



Síntesi de nous lligands P-estereogènics. Aplicacions a la reacció de Pauson-Khand i a la hidrogenació asimètriques

Sílvia Orgué Gassol

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

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

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Síntesi de nous lligands P-estereogènics.
Aplicacions a la reacció de Pauson-Khand
i a la hidrogenació asimètriques

Sílvia Orgué Gassol



Programa de doctorat de Química Orgànica

**Síntesi de nous lligands P-estereogènics.
Aplicacions a la reacció de Pauson-Khand i a
la hidrogenació asimètriques**

Sílvia Orgué Gassol

Director de tesi: Dr. Xavier Verdaguer

Departament de Química Orgànica

Universitat de Barcelona



Memòria presentada per **Sílvia Orgué Gassol** per a optar al grau
de **Doctor en Química per la Universitat de Barcelona**

Sílvia Orgué Gassol

Revisada per:

Dr. Xavier Verdaguer

Barcelona, Juny de 2015

Aquest treball s'ha realitzat des del setembre de 2011 al juny de 2015 amb el suport econòmic de la Generalitat de Catalunya (beca predoctoral del programa autonòmic per la Formació d'Investigadors, FI) i de l'IRB Barcelona amb una beca predoctoral durant el curs 2011-2012. La tasca s'ha finançat pels projectes de recerca del Ministeri d'Economia i Competitivitat (CTQ2011-23620) i de la Generalitat de Catalunya (2009SGR-00901).

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

Índex General

Capítol 1. Introducció i Objectius.....	1
Capítol 2. Antecedents.....	7
Capítol 3. Reacció de Pauson-Khand.....	63
Capítol 4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics.....	113
Capítol 5. Hidrogenació asimètrica catalitzada per iridi.....	185
Capítol 6. Part Experimental.....	219
Annex 1. Selecció d'espectres.....	301
Annex 2. Dades de difracció de raig X.....	323
Annex 3. Índex d'estructures.....	333
Índex detallat.	339

Agraïments

Allò que semblava tan llunyà, ha arribat a la fi. M'agradaria agrair a totes aquelles persones que han estat al meu costat durant aquests anys tan importants de la meua vida.

Primer de tot voldria agrair al Dr. Antoni Riera per haver-me donat l'oportunitat de formar part del teu grup de recerca. Gràcies per la confiança. En segon lloc voldria agrair al meu director de tesi Dr. Xavier Verdaguer, per l'entusiasme i passió amb què ha dirigit aquest projecte. Per tenir sempre la porta del despatx oberta i sobretot, per confiar i perseverar quan les fosfines se'ns resisteixen.

Voldria agrair també el suport tècnic que he rebut per part dels serveis tècnics del Parc Científic de Barcelona, de l'IRB el PCB, i de la UB. Especialment, voldria agrair a la Dra. Ma Antònia de la Unitat de Ressonància Magnètica i Nuclear de la UB,, per colar-me els fòsfors sempre que era possible, i a la Vicky, pel suport a les tardes, també a l'Anna de la facultat de Farmàcia, per la seva col·laboració. Al servei d'espectroscopia de Masses de l'IRB, per la seva eficiència i bon tracte i al servei de SCT-UB, especialment a la Regina, pels anàlisis elementals. També a la Patricia, per mantenir sempre en ordre la sala comú, i fer possible que sempre hi hagi una impressora disponible a l'IR.

No em vull oblidar d'aquells que em van donar l'oportunitat de posar els meus primers granets de sorra al món de la investigació (per la paciència que això requereix!). Al Dr Rudi Márquez, per la seva energia i l'ajuda en la immersió Glaswegian, i al Dr Antonio Delgado per obrir-me les portes al CSIC. També vull agrair al Dr Arnald Grabulosa, per tota l'ajuda i interès mostrat en el nostres projectes. També vull agrair als membres de la comissió de seguiment; Dr A. Moyano pels seus valuosos consells, Dra N. Carulla i Dra N Llor pel seguiment i les aportacions a aquest projecte.

A tots els companys de bata amb els quals he compartit laboratori durant aquests anys. Al club de la fosfina, per haver treballat rigorosament i haver deixat tesis excel·lents per consultar. Especialment al Thierry, per haver treballat més que ningú en aquest projecte i haver-me ajudat a fer els primers passos a URSA. Al Marc, per haver escrit una tesi impecable, i explicar-me els trucs per obtenir els millors cristalls. A l'Agustí, un gran químic, pels seus bons consells i les seves cançons (destil·la, destil·la que mai no fa mal!). A l'Areli, la reina de les purificacions, qui ha aconseguit que veiés més futbol que ningú altre (lo pasamos bien en Dublin!). També a altres antics membres, el Pablo (noooo...no te hago la capa fina!), el Seán (soy Seán tío), l'Aida, per les bones estones fora del laboratori, l'Andrea (ya no soy la nueva!) i la Karolina, always smily and energetic.

I als qui encara són a URSA. Als qui s'han convertit en bons amics, els germans Pelitos, l'Edgar, (ens veiem a la France) i l'Héléa, per no deixar de lluitar per allò que estima i seguir els seus somnis i l'Àlex, el lab manager més eficient, que ha aconseguit fer d'URSA un lloc millor (sobretot un lloc més ordenat). Al Dan i les seves aventures que sempre ens regalen uns bons somriures i l'Álvaro, (suerte con el depósito!). A les noves adquisicions, l'Anna (la més matinera) una bona companya de laboratori, gràcies per la portada!, el Craig, pel seu humor més que surrealista i l'Ernest, l'últim membre del club de la fosfina. També als postdocs, T. Todorovski (I hope I can say your name properly by now) i C. Phang (happy days!).

També agrair als més joves, L.Terol, per la seva col·laboració amb el projecte de la PK i S. Núñez, per ser un estudiant exemplar, seràs un bon doctorand!.

No em voldria oblidar la gent del laboratori de M. Alvaréz, Adriana, Yanire i Kamil, per compartir penes i glòries pels passadissos, així com els companys de màster, la Sílvia, el Joan, el José i el Benji, per fer menys farragós aquell any tan ple de química.

Voldria agrair també als qui m'han acompanyat i endinsat en el món del circ (fer esport no havia estat mai tan divertit). A l'Alejandro, per estimar la feina que fas i transmetre-la així de bé! I a la gent de Gente Colgada, especialment a la Maria (vamos chicas!), i a l'Alba (Albuchí) i la Mar (la peque) per totes les tardes dalt la tela.

També vull agrair molt especialment a aquells amics que es compten amb els dits d'una mà, amb els qui he compartit ja mitja vida (o més!). El Quimi (BFF), la persona més optimista que he conegut mai, per estar sempre al meu costat, compartint hores i hores de xerrameca, la Berta, per ser una amiga de les de debò i la Laia per estar sempre a punt per un cafè. També a la Roser (la cabreta) companya de viatges i aventures, amb qui des del primer dia vaig saber que l'amistat duraria (sort que ens vam retrobar a Vic!), la Martulins, per haver-me acollit sempre a casa seva, per les bromes tontes que només ens fan riure a tu i a mi (amb so ca!) i a la Sara (quedem el dia que faci sol, no?), per organitzar cada viatge pels racons de Scotland i per tots els dinars a la gespa de Bio. I a tota la gran família d'Igualadins amb qui he viscut uns estius inoblidables voltant per la comarca!.

Una especial menció a la meva família. Als meus pares, per transmetre'm els seus valors i ensenyar-me a lluitar davant de qualsevol adversitat. També per encomanar-me el seu amor per la natura i donar-me una infància més que feliç. L'Albeta (de sister només n'hi ha una) per estimar-me tal com sóc i no fallar mai, i al Juli (qui ens ho anava a dir!) pel teu humor sense límits. I la petita Ivet, qui m'ha fet oblidar totes les preocupacions els dimecres a la tarda. També als avis, els que hi són, l'avi Marcelino, per no tenir por de res i viure energèticament feliç fins als teus 93 anys (crec que finalment sabrem trobar les llenegueres), i la iaia Teresa (què hagués estat de mi sense el teu taller de reparacions?) per tenir sempre la nevera plena i fer-nos punt a punt jerseis i jerseis, gràcies!. I també als que ja no hi són, la iaia Dolors i l'avi Josep, els que sempre estaran amb mi. Finalment als tiets i cosins, per omplir els dinars i sopars d'alegria. Agrair també a la Marian, per recolzar-me en els meus projectes i al Pep (el més manetes), per estar sempre disposat a col·laborar.

Moltes gràcies a la Montse i el Josep Ma, per fer-me sentir com a casa, i al Gerard (what a wonderful world!) pel seu suport tecnològic.

Al Marc, tot va començar com a research assistant... per trobar els dobles més insospitats i per fer-me riure els mals dies (i sobretot els mals matins). Per ajudar-me a prendre'm la vida amb humor, gràcies per fer-me costat en tot i per fer-me feliç, sense tu aquest treball no hagués estat el mateix.

Lo real siempre va más allá
de lo que podemos imaginar

Paul Auster

Abreviatures

Acac	Acetilacetonat	dr	Relació diastereomèrica
ACN	Acetonitril	E.A.	Anàlisi elemental
Ar	Aromàtic	ee	Excés enantiomèric
Aux	Auxiliari	er	Relació enantiomèrica
atm	Atmosfera	Eq.	Equivalent
barg	Pressió de Gauge	EtOAc	Acetat d'etil
Bn	Benzil	HPLC	<i>High Pressure Liquid Chromatography</i>
BOP	Oxazafosfolidina borà	HRMS	<i>High resolution mass spectrometry</i>
BAr_F	Tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borat	HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Calc.	Calculat	Inv.	Inversió
Cat.	Catalitzador	IPA	2-Propanol
CG	Cromatografia en fase gas	IR	Infrarroig
COD	1,5-ciclooctadiè	L*	Lligand Quiral
Conv.	conversió	LDA	Diisopropilamida de liti
DABCO	1,4-diazabicciclo[2.2.2]octà	MBA	1-Metilbenzilamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-è	Men	Mentol
DCM	Diclorometà	Mes	2,4,6-trimetilfenil
de	Excés diastereomèric	Mp	Punt de fusió
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>	NBD	Norbornadiè
DFT	Teoria del funcional de la densitat	NMO	<i>N</i> -òxid de la <i>N</i> -metilmorfolina
DIBAL-H	Hidrur de diisobutil alumini	NMP	<i>N</i> -metil pirrolidona
DME	Dimetoxietà	Nu⁻	Nucleòfil
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	Pin	Pinacolat
DMS	Dimetilsulfur	PK	Pauson-Khand
DMSO	Dimetilsulfòxid	p.p.	Producte de partida

Rac	Racèmic
Rend.	Rendiment
Ret.	Retenció
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
S_N2@P	Substitució Nucleòfila bimolecular sobre l'àtom de fòsfor
S_NAr	Substitució nucleòfila aromàtica
SPO	Òxid de fosfina secundari
t.a.	Temperatura ambient
TBAF	Fluorur de tetra- <i>n</i> -butilamoni
THF	Tetrahidrofurà
TLC	Cromatografia en capa fina
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
TMS	trimetilsilil
TS	Estat de transició

Capítol 1

Introducció i objectius

CAPÍTOL 1. Introducció i Objectius

La catàlisi asimètrica és una eina molt poderosa per a la construcció de compostos quirals a partir de substrats proquirals. L'elevada eficàcia d'aquests processos, economia atòmica i simplicitat fan que siguin un dels processos d'elecció per a la síntesi de molts compostos d'elevat interès per la indústria farmacèutica.^[1]

Els compostos de fòsfor han mostrat un elevat potencial com a lligands per a aquest tipus de processos, com a inductors de la selectivitat del procés. Les difosfines són els lligands d'elecció per a les hidrogenacions asimètriques catalitzades per Rh o Ru. Existeix una gran varietat de lligands quirals basats en fòsfor, amb característiques electròniques i estructurals molt diverses. Entre aquesta família de compostos podem distingir les fosfines P-estereogèniques i la resta, en els quals la quiralitat es trobarà a la cadena hidrocarbonada. També es troben nombrosos lligands que combinen la quiralitat al P i a la cadena hidrocarbonada, així, el nombre de lligands que es pot dissenyar és enorme.^[2]

La síntesi de compostos P-estereogènics ha evolucionat de forma molt significativa en els últims 15 anys.^[3] Inicialment, els mètodes emprats consistien en la separació de mesclures racèmiques, però avui en dia existeixen mètodes prou versàtils que permeten la síntesi estereoselectiva de compostos P-estereogènics. Un dels mètodes més efectius existents actualment és el mètode de Jugé i Stephan, el qual construeix un intermedi heterocíclic que es pot convertir de forma versàtil en els compostos desitjats mitjançant reaccions de substitució nucleòfila sobre l'àtom de fòsfor.^[4] Una altra aproximació molt eficient és la desprotonació enantioselectiva de fosfinoborans, desenvolupada inicialment per Evans i col·laboradors.^[5]

Entre els lligands P-estereogènics més eficients en catàlisi asimètrica es troben els compostos amb grups voluminosos al voltant del fòsfor.^{[6][7]} La seva síntesi és encara complicada ja que molts dels processos descrits troben dificultats degudes a l'elevat impediment estèric dels substrats. El desenvolupament de metodologies versàtils per a la síntesi de compostos de fòsfor P-estereogènics voluminosos és encara un camp per explorar.

El nostre grup de recerca s'ha centrat en els últims 5 anys en la síntesi d'aquest tipus de compostos. M. Revés va dur a terme la síntesi de l'aminofosfina **I-1**, la qual ha mostrat ser un intermedi molt valuós per a la síntesi de lligands P-estereogènics.

Mitjançant la derivatització d'aquesta aminofosfina s'ha sintetitzat els lligands **MaxPHOS**^[8] i **SIP's**^[9], els quals s'han aplicat a la hidrogenació asimètrica i a la cicloaddició [2+2+2] catalitzades per Rh, respectivament.

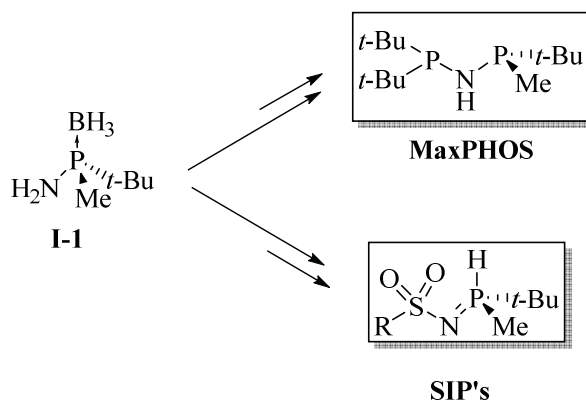


Figura 1.1. Lligands P-estereogènics **MaxPHOS** i **SIP's**

Posteriorment T. León va dur a terme la síntesi estereoselectiva del sintó **I-1** a escala multi-gram emprant el *cis*-1-amino-2-indanol com a auxiliar quiral.^[10] T. León va sintetitzar també una família de lligands PNP*, anomenats **ThaxPHOS**, els quals van mostrar bones propietats com a lligands per a la reacció de Pauson-Khand catalítica i asimètrica.

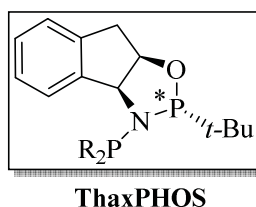


Figura 1.2 Lligands PNP* **ThaxPHOS**

En la present tesi doctoral s'ha plantejat els següents objectius;

1. Estudiar amb detall l'aplicació dels lligands PNP* **ThaxPHOS** a la reacció de Pauson-Khand intermolecular, catalítica i asimètrica entre norbornadiè i alquins terminals.
2. Desenvolupar una metodologia versàtil i general per a la síntesi de lligands P-estereogènics a partir del complex de borà de la *tert*-butil(metil)aminofosfina **I-1**.
3. Estudiar l'ús dels nous lligands sintetitzats en la hidrogenació asimètrica catalitzada per Ir.

Bibliografia

- [1] G. Shang, W. Li, X. Zhang, in *Catal. Asymmetric Synth.*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**, pp. 343–436.
- [2] A. Börner, *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, Wiley, **2008**.
- [3] A. Grabulosa, J. Granell, G. Muller, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 25–90.
- [4] S. Jugé, M. Stephan, J. A. Laffitte, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357–6360.
- [5] A. R. Muci, K. R. Campos, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9075–9076.
- [6] G. Hoge, H.-P. Wu, W. S. Kissel, D. a Pflum, D. J. Greene, J. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966–5967.
- [7] I. D. Gridnev, Y. Yamanoi, N. Higashi, H. Tsuruta, M. Yasutake, T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 118–136.
- [8] E. Cristóbal-Lecina, P. Etayo, S. Doran, M. Revés, P. Martín-Gago, A. Grabulosa, A. R. Costantino, A. Vidal-Ferran, A. Riera, X. Verdaguer, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 795–804.
- [9] T. León, M. Parera, A. Roglans, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 6951–6955.
- [10] T. León, A. Riera, X. Verdaguer, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5740–5743.

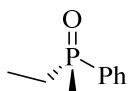
Capítol 2

Antecedents

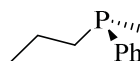
CAPÍTOL 2. Antecedents

La natura no proveeix compostos amb fòsfor estereogènic, així doncs, la seva obtenció es duu a terme exclusivament al laboratori. El primer exemple d'un àtom de fòsfor rodejat per quatre substituents diferents data de 1911. Els autors d'aquest treball, Meisenheimer i Lichtenstadt^[1], van aïllar el primer òxid de fosfina amb quiralitat a l'àtom de fòsfor, verificant així experimentalment l'existència d'aquest tipus de compostos. Aquest descobriment va marcar el començament de la història dels compostos de fòsfor òpticament actius.

Unes dècades més tard, l'any 1961, Horner i col·laboradors van descriure per primera vegada la síntesi d'una varietat de compostos de fòsfor trivalent òpticament actius.^[2] En aquest treball es va veure que fosfines trivalents, a diferència de les amines, no racemitzen a temperatura ambient, fet que els dona un gran potencial com a lligands per catàlisi asimètrica.



Lichtenstadt - 1911



Horner - 1961

Al llarg dels anys els compostos de fòsfor han ocupat una posició única com a lligands en catàlisi asimètrica, això és degut a les seves propietats de coordinació amb metalls actius en catàlisi com ara rodi, ruteni, pal·ladi i iridi, entre d'altres, donant lloc a complexos estables. Un altre atractiu que presenten els compostos de fòsfor, en front les amines o els alcohols, és la capacitat de modificar-ne les propietats estèriques i electròniques, cosa que permet modular el lligand a demanda.^[3]

Ara bé, la seva aplicació en catàlisi no va ser descoberta fins l'any 1966 per Wilkinson i col·laboradors.^[4] En el treball dels autors mencionats es descriu per primera vegada la hidrogenació homogènia catalítica d'olefines no conjugades catalitzada per un complex de rodi coordinat a trifenilfosfina.

Inspirats pel treball de Wilkinson, Knowles^[5] i Horner^[6] van descriure independentment l'any 1968 les primeres hidrogenacions asimètriques i catalítiques de diferents estirens substituïts en α emprant un catalitzador de Rh i una fosfina P-estereogènica, la (*S*)-fenilmetilpropil fosfina (figura 2.1). L'obtenció de productes amb

certa activitat òptica, tot i els baixos excessos enantiomèrics (*ee*) obtinguts, demostrava que les fosfines P-estereogèniques eren capaces d'induir quiralitat a substrats pro-quirals.

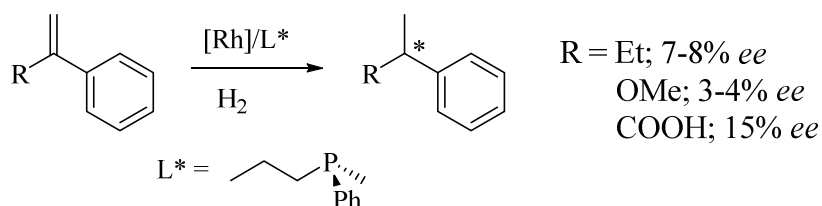
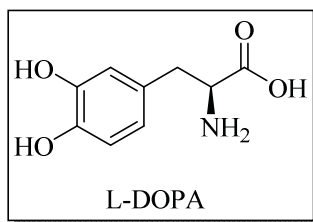


Figura 2.1. Primeres hidrogenacions asimètriques amb lligands P-estereogènics

Els mateixos autors ja es van adonar que la inherent generalitat d'aquest mètode oferia oportunitats il·limitades per al disseny de lligands òptims per a cada substrat, permetent així la síntesi d'una varietat de compostos òpticament actius.

Un fet contemporani sense relació aparent va resultar un factor determinant en l'aplicació de lligands P-estereogènics en catàlisi asimètrica. A principis dels anys 1960 es va descobrir les propietats de l'aminoàcid no natural L-DOPA (àcid (*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoic) per al tractament del Parkinson.



La creixent demanda d'aquest fàrmac va impulsar Knowles i col·laboradors al disseny de lligands per a la seva síntesi mitjançant la hidrogenació asimètrica d'enamides tipus **A1**.^[7] Aquests autors van descriure una sèrie de lligands que permetien obtenir el precursor de la L-DOPA **A2** amb elevades selectivitats.^[8] El lligand ja conegut (*S*)-fenilmetilpropil fosfina va donar lloc al producte desitjat amb un 28% d'*ee*. Es va optimitzar el lligand fins a obtenir el producte **A2** amb un 88% d'*ee* emprant la monofosfina estereogènica **CAMP**. Aquest resultat, extremadament bo per al moment, va permetre la síntesi a escala industrial de la L-DOPA portada a terme per Monsanto. Posteriorment, Knowles va descriure la difosfina **DiPAMP**,^[9] sintetitzada per dimerització de la monofosfina **PAMP**, la qual va millorar els resultats obtinguts per al producte **A2**, el qual es va obtenir amb un 95% *ee* (figura 2.2). Aquesta metodologia va resultar eficient per a la síntesi d'una gran varietat d' α -aminoàcids.

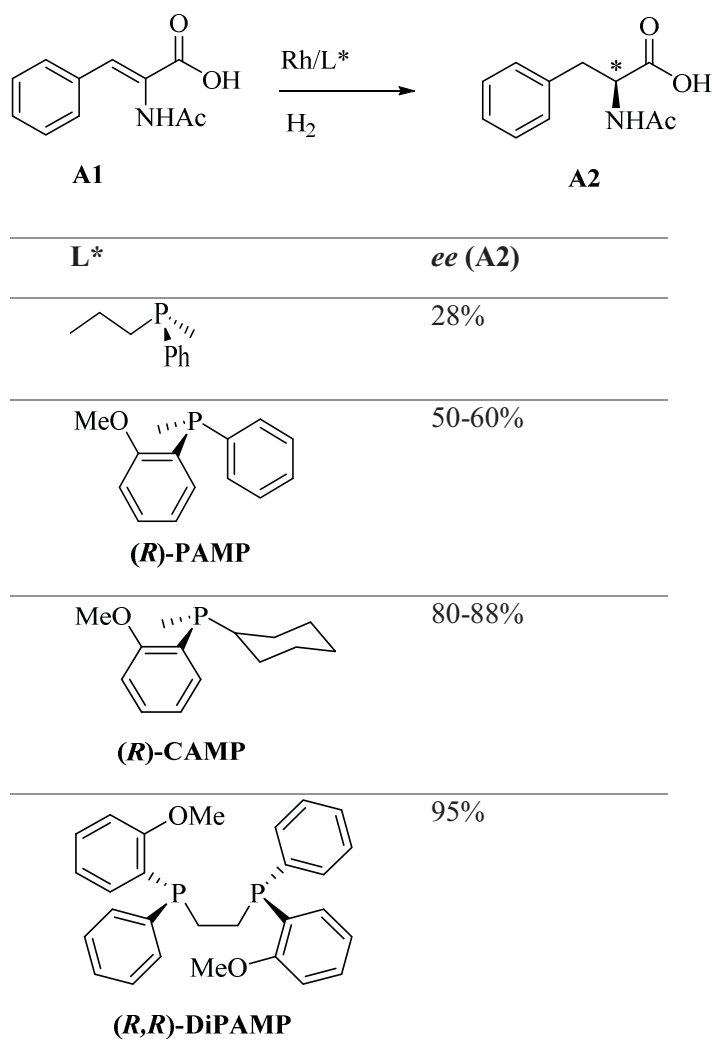


Figura 2.2. Resultats obtinguts per a la síntesi d'A2, precursor de la L-DOPA

En aquells moments existia la hipòtesi que per tal d'obtenir productes òpticament purs mitjançant catàlisi asimètrica, la quiralitat en l'àtom de fòsfor era imprescindible, ja que aquest àtom roman unit al metall durant el procés catalític. Aviat es va demostrar, però, que això no era cert. Kagan i col·laboradors van sintetitzar la difosfina **DIOP**^[10] a partir del (+)-etil tartrat amb quiralitat a la cadena hidrocarbonada, la qual va donar resultats de fins al 80% d'*ee* en la hidrogenació asimètrica d' α -aminoàcids,^[11] resultats similars als obtinguts amb la fosfina **CAMP**. A principis de la dècada dels 70 es van desenvolupar molts lligands anàlegs al **DIOP**, alguns dels exemples més importants són el **ChiraPHOS**,^[12] amb quiralitat al carboni adjacent al fòsfor i el **BPPFA**^[13] amb quiralitat a la cadena hidrocarbonada. Aquests lligands van donar molt bons resultats en la hidrogenació asimètrica de dehidroaminoàcids catalitzada per rodi.

Posteriorment, Noyori i Takaya van descriure el **BINAP**,^{[14][15]} una difosfina amb quiralitat axial que ha resultat un dels lligands més potents en catàlisi asimètrica. Aquest lligand va ampliar el nombre de substrats susceptibles a la hidrogenació asimètrica, fins llavors limitada a l'obtenció d' α -aminoàcids (figura 2.3).

