

Síntesi i aplicacions en catàlisi de lligands P-estereogènics: SIP, MaxPHOS, MaxPHOX

Synthesis and applications in catalysis of P-stereogenic ligands: SIP, MaxPHOS, MaxPHOX

Ernest Salomó,¹ Antoni Riera^{1,2} i Xavier Verdaguer^{1,2}

¹ Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona

² Universitat de Barcelona. Departament de Química Inorgànica i Orgànica. Secció de Química Orgànica

Resum: La catàlisi és una eina clau per a la síntesi orgànica. Malgrat els avenços freqüents, existeix encara una demanda de nous lligands i catalitzadors. Dins dels molts lligands existents, destaquen els de tipus fosfina. I dins d'aquests, trobem els que presenten fòsfor quirals. Aquests lligands tenen un gran potencial en catàlisi asimètrica, però un dels inconvenients principals es troba en la seva síntesi. En el nostre grup, hem desenvolupat síntesis eficients per a diferents sintons de fòsfor quirals i usant-los hem dissenyat diversos lligands (SIP, MaxPHOS, MaxPHOX). La coordinació a diferents metalls ha donat lloc a catalitzadors amb els quals hem pogut aconseguir excel·lents resultats en diferents reaccions catalítiques, com ara les cicloadicions o les hidrogenacions asimètriques.

Paraules clau: Catalitzadors, lligands, P-estereogènic, hidrogenacions, SIP, MaxPHOS, MaxPHOX.

Abstract: Catalysis is an important tool for organic synthesis. Despite frequent breakthroughs, there is still a need for new ligands and catalysts. Among the numerous ligands, phosphine-type ligands stand out. And within these are the ligands bearing chirality on phosphorus, which have great potential but are challenging to synthesise. In our group we have developed an efficient synthesis for different chiral phosphorous synthons and from these, we designed several ligands (SIP, MaxPHOS, MaxPHOX). Coordination to different metals has given rise to catalysts that afford excellent results in catalytic reactions such as cycloadditions or asymmetric hydrogenations.

Keywords: Catalysts, ligands, P-stereogenic, hydrogenations, SIP, MaxPHOS, MaxPHOX.

Introducció

La catàlisi té una gran rellevància en el món de la química sintètica. Considerant els diferents catalitzadors coneguts, aquells basats en lligands de fòsfor han demostrat un gran potencial i són una eina clau en catàlisi. La importància dels lligands és cabdal, ja que, quan són quirals, són capaços d'induir quiralitat en els productes de les reaccions catalítiques.

A diferència de les amines, les fosfines trivalentes substituïdes amb tres grups diferents són quirals i no racemitzen a temperatura ambient [1]. Això permet que la quiralitat pugui trobar-se en l'àtom de fòsfor del lligand. Se n'ha demostrat l'eficiència en un gran ventall de reaccions, però una de les limitacions més grans és la dificultat de sintetitzar els lligands P-estereogènics amb elevades pureses òptiques. Molts grups

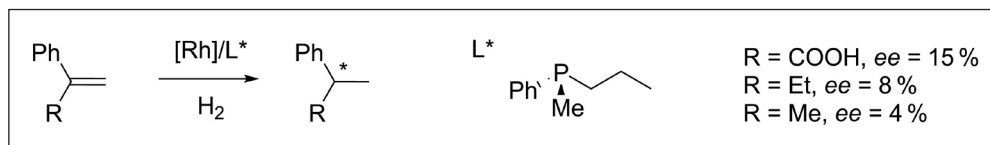
de recerca han dedicat esforços a aquest propòsit i, tot i haver fet grans avenços, encara existeix una demanda de nous processos per a la síntesi de molècules amb fòsfor estereogènic i els corresponents lligands i catalitzadors quirals.

Antecedents

Durant els anys 1965-1966, Wilkinson va publicar un seguit d'hidrogenacions catalítiques homogènies d'alquens usant el complex solubilitzat de $[RhCl(PPh_3)_3]$ [2]. En vista d'aquests resultats, Knowles i Horner, per separat, van substituir la fosfina aquiral del catalitzador per una de quiral (esquema 1), de manera que es van aconseguir les primeres reduccions enantioselectives i es va demostrar que era possible traslladar la informació estereoquímica del lligand al producte, si bé només amb uns excessos enantiomèrics (ee) del 15 % com a màxim [3, 4].

