

Metodologia per a la síntesi asimètrica de lligands *P*-estereogènics *Methodology for the asymmetric synthesis of P-stereogenic ligands*

Pep Rojo,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 asimètrica ha esdevingut una eina clau per a la síntesi de compostos orgànics quirals, gràcies als seus avantatges econòmics i mediambientals. Els lligands *P*-estereogènics, aquells amb quiralitat a l'àtom de fòsfor, són un dels tipus de lligands quirals amb més potencial per a la catàlisi. El nostre grup ha desenvolupat un mètode per a la síntesi de sintons *P*-estereogènics amb substituents *tert*-butil i metil. Tanmateix, continuen mancant mètodes per a la síntesi d'altres intermedis *P*-estereogènics d'aquest tipus. En aquest article proposem una nova metodologia per a la síntesi de fosfines terciàries quirals amb substituents *tert*-butil i metil.

Paraules clau: Catàlisi asimètrica, lligands, *P*-estereogènics, fosfines *tert*-butil i metil.

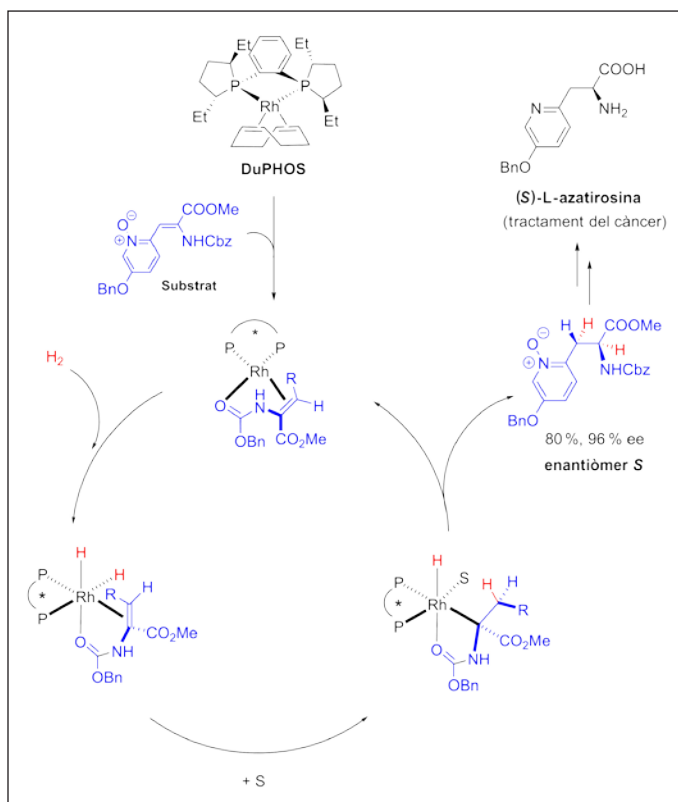
Abstract: Asymmetric catalysis has become a key tool for the synthesis of chiral organic compounds, due to its economic and environmental advantages. *P*-stereogenic ligands – those with chirality at the phosphorous atom – are one of the types of chiral ligands with a greater potential for catalysis. In our group, we have developed a method for the preparation of *P*-stereogenic synthons with *tert*-butyl and methyl substituents. However, there is still a need for methods to synthesize other *P*-stereogenic intermediates of this type. In this paper, we propose a new methodology for the preparation of chiral tertiary phosphines with *tert*-butyl and methyl substituents.

Keywords: Asymmetric catalysis, ligands, *P*-stereogenic, *tert*-butyl methyl phosphines.

