

CAPÍTOL I:

**INTRODUCCIÓ GENERAL I OBJECTIUS**



# Capítol I. Introducció i objectius

La química organometàl·lica dels elements de transició constitueix un camp extraordinàriament ric que ha estat clau tant en l'aprofundiment i comprensió d'aspectes teòrics de l'enllaç químic i els mecanismes de reacció com també a causa de les múltiples aplicacions en la síntesi de productes químics d'alt valor afegit o *fine chemicals*<sup>1,2</sup>.

En aquest darrer aspecte, sobresurt el paper de la catàlisi homogènia<sup>3</sup>, que cerca el disseny i la preparació de sistemes organometàl·lics solubles que catalitzin reaccions orgàniques de manera específica, dirigint la síntesi envers el producte desitjat, que habitualment sol ser només un dels molts que es poden obtenir. Aquesta especificitat ha estat i és un repte formidable en la síntesi dels catalitzadors, puix en molts casos el catalitzador ha d'ésser, al mateix temps, quimioselectiu, regioselectiu, diastereoselectiu i enantioselectiu per tal que conduïxi al producte d'interès. La condició d'enantioselectivitat és la base de la catàlisi homogènia asimètrica<sup>4,5</sup>, una de les branques que actualment s'estudien amb més intensitat a causa de l'aplicació directa en la síntesi de productes naturals i altres d'interès farmacològic, camps en els quals es fa necessària, moltes vegades, la preparació d'un sol dels estereoisòmers possibles.

En el futur proper, es pot augurar un desenvolupament més gran encara de la catàlisi homogènia, a mesura que es pren consciència dels problemes mediambientals que genera l'activitat de la indústria química i conseqüentment les normatives legals pel que fa a residus i seguretat s'endureixen. Des d'aquesta perspectiva, les reaccions catalitzades homogèniament són molt interessants a causa de l'excel·lent economia atòmica que amb què transcorren i la poca –o nul·la, depenent de la selectivitat– quantitat de residus que generen. És per això que la catàlisi homogènia es podrà incloure fàcilment dins el camp de la *Química Verda*, o sigui, la química mediambientalment benigna, a mesura que es vagin desenvolupant procediments més eficaços de separació dels productes orgànics de la reacció dels catalitzadors metàl·lics.

Els lligands orgànics que hom coordina el metall en modulen la reactivitat d'una manera molt important i en solen determinar la selectivitat envers el producte desitjat. Quan els lligands són quirals i enantiopurs, són els responsables de la inducció asimètrica al producte de la reacció i per tant de la multiplicació de la quiralitat.

És per això que el disseny i síntesi de nous lligands quirals ocupa una posició central en la catàlisi asimètrica, de manera que any rere any apareixen centenars de lligands nous que s'afegeixen als que ja s'han descrit. D'entre tots aquests lligands un dels grups més habituals són aquells en què l'àtom donador és el fòsfor (principalment fosfines) seguits, a certa distància, pel nitrogen. En els lligands nitrogenats, la quiralitat s'ha d'introduir forçosament a l'esquelet orgànic del lligand –mitjançant centres, eixos o plans estereogènics– ja que és ben sabut que l'àtom de nitrogen és configuracionalment menys estable. En les fosfines i derivats, en canvi, l'àtom de fòsfor no inverteix apreciablement –a temperatura ambient– i per tant aquest àtom

constitueix un centre estereogènic si està substituït asimètricament. Malgrat que les fosfines *P*-estereogèniques foren utilitzades amb èxit en els primers anys de la catàlisi asimètrica, s'han mantingut en segon pla, a causa, principalment, de la dificultat que suposa la seva preparació de forma òpticament pura. Aquest paper secundari és encara més acusat en el cas de fosfines monodentades.

En els darrers anys, però, hi ha hagut una revifalla en l'estudi de l'aplicació catalítica dels lligands *P*-estereogènics i també dels lligands fosforats monodentats en general. La present TESI es pot considerar emmarcada en aquest creixent interès en aquest tipus de lligands.

El grup de Catàlisi Homogènia de la Universitat de Barcelona ha estat treballant continuadament en els darrers anys en la preparació de compostos organometàl·lics actius en diverses reaccions catalítiques en la seva vessant asimètrica. S'han estudiat reaccions de reducció (hidrogenació, transferència d'hidrogen)<sup>6</sup>, d'oxidació (epoxidació)<sup>7</sup> i de formació d'enllaços C-C (hidrovinilació<sup>8</sup>, alquilació al·fílica<sup>9</sup>) catalitzades per complexos de Pd, Ni, Ru i Mo entre d'altres. Es compta amb experiència en la preparació de lligands quirals nitrogenats (oxazolines, bisamides), fosforats (fosfines) i heterodonadors (fosfinooxazolines) entre d'altres.

