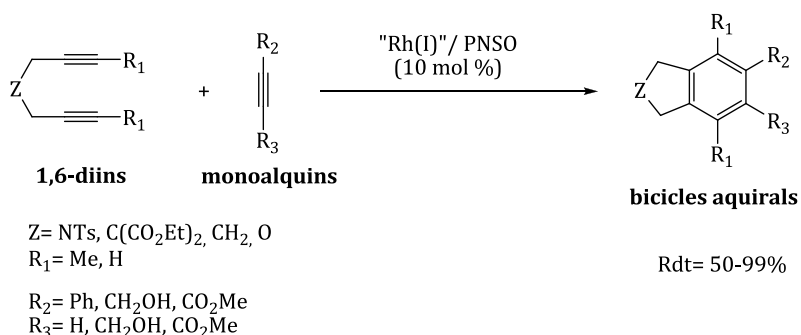


Figura 4.19. Cicloaddició [2+2+2] intermolecular de 1,6-diins amb monoalquins catalitzada per complexos de Rh(I)/PNSO.



Arrel d'aquests estudis, vàrem concloure que l'alta activitat mostrada pel sistema Rh(I)/**193** és deguda a la naturalesa hemilàbil del lligand, la qual proveeix una vacant de coordinació per al substrat, accelerant així el procés. No obstant, la informació quiral dels lligands PNSO està ubicada precisament en aquesta part hemilàbil que es trobaria allunyada del metall en el moment clau de la formació de l'enllaç C-C i creiem que aquest fet seria el responsable de les baixes selectivitats observades.

4.2.3. Lligands fosfinosulfonamides

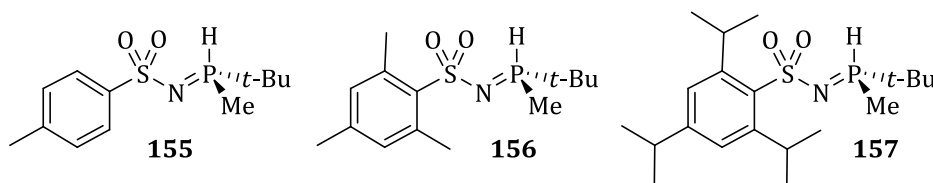
La majoria dels lligands PNSO presenten un sofre quiral combinat amb una fòsfor aquiral. El principal problema d'aquests lligands rau en la llunyania de la informació quiral quan aquests es troben hemilabilitzats en el transcurs de la reacció. Això provoca baixes enantioselectivitats en la formació de l'enllaç C-C del compost tricíclic. Aquest fet es pogué comprovar durant l'estudi d'aquesta reacció amb els lligands PNSO **193** i **199** (taula 4.9, comparar entrades 4 i 16). Per tal de solucionar aquest problema, es pensà en emprar els lligands fosfinosulfonamides, per contenir aquests una estructura anàloga als PNSO, però amb l'avantatge de contenir un àtom de fòsfor quiral (figura 4.20).

Figura 4.20. Esquelet lligands PNSO i fosfinosulfonamida.



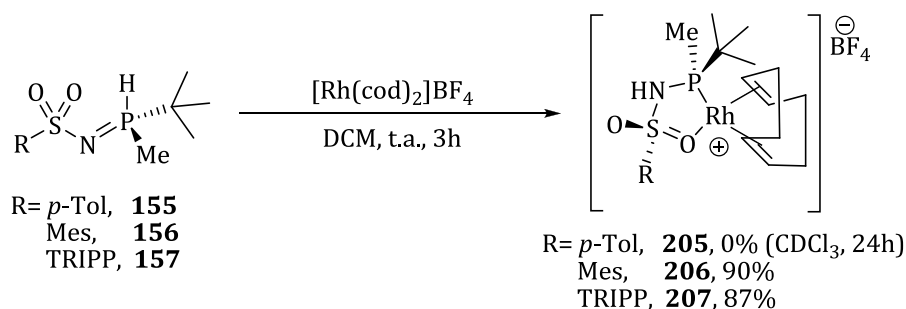
Aquesta combinació ens permetria, en aquest cas, mantenir la informació més propera al nucli metàl·lic. Ens semblà que els lligands fosfinosulfonamides **155**, **156** i **157** eren bons candidats per a ser provats en cicloaddicions [2+2+2] enantioselectives (figura 4.21). Per tal de controlar realment l'espècie que estàvem introduint en el procés catalític, es va pensar en utilitzar els lligands en forma ja complexada amb rodi. La complexació dels lligands fosfinosulfonamida es dugué a terme mitjançant condicions clàssiques amb $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ com a precursor (figura 4.22).

Figura 4.21. Lligands fosfinosulfonamida candidats per a ser provats en cicloaddicions [2+2+2] intramoleculars.



4 Aplicacions

Figura 4.22. Complexació lligands fosfinosulfonamida amb rodi(I) per donar els corresponents complexos catiónics.



Les complexacions dels lligands **156** i **157** foren satisfactòries, obtenint-se fins a un 90% de rendiment aïllat. No obstant, la complexació de **155** no fou possible. Aquesta es dugué a terme en cloroform deuterat i es seguí per RMN-³¹P durant 24h però la complexació no tingué lloc. Les fosfinosulfonamides presenten un grup sulfona el que permet la formació d'un nou centre estereogènic en el sofre. La configuració d'aquest sofre resulta ser *R* quan es troba coordinat al rodi. Aquesta es determinà mitjançant difracció de raigs-X del complex **206** (figura 4.23, esquerra). Si comparem l'estructura del complex **206** amb la del complex **174** (figura 4.23, dreta), es poden observar lleugeres diferències. Quan es superposen ambdues estructures, igualant el pla Rh-P-N, es pot constatar com en ambdós casos, l'heterocicle adopta una conformació *envelope-like*, comuna per a estructures d'aquest tipus. La diferència observada en la disposició del sofre ve donada pels angles propis del grup sulfonamida i del grup sulfinamida. Per altra banda, la major distància d'enllaç Rh-O (2.14 Å) en **206** respecte a la del complex **174** (2.10 Å) es tradueix en una major labilització de l'enllaç Rh-O en el primer (figura 4.24).

Figura 4.23. Raigs-X del complex **206** (esquerra) i raigs-X del complex **174** (dreta) (els hidrogens i els contraions s'han omès).

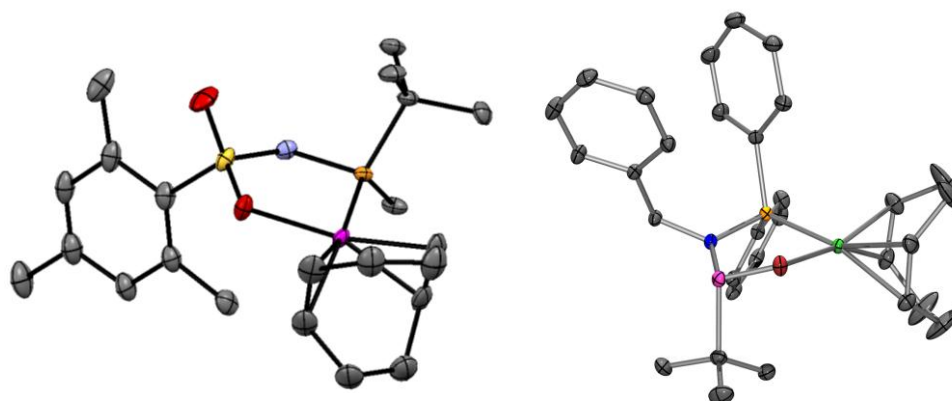
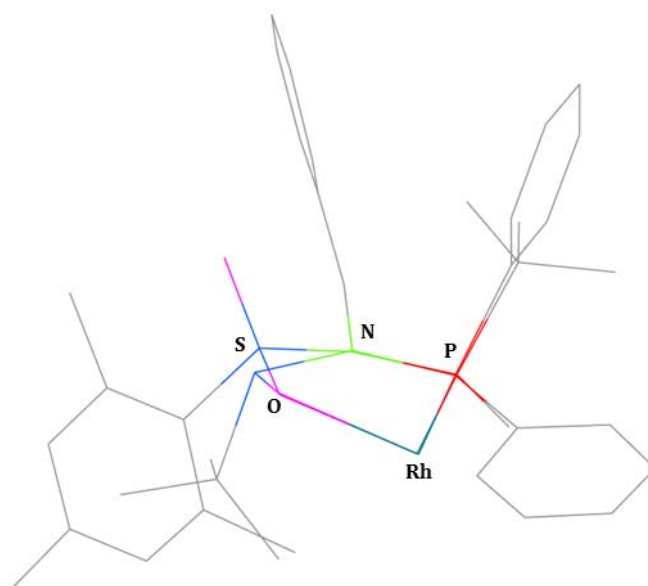


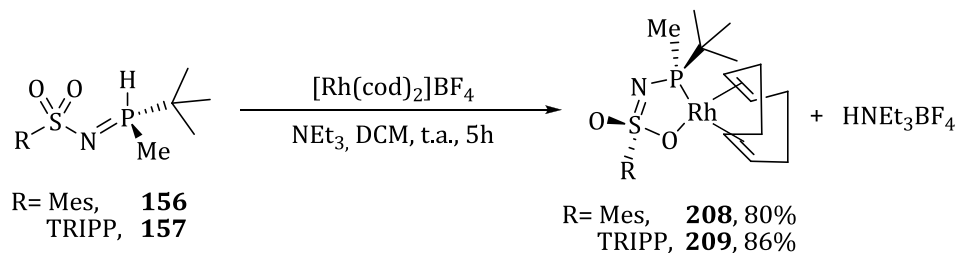
Figura 4.24. Superposició dels àtoms Rh-P-N dels complexos **206** i **174** (els lligands cod, els hidrògens i els contraions s'han omès).



Les característiques intrínseques dels lligands fosfinosulfonamida fan que la desprotonació de l'hidrogen involucrat en la tautomeria pugui donar lloc als corresponents complexos neutres (figura 4.25). Aquests es sintetitzaren per addició de trietilamina en el cru de complexació, formant-se així la sal de tetrafluoroborat de trietilamoni i els complexos neutres **208** i **209** amb bons rendiments.

4 Aplicacions

Figura 4.25. Complexació lligands fosfinosulfonamida amb rodi(I) i en presència d'una base per donar els corresponents complexos neutres.



Al no poder cromatografiar per columna aquests complexos es va buscar una alternativa per separar el complex de la sal. Pel cas de **209**, vàrem aïllar el complex del cru solubilitzant-lo en TBME i filtrant-lo a través d'alúmina. Tot i així, el complex pur tingué una textura com de goma, que resultà difícil de manipular. Per contra, el cru obtingut de la complexació de **208** no fou tan senzill. En aquest cas no vàrem ser capaços de trobar cap dissolvent que ens purifiqués del tot el complex. Quan s'emprà hexà com a dissolvent, s'obtingué una relació de 1,3 : 1 del complex **208** i la sal, respectivament (determinada per RMN-¹H).¹⁸ De manera idèntica als complexos anteriors, es genera un nou centre quiral en el sofre amb configuració *R*, assignat per homologia al complex **206**. Paral·lelament, es provà la formació del complex dimèric (2 equivalents de lligand per un de metall). En cap dels casos s'obtingué el complex. Creiem que aquest fet pot ser atribuït a l'elevat impediment estèric en els substituents de la fosfina i de la sulfona.

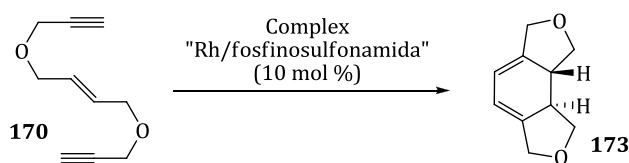
La cicloadició de l'endí **170** es va provar primer amb els nous catalitzadors de rodi amb lligand fosfinosulfonamida (taula 4.10). Tant els catalitzadors **206** com **207** a reflux de diclorometà donaren el producte tricíclic **173** amb conversió total, arribant a excessos enantiomèrics de fins a 63% (entrades 1 i 3). Les mateixes proves però a temperatura ambient, forniren lleugeres millores en l'enantioselectivitat, arribant fins a un 68% pel cas del complex **207** (entrades 2 i 4). Quan provàrem baixar la temperatura fins a 5°C (temperatura de nevera), l'excés enantiomèric no millorà (entrada 5). En vista de que el millor catalitzador per a aquest procés era el complex **207**, ens vam centrar en aquest. A continuació

¹⁸ El rendiment del complex **208** mostrat en la figura 4.25 correspon al calculat a partir de la massa de la barreja aïllada i de la relació integrada per RMN-¹H.

provàrem diferents dissolvents. Les proves amb metanol i THF a diferents temperatures no donaren el producte desitjat (entrades 6 a 9). No obstant, la prova portada a terme amb toluè forní el producte tricíclic **173** amb una conversió moderada i un excés enantiomèric de tant sols 55% (entrada 10). Algunes proves amb additius foren dutes a terme. En proves prèvies es va constatar que la presència de base en el medi donava lloc a crús molt complicats, sense observar la presència de producte desitjat. No obstant, l'addició d'un 10%mol d'àcid tetrafluorobòric en el medi de reacció, permeté augmentar l'activitat catalítica però no millorà l'enantioselectivitat (entrada 11). Alternativament, decidírem provar de generar *in situ* l'espècie catalítica a partir d'un precursor de rodi que fos més reactiu. La cicloadició de **170** amb formació *in situ* de l'espècie catalítica partint d'un lleuger excés de $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ respecte al lligand **157** (1.5 : 1) en diclorometà a reflux, ens forní el producte desitjat amb conversió total, però amb baixa enantioselectivitat. La mateixa prova, però posant un molt petit excés de lligand **157** respecte al mateix precursor de rodi (1 : 1.2), forní, comparativament, millors enantioselectivitats (entrades 12 i 13), però sense arribar a superar l'obtingut en l'entrada 4. Finalment, vàrem provar sense èxit l'aplicació dels complexos neutres **208** i **209** (entrades 14 i 15). Això ens demostrà que els complexos de rodi(I) neutres són inactius per a aquest procés. Els resultats obtinguts en la cicloadició del substrat **170** foren molt bons si els comparem amb la literatura en la que no trobem gairebé resultats per a aquest endií (comparar taula 4.6, entrades 5 i 6 amb taula 4.9, entrades 4 i 16 i taula 4.10, entrades 2 i 4). Els nostres nous catalitzadors amb lligand fosfinosulfonamida han mostrat ser molt actius en aquest procés, conservant així l'elevada activitat catalítica dels PNSO, i millorant l'enantioselectivitat descrita pel H₈-BINAP.

4 Aplicacions

Taula 4.10. Cicloaddició [2+2+2] de l'endií **170** catalitzada per complexos de rodi amb lligands fosfinosulfonamida.