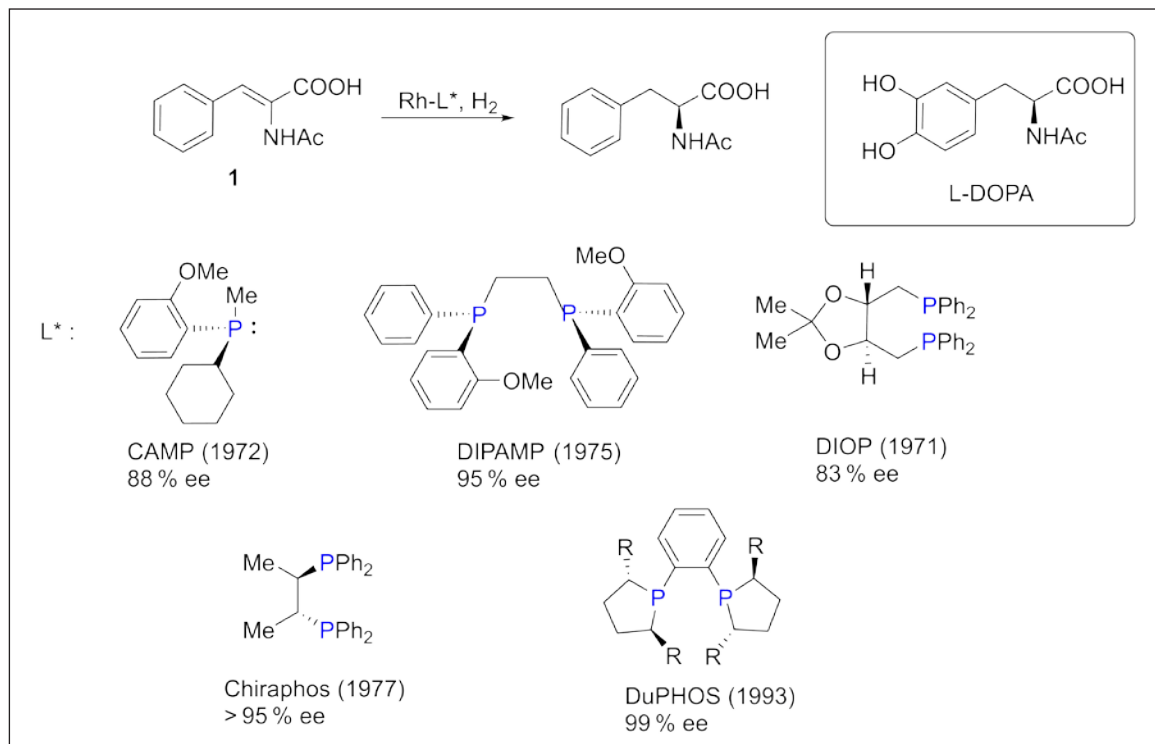
Introducció

La catàlisi asimètrica

Al llarg dels anys, la catàlisi asimètrica s'ha convertit en una eina molt important per a la síntesi de compostos orgànics enantiopurs de naturalesa diversa [1]. L'interès per aquest procés químic es deu a l'enorme potencial sintètic i als avantatges econòmics i mediambientals que presenta en comparació amb les reaccions estequiomètriques tradicionals, com ara la minimització dels reactius quirals utilitzats i dels que són nocius per al medi ambient. L'esquema 1 exemplifica el cicle catalític d'una hidrogenació asimètrica, que és la transformació catalítica més emprada en catàlisi asimètrica. Actualment, aquesta reacció s'utilitza en un gran nombre de processos industrials per obtenir fàrmacs òpticament purs, però també reactius químics, materials, herbicides o perfums [2].



ESQUEMA 1. Hidrogenació asimètrica per a la síntesi de la (*S*)-L-azatirosina. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 2. Hidrogenació del substrat model 1 amb diferents lligands. Elaboració pròpia.

Des de l'inici de la catàlisi asimètrica, als anys seixanta, els lligands quirals basats en fòsfor s'han utilitzat en un gran nombre de reaccions catalítiques [3]. Dins aquest grup, els lligands en què la quiralitat rau en l'àtom de fòsfor, anomenats *P-estereogènics* (P*), han demostrat ser molt eficients per a la catàlisi, especialment per a la hidrogenació asimètrica [4].