Algunes de les fosfines monodentades sintetitzades anteriorment pel grup són *P*-estereogèniques<sup>8,10,11</sup> i resultaren ser lligands molt selectius en la reacció d'hidrovinilació catalitzada per complexos de Pd(II). El principal obstacle per tal d'ampliar aquests estudis a un nombre més gran de fosfines era la preparació dels lligands de forma òpticament pura, que requeria la resolució del racèmic, un procés laboriós que fornava quantitats petites del lligand desitjat. Així doncs, es pensà en usar els mètodes de síntesi asimètrica desenvolupats en els darrers quinze anys per la preparació de fosfines *P*-estereogèniques de forma més senzilla i utilitzar els lligands obtinguts en algunes de les reaccions catalítiques estudiades prèviament pel grup, per tal d'explorar la transferència de la quiralitat provinent de l'estereogeneïtat de l'àtom de fòsfor en els processos de la catàlisi asimètrica. Aquest de fet és l'objectiu general de la TESI, que es concreta en els punts següents:

- L'estudi del procediment desenvolupat per Jugé<sup>12</sup> per a la síntesi de fosfines quirals *P*-estereogèniques de forma enantiomèricament pura emprant l'efedrina com a auxiliar quiral. Estudi de cadascuna de les etapes d'aquest mètode des del punt de vista de tolerància als diferents substituents, rendiments i enantioselectivitat. Ús d'altres aminoalcohols diferents de l'efedrina.
- Ús d'aquest procediment sintètic per tal de preparar famílies de fosfines monodentades i *P*-estereogèniques amb propietats electròniques similars però amb impediment estèric creixent. Preparació d'altres fosfines a partir de la desprotonació de les metilfosfines obtingudes.

- Adaptació del procediment sintètic per tal d'obtenir difosfines *P*-estereogèniques amb diferents ponts entre els àtoms de fòsfor.
- Preparació de compostos al·lílics neutres de Pd(II) amb les fosfines monodentades obtingudes, del tipus [Pd(al·lil)CIP\*] (P\* = fosfina *P*-estereogènica monodentada, al·lil = diferents fragments al·lílics). Estudi estructural d'aquests compostos, en solució i en estat sòlid, determinació del nombre d'isòmers existents i de llurs mecanismes d'intercanvi.
- Utilització dels complexos neutres de Pd(II) com a precatalitzadors en la reacció d'hidrovinilació de l'estirè i derivats. Estudi de l'activitat, selectivitat i enantioselectivitat dels diferents sistemes. Interpretació dels resultats obtinguts en funció del lligand fosforat present en el complex. Identificació de tendències que permetin el disseny de lligands més efectius. Estudi del mecanisme de la reacció mitjançant la hidrovinilació de l'estirè perdeuterat.
- Preparació de compostos al·lílics catiònics de Pd(II) del tipus [Pd(al·lil)(P\*)<sub>2</sub>] ((P\*)<sub>2</sub> = dues fosfines *P*-estereogèniques monodentades o bé una difosfina *P*-estereogènica). Estudi de l'estructura i processos fluxionals d'aquests complexos en estat sòlid i en solució.
- Utilització dels complexos catiònics i també dels neutres en la reacció de substitució al·lílica catalítica. Estudi de l'activitat, regioselectivitat i enantioselectivitat dels diferents sistemes. Relació entre l'estructura del lligand i diferències entre els sistemes amb dues fosfines monodentades i aquells amb difosfines –amb diferent pont entre els àtoms de fòsfor– anàlogues.
- Preparació de compostos neutres de Ru(II) del tipus [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimè)P\*] (P\* = fosfina *P*-estereogènica monodentada). Estudi estructural en solució i en estat sòlid.
- Aplicació dels complexos de Ru(II) a la reacció de ciclopropanació asimètrica de l'estirè i derivats amb diazoacetat d'etil. Estudi de l'activitat, regioselectivitat i enantioselectivitat dels diferents complexos i substrats. Comparació amb altres sistemes similars.
- Aplicació dels complexos de Ru(II) a la reacció de transferència d'hidrogen asimètrica de l'acetofenona. Estudi de l'activitat i enantioselectivitat dels diferents complexos.

- (1) Crabtree, R. H. *The organometallic chemistry of the transition metals*; 3 ed.; Wiley & Sons: New York, 2001.
- (2) Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics: a concise introduction*; VCH: Weinheim, 1992.
- (3) Cornils, B.; Herrmann, W. A., Eds. *Applied homogeneous catalysis with organometallic compounds: a comprehensive handbook in three volumes*; 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, 2002.
- (4) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley and Sons, Inc.: New York, 1994.
- (5) Pfaltz, A.; Lautens, M.; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. II Chap. 24.
- (6) Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Bonnet, M. C.; Breuzard, J. A. J.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 659, 186-195.
- (7) Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Noguera, G.; Teruel, H.; Moliner, V.; Cerrada, E.; Hursthouse, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1071-1076.
- (8) Albert, J.; Bosque, R.; Magali Cadena, J.; Delgado, S.; Granell, J. R.; Muller, G.; Ordinas, J. I.; Font Bardia, M.; Solans, X. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2279-2287.
- (9) Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Maestro, M. A.; Saavedra, J. M.; Font Bardia, M.; Solans, X. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 1432-1439.
- (10) Albert, J.; Bosque, R.; Magali Cadena, J.; Granell, J. R.; Muller, G.; Ordinas, J. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3335-3343.
- (11) Albert, J.; Cadena, J. M.; Granell, J. R.; Muller, G.; Ordinas, J. I.; Panyella, D.; Puerta, C.; Sañudo, C.; Valerga, P. *Organometallics* **1999**, 18, 3511-3518.
- (12) Jugé, S.; Stephan, M.; Laffitte, J. A.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6357-6360.