Entrada	Sistema catalític	diss.	Temp. (°C)	Temps (h)	Conv. (%) ^a	ee (%) ^b
1	206	DCM	reflux	6	99	59
2	206	DCM	t.a.	40	99	64
3	207	DCM	reflux	6	99	63
4	207	DCM	t.a.	23	99	69
5	207	DCM	5	92	99	67
6	207	MeOH	55	4	0	na
7	207	MeOH	reflux	2	0	na
8	207	THF	55	4	0	na
9	207	THF	reflux	2	0	na
10	207	toluè	55	23	51	55
11^c	207	DCM	reflux	3,5	99	55
12	[Rh(nbd) ₂]BF ₄ / 157^d	DCM	reflux	5	99	27
13	[Rh(nbd) ₂]BF ₄ / 157^e	DCM	reflux	2,5	99	56
14	208	DCM	reflux	7	0	na
15	209	DCM	reflux	7	0	na

a) Conversions determinades per RMN-¹H. b) En tots els casos s'obtingué l'enantiòmer (-)-**173**.
 c) S'afegí 10%mol d'àcid tetrafluorobòric. d) Es formà *in situ* l'espècie catalítica amb relació Rh/**157** de 1,5 : 1. e) Es formà *in situ* l'espècie catalítica amb relació Rh/**157** de 1 : 1,2.

Animats pels bons resultats obtinguts, i en vista dels pocs exemples descrits a la literatura de cicloaddició [2+2+2] intramolecular d'endiins amb acetilens terminals, vàrem decidir provar endiins derivats de la propargilamina. La síntesi d'aquests es portà a terme mitjançant el procediment clàssic (taula 4.11). La formació de **223**, **224** i **225** no fou possible, segurament degut a la baixa acidesa de l'hidrogen de l'amida (entrades 6 a 8).

Taula 4.11. Síntesi d'endiins amb acetilens terminals derivats de la propargilamina.

Entrada	n	X	Intermedi	Rdt (%)	endií	Rdt (%)
1	1	Ts	210	85	218	91
2	2	Ts	211	- ^a	219	86
3	1	MesSO ₂	212	94	220	81
4	1	Ms ^d	213	81	221	95
5	1	2-Ns ^d	214	87	222	80
6	1	Boc ^b	215	95	223	0 ^e
7	1	MeCO ^c	216	70	224	0 ^e
8	1	PhCO ^d	217	91	225	0 ^e

a) L'intermedi fou sintetitzat seguint la metodologia descrita en la ref. 19. b) El reactiu fou Boc₂O. c) El reactiu fou (MeCO)₂O. d) S'afegí 2,1 equivalents de NEt₃. e) Diferents bases foren provades sense èxit.

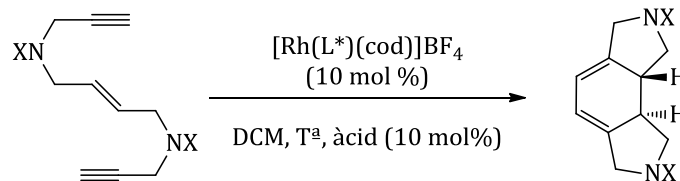
El primer intent de cicloadició d'aquests nous substrats es va dur a terme amb l'endií **218** i el lligand PNSO **193** formant l'espècie catalítica [Rh(cod)₂]BF₄ / **193** *in situ*, la qual ens forní el producte ciclat **226** amb baix rendiment i baixa enantioselectivats (taula 4.12, entrada 1). Quan provàrem el complex de rodi(I) amb lligand fosfinosulfonamida **206** en diclorometà a reflux, s'obtingué conversió total i una considerable millora en l'excés enantiomèric, arribant fins a 66% (entrada 2). La mateixa prova a temperatura ambient no ens augmentà la selectivitat tot i mantenir la conversió (entrada 3). El complex **207** ens forní un excés enantiomèric del 67% amb conversió total, tant a reflux com a temperatura ambient (entrades 4 i 5). Els resultats obtinguts fins aquí foren del mateix ordre que els obtinguts pel cas de l'endií **170**. Llavors, també provàrem d'afegir un 10%mol d'àcid tetrafluorobòric. L'addició d'aquest a reflux de diclorometà ens permeté arribar fins a un 85% d'excés enantiomèric i fins a un 90% quan es portà a terme a temperatura ambient (entrades 6 i 7). L'addició d'un 100%mol d'àcid no

¹⁹ Garcia, P.; Evanno, Y.; George, P.; Sevrin, M.; Ricci, G.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Org Lett.* **2011**, *13*, 2030.

4 Aplicacions

millorà els resultats obtinguts (entrada 8). La cicloaddició de l'endií **220** amb el catalitzador **207** a reflux de diclorometà ens forní resultats semblants als anteriors (68%*ee*) (entrada 10). De la mateixa manera, quan s'afegí l'àcid tetrafluorobòric s'obtingué una millora substancial en l'enantioselectivitat, arribant fins a un 83% (entrada 11). A continuació provàrem l'ús d'altres àcids com són l'àcid trifluoroacètic (TFA) i l'àcid metansulfònic (MSA). Aquests additius forniren els productes finals amb enantioselectivitats de 94% i 40%, respectivament (entrades 12 i 13). La cicloaddició de l'endií **220** amb un sistema catalític format per Rh/(*R*)-BINAP (1 : 1) ens forní el producte final amb rendiment baix i una enantioselectivitat de tant sols 54% (entrada 19). Finalment, es provaren els endiins **221** i **222** a reflux de diclorometà, amb i sense àcid, però malauradament, tot i que la conversió obtinguda fou total, a dia de redacció d'aquesta tesi, encara no hem sigut capaços de separar la barreja d'enantiòmers per HPLC (entrades 14 a 17). També vàrem intentar la formació de compostos tricíclics de sis baules a partir de derivats de la homopropargilamina, però la cicloaddició no fou possible (entrada 18).

Taula 4.12. Cicloadició [2+2+2] d'endiins derivats de la propargilamina catalitzada per complexos de rodi(I).



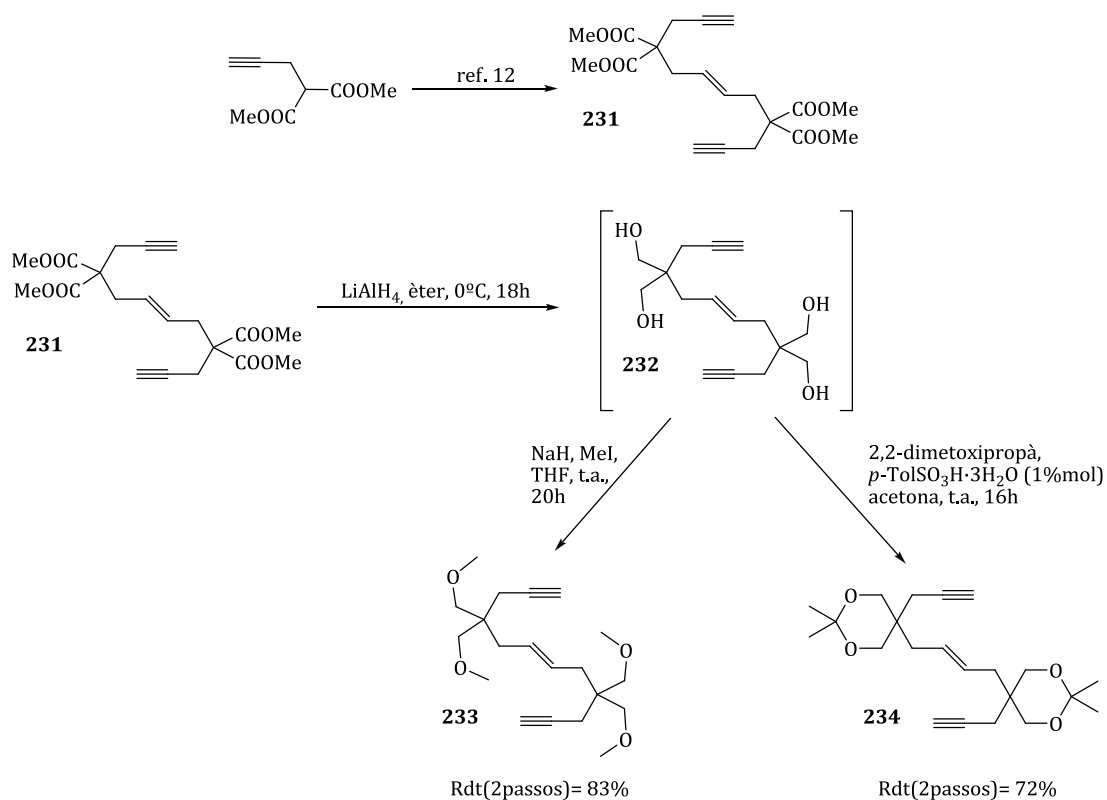
Entrada	Endií, X	Cat.	Àcid	T ^a (°C)	Temps (h)	Prod. Final	Conv. (%) ^a	ee (%)
1	218, Ts	193 ^b	-	reflux	16	226	37 ^c	35
2	218, Ts	206	-	reflux	4	226	99	66
3	218, Ts	206	-	t.a.	39	226	99	57
4	218, Ts	207	-	reflux	8	226	99	67
5	218, Ts	207	-	t.a.	15	226	99	67
6	218, Ts	207	HBF ₄	reflux	3	226	99	85
7	218, Ts	207	HBF ₄	t.a.	24	226	99	90
8	218, Ts	207	HBF ₄ ^d	t.a.	24	226	99	81
9	218, Ts	207	TFA	reflux	23	226	99	48
10	220, MesSO ₂	207	-	reflux	24	227	99	68
11	220, MesSO ₂	207	HBF ₄	reflux	24	227	99	83
12	220, MesSO ₂	207	TFA	reflux	23	227	98 ^c	94
13	220, MesSO ₂	207	MSA ^e	reflux	24	227	99	40
14	221, Ms	207	-	reflux	17	228	99	- ^f
15	221, Ms	207	HBF ₄	reflux	17	228	99	- ^f
16	222, 2-Ns	207	-	reflux	24	229	99	- ^f
17	222, 2-Ns	207	HBF ₄	reflux	24	229	99	- ^f
18	219, Ts	207	HBF ₄	reflux	24	230	0	na
19	220, MesSO ₂	(R)-BINAP ^g	-	reflux	23	227	45 ^c	54

a) Conversions determinades per RMN-¹H. b) Espècie catalítica formada in situ amb [Rh(cod)₂]BF₄ / PNSO (2:1). c) Valor de rendiment aïllat. d) S'afegí 1 equivalent d'àcid. e) MSA: àcid metansulfònic. f) Les corresponents barreges enantiomèriques encara no han sigut separades a dia de redacció d'aquesta tesi. g) S'emprà l'espècie catalítica [Rh(cod)₂]BF₄ / lligand BINAP (1:1).

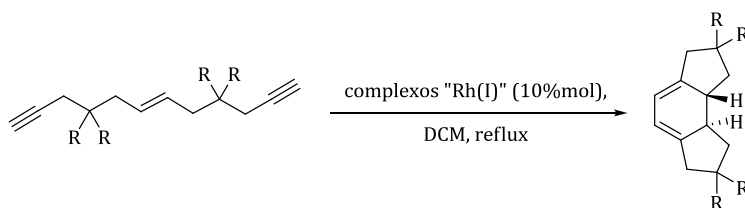
4 Aplicacions

Alternativament, també decidirem provar la cicloadició d'altres endiins amb acetilens terminals. Es sintetitzaren els endiins **231**, **233** i **234**. La síntesi de **231** ja fou descrita prèviament a la literatura.¹² Els compostos **233** i **234** van ser sintetitzats mitjançant reducció amb LiAlH_4 del compost **231** per obtenir el compost **232**, el qual, sense aïllar-lo, es permetilà per obtenir el compost **233** o es generà el corresponent compost **234** (figura 4.26). Malauradament, la cicloadició d'aquests endiins amb els nostres complexos de rodi(I) i els nostres lligands no funcionà (taula 4.13).

Figura 4.26. Síntesi dels endiins derivats del malonat **231**, **233** i **234**.



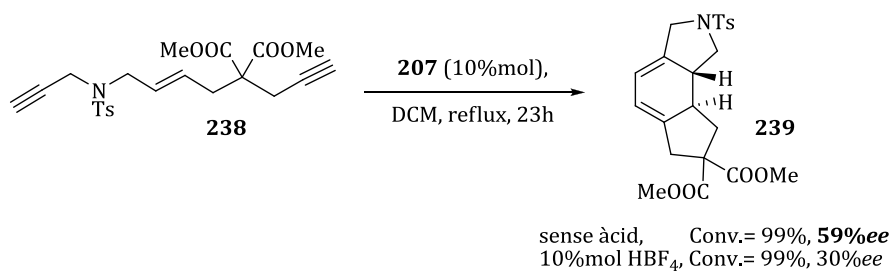
Taula 4.13. Cicloaddicions [2+2+2] intramoleculars dels endiins **231**, **233** i **234**.



Entrada	Endií	R	Espècie catalítica	Prod. Final	Rdt (%)
1	231	CO ₂ Me	174	235	0
2	231	CO ₂ Me	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 193	235	0
3	231	CO ₂ Me	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 199	235	0
4	231	CO ₂ Me	207	235	0
5	231	CO ₂ Me	207 + HBF ₄	235	0
6	233	CH ₂ OMe	207	236	0
7	233	CH ₂ OMe	207 + HBF ₄	236	0
8	234	-CH ₂ O-C(Me) ₂ -OCH ₂ -	207	237	0
9	234	-CH ₂ O-C(Me) ₂ -OCH ₂ -	207 + HBF ₄	237	0

Encuriosits per aquesta falta de reactivitat, provàrem de sintetitzar l'endií asimètric aquiral **238**, el qual combina una unitat NTs amb una de C(COOMe)₂ (veure taula 4.6, entrada 4).²⁰ Es provà la cicloaddició d'aquest a reflux de diclorometà amb el complex **207**. D'aquesta manera s'obtingué un 59% d'excés enantiomèric amb conversió total. Inesperadament, l'addició de l'àcid tetrafluorobòric ens baixà l'enantioselectivitat del procés, contràriament al que havíem vist fins ara (figura 4.27).

Figura 4.27. Cicloaddició [2+2+2] intramolecular de l'endií mixte **238** catalitzada per rodi(I).

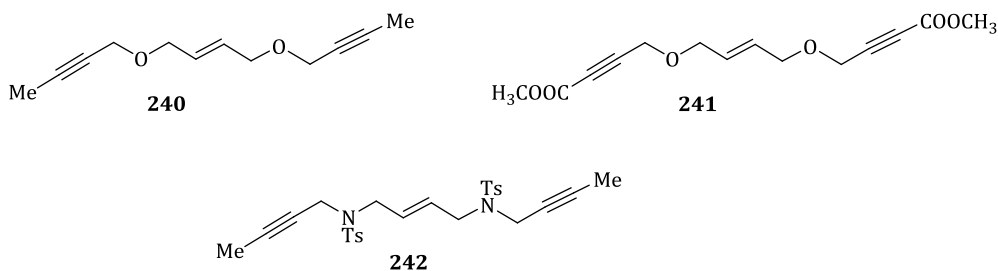


²⁰ La síntesi de **238** és descrita en la ref. 12.

4 Aplicacions

Finalment es provaren les cicloaddicions intramolecular d'endiins amb triples enllaços substituïts amb condicions típiques de reflux a diclorometà i catalitzades pel complex **207**. Malauradament, en cap del casos s'observà ciclació (figura 4.28).

