

Lligands tioèter-carbè *N*-heterocíclics per a la hidrogenació asimètrica d'olefines: perspectiva i oportunitats

Thioether-N-heterocyclic carbene ligands for the asymmetric hydrogenation of olefins: Perspective and opportunities

Pol de la Cruz-Sánchez, Òscar Pàmies i Montserrat Diéguez
Universitat Rovira i Virgili. Departament de Química Física i Inorgànica

Resum: La catàlisi asimètrica s'ha convertit en una de les eines més efectives per a la síntesi de productes orgànics d'alt valor afegit (per exemple, fàrmacs, fragàncies, productes agroquímics...). Dins d'aquest camp, la hidrogenació asimètrica (HA) d'olefines és un dels processos més sostenibles, degut a la seva economia atòmica, eficiència i simplicitat operativa. Els lligands fosfina han dominat la hidrogenació asimètrica, però l'èxit recent dels lligands tioèter (desenvolupats en el nostre grup) i els lligands carbè fan d'aquestes estructures un camp ideal per a futures investigacions. En aquest cas, hem decidit combinar ambdues tipologies de lligands amb la preparació de nous lligands tioèter-carbè, i n'hem comparat l'eficiència per a la HA d'olefines amb els seus anàlegs de fòsfor, juntament amb estudis mecanístics (reactivitats amb deuteri i hidrogen).

Paraules clau: Catalitzadors de Ir, carbens *N*-heterocíclics, olefines, tioèter, hidrogenació asimètrica.

Abstract: *Asymmetric catalysis has emerged as one of the most powerful tools for the synthesis of high value organic compounds (i.e. pharmaceuticals, fragrances, agrochemicals, etc.). In this field, the asymmetric hydrogenation (AH) of olefins is one of the most sustainable methods due to its perfect atomic economy, high efficiency and operational simplicity. Phosphine ligands have dominated the field of asymmetric hydrogenation during the past decades, but the recent success of thioether-based ligands (developed in our group) and carbene-based ligands make these scaffolds an ideal field for further investigations. In this case, we decided to combine these two scaffolds with the preparation of new thioether-carbene ligands and compare their efficiency in the AH of olefins with their phosphorus-based analogues, together with mechanistic studies (reactivities with deuterium and hydrogen).*

Keywords: *Ir-catalysts, N-heterocyclic carbenes, olefins, thioether, asymmetric hydrogenation.*

Introducció

La demanda creixent de productes enantiomèricament purs, necessaris per a la preparació tant de compostos d'interès tecnològic com de compostos que tinguin activitat biològica, ha impulsat el desenvolupament de processos catalítics asimètrics d'elevada eficàcia que presentin una alta selectivitat i activitat, un consum d'energia mínim i una generació de subproductes també mínima [1]. En comparació amb altres tècniques, la catàlisi asimètrica és una estratègia atractiva, ja que utilitza una petita quantitat de catalitzador per produir una gran quantitat del compost desitjat, i disminueix la formació de subproductes. També té l'avantatge de reduir el nombre de passos de reacció i d'operacions sintètiques, amb la qual cosa disminueix el cost global de producció.

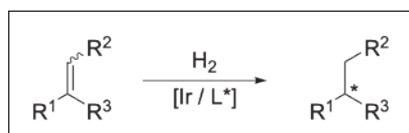
Diversos paràmetres entren en joc a l'hora d'obtenir els millors resultats en una reacció catalítica enantioselectiva. La selecció i el disseny del lligand quiral, que forma part del catalitzador, és probablement el paràmetre més important [1, 2]. La seva estructura té un paper crucial en l'actuació del catalitzador, on un esquelet ben definit electrònicament i estèricament és fonamental. La modularitat d'aquests lligands és també clau, ja que permet la síntesi i el cribratge de sèries sistemàtiques de lligands (lligandteques) amb l'objectiu de maximitzar l'activitat i selectivitat per a cada reacció. El descobriment de lligands eficients, preparats en poques etapes a partir de matèries primeres econòmiques, fàcils de manipular (és a dir, sòlids i estables en l'aire) i que tolerin una àmplia gamma de reaccions, ha centrat la recerca de molts investigadors. El nostre grup té una elevada experiència en la preparació de lligandteques fàcils de manipular i preparades a partir de productes de baix cost [3]. Així, l'objectiu de la nostra investigació és avançar en el disseny i la síntesi de catalitzadors molt actius i selectius per a reaccions asimètriques d'interès industrial. Concretament, en processos no optimitzats com la hidrogenació asimètrica (HA) d'olefines no funcionalitzades o

Correspondència: Pol de la Cruz-Sánchez
Universitat Rovira i Virgili. Departament de Química Física i Inorgànica
C. de Marcehí Domingo, 1. 43007 Tarragona
Tel.: +34 977 558 786. Fax: +34 977 558 237
A/e: pol.delacruzsanchez@urv.cat

amb grups funcionals no coordinants i olefines funcionalitzades tipus β -enamides cíclicues.

Hidrogenació asimètrica d'olefines

La hidrogenació asimètrica d'olefines catalitzada per metalls és un dels processos més directes i sostenibles per a la síntesi de productes farmacèutics, fragàncies, productes agroquímics i de química fina. Aproximadament, un 10% dels passos en la producció d'aquests compostos són hidrogenacions [1, 4]. En la hidrogenació asimètrica, un complex organometàl·lic quiral catalitza l'addició d'hidrogen a una olefina proquiral, i d'això en resulta un nou enllaç C-H quiral (esquema 1) [1].



ESQUEMA 1. Hidrogenació asimètrica d'una olefina proquiral. Elaboració pròpia.

S'han dedicat molts recursos a aquest tema i durant les darreres dècades s'han aconseguit avenços importants. Això pot fer l'efecte que la hidrogenació asimètrica és un problema resolt, però queden reptes per superar. Una limitació important és que la majoria dels catalitzadors només funcionen amb un rang limitat de substrats i que cada tipus de substrat (funcionalitzat i no funcionalitzat) requereix un lligand particular per obtenir resultats òptims. En conseqüència, la identificació de lligands «privilegiats» continua sent una tasca fonamental en la hidrogenació d'alquens (i, per extensió, en la HA d'altres tipus de compostos).

Avui en dia s'han desenvolupat un gran nombre de lligandteques que permeten la hidrogenació efectiva d'una àmplia gamma de substrats. Així, els millors resultats s'obtenen quan el substrat té un grup coordinant, perquè la seva capacitat quelatant facilita la transferència de la quiralitat del catalitzador al producte [5]. Els catalitzadors de Rh i Ru amb lligands difosfines quirals han proporcionat els millors resultats. El nombre i els tipus de substrats funcionalitzats s'han ampliat notablement i el seu ús és habitual, tal com s'il·lustra amb la producció comercial del fàrmac L-DOPA per a la malaltia de Parkinson [6a], l'antibiòtic d'ampli espectre levofloxacina (Daichii-Sankyo Co.) [6b] i la sitagliptina (Merck) [6c], així com amb la síntesi del pesticida (*S*)-metolaclor [6d].

Hi ha, però, substrats funcionalitzats la hidrogenació dels quals encara no està resolta. Entre ells, tenim les β -enamides cíclicues, que han cridat recentment l'atenció perquè els seus productes d'hidrogenació es troben en molts productes farmacèutics i biològicament actius. Dos exemples representatius en són la rotigotina, utilitzat per al tractament de la malaltia de Parkinson, i l'anespirona, un receptor selectiu 5-HT_{1A} amb propietats antidepressives i ansiolítiques (figura 1) [7].

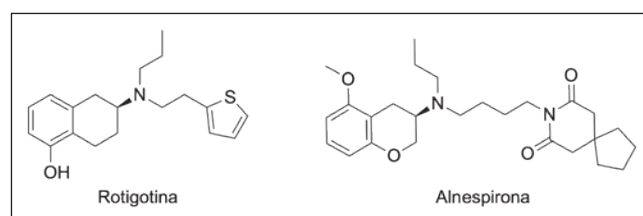


FIGURA 1. Estructura de dos productes farmacèutics: la rotigotina i l'anespirona. Elaboració pròpia.

En comparació amb la HA d'olefines funcionalitzades, la reducció d'olefines no funcionalitzades o amb grups funcionals no coordinants està menys desenvolupada, ja que la fórmula òptima del catalitzador depèn del tipus d'olefina i cal desenvolupar un catalitzador diferent per a cadascuna [8]. Per exemple, els millors resultats s'han produït en la hidrogenació d'olefines trisubstituïdes amb geometria *E*; la HA d'olefines amb geometria *Z* i d'olefines disubstituïdes ha estat menys efectiva. Un progrés important seria desenvolupar catalitzadors que es poguessin aplicar al nombre més alt possible d'olefines, cosa que reduiria el temps invertit a descobrir-ne i preparar-ne de nous.

Un dels avenços més rellevants en la hidrogenació d'olefines no funcionalitzades o amb grups funcionals no coordinants va tenir lloc el 1997, amb la utilització de catalitzadors de Ir amb lligands fosfina-oxazolina tipus PHOX ([Ir(cod)(PHOX)]PF₆, figura 2a) [8a], anàlegs quirals del catalitzador de Crabtree ([Ir(cod)(Pcy₃)(Py)]PF₆) [8b]. De la substitució posterior de l'aníon PF₆⁻ per [BAR_f]⁻ (figura 2b) en van resultar, per primera vegada, catalitzadors estables, actius i selectius per a la hidrogenació d'aquest tipus d'olefines, si bé el nombre d'olefines hidrogenades amb èxit es va limitar a les *E*-trisubstituïdes [8c].

A partir d'aquí, la recerca s'ha centrat en modificacions sistemàtiques del tipus de lligand que forma part del catalitzador de Ir (figura 3) [9-11].

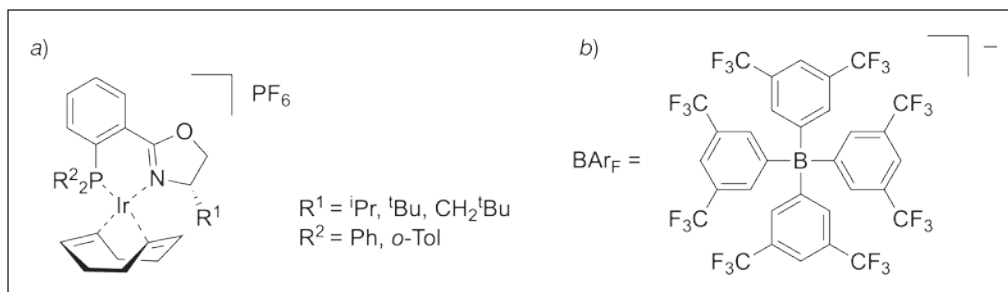


FIGURA 2. a) Precursors de catalitzadors Ir-PHOX desenvolupats per Pfaltz *et al.* b) Estructura molecular de l'anió BAr_F⁻. Elaboració pròpia.

