



# 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](http://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](http://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](http://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



# **Síntesi de fòsfor estereogènica**





... Lo que merece ser hecho,  
merece que se haga bien ...

*Philip Chesterfield (1694-1793)*





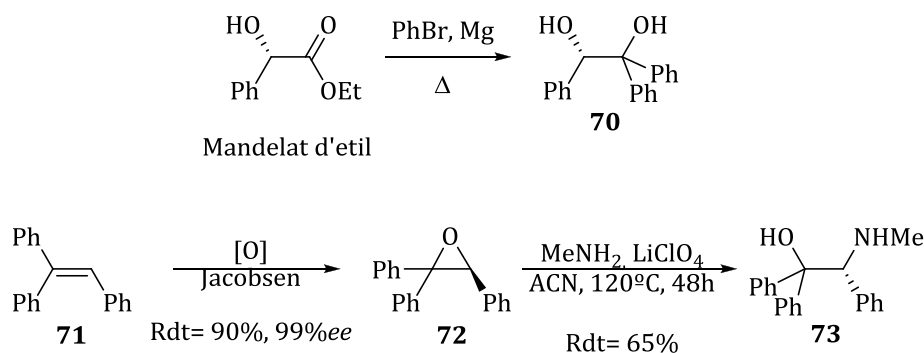
## 3.1 Formació d'oxazafosfolidines

### 3.1.1. Derivats del (*S*)-1,1,2-trifeniletan-1,2-diol i del (*R*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol

Anys enrere, en el nostre grup de recerca, N. García-Delgado va desenvolupar una ruta enantioselectiva d'accés a escala multigram de diols tipus (*S*)-1,1,2-trifeniletan-1,2-diol **70** i  $\beta$ -aminoalcohols tipus (*R*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol.<sup>1</sup> Aquestes dues famílies de compostos representen intermedis claus en la síntesi d'auxiliars quirals tipus oxazolidinona,<sup>2</sup> lligands BOX<sup>3</sup> i lligands tipus salen.<sup>4</sup>

La síntesi dels compostos tipus **70** i (*R*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol es van dur a terme mitjançant l'estratègia desenvolupada en el nostre grup i la qual es detalla en la figura 3.1.

Figura 3.1. Síntesi de **70** i del compost (*R*)-*N*-metil-2-amino-1,1,2-trifeniletanol **73**.



L'obtenció de **70** es va dur a terme mitjançant una doble substitució de l'ester etílic derivat de l'àcid mandèlic en un procés tipus Barbier. Pel que fa l'obtenció dels derivats del (*R*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol, aquesta estratègia es basà en

<sup>1</sup> Solà, L.; Reddy, K.S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7078. Per una alternativa més recent, veure: García-Delgado, N.; Reddy, K.S.; Solà, L.; Riera, A.; Pericàs, M.A.; Verdaguer, X. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7426.

<sup>2</sup> Per a una revisió de les aplicacions dels aminoalcohols en catàlisi veure: Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, L. M.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.

<sup>3</sup> Alguns exemples d'estructures veure: a) Davies, S. G.; Sanganee, H. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 671. b) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnston, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480. c) Legros, J.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4225.

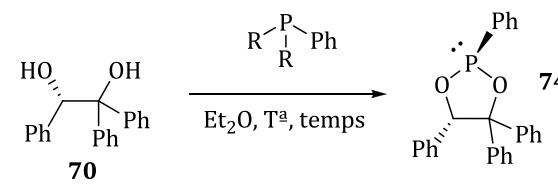
<sup>4</sup> a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1994. b) Chen, Y. K.; Costa, A. M.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5378.

### 3 Síntesi de fòsfor estereogènic

l'epoxidació enantioselectiva del corresponent alquè **71**. L'epòxid resultant **72** és obert amb diferents amines a elevades temperatures per obtenir, finalment, el producte **73** amb inversió de la configuració.

Aquestes dues famílies de compostos 1,2-funcionalitzats ens podien ser útils per a la preparació d'heterocicles de 5 baules que continguessin fòsfor estereogènic. A més a més, ambdues famílies tenen un enllaç C-N o C-O benzílic, punt clau en la estratègia desenvolupada en la tesi de M. Revés per a la síntesi de les nostres aminofosfines quirals (veure capítol 1). Basant-nos en els antecedents en síntesi de fòsfor estereogènic mitjançant heterocicles de 5 baules descrits en el capítol 2, vàrem buscar les condicions òptimes de condensació amb **70** i amb els nostres  $\beta$ -aminoalcohols tipus (*R*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol sintetitzats. La condensació de **70** es va provar amb la diclorofenilfosfina. Tanmateix, els assajos duts a terme sobre aquest substrat no ens van conduir al producte desitjat, tal com queda reflectit en la taula 3.1.

**Taula 3.1.** Condicions de condensació del diol per obtenir fenil-dioxafosfolidines.



Entrada	R	T <sup>a</sup> (°C)	Temps (h)	Rdt. (%)
1	Cl	reflux	6	0 <sup>a</sup>
2 <sup>b</sup>	NEt <sub>2</sub>	reflux	72	0 <sup>a</sup>
3	Cl	-78	16	0 <sup>a</sup>

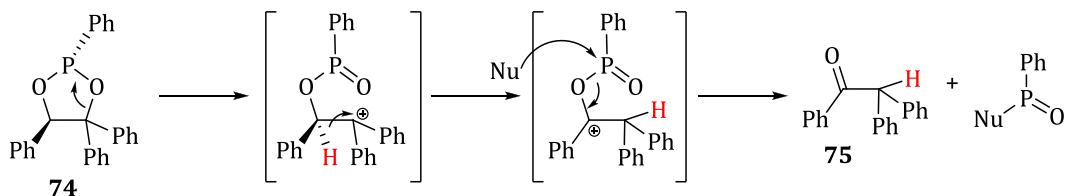
a) El producte obtingut fou el de reordenació pinacolínica. b) El dissolvent fou toluè.

En totes les proves s'aïllà el producte corresponent a una reordenació tipus pinacolínica (figura 3.2). Pensem que aquest procés indesitjat ocorre instantàniament, formant el producte de reordenació **75**. Aquest subproducte ja va ser descrit anteriorment al nostre grup per N. García-Delgado<sup>5</sup>. En vista d'aquests

<sup>5</sup> García-Delgado, N.; Fontes, M.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; Verdaguier, X. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, *15*, 2085-2090.

resultats negatius, vàrem decidir deixar de banda les dioxafosfolidines i centrar la nostra atenció en les oxazafosfolidines, per ser, segons la literatura, més estables.

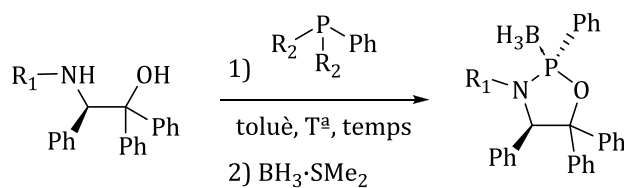
**Figura 3.2.** Reordenació tipus pinacolínic aplicat al nostre cas.



Seguidament, es provaren les condensacions amb els  $\beta$ -aminoalcohols tipus (*R*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol que es sintetitzaren prèviament seguint l'estratègia de la figura 3.1. Les fosfines provades varen ser la diclorofenilfosfina i la *bis*(dietilamino)fenilfosfina, essent aquesta última menys reactiva que la primera (taula 3.2). Quan la condensació es realitzà sense l'etapa final de protecció de la fosfina amb borà, s'obtingueren les corresponents fosfines oxidades (entrades 1 a 5), mostrant així una tendència molt alta a l'oxidació. Una vegada emprat el borà com a grup protector (entrades 6 i 7), s'obtingué de manera satisfactòria la feniloxazafosfolidina *N*-metilada amb rendiment moderat i una bona diastereoselectivitat (r.d. 13 : 1) (entrada 7). El producte **80** fou recristal·litzat amb diclorometà/hexà, obtenint així el producte diastereomèricament pur. Amb l'objectiu d'esbrinar la configuració del fòsfor, es va dur a terme una difracció de raigs-X del compost **80** (figura 3.3). La configuració del fòsfor resultant del procés de condensació va ser *S*. Es va corroborar la disposició del fenil enllaçat al fòsfor, que va adoptar una relació *trans* amb el fenil immediat al nitrogen de l'auxiliar quiral. Aquest resultat està d'acord amb els diferents exemples de condensacions d'oxazafosfolidines descrites a la literatura (veure capítol 2, apartat 2.2.1.2).

### 3 Síntesi de fòsfor estereogènica

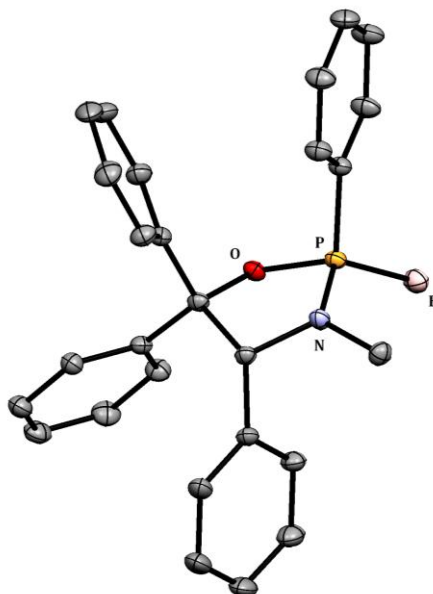
**Taula 3.2.** Síntesi de la fenil-oxazafosfolidina derivada del (*R*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol.



Entrada	Material Partida	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	T <sup>a</sup> (°C)	Temps (h)	Rdt. (%) <sup>a</sup>	r.d. <sup>e</sup>	Producte Final
1 <sup>b</sup>	76	H	Cl	reflux	6	0 [39]	-	78
2 <sup>b</sup>	76	H	NEt <sub>2</sub>	reflux	5	0 [3]	-	78
3 <sup>b</sup>	76	H	NEt <sub>2</sub>	reflux	72	0 [65]	-	78
4 <sup>b</sup>	77	Al·lil	Cl	60 <sup>c</sup>	1	0 [51]	-	79
5 <sup>b</sup>	77	Al·lil	NEt <sub>2</sub>	reflux	48	0 [10]	-	79
6	73	Me	NEt <sub>2</sub>	105	5	29	n.d.	80
7 <sup>d</sup>	73	Me	Cl	t.a. <sup>c</sup>	3	46	13:1	80

a) El valor entre claudàtors representa el rendiment aïllat del corresponent òxid. b) No es va dur a terme la segona etapa de protecció amb borà. c) El dissolvent fou THF. d) 2 equivalents de NEt<sub>3</sub> foren afegits. e) La relació diastereomèrica ha sigut determinada per <sup>31</sup>P-RMN, essent el compost dibuixat (R<sub>1</sub>= Me) **80** el majoritari.

**Figura 3.3.** Raigs-X de **80**.



No satisfets del tot amb els resultats obtinguts en la condensació de la fosfina amb aquests esquelets quirals (**70** i (*R*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol) ens va semblar més adequat, per al nostre primer objectiu, la idea de trobar un β-aminoalcohol

amb posició benzílica que fos comercial, evitant, així, allargar molt la síntesi global de lligands amb fòsfor estereogènic.

### **3.1.2. Derivats del (*cis*)-1-amino-2-indanol**

La idea d'usar un esquelet quiral assequible a escala industrial, aporta un interès extra en aquesta síntesi. Tal com hem vist en el capítol d'introducció i el d'antecedents, la síntesi de fòsfor estereogènic segueix essent un punt clau en la propagació de l'ús de lligands amb fòsfor quiral en catàlisi. En l'actualitat, poques síntesis de fòsfor quiral són realment viables a gran escala. Per altra banda, per exemple, trobem més de 3000 exemples de fosfines quirals comercials per a reaccions d'hidrogenació asimètrica, la major part de les quals tenen les fonts de quiralitat en el seu esquelet carbonat.

En vista dels resultats obtinguts en les condensacions de l'apartat anterior, vàrem voler centrar la nostra atenció en l'ús com a auxiliar quiral d'un nou  $\beta$ -aminoalcohol. Ens vàrem fixar en el (1*S*,2*R*)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol<sup>6</sup> ja que complia les diferents premisses que ens interessaven:

1. Els dos enantiòmers són comercialment assequible i al mateix preu<sup>7</sup>
2. És un 1,2-aminoalcohol quiral
3. Conté una amina en posició benzílica

A més a més, aquesta condensació presentava una dificultat afegida, ja que l'amina d'aquest auxiliar és primària, pel que una vegada condensat en resultaria una oxazafosfolidina amb una amina secundària. Tal com hem vist en l'apartat d'antecedents (capítol 2, apartat 2.2) gairebé tota la química de condensació d'oxazafosfolidines ha estat duta a terme mitjançant auxiliars quirals amb amines secundàries, això fa que el condensat resultant tingui l'amina trisubstituïda.

---

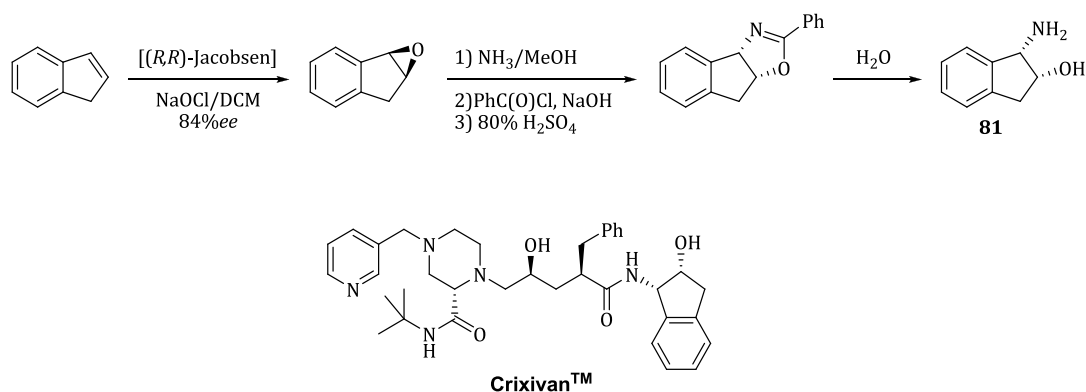
<sup>6</sup> CAS 126456-43-7

<sup>7</sup> Preu aproximat de \$800/kg.