Un fet clau en aquesta història va ser el descobriment de les propietats medicinals de la (L)-DOPA respecte de la malaltia de Parkinson. La gran demanda d'aquest aminoàcid el dotava d'un gran potencial econòmic i va propiciar un increment en

Correspondència: Ernest Salomó
Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona
C. de Baldiri Reixac, 10. 08028 Barcelona
Tel.: +34 934 037 096. Fax: +34 934 037 095
A/e: ernest.salomo@irbbarcelona.org



ESQUEMA 1. Les primeres hidrogenacions enantioselectives de Knowles i Horner.

el desenvolupament de catalitzadors quirals, els quals eren destinats a la síntesi del fàrmac. Knowles fou de nou protagonista en desenvolupar una ruta sintètica per a la (*L*)-DOPA [5] que es basava en una última etapa d'hidrogenació asimètrica i, després, en emprar el nou lligand P-estereogènic DiPAMP (figura 1) [6]. Aquest provenia de la dimerització del PAMP i aconseguí selectivitats extraordinàries de fins al 96 % de ee en la hidrogenació asimètrica.

Paral·lelament, però, Dang i Kagan van dissenyar el lligand DIOP [7]. Aquest no contenia fosfines quirals, sinó que la quiralitat residia en l'esquelet de carboni. Els excessos obtinguts, tot i no ser tan alts com amb el DiPAMP (només del 83 % de ee), van demostrar que no era necessari tenir un fòsfor quiral per obtenir bons resultats. Això va impulsar la creació de nous lligands amb fòsfors aquirals, amb la qual cosa es va relegar a

un segon terme els lligands P-estereogènics durant els anys següents. Bosnich descrigué el ChiraPHOS [8]; Noyori, el BINAP [9], i Burk, el DuPHOS [10]. Amb aquests nous lligands s'obtingueren, per a alguns, uns resultats excel·lents.

No va ser fins més recentment que van aparèixer noves metodologies per generar fòsfors quirals, i grups com els de Hoge [11] o Imamoto [12] van dissenyar nous lligands P-estereogènics (TCFP o Quinox-P*, respectivament) que han resultat ser altament eficients en reaccions d'hidrogenació asimètrica.

Síntesi de sintons de fòsfor quiral

Una de les síntesis més versàtils per a la formació de fòsfors quirals és la desenvolupada per Jugé [13]. Aquesta es basa en l'ús d'un metilaminoalcohol com a auxiliar quiral, per així, partint de la diclorofenilfosfina, obtenir fosfines quirals. Tot i ser una de les metodologies més efectives, té algunes carències. Una de les més acusades seria la impossibilitat de proporcionar fosfines amb substituents molt voluminosos (*tert*-butil, adamantil...).

El nostre grup ha desenvolupat una metodologia (esquema 2) en la qual, partint del *cis*-1-amino-2-indanol (auxiliar quiral) i la dicloro-*tert*-butilfosfina (font de fòsfor), s'obté el producte condensat 1. Aquest producte es pot fer reaccionar posteriorment amb diferents organomagnesians per obrir el cicle (producte 2). Una de les combinacions més interessants de substituents és la de *tert*-butil i metil, de manera que es combina un substituent voluminós i un de petit.

En aquest punt podem tractar el substrat 2 amb una solució àcida de MeOH/H₂O i obtenir el corresponent àcid fosfinós 3 amb inversió de la configuració [14]. O bé la reacció pot encaminar-se cap a l'obtenció de l'aminofosfina 4. Mitjançant una combinació de Li/NH₃, es produeix un trencament reducciu que allibera el producte, aquest cop amb retenció de la configuració. D'aquesta manera, tant l'àcid fosfinós com