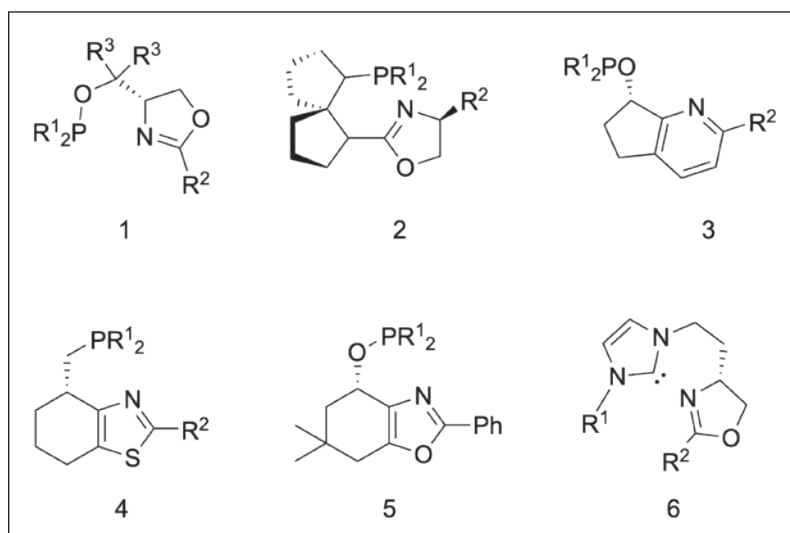


FIGURA 3. Selecció de lligands desenvolupats per a la hidrogenació asimètrica d'olefines no funcionalitzades o amb grups funcionals no coordinants. Elaboració pròpia.

S'ha modificat l'estructura de l'esquelet del lligand. El grup fosfina ha estat reemplaçat inicialment per grups fosfinits i, més recentment, per grups fosfins biaril [12]. El grup oxazolina s'ha substituït per altres grups nitrogen (piridina [9c], oxazol [9d] i tiazol [9h]). Més recentment, s'ha substituït el grup N per grups oxigen [13] o tioèter [14] i el P, per grups carbens [9a, 15]. Les combinacions fosfit-N i fosfit/fosfinit-tioèter han permès augmentar considerablement el nombre i els tipus d'olefines que es poden hidrogenar amb èxit (figures 4 i 6). El nostre grup ha estat pioner en la introducció dels grups fosfins i tioèter. Els estudis mecanístics van confirmar que la flexibilitat atorgada pels grups biarils del fosfit ha estat clau per a l'èxit d'aquests lligands, ja que ha permès adaptar l'entorn quiral del catalitzador a les demandes estèriques del substrat [12]. Així, els nous catalitzadors amb lligands fosfit-N (figura 4) van permetre ampliar el nombre d'olefines trisubstituídes hidrogenades amb èxit (fins a tot les olefines-Z) i, per primera vegada, es van hidrogenar un gran nombre d'olefines 1,1'-disubs-

tituïdes. Més recentment, es va estudiar reemplaçar el grup tioèter, més robust que el típic grup oxazolina. L'àtom de sofre es transforma en un centre estereogènic en coordinar-se, i d'aquesta manera apropa la quiralitat al metall. Així, s'han desenvolupat diverses biblioteques de lligands tioèter-fosfit/fosfinit (figura 5) que han expandit considerablement el nombre d'olefines hidrogenades efectivament [14].

Els carbens *N*-heterocíclics (NHC) s'han convertit en una font important de lligands i s'han considerat substituïts òptims de les fosfines, degut a la seva baixa toxicitat, i estabilitat en l'aire i capacitat σ -donadora més grans, en comparació amb les fosfines [16]. Així, Burgess *et al.* van aprofitar aquests avantatges per dissenyar la primera lligandteca carbè-oxazolina aplicada amb èxit en la hidrogenació d'olefines no funcionalitzades (fins al 98% ee), catalitzada per Ir (figures 3 i 6), si bé en un rang limitat d'olefines [9a]. Des d'aleshores s'han publicat unes poques lligandteques carbè-oxazolina més, amb resultats catalítics pitjors

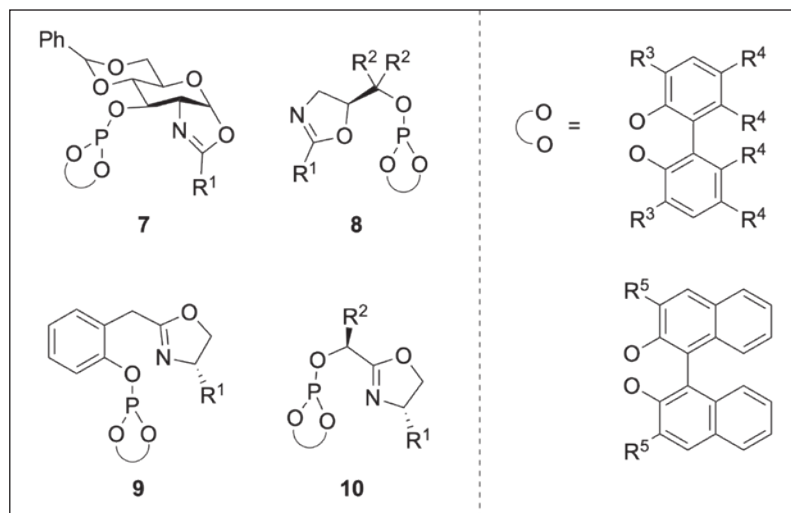


FIGURA 4. Selecció de lligands fosfit-N desenvolupats per a la hidrogenació asimètrica d'olefines no funcionalitzades o amb grups funcionals no coordinants. Elaboració pròpia.

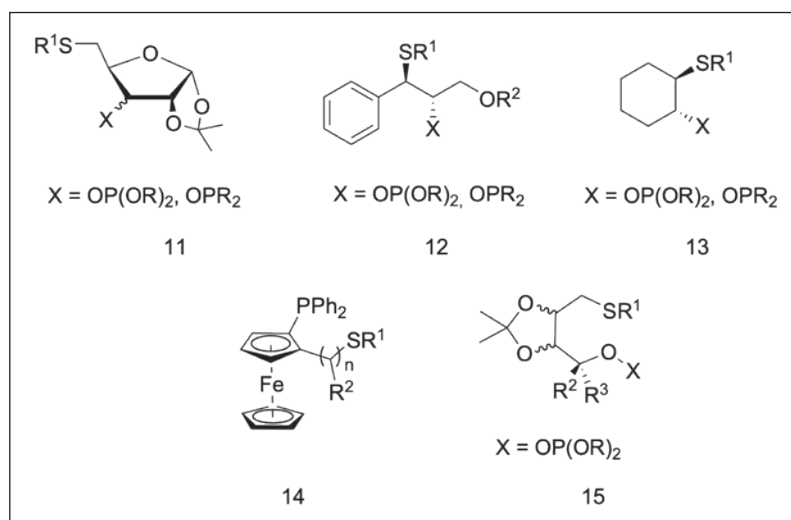


FIGURA 5. Lligands tioèter-fosfina/fosfinit/fosfit desenvolupats per a la hidrogenació asimètrica d'olefines no funcionalitzades o amb grups funcionals no coordinants. Elaboració pròpia.

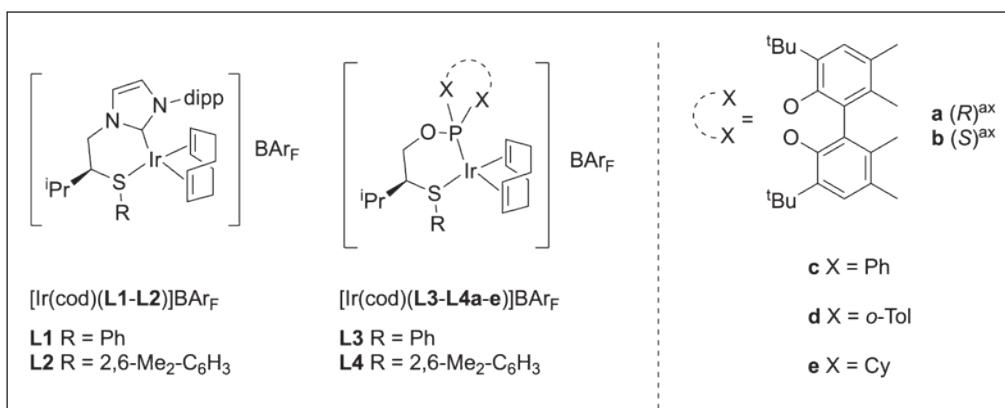


FIGURA 6. Precursors de catalitzadors $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L1-L2})]\text{BAR}_F$ amb els lligands tioèter-carbè (L1-L2H-Br) i $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L3-L4a-e})]\text{BAR}_F$ amb els lligands tioèter-fosfit/fosfinit (L3-L4a-e). Elaboració pròpia.

[15a, 15b], tret de la família de catalitzadors Ir/NHC-piridina desenvolupada per Pfaltz *et al.*, amb enantioselectivitats similars a les de Burgess [15c]. La combinació del grup carbè amb altres grups heterodonadors no ha estat aplicada en aquesta reacció i continua sent un camp pendent d'explorar.

En un esforç per trobar un sistema catalític més general, a continuació es presenta una estratègia que consisteix en el disseny dels primers catalitzadors Ir/tioèter-carbè (figura 6), que uneix els avantatges d'ambdós grups funcionals; es pretén que es puguin aplicar tant a la HA d'olefines no funcionalitzades com a la d'olefines funcionalitzades. Per comparar-los, també s'han preparat els anàlegs Ir/tioèter-fosfinit/fosfit (figura 6). Els catalitzadors són complexos sòlids, estables en l'aire i que se sintetitzen per una ruta eficient i senzilla [17].