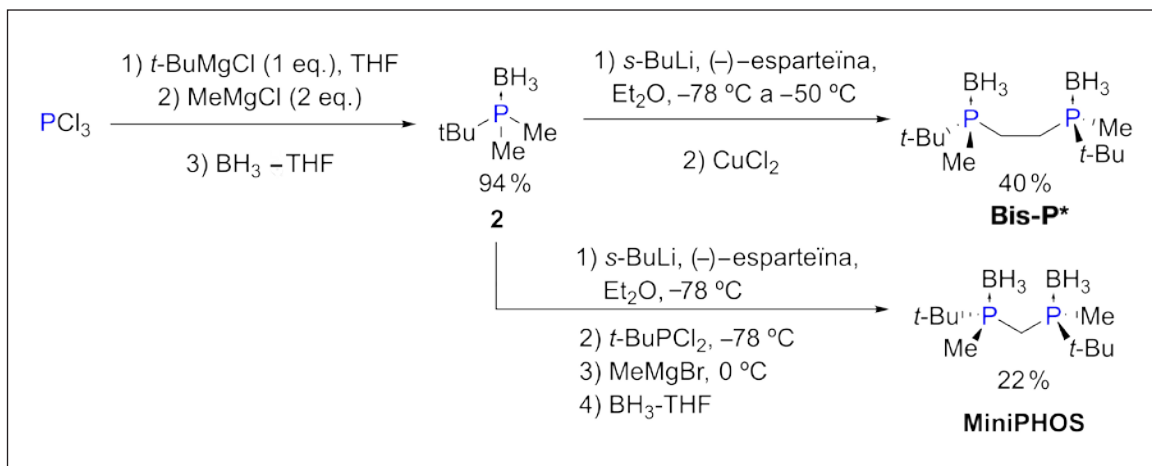
Knowles va fer un treball pioner en aquest camp als anys setanta amb la síntesi dels lligands CAMP i DIPAMP, que van mostrar excel·lents resultats en la hidrogenació asimètrica de deshidroaminoàcids [5, 6]. Per exemple, l'acetamida **1**, precursor de la fenilalanina, es va utilitzar com a substrat model per a la síntesi industrial de l'-DOPA, fàrmac emprat per al tractament de la malaltia de Parkinson (esquema 2). Tanmateix, el DIOP, un lligand no *P-estereogènic* amb quiralitat a l'esquelet carbonat, va demostrar que la quiralitat a l'àtom de fòsfor no era indispensable per generar asimetria en el procés [7]. Més tard, altres lligands sense fòsfor estereogènic, com ara el ChiraPHOS [8] i el DuPHOS [9], van augmentar l'enantioselectivitat del procés fins a valors més alts que els del mateix DIPAMP [10].

Aquest fet, sumat a la síntesi complicada dels lligands *P-estereogènics* en comparació amb els lligands amb quiralitat a l'esquelet carbonat, va comportar que es perdés l'interès pels

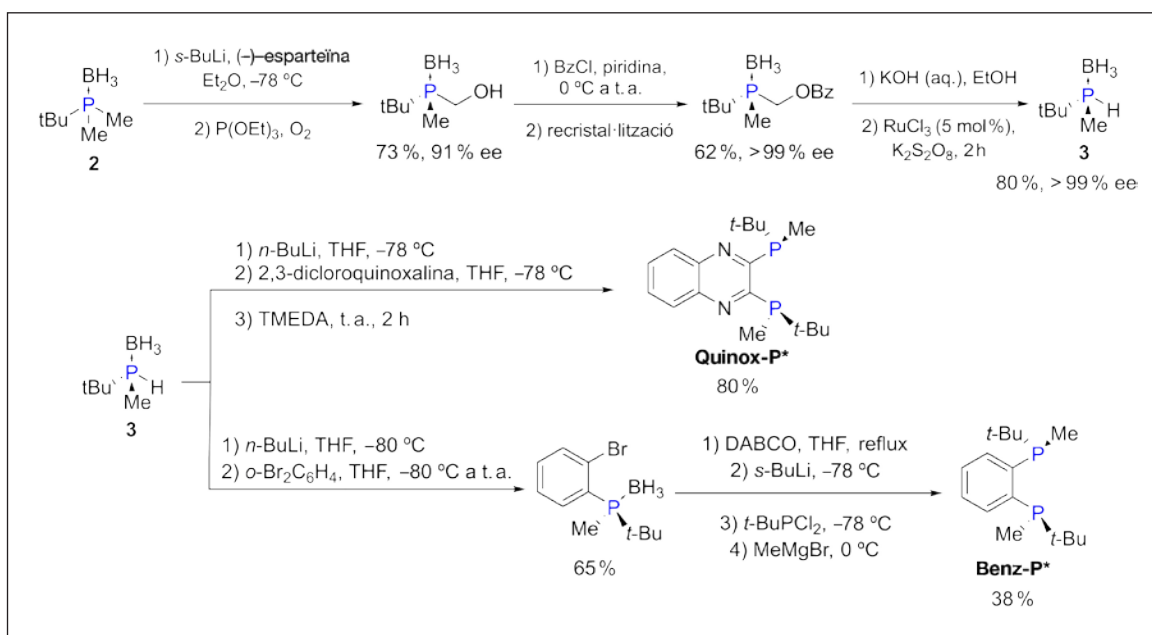
primers durant gairebé dues dècades. Als anys noranta, però, la introducció del borà com un nou grup protector versàtil per a l'àtom de fòsfor trivalent va facilitar el desenvolupament de nous mètodes per a la síntesi de compostos amb fòsfor estereogènic, fet que ha permès el ressorgiment d'aquest camp durant els darrers vint anys [11]. Tanmateix, la síntesi de compostos P* amb substituents voluminosos com el *tert*-butil continua sent complicada i hi ha pocs mètodes eficients per preparar-los.