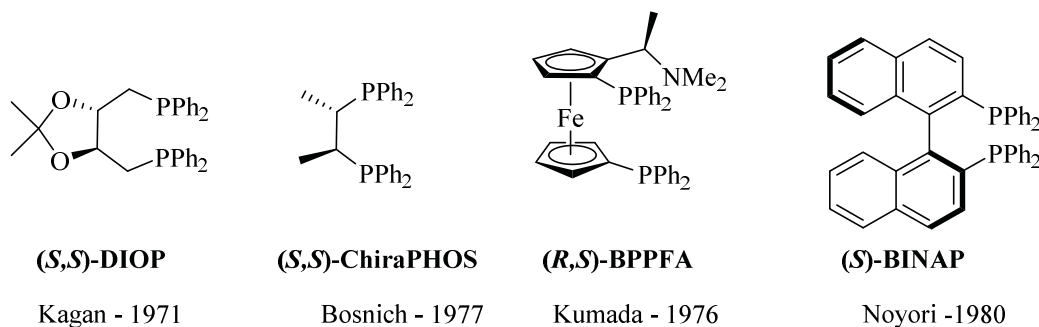


Figura 2.3. Lligands amb quiralitat a la cadena hidrocarbonada

Degut a l'èxit d'aquests tipus de lligands i a la manca de mètodes versàtils per a l'obtenció de compostos P-estereogènics, el desenvolupament d'aquesta família de compostos va ser lenta durant els següents anys. En la dècada dels 90, però, l'interès en lligands P-estereogènics es va veure incrementat degut a la introducció de nous mètodes per a la seva síntesi descrits per Jugé^[16] i Evans^[17] independentment. Alguns exemples són el **BisP***,^[18] **QuinoxP***,^[19] **TangPHOS**,^[20] trichikenfootphos (**TCFP**),^[21] i els **POP***^[22] i **BiPOP**^[23] entre d'altres (figura 2.4).^[24]

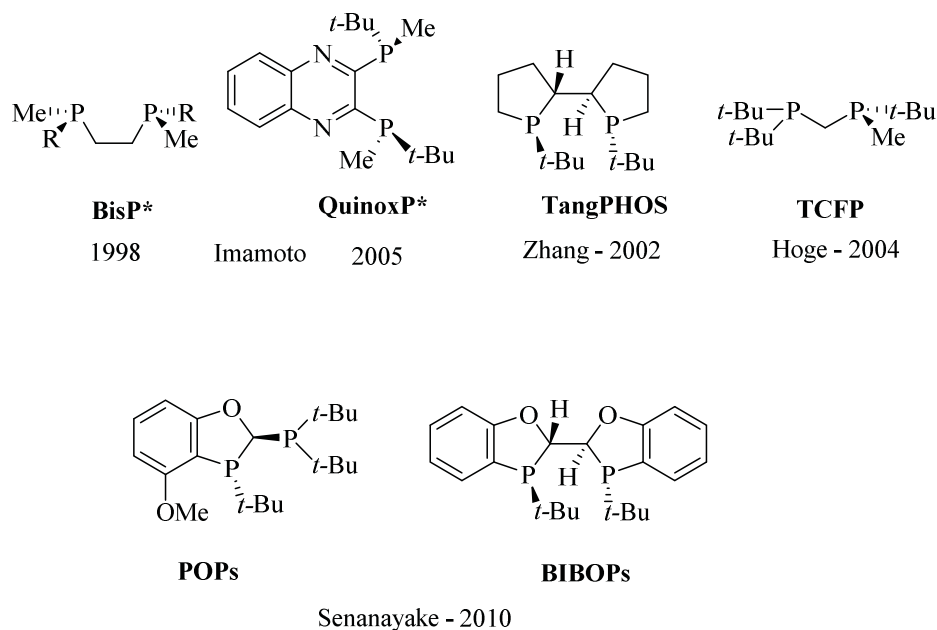


Figura 2.4. Lligands P-estereogènics destacats

L'estudi i disseny de lligands per a catàlisi asimètrica és un camp de recerca molt actiu actualment, degut a la demanda de nous lligands per a la síntesi, mitjançant la catàlisi asimètrica, de tot tipus de compostos òpticament purs. S'ha dirigit molts esforços a l'estudi mecanístic dels cicles catalítics i de les espècies implicades per tal de racionalitzar i dissenyar *a priori* el lligand òptim. Val a dir, però, que encara avui el disseny de lligands té un component empíric important i es fa difícil predir-ne els resultats.

2.1 Síntesi de compostos P-estereogènics

2.1.1 Preparació per resolució de mescles racèmiques

Inicialment l'obtenció de compostos P-estereogènics es duia a terme mitjançant la separació de mescles racèmiques per cristal·lització o bé per HPLC quiral. Aquest mètode ha estat eficaç per una varietat d'òxids de fosfina i fosfines terciàries tot i que presenta importants desavantatges.^[25] Generalment la separació de mescles racèmiques requereix un seguit de cristal·litzacions més o menys tedioses, sovint només un dels diastereòmers s'obté amb elevada puresa òptica i els rendiments finals són baixos. Cal destacar també la manca de generalitat d'aquesta tècnica, ja que l'èxit en la separació depèn enormement del substrat.

2.1.1.1 Ús d'agents de resolució

Es troben a la literatura l'ús de diferents agents de resolució quiral per tal de derivatitzar la mescla racèmica i poder-ne separar els derivats diastereomèrics obtinguts. Pel que fa a òxids de fosfina s'ha emprat com a auxiliars quirals àcids derivats de la càmfora o de l'àcid tàrtric.^[1] Pel que fa a fosfines terciàries protegides amb borà, s'ha emprat diferents amines quirals com la 1-feniletilamina.^[26] Stankevic i Pietrusiewicz van resoldre el complex de borà de l'àcid (*tert*)-butilfenil fosfinós emprant efedrina i cinconina en dues cristal·litzacions consecutives.^[27] Al final de procés, es va obtenir cada un dels enantiòmers òpticament purs (**S**)-**A3** i (**R**)-**A3** amb rendiments del 31 i 34% respectivament (figura 2.5).

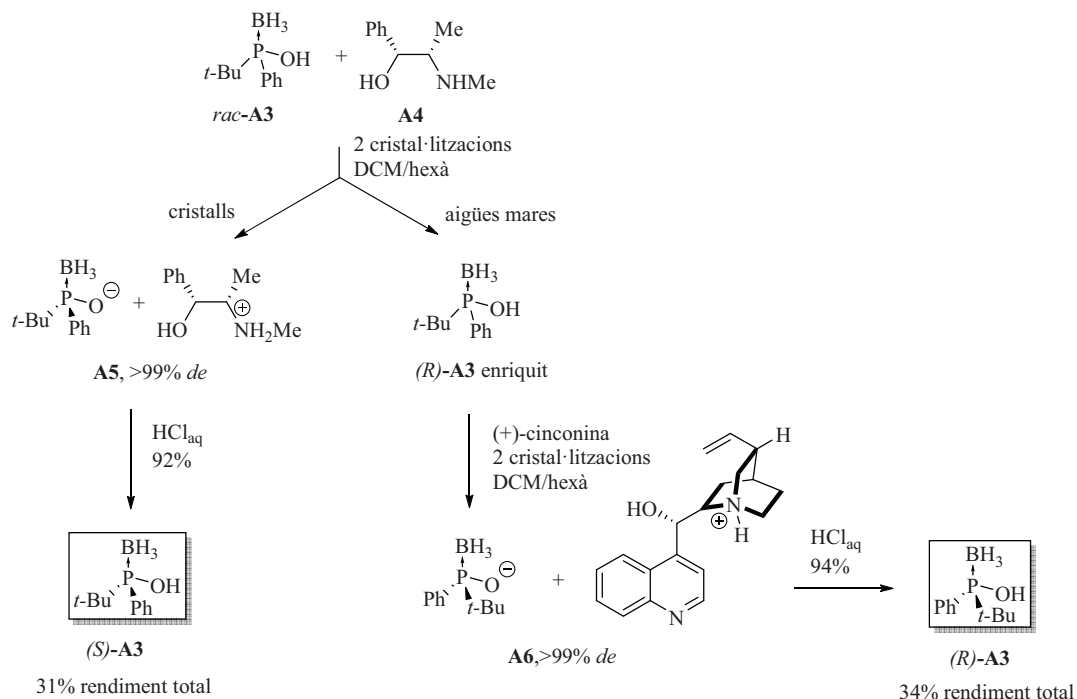


Figura 2.5. Resolució emprant amines quirals

Una altra estratègia eficient es basa en l'ús de complexos de pal·ladi com **A7** i **A8** (figura 2.6). Una gran varietat de fosfines i arsines s'han obtingut de forma òpticament pura emprant aquest tipus d'agents de resolució.^[28]

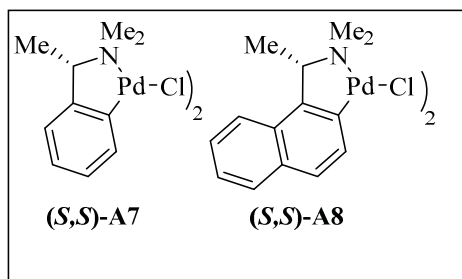


Figura 2.6. Pal·ladacicles emprats com a agents de resolució

2.1.1.2 Ús de cromatografia quiral

La separació d'enantiòmers per cromatografia en fase estacionària quiral és un mètode útil en alguns casos. Tot i el seu cost elevat, permet la separació a gran escala de racemats i ha estat emprat en la indústria farmacèutica. Un exemple il·lustratiu és la separació de l'òxid de la metil(4-metoxi-1-naftil)fenilfosfina racèmic. Emprant 500g de fase estacionària es va poder separar 1g de compost racèmic, amb bons rendiments i *ee*.^[29]

Tot i les seves limitacions es troben alguns exemples a la literatura com per exemple en la síntesi del trichikenfootphos (TCFP)^[21], o en les fosfines d'Imamoto **A9** i **A10** (figura 2.7).^{[30][31]}

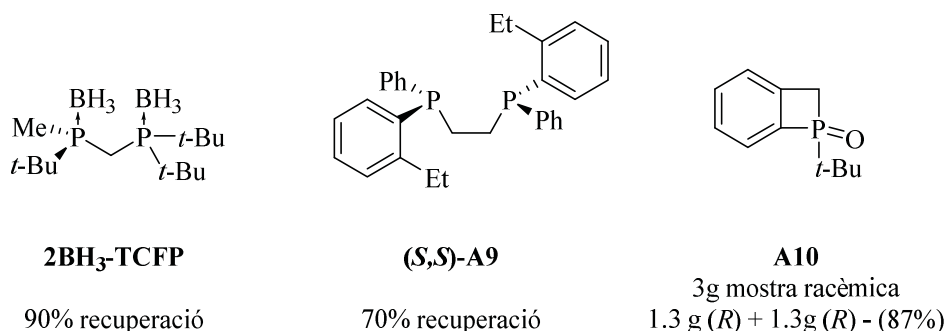


Figura 2.7. Resolució de fosfines per cromatografia

2.1.2. Preparació mitjançant síntesi estereoselectiva

Els mètodes fins ara descrits requereixen la resolució de la fosfina, ja sigui en forma d'òxid, de sal quaternària o bé de fosfina terciària, en l'últim estadi de la síntesi, és a dir, quan els grups units al fòsfor ja estan introduïts. Aquesta aproximació té varis inconvenients; requereix separacions (ja sigui per cristal·lització o bé per tècniques cromatogràfiques) sovint difícils i dependents del substrat, els rendiments aïllats no superen mai el 50% ja que un dels enantiòmers no és desitjat, i per tant el cost del procés creix exponencialment. La manca de versatilitat d'aquests mètodes ha conduït al desenvolupament de noves rutes sintètiques que permetin l'obtenció de compostos P-estereogènics de forma més directa i eficaç.

2.1.2.1 El mètode de Mislow

La idea avantguardista de Mislow i col·laboradors va revolucionar la síntesi de fòsfor quirals.^[32] Els autors van plantejar la síntesi d'un compost amb fòsfor estereogènic que contingués l'auxiliar quirals unit i servís d'intermedi per a la síntesi de nombrosos compostos P-estereogènics. D'aquesta manera es va establir un mètode versàtil que ha estat emprat per nombrosos grups d'investigació. Els principals objectius que es planteja aquesta metodologia són; estereoquímica del producte final previsible, accés als dos enantiòmers de la fosfina amb elevats rendiments i puresa òptica i l'ús d'auxiliars quirals de fàcil accés i reciclables.

a. L'ús de mentol com a auxiliar quiral

A finals dels anys 60 Cram^[33] i Mislow^[32] van emprar (-)-mentol com a auxiliar quiral per a la síntesi d'òxids de fosfina P-estereogènics. La seva estratègia es basava en l'obtenció dels mentil fosfinats, **A11**, per reacció de la clorofosfina **A12** i (-)-mentol. El mentil fosfinat (**S**)-**A11** òpticament pur es podia separar de la mescla diastereomèrica per cristal·lització amb hexà (figura 2.8).

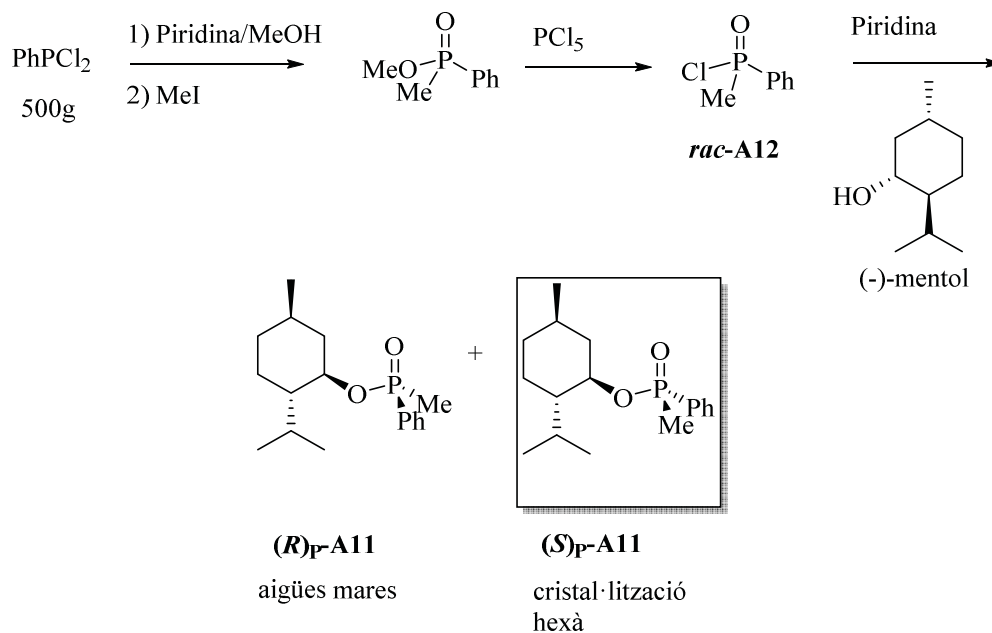


Figura 2.8. Síntesi de Mislow de mentil fosfinats òpticament purs

El mentil fosfinat (**S**)-**A11** diastereomèricament pur ha estat un dels precursors més versàtils per a la síntesi de diferents tipus de compostos amb fòsfor estereogènic. Els mateixos autors, el grup de Mislow, van estudiar la reactivitat d'aquest intermedi (**S**)-**A11** enfront diferents tipus de reactius de Grignard.^[34] Van veure que la reacció és completament estereoespecífica i ocorre amb inversió de la configuració al fòsfor. Es van obtenir així una família d'òxids de fosfina òpticament actius, **A13**, els quals van ser reduïts de forma estereoselectiva per tal d'alliberar les fosfines terciàries òpticament pures **A14** amb retenció de la configuració al fòsfor (figura 2.9a).

Posteriorment, Imamoto i col·laboradors van estendre aquesta metodologia substituint els mentil fosfinats **A11** per mentil fosfines terciàries protegides amb borà **A15**. Al mateix temps es va descriure la substitució del grup mentil amb retenció de la configuració mitjançant un trencament reductiu estereoespecífic, formant l'anió fosfínic **A16** que es feia reaccionar amb una família d'electròfils. Seguidament es va desprotegir

els complexos de borà amb dietilamina per obtenir una família de fosfines terciàries **A18** (figura 2.9b).^[35]

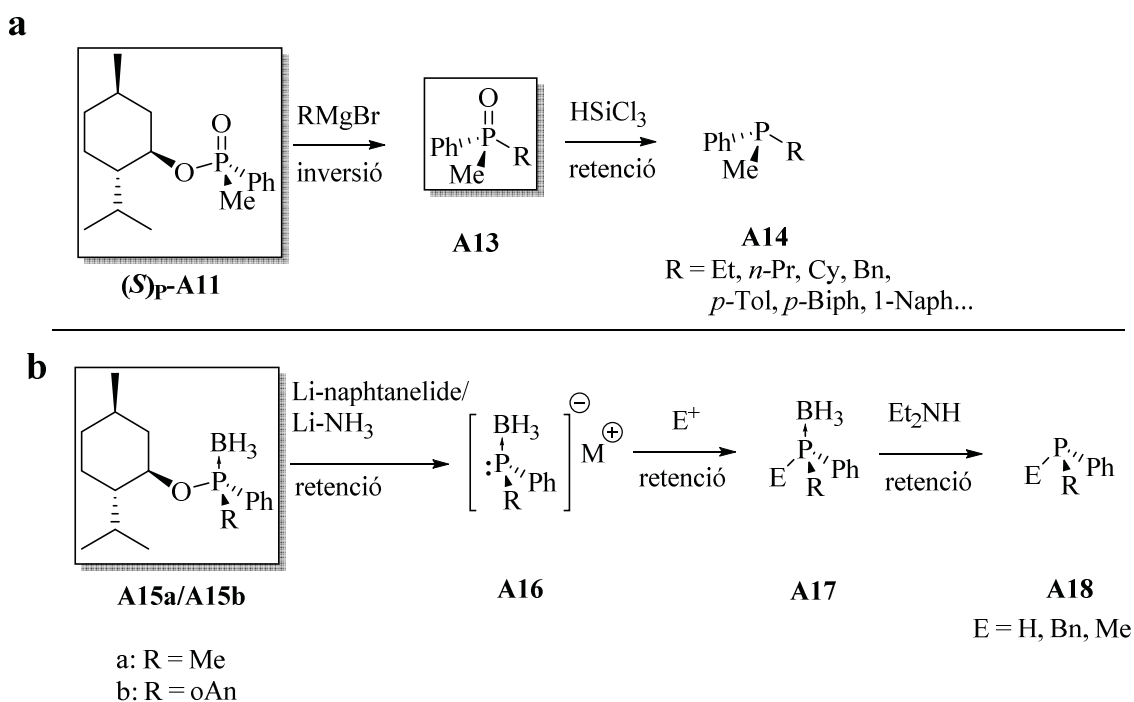


Figura 2.9. Transformacions dels compostos **A11** i **A15**

Mitjançant aquesta estratègia, Knowles^[9] i més tard Imamoto^[36] van sintetitzar la difosfina **DiPAMP** a partir dels mentil derivats **A11** i **A15** respectivament. Aquestes síntesis es basen en la substitució nucleòfila dels mentil fosfinats corresponents amb reactius organometàl·lics i la dimerització de les monofosfines **A13a** i **A20** mitjançant un acoblament oxidatiu amb sals de coure (II). En l'últim pas de la síntesi s'elimina el grup unit al fòsfor (ja sigui O o BH₃) per tal d'obtenir la difosfina **DiPAMP** (figura 2.10).

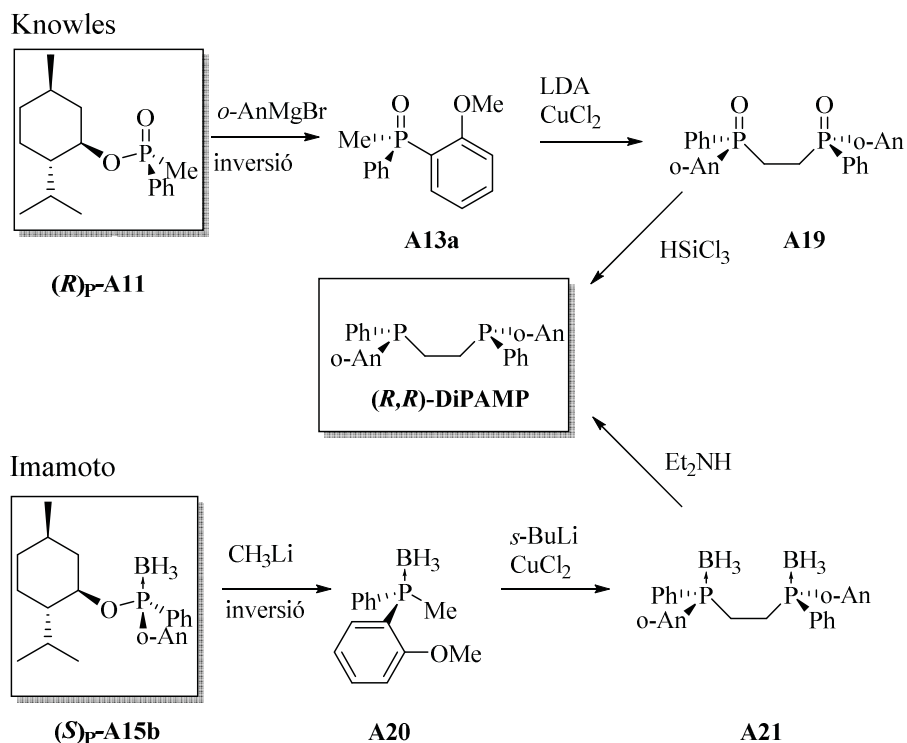


Figura 2.10. Síntesi de la difosfina **DiPAMP**

Un altre substrat interessant derivat del mentol és l'òxid secundari de mentilfosfinats **A22**. Aquest compost ja va ser descrit l'any 1967 per Emmick i Letsinger, els quals, tot i no poder-ne separar els 2 diastereòmers, van mostrar la reactivitat d'aquest tipus de compostos en front reactius de Grignard.^[37] L'interès per als òxids de fosfina secundaris (SPO's) ha ressorgit en els últims anys ja que aquests han mostrat bones propietats com a lligands per a reaccions catalitzades per metalls.^[38]

Els mentil SPO's **A22** òpticament purs van ser obtinguts posteriorment mitjançant recristal·litzacions de mescles diastereomèriques per Buono^[39] i Han^[40] independentment. Aquests substrats han estat útils per a la síntesi de diferents SPO's i òxids terciaris de fosfina (TPO's). La transformació d'**A22** en altres SPO's i en òxids de fosfina terciaris (TPO's) es va dur a terme mitjançant una reacció de substitució nucleòfila amb reactius de Grignard o organolítics amb inversió de la configuració a l'àtom de fòsfor. El tractament amb aigua o amb un electròfil donarà lloc al SPO o al TPO respectivament (figura 2.11).

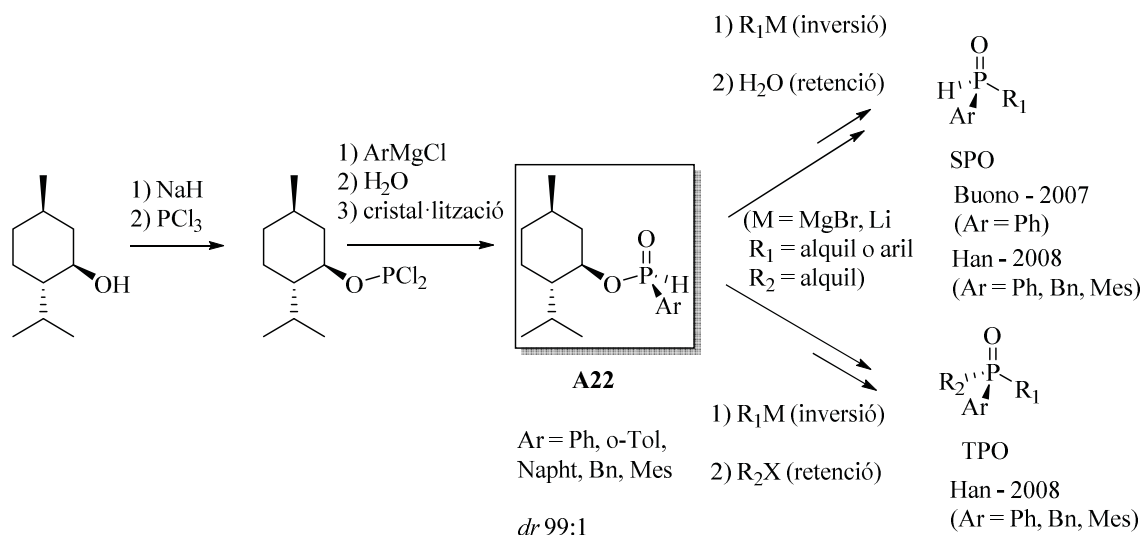


Figura 2.11. Transformació de l'òxid secundari de mentilfosfinats **A22**

Mecanísticament, els estudis de Han mostren la competència de dos possibles camins de reacció (figura 2.12).^[40] En el primer camí (camí a) calen dos equivalents del organolític o reactiu de Grignard ja que el primer equivalent actua de base, arrencant el protó unit al fòsfor. El segon equivalent produeix la substitució nucleòfila amb inversió de la configuració al fòsfor, eliminant el mentiloxi, i donant lloc al SPO corresponent després del tractament amb aigua. El camí b representa la substitució directa sobre el mentil SPO, per tant en aquest cas només un equivalent del nucleòfil seria necessari. Els dos camins donen lloc al mateix producte, Han i col·laboradors conclouen que existeix una competència entre els dos camins, i que depenent del substrat un camí preval sobre l'altre.

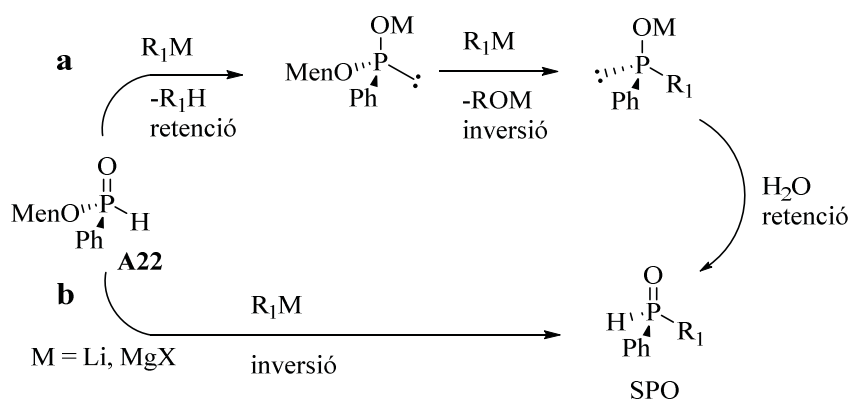


Figura 2.12. Mecanisme per a la substitució sobre l'òxid secundari de mentilfosfinats **A22**

Tot i la utilitat del mètode de Mislow, encara avui emprat en alguns grups d'investigació, aquest té un inconvenient inherent. En la formació del mentil fosfinat **A11** es forma una mescla diastereomèrica 1:1 que s'ha de separar per prosseguir amb la síntesi.

Per tant, un 50% del material sempre es perd i això fa baixar el rendiment global i augmentar el preu del procés.

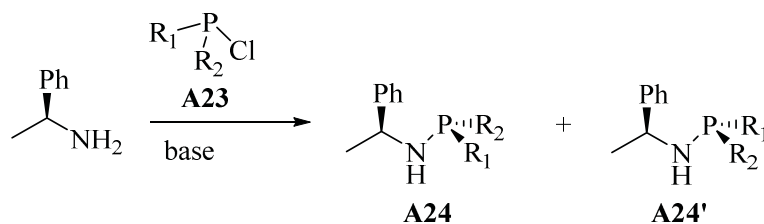
És conegut que les reaccions de substitució de clorofosfines racèmiques amb alcohols i amines quirals succeeix sota resolució cinètica dinàmica donant lloc a una mescla desigual de diastereòmers, sota certes condicions.^{[41][42][43]} Aquest fet és conegut per a clorurs de fosfina (III) i (V). Seguidament es presentarà alguns exemples en els quals s'ha desenvolupat síntesis estereoselectives aprofitant aquest fenomen.

b. Ús d'amines quirals com a auxiliars quirals

- *N*-(1-metilbenzil)amina

La reacció entre clorurs de fòsfor (III) i amines quirals va ser descrita per Kolodiazhnyi per primera vegada l'any 2003.^[44] Els autors d'aquest treball van observar que la reacció entre *N*-(1-metilbenzil)amina i una clorofosfina en presència de bases terciàries procedia amb certa estereoselectivitat. La relació diastereomèrica del producte obtingut depèn de les condicions de reacció, la base emprada, el dissolvent i la temperatura.