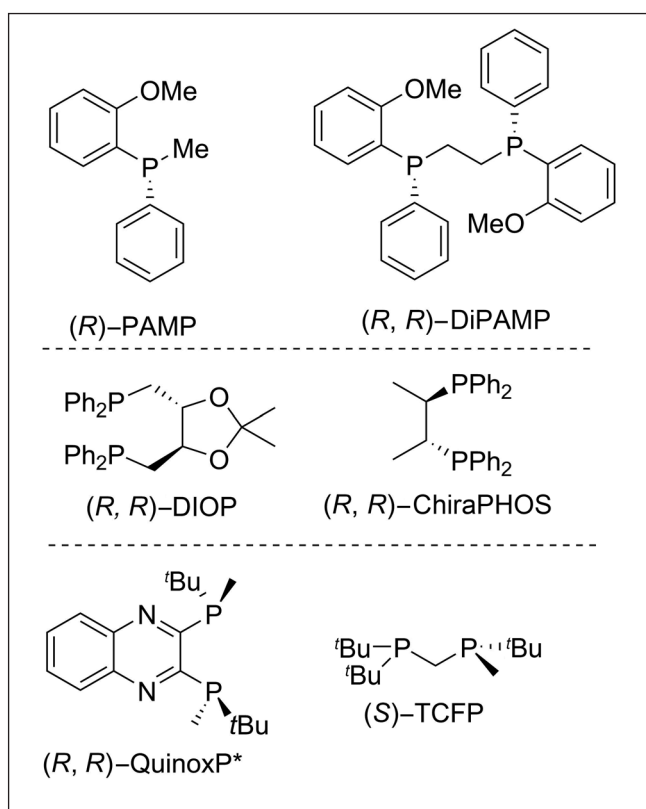
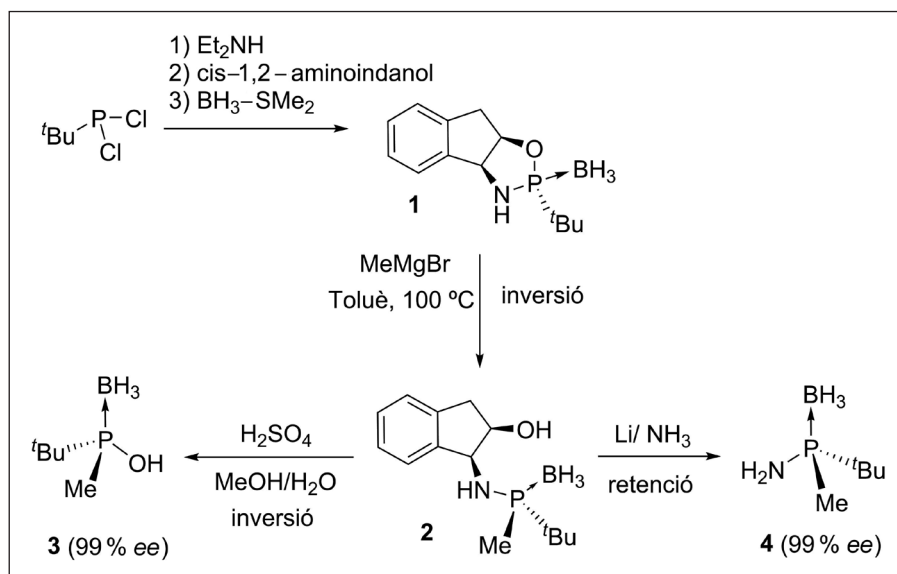


FIGURA 1. Diferents lligands P-estereogènics de rellevància.



ESQUEMA 2. Metodologia per a la formació dels diversos sintons de fòsfor quirals.

l'aminofosfina s'obtenen òpticament purs i amb uns processos que han demostrat ser escalables fins a unes quantitats de 300 g.

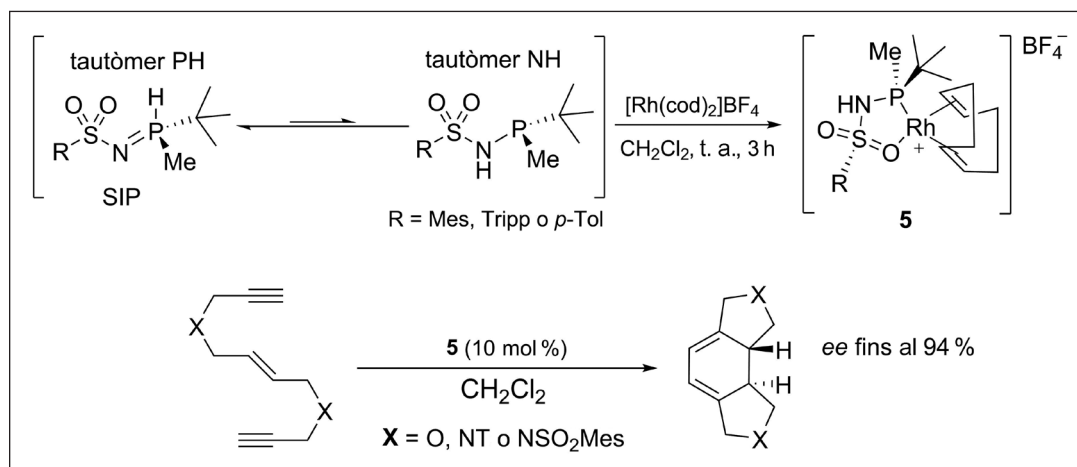
Els lligands SIP i MaxPHOS

El nostre grup, aprofitant la metodologia abans descrita per a la síntesi dels sintons 3 i 4 òpticament purs, ha dissenyat diferents lligands quirals i els corresponents catalitzadors.