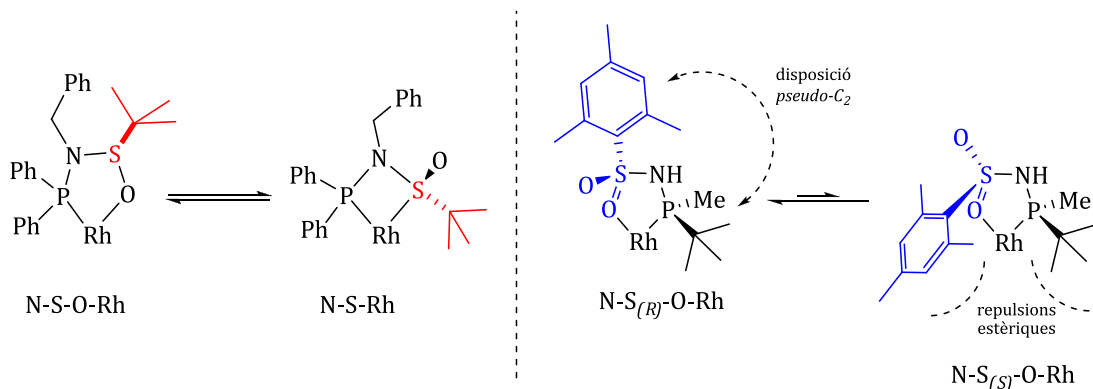
Figura 4.28. Endiins amb triples enllaços substituïts que no donaren cicloaddició [2+2+2].



La millora en els resultats, ens fa pensar que la diferència entre els lligands PNSO i les fosfinosulfonamida rau en la fluxionalitat en la coordinació del sofre. Pel que fa la millora en quant a selectivitat en la ciclació [2+2+2] d'endiins, podem atribuir-la al fet de que les fosfinosulfonamides de darrera generació tenen l'àtom de fòsfor estereogènic fortament unit al rodi. En els lligands PNSO, en canvi, la quiralitat en l'àtom de sofre pot passar fàcilment d'una coordinació O-Rh a S-Rh (figura 4.29).

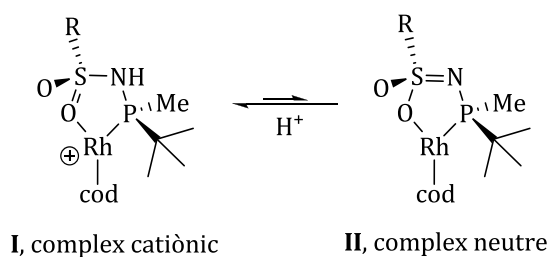
En el nostre grup de recerca, T. Achard demostrà que segons les propietats electròniques del nucli metàl·lic i del requeriment estèric del complex, el lligand PNSO es coordina d'una manera o altra, disposant el substituent *tert*-butil, cap amunt o cap avall per minimitzar repulsions. Així doncs, un ràpid equilibri fluxional N-S-O-Rh / N-S-Rh provocaria una pèrdua en la definició quiral al voltant del rodi. En el cas dels nous lligands fosfinosulfonamida també podem tenir un equilibri fluxional entre els isòmers N-S_(R)-O-Rh / N-S_(S)-O-Rh, però degut a l'elevat impediment estèric que aporta el grup *tert*-butil unit al fòsfor, l'equilibri es veu majoritàriament desplaçat cap a l'isòmer N-S_(R)-O-Rh amb una disposició *pseudo*-C₂ dels grups voluminosos (figura 4.29). L'ús de lligands voluminosos com **156** i **157** ens permet l'obtenció d'un sol diastereòmer gràcies a la inducció a través de l'espai per part de la quiralitat fixada de l'àtom de fòsfor. El fet de treballar amb una espècie catalítica coneguda i fixada, justificaria els bons resultats obtinguts amb el catalitzador **207**.

Figura 4.29. Fluxionalitat en la coordinació de lligands PNSO (esquerra) i lligands fosfinosulfonamida (dreta).



Globalment, de tots els resultats obtinguts, podem concloure que el nostre catalitzador **207** amb lligand fosfinosulfonamida ha millorat l'accés de manera enantioselectiva al compost tricíclic **173** i representa un catalitzador molt actiu per endiins derivats de la propargilamina amb acetilens lliures essent estereoselectiu pels endiins **218** i **220** amb els que s'arribaren a excessos enantiomèrics de fins a 94%. L'ús d'àcid en quantitats catalítiques com a additiu permet millorar l'activitat i les selectivitats per alguns casos. Una possible explicació a aquest fet és que l'excés d'àcid afavoreix la formació de la forma **I** enfront de la **II** (figura 4.30). Hem comprovat que el complex neutre **II** és inactiu en catàlisi.

Figura 4.30. Possible explicació en la millora de resultats a l'afegir àcid en el medi.



Tot sembla indicar que el mecanisme operatiu en la ciclació, emprant el catalitzador **207**, és el de la ruta A de la figura 4.16, en el que la coordinació inicial és a través de dos unitats d'alquí. Aquest camí és l'afavorit per alquins terminals i *linkers* voluminosos tal i com han proposat Solà i col·laboradors. L'elevada congestió estèrica del lligand fosfinosulfonamida molt probablement

4 Aplicacions

impossibilitaria la reacció per un mecanisme emprant la ruta B (coordinant-se per un alquè i un alquí) i alhora impossibilitaria la ciclació d'endiins amb els alquins substituïts. Tanmateix, tots aquests fets fan que el catalitzador que hem descrit ens permeti complementar les cicloaddicions [2+2+2] intramoleculares ja descrites en la literatura, aportant bons resultats on altres no funcionen.

4.3 Reaccions de Pauson-Khand intermoleculares catalítiques

4.3.1. Introducció

L'any 1973, Pauson i col·laboradors²¹ descriuen la primera versió catalítica intermolecular d'aquesta reacció catalitzada per dicobaltoctacarbonil amb font contínua de monòxid. En aquella comunicació, ja es descriu un ampli rang d'exemples. A partir d'aleshores, les aplicacions de la reacció de Pauson-Khand s'han centrat principalment en la seva versió estequiomètrica i no ha estat fins a aquests darrers deu anys en que altres grups han estudiat de nou la versió catalítica.²² S'han provat complexos alternatius al comú $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ o s'han emprat altres metalls de transició²³ (titani, rodi, iridi i ruteni) amb una aplicabilitat moderada. L'any 1996, Buchwald i col·laboradors²⁴ descriuen el primer exemple de reacció de Pauson-Khand intramolecular asimètrica catalitzada per un titanocè quirals (figura 4.31, esquerra). Tot i la limitació en els substrats emprats, aquests complexos de titani quirals varen donar bons resultats en quant a enantioselectivitats i rendiments. L'any 2000, Hiroi i col·laboradors²⁵ foren els primers en descriure la catàlisi enantioselectiva amb complexos de cobalt emprant fosfines quirals per a induir selectivitat a l'adducte final. El lligand que millors resultats els hi va donar fou el (*S*)-BINAP (figura 4.31, centre), si bé amb baixos *turnover number*. Més tard, Gibson i col·laboradors²⁶ demostraren que l'espècie catalítica del sistema descrit per Hiroi estava formada per un complex on el BINAP es troba unit a un dels cobalts en forma de quelat. Paral·lelament, Buchwald i

²¹ Khand, I.U.; Knox, G.R.; Pauson, P.L.; Watts, W.E.; Foreman, M.I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977.

²² Gibson, S.E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1800.

²³ **Titani:** Grossman, R.B.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2713. **Iridi:** Shibata, T.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852. **Ruteni:** Kondo, T.; Suzuki, N.; Okada, T.; Mitsudo, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6187. **Rodi:** Koga, Y.; Kobayashi, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1998**, 249.

²⁴ a) Hicks, F.A.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11688. b) Hicks, F.A.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7026.

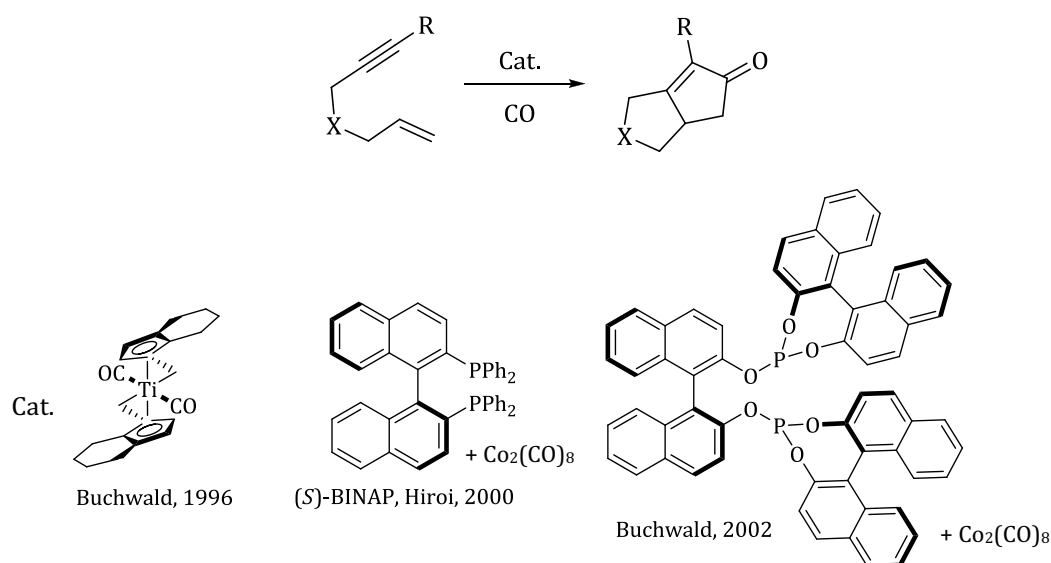
²⁵ a) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 891. b) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 797.

²⁶ a) Gibson, S.E.; Kaufmann, K.A.C.; Loch, J.A.; Steed, J.W.; White, A.J.P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2566. b) Gibson, S.E.; Lewis, S.E.; Loch, J.A.; Steed, J.W.; Tozer, M.J. *Organometallics* **2003**, *22*, 5382.

4 Aplicacions

col·laboradors²⁷ varen estudiar l'ús de fosfites quirals (figura 4.31, dreta). Aquests lligands varen donar excessos enantiomèrics d'entre 64-75% limitant-se, a només dos substrats concrets. En aquella mateixa època, altres metalls foren provats amb èxit (rodi i iridi)²⁸, tanmateix de nou aquests metalls únicament donen bons resultats per al procés intramolecular.

Figura 4.31. Titanocè quirals descrit per Buchwald i lligands quirals emprats per Hiroi i Buchwald en la PKR intramolecular.



Per poder entendre el repte que representa la reacció de Pauson-Khand intermolecular asimètrica i catalítica, necessitem explorar l'evolució d'aquesta reacció en la seva versió estequiomètrica. L'any 1988, Brunner i Pauson²⁹ van intentar per primera vegada dur-la a terme emprant com a lligand la (*R*)-(+)-2,3-*O*-isopropilidengliceril-1-difenilfosfina (GLYPHOS). La complexació d'aquest lligand a un complex de dicobalthexacarbonil del fenilacetilè proporciona dos diastereòmers separables per HPLC preparatiu, obtenint-se amb una relació 60 : 40. La reacció d'un dels diastereòmers purs amb norbornè a 45 °C proporcionà la ciclopentenona corresponent amb enantioselectivitat total (figura 4.32). El rendiment va ser posteriorment millorat amb l'ús de N-òxid. El principal desavantatge en l'ús d'una monofosfina rau en la baixa selectivitat obtinguda en l'etapa de bescanvi de lligand.

²⁷ Sturla, S.J.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3398.

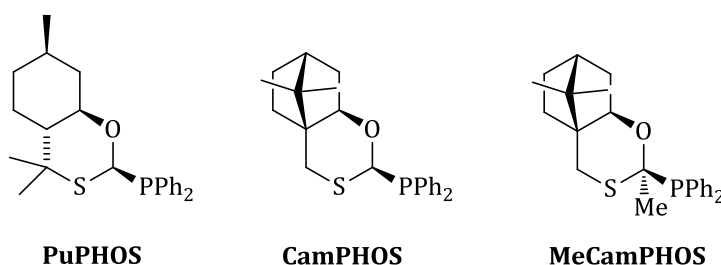
²⁸ **Rodi:** Jeong, N.; Sung, B.K.; Choi, Y.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771. **Iridi:** Shibata, T.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852.

²⁹ Bladon, P.; Pauson, P. L.; Brunner, H.; Eder, R. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *355*, 449.

4 Aplicacions

En el nostre grup de recerca, X. Verdaguer³¹ introduí l'ús de lligands hemilàbils bidentats tipus P,S derivats de la pulegona i de la càmfora (PuPHOS, CamPHOS i derivats d'aquest últim, figura 4.34). Aquests lligands es coordinen en forma de pont als dos cobalts obtenint així, dos diastereòmers en relacions que van de 1 : 1 fins a 20 : 1 en el cas del MeCamPHOS. En alguns casos, el diastereòmer majoritari podia ser aïllat per cristal·lització. La reacció amb norbornadiè dels complexos de dicobalt diastereomèricament purs proporcionen, en presència de NMO i a temperatura ambient, les corresponents ciclopentenones amb excel·lents rendiments (93-99%) i enantioselectivitats (70-99%).

Figura 4.34. Lligands bidentats P,S descrits per X. Verdaguer.

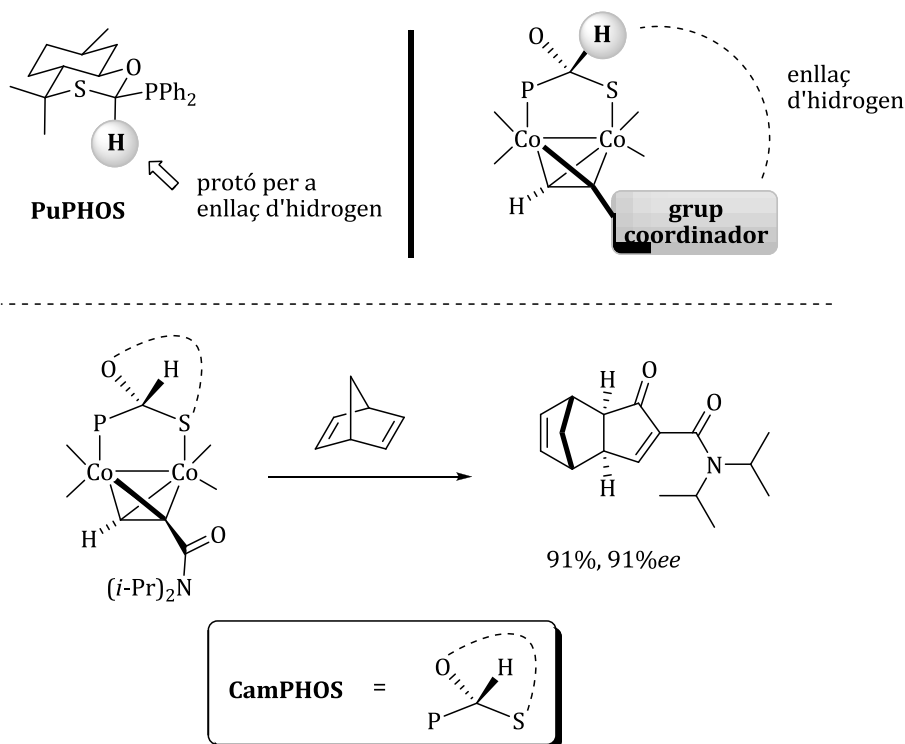


En la seva tesi doctoral, J. Solà³² aprofità l'hidrogen del grup metí (ubicat entre els tres heteroàtoms O,P,S) per desplaçar l'equilibri en la coordinació amb complexos que contenen un grup amida com acceptor de pont d'hidrogen, obtenint així elevades diastereoselectivitats (fins 99%*ed*) en el procés d'intercanvi de lligand (figura 4.35, a dalt). L'establiment d'aquest enllaç d'hidrogen no clàssic del metí cap a l'acceptor allotjat en l'alquí permeté assolir, en la reacció asimètrica intermolecular de Pauson-Khand, elevats rendiments i excessos enantiomèrics per sobre del 90% (figura 4.35, a baix).