### 3 Síntesi de fòsfor estereogènica

El (*cis*)-1-amino-2-indanol fou sintetitzat per primera vegada l'any 1989 per Merck com a fragment en la síntesi de l'inhibidor de la proteasa del virus de la immunodeficiència humana (HIV)-1 anomenat Crixivan<sup>TM</sup>.<sup>8</sup> La seva síntesi inicial a escala multigram té un rendiment global de 40% en 4 passos sintètics.<sup>9</sup> L'estratègia seguida consisteix, en l'epoxidació asimètrica de l'indè mediada amb el catalitzador de Jacobsen, obertura de l'epòxid resultant amb amoníac, transferència quiral mediada per clorur de benzoil i alliberament del (*cis*)-1-amino-2-indanol mitjançant tractament amb aigua (figura 3.4).

**Figura 3.4.** Síntesi del (*cis*)-1-amino-2-indanol i estructura del Crixivan<sup>TM</sup>.



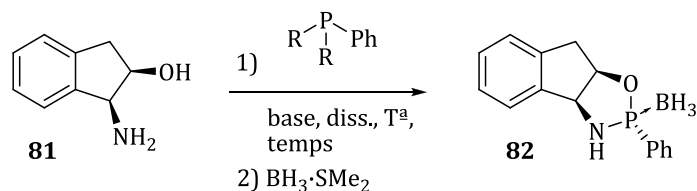
La condensació del (*cis*)-1-amino-2-indanol es duagué a terme provant diferents condicions de reacció, additius i fonts de fenilfosfina (taula 3.3). Inicialment es provaren condicions de condensació a baixa temperatura amb diclorofenilfosfina sense èxit (entrades 1 i 2). Al emprar la *bis*(dietilamino)fenilfosfina, s'obtingué 76% de rendiment i una diastereoselectivitat 10 : 1 (taula 3.3, entrada 3). Per tal d'arribar a aquest resultat, la clau fou desplaçar la dietilamina produïda durant la reacció mitjançant co-distil·lació d'aquesta amb el THF del medi de reacció. D'aquesta manera s'arribà al producte **82**. Aquest producte és altament cristal·lí i es pot recrystal·litzar en una barreja de diclorometà/hexà obtenint-lo d'aquesta manera com a un sol diastereòmer. L'ús de 1,4-dioxà com a dissolvent lleugerament més polar que el THF, no aportà millora ni en rendiment ni en diastereoselectivitat (entrada 4). No obstant, l'ús d'aquest dissolvent ens permeté

<sup>8</sup> Hilier, M.C.; Reider, P.J. *Drug Discovery Today* **2002**, *7*, 303.

<sup>9</sup> Gallou, I.; Senanayake, C.H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2843.

treballar amb la dietilamina en el medi, obtenint bons resultats sense la necessitat de desplaçar-lo del medi. La síntesi de l'enantiòmer de **82** s'ha dut a terme mitjançant la mateixa ruta sintètica amb idèntic rendiment i diastereoselectivitat.

**Taula 3.3.** Condensació del (1*S*,2*R*)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol amb fenilfosfina.



Entrada	R	diss.	Base	T <sup>a</sup> (°C)	Temps (h)	Rdt. (%)	r.d. <sup>a</sup>
1	Cl	Et <sub>2</sub> O	NEt <sub>3</sub>	0	2	0	-
2	Cl	THF	NEt <sub>3</sub>	t.a.	27	0	-
3	NEt <sub>2</sub>	THF	-	reflux	5	76	10:1
4	NEt <sub>2</sub>	1,4-dioxà	-	95	24	62	8:1

a) La relació diastereomèrica ha sigut determinada per <sup>31</sup>P-RMN, essent el compost dibuixat el majoritari.

La gran majoria de les condensacions descrites a la literatura (capítol 2, apartat 2.2), estan descrites amb arilfosfines, essent el grup fenil el que més s'ha utilitzat. Trobem molt pocs casos amb fosfines alquíliques voluminoses (*tert*-butil, 1-adamantil...). En vista dels bons resultats obtinguts en catàlisi per les fosfines amb grups alquílics voluminosos, com el *tert*-butil (Bis-P\*,<sup>10</sup> QuinoxP\*,<sup>11</sup> TCFP,<sup>12</sup> MiniPHOS<sup>13</sup>...), decidirem provar la formació de la *tert*-butiloxazafosfolidina derivada de l'auxiliar quiral (*cis*)-1-amino-2-indanol.

Basant-nos en l'experiència adquirida en la formació de la fenil-oxazafosfolidina, varem decidir assajar diferents tipus de precursors (taula 3.4). Tant la *tert*-butildiclorofosfina com la *tert*-butil *bis*(dietilamino)fosfina donen el producte **83** amb bones diastereoselectivitats però amb baixos rendiments (entrades 1 i 2). L'ús de la *tert*-butildietilaminoclorofosfina racèmica, com a fosfina mixta de reactivitat

<sup>10</sup> Imamoto, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.; Matsukawa, S.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635.

<sup>11</sup> a) Imamoto, T.; Sugito, K.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934. b) Imamoto, T.; Kumada, A.; Yoshida, K. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 500. c) Oohara, N.; Katagiri, K.; Imamoto, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2171.

<sup>12</sup> Hoge, G.; Wu, H.; Kissel, W.S.; Pflum, D.A.; Greene, D.J.; Bao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2560.

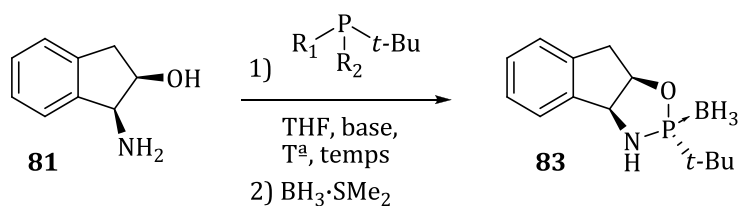
<sup>13</sup> Yamanoi, Y.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988.



### 3 Síntesi de fòsfor estereogènic

intermèdia entre les dues anteriors, ens va permetre arribar al producte desitjat en un 76% de rendiment aïllat amb una diastereoselectivitat de 18 : 1 (entrada 4). El producte de condensació **83** és molt cristal·lí i pot ser recristal·litzat amb etanol en calent obtenint, d'aquesta manera, el producte com un sol diastereòmer. Aquesta puresa va ser corroborada per anàlisi cromatogràfic per HPLC.

**Taula 3.4.** Condensació del (1*S*,2*R*)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol amb *tert*-butilfosfina.

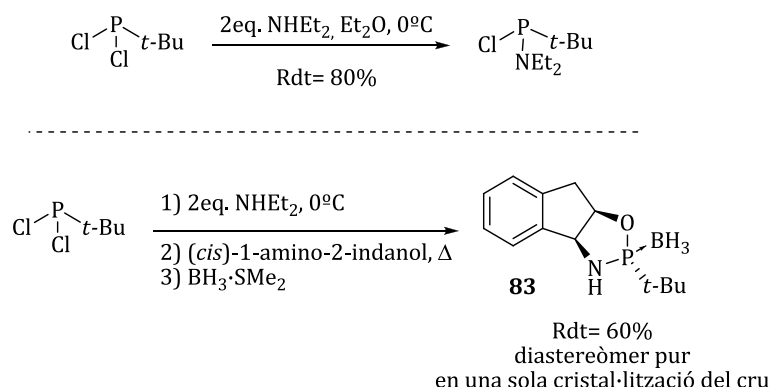


Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base	T <sup>a</sup> (°C)	Temps (h)	Rdt. (%)	r.d. <sup>b</sup>
1	Cl	Cl	NEt <sub>3</sub>	t.a.	5	22	10:1
2	NEt <sub>2</sub>	NEt <sub>2</sub>	-	60	4	18	11:1
3	NEt <sub>2</sub> <sup>a</sup>	Cl	-	50	1,5	30	10:1
4	NEt <sub>2</sub> <sup>a</sup>	Cl	-	reflux	8	78	18:1

a) La *tert*-butildietilaminoclorofosfina va ser emprada en forma racèmica. b) La relació diastereomèrica ha sigut determinada per <sup>31</sup>P-RMN, essent el compost dibuixat el majoritari.

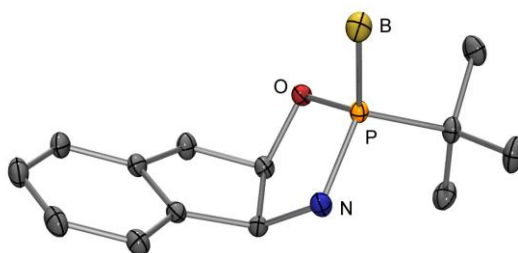
L'ús de la *tert*-butildietilaminoclorofosfina racèmica destil·lada no és viable quan es vol portar a gran escala aquest procediment degut al tediós procés de destil·lació d'aquesta (figura 3.5, a dalt). Per tal d'evitar això, portarem a terme la condensació generant en una primera etapa la *tert*-butildietilaminoclorofosfina racèmica *in situ*. Tot seguit, en el mateix cru de la fosfina, s'hi afegí el (*cis*)-1-amino-2-indanol. Quan el procés acabà, es tractà amb BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (figura 3.5, a baix). Una única cristal·lització del cru de reacció amb etanol en calent forní un rendiment del 60% sense necessitat de cromatografies en columna. D'aquesta manera s'aconseguí incrementar l'efectivitat del procés obtenint el producte condensat **83** en una escala de fins a 50 grams de manera satisfactòria.

**Figura 3.5.** Formació de la *tert*-butildietilaminoclorofosfina racèmica (a dalt) i condensació de **83** amb formació de la *tert*-butilfosfina *in situ* (a baix).



L'estructura del compost **83** va ser corroborada per difracció de raigs-X (figura 3.6). Un altre vegada es confirmà que el substituent *tert*-butil de la fosfina es disposa en *sin* a l'hidrogen benzílic, resolent així els possibles problemes estèrics amb l'anell d'indà. L'estructura de raigs-X ens permeté determinar amb tota seguretat la configuració del fòsfor, essent aquesta *R* quan el material de partida **81** té configuració (1*S*,2*R*). La síntesi de l'enantiòmer de **83** també fou dut a terme mitjançant la mateixa ruta sintètica amb idèntic rendiment i diastereoselectivitat.

**Figura 3.6.** Raigs-X de **83**.

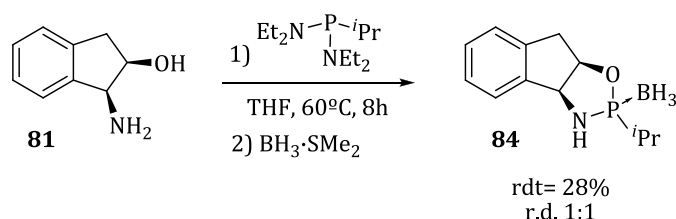


En vista dels bons resultats obtinguts amb la fenil i la *tert*-butilfosfina, ens vàrem plantejar condensar altres fosfines. El grup *iso*-propil presenta una estructura semblant al grup *tert*-butil però l'absència d'un metil fa que el substituent presenti, globalment, menys volum. Aquest fet és interessant en el disseny de lligands ja que permet modular estèricament la zona perifèrica a la fosfina. Per a condensar la *iso*-propilfosfina, es van aplicar les condicions optimitzades desenvolupades en els

### 3 Síntesi de fòsfor estereogènic

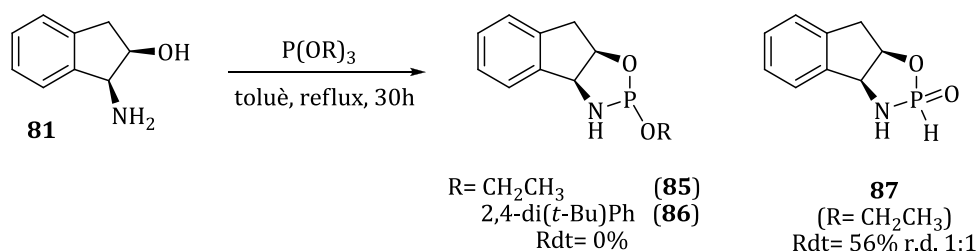
casos anteriors i el resultat fou poc encoratjador (figura 3.7). El rendiment en la obtenció de **84** no superà el 28% en el millor dels casos amb una diastereoselectivitat de 1 : 1. La possibilitat de l'*iso*-propil d'orientar-se en direcció contrària a l'anell d'indà fa que no hi hagi selectivitat. En aquest punt vàrem decidir no invertir més temps a intentar decantar la selectivitat d'aquest procés.

**Figura 3.7.** Condensació del (1*S*,2*R*)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol amb *iso*-propilfosfina.



També ens vam interessar en les condensacions amb fosfites com a font de fòsfor. Les 2-alcoxi-oxazafosfolidines resultants serien excel·lents precursors per la introducció d'un ampli rang de substituents en el fòsfor mitjançant substitució nucleòfila. A la literatura, tanmateix, no trobem exemples de condensacions amb aquests fosfites. Aquesta manca d'exemples no ens deturà de provar aquesta nova possibilitat sintètica. Es van assajar dos fosfites: el fosfit de trietil i el 2,4-(di(*tert*-butil)fenil)fosfit (figura 3.8).

**Figura 3.8.** Condensació del (1*S*,2*R*)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol amb fosfites.



Malauradament, en ambdós casos, no s'obtingueren els productes desitjats **85** i **86**. En el cas del trietilfosfit, el subproducte obtingut fou el de condensació de la fosfina però com a òxid secundari **87** amb rendiment moderat del 56% i sense diastereoselectivitat (r.d. 1 : 1). Creiem que aquest producte **87** és el resultat de la condensació de la fosfina per donar el producte desitjat **85**, i posterior hidròlisi *in*

*situ*. Una possible solució seria provar de protegir el fosfit amb borà abans de ser addicionat per tal d'evitar processos d'hidròlisis. La manca de temps ens va dur a abandonar aquesta línia d'investigació.