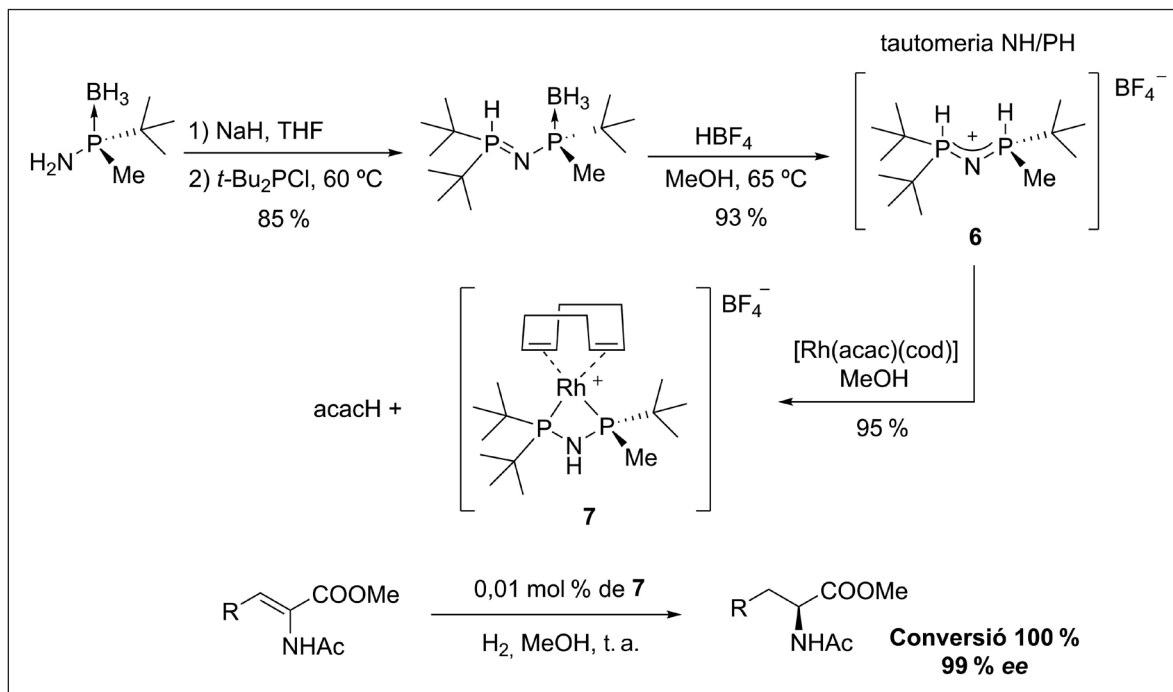
A partir del sintó P-estereogènic 4, s'han sintetitzat el lligand MaxPHOS [15, 16] i els lligands tipus SIP [17] (*secondary imino phosphorane*).

Els lligands SIP es formen mitjançant l'atac nucleòfil del sintó d'aminofosfina 4 sobre un clorur de sulfonil. Un cop eliminat el grup protector borà (BH_3), són estables a l'aire gràcies a una tautomeria que s'estableix entre les dues formes representades en l'esquema 3. La forma predominant és el tautòmer PH, cosa que n'evita l'oxidació, però, en presència de metalls, aquesta tautomeria es desplaça cap al tautòmer NH i es forma el complex 5. Coordinats a Rh, els lligands SIP han demostrat que són útils en reaccions de cicloadició intramolecular [2 + 2 + 2] de endiins terminals [17].

D'altra banda, el lligand MaxPHOS consta d'un sistema PNP (esquema 4). Per sintetitzar-lo, l'aminofosfina 4 es fa reaccio-



ESQUEMA 3. Els lligands SIP i les seves aplicacions en catàlisi asimètrica.