En la taula 2.1 es resumeixen les condicions emprades per a aquesta transformació. Es va estudiar la influència de la proporció entre la clorofosfina **A23**, l'amina quiral i la base terciària (entrades 1-3, taula 2.1). Els millors resultats es van obtenir amb una proporció equimolar dels tres reactius (entrada 1, taula 2.1). Seguidament es va estudiar la influència del dissolvent. El millor resultat es va obtenir amb benzè (*dr* 9:1) (entrada 1, taula 2.1), amb dietil èter es va obtenir un resultat lleugerament més baix (*dr*: 7.3:1) (entrada 4, taula 2.1), l'ús de toluè o hexà, va donar lloc a pitjors relacions diastereomèriques entre **A24** i **A24'** (entrades 5 i 6, taula 2.1). Finalment es va estudiar la reacció amb diferents bases. Es va comparar el resultat obtingut amb trimetilamina amb altres bases com les diamines diazabicyclooctà (DABCO) o diazabicycloundecè (DBU) (entrades 8 i 9, taula 2.1), i es va observar un fort decreixement de la relació diastereomèrica. La *N*-(1-metilbenzil)amina (MBA) també va donar resultats una mica més baixos que la trietilamina (entrada 7, taula 2.1). Emprant les condicions òptimes (entrada 1, taula 2.1), es va variar els substituents en la clorofosfina **A23**, fet que va influir dramàticament en la reacció, obtenint-se una mescla diastereomèrica de 3:1 per a la fenil, mesitil clorofosfina (entrada 10, taula 2.1).

Taula 2.1. Resultats per a la reacció entre la clorofosfina **23** i *N*-(1-metilbenzil)amina

Entrada	R ₁ , R ₂	Dissolvent	Base	1:2:B	<i>dr</i> (A24:A24')	Producte
1	<i>t</i> -Bu, Ph	Benzè	NEt ₃	1:1:1	9:1	A24a/A24a'
2	“	Benzè	“	1:2:1	4.5:1	”
3	“	Benzè	“	1:1:10	3.7:1	”
4	“	Et ₂ O	“	1:1:1	7.3:1	”
5	“	Toluè	“	1:1:1	5:1	”
6	“	Hexà	“	1:1:1	4:1	”
7	“	Toluè	MBA	1:1:1	5:1	”
8	“	Toluè	DABCO	1:1:1	3:1	”
9	“	Benzè	DBU	1:1:1	1.4:1	”
10	Ph, Mes	Benzè	NEt ₃	1:1:1	3:1	A24b/A24b'

La mescla diastereomèrica **A24/A24'** es va tractar amb borà i el producte resultant es va cristal·litzar fàcilment per obtenir el complex de borà **A25** com a únic diastereòmer. Seguidament el borà va ser eliminat per obtenir les aminofosfines **A26** amb rendiments al voltant del 80% dels dos passos sense pèrdua de la quiralitat. L'aminofosfina **A26** va ser convertida al metilfosfit **A27** per tractament amb MeOH, però l'excés enantiomèric del producte **A27** no es va determinar. També es va poder obtenir l'òxid de fosfina secundari **A28** per tractament amb àcid fòrmic, el qual va mostrar certa activitat òptica (figura 2.13).

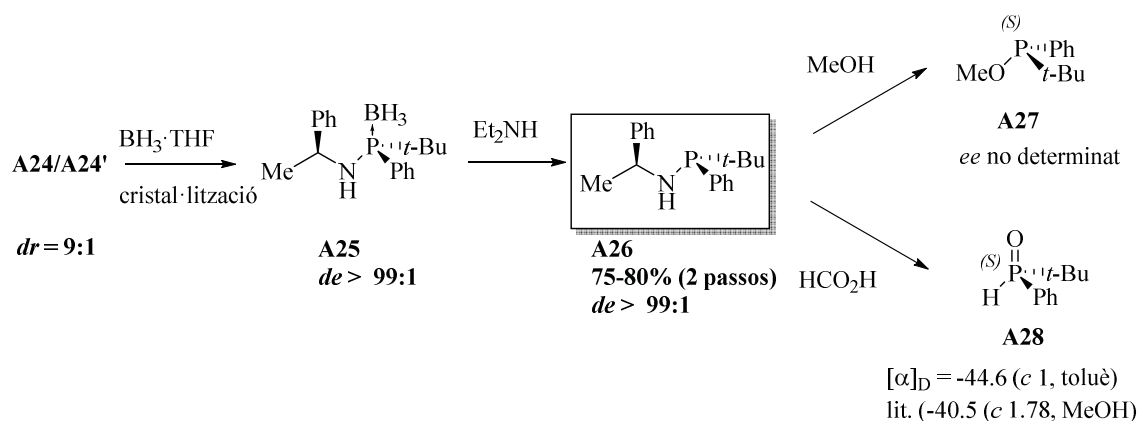
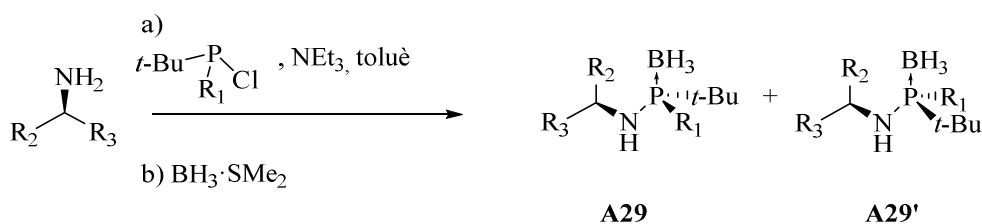


Figura 2.13. Resolució de la mescla **A24/A24'** i reactivitat de l'intermedi **A26**

Aquesta metodologia va ser posteriorment emprada en el nostre grup de recerca per a la síntesi d'una família d'aminofosfines P-estereogèniques.^[45] Es va estudiar la reacció de diferents amines quirals amb (*rac*)-*t*-BuPhPCl i (*rac*)-*t*-BuMePCl (taula 2.2). En aquest cas es va tractar l'aminofosfina corresponent amb borà i es va estudiar la relació diastereomèrica dels resultants complexos de borà **A29** i **A29'**. La millor relació diastereomèrica es va obtenir amb 1-naftiletilamina per a les dues clorofosfines (entrada 2 i 8, taula 2.2). Amines quirals amb grups fenil substituïts en para (entrada 3-5, taula 2.2) també van donar bones diastereoselectivitats. En canvi la fenilglicinamida va donar selectivitats nul·les o molt baixes per a les dues clorofosfines (entrades 6 i 9, taula 2.2).

Taula 2.2 Obtenció de les aminofosfines **A29a-h**



Entrada	R ₁	R ₂ , R ₃	Rendiment	dr (A29/A29')	Producte
1	Ph	1-naf, Me	91	6:1	A29a/A29a'
2	Ph	<i>p</i> -Tol, Me	88	4:1	A29b/A29b'
3	Ph	<i>p</i> -An, Me	90	4:1	A29c/A29c'
4	Ph	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ , Me	88	4.5:1	A29d/A29d'
5	Ph	Ph, CONH ₂	95	1:1	A29e/A29e'
6	Me	Ph, Me	91	1:2	A29f/A29f'
7	Me	1-naf, Me	90	1:3	A29g/A29g'
8	Me	Ph, CONH ₂	98	1.5:1	A29h/A29h'

Les aminofosfines protegides amb borà **A29** són, en general, altament cristal·lines cosa que permet l'obtenció dels productes òpticament purs fàcilment, així doncs, les aminofosfines **A29a** i **A29h** es van obtenir òpticament purs per cristal·lització de les mescles diastereomèriques.

Mitjançant un trencament reductiu de la posició benzílica de les aminofosfines **A29a** i **A29h** amb liti/amoníac es va obtenir les aminofosfines primàries **A30** les quals han servit com a intermedis per a la síntesi de nous lligands bidentats amb quiralitat a l'àtom de fòsfor (figura 2.14).

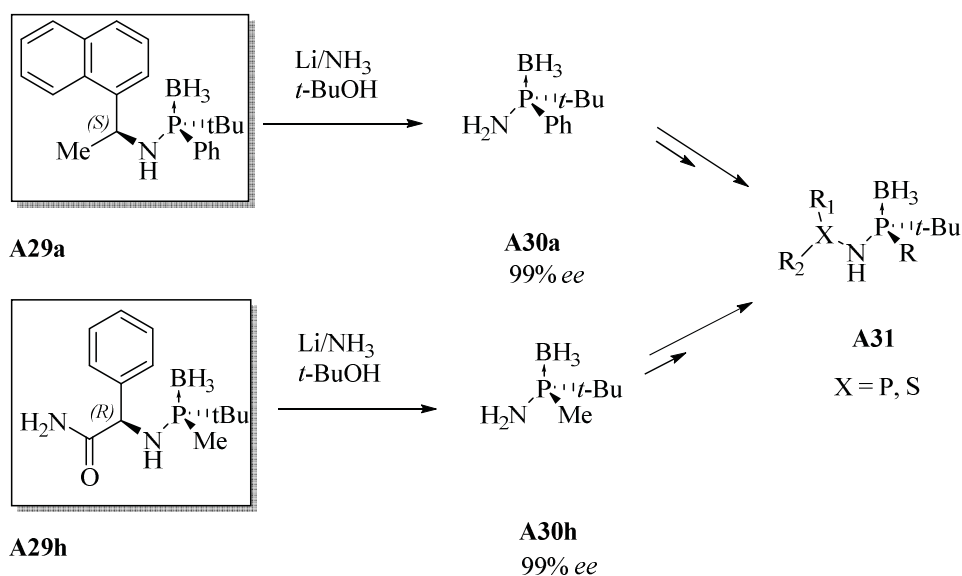


Figura 2.14. Trencament reductiu dels intermedis **A29**

Aquesta metodologia ha donat lloc a lligands amb bones propietats per a la catàlisi asimètrica com la difosfina **MaxPHOS**,^[46] un lligand molt eficient en la hidrogenació asimètrica d'una gran varietat de substrats i les fosfinosulfinamides (**SIP's**),^[47] que han estat aplicades a la cicloaddició intramolecular [2+2+2] d'enediins (figura 2.15).

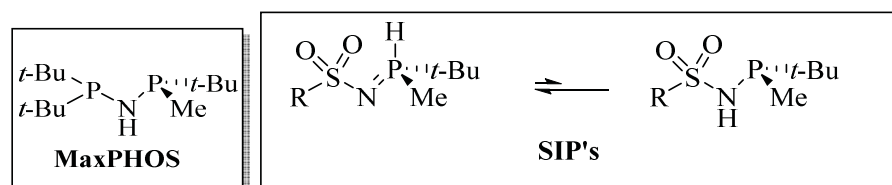


Figura 2.15. MaxPHOS i SIP's

- Oxazolidinones

Recentment s'ha descrit l'ús de l'oxazolidinona **A32** com a auxiliar quiral per a la síntesi d'una gran varietat d'òxids de fosfina amb elevada puresa òptica.^[48] La formació de les oxazolidinones **A34/A34'** procedeix amb alta diastereoselectivitat, sota control cinètic de la reacció. El diastereòmer majoritari **A34** es pot aïllar amb un rendiment del 74% per cromatografia en columna. L'oxazolidinona **A34** òpticament pura es va tractar seguidament amb dos equivalents del reactiu de Grignard, aril o alquil, per donar els òxids de fosfina terciaris **A35** amb elevats rendiments i puresa òptica. La reacció de substitució procedeix amb inversió de la configuració a l'àtom de fòsfor, de la mateixa manera que en els mentilfosfinats (figura 2.16).

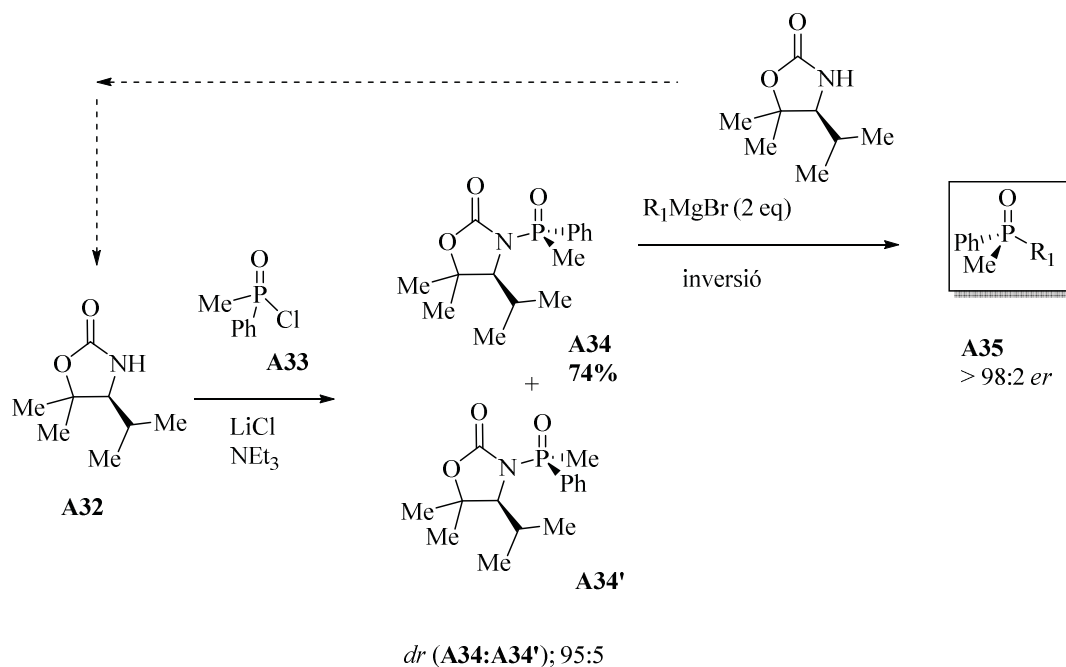


Figura 2.16. Formació d'oxazolidinones **A34** i reactivitat en front reactius de Grignard

2.1.2.2 El mètode de Jugé: L'ús d'heterocicles bifuncionals com a auxiliars quirals

Tal com s'ha explicat en l'apartat anterior, la substitució nucleòfila amb reactius de Grignard o organolítics sobre P(III) o P(V) és un mètode ben establert, que generalment dona lloc a productes òpticament purs. Aprofitant aquesta idea, a principis dels anys 90, Jugé^[16] i Corey^[49] van plantejar que dues substitucions consecutives sobre l'àtom de fòsfor podien conduir a derivats de fosfina de forma òpticament pura, controlant l'estereoquímica del producte final.

La forma més eficient de dur a terme aquesta estratègia ha resultat la síntesi d'un intermedi cíclic de tipus **A36** que posseeixi dos grups sortints diferents units al fòsfor (A i B). El trencament dels enllaços fòsfor-heteroàtom consecutivament, dona lloc als derivats de fosfina corresponents **A39** alliberant al mateix temps l'auxiliar quiral que pot ser reciclat (figura 2.17).

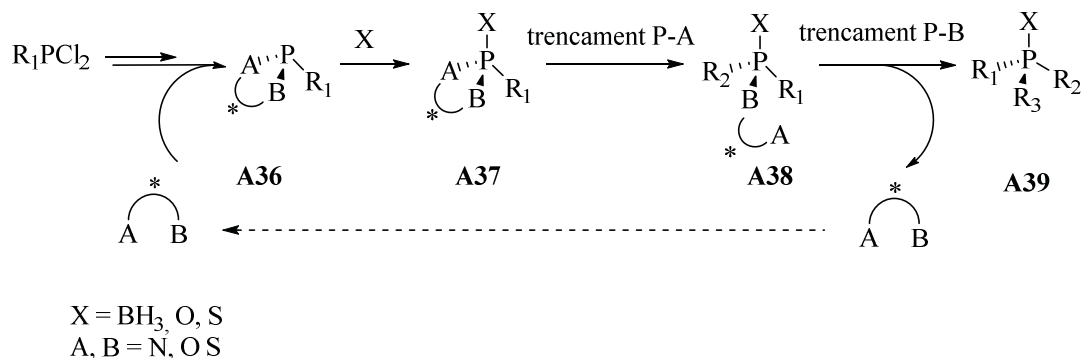


Figura 2.17. Esquema general de l'ús d'heterocicles bifuncionals

S'ha emprat diferents tipus d'auxiliars quirals per a dur a terme aquesta metodologia, com ara l'efedrina^[16], la pseudo-efedrina^[50], derivats de la càmfora^[49], 2-azabicclo[3.3.0] octan-3-yl-metanol, derivats del glicidol, el *cis*-1-amino-2-indanol^[51] i més recentment el *N*-tosil de 2-(1-aminoetil)-4-clorofenol (figura 2.18).^[52]

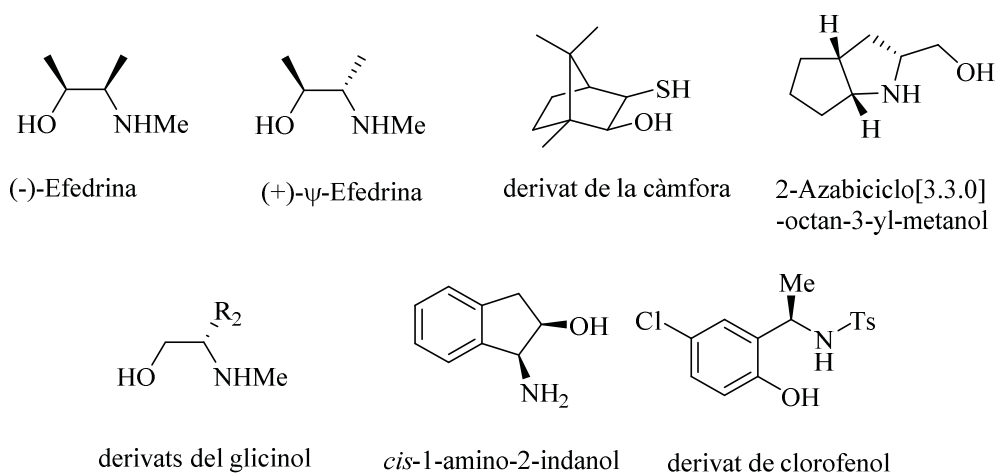


Figura 2.18. Diferents auxiliars quirals emprats en la síntesi de fosfines P-estereogèniques

A continuació s'explicarà amb detall;

- L'ús d'efedrina com a auxiliar quiral. El mètode de Jugé-Stephan.
- L'ús de *cis*-1-amino-2-indanol, l'auxiliar escollit per al nostre grup d'investigació.
- L'ús de *N*-tosil de 2-(1-aminoetil)-4-clorofenol com a auxiliar quiral, descrit recentment.

a. Ús d'efedrina com a auxiliar quiral. El mètode de Jugé-Stephan

Jugé i Stephan van desenvolupar una metodologia molt poderosa que permet obtenir diferents tipus de fosfines terciàries i òxids de fosfina amb elevada puresa òptica. La síntesi es basa en 5 etapes les quals es discutiran en detall seguidament (figura 2.19).

- La preparació diastereoselectiva de 1,3,2-oxazafosfolidina, **A40**.
- Trencament de l'enllaç P-O regio i estereo selectivament per substitució nucleòfila d'organolítics.
- Metanòlisi àcida; conversió de l'enllaç P-N en un enllaç P-O.
- Trencament del segon enllaç P-O regio i estereo selectivament per substitució nucleòfila d'organolítics.
- Eliminació del grup borà alliberant la fosfina terciària lliure.

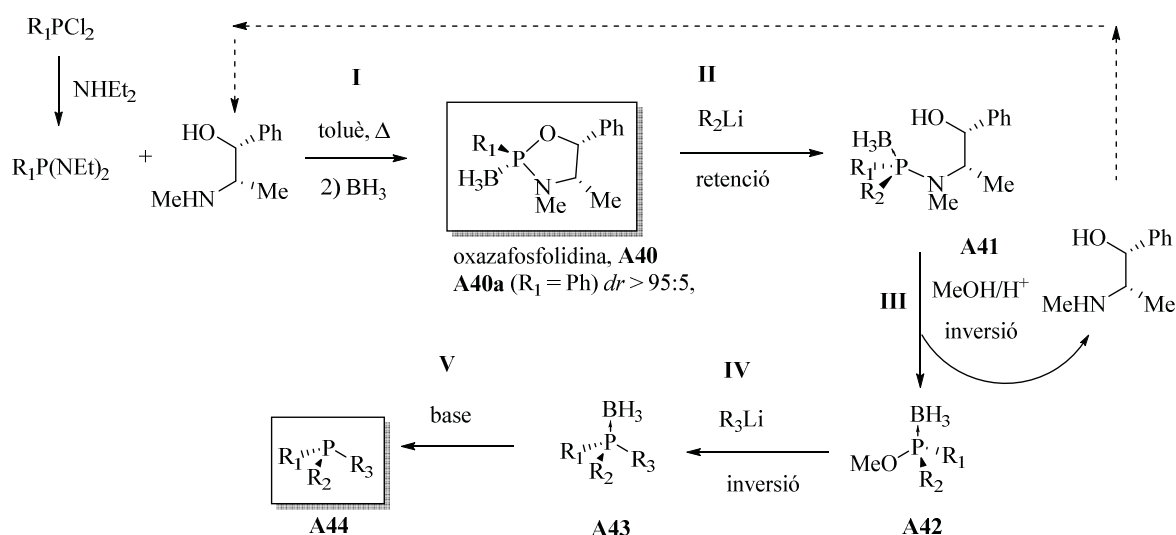


Figura 2.19. Mètode de Jugé i Stephan

En la versió inicial de Jugé, R₁ és un fenil, tot i que ha estat modificada per altres autors i en principi és compatible amb altres tipus de grups R₁ amb algunes excepcions que es comentaran a continuació.

I. Preparació diastereoselectiva de 1,3,2-oxazafosfolidina, A40a

En les condicions establertes (toluè, 105°C, 16h), l'etapa I procedeix sota control termodinàmic, donant lloc al producte A40a amb excel·lents relacions diastereomèriques (>95:5). El tractament amb borà dona lloc a productes cristal·lins en la majoria dels casos. L'oxazafosfolidina A40a es va aïllar per cristal·lització amb hexà o metanol com a únic diastereòmer amb un 80% de rendiment. L'estereoquímica d'aquest es va corroborar mitjançant l'estructura de raig-X on es va veure una relació *trans* entre el grup R₁ i els substituents fenil i metil de l'efedrina. La disposició relativa dels substituents es pot racionalitzar fàcilment en termes d'impediment estèric.

II. Trencament de l'enllaç P-O regio i estereo selectivament per substitució nucleòfila d'organolítics

L'obertura de l'oxazafosfolidina A40 amb organolítics té lloc en condicions molt suaus, a una temperatura de -78°C, donant lloc als productes d'obertura A41. Els reactius de Grignard també són capaços de dur a terme aquesta obertura però en condicions més fortes i donant lloc a una menor relació diastereomèrica en els productes A41. En aquesta transformació, es trenca regioselectivament l'enllaç P-O deixant intacte l'enllaç P-N. Pel que fa al substrat A40a (R₁ = Ph), diferents alquil i aril litis han donat el producte desitjat amb bons rendiments i relacions diastereomèriques majors de 98:2 en la majoria dels casos.

El curs estereoquímic de la reacció va ser determinat pels mateixos Jugé i col·laboradors.^[53] Mitjançant estudis de ressonància magnètica nuclear (RMN) i estructures de raig X del productes A41, es va determinar que la reacció procedeix amb retenció de la configuració en l'àtom de fòsfor.

Els mateixos Jugé i col·laboradors van postular un mecanisme per a l'atac nucleofílic de l'organolític. Els autors van determinar que l'atac nucleòfil tindria lloc per la cara menys impedida de l'enllaç P-O, és a dir, per la cara oposada al grup voluminós NMe, mitjançant una coordinació del liti a l'oxigen, formant l'intermedi A45. Un cop unit el grup R₂ al fòsfor es formaria un intermedi penta-coordinat A46 el qual mitjançant

una rotació de turnstile (TR) permutaria donant lloc a **A47** que conté l'enllaç P-O en una posició apical. El trencament d'aquest enllaç donaria lloc a la sal de liti **A48** amb retenció de la configuració al P (figura 2.20).^[54]

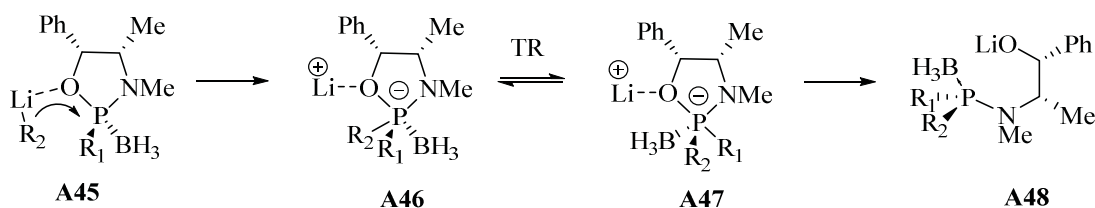


Figura 2.20. Mecanisme proposat per a l'obertura de l'oxazafosfolidina **A40**

Tot i que el mecanisme proposat per Jugé i col·laboradors és plausible, l'any 2011, en el nostre grup de recerca, es va dur a terme un estudi del mecanisme de l'obertura d'oxazolidines basat en estudis experimentals i computacionals, el qual va demostrar que aquesta obertura procedeix a través d'un altre mecanisme de reacció, el qual s'explicarà posteriorment amb detall.^[55]

L'obertura de l'oxazafosfolidina **A40** amb organolítics, tot i ser aplicable a una gran varietat de substrats, ha trobat la seva limitació per a alguns tipus de nucleòfils. Mezzetti i col·laboradors van observar una manca de reactivitat en efectuar la substitució nucleòfila amb organolítics molt impedits com mesitil-liti, (2,4,6-trimethoxyphenyl)liti i 9-(antracil)liti.^[56]

III. Metanòlisi àcida; conversió de l'enllaç P-N en un enllaç P-O

En el següent pas del mètode de Jugé es procedeix al trencament de l'enllaç P-N, formant els complexos de borà de metilfosfinit **A42** i l'efedrina, que pot ser reciclada en aquest punt. Aquesta reacció procedeix per tractament del producte **A41** amb metanol i àcid sulfúric en condicions anhidres. S'observa una inversió de la configuració al fòsfor en una reacció tipus S_N2 .

La limitació més important d'aquest pas és la manca de reactivitat en substrats de partida molt impedits, com ara els complexos de borà de *tert*-butil i ferrocenil-aminofosfines (figura 2.21).

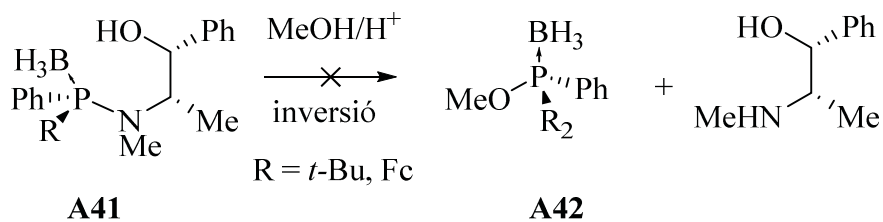


Figura 2.21. Limitacions en la metanòlisi àcida d'**A41**

El mateix autor va descriure posteriorment l'acidòlisi dels intermedis **A41** amb una solució anhidre d'àcid clorhídric en toluè.^[57] La reacció dona lloc a diferents clorofosfines que posteriorment es fan reaccionar amb organolítics donant una varietat de fosfines terciàries amb *ee* entre el 80 i 99%.

Una vegada més l'acidòlisi del producte **A41** depèn del substrat, en augmentar el volum del grup R₂ en el fòsfor els rendiments disminueixen, anant del 85% pel grup metil al 45% pel bisfenil. Per la *t*-butil aminofosfina **A41**, no es va observar el producte de l'acidòlisi, com ja passava per a la metanòlisi (figura 2.22).

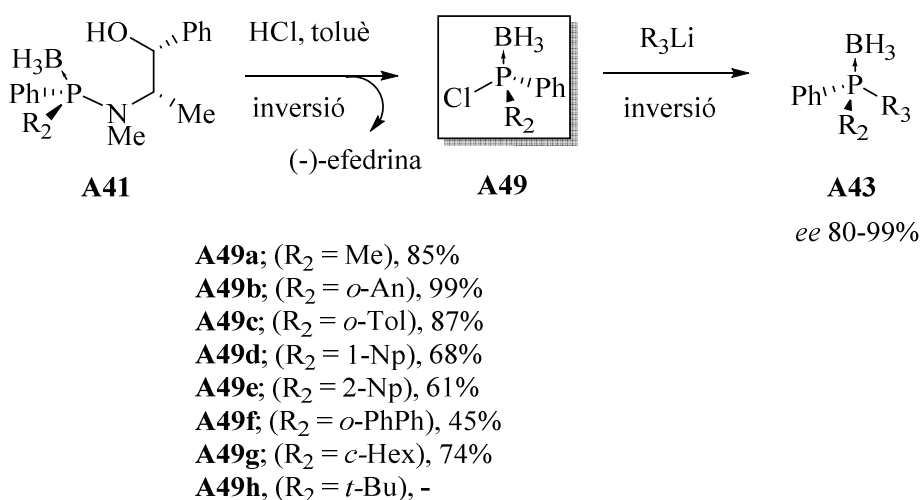


Figura 2.22. Formació de clorofosfines **A49** i substitució amb organolítics

Tot i els bons resultats obtinguts amb aquest mètode val la pena mencionar la tendència a la isomerització de les clorofosfines tipus **A49**. L'activitat òptica del producte final és fortament dependent dels substituents R₁ i R₂. A més, en purificar les clorofosfines **A49** s'observa una forta disminució de la seva activitat òptica, de forma que s'ha de fer reaccionar les clorofosfines *in situ* per obtenir productes òpticament actius.

El mecanisme d'isomerització de les clorofosfines terciàries ha estat estudiat en detall per Jugé i Bauduin mitjançant estudis computacionals i experimentals.^[58] En aquest treball, s'ha atribuït la isomerització a una addició concertada d'HCl per atac nucleòfil del parell d'electrons lliure del fòsfor al protó de l'àcid clorhídric i conseqüent atac del clorur al mateix àtom de fòsfor. Es forma d'aquesta manera un intermedi pentacoordinat aquiral **A50** estabilitzat en el qual els dos clorurs estan en posicions axials segons els càlculs computacionals. La racemització ocorre si l'hidrogen s'uneix a un o l'altre clorur en l'espècie pentacoordinada **A50**, alliberant àcid clorhídric. En principi aquest mecanisme es extrapolable a altres halògens (figura 2.23).

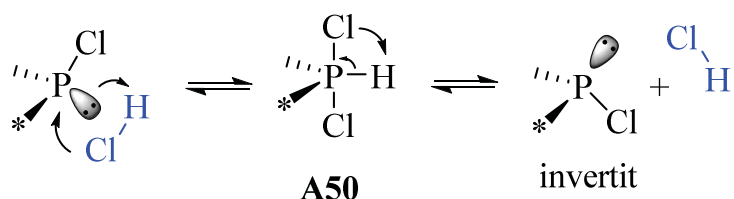


Figura 2.23. Mecanisme plausible per a la racemització de clorofosfines

En aquest estudi es conclou que les clorofosfines *pures* són, en principi, configuracionalment estables, però quantitats catalítiques d'àcid (HX) o halurs, difícilment evitables al laboratori, donen lloc a la racemització.

Per als complexos de fosfina protegits amb borà, en principi la racemització s'evita en gran mesura ja que el grup protector inactiva el parell d'electrons en el fòsfor, ara bé, els resultats experimentals mostren que aquest postulat és fortament dependent del substrat.

IV. Trencament del segon enllaç P-O regio i estereoselectivament per substitució nucleòfila d'organolítics

La reacció dels metil fosfinites **A42** amb una gran varietat d'alquil i aril lítics es produeix en condicions suaus donant lloc als productes **A43** amb bons rendiments i puresa òptica. Pel que fa als organolítics més impeditos, *t*-BuLi reacciona, tot i donar rendiments baixos, però MesLi no és capaç de dur a terme aquesta transformació (figura 2.24).

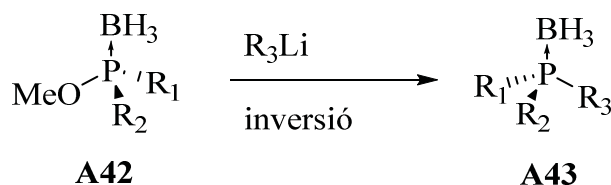


Figura 2.24. Reactivitat dels intermedis A42

V. Eliminació del grup borà alliberant la fosfina terciària lliure

Sovint l'últim pas de la síntesi de lligands és la desprotecció del grup borà. Tal com ja s'ha comentat abans, aquesta reacció ocorre amb retenció de la configuració a l'àtom de fòsfor. La transformació es du a terme per tractament del complex de borà amb àcids o bases, normalment amines com ara DABCO, dietilamina o morfolina. Jugé va emprar dietilamina per a la desprotecció del borà, obtenint així les fosfines terciàries **A44** (figura 2.25).

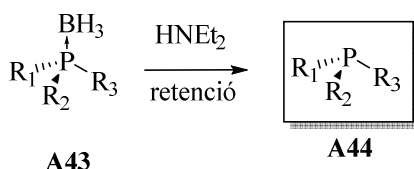


Figura 2.25. Eliminació del borà

Resumidament, el mètode de Jugé permet la síntesi de fosfines terciàries a escala multigram amb rendiments globals típicament al voltant del 50% partint de l'efedrina. Emprant un o l'altre enantiòmer d'aquesta es pot obtenir un o l'altre enantiòmer del producte desitjat. És més, en una síntesi enantiodivergent, es pot obtenir els dos enantiòmers de forma òpticament pura a partir del mateix intermedi **A40a** depenent de l'ordre d'addició dels reactius. D'aquesta manera es va sintetitzar els dos enantiòmers de la monofosfina **PAMP** (figura 2.26).

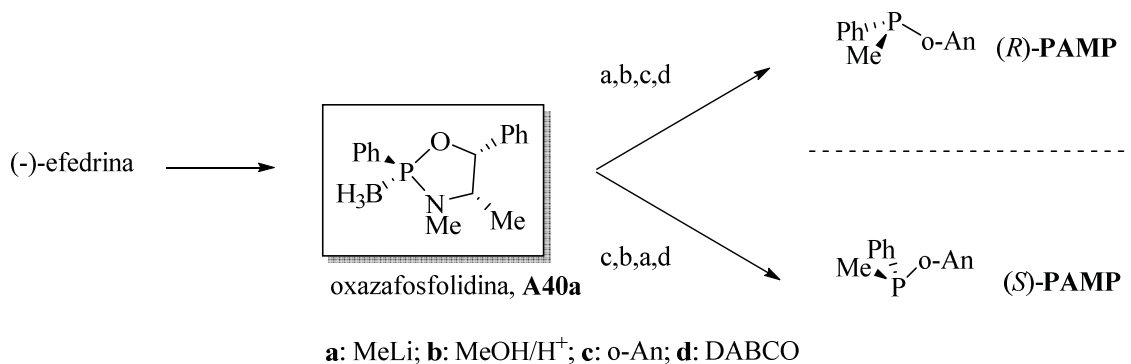


Figura 2.26. Síntesi enantiodivergent de PAMP

Tot i l'elevat potencial del mètode de Jugé, aquest no és apte per a la síntesi de compostos impeditos estèricament. Un dels problemes del mètode de Jugé rau en la manca de reactivitat de l'enllaç P-N dels intermedis **A41** en front a nucleòfils organometàl·lics. Aquest enllaç, doncs, es converteix en un enllaç P-O per metanòlisi àcida, el fosfinit resultant és reactiu en front als nucleòfils desitjats. Tal com ja s'ha comentat, la metanòlisi àcida no és efectiva per a una sèrie de substrats impeditos estèricament.

Les fosfines P-estereogèniques impedides han demostrat un gran potencial en catàlisi asimètrica, en processos com hidrogenació asimètrica^{[46][59][60][61][62][63]}, hidroboracions^[64], reaccions aldòliques^[65] o hidroacilacions^[66] entre d'altres. Per aquest motiu, diferents grups de recerca, entre els quals es troba el nostre, han treballat en els últims anys en el desenvolupament de nous mètodes per a l'obtenció de fosfines P-estereogèniques estèricament impedides i electrònicament diverses.

A continuació es descriurà en detall les estratègies desenvolupades en el nostre grup i en el grup de Senanayake (figura 2.27). L'estratègia desenvolupada en el nostre grup evita la metanòlisi àcida de Jugé i trenca reductivament la posició benzílica C-N per tal d'obtenir les aminofosfines **A30** (figura 2.27b). Senanayake va dissenyar un auxiliar quirals en el qual l'enllaç P-N es troba activat i és reactiu en front nucleòfils organometàl·lics (figura 2.27c).

Les dues rutes alternatives al mètode de Jugé han mostrat ser versàtils per a l'obtenció de lligands amb grups voluminosos units a P-estereogènics.

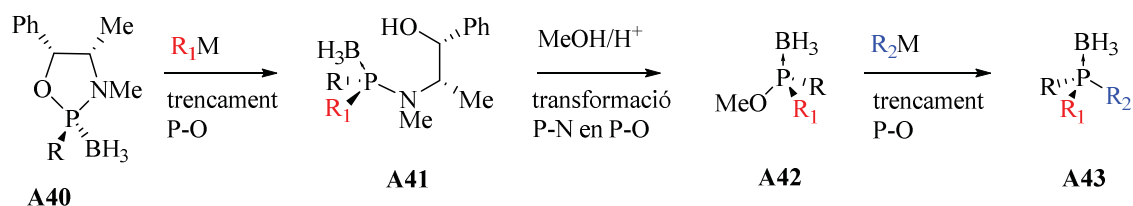
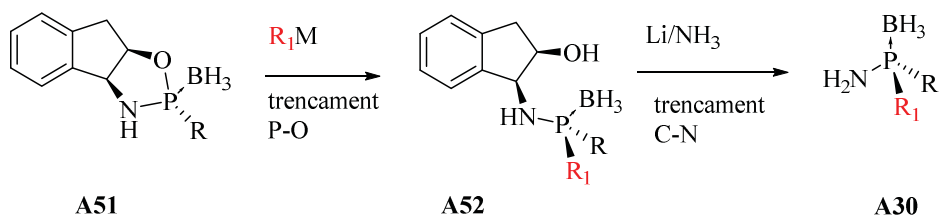
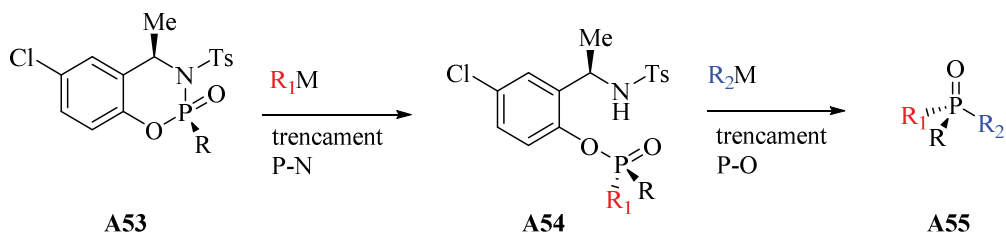
A) Jugé *et. al.*B) Verdaguer *et. al.*C) Senanayake *et. al.*

Figura 2.27. Estratègies per a la síntesi de compostos P-estereogènics

b. Ús del *cis*-1-amino-2-indanol com a auxiliar quiral

L'ús de *cis*-1-amino-2-indanol com a auxiliar quiral es troba a la literatura primerament en la preparació de sulfòxids enantiopurs.^{[67][68]} En el nostre grup de recerca es va decidir explorar l'ús d'aquest auxiliar quiral per a la síntesi de compostos impeditos P-estereogènics. El *cis*-1-amino-2-indanol és accessible en les seves dues formes enantiomèriques.

L'estratègia, que es resumeix a la figura 2.28, va donar lloc a aminofosfines primàries **A30** òpticament pures, les quals han demostrat ser importants *building blocks* per a la síntesi de lligands amb quiralitat a l'àtom de fòsfor tal com s'ha mostrat anteriorment. La ruta sintètica consisteix en tres passos. Formació de les oxazafosfolidines **A51**, obertura d'aquestes amb reactius de Grignard i trencament reductiu de la posició benzílica.

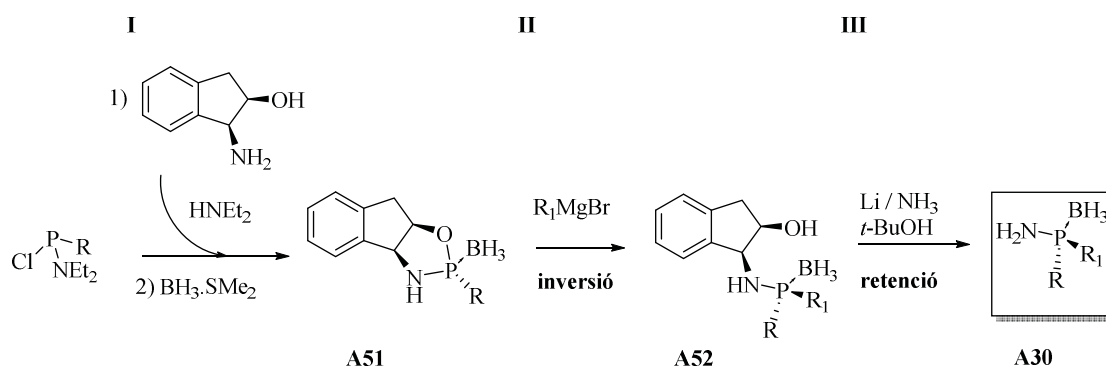


Figura 2.28. Ruta sintètica emprant *cis*-1-amino-2-indanol com a auxiliar quiral

Primerament es va estudiar la formació de les oxazafosfolidines **A51**. La reacció de condensació del *cis*-1-amino-2-indanol amb diferents clorofosfines es va dur a terme obtenint els millors resultats en termes de rendiment i relació diastereomèrica emprant cloro-(dietilamino)fosfina. Es va obtenir el complex de borà de l'oxazafosfolidina **A51a** ($R = t\text{-Bu}$) amb un 78% de rendiment i una relació diastereomèrica de 18:1 i el **A51b** ($R = \text{Ph}$) amb un 76% de rendiment i una relació diastereomèrica de 10:1. Els productes **A51a/b** diastereomèricament purs es van obtenir mitjançant una cristal·lització de la mescla. L'estereoquímica dels intermedis **A51** es va determinar mitjançant l'estructura de raig X, on es va veure una disposició *trans* dels grups *t*-butil/fenil i indè, evitant així la repulsió estèrica entre aquests dos grups voluminosos (figura 2.29).

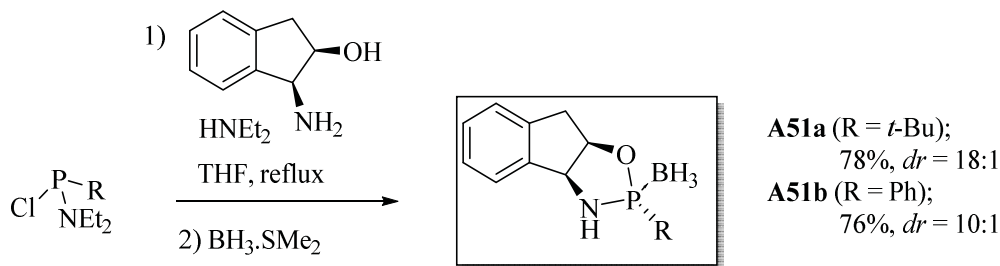


Figura 2.29. Formació de les oxazafosfolidines **A51a/b**

Seguidament, es va estudiar la reacció d'obertura de l'oxazafosfolidina **A51** amb diferents organolítics i reactius de Grignard. Una varietat de reactius de Grignard alquílics i al·lílics van donar lloc als productes d'obertura desitjats **A52** amb rendiments elevats, al voltant del 90% i elevada puresa òptica, ($dr > 95:5$) amb inversió de la configuració a l'àtom de fòsfor. Per al substrat **A51a**, amb un grup *t*-Bu unit al fòsfor aquesta reacció procedeix amb organomagnesians en toluè a elevada temperatura, 100°C. En canvi per al substrat menys impedit **A51b**, la reacció va procedir amb organolítics en THF a -78°C (figura 2.30).

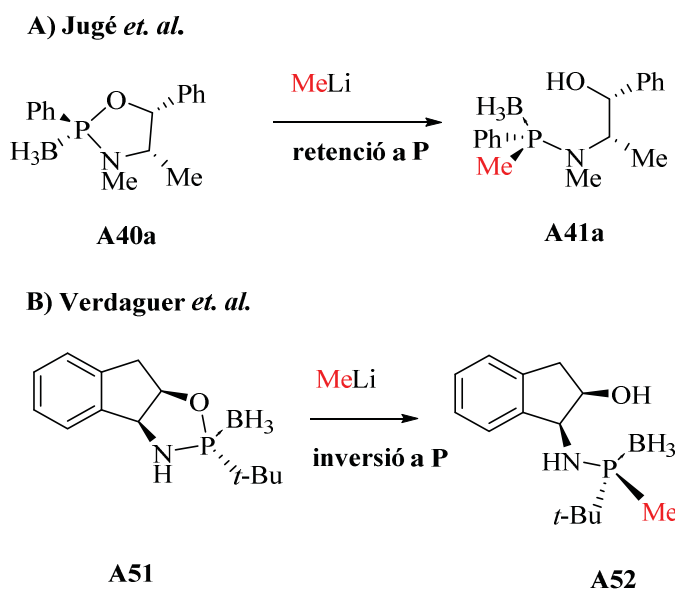


Figura 2.32. Curs estereoquímic de l'obertura de les oxazafosfolidines **A40** i **A51**

Per tal de trobar una explicació a aquesta diferència del curs estereoquímic de la reacció es va estudiar mecanísticament la reacció d'obertura de les oxazafosfolidines **A51** amb organometàl·lics emprant eines experimentals i computacionals.^[55] Es va veure que la substitució al nitrogen jugava un paper clau en el curs estereoquímic de la reacció. Les oxazafosfolidines de Jugé **A40** posseeixen una amina terciària (*N*-metil) i en canvi les de Verdaguer, **A51** posseeixen una amina secundària, és a dir un NH lliure.

Els estudis experimentals van demostrar que la substitució al nitrogen era la responsable del canvi estereoquímic de la reacció. Es va estudiar la reacció amb les BOP **A51** substituïdes en el nitrogen i es va poder observar que **NMe-A51** dona lloc a la reacció de substitució amb retenció de la configuració al P, tal i com Jugé observava. També es va veure que el tipus d'auxiliar quiral no tenia cap efecte, com tampoc la substitució al fòsfor (figura 2.33).

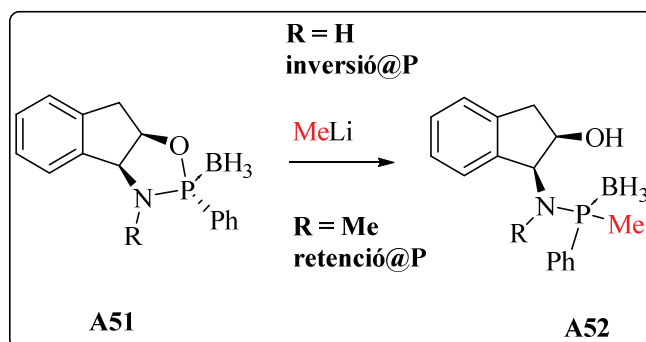


Figura 2.33. Efectes de la substitució a l'amina en el curs estereoquímic de la reacció

El mecanisme proposat per al curs estereoquímic, basat en els experiments computacionals, es mostra a continuació (figura 2.34). Per a la **NH-BOP-A51** es dona una reacció tipus S_N2 *backside*, en la qual calen dos equivalents de l'organomagnesià o organolític. El primer equivalent desprotonarà l'amina secundària i seguidament es donarà l'atac nucleòfil del segon reactiu donant lloc a un intermedi pentavalent **A56** a través del qual s'obtindrà el producte **A57** amb una inversió de la configuració a l'àtom de fòsfor.

En el cas de les **NMe-BOP-A51**, el nitrogen està bloquejat i d'aquesta forma l'organomagnesià o organolític es coordinarà al grup BH_3 donant lloc a un intermedi pentacoordinat **A58** que successivament evoluciona cap al producte **A59** amb retenció de la configuració a l'àtom de fòsfor.

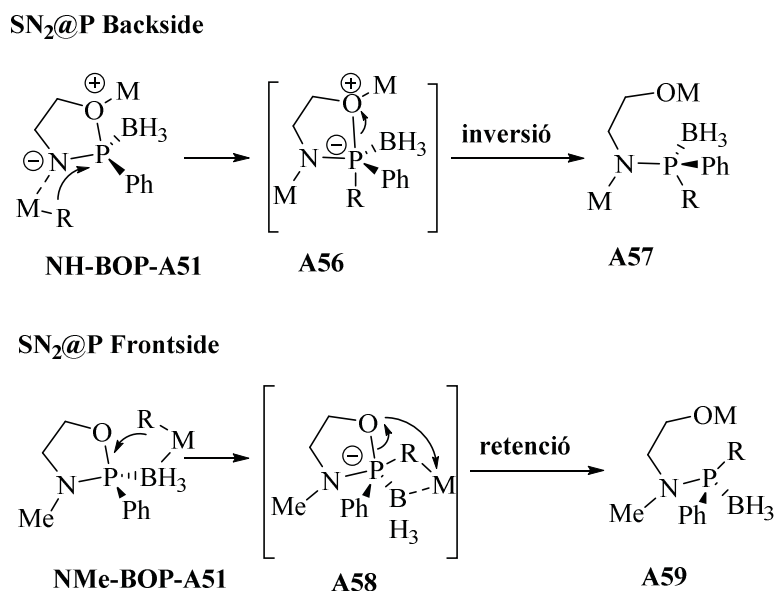


Figura 2.34. Mecanisme proposat per a l'obertura de **NH-BOP** i **NMe-BOP**

Els estudis computacionals revelen la preferència del metall a coordinar-se al bor (o al BH_3) en la majoria dels casos, fet que s'atribueix a la major càrrega negativa acumulada en el borà per a aquest tipus de substrats. Un altre factor important és l'estabilització de l'alcòxid sortint per unió al metall.

Per a l'obtenció de les aminofosfines aromàtiques **A30a/c** es va dissenyar una ruta sintètica alternativa, evitant les condicions de Birch, que produïen la reducció no desitjada del grup aril unit al fòsfor. Es va formar el mesilat **A52a/c**, l'eliminació del qual va donar lloc a les imines **A60a/c** amb molt bons rendiments. Finalment una hidròlisi àcida amb

EtOH/H₂O va donar lloc a les aminofosfines **A30a/c** amb excel·lents rendiments i puresa òptica (figura 2.35).

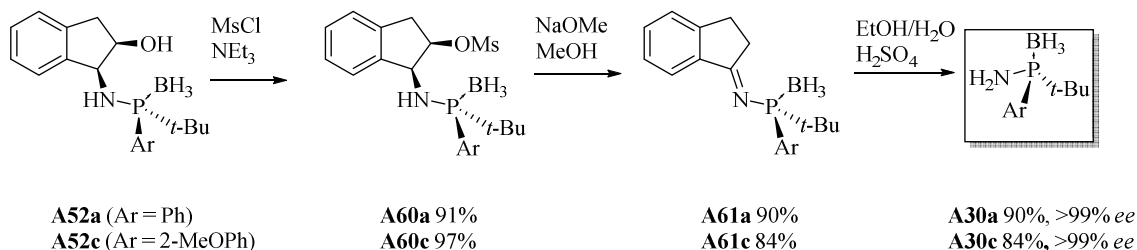


Figura 2.35. Síntesi de les aminofosfines aríliques **A30a/b**

c. Ús de *N*-tosil de 2-(1-aminoetil)-4-clorofenol com a auxiliar quiral

Senanayake i col·laboradors van dissenyar una estratègia sintètica basada en tres passos. En el primer pas es forma diastereoselectivament una oxazafosfinà, **A53**. Aquest intermedi reacciona amb reactius organometàl·lics, els quals donen lloc als compostos **A54** per trencament de l'enllaç P-N. Finalment, l'enllaç P-O romanent es trenca amb reactius organometàl·lics per donar lloc als òxids de fosfina terciaris **A55** i recuperar l'auxiliar quiral. L'auxiliar quiral que s'empra, **A62**, conté grups atractors d'electrons (tosil i clorur) col·locats estratègicament per tal d'activar els enllaços P-N i P-O de l'oxazafosfinà **A53**, respectivament, facilitant-ne les reaccions de substitució nucleòfila (figura 2.36).

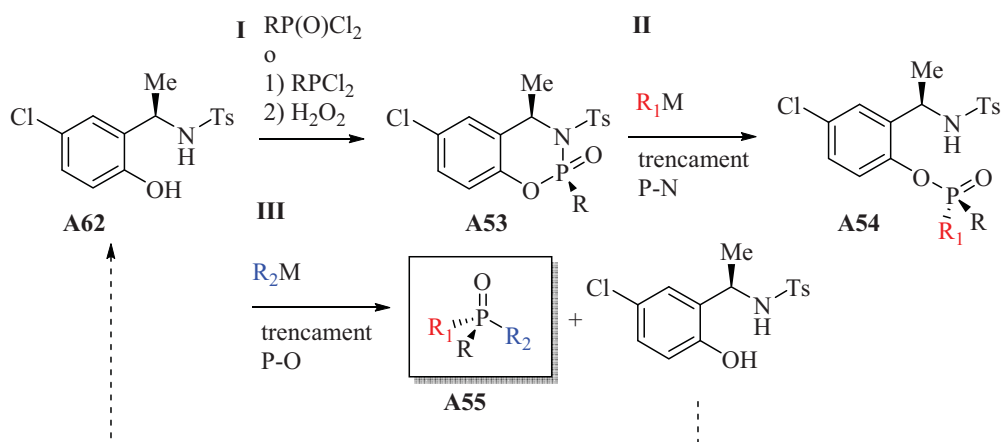
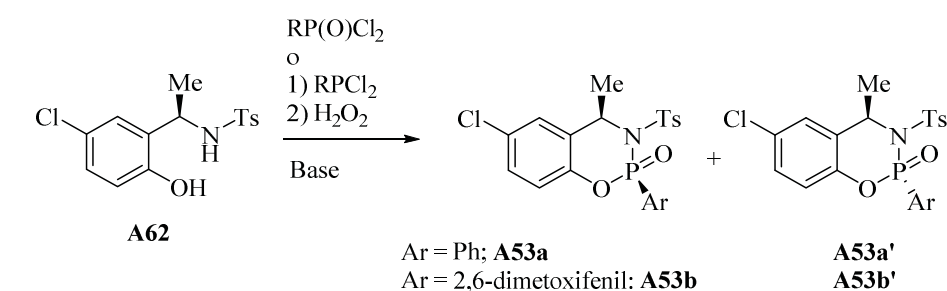


Figura 2.36. Estratègia de Senanayake per a l'obtenció d'òxids de fosfina terciaris

I. Formació de l'oxazafosfinà A53

L'acoblament entre l'òxid de la diclorofenilfosfina i l'auxiliar quiral **A62** dona lloc a l'oxazafosfinà **A53a** amb molt bones diastereoselectivitats, 97:3 emprant piridina com a base i 98:2 amb 1-metil-imidazole (entrades 1 i 2, taula 2.3). El producte de la reacció s'obté òpticament pur amb un 85% de rendiment en una cristal·lització amb una mescla EtOAc:hexà. L'oxazafosfinà **A53b** s'obté, de forma anàloga, amb excel·lent diastereoselectivitat, >99:1, emprant piridina com a base, amb un 85% de rendiment (entrada 3, taula 2.3).