### **3.1.3. Racionalització de l'estereoselectivitat en el procés de condensació**

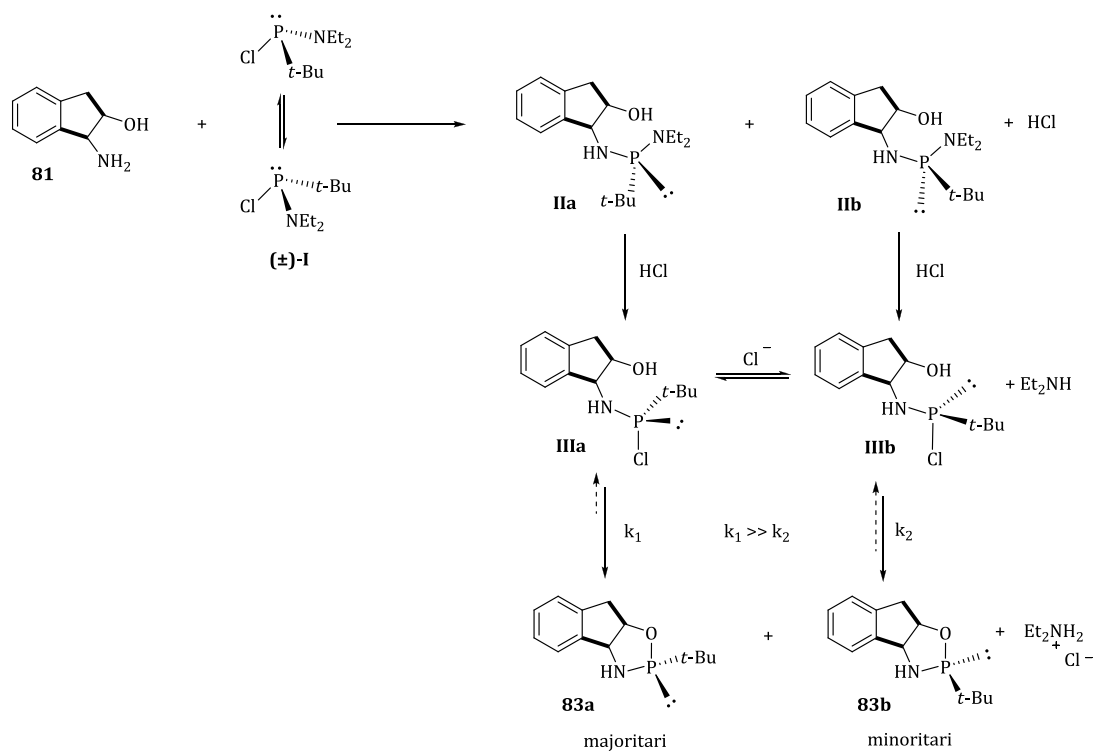
Un dels precedents més propers a la literatura per a la condensació de clorofosfines voluminoses és el descrit per Richter i col·laboradors on condensen el prolinol amb la *tert*-butildiclorofosfina amb bona selectivitat. Tanmateix, aquests autors no proposen cap mecanisme ni expliquen el perquè de la selectivitat observada.

En el nostre cas, per a la condensació de la *tert*-butilfosfina partim de la *tert*-butil(dietilamino)clorofosfina racèmica **I**. Creiem que els bons rendiments observats es deuen a la reactivitat intermèdia d'aquesta espècie respecte a la *tert*-BuPCl<sub>2</sub> i la *tert*-BuP(NEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. Partint d'un producte racèmic, les bones relacions diastereomèriques obtingudes només es poden explicar mitjançant un procés de resolució cinètica dinàmica. Un possible mecanisme per a la ciclació de **I** amb **81** és el dibuixat a la figura 3.9. La major nucleofilia del nitrogen faria que la reacció comencés per aquest punt desplaçant el clor de l'aminoclorofosfina **I**. Això conduiria al parell de diastereòmers **IIa/IIb** amb el conseqüent despreniment de HCl. Aquest àcid clorhídric pot llavors desplaçar la dietilamina de l'àtom de fòsfor per donar lloc als precursors de ciclació **IIIa/IIIb**. És probablement en la darrera transformació per donar les oxazafosfolidines **83a/83b** on la diferència energètica entre aquestes dues afavoreix la formació de **83a**. El producte **83a** és el termodinàmicament més estable, però és factible pensar que també sigui l'afavorit cinèticament. L'equilibració necessària per obtenir majoritàriament **83a** és probable que tingui lloc en l'estadi dels precursors de ciclació **IIIa/IIIb** a través d'un intermedi de fòsfor pentavalent. És ben sabut que les clorofosfines

### 3 Síntesi de fòsfor estereogènic

isomeritzen/racemitzen amb facilitat en presència de ions clorur.<sup>14</sup> És possible que la formació de **83a/83b** sigui també reversible, creiem tanmateix que l'obertura de l'oxazafosfolidina **83** per donar de nou **III** és un procés minoritari en el si de la reacció.

Figura 3.9. Mecanisme proposat per a l'obtenció de **83**.



<sup>14</sup> Humbel, S.; Bertrand, C.; Darcel, C.; Bauduin, C.; Jugé, S. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 420.

## 3.2. Obertura d'anell de les oxazafosfolidines derivades del (*cis*)-1-amino-2-indanol

El mètode de Jugé-Stephan és un dels procediments més efectius per a la síntesi de fosfines P-estereogèniques. No obstant, aquest mètode mostra una sèrie de limitacions. La condensació d'oxazafosfolidines ha sigut molt poc explorada amb fosfines que continguin substituents voluminosos (diferents d'aril). De la mateixa manera, tampoc trobem gaire exemples d'ús d'auxiliars quirals amb l'amina primària. Tradicionalment, el mètode de Jugé-Stephan ha representat la porta d'accés per a la síntesi d'(aril)arilfosfines o d'(alquil)arilfosfines però no trobem gairebé exemples d'(alquil)alquilfosfines, les quals donarien accés a lligands del tipus BisP\* o MiniPHOS. Precisament, la síntesi d'aquests lligands està descrita mitjançant el mètode de desprotonació enantioselectiu. Aquest fet ens mostra la complementarietat del mètode de Jugé-Stephan amb el de la desprotonació enantioselectiva. La possibilitat de sintetitzar sintons (*tert*-butil)alquilfosfina mitjançant les oxazafosfolidines representaria una nova extensió del mètode de Jugé-Stephan, permetent així complementar una de les seves principals limitacions. En aquest sentit, la nostra intenció fou la d'aixamplar el rang d'aplicabilitat de les oxazafosfolidines. L'amina secundària que contenen els nostres compostos condensats podria representar una limitació, però tal com veurem, és la clau que ha permès descobrir una reactivitat no explorada fins ara.

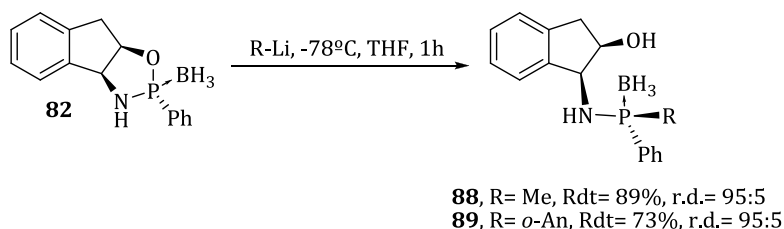
### **3.2.1 Obertura d'anell de la 2-fenil-oxazafosfolidina**

Inicialment, es provaren les condicions de reacció d'obertura descrites per Jugé (MeLi en THF a -78°C). En el nostre cas, es necessitaria un mínim de dos equivalents d'organolític, ja que el primer equivalent serviria per desprotonar l'amina secundària i el segon per obrir el cicle. Es va dur a terme el mateix procediment amb l'organolític de l'*orto*-anisil. En ambdós casos s'obtingueren els

### 3 Síntesi de fòsfor estereogènica

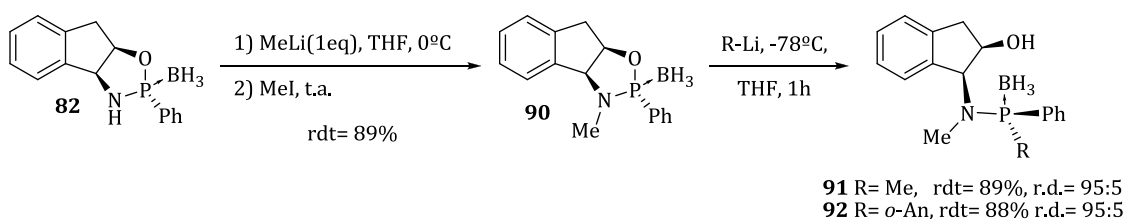
productes d'obertura desitjats **88** i **89** amb rendiments de fins a 89% i diastereoselectivitat total determinada per RMN de protó (figura 3.10).

**Figura 3.10.** Obertura d'anell de la fenil-oxazafosfolidina amb R-Li (R= Me, *o*-An).



A continuació, decidírem metilar l'amina secundària i provar l'obertura nucleòfila amb aquest derivat *N*-Me per confirmar que l'anell també es podia obrir quan teníem un anàleg de les oxazafosfolidines derivades de l'efedrina descrites a la literatura. El compost *N*-metilat **90** s'obtingué mitjançant la reacció de metilació d'amina amb condicions clàssiques lleugerament modificades (1 eq. MeLi, MeI amb THF a 0°C) amb 81% de rendiment (figura 3.11). L'obertura es va provar amb les condicions anteriors i amb els mateixos reactius organolítics. S'obtingueren els productes desitjats **91** i **92** amb rendiments de fins a 89% i diastereoselectivitats també totals determinades per RMN de protó.

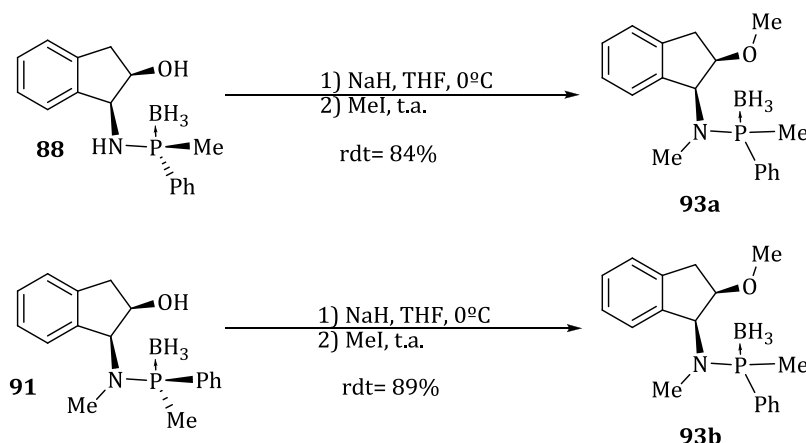
**Figura 3.11.** Obertura d'anell de la *N*-metil-fenil-oxazafosfolidina amb R-Li (R= Me, *o*-An).



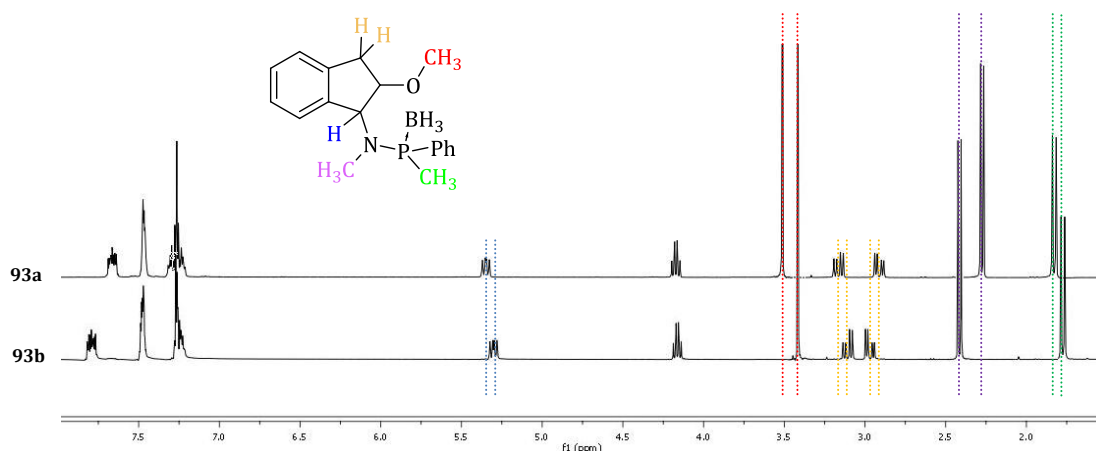
La reacció d'obertura nucleòfila és totalment diastereoselectiva tant en els casos de l'amina lliure com en el de l'amina *N*-metilada, però, a priori, no sabem si tenim el mateix curs estereoquímic. Degut a que ambdós productes no poden ser comparats entre sí, decidirem transformar els compostos **88** i **91** en un mateix producte, i comprovar per RMN si es tractava del mateix isòmer. En cas de no ser-ho es tractarien de dos diastereòmers i tindrien, per tant, diferents espectres de ressonància magnètica. La solució més senzilla passava per *permetilar* el compost

**88** i *O*-metilar el compost **91**. Es varen dur a terme aquestes reaccions amb les condicions clàssiques de metilació (NaH, MeI amb THF a 0°C) obtenint-se els compostos desitjats **93a** i **93b**, respectivament, amb bons rendiments (figura 3.12). L'anàlisi per RMN de protó ens confirmà que els compostos **93a** i **93b** són diastereòmers (figura 3.13), indicant així que el curs estereoquímic d'ambdues reaccions són oposats. Es realitzà també un raigs-X del compost **93a** amb el que es determinà que el fòsfor tenia la configuració *S* (figura 3.14). Sabent que la feniloxazafosfolidina **82** té configuració *R* sobre el fòsfor, podem determinar que, quan l'amina es troba lliure, l'obertura de l'oxazafosfolidina té lloc amb inversió de la configuració en l'àtom de fòsfor.

**Figura 3.12.** Reacció de metilació amb condicions clàssiques.<sup>15</sup>



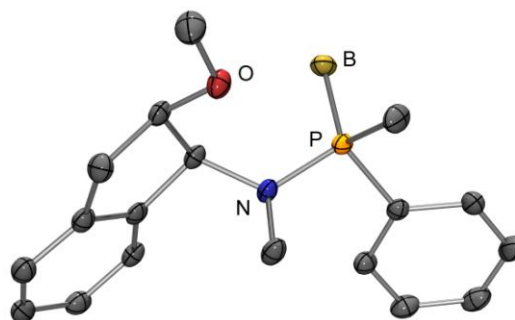
**Figura 3.13.** <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) dels diastereòmers **93a** i **93b**.



<sup>15</sup> La estereoquímica del compost **93a** i **93b** no està dibuixada per referir-se a que són el mateix producte, però que, a priori, encara no sabem la seva configuració sobre el fòsfor de cadascun.