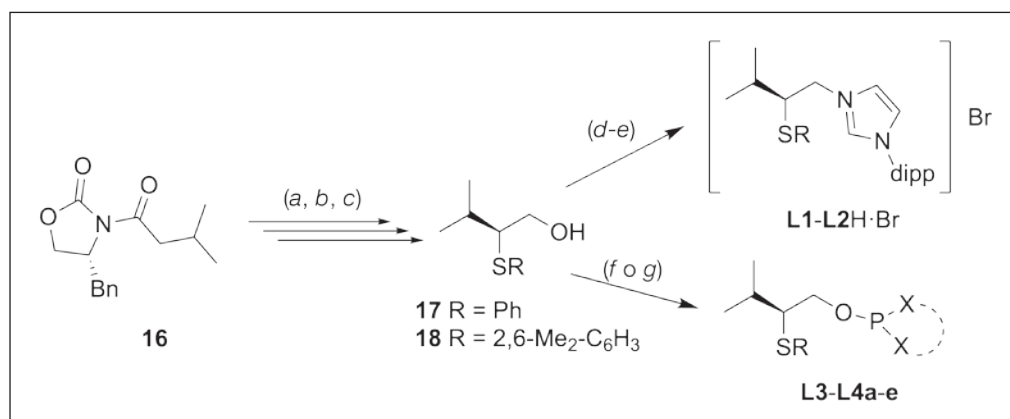
Síntesi de les sals tioèter-imidazoli (L1-L2H·Br) i lligands tioèter-fosfinit/fosfit (L3-L4a-e)

Les noves sals tioèter-imidazoli (L1-L2H·Br) i els lligands tioèter-fosfinit/fosfit (L3-L4a-e) (esquema 2) s'han preparat a partir dels corresponents intermediaris tioèter-hidroxils 17 i 18, sintetitzats en poques etapes a partir d'un producte fàcilment disponible com és l'*N*-acil carboxiimida d'Evans (16), seguint una metodologia descrita prèviament en la bibliografia [18-20]. Així, les sals tioèter-imidazoli s'han preparat per reacció dels corresponents tioèter-hidroxils 17 i 18 amb tetrabromometà i trifenilfosfina, per donar els intermediaris tioèter-brom (pas *d*)

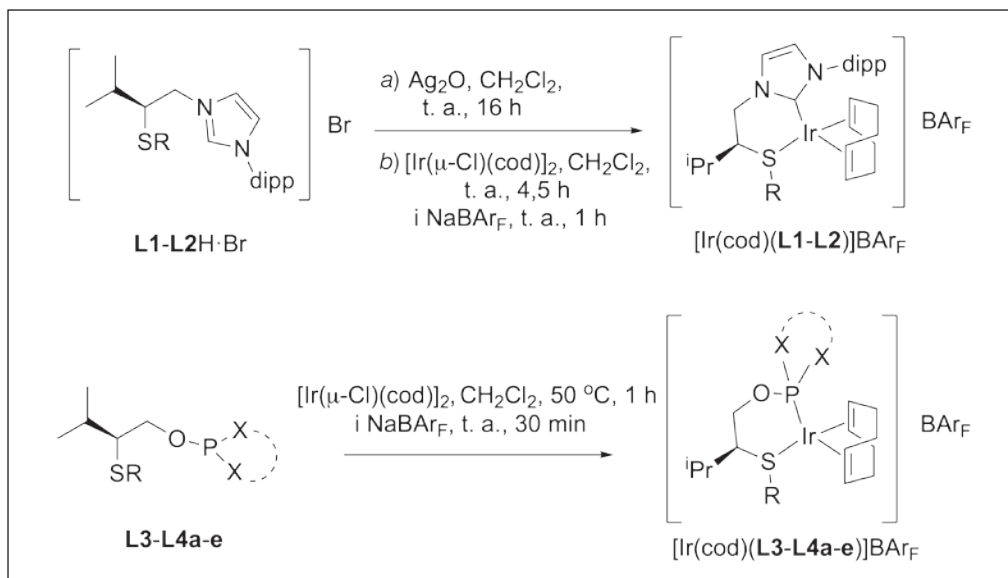
[21]. La reacció posterior amb 1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazole [22] dona accés als precursors dels lligands (L1-L2H·Br) (pas *e*). Per a la síntesi dels lligands tioèter-fosfinit/fosfit (L3-L4a-e), els tioèter-hidroxils 17 i 18 s'han tractat amb el corresponent fosforocloridit (pas *f*) [23] o clorofosfina (pas *g*). Les sals de tioèter-imidazoli (L1-L2H·Br) i els lligands tioèter-fosfit (L3-L4a-b) són sòlids estables en l'aire; en canvi, els lligands tioèter-fosfinit (L3-L4c-e) s'han aïllat com a olis, que s'han de guardar sota argó o a baixa temperatura; per tant, han estat complexats immediatament a l'iridi i s'han obtingut els corresponents precursors de catalitzadors estables en l'aire.

Síntesi dels precursors de catalitzadors [Ir(cod)(L1-L4a-e)]Bar_F

Per a la preparació dels precursors de catalitzador d'iridi que contenen els lligands tioèter-carbè ([Ir(cod)(L1-L2)]Bar_F), les sals tioèter-imidazoli preparades en l'apartat anterior (L1-L2H·Br) es tracten inicialment amb Ag₂O. La subseqüent transmetallació dels compostos generats amb 0,5 eq. de la font d'iridi [Ir(μ-Cl)cod]₂, seguida de l'intercanvi d'anió Cl⁻/Bar_F⁻ *in situ*, dona lloc als precursors de catalitzadors (passos *a*, *b*). La síntesi dels precursors de catalitzadors que contenen els lligands tioèter-fosfit/fosfinit ([Ir(cod)(L3-L4a-e)]Bar_F) s'ha dut a terme per coordinació directa dels lligands amb la font d'iridi, [Ir(μ-Cl)cod]₂, i el subseqüent intercanvi d'anió Cl⁻/Bar_F⁻ *in situ* (esquema 3). Tots els precursors de catalitzadors, fins i tot els que contenen els lligands tioèter-fosfinit, han estat aïllats com a sòlids taronges estables en l'aire.



ESQUEMA 2. Preparació dels precursors dels lligands L1-L2H·Br i els seus anàlegs L3-L4a-e: *a*) DIPEA, ⁿBu₄BOTf, NBS, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h; *b*) RSH, DBU, THF, -10 °C durant 1,5 h i a t. a. durant 2,5 h; *c*) LiBH₄, H₂O, THF, t. a., 16 h; *d*) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 16 h; *e*) 1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazole, CH₃CN, reflux, 1,5 d; *f*) ClP(OR')₂ (OR' = a-b), Py, toluè, 80 °C, 16 h; *g*) ClPX₂ (X = c-e), NEt₃, DMAP, toluè, t. a., 20 min. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 3. Preparació dels precursors de catalitzador de Ir. Elaboració pròpia.

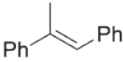
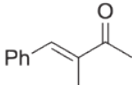
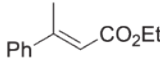
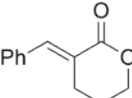
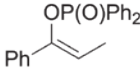
 S1	 S2	 S3
L1: 5 % Conv. 2 % (<i>R</i>) ee L2: 25 % Conv. 4 % (<i>S</i>) ee L3a: 100 % Conv. 48 % (<i>S</i>) ee L3b: 85 % Conv. 36 % (<i>S</i>) ee L3c: 95 % Conv. 61 % (<i>S</i>) ee L4a: 100 % Conv. 43 % (<i>S</i>) ee L4b: 95 % Conv. 39 % (<i>S</i>) ee L4c: 100 % Conv. 90 % (<i>S</i>) ee L4d: 100 % Conv. 91 % (<i>S</i>) ee L4e: 100 % Conv. 89 % (<i>S</i>) ee	L1: 10 % Conv. 9 % (<i>R</i>) ee L2: 25 % Conv. 5 % (<i>S</i>) ee L3c: 95 % Conv. 82 % (<i>S</i>) ee	L1: 20 % Conv. 25 % (<i>R</i>) ee L2: 30 % Conv. 8 % (<i>S</i>) ee L4e: 100 % Conv. 93 % (<i>S</i>) ee
	 S4	 S5
	L1: 20 % Conv. 2 % (<i>R</i>) ee L2: 10 % Conv. 4 % (<i>S</i>) ee L4b: 100 % Conv. 97 % (<i>S</i>) ee	L1: 100 % Conv. 75 % (<i>R</i>) ee L2: 95 % Conv. 70 % (<i>S</i>) ee L4c: 100 % Conv. 85 % (<i>S</i>) ee

FIGURA 7. Resultats representatius de la hidrogenació asimètrica d'olefines trisubstituídes S1-S5 utilitzant els precursors de catalitzador $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L1-L4})]\text{BAR}_F$. Condicions de reacció: 1 % mol de catalitzador de Ir, olefina (0,5 M), CH_2Cl_2 , t. a. durant 16 h, $P_{\text{H}_2} = 100$ bar. Elaboració pròpia.

Hidrogenació asimètrica. Resultats catalítics

Inicialment, els precursors de catalitzador sintetitzats en l'apartat anterior s'han aplicat a la hidrogenació d'olefines trisubstituídes (figura 7) utilitzant les condicions de reacció òptimes trobades en estudis anteriors amb sistemes Ir/P-tioèter [14]. S'ha fet un estudi comparatiu amb diferents substrats (S1-S5), els quals tenen diferents patrons de substitució, grups funcionals i propietats coordinatives. S'ha cobert des del substrat S1,

que no té cap grup funcional coordinant, fins al substrat S5, que conté un grup que es pot coordinar amb el metall. Els substrats S2-S4 també tenen grups coordinatius, però no es coordinen amb Ir, ja que el cicle format no és estable [8j].

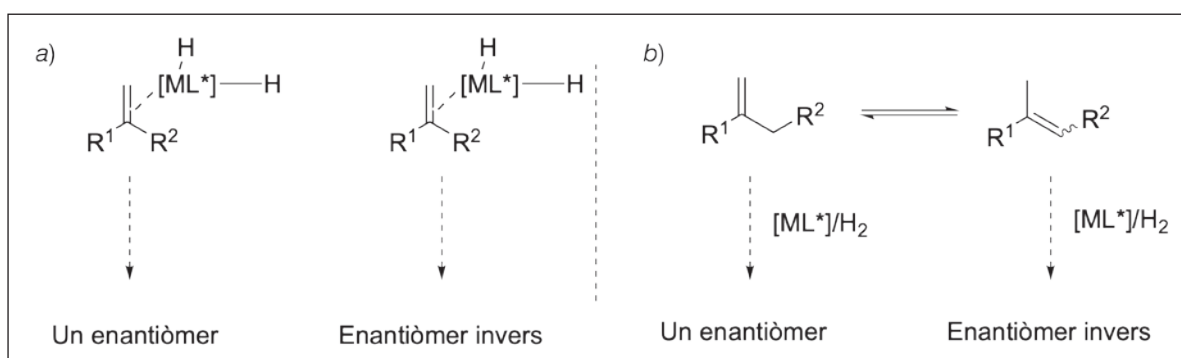
Els resultats indiquen que els sistemes Ir/tioèter-fòsfor proporcionen activitats i enantioselectivitats millors que els seus anàlegs Ir/tioèter-carbè, excepte per al substrat S5, que conté un grup coordinant. Aquests resultats d'activitat s'expliquen per l'impediment estèric més gran generat pel grup 2,6-diiso-

propilfenil del carbè al voltant de Ir que pels anàlegs amb fosfit/fosfinit. La congestió dificulta la coordinació de l'olefina i desencadena la desactivació del catalitzador, amb la formació d'espècies trimèriques inactives (vegeu els estudis de reactivitat més endavant) [8b]. Aquesta desactivació s'anul·la en presència d'un bon grup coordinant, com el del substrat S5. Per altra banda, també s'observa que cada substrat requereix un catalitzador diferent per maximitzar l'enantioselectivitat. Així, les millors enantioselectivitats s'han aconseguit amb els sistemes Ir/tioèter-fosfinit, excepte per al substrat S4, en què la millor enantioselectivitat s'ha aconseguit amb el sistema de Ir que conté el lligand tioèter-fosfit L4b (97 % ee).