ESQUEMA 4. Els lligands MaxPHOS i la seva aplicació en hidrogenacions enantioselectives.

nar amb cloro-di-*tert*-butilfosfina en presència de NaH com a base. De nou s'observa una tautomeria PH/NH, que protegeix un dels fòsfors. El segon P es desprotegeix amb HBF₄ i s'obté així la sal de fosfoni **6**. Aquesta es pot coordinar directament a Rh, de manera que es forma **7**.

El potencial del lligand MaxPHOS s'ha demostrat en les hidrogenacions de precursors d' α -aminoàcids, amb la qual cosa s'ha aconseguit una conversió i una enantioselectivitat totals.

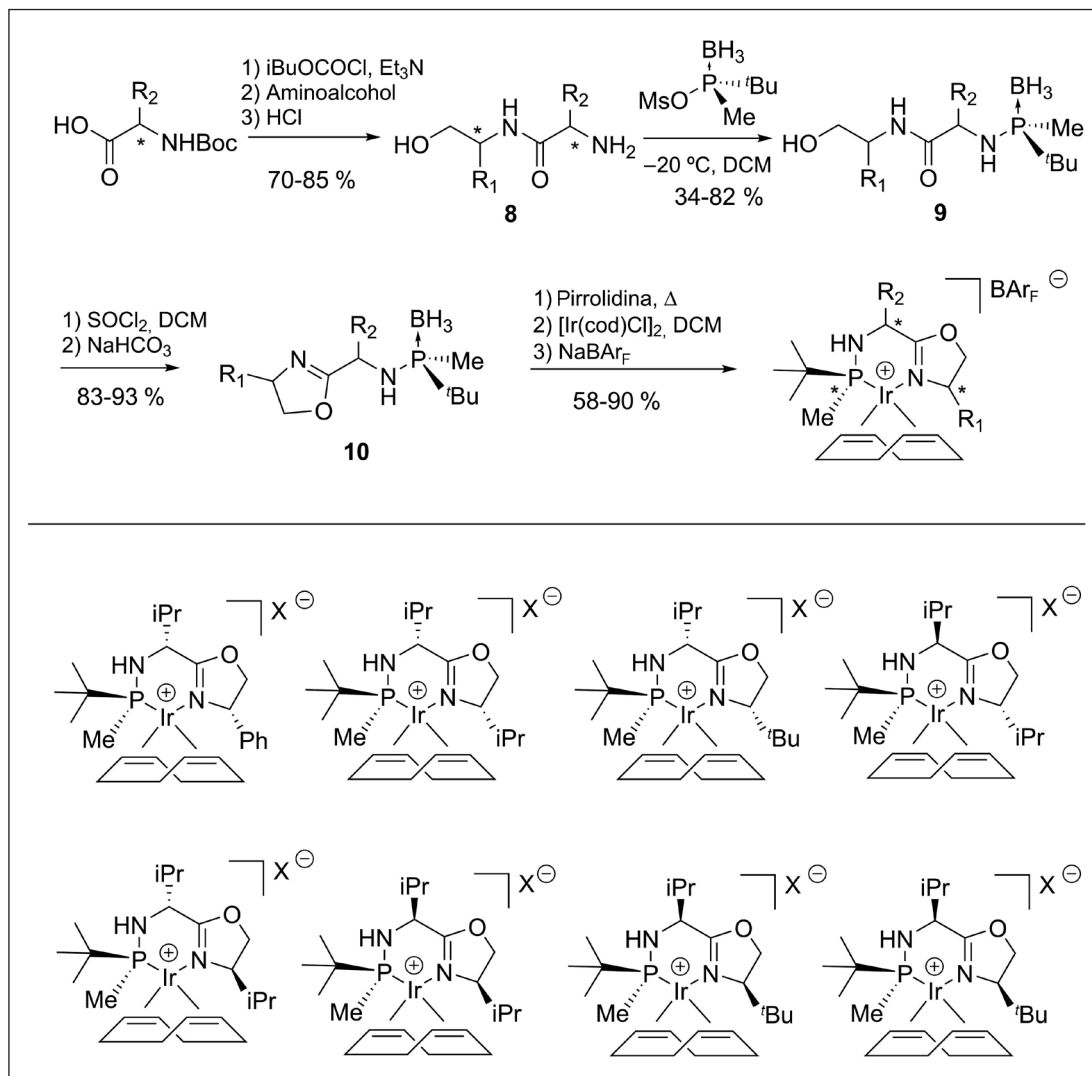
Els lligands MaxPHOX

Mentre que el potencial del sintó d'aminofosfina **4** recau en la seva capacitat com a nucleòfil, el del sintó d'àcid fosfinós **3** recau en la seva capacitat com a electròfil. O, més aviat, en la possibilitat de transformació de l'alcohol cap a bons grups sortints i, per tant, un electròfil millor. Mentre que pel sintó d'aminofosfina la quiralitat del fòsfor no es veu afectada, ja que el seu ús com a nucleòfil no implica trencament d'enllaços directament units al fòsfor, quan usem el sintó d'àcid fosfinós hi ha un trencament i una formació de nous enllaços units al fòsfor. Per tant, la dificultat d'utilitzar-lo com a electròfil rau en la necessitat que la reacció de substitució sobre el

fòsfor sigui completament estereoespecífica. Això es va aconseguir transformant l'alcohol en un grup mesil usant anhidrid metansulfònic i trimetilamina com a base, a -20 °C en diclorometà. En aquestes condicions, la reacció transcorre amb inversió neta de la configuració. El procés funciona excepcionalment bé si el nucleòfil emprat és una amina primària.