**Figura 3.14.** Raigs-X del compost **93a**.

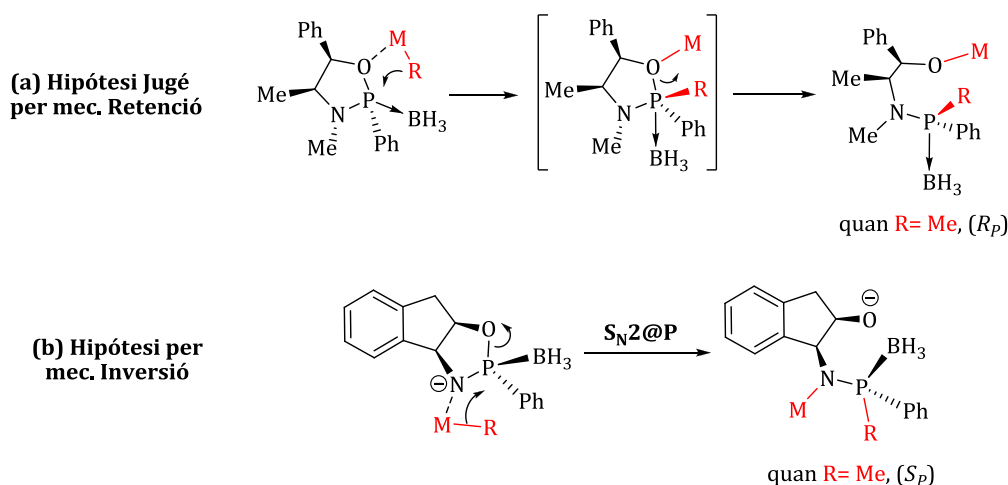


Aquest curs estereoquímic no ha estat mai descrit anteriorment en la literatura per a l'obertura nucleòfila d'oxazafosfolidines i posa de manifest l'importància de la substitució de l'amina en aquest procés. Per altre banda, el curs seguit pel compost *N*-metilat **93b**, és el de retenció, tal com ja va descriure Jugé i col·laboradors.<sup>16</sup> Cal remarcar que la substitució o absència de substitució en l'amina ens condueix a un procés d'obertura totalment estereoselectiu i estereodivergent, on podem escollir a voluntat la configuració de l'àtom de fòsfor. En la proposta mecanística de Jugé (figura 3.15, (a)), la coordinació del metall de l'organolític amb l'oxigen de l'oxazafosfolidina facilita que l'alquil ataquí al fòsfor per aquest costat, formant una espècie de fòsfor pentacoordinada la qual, finalment, força l'expulsió de l'oxigen, donant així el producte d'obertura amb configuració *R* sobre el fòsfor. No obstant, pel mecanisme d'inversió, creiem que el procés d'obertura transcorre mitjançant un procés tipus  $S_N2@P$ ,<sup>17</sup> en el que el primer equivalent de l'organometàl·lic desprotona l'amina secundària, la qual serviria de punt d'ancoratge per a l'organometàl·lic a fi de dirigir l'atac nucleòfil de l'alquil sobre el fòsfor en l'altre sentit. Aquest curs estereoquímic donaria una configuració *S* sobre l'àtom de fòsfor (figura 3.15, (b)). A data de redacció d'aquesta tesis doctoral, s'està duent a terme un estudi més aprofundit amb càlculs computacionals (en col·laboració amb el grup del Prof. Bickelhaupt de la Universitat d'Amsterdam) per tal d'aclarir la importància de l'amina secundària i el substituent de la fosfina en el procés d'obertura nucleòfil d'anells d'oxazafosfolidines.

<sup>16</sup> Kaloun, E.B.; Merdès, R.; Genêt, J.P., Uziel, J.; Jugé, S. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 455.

<sup>17</sup> Per una revisió de mecanismes  $S_N2@P$ , veure: a) van Bochove, M. A.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10738. b) van Bochove, M. A.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 2452. c) van Bochove, M. A.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 259.

**Figura 3.15** Hipòtesis mecànica en l'obertura de fenil-oxazafosfolidines (a) *N*-metilada (descrita per Jugé) i (b) amb amina lliure.

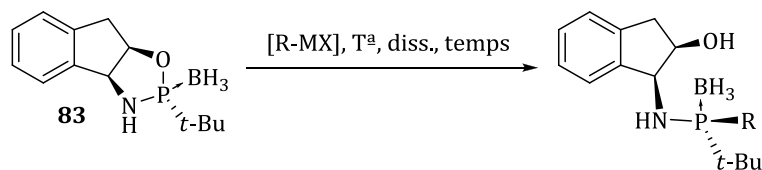


### **3.2.2 Obertura d'anell de la 2-*tert*-butiloxazafosfolidina**

Les *tert*-butilmetilfosfines són molt interessants en el disseny de lligands pel fet que combinen un substituent voluminós, el *tert*-butil, amb un de petit, el metil. Aprofitant-nos de l'elevada reactivitat del MeLi i MeMgX es van utilitzar aquests reactius per optimitzar l'obertura d'anell de la nostra *tert*-butiloxazafosfolidina **83**. L'obertura d'anell en aquest cas es preveia difícil degut a l'elevada congestió al voltant de l'àtom de fòsfor (taula 3.5). Inicialment, decidirem aplicar les condicions de reacció (MeLi en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ ) descrites per Jugé, afegint-hi, en el nostre cas, dos equivalents d'organolític. Amb aquestes condicions la reacció no funcionà (entrada 1). Es modificaren aquestes condicions en quant a dissolvent i temperatura sense èxit (entrades 2, 3 i 4). Les primeres proves exitoses apareguren amb l'ús d'Et<sub>2</sub>O en calent ( $34^{\circ}\text{C}$ , sense arribar a refluir), amb el que s'obtingué una diastereoselectivitat total (determinada per RMN-<sup>1</sup>H) amb un rendiment realment baix, del 19% (entrada 5). Aquest resultat ens mostrà que la reacció era viable, però que requeria de condicions més dures que les descrites per Jugé en el cas de la (-)-efedrina.

### 3 Síntesi de fòsfor estereogènica

**Taula 3.5.** Obertura d'anell de *tert*-butiloxazafosfolidina amb diferents organometàl·lics metil-metal (Me-MX).



Entrada	Producte final	[R-MX] <sup>a</sup>	diss.	T <sup>a</sup> (°C)	Temps (h)	Rdt (%)	r.d. <sup>b</sup>
1	94	Me-Li	THF	-78	40 min	0	-
2	94	Me-Li	THF	0	5	0	-
3	94	Me-Li	THF	50	4	0	-
4	94	Me-Li	Et <sub>2</sub> O	r.t.	70	0	-
5	94	Me-Li	Et <sub>2</sub> O	34	4	19	>96:4
6	94	Me-Li	toluè	40	6,5	76	>96:4
7	94	Me-MgBr	Et <sub>2</sub> O	reflux	24	66	>96:4
8	94	Me-MgBr	toluè	40	23	68	>96:4
9	94	Me-MgBr	toluè	100	2	98	>96:4 <sup>c</sup>
10	94	Me-AlMe <sub>2</sub>	toluè	80	2,5	90	93:7
11	95	Et-MgBr	toluè	100	3	91	>96:4
12	95	Et-AlEt <sub>2</sub>	toluè	100	24	80	90:10
13	95	Et-ZnEt	toluè	100	19	0	-

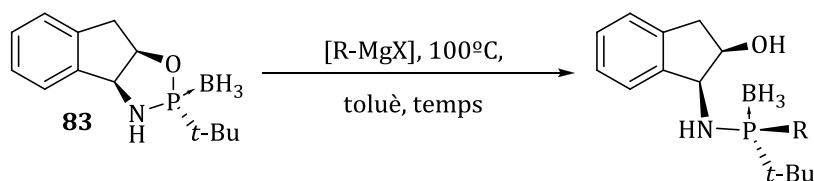
a) S'afegiren entre 2 i 5 equivalents d'organometàl·lic. b) La relació diastereomèrica ha sigut determinada per RMN-<sup>1</sup>H, essent el compost dibuixat el majoritari. c) No es detectà la presència de l'isòmer minoritari mitjançant anàlisi de HPLC.

En aquest punt, encoratjats pel bon resultat obtingut, decidírem canviar el dissolvent a toluè amb el que la reacció funcionà amb un 76% de rendiment i total diastereoselectivitat (entrada 6). El fet de treballar amb organolítics feia que els crús de reacció fossin molt acolorits i difícils de tractar, pel que decidírem passar a provar reactius de Grignard ja que són menys reactius i solen reaccionar de manera més neta. S'aplicà el MeMgBr en Et<sub>2</sub>O a reflux, amb el que vàrem obtenir un rendiment del 66% i una diastereoselectivitat total, obtenint un cru extremadament net (entrada 7). Tot seguit, vàrem realitzar un parell de proves a diferents temperatures, essent la prova de toluè a 100°C la decisiva ja que ens forní el producte desitjat **94** amb rendiments quasi-quantitatius i diastereoselectivitat total (entrades 8 i 9). El producte d'obertura **94** és molt cristal·lí i pot ser enriquit

òpticament mitjançant una digestió en hexà a reflux. Un cop les condicions d'obertura optimitzades, ens centrarem a dur a terme l'obertura amb altres reactius organometàl·lics accessibles comercialment. Vàrem provar el  $\text{AlMe}_3$ , amb el que la reacció no requeria de tanta temperatura, segurament degut a la seva major reactivitat, i amb el que s'aconseguí el mateix rendiment però amb una baixa diastereoselectivitat (r.d. 93 : 7) (entrada 10). Per corroborar i ampliar el ventall d'organometàl·lics comercials, es provaren millors condicions optimitzades pel cas del producte **94** amb l'organomagnesià d'etil. La reacció funcionà de manera homòloga, amb rendiments i diastereoselectivitats molt bons (entrada 11). A continuació provàrem el  $\text{AlEt}_3$  i el  $\text{ZnEt}_2$ . En el cas de l'aluminat, la reacció transcorregué amb un rendiment bo amb una diastereoselectivitat menor (entrada 12) confirmant així el que ja passava en el cas del metil. Pel que fa l'organozinc d'etil, la reacció no funcionà, segurament degut a la seva menor reactivitat i les dràstiques condicions de reacció que devien malmetre el reactiu (entrada 13). Un cop comprovades les condicions òptimes de reacció d'obertura d'anell pel nostre sistema, vàrem passar a ampliar el ventall de substituents amb alcans, alquins i arens (taula 3.6). L'ús de diferents alcans, com butil, *iso*-propil i al·lil varen donar els corresponents productes amb molt bons rendiments i diastereoselectivitats totals determinades per RMN- $^1\text{H}$  (taula 3.6, entrades 1, 2 i 3). Pel que fa als alquins, l'1-etinil requerí d'uns 4 equivalents d'organomagnesià i la reacció funcionà amb uns rendiments i diastereoselectivitats moderades (taula 3.6, entrada 4). Per tal de millorar els resultats obtinguts, es provà d'augmentar el temps de reacció, però el rendiment caigué dràsticament, tot i mantenir la diastereoselectivitat (taula 3.6, entrada 5). Llavors, es decidí posar un gran excés d'organomagnesià (10 equivalents) i deixar-ho tot un dia reaccionant. D'aquesta manera s'obtingué un bon rendiment i una diastereoselectivitat prou bona, tenint en compte el tipus de substituent (taula 3.6, entrada 6). Aquests resultats es podrien justificar a la presència de l'hidrogen acetilènic lliure en el medi de reacció. El medi fortament bàsic provoca la desprotonació de l'acetilè, aturant així la reacció. Per tal de corroborar aquesta teoria, es dugué a terme l'obertura amb el propí i amb el fenilacetilè. Ambdues transcorregueren amb rendiment quasi-quantitatiu i diastereoselectivitat total (taula 3.6, entrada 7 i 8).

### 3 Síntesi de fòsfor estereogènic

**Taula 3.6.** Obertura d'anell de *tert*-butiloxazafosfolidina amb RMgX, essent R= alcans, alquins i arens, i X= Br i Cl



Entrada	Producte final	[R-MgX] <sup>a</sup>	Temps (h)	Rdt (%)	r.d. <sup>b</sup>
1	96	Bu-MgCl	6	77	>96:4
2	97	<i>i</i> -Pr-MgCl	6	85	>96:4
3	98	(CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> )-MgBr	3,5	82	95:5
4	99	(HC≡C)-MgBr	8,5	67	75:25
5	99	(HC≡C)-MgBr	25	39 <sup>c</sup>	80:20
6	99	(HC≡C)-MgBr <sup>d</sup>	26	86	83:17
7	100	(MeC≡C)-MgBr <sup>e</sup>	5	96	>96:4
8	101	(PhC≡C)-MgBr <sup>e</sup>	2	97	>96:4
9	102	Ph-MgBr	2	96	96:4
10	103	<i>o</i> -An-MgBr	5	94	>96:4
11	104	PhCH <sub>2</sub> -MgCl	7	0	-
12	104	PhCH <sub>2</sub> -MgCl	72	0	-
13	105	2-PhPh-MgCl	5	0	-
14	106	2-Naft-MgBr	5	0	-
15	107	(1,3-dioxolan-2-il)metil-MgBr	48	0	-

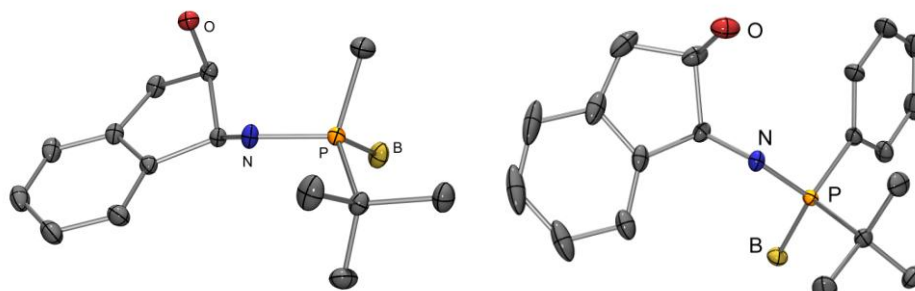
a) Els equivalents de reactiu de Grignard emprats varien entre 2,5 i 4,5. Això és degut, entre altres coses, a l'estat en el que es trobava en el moment d'usar-se, ja que s'empraren tal qual arribaren. b) La relació diastereomèrica ha sigut determinada per <sup>1</sup>H-RMN, essent el compost dibuixat el majoritari. c) Correspon al valor de conversió. d) S'empraren 10 equivalents d'organomagnesià. e) El reactiu de Grignard es formà per transmetal·lació del corresponent alquí amb MeMgBr *in situ* i afegit al producte de partida via xeringa.

Pel que fa als arils, tant els productes de l'obertura amb fenil com amb *orto*-anisil s'obtingueren amb rendiments de fins a 96% i diastereoselectivitats de fins a 96 : 4 (taula 3.6, entrades 9 i 10). No obstant, alguns organomagnesiàns assajats no donaren reactivitat (taula 3.6, entrades 11 a 15). La falta de reactivitat del bifenil i del 2-naftil podria ser deguda a possibles efectes estèrics, però no podem justificar la falta de reactivitat del benzil ni la del (1,3-dioxolan-2-ilmetil).

Anàlogament al cas de la 2-fenil-oxazafosfolidina, es confirmà que el curs estereoquímic de la reacció d'obertura era el d'inversió quan l'amina estava lliure.

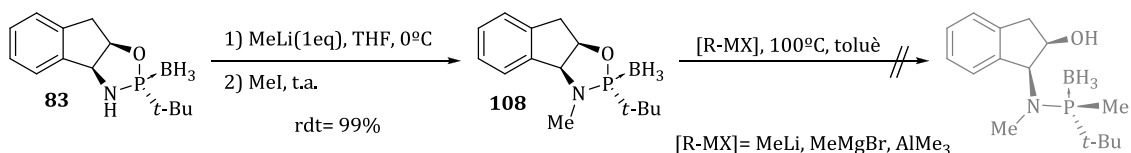
Per fer-ho, es realitzaren els raigs-X dels compostos d'obertura amb metil **94** i fenil **102** (figura 3.16).

**Figura 3.16.** Raigs-X dels compostos **94** (Me) i **102** (Ph), respectivament.



En ambdós casos s'obtingué la configuració *S* sobre el fòsfor. En aquest cas, el substituent unit al fòsfor és més voluminós que pel cas de la 2-fenil-oxazafosfolidina, pel que ens va semblar interessant comprovar el que passava per la *N*-metil-*tert*-butiloxazafosfolidina **108**. Aquesta fou sintetitzada mitjançant condicions modificades de metilació amb rendiment quantitatiu. Quan aquest fou sotmès a les mateixes condicions d'obertura descrites per **94**, sorprenentment, no s'obtingué reacció. Es repetí l'experiment amb MeLi i AlMe<sub>3</sub> i en cap dels casos s'obtingué el producte d'obertura. A diferència del que passava amb el cas de la *N*-metil-fenil-oxazafosfolidina **90**, aquí és crucial que l'amina estigui lliure per a que la reacció d'obertura tingui lloc com és el cas de la *tert*-butiloxazafosfolidina **83** (figura 3.17).

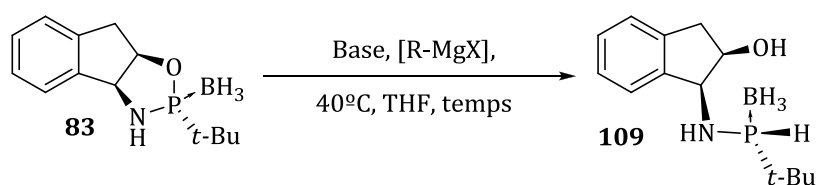
**Figura 3.17.** Intent d'obertura de la *N*-metil-*tert*-butiloxazafosfolidina.



### 3.2.3 Obertura reductiva de l'anell de la 2-*tert*-butiloxazafosfolidina.

La falta de reactivitat en algunes obertures ens conduí a pensar alternatives per arribar a aquests productes. Per assolir l'objectiu, provàrem una estratègia diferent. En primer lloc vàrem afegir una base per desprotonar l'amina secundària per després afegir el reactiu de Grignard per obrir el cicle. Abans de portar-ho a terme amb els substituents que no funcionaven, es va provar l'efectivitat amb un organomagnesià que donés bé l'obertura d'anell però que no fos extremadament reactiu. Per aquest motiu es provà amb el clorur de butil magnesi (taula 3.7).

**Taula 3.7.** Obertura reductiva de l'anell de *tert*-butiloxazafosfolidina.

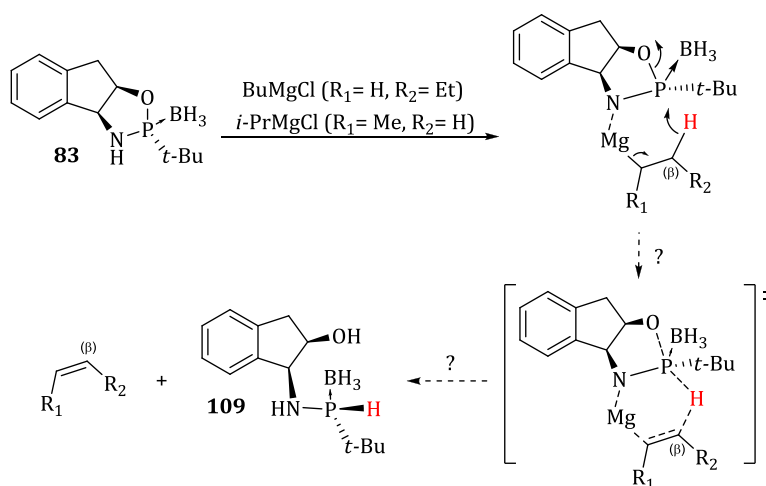


Entrada	Base <sup>a</sup>	RMgX <sup>a</sup>	Temps (h)	Rdt (%)	r.d. <sup>b</sup>
1	NaH	BuMgCl	24	95	>96:4
2	NaH	-	5	0	-
3	NaH	<i>i</i> -PrMgCl	27	68	>96:4
4	NaH	PhMgBr	24	30 <sup>c,d</sup>	-
5	LiAlH <sub>4</sub>	-	5	0	-
6	LiAlH <sub>4</sub>	BuMgCl	50min <sup>e</sup>	99	>96:4
7 <sup>f</sup>	LiAlH <sub>4</sub>	BuMgCl	15	45	96:4
8	LiAlD <sub>4</sub>	BuMgCl	1	100 <sup>c</sup>	>96:4
9	LiAlH <sub>4</sub>	MeMgBr	20min	99	>96:4
10	NaH	-g	23	0	-

a) S'afegiren 3 equivalents del reactiu. b) La relació diastereomèrica ha sigut determinada per <sup>1</sup>H-RMN, essent el compost dibuixat el majoritari. c) Valor de conversió. d) Es va obtenir barreja 4:1:1 corresponent al material partida : subproducte d'obertura amb fenil : producte final. e) Aquestes mateixes condicions varen ser usades per una prova a t.a., i la reacció trigà dies a avançar. f) El dissolvent emprat fou toluè. g) Es va afegir 3 equivalents de MgCl<sub>2</sub> per emular les condicions de reacció, sense posar el magnesià.

Sorprenentment, quan es va dur a terme el procediment dissenyat, vàrem obtenir un producte d'obertura que no era l'esperat. La combinació d'una font d'hidrur amb un magnesià ens va donar el producte d'obertura amb hidrur. Quan s'empraren NaH i BuMgCl en THF durant tot un dia, el rendiment fou quasi-quantitatiu i la diastereoselectivitat total determinada per RMN de protó (entrada 1). A la literatura no existeix cap precedent d'obertura reductiva d'oxazafosfolidines. Davant d'aquests resultats, decidirem investigar la procedència de l'hidrur responsable de l'obertura d'anell. La primera prova lògica a dur a terme, fou la reacció amb només la font d'hidrur, en aquest cas NaH, però la reacció no funcionà (entrada 2). Això ens va indicar que era imprescindible la presència del magnesià perquè la reacció funcionés. Tenint en compte l'organomagnesià emprat, vàrem sospitar que el procés podia passar per un mecanisme de  $\beta$ -eliminació. Per tal de corroborar la nostra hipòtesis, es va emprar l'*i*-PrMgCl pensant que aquest és menys propens a processos de  $\beta$ -eliminació (figura 3.18). La reacció de l'organomagnesià de l'*iso*-propil i el NaH amb l'oxazafosfolidina funcionà amb menor rendiment però amb la mateixa diastereoselectivitat (entrada 3).

**Figura 3.18.** Hipòtesis de la  $\beta$ -eliminació d'hidrogen.



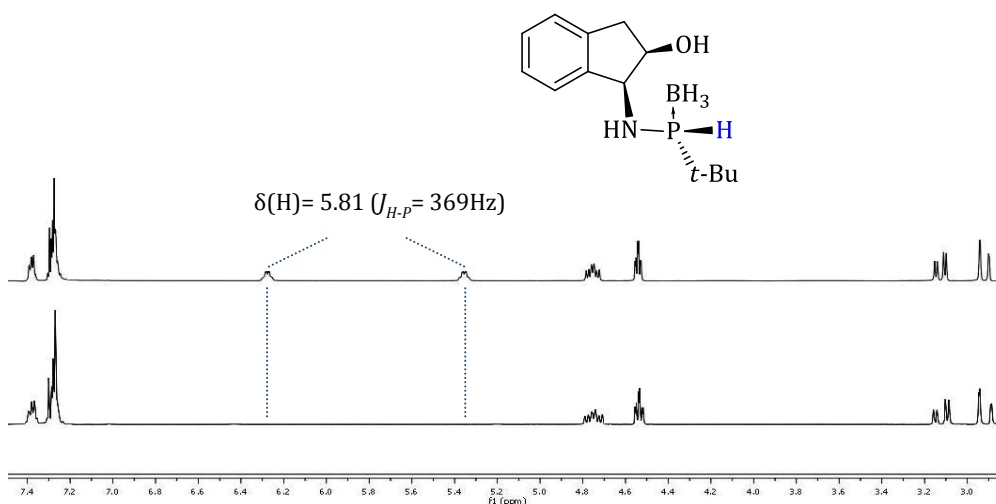
Aquesta prova encara no ens permetia descartar la nostre hipòtesis mecanística, pel que vàrem passar a emprar la PhMgBr, el qual ja, definitivament, no pot donar  $\beta$ -eliminació. En aquest cas la reacció funcionà amb una conversió del 30%. En el cru de reacció s'hi va trobar una barreja de material de partida amb producte



### 3 Síntesi de fòsfor estereogènic

d'obertura d'anell amb fenil i producte desitjat d'obertura reductiva en proporcions 4 : 1 : 1, respectivament (entrada 4). Aquesta prova ens permeté descartar el mecanisme de  $\beta$ -eliminació. Paral·lelament, es va provar  $\text{LiAlH}_4$  com font d'hidrur alternativa. Primer es descartà que l'obertura fos deguda a l'hidrur sol, pel que se'l va sotmetre a les condicions de reacció sense magnesià, i la reacció tampoc forní el producte d'obertura (entrada 5). Quan la reacció va ser duta a terme amb  $\text{LiAlH}_4$  i  $n\text{-BuMgCl}$  en THF a  $40^\circ\text{C}$ , la reacció trigà tan sols 50 minuts en fornir el producte desitjat. El rendiment fou quantitatiu amb una diastereoselectivitat total (entrada 6). Vàrem provar de canviar el dissolvent, emprant toluè amb les condicions de reaccions anteriors, però la reacció necessità 15h per arribar a un 45% de rendiment, essent la diastereoselectivitat del 96% (entrada 7). Semblava clar que l'hidrogen procedia de la font d'hidrur però per corroborar-ho del tot es va dur a terme la reacció amb  $\text{LiAlD}_4$  i  $n\text{-BuMgCl}$ . D'aquesta manera, s'obtingué el producte d'obertura reductiva amb deuteri (entrada 8). Aquesta prova ens confirmà definitivament la procedència de l'hidrogen unit al fòsfor (figura 3.19).

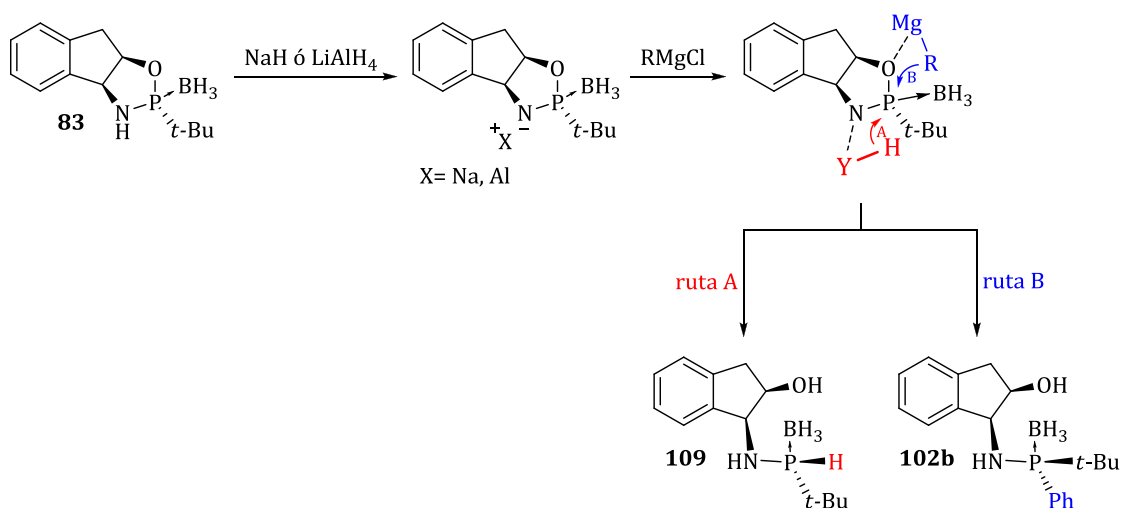
**Figura 3.19**  $^1\text{H}$ -RMN( $\text{CDCl}_3$ ) de l'enllaç P-H i P-D en l'obertura reductiva amb  $\text{LiAlH}_4$  (a dalt) i amb  $\text{LiAlD}_4$  (a baix) respectivament.



L'ús de  $\text{MeMgBr}$  en comptes de  $n\text{-BuMgCl}$ , també forní el producte final amb total diastereoselectivitat i quantitativament en tant sols 20 minuts (entrada 9). En vista de que l'hidrogen prové de la font d'hidrur, semblava lògic provar de substituir el

magnesià per un àcid de Lewis de magnesi. Posant en el medi de reacció la font d'hidrur amb sals de  $MgCl_2$  en THF a  $40^\circ C$  no s'observà cap reacció (entrada 10). Mecanísticament, la nostra proposta es basa en la informació que es pot extraure de la prova d'obertura reductiva amb l'organomagnesià de fenil (entrada 4). Analitzant més detingudament els resultats obtinguts, vàrem observar que en la barreja 4 : 1 : 1, el subproducte d'obertura amb fenil **102b** correspon al producte d'obertura amb retenció tipus Jugé amb configuració oposada a la de **102** (figura 3.20).