Lligands *P-estereogènics* amb substituents *tert-butil* i *metil*

El potencial dels lligands P* rau en la proximitat entre el centre quiral i el lloc de reacció, cosa que permet una inducció efectiva de la quiralitat al substrat. Per aquest motiu, els substituents de l'àtom de fòsfor resulten clau en el procés catalític. Els lligands P* que han proporcionat millors resultats per a la catàlisi són aquells amb substituents de volums molt diferents, com ara el *tert*-butil i el metil. L'any 1998, Imamoto va descriure la síntesi asimètrica del Bis-P*, el primer lligand amb aquest parell de substituents, que va mostrar un gran potencial catalític (esquema 3) [12]. L'ús de la parella espar-



ESQUEMA 3. Síntesi dels lligands Bis-P* i MiniPHOS. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 4. Síntesi del sintó 3 i dels lligands Quinox-P* i Benz-P*. Elaboració pròpia.

teïna i *sec*-butil liti com a base quiral permet la desprotonació selectiva d'un dels grups metil de la fosfina 2. Després, la catàlisi per coure promou l'acoblament radicalari per formar la difosfina protegida Bis-P*. Emprant la mateixa metodologia, Imamoto també va preparar el lligand anàleg MiniPHOS, amb un esquelet més rígid i un angle de coordinació inferior [13]. Els complexos de rodi del Bis-P* i el MiniPHOS han mostrat resultats molt bons en reaccions d'hidrogenació asimètrica de diferents substrats [12-14].

Poc després, utilitzant la mateixa estratègia, Imamoto va descriure la síntesi del sintó 3 enantiomèricament pur, que va per-

metre la preparació dels lligands Quinox-P* i Benz-P* (esquema 4) [15]. Aquests lligands han estat molt utilitzats en un gran nombre de reaccions catalítiques, entre les quals destaquen la hidrogenació asimètrica d'alquens [15b, 15c, 16] i diverses reaccions d'acoblament carboni-carboni [17] i carboni-bor [18].

Precedents en el nostre grup

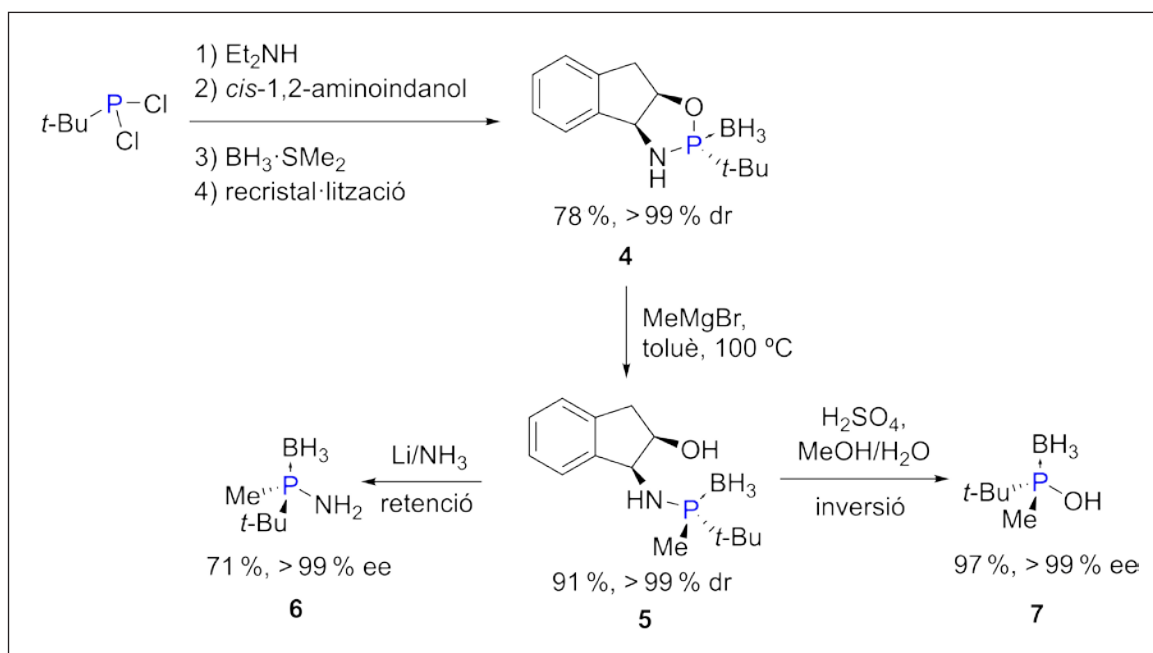
En els darrers deu anys, a la Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica (URSA) també ens hem interessat en el desenvolupament de lligands *P*-estereogènics [19]. El nostre grup ha des-