A continuació, els precursors de catalitzador $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L1-L4})]\text{BAr}_f$ s'han aplicat a la hidrogenació asimètrica d'olefines

1,1'-disubstituídes (figura 8). Aquests tipus de substrats estan menys impeditos estèricament que els substrats anteriors; per tant, són més fàcils d'hidrogenar, però alhora la selecció de la cara proquiral és més difícil, cosa que provoca una disminució de l'enantioselectivitat (esquema 4a) [8k]. A més a més, la hidrogenació pot competir amb el procés d'isomerització i formar l'alquè intern més estable [24], el qual condueix a la formació de l'altre enantiòmer del producte hidrogenat (esquema 4b).

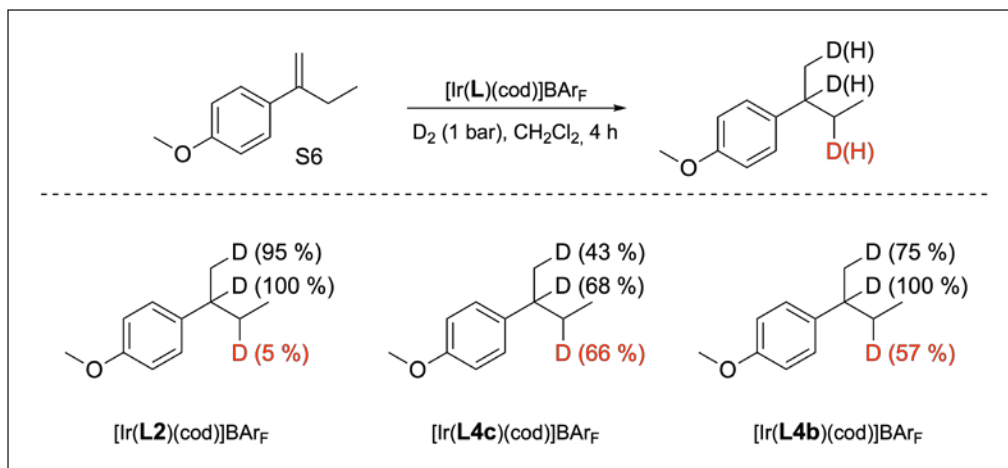
Com en el cas de les olefines trisubstituídes, s'han escollit substrats (S6-S9) amb diferents grups funcionals i habilitats coordinatives. Com era previsible, en els alquens disubstituíts s'observa una conversió total en tots els casos, menys en el substrat S7, que conté un substituent més voluminós i, per tant, dona lloc a la formació d'espècies trimèriques inactives.



ESQUEMA 4. a) Cares proquirals; b) procés d'isomerització. Elaboració pròpia.

<p>S6</p> <p>L1: 100 % Conv. 2 % (S) ee L2: 100 % Conv. 3 % (R) ee L4c: 100 % Conv. 60 % (R) ee L4d: 100 % Conv. 60 % (R) ee</p>	<p>S7</p> <p>L1: < 5 % Conv. No ee L2: < 5 % Conv. No ee L4b: 100 % Conv. 97 % (R) ee</p>
<p>S8</p> <p>L1: 100 % Conv. 10 % (R) ee L2: 100 % Conv. 9 % (R) ee L3c: 100 % Conv. 74 % (R) ee</p>	<p>S9</p> <p>L1: 100 % Conv. 91 % (S) ee L2: 100 % Conv. 61 % (S) ee L3b: 100 % Conv. 98 % (R) ee</p>

FIGURA 8. Resultats representatius de la hidrogenació asimètrica d'olefines 1,1'-disubstituídes S6-S9 amb els precursors de catalitzador $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L1-L4})]\text{BAr}_f$. Condicions de reacció: 1 % mol de catalitzador de Ir, olefina (0,5 M), CH_2Cl_2 , t. a. durant 16 h, $P_{\text{H}_2} = 1$ bar (S6-S8), $P_{\text{H}_2} = 50$ bar (S9). Elaboració pròpia.



ESQUEMA 5. Estudis de reducció amb deuteri del substrat S6 amb els precursors de catalitzador Ir/L2, Ir/L4b i Ir/L4c. Entre parèntesis, s'indica el percentatge d'addició de deuteri. En vermell, s'indica el percentatge degut a la isomerització. Elaboració pròpia.

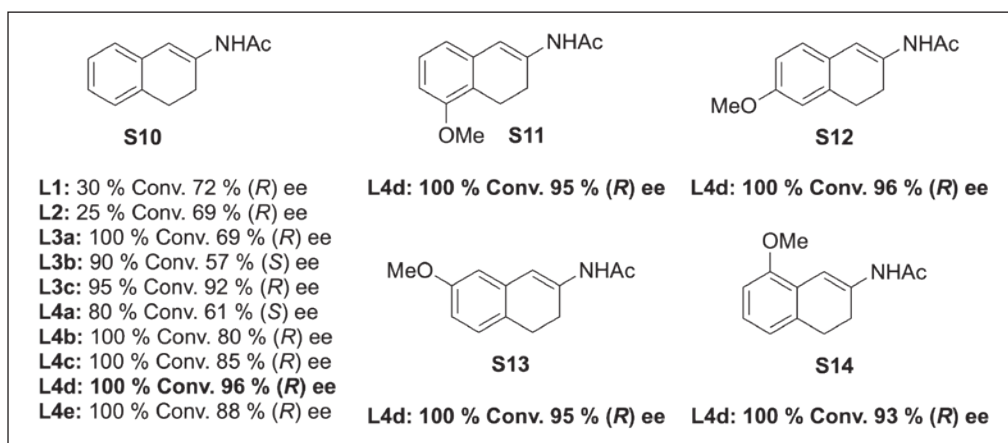


FIGURA 9. Hidrogenació asimètrica d'olefines β -enamides cíclics amb els precursors catalítics [Ir(cod)(L1-L4)]BAR_f. Condicions de reacció: 1 % mol de catalitzador de Ir, olefina (0,25 M), CH₂Cl₂, t. a. durant 20 h, P_{H₂} = 100 bar. Elaboració pròpia.

Seguint en la línia dels resultats amb les olefines trisubstituídes, també s'obtenen enantioselectivitats millors amb els sistemes catalítics que contenen els lligands tioèter-*P* que amb els anàlegs amb carbè, excepte en la hidrogenació del substrat coordinatiu S9, en què els valors d'enantioselectivitat són similars. De nou, la selecció del sistema catalític és clau per obtenir el resultat òptim per a cada olefina. Cal destacar les excel·lents enantioselectivitats obtingudes amb els lligands tioèter-fosfit en la hidrogenació dels substrats S7 i S9 (fins al 98% ee), les quals són comparables amb les millors que s'han descrit en la bibliografia [8h, 10e, 25].

De manera anàloga a la majoria d'exemples publicats, la hidrogenació del substrat S6 succeeix amb una selectivitat inferior [8h, 25]. Per determinar-ne la raó, s'han dut a terme estudis de deuteració utilitzant un complex d'iridi representatiu

de cada tipus de lligand, *S*-fosfit, *S*-fosfinit i *S*-carbè (esquema 5). Els resultats de deuteració per als sistemes catalítics de Ir/*S*-fosfinit/fosfit mostren la incorporació de deuteri tant a l'enllaç doble com a les posicions al·liliques, i indiquen que la isomerització és la responsable de la baixa selectivitat, tal com s'ha observat en altres exemples publicats en la bibliografia [8h, 25]. Sorprenentment, per al catalitzador que conté el lligand *S*-carbè, hi ha molt poca isomerització, i això indica que la selecció de la cara proquiral és la causant de la baixa enantioselectivitat. Per tant, les futures modificacions del lligand podrien millorar aquesta baixa selectivitat.

Finalment, s'ha estudiat la hidrogenació d'un tipus de substrat funcionalitzat com són les β -enamides cíclics (S10-S14, figura 9) [7]. En la bibliografia s'han descrit pocs exemples d'hidrogenació amb èxit, basats principalment en catalitzadors de

Rh i Ru [26]. Recentment, s'ha demostrat que els catalitzadors Ir-P,X (X = N o S) poden reduir de manera efectiva aquests tipus de substrats, amb enantioselectivitats millors que els catalitzadors Rh i Ru [10*i*, 14*f*, 27].

S'ha estudiat la reducció de diversos substrats (S10-S14, figura 9), que inclouen tots els patrons de monosubstitució possibles. L'optimització dels paràmetres del lligand es va fer amb el substrat S10. Cal destacar l'assoliment d'enantioselectivitats de fins al 96% ee, comparables a les millors que s'han publicat en la bibliografia, amb el sistema catalític Ir/tioèter-fosfinit (L4d). Entre els substrats hidrogenats, és important remarcar l'alta enantioselectivitat obtinguda amb el substrat S11, intermediari clau per a la síntesi de la rotigotina.

Estudis de reactivitat amb l'hidrogen

Per entendre millor els resultats catalítics, s'ha investigat la reactivitat dels precursors de catalitzador $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{P-S})]\text{BAR}_F$ amb l'hidrogen. S'ha dut a terme un estudi comparatiu de la reactivitat d'aquests precursors amb un lligand de cada tipus: tioèter-carbè (L2), tioèter-fosfinit (L4b) i tioèter-fosfit (L4d). L'addició oxidant de H_2 al complex $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L2})]\text{BAR}_F$, que conté el lligand més σ -donador tioèter-carbè, és més favorable que amb els anàlegs fosfinit i fosfit.