³¹ a) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242. b) Verdaguer, X.; Lledó, A.; López-Mosquera, C.; Maestro, M. A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8053. c) Verdaguer, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1868.

³² Solà, J.; Riera, A.; Verdaguer, X.; Maestro, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13629.

Figura 4.35. Enllaç d'hidrogen no clàssic (a dalt) i la seva aplicació en la reacció asimètrica intermolecular de Pauson-Khand (a baix).

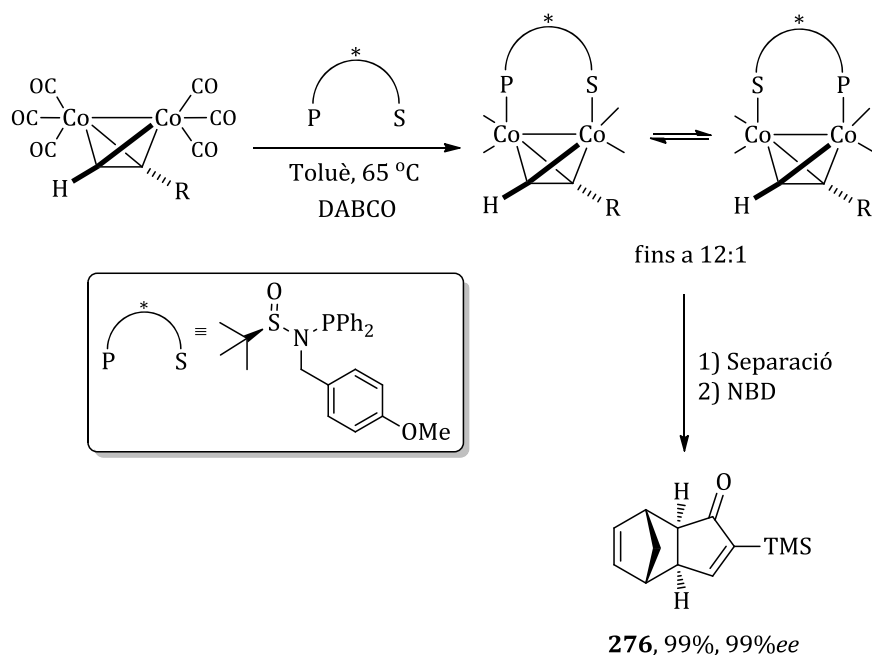


També en la seva tesi doctoral, J. Solà³³ va sintetitzar una nova família de lligands, les *N*-fosfino-*tert*-butilsulfinamides (PNSO). Aquests lligands es caracteritzen per ser més modulars que els anteriors ja que permeten un ajust gairebé perfecte de les propietats electròniques i estèriques gràcies a que es poden optimitzar els substituents presents en el àtom de nitrogen, sofre i fòsfor de forma totalment independent. Aquests nous lligands PNSO també formen una coordinació tipus pont amb els dos àtoms de cobalt a través dels àtoms de P i S. Això donaria lloc a diastereòmers, els quals poden ser equilibrats a 65°C (figura 4.36). En la reacció d'intercanvi de lligand s'obtenen molt bones relacions diastereomèriques (fins a 12:1 per al (*R*)-(+)-*N*-difenilfosfino-*N*-4-metoxibenzil-2-metil-propansulfinamida). La reacció amb norbornadiè d'un complex òpticament pur proporciona, per a diversos substrats, bons rendiments (87-99%) i excessos enantiomèrics (73-99%). Actualment, aquests lligands PNSO representen una de les millors vies estequiomètriques per a l'obtenció dels adductes resultants de la Pauson-Khand en forma òpticament pura.

³³ Solà, J.; Revés, M.; Riera, A.; Verdagner, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5020.

4 Aplicacions

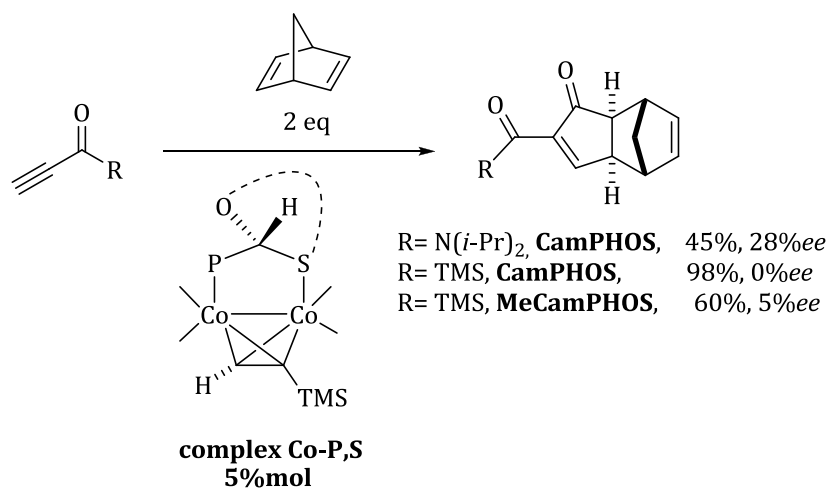
Figura 4.36. Complexació dels lligands PNSO i exemple d'aplicació en la reacció de Pauson-Khand del trimetilsililacetilè (R= TMS).



El mateix J. Solà provà l'aplicació dels lligands PNSO en la versió intermolecular catalítica, amb la que obtingué resultats dolents en quant a activitat i enantioselectivitat. L'únic resultat rellevant pel que fa a la reacció intermolecular catalítica és l'obtingut amb el CamPHOS³⁴ i l'ús d'alquins que contenen un acceptor de pont d'hidrogen (figura 4.34). Tal i com s'ha comentat anteriorment aquests lligands presenten un grup metí que pot actuar com a donador d'enllaç d'hidrogen (figura 4.35). La reacció de Pauson-Khand en la seva versió catalítica amb complexos Co₂-CamPHOS i norbornadiè produeix els corresponents adductes de Pauson-Khand amb bones conversions i selectivitats de fins al 28%*ee*. Quan l'acetilè emprat no conté aquest grup amidocarbonil clau, com el trimetilsililacetilè, les conversions són elevades però no s'obté cap enantioselectivitat. Per altra banda, l'ús de lligands sense un donador de pont d'hidrogen condueix a excessos enantiomèrics que no superen el 5% (figura 4.37).

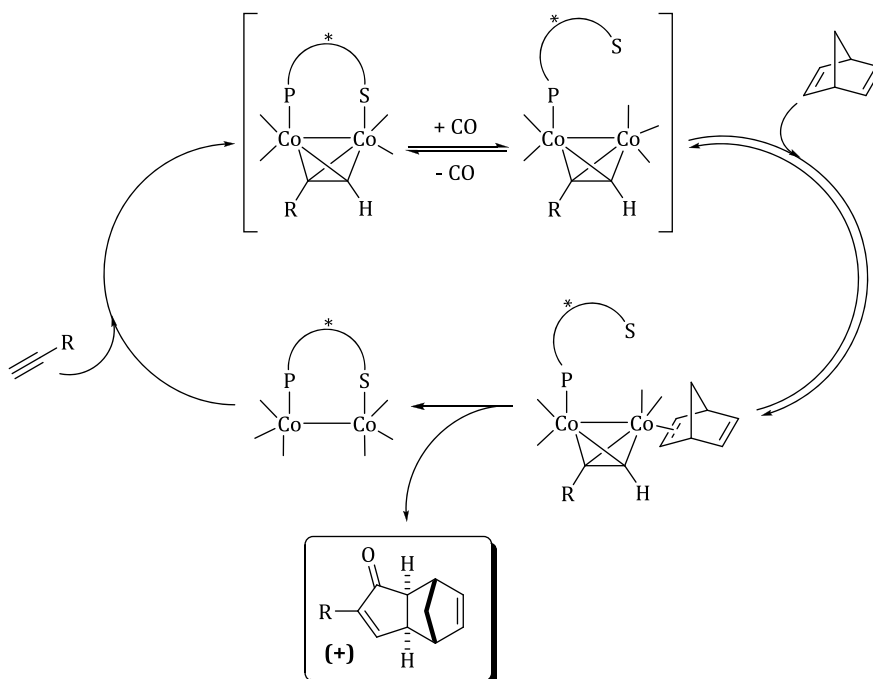
³⁴ Lledó, A.; Solà, J.; Verdaguer, X.; Riera, A.; Maestro, M.A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2121.

Figura 4.37. Reacció de Pauson-Khand intermolecular asimètrica i catalítica emprant CamPHOS com a lligand.



La naturalesa hemilàbil dels lligands del tipus P,S fa que en les condicions de reacció catalítiques (pressió de CO) es trenqui l'enllaç Co-S i coexisteixin en equilibri els complexos tetracarbonílic i el pentacarbonílic (figura 4.38). En aquest punt l'espècie pentacarbonílica donarà lloc també a la reacció de Pauson-Khand però amb baixa selectivitat degut a que la informació quiral es troba allunyada del complex metàl·lic.

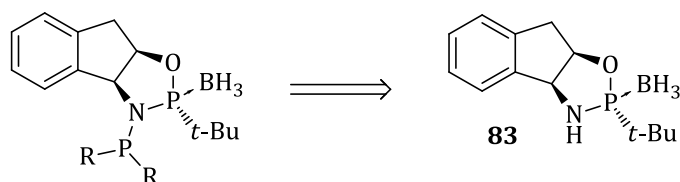
Figura 4.38. Cicle catalític proposat per a la reacció de Pauson-Khand intermolecular asimètrica i catalítica amb lligands bidentats P,S.



4.3.2. Síntesi de lligands bisfosfinoamina derivats de la 2-*tert*-butiloxazafosfolidina

En vista d'aquests precedents i de l'experiència acumulada al grup en la reacció intermolecular de PKR es va pensar que seria interessant preparar lligands PnP semblants als descrits per Greene i Gimbert però amb la quiralitat a l'àtom de fòsfor. Aquests autors ja van veure que la coordinació tipus pont d'una aminodifosfina redueix considerablement la reactivitat del complex. Això no els fa massa aptes per un procés catalític eficient. Per altra banda, que la informació quiral romangui sòlidament ancorada al complex durant el procés catalític és altament desitjable i hauria de ser el cas quan utilitzem una difosfina tipus PnP*. En aquest sentit vam pensar que a partir de l'oxazafosfolidina **83** podem preparar fàcilment lligands del tipus PnP* i que aquests es podrien provar en reaccions de Pauson-Khand (figura 4.39).

Figura 4.39. Estratègia d'obtenció de nous lligands PnP*.

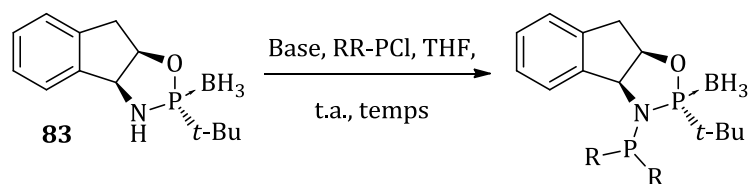


L'obtenció de la 2-*tert*-butiloxazafosfolidina **83** és viable a gran escala. Aquest producte és un sòlid cristal·lí molt estable i que pot ser emmagatzemat un llarg període de temps, sense patir alteracions. Tot això el fa extremadament interessant com a intermedi clau en la síntesi de lligands. El compost **83** conté una amina secundària en la seva estructura, la desprotonació de la qual junt amb diferents clorofosfines va permetre la síntesi d'una petita quimioteca de dues subfamílies de lligands PnP*: 5 lligands amb substituents tipus aril, variant el volum i les propietats electròniques d'aquests i 2 lligands del tipus alquil de volum similars. L'obtenció del compost **243** fou possible per desprotonació de l'amina amb MeLi durant 17 hores a temperatura ambient (taula 4.14, entrada 1). S'observà que es podia separar el producte final directament del cru tractat per cristal·lització amb metanol. D'aquesta manera, s'obtingué un 58% de rendiment (en una sola

crystal·lització). L'ús de *n*-BuLi en comptes de MeLi ens permeté obtenir idèntics resultats però en tant sols 2,5 hores. En aquest cas, es comprovà que el rendiment aïllat purificat per cromatografia era de 87% (taula 4.14, entrada 2). Es provaren diferents bases (NaH, KHMDS, KO*t*-Bu i NEt₃) amb les que no s'obtingueren millores (taula 4.14, entrades 3 i 4). Ja amb les condicions optimitzades, es sintetitzaren els compostos **244**, **245** i **246** amb rendiments entre bons i moderats (taula 4.14, entrades 5 a 7). La síntesi de **244** presenta l'inconvenient que la clorofosfina corresponent no és comercial, pel que s'hagué de sintetitzar la corresponent dipirrolilclorofosfina. Pel que fa a la síntesi del compost **247**, degut al caràcter fortament electrodonador del grup *p*-anisil, la fosfina es veu oxidada fàcilment durant el tractament de la reacció. Per evitar-ho, la síntesi d'aquest compost requerí d'una etapa final de protecció amb borà, obtenint així el compost amb les dues fosfines protegides. El rendiment final d'aquest procés fou del 74% (taula 4.14, entrada 8). Per últim, vàrem sintetitzar els compostos amb substituents tipus alquil. L'obtenció de la corresponent di-*tert*-butilfosfina **248** no fou possible (taula 4.14, entrada 9), segurament degut a l'elevat impediment estèric que ja envolta l'amina. No obstant, fou possible obtenir els compostos **249** i **250** amb bons rendiments (taula 4.14, entrades 10 i 11). De la mateixa manera que el que passava amb el compost **243**, el producte final es pogué separar directament del cru mitjançant una cristal·lització amb metanol, obtenint-se fins a un sorprenent 78% pel cas del compost **249** en una sola cristal·lització. Tots aquests lligands són sòlids estables a l'aire i poden ser emmagatzemats durant mesos sense patir alteracions. Hem anomenat aquesta nova família de lligands tipus PnP* com ThaxPHOS.

4 Aplicacions

Taula 4.14. Derivatització de l'amina secundària de l'oxazafosfolidina **83** amb clorofosfines: Síntesi dels lligands ThaxPHOS.