envolupat una estratègia per a la síntesi de sintons *P*-estereogènics amb substituents *tert*-butil i metil a l'àtom de fòsfor (esquema 5) [20]. Partint del *cis*-1,2-aminoindanol, emprat com a auxiliar quiral, i la dicloro-*tert*-butilfosfina, s'obté l'oxazafosfolidina 4. A continuació es duu a terme una obertura estereoespecífica de l'anell amb bromur de metil magnesi per obtenir l'intermediari 5. En aquest punt, una reducció de Birch o la hidròlisi en medi àcid porten als sintons 6 o 7, respectivament.

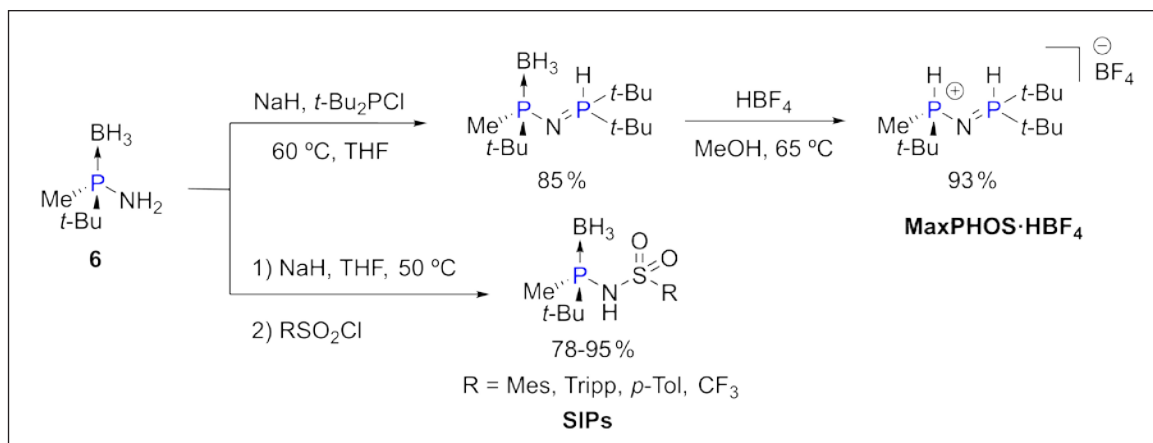
L'aminofosfina 6 ha estat utilitzada en la síntesi dels lligands MaxPHOS i SIP (esquema 6) [21, 22]. El lligand MaxPHOS

ha mostrat excel·lents resultats en la hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi d'una gran varietat d' α - i β -acetamides, enamides cícliques i acícliques i èsters conjugats [21, 23]. Els lligands de tipus SIP han mostrat bons resultats en reaccions de cicloadició intramolecular [2 + 2 + 2] d'endiins [22].

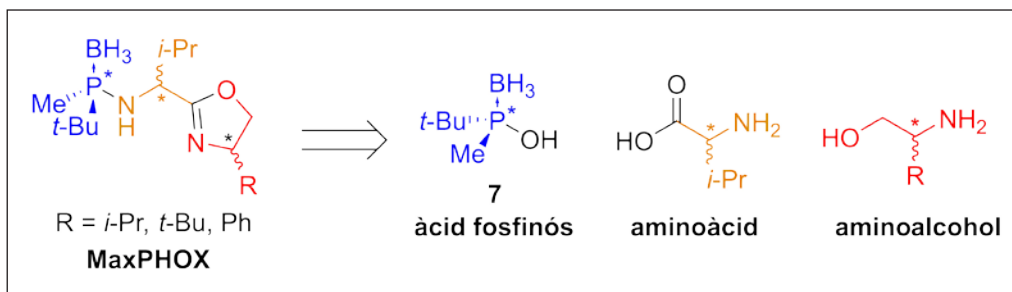
Per altra banda, l'àcid fosfinós 7 s'ha emprat en la síntesi dels lligands MaxPHOX, una família de lligands amb una síntesi molt versàtil, ja que cadascun dels seus tres centres estereogènics prové d'un compost quiral diferent (esquema 7) [20b]. Aquest lligand ha mostrat resultats molt bons en la hidrogen-