L'addició de H_2 al complex que conté el lligand tioèter-carbè, a 195 K, ha permès formar dues espècies *cis*-dihidriridí(III) 19 i 20 en proporcions 85:15 (figura 10). En augmentar la temperatura fins a -78°C , s'observa la formació de l'espècie trinuclear $[\text{Ir}_3(\mu_3\text{-H})(\text{H})_6(\text{C-S})_3]\text{-(BAR}_F)_2$ 21, estable i catalíticament inactiva (figura 10) [28]. Aquest comportament concorda amb els resultats catalítics de baixa conversió dels precursors que contenen els lligands Ir/tioèter-carbè, en què l'absència d'un substrat coordinant provoca la formació de l'espècie 21. Les estructures en 3D de les espècies dihidrir 19 i 20 (figura 5b) s'han confirmat mitjançant càlculs teòrics (teoria del funcional de la densitat, o DFT) i estudis de ressonància magnètica (NOESY) [17]. En aquest cas, l'espècie majoritària 19 presenta una configuració *S* de l'àtom de sofre, l'hidrur *trans* a l'olefina apuntat cap avall i una conformació de bot de l'anell quelat amb el grup metilènic de l'esquelet del lligand apuntat cap amunt. L'isòmer minoritari 20 manté la mateixa configuració a l'àtom de sofre, però l'hidrur està apuntat cap amunt i el grup metilènic del lligand, cap avall.

L'addició de H_2 al complex que conté el lligand tioèter-fosfinit condueix a un equilibri amb el complex de partida i les dues espècies *cis*-dihidriridí(III) 22 i 23 (figura 11). En aquest cas, no s'observa la formació de l'espècie d'iridí trinuclear 21. L'espècie majoritària 22 presenta una configuració *S* de l'àtom de sofre, l'hidrur *trans* a l'olefina apuntat cap avall i una conformació de bot de l'anell quelat amb el grup metilènic del lligand apuntat cap avall. L'isòmer minoritari 23 només es dife-

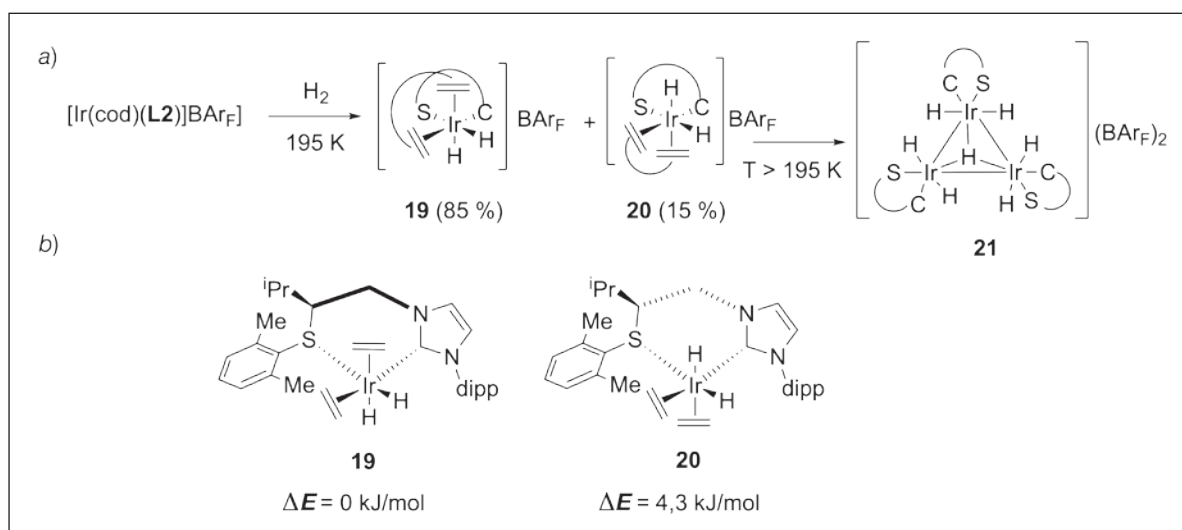


FIGURA 10. a) Reactivitat del compost $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BAR}_F$ (L = lligand tioèter-carbè L2) amb H_2 . b) Representació de les estructures en 3D dels isòmers 19 i 20. Hidrogens omesos per claredat, excepte els hidrurs. Elaboració pròpia.

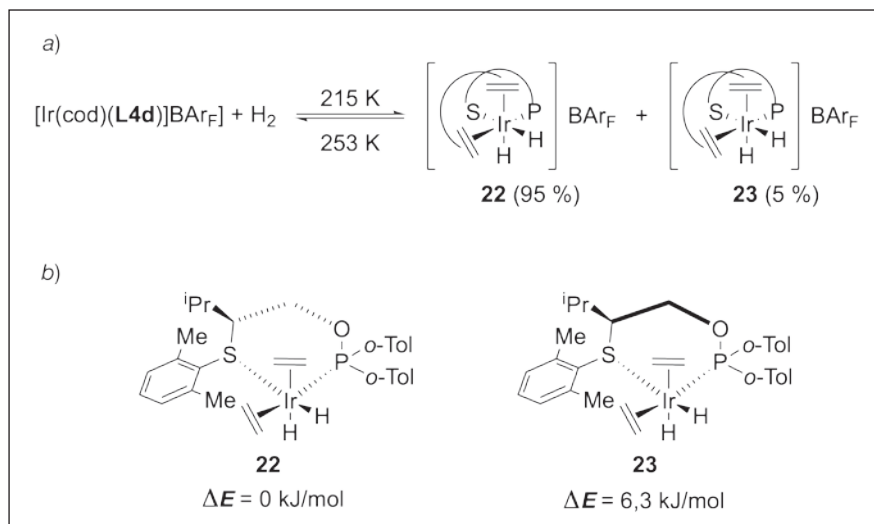


FIGURA 11. a) Reactivitat del compost $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})\text{BAr}_F]$ ($\text{L} =$ lligand tioèter-fosfinit L2) amb H_2 . b) Representació de les estructures en 3D dels isòmers 22 i 23. Hidrògens omesos per claredat, excepte els hidrurs. Elaboració pròpia.

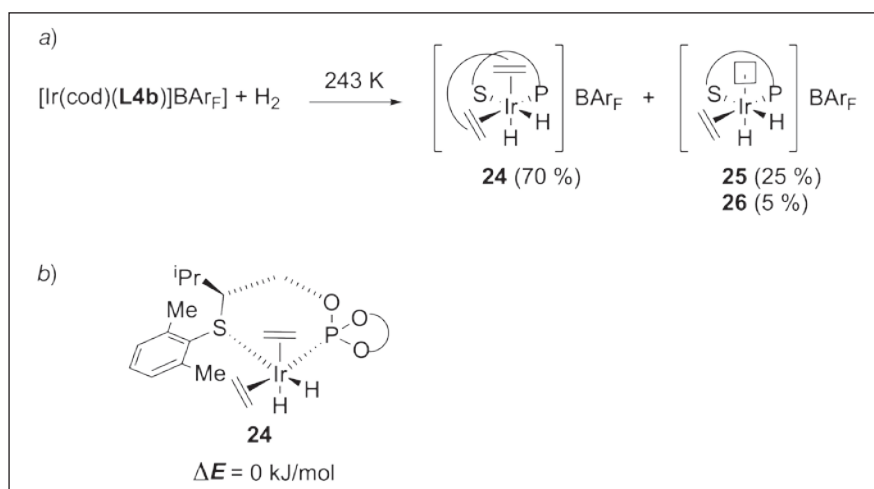


FIGURA 12. a) Reactivitat del complex $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})\text{BAr}_F]$ ($\text{L} =$ lligand tioèter-fosfit L4b) amb H_2 . b) Representació de l'estructura en 3D de l'isòmer 24. Hidrògens omesos per claredat, excepte els hidrurs. Elaboració pròpia.

rencia en el fet que el grup metilènic del lligand apunta cap amunt, però adopta la mateixa estructura en 3D que l'isòmer majoritari 19 anterior.

Finalment, el compost $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L4b})\text{BAr}_F]$, que conté el lligand tioèter-fosfit, més π -acceptor, necessita la temperatura més alta (243 K) per aconseguir l'addició oxidant de H_2 i desplaçar l'equilibri a les espècies *cis*-dihidririridi(III). En aquest cas, es formen tres espècies dihidrur (figura 12) en una proporció 75:25:5. L'espècie majoritària 24 correspon a l'espècie *cis*-dihidririridi, en què ambdós hidrurs es troben *cis* al grup fòsfor, i que adopta la mateixa estructura en 3D que l'isòmer majoritari 22 anterior. En canvi, els compostos minoritaris 25

i 26 apareixen amb un desplaçament químic més alt a la zona d'hidrurs (aproximadament -28 ppm), característics d'un lligand hidrur *trans* a una vacant coordinativa o a una interacció de tipus agòstic [29]. A diferència del que s'ha observat anteriorment, no només es produeix l'addició oxidant, sinó també la hidrogenació parcial del ciclooctadiè coordinat.

En resum, les espècies resultants de la reactivitat amb H_2 depenen del tipus de lligand, d'acord amb els resultats catalítics, en què cada tipus de substrat requereix un catalitzador diferent per maximitzar els valors d'activitat i enantioselectivitat. Així, els catalitzadors que contenen els lligands tioèter-carbè formen espècies trinuclears inactives, que n'expliquen les bai-

xes conversions quan s'apliquen a substrats no coordinants. D'altra banda, les reactivitats amb H₂ tenen en comú la formació, per a cada precursor catalític, d'intermediaris *cis*-dihidrur. En tots ells, la configuració del grup de tioèter és la mateixa. Tanmateix, mentre que per als lligands que contenen grups fosfinit/fosfins, les espècies majoritàries tenen les mateixes estructures en 3D, per als precursors de carbè, l'espècie majoritària mostra una disposició diferent de l'anell quelat. A diferència dels precursors catalítics amb lligands tioèter-carbè/fosfinit, en els corresponents amb tioèter-fosfit també s'hi han detectat intermediaris amb un dels lligands hidrurs *trans* a una vacant de coordinació i amb la hidrogenació parcial del ciclooctadiè.