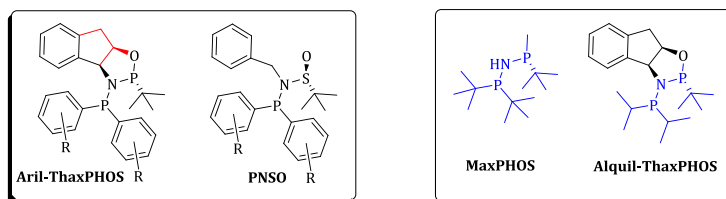


Entrada	Base ^a	RR-PCl	Temps (h)	Prod. Final	Rdt (%) ^b
1^c	MeLi	Ph	17	243	58 ^d
2	<i>n</i> -BuLi	Ph	2,5	243	87 ^e
3^c	NaH	Ph	1	243	54
4^c	NEt ₃ ^{f,g}	Ph	3	243	0
5^c	<i>n</i> -BuLi	C ₄ H ₄ N ^h	1,5	244	64
6	<i>n</i> -BuLi	<i>o</i> -Tol	2	245	74
7	<i>n</i> -BuLi	<i>p</i> -CF ₃ Ph	2	246	56 (86)
8	<i>n</i> -BuLi	<i>p</i> -An ⁱ	2	247	74
9^c	<i>n</i> -BuLi	<i>t</i> -Bu	16	248	0
10	<i>n</i> -BuLi	<i>i</i> -Pr	1,5	249	85 ^j
11	<i>n</i> -BuLi	Cy	2	250	83 ^k

a) S'afegí 1,05 equivalents de l'organometàl·lic corresponent. b) Valor de conversió entre parèntesis. c) La temperatura fou de 50°C. d) Rendiment obtingut d'una sola cristal·lització amb MeOH directament del cru. e) El rendiment obtingut per cristal·lització directe fou el mateix que en l'entrada 1. f) El dissolvent fou diclorometà. g) Es provaren altres bases com el KHMDS i el *t*-BuOK. h) 1*H*-pirrol-1-il. i) S'hagué de protegir la fosfina amb BH₃ degut a que s'oxidava fàcilment. j) 78% de rendiment obtingut d'una sola cristal·lització directament del cru amb MeOH. k) 56% de rendiment obtingut d'una sola cristal·lització directament del cru amb MeOH.

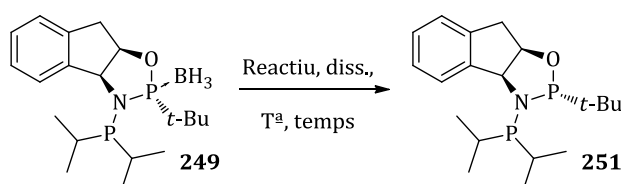
Podem trobar certes analogies d'aquests lligands amb d'altres que ja han estat descrits en el nostre grup (figura 4.40). Els alquil-ThaxPHOS són anàlegs del lligand MaxPHOS descrit per M. Revés en la seva tesi doctoral mentre que els aril-ThaxPHOS tenen una elevada semblança estructural amb els lligands PNSO descrits per J. Solà (capítol 4, apartat 4.2) amb la diferència de que hem substituït l'àtom de sofre per un fòsfor.

Figura 4.40. Analogies entre els lligands ThaxPHOS sintetitzats i altres lligands ja descrits en el grup.



A continuació es va assajar la desprotecció dels lligands ThaxPHOS. Aquest procés no sol ser obvi i depèn molt de l'estabilitat del compost desprotegit. Es varen assajar condicions bàsiques i àcides d'eliminació del borà amb el lligand **249** (taula 4.15). Quan es va cromatografiar per columna el cru resultant de la reacció amb DABCO i toluè a 60°C, s'obtingué productes de descomposició (entrada 1). Repetírem la mateixa reacció amb benzè deuterat a nivell de tub de RMN, per poder seguir la reacció. Aquesta prova ens revelà que el producte es desprotegia correctament amb un 80% de conversió. Al cromatografiar per columna aquest, vàrem tornar a obtenir descomposició del producte **251** (entrada 2). La prova duta a terme amb àcid tetrafluorobòric i cloroform deuterat en un tub de RMN també forní el producte **251**, però també va descomposar en ser aïllat per cromatografia en columna (entrada 3). Alternativament, també es provà d'obtenir sense èxit el producte en forma de sal de tetrafluoroborat, afegint-hi 4 equivalents d'àcid (entrada 4). Per manca de temps, no es va aprofundir més en la desprotecció dels alquil-ThaxPHOS. Aquesta desprotecció i la complexació d'aquests lligands a rodi s'estudiarà en més detall en el grup de recerca.

Taula 4.15. Desprotecció del lligand *i*-Pr-ThaxPHOS **249**.



Entrada	Reactiu/ eq.	diss.	T ^a (°C)	Temps (h)	Rdt (%) ^a
1	DABCO / 4	toluè	60	6	0
2	DABCO / 4	C ₆ D ₆	60	6	0 (80)
3	HBF ₄ ·Et ₂ O / 2	CDCl ₃	t.a.	5	0 (95)
4	HBF ₄ ·Et ₂ O / 4	CDCl ₃	t.a.	7	n.d. ^b

a) Valor de conversió determinada per RMN-³¹P entre parèntesis. b) S'obtingué cru de reacció complicat.

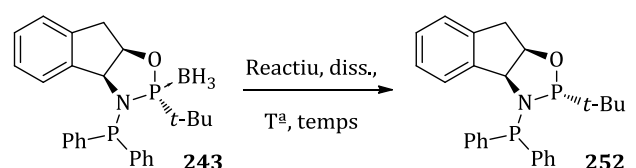
4.3.3. Aplicació dels nous lligands PnP* a la reacció de Pauson-Khand intermolecular asimètrica

4.3.3.1. Intercanvi de lligand amb complexos de dicobalt d'alquins terminals

Tal com hem mencionat en la introducció d'aquest capítol, els lligands PNSO marcaren un abans i un després en la reacció de Pauson-Khand intermolecular enantioselectiva estequiomètrica ja que eren molt selectius en la seva coordinació als complexos de dicobalt-alquí. No obstant, aquests no foren eficaços en la seva versió enantioselectiva catalítica degut a l'elevada labilitat de l'enllaç Co-S. L'ús de lligands tipus PnP en la versió estequiomètrica fou introduït per Greene i col·laboradors³⁰ (figura 4.33) amb els que s'obtingueren excessos enantiomèrics de tan sols un 17%. Greene demostrà que modulant les propietats electròniques dels substituents de la fosfina, es podia millorar la velocitat de la reacció. Els nostres lligands aril-ThaxPHOS són del tipus PnP*, però la similitud als lligands PNSO fa pensar en que poden ser força selectius en la seva coordinació a complexos de cobalt-alquí (figura 4.40).

Inicialment s'estudià la desprotecció de la fosfina protegida amb borà, en el lligand Ph-ThaxPHOS **243** (taula 4.16). De manera similar al que ja passava pel cas dels lligands alquil-ThaxPHOS, no es va poder aïllar el lligand lliure. Quan la reacció fou duta a terme en benzè deuterat i DABCO a 60°C, s'observà el producte desprotegit **252** amb un 86% de conversió, però descomposà en ser aïllat per cromatografia en columna. En vista de l'impossibilitat d'aïllar els lligands desprotegits, ens vàrem plantejar desprotegir-los *in situ* en presència del complex de dicobalt. Aquesta metodologia ja fou emprada prèviament en el nostre grup en la complexació dels lligands PuPHOS i CamPHOS.³⁰ En primer lloc es formaren els complexos hexacarbonílics amb diferents acetilens seguint la metodologia clàssica amb molt bons rendiments (figura 4.41).

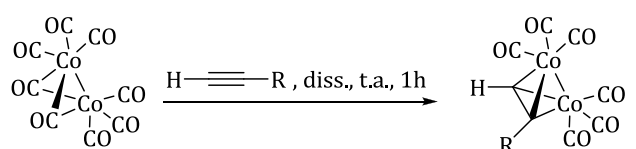
Taula 4.16. Desprotecció del lligand Ph-ThaxPHOS **243**.



Entrada	Reactiu/ eq.	diss.	T ^a (°C)	Temps (h)	Rdt (%) ^a
1	DABCO / 4	C ₆ D ₆	60	21	0 (86)
2	DABCO / 4	toluè	80	3	n.d.
3	HBF ₄ / 2	DCM	50	21	n.d. ^b
4	HBF ₄ / 4	MeOH	50	29	n.d. ^b

a) Valor de conversió determinada per RMN-³¹P entre parèntesis. b) S'obtingué cru de reacció complicat.

Figura 4.41. Complexació d'acetilens amb el complex dicobaltoctacarbonílic per donar els complexos de dicobalt hexacarbonílic de partida.



Entrada	R	diss.	Rdt (%)	Compl. Final
1	TMS	hexà	90	253
2	Ph	hexà	96	254
3	C ₄ H ₉	hexà	96	255
4	CH ₂ OH	Hexà:AcOEt	88	256
5	CH ₂ NHTs	Hexà:AcOEt	90	257
6	CH ₂ NHBoc	Hexà:AcOEt	87	258
7	CH ₂ Ftal ^a	Hexà:AcOEt	94	259
8	COOMe ^b	hexà	74	260

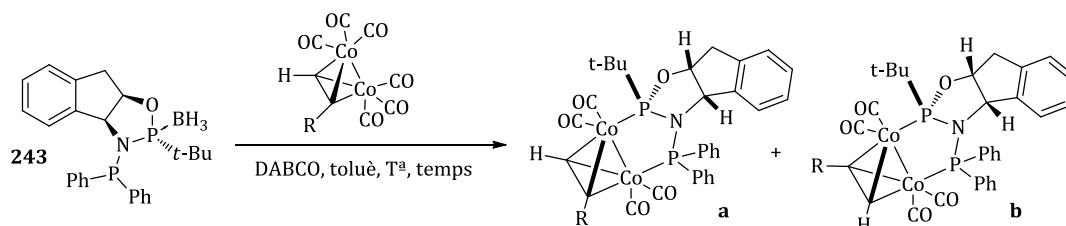
a) *N*-propargilftalimida. b) Es tracta d'un acetilè disubstituit simètric (but-2-inoat de dimetil).

Seguidament, vàrem buscar condicions de complexació amb el lligand **243** amb els complexos de dicobalt-alquí hexacarbonil sintetitzats (taula 4.17). La complexació de **253** a 65°C durant 3,5h forní el complex **261** amb 58% de rendiment però sense diastereoselectivitat (entrada 1), mentre que deixant la mateixa reacció fins a 16h, tot i tenir el mateix rendiment s'arribà a una diastereoselectivitat de 75 : 25

4 Aplicacions

(entrada 2). Quan provàrem la complexació a 75°C, durant 3,5h i 16h, s'obtingueren diastereoselectivitats semblants a les anteriors, tot i que augmentàrem el rendiment fins a un 67% (entrades 3 i 4). En aquest punt, vàrem dur a terme una prova a nivell de tub de RMN amb benzè deuterat combinant les condicions anteriors, deixant a 65°C durant 19 hores i pujar, llavors, la temperatura fins a 75°C deixant-ho unes altres 19 hores. D'aquesta manera, s'obtingué un rendiment de 55% i una diastereoselectivitat de 94 : 6 (entrada 5). Sorprenentment, aquestes condicions foren molt selectives. Els resultats obtinguts fins aquí posen de manifest que la selectivitat és deguda a un mecanisme d'equilibració tèrmica envers el diastereòmer més estable. Quan es pujà la temperatura fins a 85°C, la prova de 3,5 hores forní baixa selectivitat però un bon rendiment (87%) (entrada 6). Finalment, la prova a 85°C i 16 hores de reacció forní una diastereoselectivitat de 95 : 5 amb un bon rendiment (entrada 7). Una darrera prova a major temperatura i temps curt de reacció (3,5 hores a 105°C) forní un rendiment lleugerament més baix i una selectivitat de tan sols 80 : 20 (entrada 8). La complexació del complex **254** a 65°C durant 16 hores forní el complex **262** amb baix rendiment i diastereoselectivitat de tan sols 83 : 17 (entrada 9). Quan es provà la mateixa reacció a 85°C durant 16 hores, s'augmentà el rendiment fins a 63% amb una diastereoselectivitat total (entrada 10). En un intent per millorar el rendiment, es tornà a provar la complexació a 105°C durant 3,5 hores i 16 hores. En ambdós casos, el rendiment amb el que s'aïllà **262** fou baix. No obstant, quan el temps de reacció fou de 16 hores, la diastereoselectivitat fou total (entrades 11 i 12). Finalment, la complexació de **255** a 65°C durant 16 hores forní el complex **263** amb molt baix rendiment i una diastereoselectivitat de 80 : 20 (entrada 13). Quan la temperatura s'augmentà a 85°C, al cap de 16 hores s'obtingué un rendiment bo i una diastereoselectivitat total (entrades 14 i 15). A 105°C durant 16 hores, la selectivitat també fou total, però el rendiment disminuí al 36% (entrada 16).

Taula 4.17. Complexació del lligand Ph-ThaxPHOS **243** amb el complex de dicobalt hexacarbonílic diferent acetilens.



Entrada	Complex, R ^a	T ^a (°C)	Temps (h)	Rdt (%)	Compl. Final	r.d. (a:b) ^{b,d}
1	253, TMS	65	3,5	58	261	50 : 50
2	253, TMS	65	16	51	261	75 : 25
3	253, TMS	75	3,5	64	261	50 : 50
4	253, TMS	75	16	67	261	83 : 17
5 ^c	253, TMS	65/75	19/19	55	261	94 : 6
6	253, TMS	85	3,5	87	261	60 : 40
7	253, TMS	85	16	68	261	95 : 5
8	253, TMS	105	3,5	57	261	80 : 20
9	254, Ph	65	16	45	262	83 : 17
10	254, Ph	85	16	63	262	>95 : 5 ^e
11	254, Ph	105	3,5	52	262	83 : 17
12	254, Ph	105	16	47	262	>95 : 5 ^e
13	255, C ₄ H ₉	65	16	24	263	80 : 20
14	255, C ₄ H ₉	85	3,5	55	263	75 : 25
15	255, C ₄ H ₉	85	16	65	263	>95 : 5 ^e
16	255, C ₄ H ₉	105	16	36	263	>95 : 5 ^e

a) TMS: trimetilsililacetilè, Ph: fenilacetilè, C₄H₉: 1-hexí. b) Relació diastereomèrica determinada per RMN-¹H. c) Es realitzà la reacció en un tub de RMN amb benzè deuterat. d) Diastereòmer majoritari determinat en base al raigs-X del complex **264**. e) Tant sols observem un únic diastereòmer per RMN-¹H.

D'aquest estudi de la complexació del lligand **243** amb diferents complexos hexacarbonílics, podem concloure que,

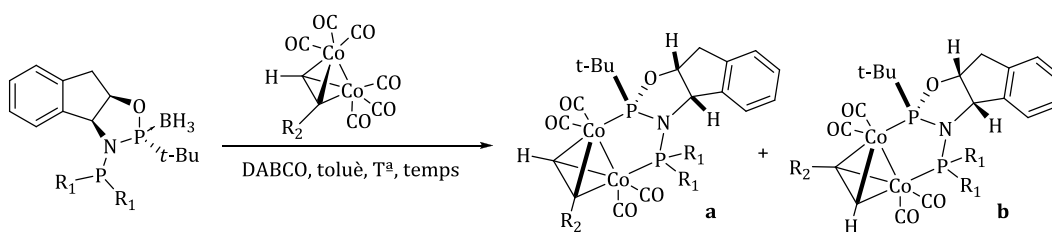
- Per a una temperatura fixada, al augmentar el temps de reacció, la diastereoselectivitat també augmenta.
- Per a un temps de reacció fixat, al augmentar la temperatura, la diastereoselectivitat també augmenta.