ESQUEMA 5. Síntesi enantiopura dels sintons *P*-estereogènics 6 i 7. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 6. Síntesi dels lligands MaxPHOS i SIP a partir de 6. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 7. Retrosíntesi del lligand MaxPHOX. Elaboració pròpia.

nació asimètrica catalitzada per iridi d'èsters conjugats, enamides cícliques, imines, *N*-ftalimido 2-àril alquilamines i olefines tetrasubstituïdes [20b, 24]. Tant en la hidrogenació d'enamides cícliques com d'*N*-alquilamines, els complexos d'iridi del lligand MaxPHOX van donar els excessos enantiomèrics més elevats descrits fins al moment.

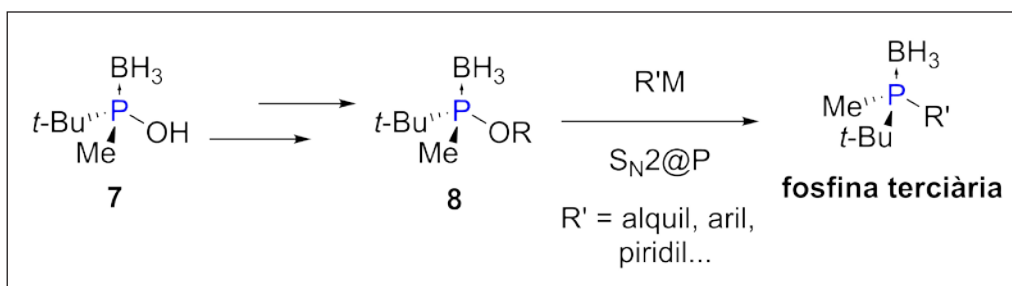
Desenvolupament d'una nova síntesi de lligands *P*-estereogènics

A banda dels exemples mencionats, hi ha pocs mètodes sintètics que permetin introduir els grups *tert*-butil i metil en fosfines *P*-estereogèniques [25]. Per tant, seria desitjable el desenvolupament de mètodes per a la preparació asimètrica d'altres compostos d'aquest tipus. Per aquest motiu, en el

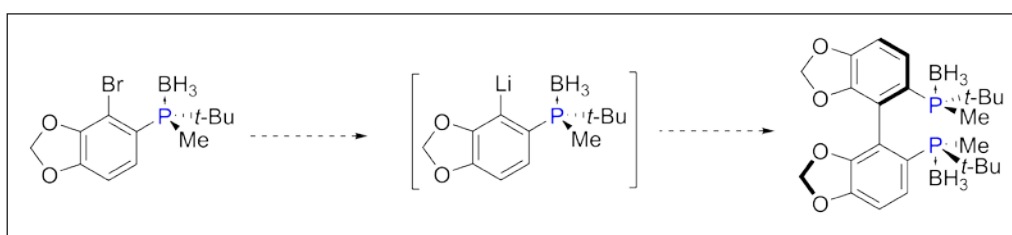
nostre grup hem dissenyat un nou mètode sintètic que permeti la preparació de fosfines terciàries amb aquests substituents. L'estratègia ideada consisteix a generar un fosfinit 8, derivat de l'àcid fosfinós 7, amb un bon grup sortint. Així, podríem dur a terme substitucions nucleòfiles sobre l'àtom de fòsfor amb diversos reactius organometàl·lics per tal d'introduir diferents fragments R' de manera estereoespecífica (esquema 8).

Els compostos *P*-estereogènics terciaris obtinguts a través d'aquest mètode podrien utilitzar-se com a sintons quirals per a la síntesi de nous lligands *P*-estereogènics, tal com exemplifica l'esquema 9.

Aquest projecte és el tema de treball de la tesi doctoral d'un dels autors (Pep Rojo), que s'està elaborant a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, en el grup de recerca dels professors Antoni Riera i Xavier Verdaguer.



ESQUEMA 8. Estratègia per a la síntesi de fosfines terciàries amb grups *tert*-butil i metil. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 9. Exemple d'aplicació d'un sintó *P*-estereogènic terciari. Elaboració pròpia.

Agraïments

Agraïm el suport econòmic al Ministeri d'Economia i Competitivitat (MINECO, CTQ2017-87840-P) i l'IRB de Barcelona.

També volem donar les gràcies al finançament institucional del premi Severo Ochoa (MINECO) i al programa CERCA (Generalitat de Catalunya). Pep Rojo també agraeix el suport de la Secretaria d'Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya i del Fons Social Europeu per a una beca.