Utilitzant aquesta metodologia es van dissenyar els nous lligands de tipus fosfinooxazolina MaxPHOX. El mètode emprat per formar els lligands (esquema 5) consta, primer, d'un acoblament entre un aminoàcid protegit amb Boc i un aminoalcohol, seguit de la desprotecció usant àcid. Els aminoalcohols **8** obtinguts es fan reaccionar amb el mesilat de l'àcid fosfinós **3** en una reacció tipus S_N2@P, de manera que es forma **9**. L'últim pas per obtenir els lligands **10** és formar l'anell d'oxazolina mitjançant l'activació de l'alcohol i la posterior ciclació mitjançant base.

Fent ús d'aquesta metodologia es va sintetitzar una petita família de lligands MaxPHOX. Aquests lligands es van coordinar a Ir per formar una petita bateria de catalitzadors. La virtut principal d'aquesta família de lligands és que podem modificar de forma independent la configuració i els substituents dels diferents fragments. Això permet accedir ràpidament a una gran diversitat estructural.



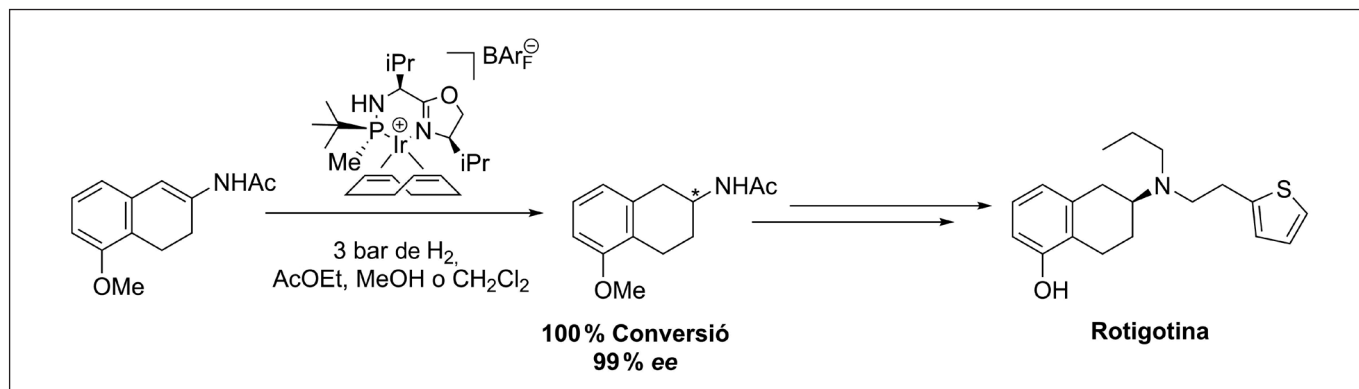
ESQUEMA 5. a) Metodologia per formar els catalitzadors MaxPHOX. b) Petita llibreria de catalitzadors MaxPHOX. c) $\text{X} = \text{BAR}_F$.

Amb aquesta llibreria de catalitzadors, se n'ha pogut identificar un de molt selectiu en la hidrogenació d'enamides cícliques derivades de les α - i β -tetralones. Aquestes enamides, a més del repte que suposen, són també interessants perquè són intermedis clau en la síntesi de principis actius farmacèutics. Exemple d'això seria l'agonista de la dopamina usat en el tractament del Parkinson, la rotigotina (esquema 6).