4 Aplicacions

- En els tres casos estudiats, les condicions òptimes foren: 85°C durant 16 hores. D'aquesta manera es varen obtenir excessos diastereomèrics d'entre 91-99%.
- En general, temperatures elevades i temps de reacció llargs no afavoreixen el rendiment de la complexació.

La complexació dels lligands ThaxPHOS **244** i **247** va necessitar de condicions més agressives de reacció. Aquestes es van dur a terme amb els complexos hexacarbonílics **253** i **254**, respectivament (taula 4.18).

Taula 4.18. Complexació dels lligands ThaxPHOS **244** i **247** amb els complexos de dicobalt hexacarbonílic **253** i **254**.



Entrada	Lligand, R ₁	Complex, R ₂	T ^a (°C)	Temps (h)	Rdt (%)	Compl. Final	r.d. (a:b) ^{a,b}
1	244 , C ₄ H ₄ N	253 , TMS	65	16	70	264	50 : 50
2	244 , C ₄ H ₄ N	253 , TMS	65	43	23	264	88 : 12
3	244 , C ₄ H ₄ N	253 , TMS	85	16	85	264	75 : 25
4	244 , C ₄ H ₄ N	253 , TMS	105	3,5	93	264	86 : 14
5	244 , C ₄ H ₄ N	253 , TMS	105	16	89	264	>95 : 5 ^d
6	247 , <i>p</i> -An ^c	254 , Ph	65	16	43	265	67 : 13
7	247 , <i>p</i> -An ^c	254 , Ph	85	16	40	265	75 : 25
8	247 , <i>p</i> -An ^c	254 , Ph	105	3,5	42	265	89 : 11
9	247 , <i>p</i> -An ^c	254 , Ph	reflux	0,5	32	265	67 : 13

a) Relació diastereomèrica determinada per RMN-¹H. b) Diastereòmer majoritari determinat en base al raigs-X del complex **264**. c) El lligand **247** es troba protegit amb dos borans, un en cada àtom de fòsfor. d) Tant sols observem un únic diastereòmer per RMN-¹H.

Pel lligand **244** que conté un grup dipirrolilfosfino, la calefacció a 65°C conduí a un bon rendiment però nul·la selectivitat (entrada 1). Quan es deixà durant gairebé dos dies a 65°C, el rendiment baixà dràsticament, tot i obtenir una selectivitat moderada (entrada 2). Les proves dutes a terme a 85°C/16 hores i 105°C/3,5h varen proporcionar el complex **253** amb bons rendiments i diastereoselectivitats de fins a

86 : 14 (entrades 3 i 4). No obstant, quan es deixà 16 hores a 105°C, el resultat fou molt bo, obtenint-se un 89% de rendiment i una diastereoselectivitat total (entrada 5). La complexació del lligand **247** fou més complicada, ja que no es trobà l'equilibri entre temperatura i temps de reacció òptim per a la seva obtenció de manera eficient. Aquest fet està segurament lligat al fet que **247** consta de dos grups protectors BH₃. Això vol dir que necessitem de dues desproteccions *in situ* en el medi, contràriament a la resta de lligands amb els que la primera coordinació és immediata i la possibilitat de coordinació en el segon centre actua com a força que desplaça l'equilibri cap a un costat. Així doncs, es va provar la complexació a 65°C i 85°C durant 16 hores. El millor resultat s'obtingué a 105°C durant 3,5 hores amb un rendiment del 42% i una diastereoselectivitat de 89 : 11 (entrada 8). La complexació del lligand **243** amb altres complexos hexacarbonílics (**256**, **257**, **258**, **259** i **260**) varen donar lloc a crús molt complicats amb les condicions provades, i, en la majoria dels casos, amb diastereoselectivitats que s'intuïen baixes, pel que no es va invertir més temps en optimitzar-los.

Les diastereoselectivitats obtingudes en les complexacions foren de les més elevades descrites per a processos d'equilibració d'aquest tipus i són del mateix ordre o superiors a les obtingudes amb els lligands PNSO desenvolupats per J. Solà. A diferència dels lligands PNSO, els complexos de dicobalt tetracarbonílics derivats dels lligands ThaxPHOS són molt estables tant a temperatura ambient (per a ser emmagatzemats) com a elevades temperatures. Amb l'objectiu de corroborar la disposició del lligand respecte al complex de dicobalt-alquí del diastereòmer termodinàmicament més estable, es portà a terme una difracció de raigs-X amb el complex **264** (figura 4.42, esquerra). En aquest, es pot apreciar com el lligand s'orienta en disposició *trans* al substituent acetilènic i que el grup *tert*-butil està eclipsat amb un dels carbonils equatorials del complex de dicobalt. Aquesta disposició és idèntica a la que adopten els lligands PNSO³³ descrits per J. Solà al ser complexats (figura 4.42, dreta). De fet, resulta sorprenent veure com la superposició d'ambdues estructures és gairebé perfecta i que un cop complexats, el ThaxPHOS és un anàleg difosfina del lligand PNSO desenvolupat per J. Solà (figura 4.43).

4 Aplicacions

Figura 4.42. Raigs-X del complex **264** (esquerra) i del complex derivat del 2-metil-3-butin-2-ol amb el lligand PNSO **193** (dreta) (els hidrògens s'han omès).

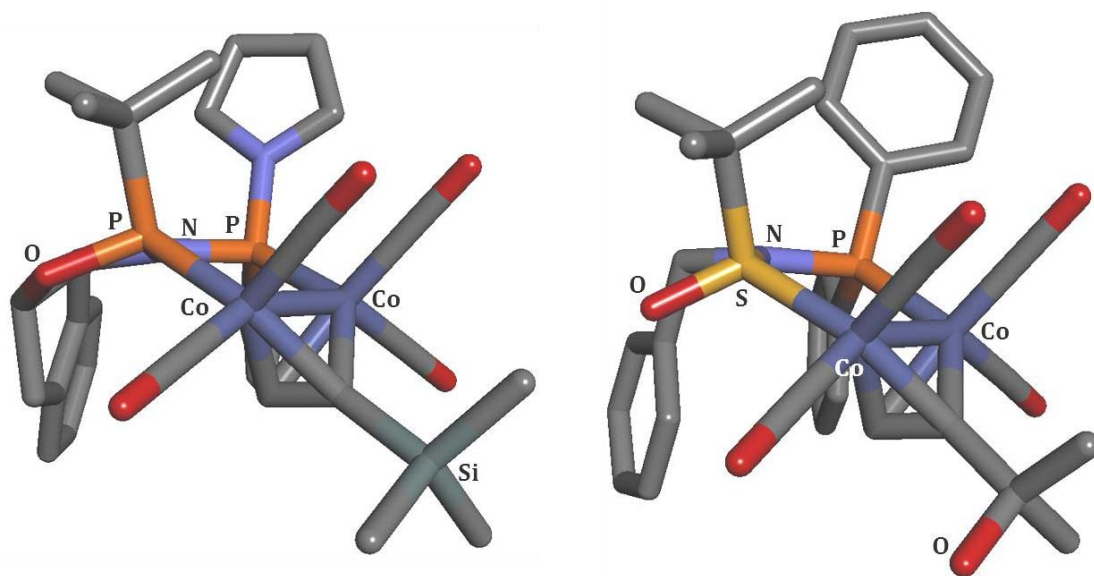
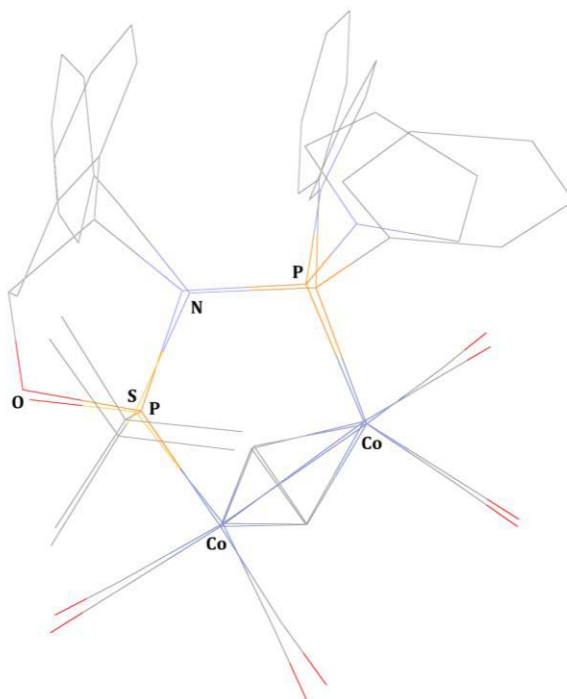


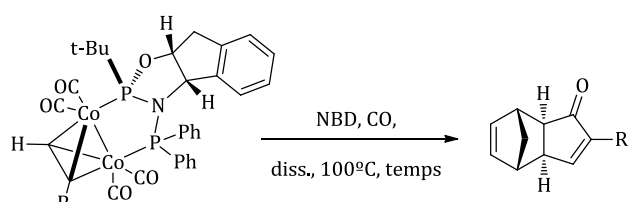
Figura 4.43. Superposició dels complexos **264** i del complex derivat del 2-metil-3-butin-2-ol amb lligand PNSO **193** (els hidrògens i substituents de l'acetilè s'han omès).



4.3.3.2 Reaccions de Pauson-Khand dels complexos de dicobalt(PnP*).

A continuació vàrem dur a terme la reacció de Pauson-Khand intermolecular estequiomètrica enantioselectiva dels complexos majoritaris. Per fer-ho, vàrem buscar condicions de reacció agafant com a model els complexos amb el Ph-ThaxPHOS (taula 4.19).

Taula 4.19. Reacció de Pauson-Khand intermolecular estequiomètrica enantioselectiva amb el complexos **262** i **263**.



The reaction scheme shows a dicobalt complex with two carbonyl groups and a phosphorus atom coordinated to a nitrogen atom. The phosphorus atom is also coordinated to a tert-butyl group and a phenyl group. The nitrogen atom is coordinated to a bicyclic ligand. The reaction conditions are NBD, CO, in a solvent (diss.), at 100°C for a certain time (temps). The product is a bicyclic molecule with a carbonyl group and a phenyl group.

Entrada	Complex, R	CO ^a	diss.	Temps (h)	Prod. Final	Rdt (%)	ee (%)
1	262 , Ph	-	ACN	19	266	90	+22
2	262 , Ph	-	toluè	17	266	85	+7
3	262 , Ph	globus	ACN	26	266	72	+39
4	262 , Ph	globus	toluè	26	266	75	+48
5	262 , Ph	2 bars	toluè	16	266	75	+36
6	263 , C ₄ H ₉	globus	ACN	10	267	87	+37

a) Referit a sobrepressió de monòxid de carboni.

Inicialment es provà la reacció del complex **262** amb acetonitril i amb toluè, fixant la temperatura a 100°C. En ambdós casos el rendiment fou molt bo, si bé l'enantioselectivitat fou major en el cas de l'acetonitril (entrades 1 i 2). L'addició d'una sobrepressió de monòxid de carboni (CO) en forma de globus fou la responsable d'un increment substancial en els excessos enantiomèrics de fins a 48%, quan s'emprà toluè com a dissolvent (entrades 3 i 4). Sorprenentment, l'aportació *extra* de CO en el medi de reacció afavoreix la selectivitat mantenint un rendiment bastant bo. Quan es sotmeté el sistema a una sobrepressió de 2 bars, el rendiment es mantingué, però la selectivitat no millorà (entrada 5). Paral·lelament es dugué a terme una prova amb el complex **263** en acetonitril a 100°C i amb una sobrepressió de CO en forma de globus. En aquest experiment s'obtingué l'adducte **267** amb bon rendiment i un excés enantiomèric de tan sols 37% (entrada 6). A nivell global, els resultats obtinguts no són gaire competitius tanmateix són força

4 Aplicacions

millors que els descrits per Greene i els seus lligands PnP derivats del binol.³⁰ Un fet remarcable és el de que la selectivitat augmenta en presència de CO i això ens va fer concebre esperances de cara al procés catalític, ja que aquest s'ha de fer en presència d'aquest gas.

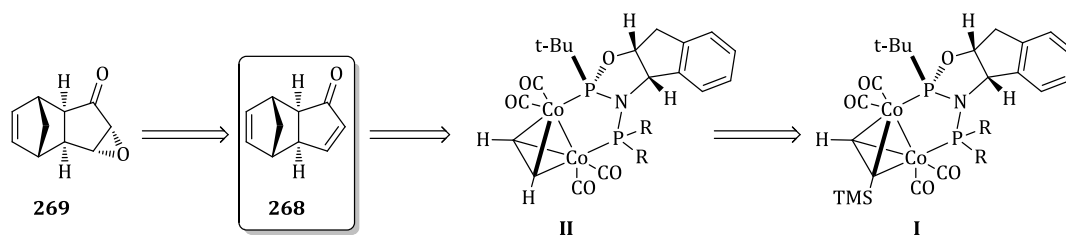
Abans d'abordar la reacció de Pauson-Khand catalítica ens vam interessar per la reacció de PKR amb l'acetilè. La PKR intermolecular amb acetilè no ha sigut objecte de gaires estudis, tot i que l'adducte **268** és de gran interès. L'inconvenient d'aquesta reacció rau en l'aplicació combinada de pressions de CO i d'acetilè. A més a més de la toxicitat del CO, l'acetilè és un gas explosiu quan es sotmet a pressions i aquests fets n'han limitat el seu ús. L'any 2000, Moyano i col·laboradors³⁵ descrigueren el primer exemple d'obtenció de l'adducte **268** enantioenriquit mitjançant la reacció de Pauson-Khand intermolecular estequiomètrica enantioselectiva, obtenint-lo amb un 50% de rendiment i una enantioselectivitat del 29%. Més recentment, A. Lledó³⁶ en la seva tesi doctoral va descriure l'obtenció de **268** per desililació de l'adducte amb trimetilsilil. En aquest estudi, es va observar que l'adducte **268** no era fàcilment aïllable quan es treballa a petita escala degut a la seva volatilitat.

L'estratègia plantejada per preparar els corresponents complexos es basà en la desprotecció del trimetilsilil dels complexos de dicobalt tetracarbonílics **I** i posterior cicloadició per obtenir l'adducte **268**. Per poder facilitar l'aïllament i la determinació de la puresa enantiomèrica, l'adducte **268** es tractaria ràpidament en medi oxidant, per obtenir l'epòxid **269** el qual es pot aïllar amb facilitat (figura 4.44).

³⁵ Castro, J., Moyano, A.; Pericàs, M.A., Riera, A., Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7944.

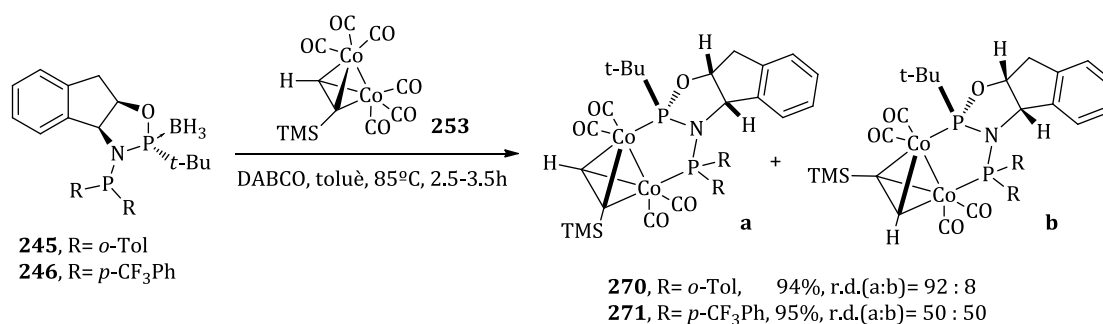
³⁶ Lledó, A., Tesi doctoral, *Universitat de Barcelona*, **2006**.