Referències

- [1] POMBEIRO, A. J. L. (ed.). *Advances in organometallic chemistry and catalysis*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014.
- [2] ETAYO, P.; VIDAL-FERRAN, A. «Rhodium-catalysed asymmetric hydrogenation as a valuable synthetic tool for the preparation of chiral drugs». *Chem. Soc. Rev.*, 42 (2013), p. 728-754.
- [3] BÖRNER, A. (ed.). *Phosphorous ligands in asymmetric catalysis: Synthesis and applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 2008.
- [4] a) GRABULOSA, A.; SPIVEY, J. J. (ed.). *P-stereogenic ligands in enantioselective catalysis*. Cambridge: RSC, 2007. (RSC Catalysis Series; 7) b) DUTARTRE, M.; BAYARDON, J.; JUGÉ, S. «Applications and stereoselective synthesis of P-chirogenic phosphorous compounds». *Chem. Soc. Rev.*, 45 (2016), p. 5771-5794.
- [5] KNOWLES, W. S.; SABACKY, M. J.; VINEYARD, B. D. «Catalytic asymmetric hydrogenation». *J. C. S. Chem. Comm.* (1972), p. 10-11.
- [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.*, 97 (1975), p. 2567-2568.
- [7] KAGAN, H. B.; DANG, T. P. «Asymmetric catalytic reduction with transition metal complexes. I. A catalytic system of rhodium(I) with (-)-2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy,1-4-bis(diphenyl-phosphino)butane, a new chiral diphosphine». *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972), p. 6429-6433.
- [8] FRYZUK, M. D.; BOSNICH, B. «Asymmetric synthesis. Production of optically active amino acids by catalytic hydrogenation». *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977), p. 6262-6267.
- [9] BURK, M. J.; FEASTER, J. E.; NUGENT, W. A.; HARLOW, R. L. «Preparation and use of C₂-symmetric bis(phospholanes) production of α-amino acid derivatives via highly enantioselective hydrogenation reactions». *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993), p. 10125-10138.
- [10] KNOWLES, W. S. «Asymmetric hydrogenation». *Acc. Chem. Res.*, 16 (1984), p. 106-112.
- [11] a) IMAMOTO, T.; HOSHIKI, T.; ONOZAWA, T.; KUSUMOTO, T.; SATO, K. «Synthesis and reactions of phosphine-boranes. Synthesis of new bidentate ligands with homochiral phosphine centers via optically pure phosphine-boranes». *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990), p. 5244-5252. b) PIETRUSIEWICZ, K. M.; ZABLOCKA, M. «Preparation of scalemic P-chiral phosphines and their derivatives». *Chem. Rev.*, 94 (1994), p. 1375-1411.
- [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.*, 120 (1998), p. 1635-1636.
- [13] YAMANOI, Y.; IMAMOTO, T. «Methylene-bridged P-chiral diphosphines in highly enantioselective reactions». *J. Org. Chem.*, 64 (1999), p. 2988-2989.
- [14] GRIDNEV, I. D.; YAMANOI, Y.; HIGASHI, N.; TSURUTA, H.; YASUTAKE, M.; IMAMOTO, T. «Asymmetric hydrogenation catalyzed by (S,S)-R-Bis-P*-Rh and (R,R)-R-MiniPHOS complexes: Scope, limitations, and mechanism». *Adv. Synth. Catal.*, 343 (2001), p. 118-136.
- [15] a) NAGATA, K.; MATSUKAWA, S.; IMAMOTO, T. «Stereoselective, oxidative one-carbon degradation of alkyl(dimethyl)phosphine-boranes. Synthesis of enantiomerically enriched secondary phosphine-boranes». *J. Org. Chem.*, 65 (2000), p. 4185-4188. b) IMAMOTO, T.; SUGITA, K.; YOSHIDA, K. «An air-stable P-chiral phosphine ligand for highly enantioselective transition-metal-catalyzed reactions». *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005), p. 11934-11935. c) KAMURA, K.; SUGIYA, M.; YOSHIDA, K.; YANAGISAWA, A.; IMAMOTO, T. «Enantiopure 1,2-bis(tert-butylmethylphosphino)benzene as a highly efficient ligand in rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation». *Org. Lett.*, 12 (2010), p. 4400-4403.
- [16] IMAMOTO, T.; KAMURA, K.; ZHANG, Z.; HORIUCHI, Y.; SUGIYA, M.; YOSHIDA, K.; YANAGISAWA, A.; GRIDNEV, I. D. «Rigid P-chiral phosphine ligands with tert-butylmethylphosphino groups for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of functionalized alkenes». *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (2012), p. 1754-1769.
- [17] JIN, M.; ADAK, L.; NAKAMURA, M. «Iron-catalyzed enantioselective cross-coupling reactions of α-chloroesters with aryl grignard reagents». *J. Am. Chem. Soc.*, 137 (2015), p. 7128-7134.
- [18] YAMAMOTO, E.; TAKENOCHI, Y.; OZAKI, T.; MIYA, T.; ITO, H. «Copper(I)-catalyzed enantioselective synthesis of α-chiral linear or carbocyclic (E)-(γ-alkoxyallyl)boronates». *J. Am. Chem. Soc.*, 136 (2014), p. 16515-16521.