S'ha descobert que la pressió és clau per obtenir enantioselectivitats totals [18] i que aquestes són reproduïbles usant també dissolvents respectuosos amb el medi ambient, com poden ser l'acetat d'etil (AcOEt) o el metanol, en comptes de dissolvents clorats, com el diclorometà (CH_2Cl_2).

Conclusions

Els lligands de fòsfor estereogènics són molt útils en el camp de la catàlisi asimètrica. El nostre grup ha contribuït amb aportacions al disseny de noves metodologies i nous lligands. Els exemples més destacables són els lligands de tipus SIP, MaxPHOS i MaxPHOX. Aquests se sintetitzen a partir dels sintons quirals 3 i 4 i, posteriorment, es coordinen a metalls com Rh o Ir. Els corresponents catalitzadors han demostrat que són molt eficients en diverses reaccions catalítiques. Exemples d'això són les cicloaddicions amb els catalitzadors SIP-Rh, les hidrogenacions de precursors d' α -aminoàcids amb el MaxPHOS-Rh o les hidrogenacions d'enamides cícliques amb els nous catalitzadors MaxPHOX-Ir.



ESQUEMA 6. Síntesi de la rotigotina.

Referències

[1] a) HORNER, L.; WINKLER, H.; RAPP, A.; MENTRUP, A.; HOFFMANN, H.; BECK, P. «Phosphororganische verbindungen optisch aktive tertiäre phosphine aus optisch aktiven quartären phosphoniumsalzen». *Tetrahedron Lett.*, núm. 2 (1961), p. 161. b) HORNER, L. «Darstellung und Eigenschaften optisch aktiver, tertiärer Phosphine». *Pure Appl. Chem.*, núm. 9 (1964), p. 225. c) HORNER, L.; SCHEDLBAUER, F.; BECK, P. «Phosphororganische verbindungen XLII darstellung eines optisch aktiven triarylphosphins». *Tetrahedron Lett.*, núm. 5 (1964), p. 1421. d) HORNER, L.; WINKLER, H. «Phosphororganische verbindungen XXXIX konfigurationsbeziehungen zwischen optisch aktiven, phosphororganischen verbindungen». *Tetrahedron Lett.*, núm. 5 (1964), p. 175. e) HORNER, L.; BALZER, W. D. «Phosphororganische verbindungen IXL zum sterischen verlauf der desoxygenierung von tertiären phosphinoxyden zu tertiären phosphinen mit trichlorsilan». *Tetrahedron Lett.*, núm. 6 (1965), p. 1157. f) HORNER, L.; BALZER, W. D.; PETERSON, D. J. «Phosphororganische verbindungen 53 Konfigurationsstabilität von optisch aktivem, -metalliertem methyl-n-propyl-phenyl-phosphin». *Tetrahedron Lett.*, núm. 7 (1966), p. 3315.

[2] a) YOUNG, J. F.; OSBORN, J. A.; JARDINE, F. H.; WILKINSON, G. «Hydride intermediates in homogeneous hydrogenation reactions of olefins and acetylenes using rhodium catalysts». *Chem. Commun.*, núm. 7 (1965), p. 131. b) OSBORN, J. A.; JARDINE, F. H.; YOUNG, J. F.; WILKINSON, G. «The preparation and properties of tris(triphenylphosphine)halogenorhodium(I) and some reactions thereof including catalytic homogeneous hydrogenation of olefins and acetylenes and their derivatives». *J. Chem. Soc. (A)*, s. núm. (1966), p. 1711.

[3] KNOWLES, W. S.; SABACKY, M. J. «Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex». *Chem. Commun.*, núm. 22 (1968), p. 1445.

[4] HORNER, L.; SIEGEL, H.; BÜTHE, H. «Asymmetric catalytic hydrogenation with an optically active phosphinerhodium complex in homogeneous solution». *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 7 (1968), p. 942.

[5] KNOWLES, W. S. «Asymmetric hydrogenations (Nobel Lecture 2001)». *Adv. Synth. Catal.*, núm. 345 (2003), p. 3.

[6] KNOWLES, W. S.; SABACKY, M. J.; VINEYARD, B. D.; WEINKAUFF, D. J. «Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 97 (1975), p. 2567.