Figura 4.44. Retrosíntesi per a l'obtenció de complexos tetracarbonílics amb acetilè i lligand ThaxPHOS.



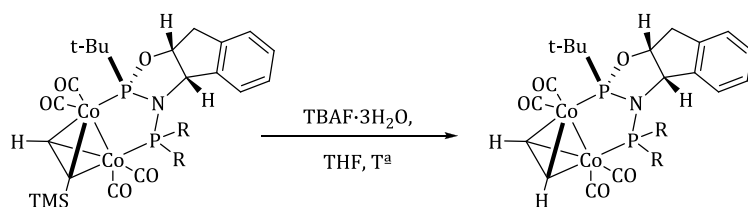
Paral·lelament vàrem sintetitzar dos nous lligands ThaxPHOS (**245** i **246**) amb el complex de trimetilsililacetilè **253** (figura 4.45). En aquest cas, tan sols ens interessava obtenir un bon rendiment en la complexació ja que en el procés de desprotecció guanyem simetria i passem d'una mescla de diastereòmers a un únic complex, perdent així la selectivitat del pas anterior. La desprotecció del trimetilacetilè fou estudiada anteriorment en el nostre grup de recerca per A. Lledó. En presència de fluorur de tetrabutilamoni, la desprotecció tingué lloc de manera satisfactòria i rendiments de fins el 86% (taula 4.20).

Figura 4.45. Complexació dels lligands ThaxPHOS **245** i **246** amb el complex de dicobalt hexacarbonílic **253**.



4 Aplicacions

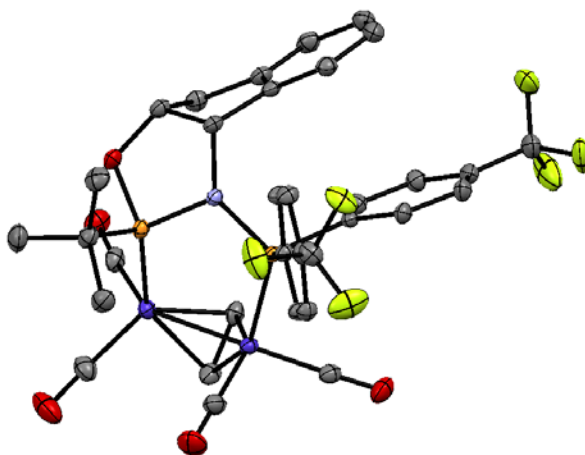
Taula 4.20. Desprotecció dels complexos tetracarbonílics amb trimetilsililacetilè.



Entrada	Complex, R	T ^a (°C)	Temps (min)	Rdt (%)	Compl. Final
1	261, Ph	t.a.	20	86	272
2	264, C ₄ H ₄ N	50	180	35	273
3	270, <i>o</i> -Tol	50	120	78	274
4	271, <i>p</i> -CF ₃ Ph	t.a.	40	84	275

Es va poder caracteritzar el complex **275** que conté una unitat de di-(*para*-trifluorometilfenil)fosfina per difracció de raigs-X (figura 4.46). La disposició del lligand **246** és anàloga a la que havíem vist anteriorment i el grup *tert*-butil es col·loca eclipsat a un dels carbonils *pseudo*-equatorials del complex.

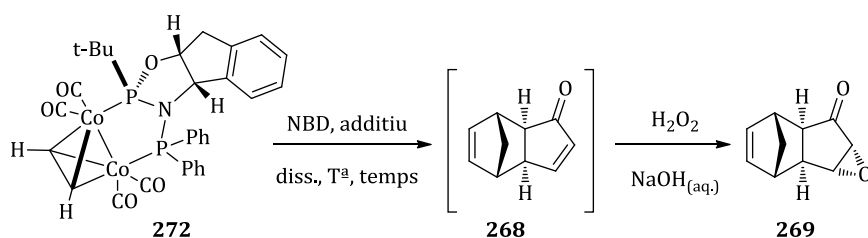
Figura 4.46. Raigs-X del complex **275**.



Amb els complexos de l'acetilè ja disponibles es provà l'aplicabilitat de l'estratègia plantejada en la figura 4.44 amb el complex **272** (taula 4.21). Les proves amb toluè i acetonitril a 70°C foren uns rendiments moderats, però un excés enantiomèric de 58% pel cas de l'acetonitril (entrades 1 i 2). Quan es repetí aquest assaig a més temperatura, es millorà el rendiment, però la selectivitat fou menor (entrada 3).

R. Cabot³⁷ va dur a terme en el nostre laboratori un estudi en el que es determinà l'efecte d'addicionar bases de Lewis (tetrametiltiurea, aigua, dimetoxietà i ciclohexilamina). Aquest additiu ajudaria en l'etapa dissociativa en la pèrdua d'un lligand CO i facilitaria la coordinació de l'alquè al cobalt. D'acord amb aquests resultats, vàrem decidir provar alguns additius en el nostre sistema. Es provà de dur a terme la reacció per activació per N-òxid amb diclorometà, però tant el rendiment com la selectivitat foren baixos (entrada 4). L'addició de l'isocianur de *tert*-butil provocà la descomposició del complex de dicobalt inicial, impeding la formació de l'adducte **268** (entrada 5). Finalment, l'addició de tetrametiltiurea forní l'adducte final amb baix rendiment i amb una enantioselectivitat que no millorà els casos anteriors (entrada 6). Els resultats obtinguts per a l'obtenció de l'adducte **268** milloraren sensiblement els excessos enantiomèrics descrits per Moyano i col·laboradors i demostraren que els lligands del tipus ThaxPHOS són capaços d'induir enantioselectivitats en un dels casos més difícils com és el dels acetilens simètrics.³⁸

Taula 4.21. Reacció de Pauson-Khand intermolecular estequiometríca enantioselectiva mitjançant el complex tetracarbonílic amb acetilè **272**.



Entrada	Additiu ^{b,c}	diss.	T ^a (°C)	Temps (h)	Rdt (%) ^a	ee (%)
1	-	toluè	70	28	67	24
2	-	ACN	70	6	50	58
3	-	ACN	100	4	83	45
4	NMO	DCM	40	3	42	5 ^d
5	<i>t</i> -BuNC	ACN	80	5,5	- ^e	-
6	TMTU	ACN	70	28	50	47

a) Rendiment global d'obtenció de l'adducte **269**. b) TMTU: tetrametiltiurea, *t*-BuNC: isocianur de *tert*-butil. c) S'afegiren entre 1 i 5 equivalents. d) Corresponent a l'enantiòmer del signe contrari. e) Donà lloc a la descomposició del complex.

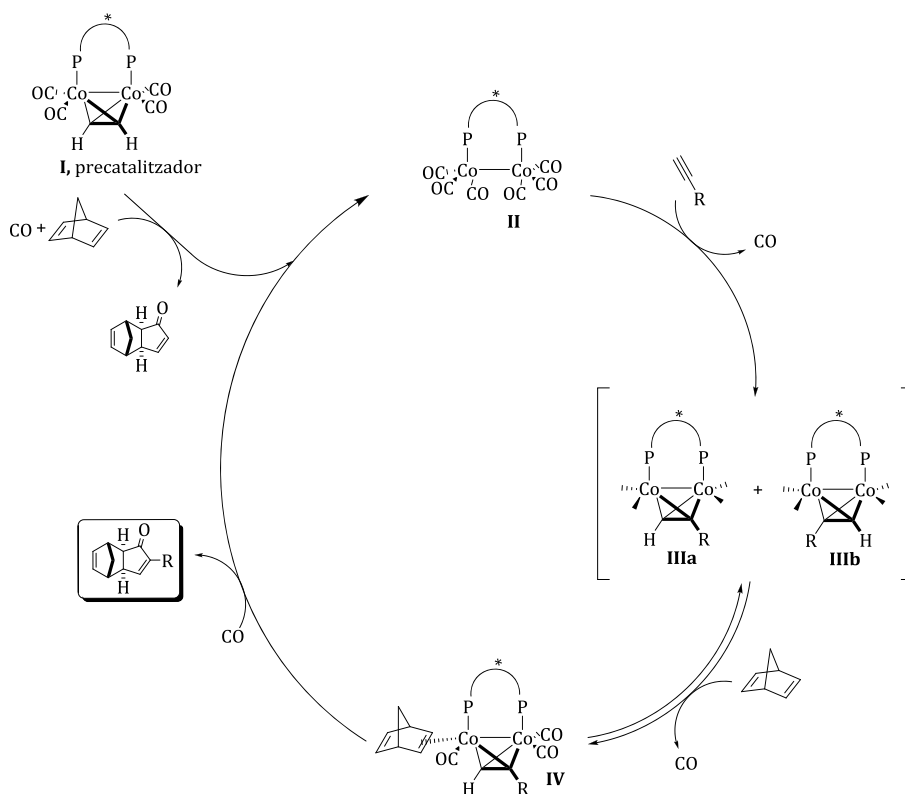
³⁷ Cabot, R.; Lledó, A.; Revés, M.; Riera, A.; Verdaguier, X. *Organometallics* **2007**, *26*, 1134.

³⁸ Ji, Y.; Riera, A.; Verdaguier, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4346.

4 Aplicacions

Finalment, s'estudià la reacció de Pauson-Khand intermolecular en la seva versió enantioselectiva catalítica. Per agilitzar la feina d'assaig dels diferents acetilens, es decidí dur a terme la reacció utilitzant com a precatalitzador els complexos de dicobalt-acetilè amb els diferents lligands ThaxPHOS que ja havíem preparat. Creiem que els complexos de tipus **I** serien bons precatalitzadors ja que inicialment reaccionarien amb NBD per generar l'adducte d'aquest generant així el catalitzador actiu **II**. La reacció de **II** amb l'acetilè del medi de reacció conduiria a una mescla diastereomèrica dels complexos **III** que acabaran formant el producte de reacció desitjat (figura 4.47).

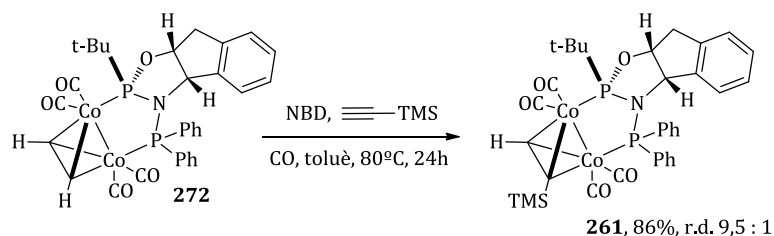
Figura 4.47. Cicle catalític mitjançant precatalitzador proposat per a la reacció de Pauson-Khand intermolecular asimètrica i catalítica amb lligands bidentats P,P.



A fi de corroborar aquesta hipòtesi, es dugué a terme un experiment d'intercanvi d'acetilè en les mateixes condicions de la reacció catalítica (figura 4.47). Es partí del complex **272** i la calefacció en toluè a 80°C, amb 10 equivalents de norbornadiè i 10 equivalents de trimetilsililacetilè i atmosfera de monòxid de carboni (globus) durant 24 hores, ens conduí al complex **261**, corresponent a l'intercanvi

d'acetilens. El rendiment del procés fou de 86% amb una diastereoselectivitat de 9,5 : 1 determinada per RMN de protó (figura 4.48).

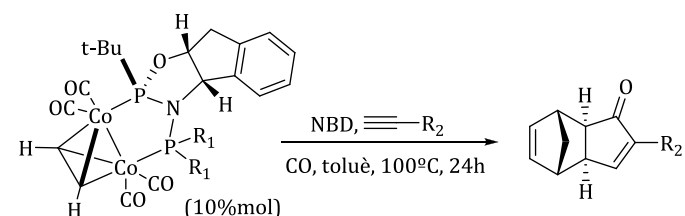
Figura 4.48. Intercanvi d'acetilens per a confirmar la hipòtesi plantejada en l'ús de precatalitzador.



Aquesta prova demostrà que el procés d'intercanvi d'acetilens té lloc d'una forma eficient i que la coordinació del nou acetilè ocorre amb una selectivitat apreciable. En aquest cas, la reacció s'atura en aquest punt perquè la PKR amb el trimetilsililacetilè és força més lenta que la de l'acetilè. Havent comprovat la viabilitat d'emprar els complexos d'acetilè com a precatalitzadors es procedí a estudiar els diferents complexos d'acetilè de que disposàvem (taula 4.20) en la reacció catalítica entre el NBD i diferents alquins terminals (taula 4.22). Els rendiments obtinguts per al fenilacetilè són moderats, essent el complex **274** el que millor estereoselectivitat dona (entrada 4). L'ús del complex **262** amb el fenilacetilè complexat en comptes de l'acetilè, forní un rendiment moderat, però millor enantioselectivitats (entrada 2). Això es podria justificar pel fet de que el primer cicle catalític dona lloc a l'adducte **266** amb major selectivitat, ja que partim del complex diastereomèricament pur. Pel que fa la cicloadició del trimetilsililacetilè, els rendiments són baixos, però es va arribar a excessos enantiomèrics de fins a 76% en el cas del complex **275** (entrada 7) i que representa la millor enantioselectivitat mai observada en una reacció intermolecular de Pauson-Khand catalítica. En el cas de l'1-hexí, els rendiments foren moderats i la millor enantioselectivitat també fou obtinguda pel complex **275**, arribant fins a un 40% (entrada 11). Cal destacar que, depenent del lligand i l'alquí emprats, la inducció canvia completament de signe. En el cas més dramàtic, emprant el catalitzador **274** que conté un fragment *bis(orto-tolil)fosfina* obtenim l'enantiòmer levorotatori (45%*ee*) amb el trimetilsililacetilè, en canvi, amb el 1-hexí s'obté majoritàriament el producte dextrorotatori amb un 19%*ee*.

4 Aplicacions

Taula 4.22. Reacció de Pauson-Khand intermolecular catalítica enantioselectiva emprant com a precatalitzador els complexos tetracarbonílics amb acetilè.