Conclusions

S'ha estudiat per primera vegada el potencial com a catalitzadors dels complexos Ir/tioèter-carbè en la hidrogenació asimètrica d'olefines no funcionalitzades i β -enamides cícliques. Per comparar-los, també s'han preparat els anàlegs Ir/tioèter-fosfins/fosfins. Els nous catalitzadors són complexos sòlids, estables en l'aire i se sintetitzen per una ruta eficient i senzilla. Es troba que l'eficiència dels catalitzadors Ir/tioèter-carbè varia amb el tipus d'olefina hidrogenada. Així, mentre que els catalitzadors Ir/tioèter-carbè tenen activitats inferiors als anàlegs Ir/tioèter-P en la hidrogenació d'olefines no funcionalitzades, les activitats en la reducció d'olefines funcionalitzades són similars. Els estudis mecanístics (deuteració i reactivitat amb H₂) han estat clau a l'hora d'explicar els resultats catalítics obtinguts. També es constata el descobriment de nous catalitzadors Ir/tioèter-P, amb esquelets molt senzills i, per tant, fàcils de sintetitzar, que proporcionen elevades enantioselectivitats, comparables a les millors que s'han descrit en la bibliografia, en la hidrogenació d'olefines tri- i disubstituïdes, i β -enamides cícliques (fins al 98 % ee).

Encara que la selectivitat obtinguda amb els lligands tioèter-carbè no ha estat l'òptima, els resultats en la reducció de substrats funcionalitzats són molt prometedors (enantioselectivitats de fins al 91 %, incloent-hi les β -enamides cícliques); això, juntament amb l'alta modularitat, fa dels lligands tioèter-carbè un camp interessant per a una futura investigació. En aquest aspecte, treballem en noves modificacions, com ara l'ampliació de la mida de l'anell quelat, de 6 a 7, que permetrà alliberar la congestió estèrica observada i, per tant, millorar la

conversió. Per altra banda, per obtenir millors resultats d'enantioselectivitat, s'estudia variar els substituents al grup tioèter i a l'esquelet del lligand.

Agraïments

Agraïm el suport econòmic del Ministeri d'Economia i Competitivitat espanyol (CTQ2016-74878-P), el Fons Europeu de Desenvolupament Regional (AEI/FEDER, UE), el Govern català (2017SGR1472) i la Fundació ICREA (Premi ICREA Acadèmia a Montserrat Diéguez). També agraïm a la Societat Catalana de Química l'oportunitat de divulgar part de la investigació doctoral de Pol de la Cruz-Sánchez.

Referències

- [1] a) BALSER, H.-U.; FEDERSEL, H.-J. *Asymmetric catalysis in industrial scale: Challenges, approaches and solutions*. 2a ed. Weinheim: Wiley, 2010. b) OJIMA, I. (ed.). *Catalytic asymmetric synthesis*. 3a ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2010. c) BROWN, J. M. *In comprehensive asymmetric catalysis*. Edició a cura d'E. N. Jacobsen, A. Pfaltz i H. Yamamoto. Berlín: Springer, 1999. d) NOYORI, R. *Asymmetric catalysis in organic synthesis*. Nova York: Wiley, 1994. e) CORNILS, B.; HERRMANN, W. A. (ed.). *Applied homogeneous catalysis with organometallic compounds*. 2a ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2002.
- [2] a) YOON, T. P.; JACOBSEN, E. N. «Privileged chiral catalysts». *Science*, 299 (2003), p. 1691-1993. b) *Privileged chiral ligands and catalysts*. Edició a cura de Q.-L. Zhou. Weinheim: Wiley-VCH, 2011.
- [3] a) LEEUWEN, P. W. N. M. van.; KAMER, P. C. J.; CLAVER, C.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Phosphite-containing ligands for asymmetric catalysis». *Chem. Rev.*, 11 (2011), p. 2077-2118. b) PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Adaptable P-X biaryl phosphite/phosphoramidite-containing ligands for asymmetric hydrogenation and C-X bond-forming reactions: Ligand libraries with exceptionally wide substrate scope». *Chem. Rec.*, 16 (2016), p. 2460-2481. c) PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Biaryl phosphites: New efficient adaptive ligands for Pd-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions». *Acc. Chem. Res.*, 43 (2010), p. 312-322. d) DIÉGUEZ, M.; PÀMIES, Ò. «Asymmetric intermolecular Mizoroki-Heck reaction: From phosphine/phosphinite-nitrogen to phosphite-nitrogen ligands». *Isr. J. Chem.*, 52 (2012), p. 572-581.

- [4] a) VRIES, J. G. de; ELSEVIER, C. J. (ed.). *Handbook of homogeneous hydrogenation*. Weinheim: Wiley-VCH, 2007. b) ZHANG, Z.; BUTT, N. A.; ZHANG, W. «Asymmetric hydrogenation of non-aromatic cyclic substrates». *Chem. Rev.*, 116 (2016), p. 14769–14827.
- [5] a) GENÉT, J. P. *In modern reduction methods*. Edició a cura de P. G. Andersson i I. J. Munslow. Weinheim: Wiley-VCH, 2008, p. 3–38. b) TANG, W.; ZANG, X. «New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation». *Chem. Rev.*, 103 (2003), p. 3029–3069. c) KITAMORA, M.; NOYORI, R. *Ruthenium in organic synthesis*. Edició a cura de S.-I. Murahashi. Weinheim: Wiley-VCH, 2004, p. 3–52. d) WEINER, B.; SZYMANSKI, W.; JANSSEN D. B.; MINNAARD, A. J.; FERINGA, B. L. «Recent advances in the catalytic asymmetric synthesis of β -amino acids». *Chem. Soc. Rev.*, 39 (2010), p. 1656–1691. e) XIE, J.-H.; ZHU, S.-F.; ZHOU, Q.-L. «Transition metal-catalyzed enantioselective hydrogenation of enamines and imines». *Chem. Rev.*, 111 (2011), p. 1713–1760.
- [6] a) KNOWLES, W. S. «Asymmetric hydrogenation». *Acc. Chem. Res.*, 16 (1983), p. 106–112. b) NOYORI, R. «Asymmetric catalysis: Science and opportunities». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41 (2002), p. 2008–2022. c) HANSEN, K. B.; HSIAO, Y.; RIVERA, N.; CLAUSEN, A.; KUBRYK, M.; KRASKA, S.; ROSNER, T.; SIMMONS, B.; BALSSELLS, J.; IKEMOTO, N.; SUN, Y.; SPINDLER, F.; MALAN, C.; GRABOWSKU, E. J. J.; ARMSTRONG III, J. D. «Highly efficient asymmetric synthesis of sitagliptin». *J. Am. Chem. Soc.*, 131 (2009), p. 8798–8804. d) BLASER, H.-U.; SPINDLER, F. «Enantioselective catalysis for agrochemicals. The case histories of (S)-metolachlor, (R)-metalaxyl and clozylacon». *Topics in Catalysis*, 4 (1997), p. 275–282.
- [7] a) PHAM, D. Q.; NOGID, A. «Rotigotine transdermal system for the treatment of Parkinson's disease». *Clin. Ther.*, 30 (2008), p. 813–824. b) OSENDE, J. I.; SHIMBO, D.; FUSTER, V.; DUBAR, M.; BADIMON, J. J. «Antithrombotic effects of S 18886, a novel orally active thromboxane A2 receptor antagonist». *J. Thromb. Haemost.*, 2 (2004), p. 492–498. c) ROSS, S. B.; THORBERG, S.-O.; JERNING, E.; MOHELL, N.; STENFORS, C.; WALLSTEN, C.; MILCHERT, I. G.; OJTEG, G. A. «Robalzotan (NAD-299), a novel selective 5-HT1A-Receptor antagonist». *CNS Drug Rev.*, 5 (1999), p. 213–232. d) ASTIER, B.; LAMBÁS SEÑAS, L.; SOULIÈRE, F.; SCHMITT, P.; URBAIN, N.; RENTERO, N.; BERT, L.; DENORAY, L.; RENAUD, B.; LESOURD, M.; MUÑOZ, C.; CHOUVET, G. «In vivo comparison of two 5-HT1A receptors agonists alnespirone (S-20499) and buspirone on locus coeruleus neuronal activity». *Eur. J. Pharmacol.*, 459 (2003), p. 17–26.
- [8] a) SCHNIDER, P.; KOCH, G.; PRÉTÔT, R.; WANG, G.; BOHNEN, F. M.; KRÜGER, C.; PFALTZ, A. «Enantioselective hydrogenation of imines with chiral (phosphanodihydrooxazole)iridium catalysts». *Chem. Eur. J.*, 3 (1997), p. 887–892. b) CRABTREE, R. H. «Iridium compounds in catalysis». *Acc. Chem. Res.*, 12 (1979), p. 331–337. c) LIGHTFOOT, A.; SCHNIDER, P.; PFALTZ, A. «Enantioselective hydrogenation of olefins with iridium-phosphanodihydrooxazole catalysts». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37 (1998), p. 2897–2899. d) CUI, X.; BURGESS, K. «Catalytic homogeneous asymmetric hydrogenations of largely unfunctionalized alkenes». *Chem. Rev.*, 105 (2005), p. 3272–3296. e) KÄLLSTRÖM, K.; MUNSLow, I.; ANDERSSON, P. G. «Ir-catalysed asymmetric hydrogenation: Ligands, substrates and mechanism». *Chem. Eur. J.*, 12 (2006), p. 3194–3200. f) ROSEBLADE, S. J.; PFALTZ, A. «Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of olefins». *Acc. Chem. Res.*, 40 (2007), p. 1402–1411. g) CHURCH, T. L.; ANDERSSON, P. G. «Iridium catalysts for the asymmetric hydrogenation of olefins with non-traditional functional substituents». *Coord. Chem. Rev.*, 252 (2008), p. 513–531. h) PÀMIES, Ò.; ANDERSSON, P. G.; DIÉGUEZ, M. «Asymmetric hydrogenation of minimally functionalised terminal olefins: An alternative sustainable and direct strategy for preparing enantioenriched hydrocarbons». *Chem. Eur. J.*, 16 (2010), p. 14232–14240. i) WOODMANSEE, D. H.; PFALTZ, A. «Asymmetric hydrogenation of alkenes lacking coordinating groups». *Chem. Commun.*, 47 (2011), p. 7912–7916. j) ZHU, Y.; BURGESS, K. «Filling gaps in asymmetric hydrogenation methods for acyclic stereocontrol: Application to chirons for polyketide-derived natural products». *Acc. Chem. Res.*, 45 (2012), p. 1623–1636. k) VERENDEL, J. J.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M.; ANDERSSON, P. G. «Asymmetric hydrogenation of olefins using chiral Crabtree-type catalysts: Scope and limitations». *Chem. Rev.*, 114 (2014), p. 2130–2169. l) MARGARITA, C.; ANDERSSON, P. G. «Evolution and prospects of the asymmetric hydrogenation of unfunctionalized olefins». *J. Am. Chem. Soc.*, 139 (2017), p. 1346–1356.
- [9] a) PERRY, M. C.; CUI, X.; POWELL, M. T.; HOU, D.-R.; REIBENSPIES, J. H.; BURGESS, K. «Optically active iridium imidazol-2-ylidene-oxazoline complexes: Preparation and use in asymmetric hydrogenation of arylalkenes». *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (2003), p. 113–123. b) BLANKESTEIN, J.; PFALTZ, A. «A new class of modular phosphinite-oxazoline ligands: Ir-catalyzed enantioselective hydrogenation of alkenes». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40 (2001), p. 4445–4447. c) KAISER, S.; SMIDT, S. P.; PFALTZ, A. «Iridium catalysts with bicyclic pyridine-phosphinite ligands: Asymmetric hydrogenation of olefins and furan derivatives». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45 (2006), p. 5194–5197. d) KÄLLSTRÖM, K.; HEDBERG, C.; BRANDT, P.; BAYER, P.; ANDERSSON, P. G. «Rationally designed ligands for asymmetric iridium-catalyzed hydrogenation of olefins». *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2004), p. 14308–14309. e) ENGMAN, M.; DIESEN, J. S.; PAPTCHIKHINE, A.; ANDERSSON, P. G. «Iridium-catalyzed