[7] a) DANG, T.; KAGAN, H. B. «The asymmetric synthesis of hydratropic acid and amino acids by homogeneous catalytic hydrogenation». *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1971), p. 481. b) KAGAN, H. B.; DANG, T. «Asymmetric catalytic reduction with transition metal complexes. I. Catalytic system of rhodium(I) with (-)-2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane, a new chiral diphosphine». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 94 (1972), p. 6429.

[8] FRYZUK, M. D.; BOSNICH, B. «Asymmetric synthesis. Production of optically active amino acids by catalytic hydrogenation». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 99 (1977), p. 6262.

[9] MIYASHITA, A.; YASUDA, A.; TAKAYA, H.; TORIUMI, K.; ITO, T.; SOUCHI, T.; NOYORI, R. «Synthesis of 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an atropisomeric chiral bis(triaryl)phosphine, and its use in the rhodium(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -(acylamino)acrylic acids». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 102 (1980), p. 7932.

[10] BURK, M. J.; FEASTER, J. E.; NUGENT, W. A.; HARLOW, R. L. «Preparation and use of C2-symmetric bis(phospholanes): produc-

tion of α -amino acid derivatives via highly enantioselective hydrogenation reactions». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 115 (1993), p. 10125.

[11] HOGE, G.; WU, H.; KISSEL, W. S.; FLUM, D. A.; GREENE, D. J.; BAO, J. «Highly selective asymmetric hydrogenation using a three hindered quadrant bisphosphine rhodium catalyst». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 126 (2004), p. 5966.

[12] IMAMOTO, T.; WATANABE, J.; WADA, Y.; MASUDA, H.; YAMADA, H.; TSURUTA, H.; MATSUKAWA, S.; YAMAGUCHI, K. «P-chiral bis(trialkylphosphine) ligands and their use in highly enantioselective hydrogenation reactions». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 120 (1998), p. 1635.

[13] JUGÉ, S.; STEPHAN, M.; LAFFITE, J.; GENET, J. «Efficient asymmetric synthesis of optically pure tertiary mono- and diphosphine ligands». *Tetrahedron Lett.*, núm. 31 (1990), p. 6357.

[14] ORGUE, S.; FLORES-GASPAR, A.; BIOSCA, M.; PÀMIES, O.; DIÉGUEZ, M.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Stereospecific $S_N2@P$ reactions: novel access to bulky P-stereogenic ligands». *Chem. Commun.*, núm. 51 (2015), p. 17548.

[15] REVÉS, M.; FERRER, C.; LEÓN, T.; DORAN, S.; ETAYO, P.; VIDAL-FERRAN, A.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Primary and secondary aminophosphines as novel P-stereogenic building blocks for ligand synthesis». *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 49 (2010), p. 9452.

[16] CRISTÓBAL-LECINA, E.; ETAYO, P.; DORAN, S.; REVÉS, M.; MARTÍN-GAGO, P.; GRABULOSA, A.; COSTANTINO, A. R.; VIDAL-FERRAN, A.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «MaxPHOS ligand: PH/NH tautomerism and rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenations». *Adv. Synth. Catal.*, núm. 356 (2014), p. 795.

[17] LEÓN, T.; PARERA, M.; ROGLANS, A.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «P-stereogenic secondary iminophosphorane ligands and their rhodium(I) complexes: taking advantage of NH/PH tautomerism». *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 51 (2012), p. 6951.

[18] SALOMÓ, E.; ORGUE, S.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of cyclic enamides». *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 55 (2016), p. 7988-7992.



E. Salomó



A. Riera



X. Verdaguer

Ernest Salomó va néixer a Espinelves. Va graduar-se en química per la Universitat de Barcelona l'any 2013. Va cursar el màster de química orgànica el curs 2013-2014. Actualment treballa com a doctorand al grup del professor Antoni Riera, sota la supervisió del professor Xavier Verdaguer, a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona.

Antoni Riera va néixer a Balsareny. Va llicenciar-se per la Universitat de Barcelona (UB) i va obtenir el doctorat sota la supervisió dels professors Pericàs i Serratosa. Actualment és catedràtic a la UB.

Xavier Verdaguer va néixer a Vic. Va llicenciar-se per la Universitat de Barcelona (UB) i va obtenir el doctorat sota la supervisió dels professors Riera i Pericàs. Actualment és professor titular a la UB.