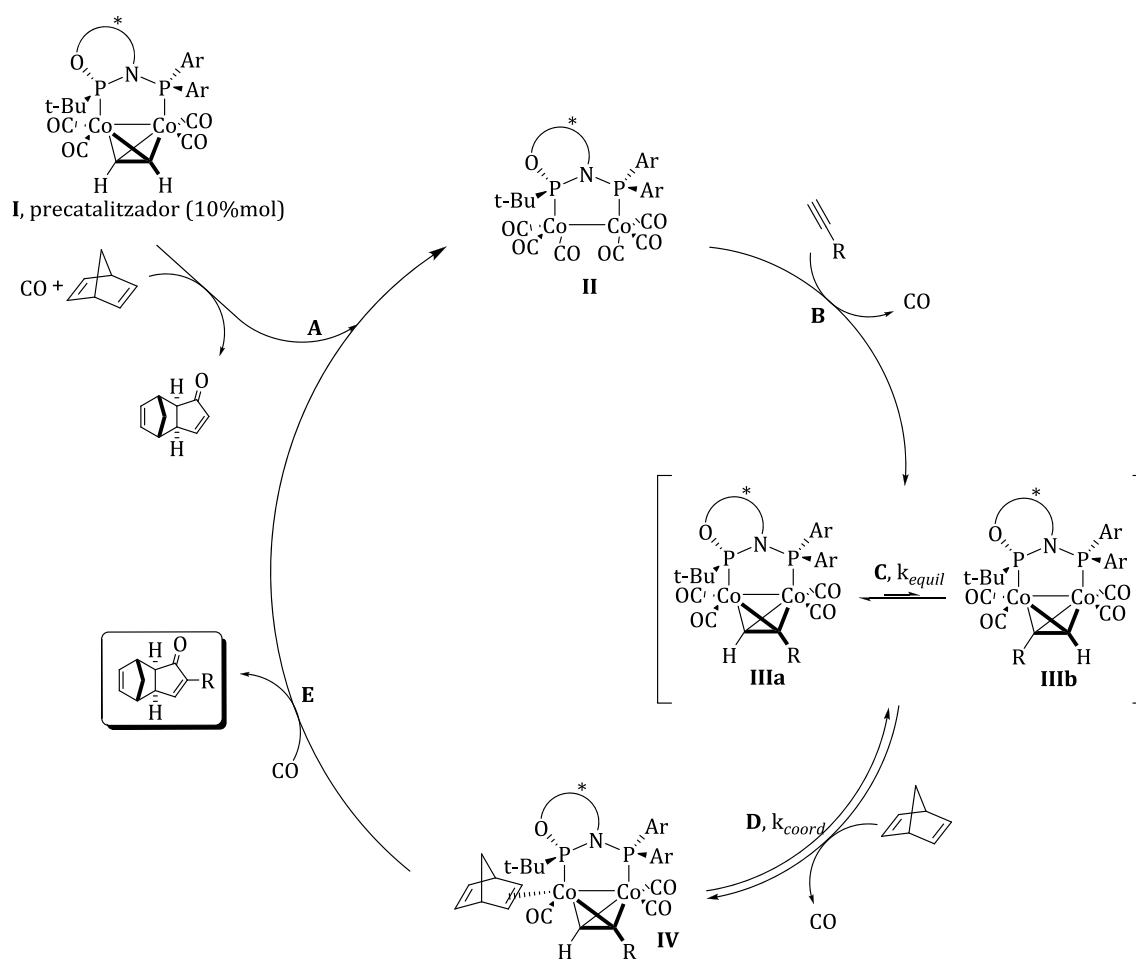


Entrada	Complex, R ₁	R ₂ ^a	Prod. Final	Rdt (%)	ee (%) ^d
1	272, Ph	Ph	266	94	+2
2	262, Ph ^b	Ph	266	42 ^c	+24
3	273, C ₄ H ₄ N	Ph	266	50	+13
4	274, <i>o</i> -Tol	Ph	266	56	+17
5	275, <i>p</i> -CF ₃ Ph	Ph	266	78	-3
6	274, <i>o</i> -Tol	TMS	276	32	-45
7	275, <i>p</i> -CF ₃ Ph	TMS	276	30	-76
8	272, Ph	C ₄ H ₉	267	91	-13
9	273, C ₄ H ₄ N	C ₄ H ₉	267	40	+36
10	274, <i>o</i> -Tol	C ₄ H ₉	267	51	+19
11	275, <i>p</i> -CF ₃ Ph	C ₄ H ₉	267	53	-40

a) S'empraren 3 equivalents de NBD, 1 equivalent d'acetilè i una sobrepressió de CO mitjançant globus. b) Es partí del complex complexat amb el fenilacetilè diastereomèricament pur. c) El rendiment té en compte el 10%mol que aporta el catalitzador. d) El signe indica l'enantiòmer majoritari obtingut.

Aquests resultats representen els primers resultats de catàlisi consistent d'un complex de cobalt amb una difosfina de tipus pont. Tot i els baixos rendiments, els excessos enantiomèrics obtinguts indiquen que s'estableix un cicle catalític en el que la quiralitat no es veu allunyada del centre metàl·lic pel que es fa necessari el plantejament d'una nova hipòtesis mecanística (figura 4.49).

Figura 4.49. Nova hipòtesis mecanística per als lligands difosfines bidentats Ar-ThaxPHOS.



El mecanisme s'iniciaria per la reacció del precatalitzador **I** amb el NBD per proporcionar el complex intermediari **II** amb l'alliberament de l'adducte de l'acetilè (**A**). Aquest complex "nu" resultant **II** és el material de partida en el procés d'intercanvi de lligand amb l'acetilè (**B**) generant l'espècie catalítica **III**. Aquesta espècie coordina l'alquè (**D**) corresponent formant el complex **IV** per donar finalment l'adducte corresponent (**E**). L'ús del precatalitzador **I** ens proporciona una quantitat equivalent a la càrrega catalítica emprada d'adducte d'acetilè en el primer cicle realitzat. No és fins a l'etapa **B** en que realment el cicle catalític comença a proporcionar l'adducte desitjat. L'espècie **II** és clau en l'estereoselectivitat del procés, ja que incorpora la nova unitat d'acetilè (**B**). Aquesta coordinació dóna lloc a dues espècies diastereomèriques (**IIIa** i **IIIb**) que, en les condicions de reacció, s'equilibrarien (**C**) a

4 Aplicacions

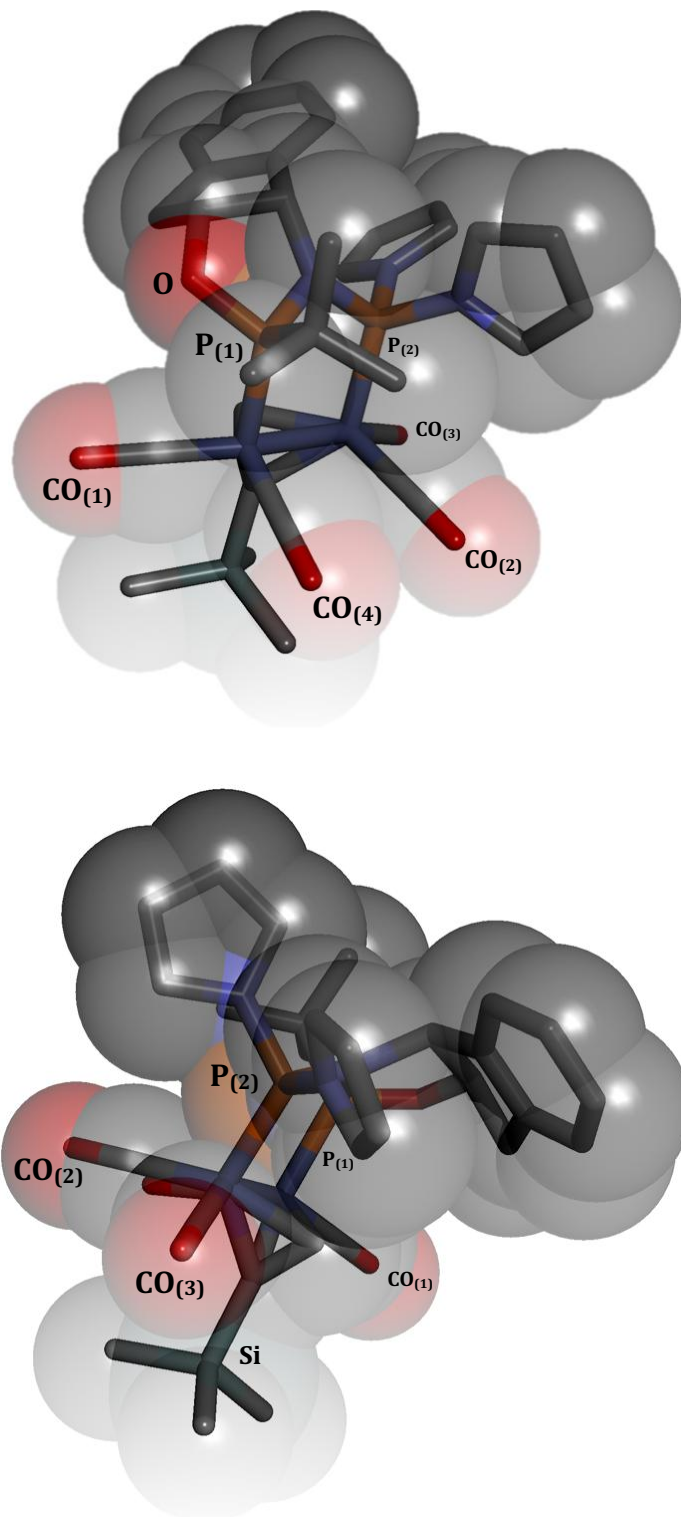
favor de l'espècie més estable termodinàmicament (**IIIa**), per finalment desplaçar un lligand CO per coordinar l'alquè regiosselectivament (**D**).

En un mecanisme d'aquest tipus hi ha dos punts claus de cara a obtenir bona selectivitat:

- Dels dos possibles complexes diastereòmers **IIIa/IIIb**, un d'ells s'ha d'obtenir de forma preferent.
- La coordinació de l'olefina al complex **III** cal que sigui regiosselectiva de forma que només reaccionï per un dels dos àtoms de cobalt.

Pel que fa la selectivitat en la coordinació de l'alquí, creiem que aquest és un procés d'equilibració termodinàmica on s'acaba obtenint el producte més estable. La regiosselectivitat en la coordinació de l'olefina és un tema més complex. No hem observat l'obtenció d'un sol enantiòmer de forma consistent i això ens fa pensar que l'olefina tant es coordina per una banda com per l'altre. Pel cas del lligand **275** i la reacció de PKR amb el trimetilsililacetilè on observem la màxima selectivitat, 76%*ee* del producte levorotatori, l'olefina es coordina i s'inserta al cobalt unit al fòsfor P₍₁₎ que té el grup *tert*-butil (figura 4.50). Aquest fòsfor tot i contenir el grup *tert*-butil està unit a un àtom d'oxigen i això deixa relativament lliure el carbonil en posició pseudo-axial CO₍₁₎ (figura 4.50). En aquest cas, doncs, sembla raonable pensar que la coordinació de l'olefina té lloc per aquesta posició. Finalment, creiem que la velocitat d'equilibració de les espècies **IIIa** i **IIIb** (k_{equil}) ha de ser superior que la velocitat amb la que coordina l'alquè al complex **II** (k_{coord}) per poder tenir un procés altament enantioselectiu. En cas contrari, l'espècie **III** estaria formada per una barreja escalèmica (**IIIa** i **IIIb**), i conduiria a l'adducte amb baixa puresa òptica. Els resultats obtinguts en la reacció de Pauson-Khand intermolecular catalítica enantioselectiva emprant complexos dicobalt amb lligands tipus ThaxPHOS són els millors mai descrits. La clau de l'èxit es basa en l'ús de difosfines que eviten la hemilabilització (problema principal dels lligands bidentats tipus P,S) i en l'estabilitat dels complexos de dicobalt tetracarbonílics a elevada temperatura, el qual permet treballar a temperatures elevades sense patir alteració en el sistema catalític. De la mateixa manera, l'equilibració tèrmica dels complexos tetracarbonílics diastereomèrics juga un paper clau en aquests resultats.

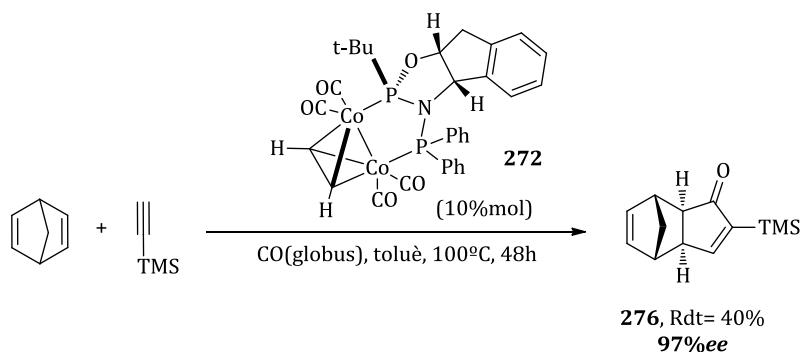
Figura 4.50. Aplicació escala CPK en l'estructura de raigs-X de **264**. Vista des del cobalt amb O-P-*t*-Bu (a dalt) i vista des del cobalt Ar-P-Ar (a baix) (els hidrogens s'han omès) (oxigen: **vermell**, carboni: gris, nitrogen: **lila**, fòsfor: **marró clar**).



4 Aplicacions

En l'actualitat, en la tesi doctoral de S. Orgué s'ha reprès l'ús dels lligands ThaxPHOS en la reacció de PKR catalítica. Cal destacar que en la reacció amb el trimetilsililacetilè emprant el complex **272** com a catalitzador s'ha aconseguit aïllar l'adducte resultant amb un 97% d'excés enantiomèric (figura 4.51).

Figura 4.51. Darrers avenços en la reacció de Pauson-Khand intermolecular catalítica enantioselectiva emprant lligands ThaxPHOS.



4.4 Conclusions

S'ha derivatitzat la *tert*-butilaminofosfina en compostos tipus fosfinoamida, bisfosfino-urea, fosfinoguanidina, fosfinocarbamat i s'intentaren obtenir fosfines terciàries a partir de la substitució de l'amina per un altre grup. Finalment també s'ha descrit una nova família de lligands basats en fosfinosulfonamides.

S'han descrit nous complexos de Rh-fosfinosulfonamida els quals s'han aplicat a la reacció de cicloadició [2+2+2] intramolecular de manera exitosa. Aquests complexos ens ha permès superar amb escreix els resultats descrits prèviament. Hem demostrat que l'ús d'un àcid permet arribar a enantioselectivitats de fins a 94%. La limitació dels nostres lligands rau en la impossibilitat de portar a terme cicloadicions d'endiins amb triple enllaç substituït. Per contra, la cicloadició d'endiins amb acetilens terminals funciona de manera remarcable i s'han obtingut els millors resultats mai descrits. En aquest aspecte, el nostre sistema ha permès ampliar el rang d'aplicabilitat en aquest tipus de reaccions.

S'ha dissenyat una nova família de lligands que hem anomenat ThaxPHOS. Aquests lligands estan subdividits en dos grups, segons la substitució en la fosfina: alquil-ThaxPHOS i aril-ThaxPHOS. Els primers, encara es troben pendents de més assajos per a ser finalment emprats per a hidrogenació asimètrica com a anàlegs del lligand MaxPHOS. Pel que fa als segons, s'han emprat en la reacció de Pauson-Khand intermolecular enantioselectiva. La desprotecció i complexació amb dicobalt dóna molt bon resultat i bones diastereoselectivitats gràcies a equilibracions tèrmiques. S'ha dissenyat una estratègia estequiomètrica per a l'obtenció de l'adducte de Pauson-Khand amb acetilè lliure sense emprar l'acetilè en forma de gas. L'aplicació d'aquests complexos en la reacció catalítica han donat els millors resultats mai descrits en aquest camp. S'ha plantejat un nou mecanisme catalític per justificar els resultats obtinguts.