asymmetric hydrogenation of fluorinated olefins using N, P-ligands: A struggle with hydrogenolysis and selectivity». *J. Am. Chem. Soc.*, 129 (2007), p. 4536–4537. *f*) TRIFONOVA, A.; DIESEN, J. S.; ANDERSSON, P. G. «Asymmetric hydrogenation of imines and olefins using phosphine-oxazoline iridium complexes as catalysts». *Chem. Eur. J.*, 12 (2006), p. 2318–2328. *g*) MENGES, F.; PFALTZ, A. «Threonine-derived phosphinite-oxazoline ligands for the Ir-catalyzed enantioselective hydrogenation». *Adv. Synth. Catal.*, 344 (2002), p. 40–44. *h*) HEDBERG, C.; KÄLLSTRÖM, K.; BRANDT, P.; HANSEN, L. K.; ANDERSSON, P. G. «Asymmetric hydrogenation of trisubstituted olefins with iridium-phosphine thiazole complexes: A further investigation of the ligand structure». *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (2006), p. 2995–3001.

[10] *a*) DIÉGUEZ, M.; MAZUELA, J.; PÀMIES, Ò.; VERENDEL, J. J.; ANDERSSON, P. G. «Chiral pyranoside phosphite-oxazolines: A new class of ligand for asymmetric catalytic hydrogenation of alkenes». *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (2008), p. 7208–7209. *b*) DIÉGUEZ, M.; MAZUELA, J.; PÀMIES, Ò.; VERENDEL, J. J.; ANDERSSON, P. G. «Biaryl phosphite-oxazolines from hydroxyl aminoacid derivatives: Highly efficient modular ligands for Ir-catalyzed hydrogenation of alkenes». *Chem. Commun.*, 33 (2008), p. 3888–3890. *c*) MAZUELA, J.; VERENDEL, J. J.; COLL, M.; SCHÄFFNER, B.; BÖRNER, A.; ANDERSSON, P. G.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Iridium phosphite-oxazoline catalysts for the highly enantioselective hydrogenation of terminal alkenes». *J. Am. Chem. Soc.*, 131 (2009), p. 12344–12353. *d*) MAZUELA, J.; PAPTCHIKHINE, A.; PÀMIES, Ò.; ANDERSSON, P. G.; DIÉGUEZ, M. «Adaptative biaryl phosphite-oxazole and phosphite-thiazole ligands for asymmetric Ir-catalyzed hydrogenation of alkenes». *Chem. Eur. J.*, 16 (2010), p. 4567–4576. *e*) MAZUELA, J.; NORRBY, P.-O.; ANDERSSON, P. G.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Pyranoside phosphite-oxazoline ligands for the highly versatile and enantioselective Ir-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins. A combined theoretical and experimental study». *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (2011), p. 13634–13645. *f*) MAZUELA, J.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «A phosphite-pyridine/iridium complex library as highly selective catalysts for the hydrogenation of minimally functionalized olefins». *Adv. Synth. Catal.*, 355 (2013), p. 2569–2583. *g*) MAZUELA, J.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Expanded scope of the asymmetric hydrogenation of minimally functionalized olefins catalyzed by iridium complexes with phosphite-thiazoline ligands». *ChemCatChem*, 5 (2013), p. 2410–2417. *h*) BIOSCA, M.; PAPTCHIKHINE, A.; PÀMIES, Ò.; ANDERSSON, P. G.; DIÉGUEZ, M. «Extending the substrate scope of bicyclic P-oxazoline/thiazole ligands for Ir-catalyzed hydrogenation of unfunctionalized olefins by introducing a biaryl phosphoroamidite group». *Chem. Eur. J.*,

21 (2015), p. 3455–3464. *i*) BIOSCA, M.; MAGRE, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Asymmetric hydrogenation of disubstituted, trisubstituted, and tetrasubstituted minimally functionalized olefins and cyclic β -enamides with easily accessible Ir-P, oxazoline catalysts». *ACS Catal.*, 8 (2018), p. 10316–10320. *j*) 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. *k*) KERDPHON, S.; PONRA, S.; YANG, J.; WU, H.; ERIKSSON, L.; ANDERSSON, P. G. «Diastereo- and enantioselective synthesis of structurally diverse succinate, butyrolactone, and trifluoromethyl derivatives by iridium-catalyzed hydrogenation of tetrasubstituted olefins». *ACS Catal.*, 9 (2019), p. 6169–6176.

[11] Les difosfines quirals s'han utilitzat amb menys èxit. *a*) CO, T. T.; KIM, T. J. «Chiral (iminophosphoranyl)ferrocenes: Highly efficient ligands for rhodium- and iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation of unfunctionalized olefins». *Chem. Commun.*, 33 (2006), p. 3537–3539. *b*) FORMAN, G. S.; OHKUMA, T.; HEMS, W. P.; NOYORI, R. «Asymmetric hydrogenation of α -ethylstyrenes catalyzed by chiral ruthenium complexes». *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000), p. 9471–9475.

[12] BIOSCA, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Ir-biaryl phosphite-oxazoline catalyst libraries: A Breakthrough in the asymmetric hydrogenation of challenging olefins». *Catal. Sci. Technol.*, 10 (2020), p. 613–624.

[13] *a*) RAGEOT, D.; WOODMANSEE, D. H.; PUGIN, B.; PFALTZ, A. «Proline-based P,O ligand/iridium complexes as highly selective catalysts: Asymmetric hydrogenation of trisubstituted alkenes». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50 (2011), p. 9598–9601. *b*) ELÍAS-RODRÍGUEZ, P.; BORRÁS, C.; CARMONA, A.; FAIGES, J.; ROBINA, I.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Pyrrolidine-based P,O ligands from carbohydrates: Easily accessible and modular ligands for the Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of minimally functionalized olefins». *ChemCatChem*, 10 (2018), p. 5414–5424.

[14] *a*) COLL, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Thioether-phosphite: New ligands for the highly enantioselective Ir-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins». *Chem. Commun.*, 47 (2011), p. 9215–9217. *b*) COLL, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «A modular furanoside thioether-phosphite/phosphinite/phosphine ligand library for asymmetric iridium-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins: Scope and limitations». *Adv. Synth. Catal.*, 355 (2012), p. 143–163. *c*) COLL, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Highly versatile Pd-thioether-phosphite catalytic systems for asymmetric allylic alkylation, ami-