- [19] CABRÉ, A.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «P-stereogenic amino-phosphines as chiral ligands: From privileged intermediates to asymmetric catalysis». *Acc. Chem. Res.*, 53 (2020), p. 676-689.
- [20] a) LEÓN, T.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Stereoselective synthesis of P-stereogenic aminophosphines: Ring opening of bulky oxazaphospholidines». *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (2011), p. 5740-5743. b) ORGUÉ, S.; FLORES-GASPAR, A.; BIOSCA, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Stereospecific $S_N2@P$ reactions: Novel access to bulky P-stereogenic ligands». *Chem. Commun.*, 51 (2015), p. 17548-17551.
- [21] 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.*, 49 (2010), p. 9452-9455.
- [22] 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.*, 51 (2012), p. 6951-6955.
- [23] 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.*, 356 (2014), p. 795-804.
- [24] a) SALOMÓ, E.; ORGUÉ, S.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of cyclic enamides». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55 (2016), p. 7988-7992. b) SALOMÓ, E.; GALLEN, A.; SCIORTINO, G.; UJAQUE, G.; GRABULOSA, A.; LLEDÓS, A.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Direct asymmetric hydrogenation of N-methyl and N-alkyl imines with an Ir(III)H catalyst». *J. Am. Chem. Soc.*, 140 (2018), p. 16967-16970. c) SALOMÓ, E.; ROJO, P.; HERNÁNDEZ-LLADÓ, P.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «P-stereogenic and non-P-stereogenic Ir-MaxPHOX in the asymmetric hydrogenation of N-aryl imines. Isolation and X-ray analysis of imine iridacycles». *J. Org. Chem.*, 83 (2018), p. 4618-4627. d) CABRÉ, A.; ROMAGNOLI, E.; MARTÍNEZ-BALART, P.; VERDAGUER, X.; RIERA, A. «Highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of 2-aryl allyl phthalimides». *Org. Lett.*, 21 (2019), p. 9709-9713. e) BIOSCA, M.; SALOMÓ, E.; CRUZ-SÁNCHEZ, P. de la; RIERA, A.; VERDAGUER, X.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Extending the substrate scope in the hydrogenation of unfunctionalized tetrasubstituted olefins with Ir-P stereogenic aminophosphine-oxazoline catalysts». *Org. Lett.*, 21 (2019), p. 807-811.
- [25] a) GATINEAU, D.; GIORDANO, L.; BUONO, G. «Bulky, optically active P-stereogenic phosphine-boranes from pure H-menthylphosphinates». *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (2011), p. 10728-10731. b) LI, S.-G.; YUAN, M.; TOPIC, F.; HAN, Z. S.; SENANAYAKE, C. H.; TSANTRIZOS, Y. S. «Asymmetric library synthesis of P-chiral t-butyl-substituted secondary and tertiary phosphine oxides». *J. Org. Chem.*, 84 (2019), p. 7291-7302.



P. Rojo



A. Riera



X. Verdaguer

Pep Rojo va néixer a Sant Joan de Vilatorrada i va graduar-se en química per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) l'any 2016. Va estudiar el Màster de Química Orgànica per la Universitat de Barcelona (UB) el curs 2017-2018. Actualment duu a terme el doctorat 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. Es va llicenciar en química per la Universitat de Barcelona (UB), on va obtenir el doctorat sota la supervisió dels professors Miquel Àngel Pericàs i Fèlix Serratosa l'any 1987. Actualment és catedràtic a la UB i investigador principal a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona.

Xavier Verdaguer va néixer a Vic. Es va llicenciar en química per la Universitat de Barcelona (UB), i va obtenir el doctorat sota la supervisió dels professors Antoni Riera i Miquel Àngel Pericàs l'any 1994. Actualment és professor titular a la UB i investigador associat a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona.