



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

Thierry León Serrano

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

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

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

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



Thierry León Serrano
Tesi Doctoral, Barcelona 2011

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

Thierry León Serrano

Departament de Química Orgànica – Facultat de Química

Universitat de Barcelona

Programa de doctorat de l'EEES: Química Orgànica

Director de tesi: Xavier Verdaguer i Espauella

Memòria presentada per **Thierry León Serrano** per optar al grau de:
Doctor en Química per la Universitat de Barcelona.

Thierry León Serrano

Revisada per:

Dr. Xavier Verdaguer i Espauella

Barcelona, desembre de 2011

Aquest treball s'ha realitzat des del gener 2009 al gener 2012 amb el suport de la Generalitat de Catalunya (beca predoctoral del programa autonòmic per la Formació d'Investigadors, FI). La tasca s'ha realitzat dins els projectes de recerca CTQ2008-00763 del Ministerio de Educación y Ciencia i 2009SGR901 de la Generalitat de Catalunya (administrat per l'AGAUR).

El treball experimental s'ha dut a terme en el laboratori de la Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica (URSA-PCB) de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, ubicat al Parc Científic de Barcelona (PCB).

Voldria agrair al Dr. Antoni Riera i al meu director de tesi, el Dr. Xavier Verdaguer, la oportunitat d'haver pogut formar part del seu grup de recerca, però, sobretot, per haver-me recolzat, tant curricularment, com econòmicament així com a nivell personal. Voldria reiterar el meu agraïment a en Toni per no haver-me posat problemes pel fet de no viure a BCN i per haver-me donat la màxima flexibilitat en aquest aspecte. També voldria agrair-li al Xevi, els bons moments que els bons resultats ens han ofert. La seva passió desmesurada per les fosfines i la seva dedicació dia a dia, barrejada amb la seva paciència cap a mi i les seves idees brutalment bones han fet d'aquesta tesi el que és. Estar sota la seva direcció ha sigut un contagi platònic per a les fosfines. Gràcies a ambdós, he arribat desorientat, però en surto molt ben encaminat.

Voldria també agrair a la Dra. Mercedes Álvarez, al Dr. Xavier Ariza i a la Dra. Anna Roglans per haver accedit a formar part de la meva Comissió de Seguiment i per les discussions molt enriquidores dutes a terme durant les presentacions anuals.

La realització d'aquesta tesi no hagués pogut ser possible sense la participació, en major o menor mesura, dels serveis tècnics, tant del Parc Científic de Barcelona com del Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona, així com dels serveis d'anàlisi de l'IRB Barcelona (MS), del CSIC (AE), d'Enantia S.L. (HPLC i CG) i de l'ICIQ (raigs-X). Voldria fer especial esment en la col·laboració rebuda per part de l'equip humà de Ressonància Magnètica Nuclear, tant del PCB com de la facultat i, especialment, a en Francisco Cárdenas per estar sempre (absolutament sempre) a la meua disposició. De la mateixa manera, vull agrair Esther Jiménez i Belén Franco d'Enantia per la seva infinita paciència en els anàlisis de HPLC i CG. També voldria agrair a la Dra. Marta Vilaseca, Núria Omeñaca i Claudio Diema del Servei d'Espectrometria de Masses de l'IRB la seva atenció en tot moment. Per últim, agrair a la Dra. Anna Roglans i les seves doctorands per la col·laboració que hem mantingut i per ser aquesta extremadament enriquidora.

Al llarg d'aquests 1095 dies de tesi, he pogut conviure dia a dia amb molta gent de tota mena. Crec que és de llei començar pel meu mentor, en Carles *alias* inspector Gadget, la persona que em va ensenyar la doble filtració amb dos embuts de plàstic i cotó i amb el que he compartit alegries i penes durant els dilluns al migdia... Tambièn quiero agradecer a Ana, su buen humor y aquellas *lupulus* a Collblanc (ayyy, qué tiempos de ameba aquellos, verdad?). Agrair també al Marc, a l'Agus i al Ferran el treure'm de passeig en aquests *sopars de nap* mensual ja ben instaurats.... També agrair als ex-URSA: el *tòtums*, la Cati, la Yi Ning i la Charo la

seva companyonia, així com, també vull fer-ho extensiu a la gent de la nova tongada: l'Edgar, el Sean, la Núria (la meva companya de TAC), la Sílvia (la meva successora directa), l'Aida, el Pablo (*can we have a beer?... ahora el ránking ya no será el mismo...*) i l'Álex (*eeeeeeee... A-A-A-A-/!-/!-/exxx*).... I would like to have a special mention to my disciple, Lord Byrom, who is my only rival on the track. But keep trying, one day you will be the first, but only after I'm dead... It's always a pleasure to have you on the track.... Et finalement, je veux remercier Jean-Claude (Ok!, alors... admettons que...) pour les conversations que l'on a eu les *mardis au soleil* à midi, à la fac. Une personne très simple, simplement génial. Je voudrais aussi remercier Héléa (tu m'étouffes!!!!) son amitié et les bons moments que l'on a eu dans les couloirs pendant nos *café/ooo*. J'espère que tu auras de la chance et que tu n'exploseras pas le labo.

Fora del laboratori, també tinc d'agrair a la Ingrid (una amiga de les de tota la vida), en Xevi i a l'Èlia (la nena més preciosa del món mundial), els bons moments que passem junt els caps de setmana en els que podem veure'ns. També vull agrair a en Joan (en Llenas el terror de les nenas!!!) per ser un tiu de puta mare i autèntic com ell sol.

En altres casos, la paraula agrair no em permet expressar tot el que m'agradaria dir. No tinc absolutament cap mena de dubte que la petita empenta cap a aquest nou rumb en la meua vida me la van donar la Glòria i en Manel. El recolzament i la comprensió que varen mostrar en aquesta decisió va ser màxima. Tal com digué en Manel, al poc de treballar amb ell: "Quan el tingui ensenyat, em marxarà amb un altre..." i vet-aquí com ha anat, Manel. No seria capaç de quantificar tot el que han fet per mi, i crec que ni de bon tros podré mai tornar-els-hi ni la meitat.

Volia concloure amb les dues persones que han sigut uns pilars durant aquests anys. La meu mare ha sigut una peça clau en la meua decisió de continuar la meua formació. Vull agrair-li el tornar agafar-me a casa seu, el suport econòmic en els primers anys i totes les llargues converses fins a la matinada que hem tingut [p.l.q.p.h.a.]. De la mateixa manera, Alba ha sigut la llum que m'ha acompanyat en la major part de la meua tesi. M'ha entès i m'ha donat tot lo que d'altres no haguessin pogut. Ha sigut extremadament comprensiva, sobretot pel ritme de vida que ens vàrem imposar degut a les distàncies. Per tot això, sempre formaràs part d'aquest èxit [333].

Curriculum Vitae

PERSONAL INFORMATION

Thierry León Serrano

Place of birth: Geneva (Switzerland)

Date of birth: 8th april 1983.

Address: Llagostera, Girona

E-mail: thierry.leon@hotmail.com

UNDERGRADUATE EDUCATION

Undergraduate in Chemistry.

University of Girona, Faculty of Sciences (Spain).

June 2006.

FELLOWSHIPS

Undergraduate Fellowship managed by AGAUR (Catalan Government).

Beca predoctoral para la formación de personal investigador (FI).

January 2009 – January 2012.

PUBLICATIONS

1. Brun, S., Parera, M., Pla-Quintana, A., Roglans, A., León, T., Achard, T., Solà, J., Verdaguer, X., Riera, A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9032.
2. Revés, M., Ferrer, C., León T., Doran, S., Etayo, P., Vidal-Ferran, A., Riera A., Verdaguer, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9452.
3. León T., Riera A., Verdaguer, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5740
[*ChemInform* **2011**, 42, issue 37].

CONGRESS

1. **VI Trobada de Joves Investigadors (IEC-SCQ).**
València (Spain). 1st – 2nd February 2010.
Contribution type: *Attended.*
2. **12th Tetrahedron Symposium (Elsevier).**
Sitges (Spain). 21st – 24th June 2011.
Contribution type: *2 Posters.*
3. **XXXIII Reunión Bienal de Química (RSEQ).**
València (Spain). 25th – 28th July 2011.
Contribution type: *2 Posters and Oral communication.*

OTHER ACADEMICAL TRAINING

Collaboration in Organic Chemistry Department

University of Girona

LIPPSO Group

Supervised by: Dr. Marta Planas and Dr. Lidia Feliu.

6 month (in 2006).

LANGUAGES

Catalan: spoken, written and read correctly.

Spanish: native speaker.

English: spoken, written and read correctly.

French: native speaker.

HOBBIES

Motorsport in general (Formula 1, MotoGP, Go Karting...).

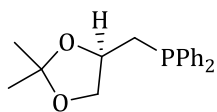
Abreviatures i acrònims

ACN	Acetonitril		<i>Quantum Coherence</i>
Ad	Adamantil	IPA	2-propanol
AIBN	Azobisisobutironitril	<i>i</i>-Pr	<i>Iso</i> -propil
Antril	Antraceniil	IR	Infrarroig
atm	Atmosfera	L*	Lligand quirai
Bn	Benzil	LDA	Diisopropilamida de liti
Calc.	Calculat	M.P.	Material de Partida
Cat.	Catalitzador	Me	Metil
CCF	Cromatografia en capa fina	Men	Mentol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octà	Mes	2,4,6-trimetilfenil
dba	Dibenzilidenacetona	n.a.	No aplicable
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]- -undec-7-ene	n.d.	No determinat
DCM	Diclorometà	Naft	Naftil
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>	nbd	Norbornadiè
Diast.	Diastereòmers	<i>n</i>-Bu	Butil
diss.	Dissolvent	NMO	<i>N</i> -òxid de la <i>N</i> - metilmorfolina
e.d.	Excés diastereomèric	o.p.	Puresa òptica
e.e.	Excés enantiomèric	<i>o</i>-An	<i>Orto</i> -anisil
EM	Espectrometria de massa	<i>o</i>-Tol	<i>Orto</i> -tolil
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolució	P.F.	Producte Final
Eq.	equivalent	<i>p</i>-An	<i>Para</i> -anisil
ESI	Ionització per electrosprai	<i>p</i>-Biph	<i>Para</i> -bifenil
Et	Etil	Ph	Fenil
Fc	Ferroceniil	PKR	Reacció de Pauson-Khand
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography	PTSA	Àcid <i>para</i> -toluensulfònic
HSQC	<i>Heteronuclear Single</i>	purf	Purificat
		r.d.	Relació diastereomèrica
		Rac	Racèmic
		Rdt	Rendiment

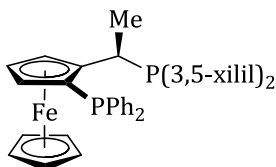
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear	TBAF	Fluorur de tetra- <i>n</i> -butilamoni
S_N2@P	Substitució Nucleòfila bimolecular sobre l'àtom de fòsfor	TBME	<i>Tert</i> -butilmetilèter
S_NAr	Substitució nucleòfila aromàtica	<i>t</i>-Bu	<i>Tert</i> -butil
SPO	Òxid de fosfina secundari	TCFP	TrichickenfootPHOS
t.a.	Temperatura ambient	TMTU	Tetrametiltiourea
T^a	Temperatura	TON	<i>turnover number</i>
		TRIPP	2,4,6-tris- <i>iso</i> -propilfenil

Index ligands citats

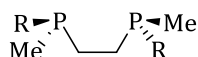
(R)-GLYPHOS



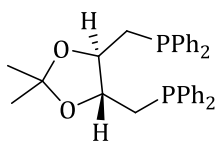
(R)-Xyliphos,



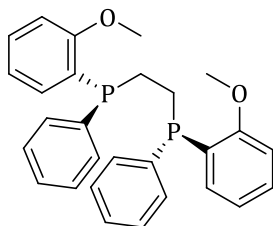
(R,R)-BisP*



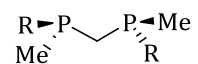
(R,R)-DIOP



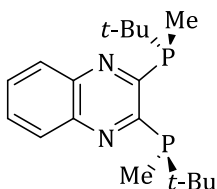
(R,R)-DIPAMP



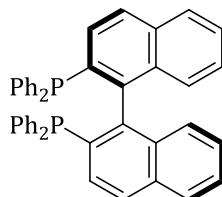
(R,R)-MiniPHOS



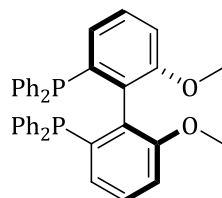
(R,R)-Quinox-P*



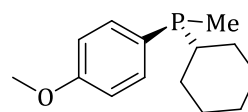
(S)-BINAP



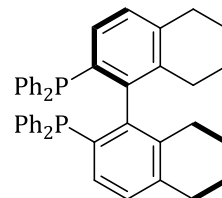
(S)-BIPHEP



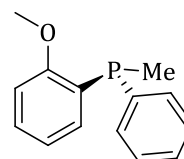
(S)-CAMP



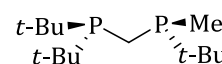
(S)-H8-BINAP



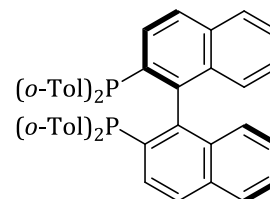
(S)-PAMP



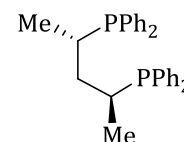
(S)-TCFP



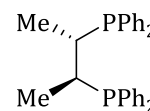
(S)-TolBINAP



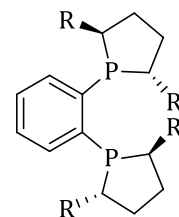
(S,S)-BDPP



(S,S)-ChiraPHOS



(S,S,S,S)-DuPHOS



... Ni el pasado ha muerto
ni está el mañana
ni el ayer escrito ...

Antonio Machado (1875-1939)

Index General

Capítol 1 Introducció i Objectius	1
Capítol 2 Antecedents	11
Capítol 3 Síntesi de fòsfor estereogènic	61
3.1. Formació d'oxazafosfolidines	
3.2. Obertura d'anell de les oxazafosfolidines derivades del (<i>cis</i>)-1-amino-2-indanol	
3.3. Alliberament dels sintons amb fòsfor estereogènic	
3.4. Conclusions	
Capítol 4 Aplicacions	109
4.1. Derivatització de la <i>tert</i> -butilaminofosfina	
4.2. Reaccions de cicloadició [2+2+2] intramoleculares mitjançant catàlisi amb complexos de rodi(I)	
4.3. Reaccions de Pauson-Khand intermoleculares catalítiques	
4.4. Conclusions	
Capítol 5 Experimental	185
Capítol 6 Dades de difracció de raigs-X	351
Capítol 7 Publicacions i congressos	371
Capítol 8 Index detallat	381