**Figura 3.20.** Hipòtesi mecanística per la obertura reductiva d'oxazafosfolidines.



En base a aquests fets, pensem que la base que afegim inicialment ( $NaH$  ó  $LiAlH_4$ ) desprotona l'amina coordinant-se en aquesta posició, però sense que s'hi produeixi obertura. Tot seguit, a l'afegir l'organomagnesià, aquest es coordinaria a l'oxigen de l'anell d'oxazafosfolidina, provocant així una alteració en el sistema Y-N-P-O-Mg. En aquest punt existrien dues possibles etapes finals, depenent de quina de les dues espècies sigui més reactiva. Experimentalment, vàrem veure com pel cas dels organomagnesiàns butil e *iso*-propil (taula 3.7 entrades 1 i 3), la reacció transcorria mitjançant la ruta A, obtenint el producte d'obertura reductiva **109**. Per contra, l'addició d'organomagnesiàns més reactius (dins el context d'obertura d'oxazafosfolidina, el fenil dóna obertures més fàcilment que el butil o l'*iso*-propil), es poden produir competències entre ambdós rutes, el que justificaria la barreja que vàrem obtenir en el cas del  $PhMgBr$ . En definitiva, la funció de

### 3 Síntesi de fòsfor estereogènic

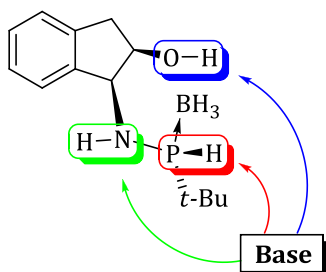
l'organomagnesià en l'obertura reductiva d'oxazafosfolidina no seria altre que la d'actuar com a àcid de Lewis facilitant el procés d'obertura. El fet que la reacció funcioni tant amb NaH (hidrur no nucleòfil) com amb LiAlH<sub>4</sub> (reductor fort) és sorprenent.

Alternativament, basant-nos en el pobre comportament coordinatiu de l'ió sodi, ens plantejem una última alternativa mecanística. La presència de NaH ó LiAlH<sub>4</sub> amb magnesi catiònic permetria la formació d'una nova espècie, tipus hidrur de magnesi, en qualsevol d'aquestes tres formes possibles: MgH<sub>2</sub>, HMgX i HMgR. La formació d'aquest tipus d'espècie ja fou descrit a la literatura.<sup>18</sup> L'obertura es produiria, llavors, mitjançant un procés semblant al descrit als apartats 3.2.1 i 3.2.2.

No s'ha pogut determinar la configuració de **109** per raigs-X degut a que es tracta d'un oli viscos. Per analogia a la resta d'obertures (tant de la fenil-oxazafosfolidina com de les *tert*-butiloxazafosfolidines) i basant-nos en el mecanisme proposat, li hem assignat un curs estereoquímic d'inversió, atribuint-li així una configuració *R* al fòsfor.

La fosfina **109** és un sintó molt interessant gràcies al seu grup P-H. No obstant, la presència de grups N-H i O-H en la proximitat en dificulta la seva utilització sintètica (figura 3.21). A priori les fosfines secundàries protegides amb borà són susceptibles de ser desprotonades i reaccionar llavors amb electròfils.

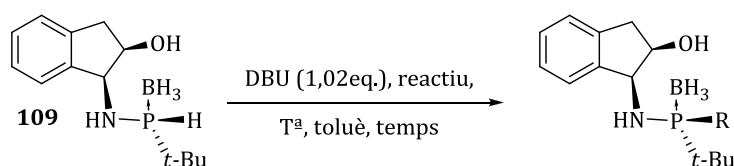
**Figura 3.21.** Quimioselectivitat en la substitució de l'enllaç P-H del compost **109**.



<sup>18</sup> a) Ashby, E.C.; Goel, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 310. b) Clary, J.W.; Rettenmaier, T.J.; Snelling, R.; Bryks, W.; Banwell, J.; Wipke, W.T.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2011**, doi: 10.1021/jo201093ul.

En aquest sentit, es provaren diferents bases (NaH, MeLi, NEt<sub>3</sub> entre d'altres) i tant sols la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) fou selectiva en la reacció envers aldehids i acrilats (taula 3.8). L'addició de formaldehid requerí de 50°C durant 6 hores amb un 78% de rendiment. L'ús de diclorometà en comptes de toluè, permeté reduir lleugerament el temps de reacció i la temperatura, mantenint un bon rendiment (entrades 1 i 2). Es provà un aldehyd proquiral de cara a veure la selectivitat en el procés d'addició. Es va triar el benzaldehyd, per ser dels més reactiu. Aquest ens forní el producte desitjat amb rendiment moderat i una diastereoselectivitat de 4 : 1 (entrada 3), del que vam poder concloure que, efectivament, s'observava inducció en addicions a substrats proquirals. Provàrem també l'addició conjugada sobre acrilats. En general, aquests substrats requeriren de condicions més agressives. Tant l'acrilat d'etil com el de *tert*-butil s'addicionaren satisfactòriament a temperatures de 60°C a 75°C (entrades 4 a 7). També, es provaren altres reaccions potencialment interessants, com la hidrofosfinació amb alquins o l'interconversió del grup P-H a P-CF<sub>3</sub> (mitjançant reactius de iode(III) hipervalent descrit per Togni i col·laboradors<sup>19</sup>) així com la hidròlisis àcida sense èxit en cap dels casos. El trencament reductiu de **109** forní un baix rendiment (veure apartat 3.3.2).

Taula 3.8. Derivatització quimioselectiva del compost **109**.



Entrada	Producte final	Reactiu <sup>a</sup>	R	Temp. (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	110	CH <sub>2</sub> O	-CH <sub>2</sub> OH	50	6	78
2 <sup>b</sup>	110	CH <sub>2</sub> O	-CH <sub>2</sub> OH	40	4	77
3	111	PhCHO	-CH(Ph)OH	50	1,5	55 <sup>c</sup>
4	112	(H <sub>2</sub> C=CH)COOEt	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOEt	40	27	58
5	112	(H <sub>2</sub> C=CH)COOEt	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOEt	60	5	68
6	113	(H <sub>2</sub> C=CH)COOtBu	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOtBu	40	96	46
7	113	(H <sub>2</sub> C=CH)COOtBu	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOtBu	75	7	69

a) S'emprà 10 equivalents del reactiu. b) El dissolvent fou diclorometà. c) El material de partida té un centre proquiral. La diastereoselectivitat de l'addició és de 4:1, determinada per <sup>31</sup>P-RMN.

<sup>19</sup> Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.



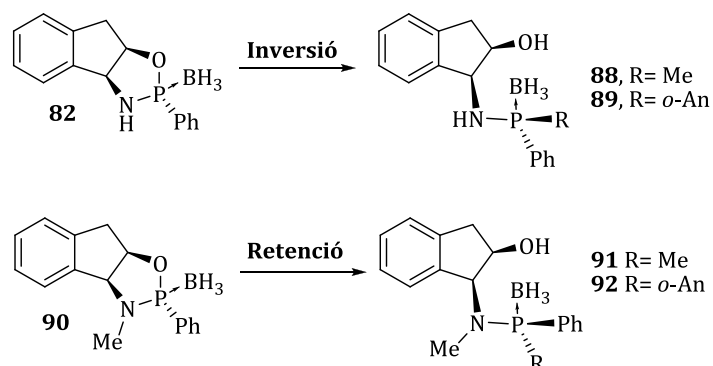
### 3.3. Alliberament dels sintons amb fòsfor estereogènic

És necessari que el trencament del sintó P-estereogènic del seu auxiliar quiral es produeixi sense pèrdua en l'activitat òptica generada en etapes prèvies. Per fer-ho, hi ha descrites a la literatura una sèrie de transformacions enantioespecífiques. L'estratègia emprada en el mètode de Jugé-Stephan consisteix en l'hidròlisi àcida per obtenir fosfinites o clorofosfines enantioenriquides (capítol 2, apartat 2.2.1.3). Molt més recentment, en el nostre grup d'investigació, es va descriure el trencament reductiu com a una nova reacció de derivatització per a aminofosfines que continguessin l'amina en una posició benzílica (capítol 1). Tots aquests procediments permeten arribar a precursors amb potencial ús en la síntesi de lligands quirals.

#### 3.3.1 Hidròlisi àcida dels compostos d'obertura.

En l'apartat 3.2.1 hem discutit la importància de l'amina secundària en el procés d'obertura de l'anell de fenil-oxazafosfolidina (figura 3.22 i figura 3.15 de l'apartat 3.2.1).

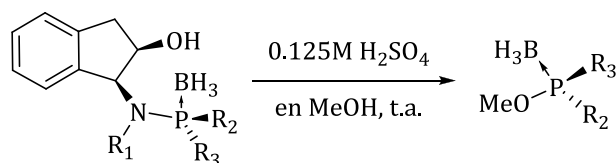
Figura 3.22. Compostos d'obertura derivats de la fenil-oxazafosfolidina.



Per tal d'obtenir els corresponents fosfinites quirals es va aplicar les condicions d'hidròlisi àcida (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en metanol), descrites per Jugé i col·laboradors, als nostres compostos d'obertura amb metil **88** i **91** i amb *orto*-anisil **89** i **92** (taula 3.9).

### 3 Síntesi de fòsfor estereogènica

**Taula 3.9.** Hidròlisi àcida dels compostos d'obertura derivats de la 2-fenil-oxazafosfolidina.

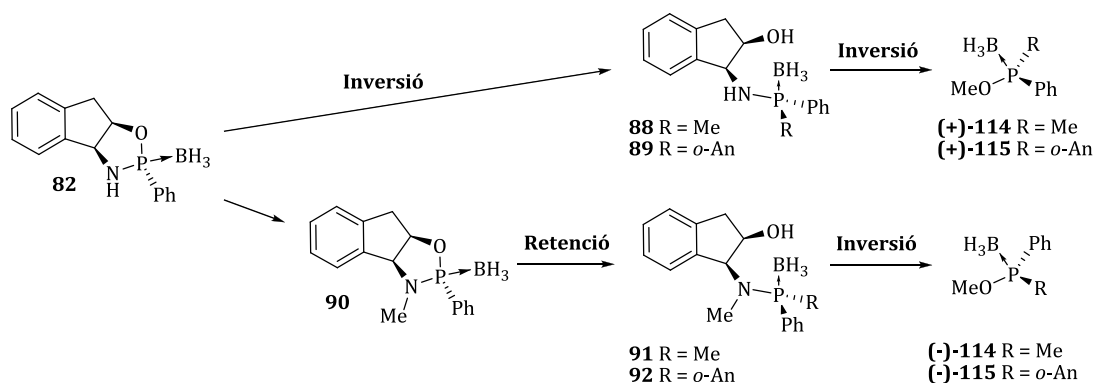


Entrada	Material Partida	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Producte final	Temps (h)	Rdt (%)	$\alpha_D^a$	<i>e.e.</i> (%) <sup>b</sup>
1	88	H	Me	Ph	(+)-114	19.5	88	+94.5	93 <sup>c</sup>
2	91	Me	Ph	Me	(-)-114	19.5	89	-94.4	93 <sup>c</sup>
3	89	H	<i>o</i> -An	Ph	(+)-115	16	80	+26.9	97 <sup>d</sup>
4	92	Me	Ph	<i>o</i> -An	(-)-115	16	83	-26.8	95 <sup>d</sup>

a) Activitat òptica: (c1/CHCl<sub>3</sub>). b) L'excés enantiomèric ha sigut calculat en base a l'activitat òptica comparant amb la literatura, veure ref: Jugé, S.; Stephan, M.; Laffitte, J.A.; Genêt, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6357. c) Calculat en base a l'activitat descrita: 98%*ee* ( $\alpha_D = -96$  (c5/CHCl<sub>3</sub>)). d) Calculat en base a l'activitat descrita d'un compost de substitució amb metil, suposant aquesta enantioespecífica: 98%*ee* ( $\alpha_D = -26$  (c1/CHCl<sub>3</sub>)).

Tal i com s'esperava, la reacció d'hidròlisi transcorre amb inversió de la configuració sobre el fòsfor. S'obtingué cada enantiòmer dels fosfinites finals **114** i **115** amb rendiments de fins a 89%. Per determinar l'enantiopuresa de cada enantiòmer es mesurà la seva activitat òptica i es comparà amb la descrita a la literatura. Els excessos enantiomèrics obtinguts foren excel·lents (>93%*ee*). Els sintons fosfinites (més concretament, l'*orto*-anisilmetilfosfinit-borà) són molt interessants com a material de partida en la síntesi de lligands del tipus PAMP o DIPAMP. Aquests resultats demostren l'elevada versatilitat i estereodivergència del procés. Globalment, partint de la 2-fenil-oxazafosfolidina **82** podem escollir l'estereoquímica final del sintó fosfinit modulant la presència o no de substituent en l'amina secundària de l'anell (**82** ó **90**). Els rendiments globals d'obtenció dels enantiòmers (+)-**114** i (-)-**114** foren de 78% (2 passos) i 64% (3 passos), respectivament i el dels enantiòmers (+)-**115** i (-)-**115** foren de 58% (2 passos) i 59% (3 passos), respectivament (figura 3.23).

**Figura 3.23.** Vista general de l'estratègia estereodivergent d'obtenció de fenil-fosfinit-borans quirals.



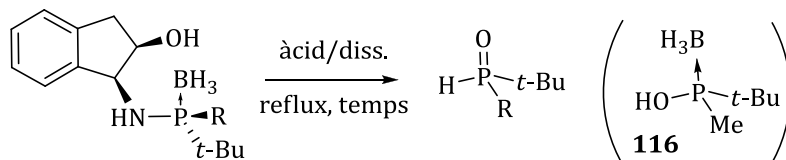
No trobem descrits gaire exemples d'obtenció de sintons amb una fosfina quiral que contingui grups voluminosos com el *tert*-butil. Es va provar l'hidròlisi àcida dels compostos d'obertura derivats de la 2-*tert*-butiloxazafosfolidina (taula 3.10), ja que, en el cas que el procés fos estereoespecífic, constituïria una via d'accés a uns sintons molt interessants. Inicialment, provàrem l'hidròlisi del compost **94** aplicant les mateixes condicions emprades anteriorment. Quan vam escalfar la mescla a reflux, obtinguérem l'àcid fosfinós protegit amb borà **116** (entrada 1). Es tracta d'un compost volàtil, això fa que el seu aïllament i manipulació sigui complicats. Es provaren sense èxit diferents derivatitzacions per aconseguir un compost que absorbís a l'UV i poder determinar així la seva puresa òptica sense èxit. Quan es repetí la reacció amb les mateixes condicions, però allargant el temps de reacció (fins a 7 dies), s'obtingué l'òxid de fosfina secundari **117** (entrada 2). El fet de que calgui una mica d'aigua (MeOH humit) per què tingui lloc la hidròlisi i de que aïllem **116**, fa pensar que es tracta d'una hidròlisi i no una metanòlisi com en el cas descrit per Jugé. L'obtenció de **117** a temps de reacció llargs es justificaria per la desprotecció de **116** i posterior equilibri tautomèric a l'òxid de fosfina secundari. Paral·lelament, vàrem provar l'hidròlisis d'altres grups. Vàrem aplicar les mateixes condicions pel compost d'obertura amb fenil **102** (entrada 3). En aquest cas s'obtingué l'òxid de fosfina secundari **118** amb un 95% de rendiment però en forma racèmica. Emprant l'àcid *para*-toluensulfònic monohidratat (PTSA·H<sub>2</sub>O) en THF (entrades 4 i 5) fórem capaços d'arribar fins a un 80%*ee* però amb una conversió de tant sols 62%. Provàrem d'allargar el temps de reacció, amb



### 3 Síntesi de fòsfor estereogènic

el que es va millorar la conversió, però, aquesta vegada l'excés enantiomèric baixà fins al 69% (entrada 6). L'ús d'aquestes condicions amb el producte d'obertura del fenilacetilè **101** funcionà amb conversió total, però amb baixa selectivitat (entrada 7).

**Taula 3.10.** Hidròlisi àcida dels compostos d'obertura derivats de la *tert*-butiloxazafosfolidina.



Entrada	M.P.	R	[àcid]/diss. <sup>e</sup>	P.F.	Temps (h)	Conv. (%)	<i>e.e.</i> (%) <sup>a</sup>
1	94	Me	0.72M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /MeOH	116	15	75 <sup>b</sup>	n.d.
2	94	Me	1.12M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /MeOH	117	168	85	n.d.
3	102	Ph	0.56M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /MeOH	118	40	95 <sup>b</sup>	0
4 <sup>c</sup>	102	Ph	0.31M HBF <sub>4</sub> /toluè	118	27	100	15
5	102	Ph	0.27M PTSA·H <sub>2</sub> O/THF <sup>d</sup>	118	72	62	80
6	102	Ph	0.60M PTSA·H <sub>2</sub> O/THF <sup>d</sup>	118	144	100	69
7	101	PhC≡C	0.48M PTSA·H <sub>2</sub> O/THF <sup>d</sup>	119	24	100	17

a) Excessos enantiomèrics determinats en base a les condicions de HPLC descrites a la literatura. b) Valors de rendiment. c) La temperatura de reacció fou de 60°C. d) S'afegí 5 equivalents d'aigua destil·lada respecte al material de partida. e) Totes les entrades amb metanol estan referits a l'ús de MeOH humit.

L'obtenció d'òxids de fosfina secundaris a partir de les nostres oxazafosfolidines sembla viable. Les proves inicials mostren la necessitat d'optimitzar la font d'àcid, la concentració de treball i el temps de reacció. La síntesi del nou sintó d'àcid *tert*-butilmetilfosfinós protegit amb borà sembla optimitzada i queda pendent la determinació de la seva puresa òptica. Globalment, els resultats obtinguts no foren competitiu amb els descrits a la literatura i es va decidir deixar el tema per ser estudiat amb més profunditat en el futur en el nostre grup de recerca.

### **3.3.2 Trencament reductiu dels compostos d'obertura.**

Els alcòxids i les amines benzíliques són susceptibles d'hidrogenòlisi o trencament reductiu per metalls en solució. Recentment, en el nostre grup de recerca hem descrit una nova família d'aminofosfines quirals com a sintons claus en la construcció de nous lligands amb fòsfor estereogènic. Aquests compostos foren desenvolupats per M. Revés, en la seva tesi doctoral. Precisament, s'aprofità que l'auxiliar quiral contenia una amina benzílica per separar l'auxiliar de la fosfina quiral (capítol 1). Per dur-ho a terme, M. Revés va investigar diferents maneres de trencar aquesta unió, essent el trencament reductiu per metalls en solució la que forní el millor resultat en quant a rendiment i enantiopuresa. Un desavantatge d'aplicar aquestes condicions al nostre sistema podria ser la sobrerreducció d'algun dels grups units a fòsfor.

Els resultats de reducció amb Li/NH<sub>3</sub> per als productes d'obertura amb grups alquils foren molt bons, amb rendiments de fins a 78% (taula 3.11, entrades 1 a 4). L'excés enantiomèric de l'aminofosfina **120** fou confirmada per CG en fase estacionària quiral, donant un >99%*ee*. Aquesta dada ens confirmà l'estereoespecificitat total de la reacció, així que les pureses òptiques de la resta de substrats foren assignades en base a la puresa diastereomèrica del material de partida. Els productes d'obertura amb un alquí (taula 3.11, entrades 5 i 6) i un al·lil (taula 3.11, entrada 7) foren sotmesos a les mateixes condicions de reducció i s'obtingueren els productes de sobrerreducció corresponent. Tot i així, els rendiments foren molt bons. També es reduí el producte d'obertura amb hidrur **109** i el seu derivat hidroximetil **110** (taula 3.11, entrades 8 i 9). El rendiment obtingut fou moderat pel sintó **125** i baix pel producte **126**. Aquests dos productes eren molt volàtils el que va dificultar el seu tractament. El trencament reductiu amb el producte d'obertura amb fenil **102** forní el subproducte corresponent a la reducció d'anell de tipus Birch (taula 3.11, entrada 10). Aquest problema ja fou detectat en el grup de recerca, en el cas dels trencaments reductius amb fenilglicinamides estudiades per M. Revés (capítol 1). Degut a l'elevat interès en la síntesi de l'aminofosfina **120**, es provà de derivatitzar el compost **94** metilant l'hidroxil lliure (figura 3.24).

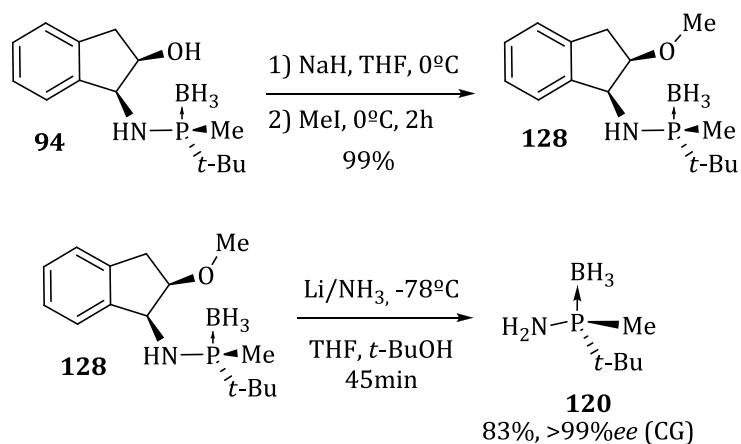
### 3 Síntesi de fòsfor estereogènica

**Taula 3.11.** Trencament reductiu amb Li/NH<sub>3</sub> dels compostos d'obertura derivats de la 2-*tert*-butiloxazafosfolidina.

Entrada	M.P.	R	P.F.	R'	Temps (min)	Rdt. (%) <sup>a</sup>
1 <sup>c</sup>	94	Me	120	Me	180	71 <sup>b</sup>
2	95	Et	121	Et	10	78
3	96	Bu	122	Bu	30	71
4	97	<i>i</i> -Pr	123	<i>i</i> -Pr	50	71
5	99	H-C≡C	121	Et	40	85
6	100	Me-C≡C	124	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	50	81
7	98	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	124	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	50	73
8 <sup>c</sup>	109	H	125	H	30	54
9	110	HO-CH <sub>2</sub>	126	HO-CH <sub>2</sub>	60	26
10	102	Ph	127	Ph	50	- <sup>d</sup>

a) Procés estereoespecífic, pel que les pureses òptiques són les mateixes a les obtingudes en l'etapa d'obertura nucleòfila (taula 3.5 i 3.6, apartat 3.2.2). b) S'obtingué 99%*ee* determinat per anàlisi en CG en fase quiral estacionària. c) No s'afegí *t*-BuOH. d) S'obtingué el producte de reducció tipus Birch en el fenil enllaçat al fòsfor, veure ref: Stankevic, M.; Pietrusiewicz, K.M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7093-7095.

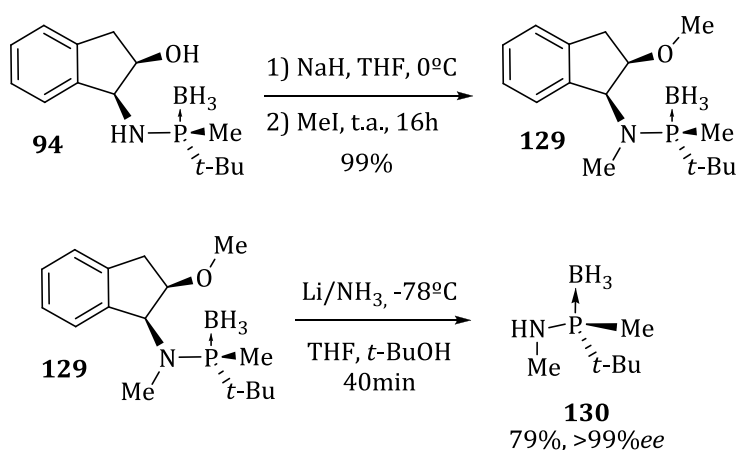
**Figura 3.24.** Síntesi i trencament reductiu del compost d'obertura amb metil *O*-metilat.



D'aquesta manera, s'obtingué l'aminofosfina desitjada **120** amb un 83% de rendiment, mantenint l'enantiopuresa. Aquest resultat és molt interessant, ja que permet arribar al sintó **120** amb un rendiment global més elevat.

Els compostos d'obertura vistos fins ara, també poden ser emprats com a intermedis en la síntesi d'aminofosfines secundàries. Anteriorment, en el nostre grup de recerca, ja vàrem demostrar la utilitat d'aquestes com a sintons claus en la síntesis de lligands tipus aminodifosfines amb fòsfor estereogènic. Aquestes aminofosfines secundàries es podrien sintetitzar *permetilant* els compostos d'obertura i tractant-los posteriorment amb Li/NH<sub>3</sub>. Per exemple, en la figura 3.25 podem observar l'obtenció de la *N*-metil-*tert*-butilmetilaminofosfina **130**.

**Figura 3.25.** Exemple de formació d'aminofosfines secundàries.



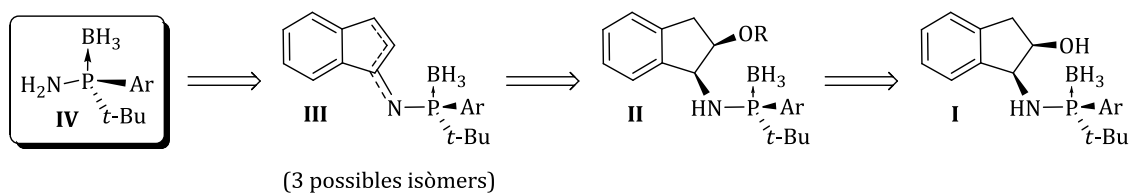
### 3.3.3 Eliminació-hidròlisi dels compostos d'obertura amb aril

La síntesi d'intermedis amb grups arils són molt interessants. A la literatura hi ha descrits molts exemples on la fosfina té grups aril com a substituents (DiPAMP, ChiraPHOS, BINAP, XylIPHOS, BIPHEP...). Per aquest motiu, ens va semblar imprescindible dissenyar un mètode alternatiu per aconseguir alliberar les aril-aminofosfines que no es varen poder obtenir mitjançant trencament reductiu. Amb aquest objectiu, es va pensar en la ruta retrosintètica mostrada en la figura 3.26.

### 3 Síntesi de fòsfor estereogènic

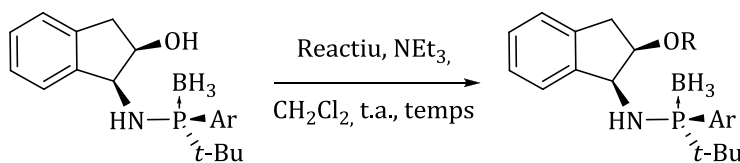
Aquesta ruta es basa en la conversió de l'alcohol del compost **I** en bon grup sortint. El compost **II** en presència d'una base forta eliminaria per donar un dels tres isòmers **III** (ó una barreja d'aquests) per finalment hidrolitzar **III** a l'aril-aminofosfina **IV**.

**Figura 3.26.** Ruta retrosintètica seguida per a l'obtenció d'aril-aminofosfines quirals



Es provaren diferents clorurs de sulfonil per convertir l'alcohol en un bon grup sortint (taula 3.12). L'ús del clorur de mesil fou el que millor resultat ens donà pel fenil i també pel 2-metoxifenil amb rendiments molt bons. Un cop obtinguts els productes mesilats **131** i **132**, es portà a terme l'etapa d'eliminació en presència de MeONa. D'aquest procés es poden obtenir 3 possibles isòmers, tots ells conjugats amb l'anell aromàtic. A priori, semblen més afavorits els tautòmers enamina **IIIa** i imina **IIIb** (figura 3.27).

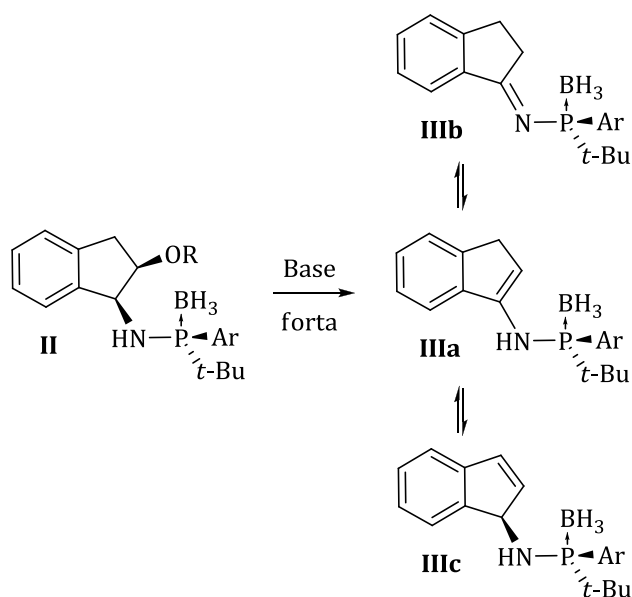
**Taula 3.12.** Conversió de l'alcohol en un bon grup sortint.



Entrada	M.P.	Ar	Reactiu	R	P.F.	Temps (h)	Rdt. (%)
1	102	Ph	MsCl	Ms	131	1.5	91
2	102	Ph	TsCl	Ts	131	3	25 <sup>a</sup>
3 <sup>b</sup>	102	Ph	Tf <sub>2</sub> O	Tf	131	2	0
4	103	<i>o</i> -An	MsCl	Ms	132	1	97

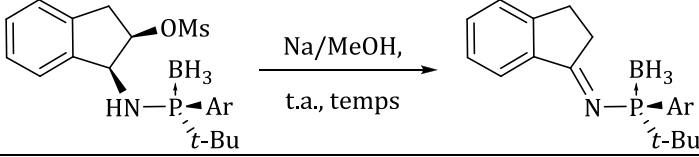
a) Valor de conversió. b) La temperatura fou de 45°C.

**Figura 3.27.** Tautomeria del producte d'eliminació



L'anàlisi per RMN de  $^1\text{H}$  i  $^{31}\text{P}$  del cru de la reacció de la prova inicial (taula 3.13, entrada 1) amb MeONa/MeOH ens mostrà que el procés d'eliminació donava només un producte (Ar= Ph, 88% de rendiment), però, en un primer moment no resultà senzill saber quin dels tres isòmers era. Un estudi més acurat de desplaçaments, recolzat amb DEPT i HSQC, ens confirmà que el producte obtingut corresponia al tautòmer **133b** (correspon a **IIIb** amb Ar= Ph). A continuació, provàrem de reduir el temps de reacció, augmentant la concentració de MeONa/MeOH. D'aquesta manera vàrem obtenir el producte **133** en tan sols 8 hores i un rendiment del 90% (taula 3.13, entrada 2). Alternativament, provàrem també la EtONa/EtOH, amb el que s'obtingué el producte amb menor rendiment que en el cas anterior (taula 3.13, entrada 3). Pel que fa el 2-metoxifenil, intentàrem treballar amb menys concentració de base, però la reacció forní el producte amb molt baixa conversió (taula 3.13, entrada 4). Quan vàrem aplicar les condicions òptimes anteriors, la reacció ens forní el producte desitjat **134** amb 84% de rendiment (taula 3.13, entrada 5).

Taula 3.13. Eliminació del bon grup sortint.



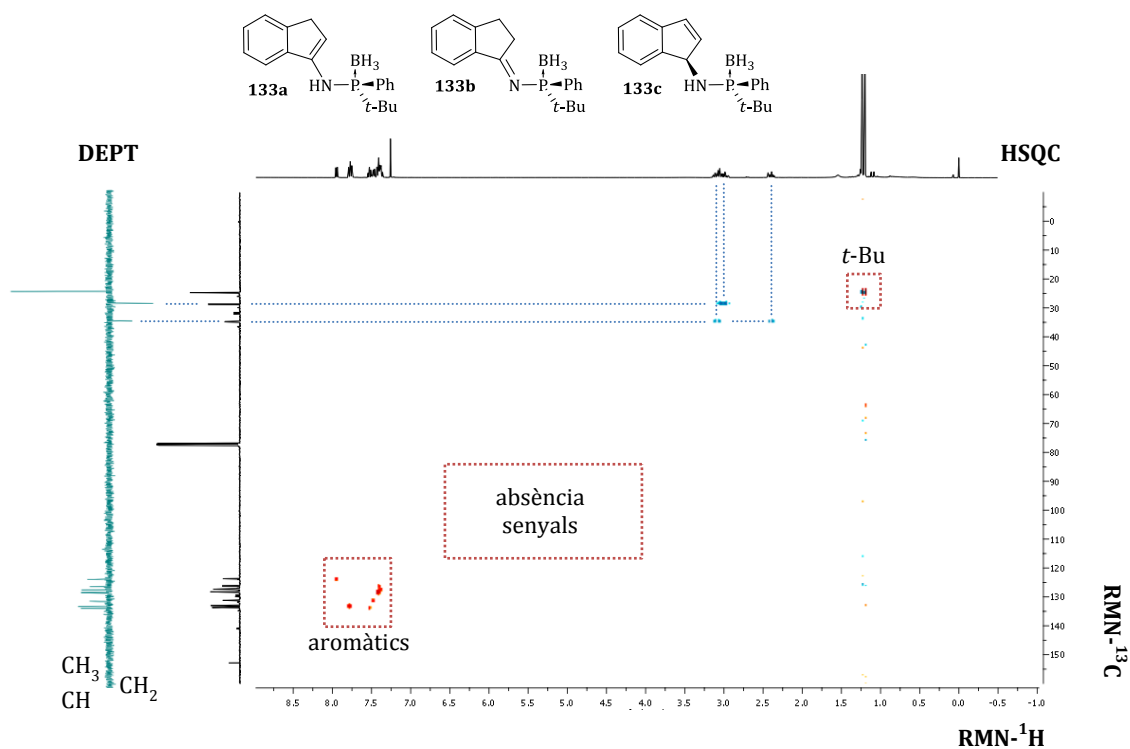
Entrada	M.P.	Ar	[NaOMe/ MeOH] <sup>a</sup>	P.F.	Temps (h)	Rdt. (%)
1	131	Ph	1.4M	133	20	88
2	131	Ph	3.9M	133	8	90
3	131	Ph	2.8M <sup>b</sup>	133	24	77
4	132	<i>o</i> -An	0.6M	134	2	25 <sup>c</sup>
5	132	<i>o</i> -An	2.8M	134	6	84

a) La concentració és aproximada. b) La base fou NaOEt/EtOH. c) Valor de conversió.

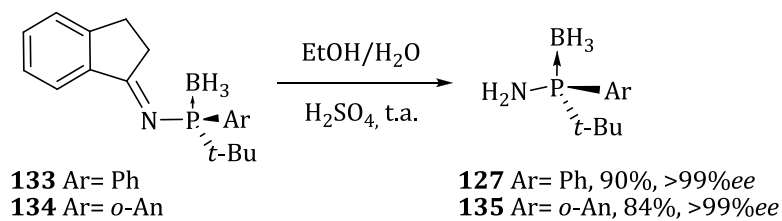
El tautòmer fou confirmat mitjançant espectroscopia heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de RMN (HSQC i DEPT). L'HSQC ens permeté identificar els pics corresponents als aromàtics, al grup *tert*-butil i l'absència de senyals en les zones d'alquens (endocíclics i enamines) (figura 3.28, dreta). Obviant els senyals de carbonis quaternaris, els dos senyals de carboni restants podrien correspondre a dos unitats  $\text{CH}_2$ . El DEPT ens serví per confirmar aquestes senyals (figura 3.28, esquerra), corroborant així que es tractava del tautòmer **133b**. L'hidròlisi dels compostos **133** i **134** es portaren a terme amb una barreja EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  amb  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (figura 3.29). Aquesta forní les aminofosfines **127** i **135** amb rendiments de fins a 90%. La puresa òptica del compost **127** fou corroborat per anàlisi de HPLC, essent aquest >99%.<sup>20</sup> Aquest fet ens revelà que el procés global d'eliminació-hidròlisi ocorre de forma estereoespecífica amb retenció de la configuració sobre el fòsfor. En vista de la viabilitat d'aquesta estratègia sintètica, pensàrem aplicar-la als altres compostos d'obertura que no donaven el producte desitjat mitjançant trencament reductiu amb  $\text{Li}/\text{NH}_3$  com ara el compost **100**. La mesilació d'aquest ocorregué amb un molt bon rendiment (figura 3.30).

<sup>20</sup> El producte **127**, ja fou descrit prèviament en el nostre grup en la tesi doctoral de M. Revés.

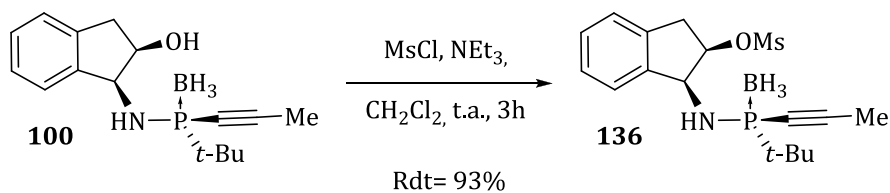
**Figura 3.28.** Espectroscopia heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de RMN del compost **133**:  
HSQC (dret) i DEPT (esquerra)



**Figura 3.29.** Hidròlisi dels compostos d'eliminació.



**Figura 3.30.** Mesilació del compost d'obertura **100**.

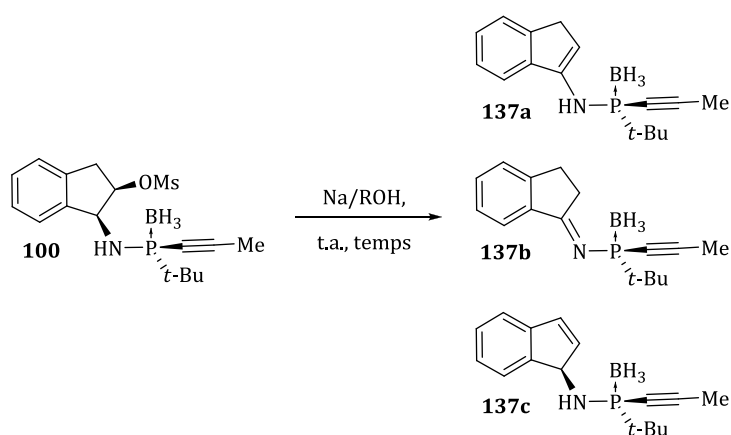




### 3 Síntesi de fòsfor estereogènic

A continuació es van provar les condicions trobades anteriorment en l'etapa d'eliminació variant únicament el tipus d'alcòxid (taula 3.14). Quan aquesta fou MeONa/MeOH, s'obtingué únicament el tautòmer **137b** amb un modest 41% de rendiment (entrada 1). Quan provàrem altres bases (EtONa/EtOH i *i*-PrONa/*i*-PrOH), obtinguérem rendiments de fins al 81%, però com a barreja de tautòmers (entrades 2 i 3). El *t*-BuONa/*t*-BuOH no permeté obtenir el producte desitjat (entrada 4).

**Taula 3.14.** Eliminació del bon grup sortint en el compost **100**.

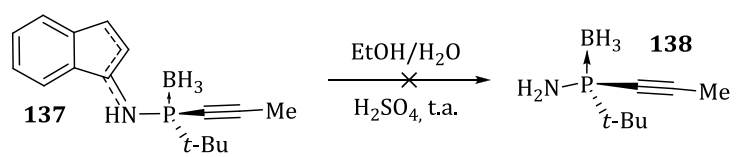


Entrada	ROH	[NaOR/ROH] <sup>a</sup>	Temps (h)	Relació <sup>b</sup>	
				tautomèrica a:b:c	Rdt. (%)
1	MeOH	1.5M	72	0:1:0	41
2	EtOH	1.9M	4,5	3:1:5	42
3	<i>i</i> -PrOH	1.9M	5	11:0:1	81
4	<i>t</i> -BuOH	1.9M	23	-	0

a) La concentració és aproximada. b) Determinades per la presència dels senyals d'insaturacions per RMN-<sup>1</sup>H i els diferents senyals a RMN-<sup>31</sup>P.

L'hidròlisi de les barreges d'eliminació obtingudes no foren satisfatòries, ja que s'obtingueren diferents subproductes oxidats no identificats (figura 3.31). Aquests resultats, globalment, indiquen que l'alliberament de grups voluminosos (*tert*-butilarilsfosfines) és el que transcorre d'una forma més eficient. Els grups menys voluminosos com les *tert*-butilalquinilfosfines són probablement susceptibles de processos d'hidròlisi de l'enllaç P-N pel que no condueixen als compostos desitjats.

**Figura 3.31.** Hidròlisi dels productes d'eliminació **137**.





## 3.4. Conclusions

La condensació de fenil i *tert*-butilfosfines amb el (*cis*)-1-amino-2-indanol condueix a les corresponents oxazafosfolidines amb bon rendiment i diastereoselectivitats de fins a 18 : 1. La condensació amb aquest aminoalcohol ens proporcionà oxazafosfolidines amb funció NH lliure. Justament aquesta nova funcionalitat s'ha revelat clau en la química d'obertura d'anells d'oxazafosfolidines.

L'obertura d'anell de la 2-feniloxazafosfolidina amb organolítics té lloc amb inversió o retenció depenent de la substitució sobre l'àtom de nitrogen. Quan tenim un grup NH, l'obertura transcorre amb inversió mentre que quan el nitrogen està substituït amb un metil s'observa retenció tal i com havia descrit Jugé i col·laboradors.

L'obertura d'anell de la 2-*tert*-butiloxazafosfolidina amb el grup NH lliure amb organomagnesians té lloc de forma totalment estereoselectiva a temperatures elevades (80-100°C) amb inversió de la configuració. També s'ha desenvolupat una obertura reductiva de la 2-*tert*-butiloxazafosfolidina mitjançant l'ús combinat de NaH ó LiAlH<sub>4</sub> i un magnesià. Aquesta obertura també és totalment estereoselectiva i no té precedents en la literatura.

Els productes d'obertura de la 2-feniloxazafosfolidina s'han hidrolitzat segons la metodologia descrita per Jugé a les corresponents metoxifosfines amb bons rendiments i elevats excessos enantiomèrics. Els productes d'obertura de la 2-*tert*-butiloxazafosfolidina amb grups alquil s'han pogut trencar de l'auxiliar quiral amb Li/NH<sub>3</sub>(liq.) per furnir les aminofosfines amb excessos enantiomèrics >99%. Alternativament, s'ha desenvolupat una seqüència d'eliminació i posterior hidròlisis que permet alliberar les aril-*tert*-butilaminofosfines amb bons rendiments i excessos enantiomèrics de >99%.