- nation, and etherification reactions». *Org. Lett.*, 16 (2014), p. 1892–1895. d) BORRÁS, C.; BIOSCA, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation with simple cyclohexane-based P/S ligands: *In situ* HP-NMR and DFT calculations for the characterization of reaction intermediates». *Organometallics*, 34 (2015), p. 5321–5334. e) MARGALEF, J.; CALDENTEY, X.; KARLSSON, E. A.; COLL, M.; MAZUELA, J.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M.; PERICÁS, M. À. «A theoretically-guided optimization of a new family of modular P,S-ligands for iridium-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins». *Chem. Eur. J. Chem.*, 20 (2014), p. 12201–12214. f) BIOSCA, M.; COLL, M.; LAGARDE, F.; BRÉMOND, E.; ROUTABOUL, L.; MANOURY, E.; PÀMIES, Ò.; POLI, R.; DIÉGUEZ, M. «Chiral ferrocene-based P,S ligands for Ir-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins. Scope and limitations». *Tetrahedron*, 72 (2016), p. 2623–2631. g) MARGALEF, J.; BORRÁS, C.; ALEGRE, S.; ALBERICO, E.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Phosphite-thioether/selenoether ligands from carbohydrates: An easily accessible ligand library for the asymmetric hydrogenation of functionalized and unfunctionalized olefins». *ChemCatChem*, 11 (2019), p. 2142–2168.
- [15] a) NANCHEN, S.; PFALTZ, A. «Synthesis and application of chiral *N*-heterocyclic carbene-oxazoline ligands: Iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation». *Chem. Eur. J.*, 12 (2006), p. 4550–4558. b) KÄLLSTRÖM, K.; ANDERSSON, P. G. «Asymmetric hydrogenation of tri-substituted alkenes with Ir-N-HC-thiazole complexes». *Tetrahedron Lett.*, 47 (2006), p. 7477–7480. c) SCHUMACHER, A.; BERNASCONI, M.; PFALTZ, A. «Chiral *N*-heterocyclic carbene/pyridine ligands for the iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of olefins». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52 (2013), p. 7422–7425.
- [16] a) BOURISSOU, D.; GUERRET, O.; GABBAÏ, F. P.; BERTRAND, G. «Stable carbenes». *Chem. Rev.*, 100 (2000), p. 39–92. b) ARDUENGO, A. J.; BERTRAND, G. «Carbenes introduction». *Chem. Rev.*, 109 (2009), p. 3209–3210. c) MERCS, L.; ALBRECHT, M. «Beyond catalysis: *N*-heterocyclic carbene complexes as components for medicinal, luminescent, and functional materials applications». *Chem. Soc. Rev.*, 39 (2010), p. 1903–1912. d) HERRMANN, W. A. «*N*-heterocyclic carbenes: A new concept in organometallic catalysis». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41 (2002), p. 1290–1309. e) DIEZ-GONZÁLEZ, S.; MARION, N.; NOLAN, S. P. «*N*-heterocyclic carbenes in late transition metal catalysis». *Chem. Rev.*, 109 (2009), p. 3612–3676. f) EKKEHARDT, F.; JAHNKE, M. C. «*N*-heterocyclic carbenes: Synthesis and coordination chemistry». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47 (2008), p. 3122–3172. g) PERIS, E. «Smart *N*-heterocyclic carbene ligands in catalysis». *Chem. Rev.*, 118 (2017), p. 9988–10031. h) GLORIOUS, F. *Topics in organometallic chemistry*. Berlin: Springer, 2007. i) CAZIN, C. S. J. **N*-heterocyclic carbenes in transition metal catalysis and organocatalysis*. Berlin: Springer, 2011. j) DIEZ-GONZÁLEZ, S. **N*-heterocyclic carbenes: From laboratory curiosities to efficient synthetic tools*. Cambridge: RSC, 2011. k) HUYNH, H. V. *The organometallic chemistry of *N*-heterocyclic carbenes*. Chichester: Wiley, 2017. l) HOPKINSON, M. N.; RICHTER, C.; SCHEDLER, M.; GLORIUS, F. «An overview of *N*-heterocyclic carbenes». *Nature*, 510 (2014), p. 485–496. m) CRUDDEN, C. M.; ALLEN, D. P. «Stability and reactivity of *N*-heterocyclic carbene complexes». *Coord. Chem. Rev.*, 248 (2004), p. 2247–2273. n) CRABTREE, R. H. «Recent developments in the organometallic chemistry of *N*-heterocyclic carbenes». *Coord. Chem. Rev.*, 251 (2007), p. 595.
- [17] CRUZ-SÁNCHEZ, P. de la; FAIGES, J.; MAZLOOMI, Z.; BORRÁS, C.; BIOSCA, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Ir/thioether-carbene, -phosphinite, and -phosphite complexes for asymmetric hydrogenation. A case for comparison». *Organometallics*, 38 (2019), p. 4193–4205.
- [18] OHTAKA, J.; HAMAJIMA, A.; NEMOTO, T.; HAMADA, Y. «Efficient diastereoselective synthesis of (2R,3R,4R)-2-amino-3-hydroxy-4,5-L-dimethylhexanoic acid, the lactone linkage unit of homophymine A». *Chem. Pharm. Bull.*, 61 (2013), p. 245–250.
- [19] EVANS, D. A.; BRITTON, T. C.; ELLMAN, J. A.; DOROW, R. L. «The asymmetric synthesis of alpha-amino acids. Electrophilic azidation of chiral imide enolates, a practical approach to the synthesis of (R)- and (S)-. Alpha-azido carboxylic acids». *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990), p. 4011–4030.
- [20] EVANS, D. A.; CAMPOS, K. R.; TEDROW, J. S.; MICHAEL, F. E.; GAGNÉ, M. R. «Application of chiral mixed phosphorus/sulfur ligands to palladium-catalyzed allylic substitutions». *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000), p. 7905–7920.
- [21] IGLESIAS-SIGÜENZA, J.; ROS, A.; DIEZ, E.; MAGRIZ, A.; VÁZQUEZ, A.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. «C₂-symmetric C/S ligands based on *N*-heterocyclic carbenes: a new ligand architecture for asymmetric catalysis». *Dalton Trans.* (2009), p. 8485–8488.
- [22] KUMAR, M. R.; PARK, K.; LEE, S. «Synthesis of amido-*N*-imidazolium salts and their applications as ligands in Suzuki-Miyaura reactions: Coupling of hetero- aromatic halides and the synthesis of milrinone and irbesartan». *Adv. Synth. Catal.*, 352 (2000), p. 3255–3266.
- [23] BUISMAN, G. J. H.; KAMER, P. C. J.; LEEUWEN, P. W. N. M. van. «Rhodium catalysed asymmetric hydroformylation with chiral diphosphite ligands». *Tetrahedron: Asymmetry*, 4 (1993), p. 1625–1634.

- [24] S'ha suggerit que el procés d'isomerització pot procedir a través d'un intermediari π -al·lil o la protonació del doble enllaç a la posició terminal, el qual genera un carbocatió estable. Vegeu [9a] i BROWN, J. M.; DEROME, A. E.; HUGHES, G. D.; MONGHAN, P. K. «Homogeneous hydrogenation with iridium complexes. Evidence for polyhydride intermediates in the reduction of α -pinene». *Aust. J. Chem.*, 45 (1992), p. 143-153.
- [25] a) PÀMIES, Ò.; MAGRE, M.; DIÉGUEZ, M. «Extending the substrate scope for the asymmetric iridium-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins by using biaryl phosphite-based modular ligand libraries». *Chem. Rec.*, 16 (2016), p. 1578-1590. b) BIOSCA, M.; MAGRE, M.; COLL, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Alternatives to phosphinooxazoline (t-BuPHOX) ligands in the metal-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins and cyclic β -enamides». *Adv. Synth. Catal.*, 359 (2017), p. 2801-2814.
- [26] a) RENAUD, J. L.; DUPAU, P.; HAY, A.-E.; GUINGOUAIN, M.; DIXNEOUF, P. H.; BRUNEAU, C. «Ruthenium-catalysed enantioselective hydrogenation of trisubstituted enamides derived from 2-tetralone and 3-chromanone: Influence of substitution on the amide arm and the aromatic ring». *Adv. Synth. Catal.*, 345 (2003), p. 230-238. b) HOEN, R.; BERG, M. van den; BERNSMANN, H.; MINNAARD, A. J.; VRIES, J. G. de; FERINGA, B. L. «Catechol-based phosphoramidites: A new class of chiral ligands for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenations». *Org. Lett.*, 6 (2004), p. 1433-1436. c) JIANG, X.-B.; LEFORT, L.; GOUDRIAAN, P. E.; VRIES, A. H. M. de; LEEUWEN, P. W. N. M. van; VRIES, J. G. de; REEK, J. N. H. «Screening of a supramolecular catalyst library in the search for selective catalysts for the asymmetric hydrogenation of a difficult amide substrate». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45 (2006), p. 1223-1227. d) SANDEE, A. J.; BURG, A. M. van der; REEK, J. N. H. «UREAphos: Supramolecular bidentate ligands for asymmetric hydrogenation». *Chem. Commun.*, 8 (2007), p. 864-866. e) 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. f) WU, Z.; AYAD, T.; RATOVELOMANANA-VIDAL, V. «Efficient enantioselective synthesis of 3-aminochroman derivatives through ruthenium-synphos catalyzed asymmetric hydrogenation». *Org. Lett.*, 13 (2011), p. 3782-3785. g) PIGNATARO, L.; BOGHI, M.; CIVERA, M.; CARBONI, S.; PIARULLI, U.; GENNARI, C. «Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of olefins with PhthalaPhos, a new class of chiral supramolecular ligands». *Chem. Eur. J.*, 18 (2012), p. 1383-1400. h) FRANK, D. J.; FRANZKE, A.; PFALTZ, A. «Asymmetric hydrogenation using rhodium complexes generated from mixtures of monodentate neutral and anionic phosphorus ligands». *Chem. Eur. J.*, 19 (2013), p. 2405-2415. i) BRAVO, M. J.; CEDER, R. M.; MULLER, G.; ROCAMORA, M. «New enantiopure P,P-bidentate bis- (diamidophosphite) ligands. Application in asymmetric rhodium-catalyzed hydrogenation». *Organometallics*, 32 (2013), p. 2632-2542. j) ARRIBAS, I.; RUBIO, M.; KLEMAN, P.; PIZZANO, A. «Rhodium phosphine-phosphite catalysts in the hydrogenation of challenging *N*-(3,4-dihydronaphthalen-2-yl) amide derivatives». *J. Org. Chem.*, 78 (2013), p. 3997-4005. k) LIU, G.; LIU, X.; CAI, Z.; JIAO, G.; XU, G.; TANG, W. «Design of phosphorus ligands with deep chiral pockets: Practical synthesis of chiral β -arylamines by asymmetric hydrogenation». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52 (2013), p. 4235-4238.
- [27] a) SALOMÓ, E.; ORGUÉ, S.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «D highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of cyclic enamides». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55 (2016), p. 7988-7992. b) MAGRE, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «PHOX-based phosphite-oxazoline ligands for the enantioselective Ir-catalyzed hydrogenation of cyclic β -enamides». *ACS Catal.*, 6 (2016), p. 5186-5190. c) MARGALEF, J.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Phosphite-thioether ligands derived from carbohydrates allow the enantioswitchable hydrogenation of cyclic β -enamides by using either Rh or Ir catalysts». *Chem. Eur. J.*, 23 (2016), p. 813-322.
- [28] a) CHODOSH, D. F.; CRABTREE, R. H.; FELKIN, H.; MORRIS, G. E. «A tri-coordinate hydrogen ligand in a trinuclear iridium cluster». *J. Organomet. Chem.*, 161 (1978), p. C67-C70. b) SMIDT, S. P.; PFALTZ, A.; MARTÍNEZ-VIVIENTE, E.; PREGOSIN, P. S.; ALBINATI, A. «X-ray and NOE studies on trinuclear iridium hydride phosphino oxazoline (PHOX) complexes». *Organometallics*, 22 (2003), p. 1000-1009.
- [29] GRUBER, S.; PFALTZ, A. «Asymmetric hydrogenation with iridium C,N and N,P-ligand complexes: Characterization of dihydride intermediates with a coordinated alkene». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53 (2014), p. 1896-1900.



P. de la Cruz-Sánchez



Ò. Pàmies



M. Diéguez

Pol de la Cruz-Sánchez va graduar-se en química per la Universitat Rovira i Virgili (URV) l'any 2016. Va cursar el Màster en Síntesi, Catàlisi i Disseny Molecular durant el 2016-2017 a la URV. Va començar el doctorat el 2017, sota la supervisió dels doctors Montserrat Diéguez i Òscar Pàmies. La seva recerca se centra en el disseny, la síntesi i el cribratge de lligandteques altament modulars i la seva aplicació en reaccions catalítiques asimètriques d'interès industrial.

Òscar Pàmies va doctorar-se sota la supervisió de la doctora Carmen Claver el 1999 a la Universitat Rovira i Virgili (URV). Després de tres anys de treball postdoctoral en el grup del doctor Jan-Erling Bäckvall, a Estocolm, el 2002 va tornar a Tarragona. Els seus principals temes de recerca són la catàlisi asimètrica, la química organometàlica i la síntesi combinatòria.

Montserrat Diéguez va doctorar-se sota la supervisió de la doctora Carmen Claver el 1997 a la Universitat Rovira i Virgili (URV). Després va fer una estada postdoctoral a la Universitat de Yale (New Haven, EUA), sota la supervisió del doctor Robert Howard Crabtree. El 2011 va aconseguir la càtedra a la URV. La seva investigació se centra en el disseny sostenible, la síntesi i el cribratge de catalitzadors per a reaccions d'interès biològic, farmacèutic i nanotecnològic.