Taula 2.3. Condicions per a l'acoblament entre les diclorofosfines i **A62**



ArP(O)Cl ₂	Base/dissolvent	Conversió	dr (A53:A53')	Producte
	Piridina/CH ₂ Cl ₂	99%	97:3	A53a
	1-Me-imidazol	99%	98:2	A53a
	Piridina	99%	>99.5:0.5	A53b ^[a]

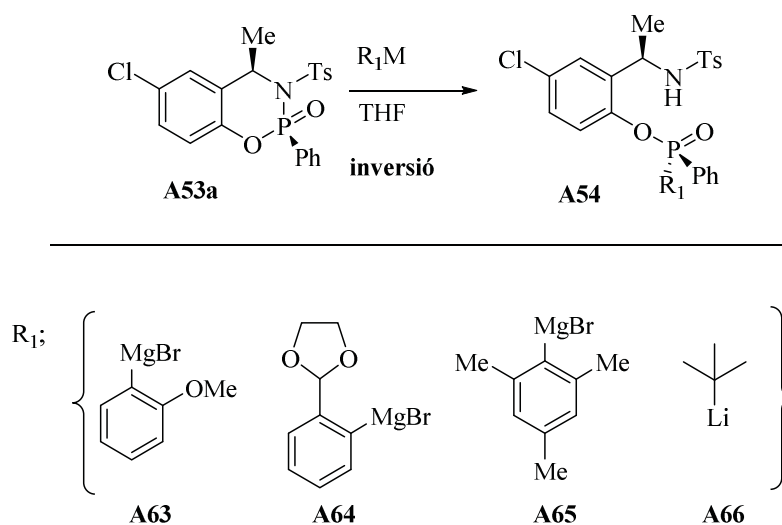
[a] Oxidat al final de la reacció amb H₂O₂

II. Trencament de l'enllaç P-N

L'obertura de l'oxazafosfinà **A53a** es du a terme amb organomagnesiàns impeditos sense dificultats. La reacció procedeix per trencament de l'enllaç P-N amb inversió de la configuració al fòsfor. És important adonar-se del canvi de regioselectivitat en comparació a les oxazafosfolidines anteriorment descrites en les quals es trencava l'enllaç P-O inicialment, mantenint l'enllaç P-N intacte.

Els resultats d'aquesta reacció es resumeixen a la taula 2.4. Tal i com es pot observar, Fins i tot nucleòfils altament impeditos com ara mesilil i *t*-Bu magnesiàns van donar lloc als productes de reacció satisfactòriament, tot i que amb rendiments una mica inferiors a altres nucleòfils menys impeditos com ara **A63** i **A64**. La reacció amb bromur de mesitil magnesià sota les condicions de Turbo (LiCl/dioxà) va donar lloc al producte **A54c** amb un 58% de rendiment (entrada 3, taula 2.4) i amb *t*-BuLi es va obtenir el producte **A54d** amb un 65% de rendiment (entrada 4, taula 2.4). Val la pena recordar que els substrats **A54c** i **A54d** no es podien obtenir amb els intermedis de Jugé.

Taula 2.4. Resultats obtinguts en l'obertura d'**A53a** amb organolítics



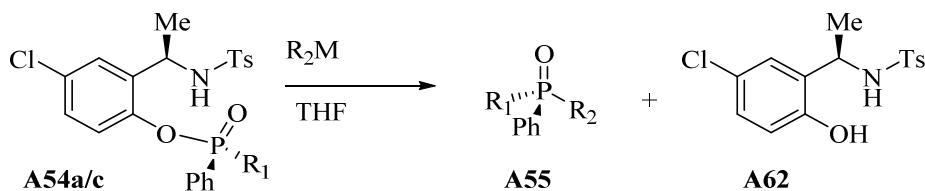
Entrada	R ₁ M	additius	Rendiment	Producte
1	A63	-	91%	A54a
2	A64	-	75%	A54b
3	A65	LiCl (1 eq) Dioxà (1.1 eq)	58%	A54c
4	A66	-	65%	A54d

III. Trencament de l'enllaç P-O

El tractament dels compostos **A54a/c** amb organometàl·lics a baixa temperatura dona lloc als òxids de fosfina terciaris **A55** amb bons rendiments i excel·lents excessos enantiomèrics en tots els casos (taula 2.5). És remarcable que emprant organolítics molt impeditos com *i*-PrLi i *t*-BuLi la reacció procedeix amb èxit (entrades 2 i 3, taula 2.5). Per al substrat **A54c**, molt impedit degut al grup mesitil, la substitució amb metil i ferrocenil

també dóna el producte desitjat amb molt bona diastereoselectivitat tot i rendiments moderats (entrades 7 i 8, taula 2.5).

Taula 2.5. Resultats obtinguts en l'obertura d'**A54** amb organometàl·lics



Entrada	Producte partida	R ₁	R ₂ M	Rendiment (%)	de (A55)
1			MeMgBr	91	>99.5:0.5
2			<i>i</i> -PrLi	63	>99.5:0.5
3			<i>t</i> -BuLi	84	98.2:1.8
4	A54a	2-OMe-Ph	FcLi	82	99.6:0.4
5			MgBr	70	>99.5:0.5
6			Li	62	95:5
7	A54c	Mes	MeMgCl	73	98.7:1.3
8			FcLi	58	99.1:0.9

D'aquesta manera, modificant les característiques de l'auxiliar quiral, Senananyake i col·laboradors aconseguixen aplicar el mètode de Jugé a tot tipus de substrats, especialment, se soluciona la limitació a substrats impeditos.

Mitjançant aquesta metodologia els autors d'aquest treball han sintetitzat en dos passos l'intermedi clau **A55e** per a la síntesi de lligands com el **BI-DIME**, una monofosfina biarílica aplicada en la reacció d'acoblament de Suzuki-Miyaura^[69] o en reaccions d'aminació catalitzades per pal·ladi,^[70] els **MeO-BOP** i el **MeO-BiPOP** els quals han mostrat bones propietats per a hidrogenacions asimètriques amb rodi^{[23][22]} i per reduccions asimètriques de cetones^[71] i els **BoQPHOS**, el qual s'ha emprat per hidrogenacions asimètriques catalitzades per iridi (figura 2.37).^[72]

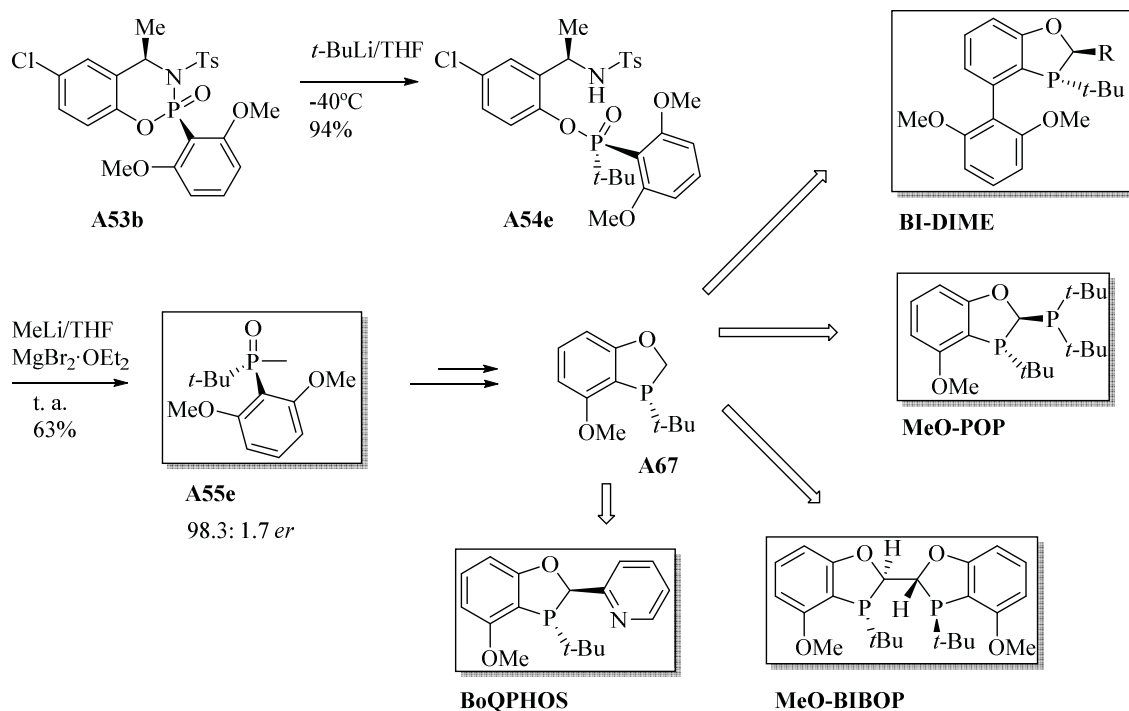


Figura 2.37. Síntesi de lligands P-estereogènics de Senanayake

Recentment, Senanayake i col·laboradors han emprat els seus lligands per a la síntesi dels productes naturals biarílics i quirals *korupensamine A* i *B* i *michellamine B* (figura 2.38a).^[73] El procés per a la síntesi d'aquests productes combina l'ús dels lligands **BI-DIME** per a l'acoblament asimètric de Suzuki-Miyaura i una hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi, emprant el lligand **MeO-BiBOP** com a inductor de quiralitat. A la figura 2.38b es mostra aquesta estratègia per a la *korupensamine A*. Els altres dos productes naturals, *korupensamine B* i *michellamine B* s'han sintetitzat de forma anàloga.

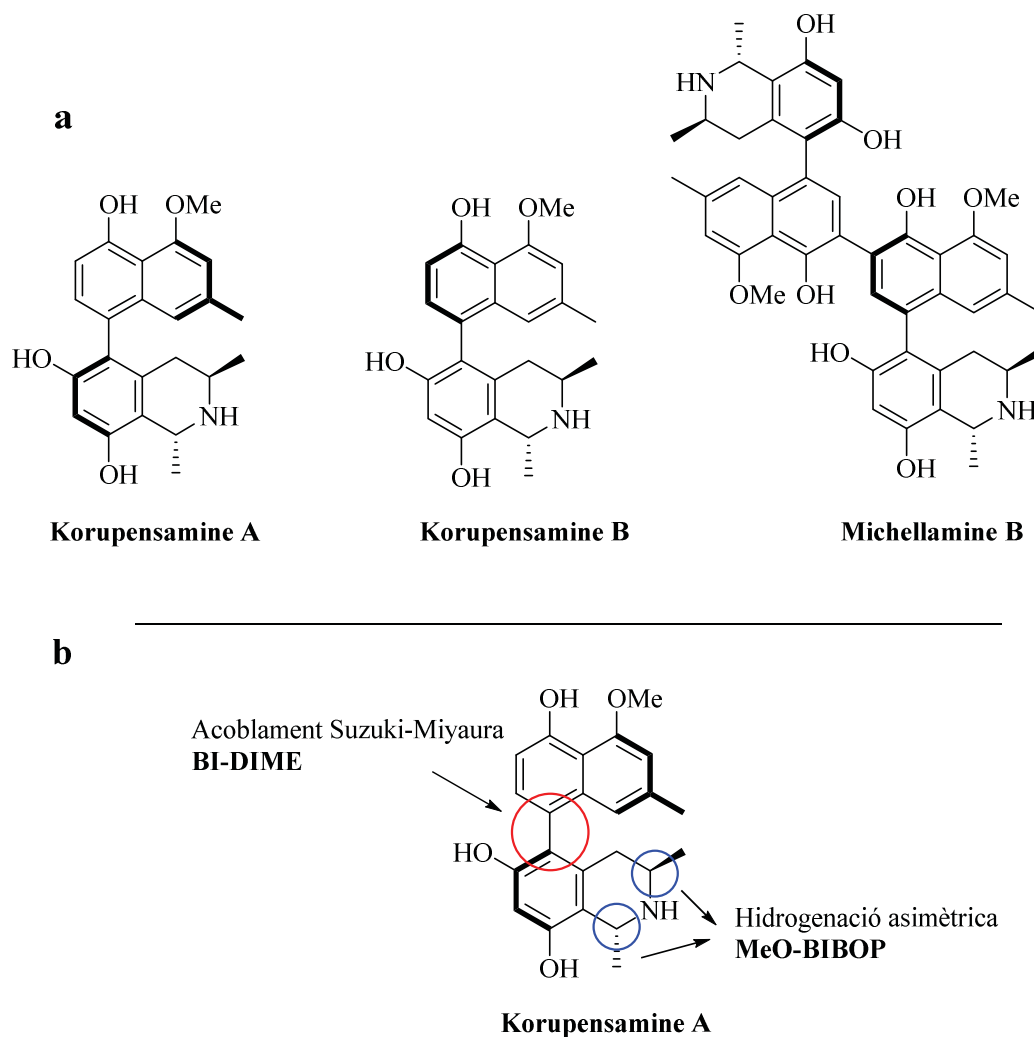


Figura 2.38. Síntesi total de productes naturals emprant els lligands **BI-DIME** i **MeO-BiBOP**

2.1.2.3 Desprotonació selectiva de grups metil enantiotòpics

Mislow i col·laboradors van observar l'any 1973 que el grup P-Me dels òxids de fòsfor podia ser desprotonat amb diisopropilamida de liti (LDA) sense influir en l'estereoquímica de l'àtom de fòsfor veí. El carbaníon obtingut **A69** es podia fer reaccionar amb electròfils, com CO_2 , donant lloc a nous compostos P-estereogènics, **A70**. Posteriorment els mateixos autors destacaven que l'acoblament oxidatiu dels carbanions **A69** amb sals de coure es podia dur a terme obtenint-se les difosfines simètriques C_2 **A71** òpticament pures (figura 2.39).^[74] Aquesta ruta sintètica per a la síntesi de difosfines simètriques C_2 va ser aplicada per Monsanto per a la síntesi del **DiPAMP** i posteriorment per a nombrosos grups de recerca.

De forma anàloga, es va aplicar el mateix mètode amb fosfines protegides amb borà, obtenint-se amb èxit les difosfines borades C_2 , emprant s -BuLi o n -BuLi en aquest cas. L'acidesa del grup metil unit al fòsfor es pot atribuir a l'electronegativitat del grup P-BH₃ adjacent, la qual activa l'enllaç C-H (figura 2.39).

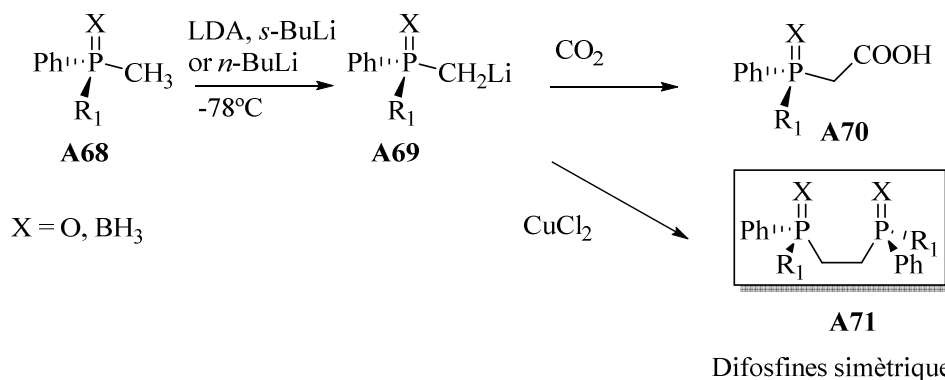


Figura 2.39. Desprotonació del grup P-Me de fosfines P-estereogèniques i reactivitat dels carbanions resultants.

L'any 1995, Evans i col·laboradors van descriure un nou mètode per a la síntesi enantioselectiva de compostos amb P-estereogènica basat en la desprotonació enantioselectiva de substrats proquirals mitjançant un complex format per BuLi i una amina quiral.^[17] Aquesta metodologia ha estat emprada des de llavors per a l'obtenció de molts lligands amb important activitat en processos de catàlisi asimètrica, els quals es descriuran a continuació.

En aquesta secció es discutirà l'ús de la diamina quiral esparteïna com a auxiliar quiral. La forma natural d'aquesta amina és la que es mostra a la figura 2.40, a l'esquerra es dibuixa la seva representació més habitual, tot i que la forma que adopta en solució quan es troba coordinada a liti i és més similar a la representació de la dreta en la qual els dos àtoms de nitrogen es troben en una disposició més favorable per a la coordinació al metall.

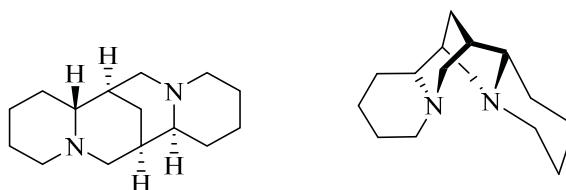


Figura 2.40. Estructura de la (-)-esparteïna

L'enantiòmer no natural de l'esparteïna, la (+)-esparteïna, no és fàcilment accessible. Inicialment se sintetitzava per resolució de l'esparteïna racèmica obtinguda de la lupanina racèmica. Existeixen avui en dia síntesis més efectives de la (+)-esparteïna com també substituïts d'aquesta estructuralment similars que han mostrat induir nivells elevats de quiralitat.

a. Mètode d'Evans

El mètode d'Evans es basa en dues transformacions. En el primer pas es procedeix a la desprotonació enantiotòpica de fosfines proquirals **A72** amb una mescla equimolar de *s*-BuLi i (-)-esparteïna a baixa temperatura, és en aquest pas quan s'indueix la quiralitat. El carbanió quiral obtingut com a intermedi **A73** es pot fer reaccionar amb diferents tipus d'electròfils o bé es pot sotmetre a acoblament oxidatiu mediat per sals de coure, el qual dóna lloc a difosfines *C*₂ **A75** amb elevada puresa òptica (96-99%). En la reacció es forma l'isòmer *meso* **A76** en proporcions minoritàries el qual es pot separar fàcilment per cromatografia en columna. Les difosfines *C*₂ obtingudes **A75** són altament cristal·lines i es pot enriquir la seva puresa òptica fins al 99% en una sola cristal·lització (figura 2.41).

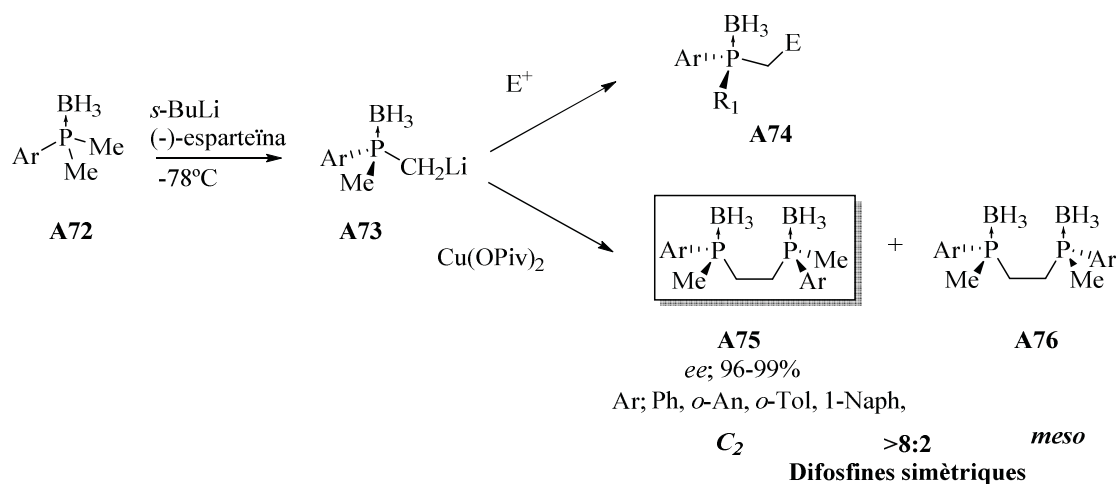


Figura 2.41. Mètode d'Evans. Desprotonació enantiotòpica i reactivitat del carbanió **A73**

Aquest mètode ha estat emprat per a altres grups d'investigació, com el grup d'Imamoto, per a la síntesi de lligands difícilment accessibles amb els altres mètodes coneguts en el moment. Per exemple lligands P-estereogènics rics en electrons i amb grups voluminosos units al fòsfor.

b. Lligands d'Imamoto

El mètode inicial descrit per Evans emprava exclusivament arilfosfines dimetiliques, Imamoto i col·laboradors van estendre aquesta metodologia a substrats alquílics per a la síntesi de diferents famílies de lligands els quals es mostren a la figura 2.42. Els lligands que es descriuen són difosfines que tenen en comú una simetria C_2 i l'ús de grups metil i *t*-butil, cosa que els ha donat molt bones propietats com a lligands per a catàlisi asimètrica (figura 2.42).

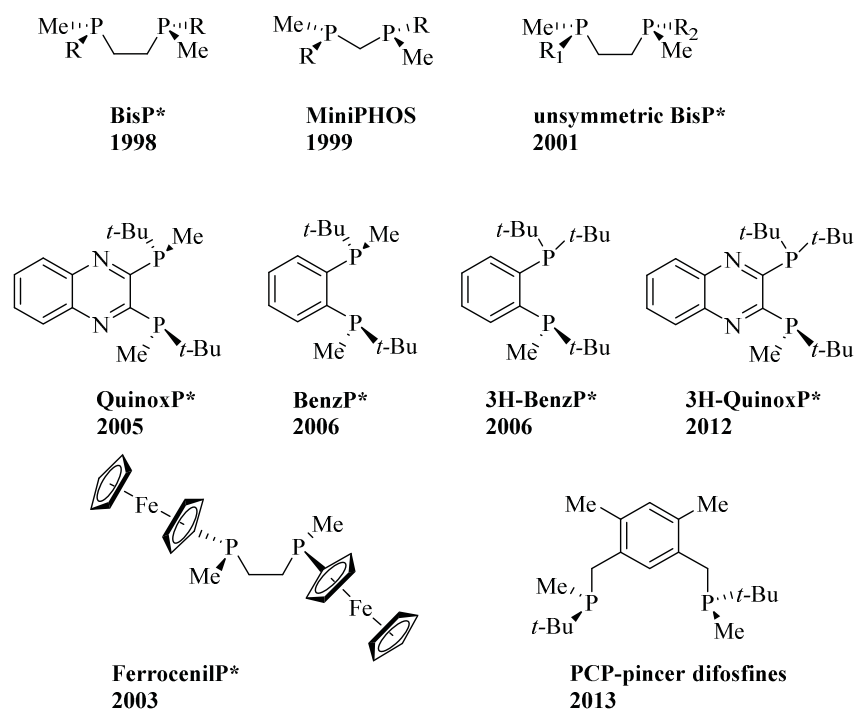


Figura 2.42. Família de lligands d'Imamoto

De forma molt general es pot esquematitzar l'estratègia d'Imamoto i col·laboradors per a la síntesi dels lligands descrits tal com es mostra a la figura 2.43. El precursor dimetilic **A72** es pot obtenir fàcilment a partir de triclorofosfina, per tractament amb organomagnesians i borà.

Els **BisP***, **MiniPHOS** i **FerrocenilP*** es van sintetitzar directament en pocs passos des del precursor **A73**. La síntesi dels altres lligands es va portar a terme a partir d'un intermedi comú, la fosfina secundària **A77**, que s'obté a partir de l'intermedi **A73**, tal com s'explicarà en apartats posteriors (figura 2.43).

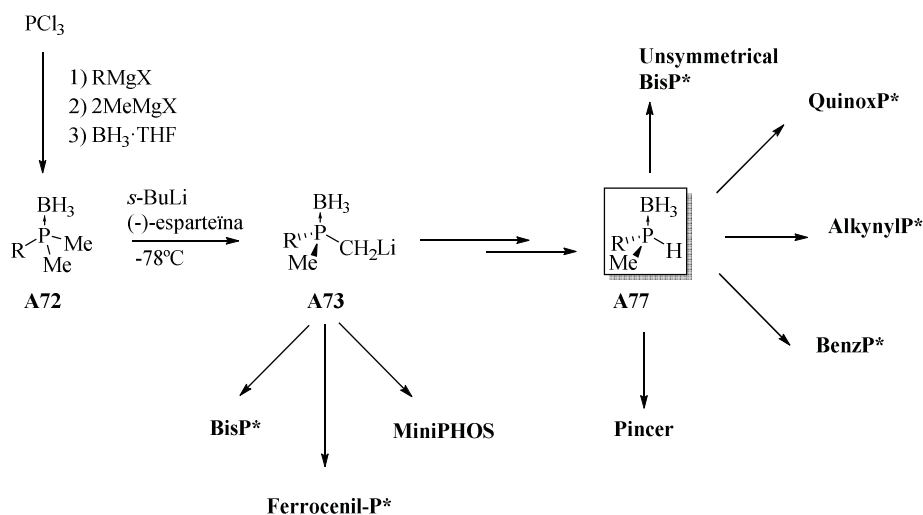


Figura 2.43. Esquema sintètic per a l'obtenció dels lligands d'Imamoto

Seguidament s'explicarà de forma més detallada l'obtenció d'alguns d'aquests lligands.

BisP*

La família de lligands **BisP*** es va obtenir de forma directa aplicant el mètode d'Evans a alquilfosfines protegides amb borà. La desprotonació selectiva del precursor **A72** amb *s*-BuLi i (-)-esparteïna a baixa temperatura dona lloc a l'intermedi aniónic **A73** que, mitjançant l'acoblament oxidatiu per tractament amb clorur de coure (II) ja descrit anteriorment i eliminació dels grups borà, dona lloc a la família de difosfines **BisP***. En la síntesi dels **BisP***, s'observa la formació del subproducte *meso* en quantitats minoritàries, el qual se separa del producte desitjat C_2 per cromatografia en columna o bé per cristal·lització (figura 2.44).^[75]

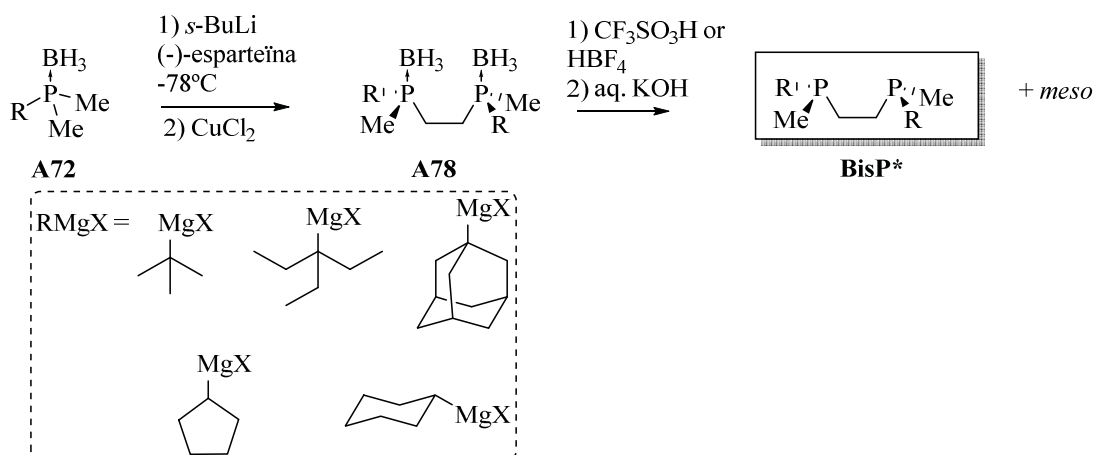


Figura 2.44. Síntesi de les difosfines **BisP***

FerrocenilP*

De forma anàloga es va sintetitzar el lligand **Ferrocenil-P*** tal i com es mostra a la figura 2.45. [76]

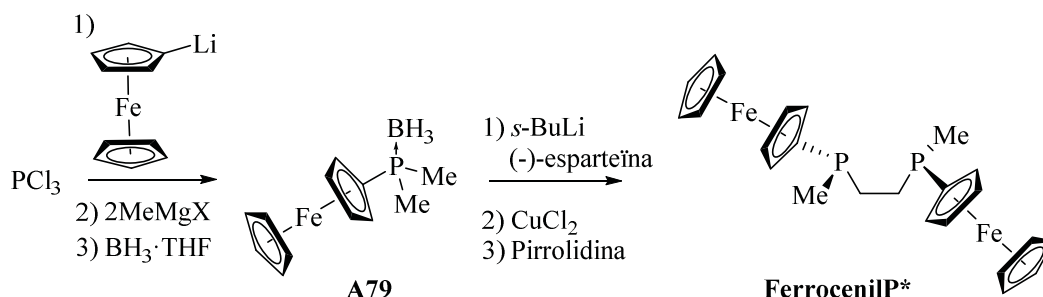


Figura 2.45. Síntesi dels lligands **ferrocenilP***

MiniPHOS

Mitjançant una estratègia similar es va sintetitzar una família de lligands anomenats **MiniPHOS**.^[18] Aquests lligands són difosfines en les quals els dos fòsfor estan units per un pont de metilè, contenint un carboni menys que les **BisP***. En coordinar-se al metall, els **MiniPHOS** formarien un anell tensionat de 4 baules, aportant rigidesa al sistema. En aquest cas també es va envoltar el fòsfor d'un grup petit (metil) i un voluminós (*i*-Pr, *t*-Bu).

La síntesi d'aquests lligands és anàloga a la síntesi dels **BisP*** en el primer pas. Seguidament es tracta el carbanió quiral amb la diclorofosfina corresponent (contenint el mateix grup R que el producte de partida) per tal d'obtenir la clorofosfina **A80**. Aquesta clorofosfina es tracta *in situ* amb bromur de metil magnesi per donar lloc a una mescla 1:1 dels productes **A81** amb simetria C_2 òpticament pur i l'**A82** *meso* aquiral. El producte desitjat C_2 s'aïlla per cristal·lització amb MeOH o EtOH amb rendiments entre el 13 i el 28%. Finalment es duu a terme la desprotecció del grup borà en medi àcid per obtenir els lligands **MiniPHOS** amb elevada puresa òptica (figura 2.46).

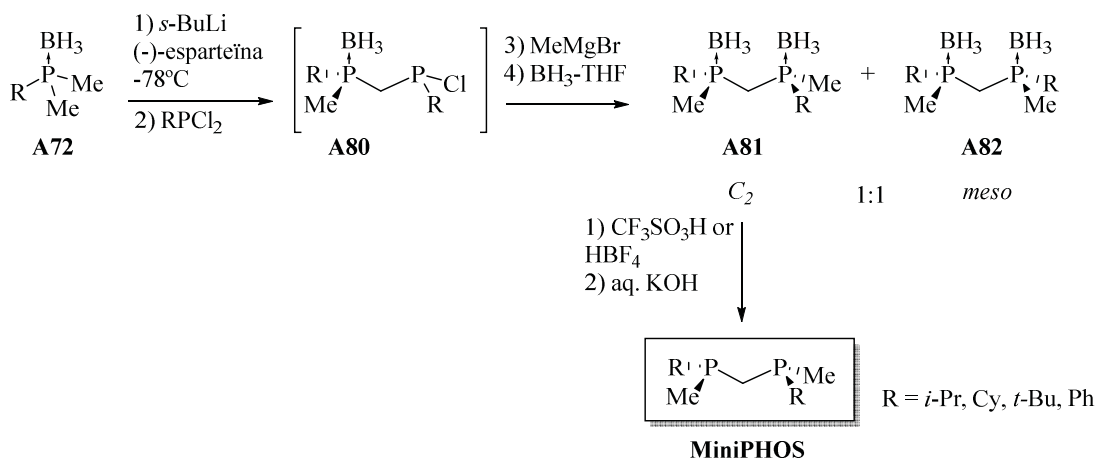


Figura 2.46. Síntesi dels MiniPHOS

La família de lligands **BisP*** i **MiniPHOS** han mostrat molt bones propietats com a lligands per a la hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi.^[77] Els lligands més efectius són els que posseeixen el grups *t*-Bu i Me units al fòsfor. Si fem una anàlisi dels lligands *t*-Bu-BisP* i *t*-Bu-MiniPHOS per diagrama de quadrants^[8] veiem una distribució d'un grup voluminós (*t*-Bu) i un grup petit (Me) al voltant del fòsfor, aquesta diferència de volum ha resultat clau en la capacitat del lligand d'induir quiralitat en processos asimètrics. És per aquest motiu que els lligands posteriorment sintetitzats per Imamoto, com els **BenzP*** i els **QuinoxP***, contenen aquests dos grups units al fòsfor (figura 2.47).

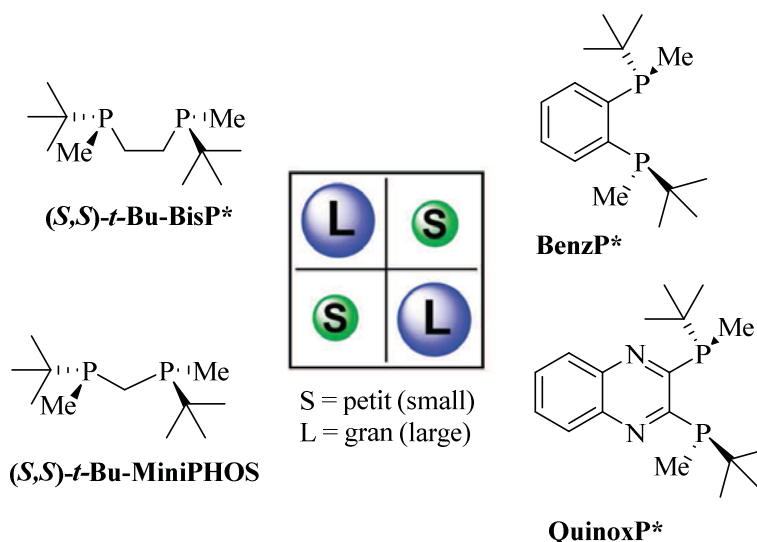


Figura 2.47. Diagrama de quadrants del lligands *t*-Bu-BisP* *t*-Bu-MiniPHOS, BenzP* i QuinoxP*

Val a dir, però, que els lligands amb tres quadrants impeditos com el **TCFP** o **MaxPHOS** també han mostrat ser molt efectius en processos asimètrics. Imamoto també va sintetitzar lligands d'aquest tipus, **3H-BenzP*** i **3H-QuinoxP*** i va estudiar-los en hidrogenacions asimètriques catalitzades per Rh (figura 2.48).^[78]

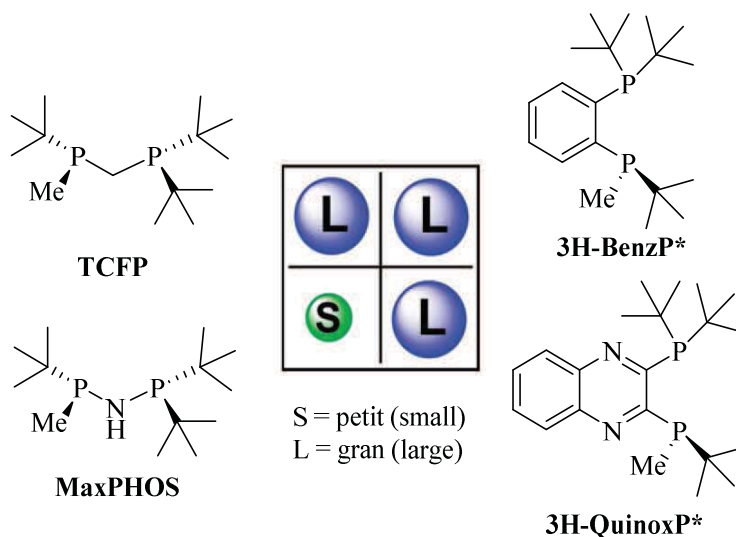


Figura 2.48. Diagrama de quadrants del lligands **TCFP**, **MaxPHOS**, **3H-BenzP*** i **3H-QuinoxP***

Síntesi de la fosfina secundària **A77**. Intermedi clau

Tal com es mostra a la figura 2.43, un intermedi clau per a la síntesi de lligands com el **QuinoxP*** i el **BenzP*** entre d'altres, és el complex de borà de la *t*-butil(metil)fosfina **A77**. La síntesi d'aquest intermedi òpticament pur es va descriure per Imamoto i col·laboradors l'any 2000.^[79]

La síntesi transcorre en dos passos (figura 2.49). En el primer pas s'obté el compost **A83** per oxidació amb oxigen molecular del carbanió quirals **A72** amb bons rendiments i elevada puresa òptica després d'una cristal·lització.

Seguidament es va estudiar la transformació d'**A83** en la fosfina secundària **A77**. Es va visualitzar dos possibles escenaris per a l'obtenció del compost **A77**. El primer consisteix en la deformilació per tractament amb base. Aquesta transformació, amb hidròxid de potassi no va permetre l'obtenció del producte desitjat **A77** amb bons rendiments i puresa òptica. Alternativament, es va tractar el compost **A83** amb diferents oxidants per promoure la formació de l'àcid **A85**, el qual per eliminació de CO₂ donaria

lloc a la fosfina secundària **A77**. Les condicions òptimes per a aquesta transformació van resultar l'oxidació amb $K_2S_2O_8$ catalitzada per ruteni, la qual va donar lloc a l'intermedi clau **A77** amb molt bon rendiment i puresa òptica.

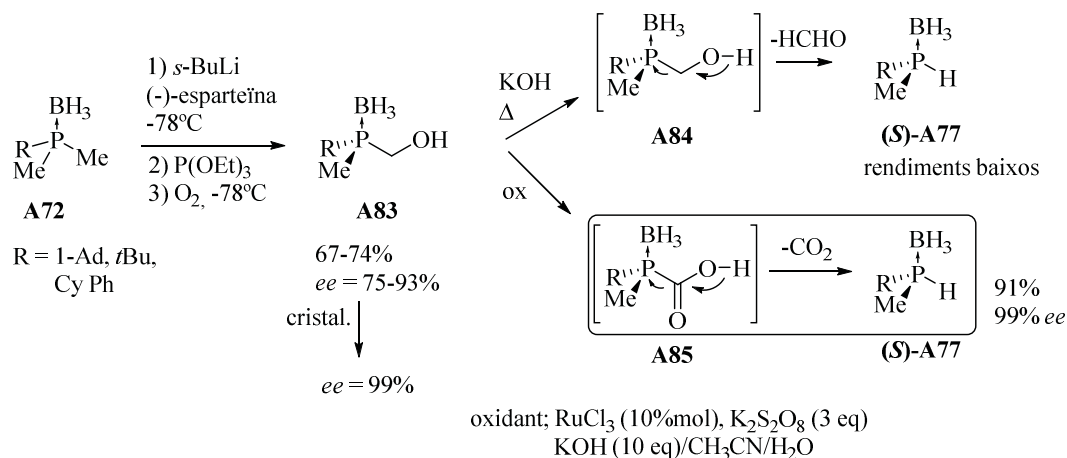


Figura 2.49. Formació de l'intermedi clau (**S**)-**A77**

El mateix autor va descriure l'any 2010, la conversió efectiva de l'enantiòmer (**S**)-**A77** en l'enantiòmer oposat (**R**)-**A77** cosa que permetia la síntesi de l'enantiòmer desitjat del lligand en qüestió (figura 2.50).^[80] La transformació s'efectua de forma simple per tractament del complex de borà de la *tert*-butil(metil)fosfina **A77** amb *n*-BuLi i dibromoetà consecutivament per generar l'intermedi **A86** configuracionalment estable a baixes temperatures. Tractament *in situ* d'aquest intermedi amb hidrur d'alumini i liti a baixa temperatura, dona lloc a l'enantiòmer oposat d'**A77** amb bons rendiments (90%) i puresa òptica (97%).

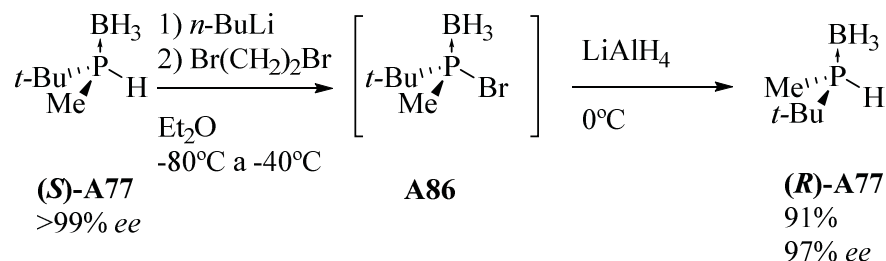


Figura 2.50. Conversió de l'enantiòmer (**S**)-**A77** en l'enantiòmer oposat (**R**)-**A77**

Pel que fa a la reactivitat del compost **A77**, es va observar que aquest es pot desprotonar amb *n*-BuLi i l'anió corresponent **A87** és configuracionalment estable a

baixes temperatures. La reactivitat d'aquest anió es va estudiar amb diferents tipus d'electròfils, com bromur de benzil, el qual dóna lloc al compost **A88** amb elevada puresa òptica amb retenció de la configuració al fòsfor. De fet, aquest mètode s'empra per a la determinació de la puresa òptica de l'intermedi **A77**.^[60] També es va acoblar l'anió **A77** amb un halur d'aril molt deficient d'electrons en una reacció tipus S_NAr .^[81] La reactivitat de l'intermedi **A77** ha estat emprada per a la síntesi de molts dels lligands d'Imamoto, tal i com es resumirà seguidament (figura 2.51).

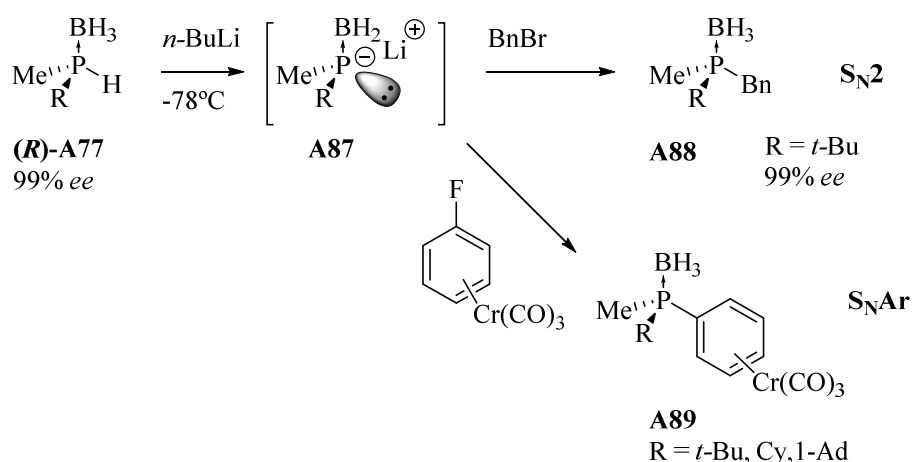


Figura 2.51. Reactivitat de l'intermedi **A77**

QuinoxP*

Tal com ja s'ha comentat anteriorment, els lligands **BisP*** i **MiniPHOS** han demostrat ser molt eficients com a lligands per a la hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi. Ara bé, aquests lligands són molt sensibles a l'oxidació, degut a l'elevada densitat electrònica al fòsfor, i això fa difícil la seva manipulació. Per aquest motiu Imamoto i col·laboradors van dissenyar un lligand estructuralment similar però estable a l'aire.

El **QuinoxP*** conté una quinoxalina, un grup molt atractiu d'electrons, que fa que el lligand sigui estable a l'aire.^[19] La síntesi d'aquest lligand es porta a terme amb una reacció *one-pot* en tres passos. Desprotonació selectiva de l'intermedi **A77** amb *n*-BuLi a baixa temperatura seguida substitució nucleòfila aromàtica amb 2,3-dicloroquinoxalina i eliminació del borà amb TMEDA permet obtenir el lligand **QuinoxP*** amb un 80% de rendiment (figura 2.52).

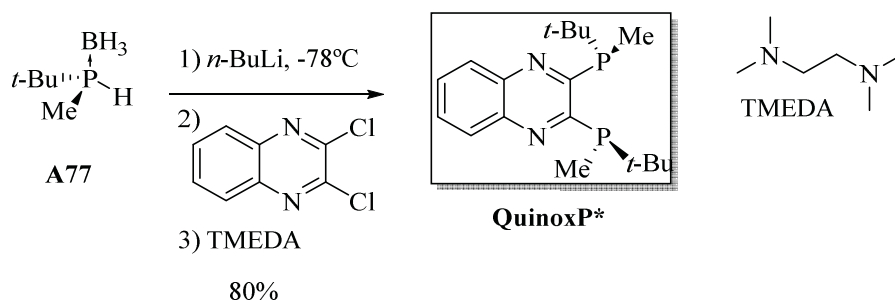


Figura 2.52. Síntesi de la difosfina QuinoxP*

BenzP*

De forma similar es va preparar el lligand **BenzP***.^[82] En aquest cas però l'acoblament es va fer en 2 passos consecutius ja que la substitució aromàtica directa sobre 1,2-dibromobenzè no va procedir satisfactòriament. Va caldre desprotegir el borà amb DABCO després del primer acoblament per eliminar congestió estèrica al sistema i així poder unir el segon equivalent de fòsfor en *orto*. La reacció es va dur a terme de forma *one pot* i el producte final es va aïllar per cristal·lització directa de la mescla amb un rendiment global del 38% (figura 2.53).

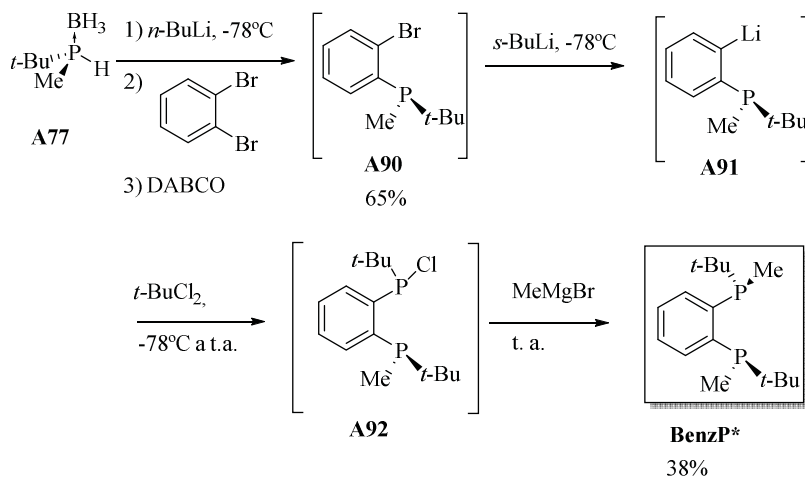


Figura 2.53. Síntesi de la difosfina BenzP*

PincerP*

La versatilitat d'aquest mètode és remarcable i ha quedat demostrada amb la quantitat de lligands s'ha sintetitzat mitjançant aquesta metodologia. Un altre exemple

són els **PincerP***, sintetitzats recentment per W. Zhang i Imamoto, els quals es van coordinar a pal·ladi de forma tridentada mitjançant l'activació del C-H aromàtic. Aquests complexos s'han emprat per a addicions asimètriques d'arilfosfines a nitroalquens (figura 2.54).^[83]

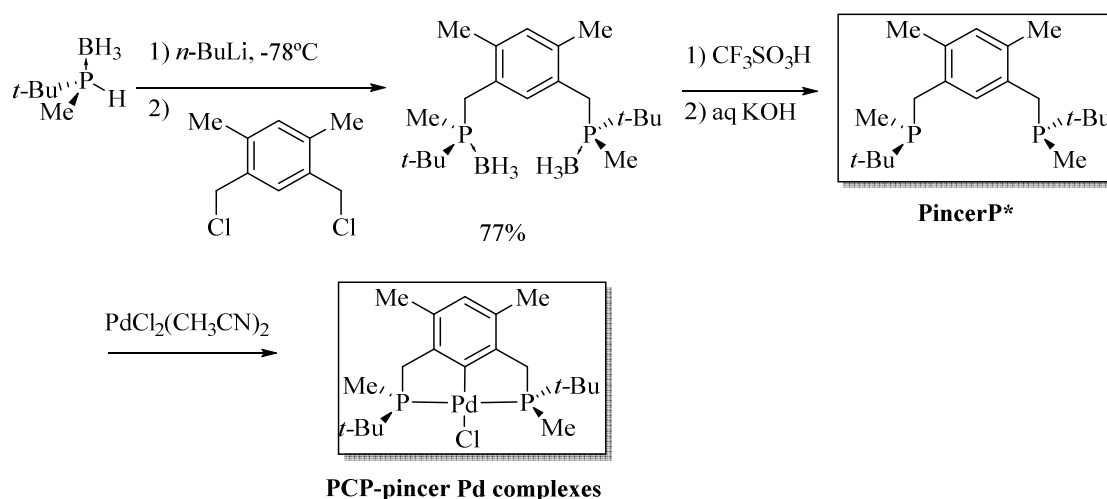


Figura 2.54. Síntesi dels **PincerP*** i els complexos de Pal·ladi

AlkynylP*

En anteriors seccions s'ha descrit l'ús de clorofosfines terciàries aríliques protegides amb borà per Jugé com a intermedis per a reaccions de substitució nucleòfiles. Imamoto també va estudiar l'ús d'aquests intermedis amb fosfines alquíliques, preveient l'elevat interès d'aquests intermedis per a posteriors transformacions.^[84] Es va procedir a la desprotonació del compost **A77** amb *n*-BuLi seguida per halogenació amb 1,2-dibromoetà o 1,2-diiodoetà, tal i com s'ha vist anteriorment. Es va obtenir els intermedis **A94** com a sòlids cristal·lins però aquests racemitzaven gradualment a temperatura ambient. Així doncs, es va tractar *in situ* els intermedis halogenats amb diferents organometàl·lics, entre ells, alquini-lítics, per donar la reacció de substitució nucleòfila esperada tipus S_N2. Els productes **A95** es van obtenir amb rendiments elevats (> 82%) i excessos enantiomèrics superiors al 97%. Seguidament es va dimeritzar les fosfines **A95** amb clorur de coure (II) per tal d'obtenir els lligands **alkynylP*** després de l'eliminació del grup borà amb DABCO. Aquests lligands han estat emprats per a hidrogenacions catalitzades per Rh i altres processos asimètrics i catalítics (figura 2.55).

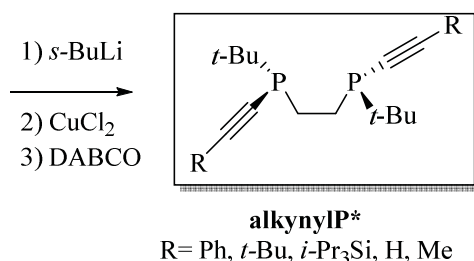
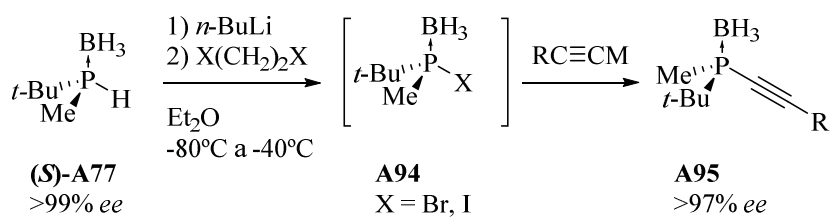


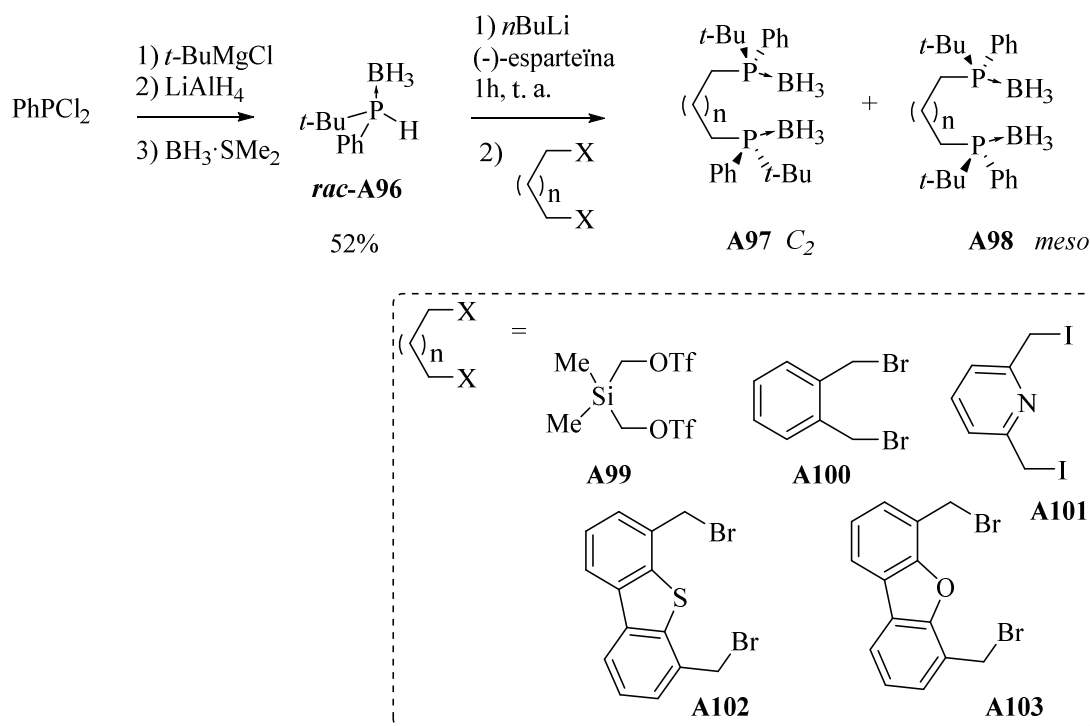
Figura 2.55. Síntesi dels lligands AlkynylP*

2.1.2.4 Resolució dinàmica de fosfolitiats

Una altra estratègia que empra espartèina com a agent quiral és la resolució dinàmica de complexos de borà de fosfines secundàries. Aquesta metodologia va ser desenvolupada per Livinghouse i col·laboradors l'any 1998 i va donar lloc a diferents difosfines, **A96**, contenint un grup fenil i *tert*-butil amb ponts variants entre elles.^[85]

El complex de borà racèmic de la *tert*-butil(fenil)fosfina **A96** es va sintetitzar a partir de la diclorofenilfosfina per tractament amb clorur de *t*-butil magnesi seguit per reducció *in situ* de la clorofosfina amb hidrur d'alumini i liti i boració del fosfor.

El compost *rac*-**A96** es desprotona amb una mescla *n*-BuLi i (-)-espartèina. En aquest procés s'observa un enriquiment enantiomèric dependent del temps i de la temperatura. Les condicions òptimes per a l'enriquiment enantiomèric del producte de reacció són 1 h a temperatura ambient. Seguidament l'anió de liti corresponent es tracta amb amb dihalurs o triflats amb diferents estructures, **A99-A103**, i s'obté una mescla de productes **A97** *C*₂ i **A98** *meso*. Els resultats d'aquesta transformació es resumeixen a la taula 2.6.

Taula 2.6. Resultats obtinguts en la formació dels compostos **A97a-e**

$(\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{X}_2)$	C_2 : <i>Meso</i>	Rendiment	<i>ee</i> (A97) (%)	Producte
A98	15:1	67	– ^[a]	A97a
A99	22:1	68	>99	A97b
A100	11:1	71	>99	A97c
A101	18:1	76	>99	A97d
A102	12:1	75	>99	A97e

Un dels problemes que contempnen les síntesis asimètriques basades en esparteïna és que només un dels enantiòmers és accessible, cosa que permet obtenir els lligands només en una forma enantiomèrica. Per tal de superar aquesta mancança, s'ha desenvolupat varies estratègies. Imamoto va descriure la síntesi dels dos enantiòmers del ***t*-Bu-BisP***, partint de (-)-esparteïna, mitjançant una estratègia estereodivergent.^[86] Recentment, tal com s'ha comentat, el mateix autor va desenvolupar un mètode eficient per a l'obtenció de l'intermedi clau **A77** en les seves dues formes enantiomèriques (figura 2.50).

Alternativament, el grup de Kelly i O'Brien ha dedicat esforços al disseny i la síntesi de substituïts de la (+)-esparteïna.^[87] Després d'un estudi exhaustiu de les

característiques estructurals de l'esparteïna es va dissenyar l'anàleg **A104** de la (+)-esparteïna, la qual es pot sintetitzar en tres passos des de la (-)-citisina amb un 79% de rendiment global.^[88]

L'anàleg de la (+)-esparteïna **A104** s'ha evaluat pel mateix grup d'O'Brien i altres^[89] en diverses reaccions, entre elles la desprotonació enantiotòpica de complexos de borà de dimetilfosfines **A72**.

Es va reaccionar l'anió obtingut amb benzofenona per tal d'obtenir el producte **A105**. L'anàleg de la (+)-esparteïna, **A104**, ha mostrat ser igual d'efectiu que la (-)-esparteïna, o inclús superior en alguns casos, donant com a producte l'enantiòmer oposat d'**A105** amb alta diastereoselectivitat (figura 2.56).

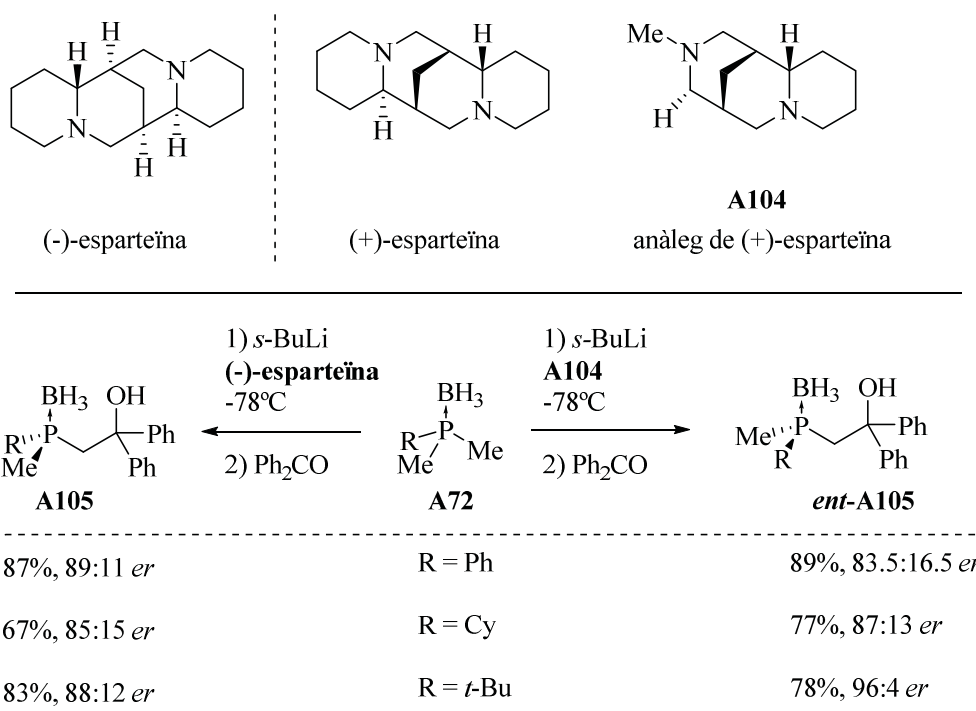


Figura 2.56 Anàleg estructural de la (+)-esparteïna **A104** i avaluació de l'ús com a auxiliar quiral

2.2 Bibliografia

- [1] J. Meisenheimer, L. Lichtenstadt, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1911**, *44*, 356–359.
- [2] L. Horner, H. Winkler, A. Rapp, A. Mentrup, H. Hoffmann, P. Beck, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 161–166.
- [3] A. Börner, *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, Wiley, **2008**.
- [4] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J chem soc* **1966**, 1711–1732.
- [5] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.
- [6] H. Buthe, H. Siegel, L. Horner, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1968**, *7*, 942.
- [7] W. S. Knowles, *Adv. Synth. Catal. (Novel Lect. 2001)* **2003**, *345*, 1–2.
- [8] S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *1445*, 106–112.
- [9] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.
- [10] T. P. Dang, H. B. Kagan, *Chem. Commun.* **1971**, *7*, 481.
- [11] H. B. Kagan, T. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *672*, 6429–6433.
- [12] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262–6267.
- [13] T. Hayashi, T. Mise, S. Mitachi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1133–1134.
- [14] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [15] R. Noyori, *Adv. Synth. Catal. (Novel Lect. 2001)* **2003**, *345*, 1–2.
- [16] S. Jugé, M. Stephan, J. A. Laffitte, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357–6360.
- [17] A. R. Muci, K. R. Campos, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9075–9076.
- [18] Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, *113*, 2988–2989.
- [19] T. Imamoto, K. Sugita, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934–11935.
- [20] W. Tang, X. Zhang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612–1614.
- [21] G. Hoge, H.-P. Wu, W. S. Kissel, D. a Pflum, D. J. Greene, J. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966–5967.
- [22] W. Tang, A. G. Capacci, A. White, S. Ma, S. Rodriguez, B. Qu, J. Savoie, N. D. Patel, X. Wei, N. Haddad, et al., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1104–1107.
- [23] W. Tang, B. Qu, A. G. Capacci, S. Rodriguez, X. Wei, N. Haddad, B. Narayanan, S. Ma, N. Grinberg, N. K. Yee, et al., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 176–179.

- [24] A. Grabulosa, J. Granell, G. Muller, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 25–90.
- [25] K. Pietrusiewicz, M. Zablocka, *Chem. Rev.* **1994**, 1375–1411.
- [26] H. Nohira, M. Sugiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 705–712.
- [27] M. Stankevic, K. M. Pietrusiewicz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 816–822.
- [28] S. B. Wild, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 291–311.
- [29] A. Tambute, P. Gareil, M. Caude, R. Rosset, *J. Chromatogr.* **1986**, *363*, 81–93.
- [30] T. Imamoto, H. Tsuruta, Y. Wada, H. Masuda, K. Yamaguchic, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8271–8274.
- [31] T. Imamoto, K. V. L. Crépy, K. Katagiri, *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 2213–2218.
- [32] O. Korpium, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*:18, 4784–4786.
- [33] A. Nudelman, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *269*, 3869–3870.
- [34] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *Adv. Chem. Ser.* **1974**, *132*, 274–282.
- [35] T. Oshiki, T. Hikosaka, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3371–3374.
- [36] T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244–5252.
- [37] T. L. Emmick, R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *90*, 3459–3465.
- [38] T. M. Shaikh, C. Weng, F. Hong, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 771–803.
- [39] A. Leyris, J. Bigeault, D. Nuel, L. Giordano, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5247–5250.
- [40] Q. Xu, C. Q. Zhao, L. B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12648–12655.
- [41] O. I. Kolodiazhnyi, *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 1–46.
- [42] J. F. Cavalier, F. Fotiadu, R. Verger, G. Buono, *Synlett* **1998**, 73–75.
- [43] F. Alcuía, J. L. Espartero, A. Alcuía, A. Benabra, A. Roca, N. Khair, I. Fernández, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2029–2032.
- [44] O. I. Kolodiazhnyi, E. V. Gryshkun, N. V. Andrushko, M. Freytag, P. G. Jones, R. Schmutzler, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 181–183.
- [45] M. Revés, C. Ferrer, T. León, S. Doran, P. Etayo, A. Vidal-Ferran, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 9452–9455.
- [46] E. Cristóbal-Lecina, P. Etayo, S. Doran, M. Revés, P. Martín-Gago, A. Grabulosa, A. R. Costantino, A. Vidal-Ferran, A. Riera, X. Verdaguer, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 795–804.
- [47] T. León, M. Parera, A. Roglans, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 6951–6955.

- [48] H. Adams, R. C. Collins, S. Jones, C. J. a Warner, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6576–6579.
- [49] E. J. Corey, Z. Chen, G. J. Tanoury, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11000–11001.
- [50] A. J. Rippert, A. Linden, H. J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 311–321.
- [51] T. León, A. Riera, X. Verdaguer, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5740–5743.
- [52] Z. S. Han, N. Goyal, M. a Herbage, J. D. Sieber, B. Qu, Y. Xu, Z. Li, J. T. Reeves, J.-N. Desrosiers, S. Ma, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2474–2477.
- [53] S. Jugé, M. Stephan, R. Merdès, J. P. Genet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 531–533.
- [54] J. L. Li, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9206–9207.
- [55] H. Zijlstra, T. León, A. de Cózar, C. Fonseca Guerra, D. Byrom, A. Riera, X. Verdaguer, F. M. Bickelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4483–4491.
- [56] F. Maienza, F. Spindler, M. Thommen, B. Pugin, C. Malan, A. Mezzetti, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5239–5249.
- [57] C. Bauduin, D. Moulin, E. B. Kaloun, C. Darcel, S. Jugé, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293–4301.
- [58] S. Humbel, C. Bertrand, C. Darcel, C. Bauduin, S. Jugé, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 420–427.
- [59] C. Benhaim, L. Bouchard, G. Pelletier, J. Sellstedt, L. Kristofova, S. Daigneault, *Org. Lett.* **2011**, *12*, 2008–2011.
- [60] T. Imamoto, K. Tamura, Z. Zhang, Y. Horiuchi, M. Sugiya, K. Yoshida, A. Yanagisawa, I. D. Gridnev, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1754–1769.
- [61] Z. S. Han, N. Goyal, M. A. Herbage, J. D. Sieber, B. Qu, Y. Xu, Z. Li, J. T. Reeves, J. N. Desrosiers, S. Ma, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2474–2477.
- [62] H. Geng, W. Zhang, J. Chen, G. Hou, L. Zhou, Y. Zou, W. Wu, X. Zhang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 6052–6054.
- [63] A. Ohashi, S. Kikuchi, M. Yasutake, T. Imamoto, *European J. Org. Chem.* **2002**, 2535–2546.
- [64] D. Noh, H. Chea, J. Ju, J. Yun, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 6062–6064.
- [65] A. Yanagisawa, S. Takeshita, Y. Izumi, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5328–5329.
- [66] Y. Shibata, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12552–12553.
- [67] Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, Q. K. Fang, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7880–7881.
- [68] Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, H. S. Wilkinson, Q. K. Fang, X. Su, Z.-H. Lu, D. Magiera, C. H. Senanayake, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2003**, *42*, 2032–2035.

- [69] W. Tang, A. G. Capacci, X. Wei, W. Li, A. White, N. D. Patel, J. Savoie, J. J. Gao, S. Rodriguez, B. Qu, et al., *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 5879–5883.
- [70] S. Rodriguez, B. Qu, N. Haddad, D. C. Reeves, W. Tang, H. Lee, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 533–537.
- [71] S. Rodríguez, B. Qu, K. R. Fandrick, F. Buono, N. Haddad, Y. Xu, M. a Herbage, X. Zeng, S. Ma, N. Grinberg, et al., *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 301–307.
- [72] B. Qu, L. P. Samankumara, J. Savoie, D. R. Fandrick, N. Haddad, X. Wei, S. Ma, H. Lee, S. Rodriguez, C. a Busacca, et al., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 993–1000.
- [73] G. Xu, W. Fu, G. Liu, C. H. Senanayake, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 570–573.
- [74] C. A. Maryanoff, B. E. Maryanoff, R. Tang, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5839–5840.
- [75] T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, M. Satoru, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *7863*, 1635–1636.
- [76] N. Oohara, K. Katagiri, T. Imamoto, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 2171–2175.
- [77] I. D. Gridnev, Y. Yamanoi, N. Higashi, H. Tsuruta, M. Yasutake, T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 118–136.
- [78] Z. Zhang, K. Tamura, D. Mayama, M. Sugiya, T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4184–4188.
- [79] K. Nagata, S. Matsukawa, T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4185–4188.
- [80] T. Imamoto, K. Tamura, T. Ogura, Y. Ikematsu, D. Mayama, M. Sugiya, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1522–1528.
- [81] K. Katagiri, H. Danjo, K. Yamaguchi, T. Imamoto, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4701–4707.
- [82] K. Tamura, M. Sugiya, K. Yoshida, A. Yanagisawa, T. Imamoto, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4400–4403.
- [83] B. Ding, Z. Zhang, Y. Xu, Y. Liu, M. Sugiya, T. Imamoto, W. Zhang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5476–5479.
- [84] T. Imamoto, Y. Saitoh, A. Koide, T. Ogura, K. Yoshida, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 8636–8639.
- [85] B. Wolfe, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5116–5117.
- [86] K. V. L. Crépy, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7735–7737.
- [87] P. O'Brien, *Chem. Commun.* **2008**, 655–667.
- [88] M. J. Dearden, C. R. Firkin, J. P. R. Hermet, P. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11870–11871.
- [89] M. J. Johansson, L. Schwartz, M. Amedjkouh, N. Kann, *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3531–3538.

Capítol 3

Reacció de Pauson Khand

CAPÍTOL 3. Reacció de Pauson-Khand

3.1. Introducció

La reacció de Pauson-Khand (PK), descoberta l'any 1973, és una cicloaddició [2+2+1] entre un alquè, un alquí i una molècula de CO, donant lloc de forma completament convergent a una ciclopentenona. La reacció consta a grans trets de dos passos, la formació del complex de dicobalt hexacarbonil de l'alquí i la reacció d'aquest amb l'olefina per donar lloc al producte ciclopentànic (figura 3.1).^[1]

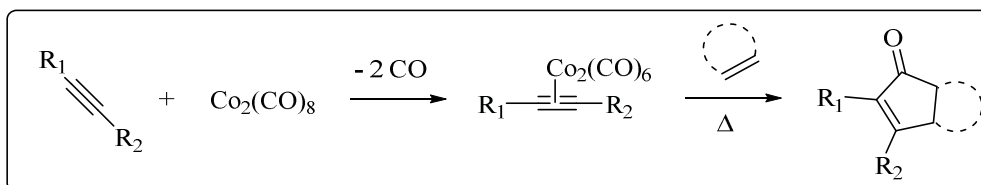
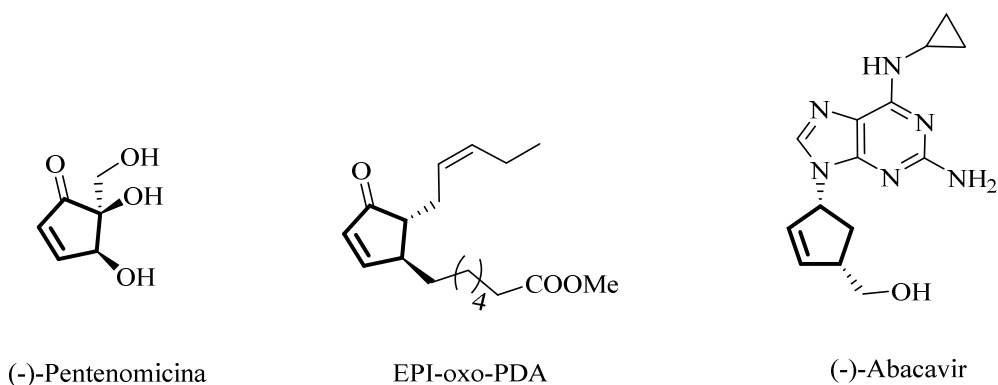


Figura 3.1. Reacció de Pauson-Khand

L'elevat potencial d'aquesta reacció és indiscutible ja que els carbocicles obtinguts són unitats molt valuoses per a la síntesi de molècules orgàniques més complexes. Així doncs, la reacció de PK en la seva versió intra i intermolecular ha estat emprada en el nostre grup i altres per a la síntesi de nombrosos compostos estructuralment molt diversos amb rellevants activitats biològiques. Compostos força simples estructuralment com ara la (-)-pentenomicina,^[2] prostaglandines,^{[3][4]} com la *epi*-oxo-PDA, compostos amb activitat antiviral com (-)-abacavir,^[5] i altres compostos policíclics més complexos com les axinellamines A i B,^[6] (+)-ingenol^[7] o el (+)-fusarisetin A (figura 3.2).^[8]



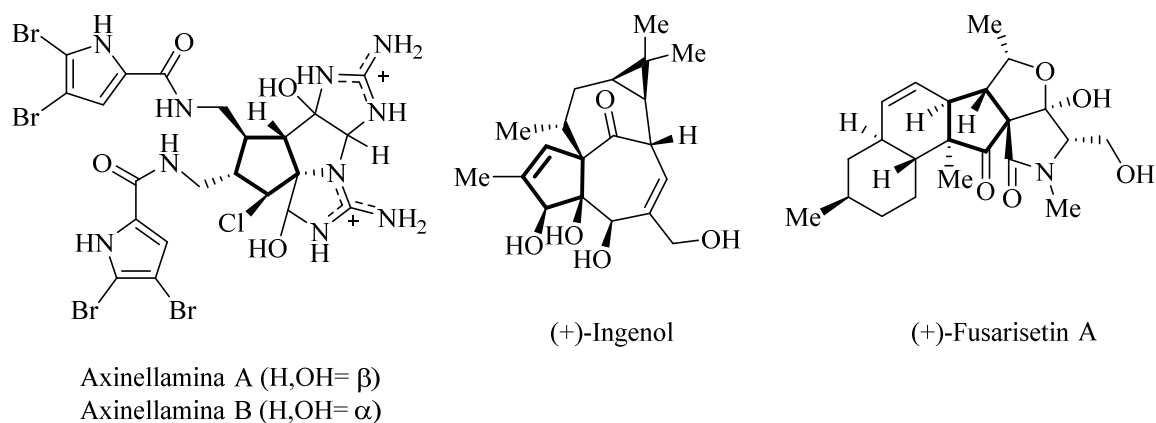


Figura 3.2. Compostos d'interès biològic obtinguts mitjançant la reacció de Pauson-Khand

3.2. Reacció de PK intermolecular

3.2.1. Alquens: rang d'aplicabilitat

Existeix una limitació important de la reacció de Pauson-Khand pel que fa a l'ús d'alquens ja que només l'etilè i els alquens tensionats donen bones reactivitats. Així doncs, la reacció procedeix tèrmicament amb relativa facilitat només amb olefines cícliques i tensionades com norbornè, norbornadiè, ciclobutens i ciclopropan.

L'augment en la congestió estèrica en l'alquè també influeix negativament en la reacció, disminuint-ne el rendiment. Tot i això, en el nostre grup s'ha ciclat amb èxit alquens tensionats tetrasubstituïts com el tetrametil-norbornadiè.^[9]

3.2.2. Estereoselectivitat respecte a l'alquè

La reacció és estereoespecífica respecte a l'olefina i, per tant, l'enona resultant manté intacta l'estereoquímica original de l'alquè. Així doncs, olefines *E* donaran lloc a ciclopentenones on els substituents es trobaran en *trans* i olefines *Z* donaran lloc a ciclopentenones amb una disposició *cis* dels substituents (figura 3.3).

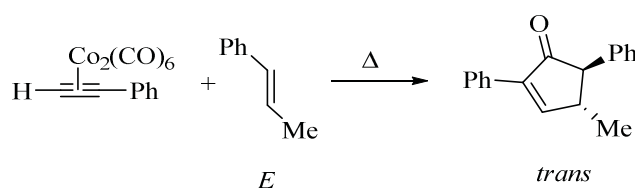


Figura 3.3. Estereoselectivitat en la reacció de PK

3.2.2.1. Estereoselectivitat *exo/endo*

Les olefines tensionades bicícliques norbornadiè i norbornè, són emprades àmpliament en la reacció de PK degut a la seva elevada reactivitat. Per a aquests tipus d'olefines parlem de selectivitat *exo/endo*. Les olefines es coordinaran al cobalt per seva cara menys impedida, donant lloc als productes cíclics *exo*. Per exemple per a la reacció entre norbornè i un complex de dicobalt hexacarbonil s'obté el producte *exo-1*, on els dos protons i el pont de metilè es troben en *trans*, mentre que l'isòmer *endo-1* gairebé no s'observa (figura 3.4).

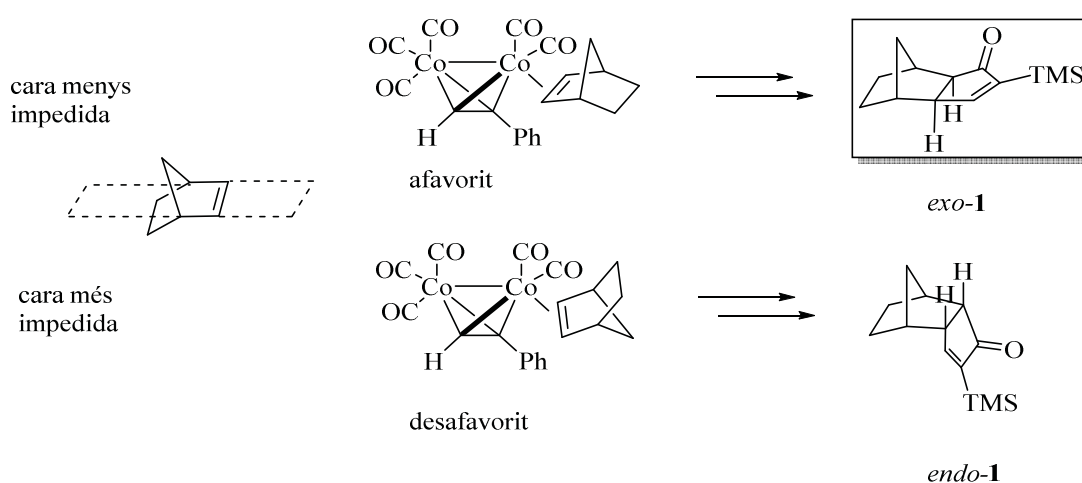


Figura 3.4. Estereoselectivitat en la reacció de PK

3.2.3. Regioselectivitat respecte a l'alquí

En la reacció de Pauson-Khand es poden formar dos regioisòmers respecte a l'alquí, excepte en el cas d'alquins simètrics, en que els dos regioisòmers són equivalents. Pel que fa a alquins terminals, la regioselectivitat és total, donant lloc a un sol producte en el qual el grup R de l'alquí es col·locarà en α al carbonil en la ciclopentenona final. Ara bé, per a alquins disubstituïts la predicció no és tan simple ja que factors estèrics i electrònics dominen la regioselectivitat. En general, el grup més voluminós de l'alquí té preferència per la posició α , mentre que el grup petit es col·locarà en β . Els efectes electrònics també juguen un paper important, s'ha vist que els grups electrodonadors es col·loquen en α mentre que els electroatracients ho faran en β (figura 3.5).^{[10][11]}

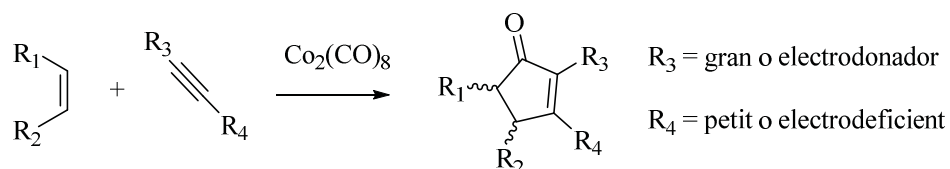


Figura 3.5. Regioselectivitat respecte a l'alquí en la reacció de Pauson-Khand

Ara bé, quan no hi ha una diferència clara entre els dos grups de l'alquí, o els efectes estèrics i electrònics no van en la mateixa direcció, s'obtenen mescles dels dos regioisòmers.

3.2.4. Regioselectivitat respecte a l'alquè

La regioselectivitat respecte a l'alquè és menys predictable i la reacció d'olefines que contenen dos substituents diferents dona lloc, sovint, a mescles de productes. Ara bé, en alguns casos s'ha observat un elevat regiocontrol en la reacció. Per exemple, Krafft va observar que la regioselectivitat és remarcable quan s'empren alquens contenint heteroàtoms, com ara les tiol-olefines **4**, la reacció de les quals va donar lloc a una mescla de regioisòmers **5** i **5'** amb relació regioisomèrica de 18:1. Aquest fet s'atribueix al caràcter quelant de l'àtom de sofre, que donarà lloc preferentment al producte en què el grup quelant es troba en α al carbonil (figura 3.6).^[12]

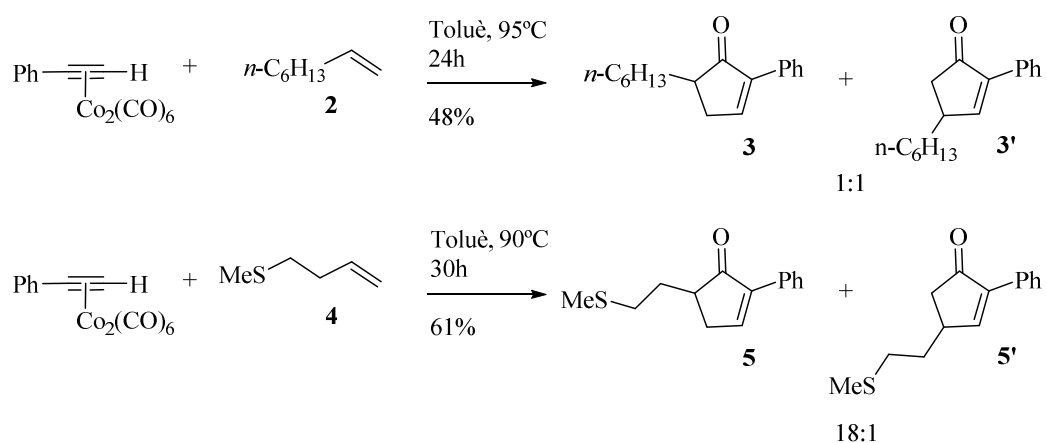


Figura 3.6. Regioselectivitat respecte a l'alquè

3.3. Reacció de PK intramolecular

La versió intramolecular ha trobat moltes aplicacions per a la síntesi de molècules complexes ja que en una sola etapa es formen dos nous cicles. La versió intramolecular té una avantatge molt important respecte a la intermolecular, i és que no es troba limitada pel que fa al tipus d'olefines. També es poden destacar altres característiques importants com que les condicions de reacció solen ser suaus, no existeix el problema de la regioselectivitat ja que aquesta ve determinada pel material de partida i, a més, dóna sovint diastereoselectivitats elevades en els productes.

La reacció és molt versàtil pel que fa als grups funcionals, però limitada pel substrat de partida, només els enins que contenen 3 o 4 baules donen lloc als productes satisfactòriament (figura 3.7).

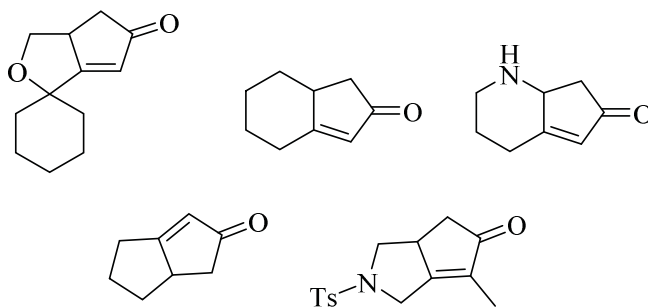


Figura 3.7. Productes bicíclics obtinguts amb la reacció intramolecular de PK

3.4. Versions catalítiques

El mateix Pauson i els seus col·laboradors, l'any 1973, van explorar la reacció de Pauson-Khand emprant quantitats de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ subestequiomètriques. La reacció va donar lloc als productes de ciclació només quan es va emprar elevades càrregues de catalitzador i alquens molt reactius.^[13] L'any 1990, Raustenstrauch va obtenir un sistema catalític més eficaç, que emprava 0.22 mol% de catalitzador, però necessitava pressions de CO molt elevades.^[14] Des de llavors s'ha fet nombrosos avenços en la versió catalítica de la reacció, ja sigui emprant additius, com fosfites o amines o bé altres metalls de transició com ara rodi o ruteni.

Tot i l'elevat interès per a la versió catalítica de la reacció de Pauson-Khand, no va ser fins l'any 2007 que A. Riera i X. Verdaguer van estudiar per primera vegada els aspectes cinètics de la versió catalítica de la reacció de Pauson-Khand intermolecular

entre norbornadiè i trimetilsililacetilè, catalitzada per $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.^[15] Es va estudiar l'efecte de la càrrega de catalitzador, concentració d'olefina i alquí i la pressió de CO en la velocitat de reacció. El seguiment de la reacció es va du a terme mitjançant tècniques de FT-IR *in situ* monitoritzant l'absorbància de *stretching* característica del carbonil de l'enona final. De les dades experimentals se'n va extreure una equació de la velocitat de reacció, la qual es mostra a la figura 3.8.

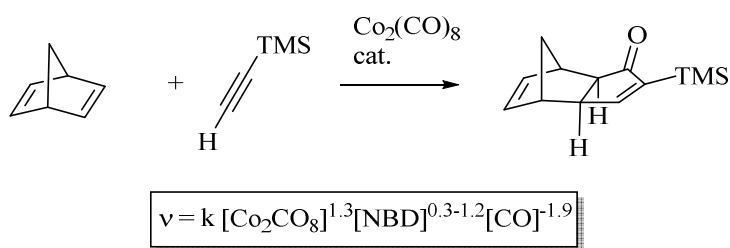


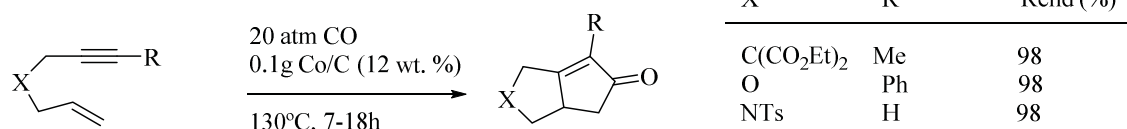
Figura 3.8. Equació de la velocitat de reacció per a la reacció de PK catalítica entre NBD i trimetilsililacetilè

La velocitat de la reacció és d'ordre 0 respecte a la concentració d'alquí, d'ordre 1.3 respecte la concentració de catalitzador, d'ordre entre 0.3 i 1.2 respecte la concentració de norbornadiè i d'ordre 1.9 negatiu respecte la concentració de monòxid de carboni. Així doncs, una elevada concentració de NBD i baixa concentració de CO resulten beneficiosos per a la reacció.

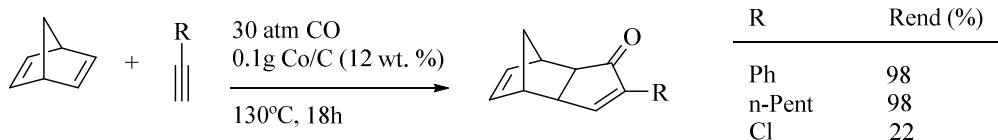
En aquest estudi també es va estudiar l'efecte de la presència de fosfines i fosfīts en la reacció. Per a totes les fosfines i fosfīts estudiats es va veure un efecte negatiu en la velocitat de reacció, en comparació a la reacció duta a terme amb Co_2CO_8 . Mentre que les fosfines donadores d'electrons presenten una forta disminució de la velocitat de reacció inicial, per a fosfines atraients d'electrons aquest efecte és menor.

Altres autors han emprat sistemes bimetàl·lics, nanopartícules o catalitzadors heterogenis com ara cobalt sobre carboni. Aquest últim ha demostrat ser molt actiu tant per a la versió catalítica intra com intermolecular, donant les ciclopentenones corresponents amb rendiments elevats (figura 3.9).^[16]

a. PK intramolecular



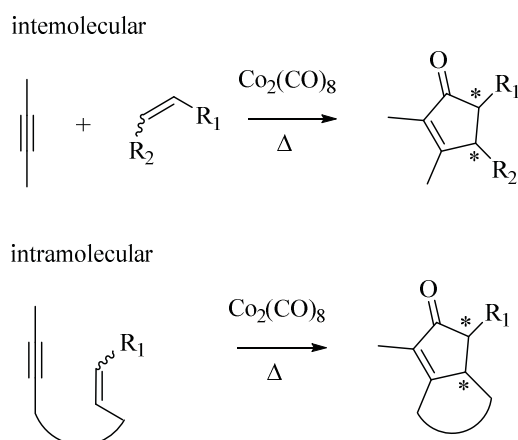
b. PK intermolecular

**Figura 3.9.** Reacció catalítica de PK emprant cobalt sobre carboni

Val a dir que avui en dia encara no s'han descrit sistemes catalítics capaços de dur a terme la reacció de Pauson-Khand d'una forma general, per a alguns poc reactius, emprant baixa càrrega de catalitzador i condicions suaus.

3.5. Versions asimètriques

En la versió asimètrica de la reacció de PK es poden formar fins a dos nous carbonis sp³ quirals, provinents de l'alquè (figura 3.10).

**Figura 3.10.** Versió asimètrica de la reacció de PK

Des de la primera exploració de la versió asimètrica, per Brunner i col·laboradors^[17] l'any 1988, s'ha dissenyat nombroses metodologies que donen lloc als productes de la reacció de PK enantiomèricament enriquits. Alguns dels més emprats són l'ús de substrats quirals (*chiral pool*), l'ús d'auxiliars quirals, ja sigui en l'alquè o l'alquí, l'ús d'additius quirals, com *N*-òxids o sulfòxids quirals o bé l'ús de lligands quirals.

3.5.1 Reacció de Pauson-Khand intermolecular amb norbornadiè; consideracions mecanístiques

En el curs de la reacció de Pauson-Khand entre un alquí terminal i norbornadiè es poden distingir diferents camins de reacció per donar lloc a cada un dels enantiòmers del producte final (figura 3.11). Per tal d'assolir la reacció enantioselectiva de Pauson-Khand existeixen varis requeriments, els quals es resumiran a continuació:

I. Coordinació estereoselectiva de l'alquè a un dels dos àtoms de cobalt

La coordinació de l'alquè al complex de dicobalt hexacarbonílic **6** pot produir-se en un o l'altre àtom de cobalt, donant lloc a dos complexos de cobalt, **7a** i **7b**, interconvertibles entre ells. Per tal d'obtenir productes enantiomèricament enriquits cal que l'equilibri entre **7a** i **7b** estigui desplaçat cap a un dels dos complexos (figura 3.11).

II. Inserció regio i estereoselectiva de l'olefina en un dels enllaços Co-C

Un cop generades les espècies **7a** i **7b** es produeix la inserció de l'olefina i és en aquest pas quan es determina l'estereoquímica del producte final. L'olefina s'insertarà preferentment a l'enllaç de C-Co menys impedit (marcat en verd a la figura 3.11). En aquest pas, depenent de l'orientació de l'olefina, es pot obtenir dos complexos per cada intermedi **7a** i **7b**, els *sin-8a* i *anti-8a*, i els *sin-8b* i *anti-8b*, segons la posició relativa del pont de metilè i l'àtom de cobalt al qual no s'ha unit l'olefina.

La inserció de NBD ha de conduir selectivament al metal·lacicle *sin* o *anti* per tal d'obtenir productes amb bon excés enantiomèric. En cas contrari, tot i que la coordinació de l'olefina sigui selectiva, es poden formar els dos enantiòmers de **9** ja que els *sin-8b* i *anti-8b* evolucionen cada un d'ells cap als dos enantiòmers oposats.

S'ha demostrat mitjançant estudis computacionals que les espècies *anti* són més estables que les *sin* i per tant, aquests són els intermedis més plausibles de la reacció. Així doncs, per a la reacció intermolecular amb norbornadiè, si l'equilibri entre **7a** i **7b** està prou desplaçat cap a una de les dues espècies, s'obtindrà l'enona **9** amb bon excés enantiomèric, ja que la reacció ocorrerà a través d'un dels intermedis *anti*.

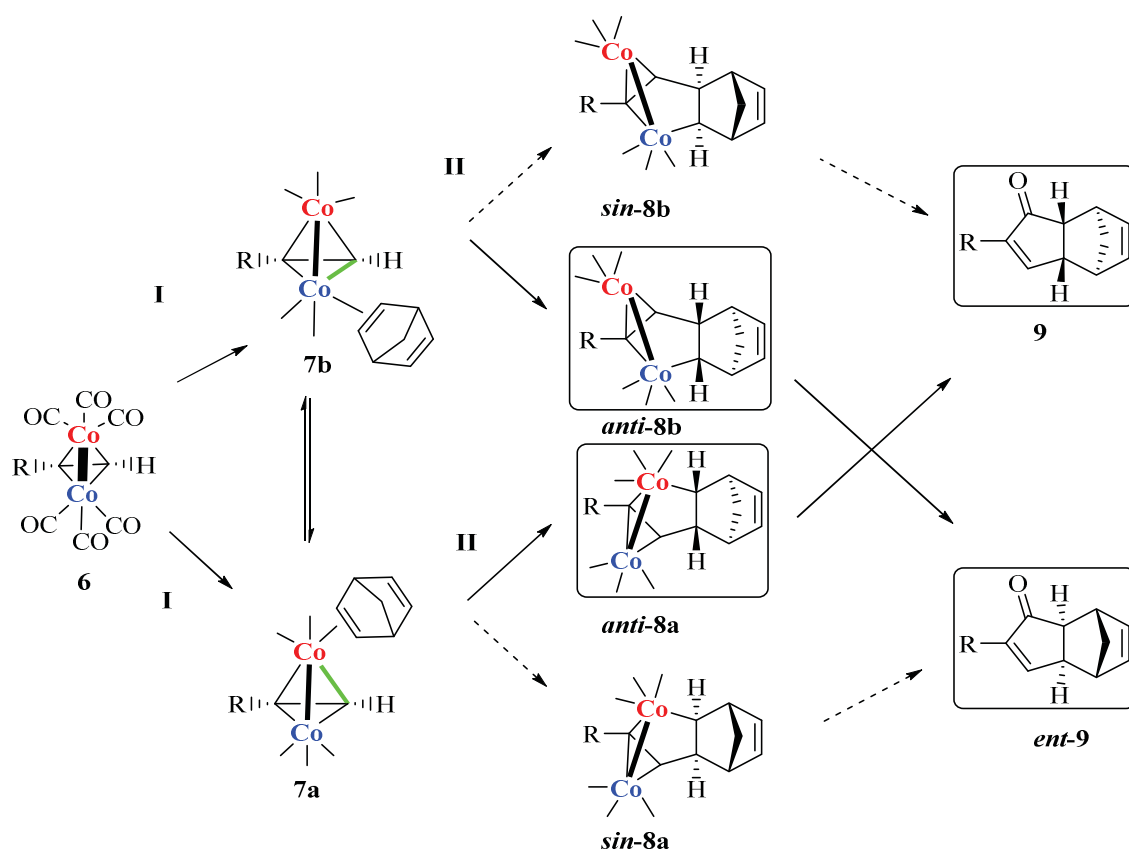


Figura 3.11. Curs estereoquímic per a la reacció de PK enantioselectiva amb norbornadiè

Per tant, per a obtenir els productes de la reacció òpticament purs, cal dirigir la coordinació de l'olefina a un dels dos àtoms de cobalt, és a dir, obtenir majoritàriament **7a** o **7b**. Una manera de distingir entre els dos àtoms de cobalt és l'ús de lligands quirals. Seguidament s'explorarà amb detall aquesta estratègia, la qual pot conduir a la versió catalítica i asimètrica de la reacció de Pauson-Khand.

3.5.2. Ús de lligands quirals

Tal com ja s'ha comentat en l'apartat anterior, una estratègia per tal de distingir entre els dos àtoms de cobalt en els complexos tipus **6** és l'ús de lligands. En els complexos de dicobalt hexacarbonílics es pot desplaçar una o varies molècules de CO per la presència d'un lligand. Quan s'utilitzen lligands quirals (L^*), aquesta reacció dona lloc a una mescla de complexos diastereomèrics (figura 3.12).

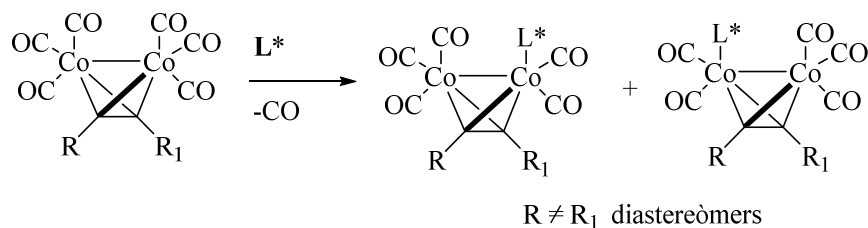


Figura 3.12. Reacció d'intercanvi entre un lligand i CO

Cada un dels complexos diastereomèrics donarà lloc a un dels enantiòmers ciclopentànics del producte de la reacció de Pauson-Khand. En la majoria de casos, es pot separar els dos complexos diastereomèrics, per columna cromatogràfica o cristal·lització. Ara bé, és desitjable la formació majoritària d'un dels dos diastereòmers en la reacció d'intercanvi entre CO i el lligand, ja que d'aquesta manera, es podria assolir la versió catalítica i asimètrica, tal com es veurà més endavant.

S'ha emprat diferents tipus de lligands quirals per a dur a terme aquesta transformació. L'any 1988 Pauson i Brunner van emprar la monofosfina quiral **GlyPHOS** a la reacció de PK intermolecular entre norbornè i fenilacetilè.^[17] La reacció d'intercanvi entre el lligand i una unitat de CO, va donar lloc als complexos diastereomèrics **11a** i **11b** amb baixa diastereoselectivitat (60:40). El diastereòmer majoritari **11a** es va aïllar mitjançant una cristal·lització i es va emprar en la reacció de PK amb norbornè. Es va obtenir l'adducte **12** òpticament pur, amb un rendiment del 30% que posteriorment es va millorar fins al 76% emprant *N*-òxid de la *N*-metilmorfolina (NMO). En fer la mateixa reacció amb la mescla diastereomèrica inicial (60:40) **11a/11b**, l'enantioselectivitat del producte **12** va disminuir dràsticament fins al 36% (figura 3.13).

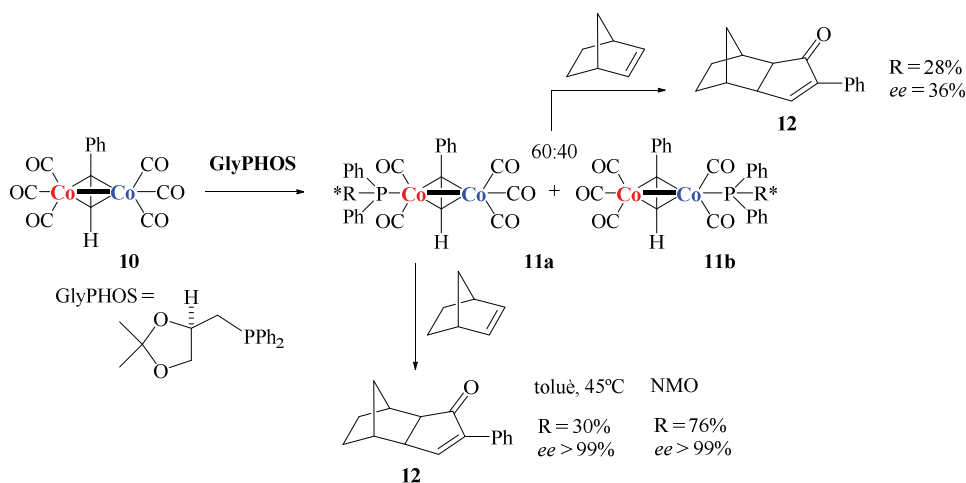


Figura 3.13. Ús de la monofosfina **GlyPHOS** per a la reacció de PK asimètrica

Per tal de millorar la diastereoselectivitat del procés en la formació dels complexos, Gimbert i Greene van estudiar l'ús de lligands bidentats en forma de pont.^[18] Era conegut que les difosfines tipus bis(difenilfosfino)metà (dppm) reduïen dramàticament el rendiment en la reacció de Pauson-Khand.^[19] Gimbert i Greene van determinar que fosfines atractores d'electrons com **13**, augmentaven la reactivitat dels complexos de dicobalt i donaven rendiments excel·lents en la reacció de PK. Això és degut a que les fosfines atractores augmenten la retrodonació Co-P debilitant l'enllaç Co-CO i facilitant així els passos claus de la reacció.

Seguidament els autors d'aquest treball van explorar la versió asimètrica amb diferents fosfines atraients d'electrons. Es va introduir quiralitat al lligand mitjançant substitució en el nitrogen obtenint-se la família de lligands **14**, aquests lligands, però, no van donar selectivitat en la reacció asimètrica de PK.^[20] Els autors van sintetitzar també el lligand **15**, que conté dues unitats de binol, el qual va donar l'adducte de PK **12** amb bon rendiment però excés enantiomèric baix, del 17% (figura 3.14).

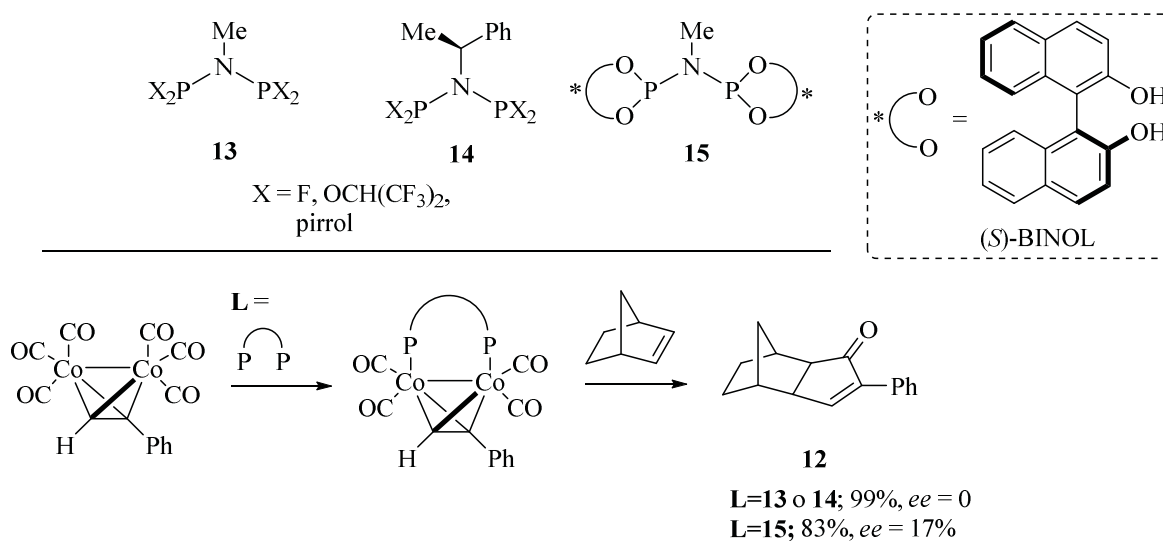


Figura 3.14. Lligands PNP emprats en la reacció de PK.

Per altra banda, en el nostre grup de recerca, X. Verdaguer va sintetitzar uns lligands hemilàbils bidentats (P,S) derivats de la pulegona i de la càmfora (**PuPHOS**, **CamPHOS** i **MeCamPHOS**), amb quiralitat a la cadena hidrocarbonada (figura 3.15).^{[21][22][23]}

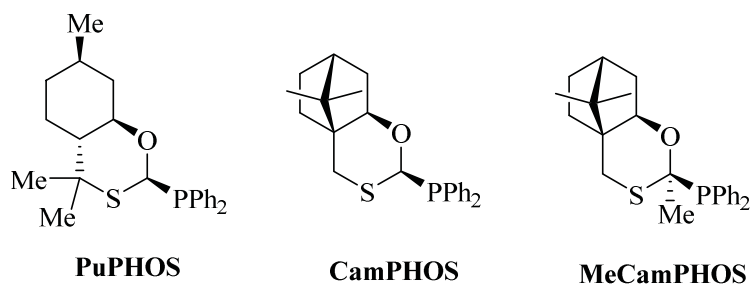


Figura 3.15. Lligands P,S emprats en la reacció de PK.

Aquests lligands P,S es coordinen al complex de cobalt hexacarbonílic en forma de pont donant diastereoselectivitats molt variables, des de 1:1 fins a 20:1 en el cas del **MeCamPHOS**. En alguns casos, el diastereòmer majoritari es pot aïllar per cristal·lització i la seva reacció amb norbornadiè dóna lloc a la formació de les corresponents ciclopentenones amb excel·lents rendiments (93-99%) i enantioselectivitats (70-99%), en presència de NMO a temperatura ambient.

Posteriorment, a la tesi de J. Solà, es va observar que l'hidrogen del grup metí que es troba entre els àtoms de P,S,O podia establir un pont d'hidrogen no clàssic, amb un grup acceptor de ponts d'hidrogen situat a l'alquí.^[24] Això provoca una elevada diastereoselectivitat en l'etapa d'intercanvi de lligand, la qual es va aprofitar en la reacció asimètrica intermolecular de Pauson-Khand, donant els adductes desitjats amb excessos enantiomèrics per sobre del 90% (figura 3.16).

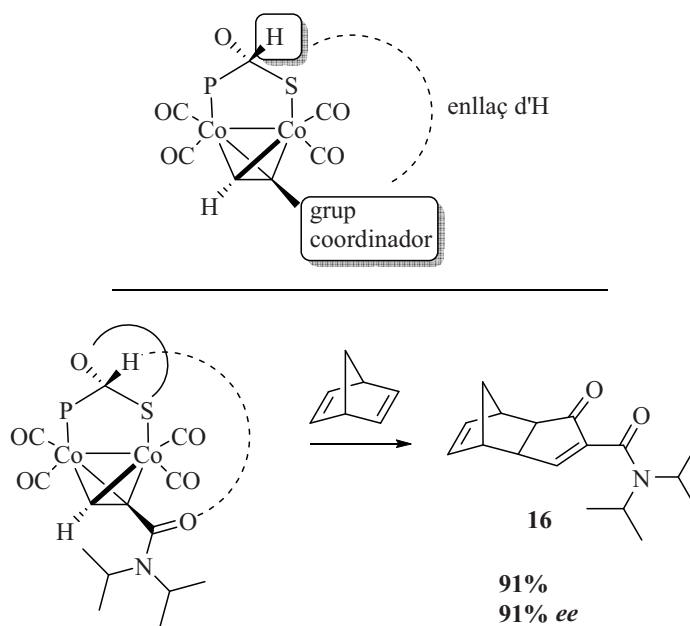


Figura 3.16. Enllaç d'hidrogen estable

Durant la tesi doctoral de J. Solà en el nostre grup de recerca es va sintetitzar una nova família de lligands (P,S) les *N*-fosfino-*tert*-butilsulfinamides (***t*-Bu-PNSO**), amb quiralitat a l'àtom de sofre.^[25] Aquests lligands són més modulars que els derivats de productes naturals ja que en la seva síntesi es poden modificar les propietats estèriques i electròniques a demanda. De la mateixa manera que en els lligands **CamPHOS** i **PuPHOS**, els **PNSO** es coordinen en forma de pont a través del fòsfor i el sofre. El fòsfor presenta una bona afinitat metàl·lica i el sofre és la font de quiralitat, adjacent al metall. Aquests lligands, en coordinar-se al complex de dicobalt hexacarbonílic dónen una mescla de complexos diastereomèrics amb selectivitats elevades, de 12:1 per al lligand **17** (*R*)-(+)-*N*-difenilfosfino-*N*-4-metoxibenzil-2-metil-propansulfinamida. Un cop aïllat el complex òpticament pur es va fer reaccionar amb norbornadiè (NBD) es van obtenir els productes desitjats amb bons rendiments (87-99%) i excessos enantiomèrics (78-99%) (figura 3.17).

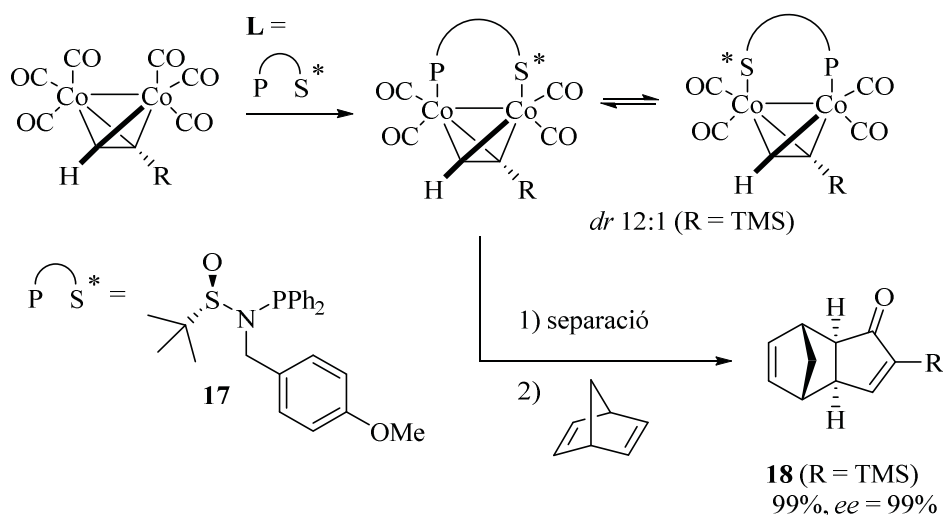


Figura 3.17. Lligands **PNSO**; reacció d'intercanvi de lligand i ús en la reacció de PK

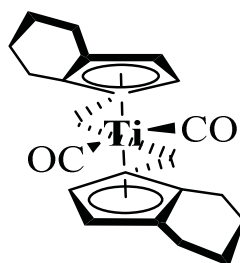
3.6 Reacció de Pauson-Khand asimètrica i catalítica

Pel que fa a les versions catalítiques i asimètriques s'ha desenvolupat sistemes eficients per a versions intramoleculars amb cobalt, titani, rodi, ruteni i iridi, emprant lligands quirals.

El treball pioner d'Hiroi i col·laboradors l'any 2000, va emprar cobalt i difosfines, com la **BINAP**, **DIOP** i **BINOL**, entre d'altres.^[26] En la versió intramolecular, es van obtenir els adductes corresponents amb excessos enantiomèrics de fins al 94%, tot i que

amb rendiments moderats (50-60%) emprant la difosfina **BINAP**. Per a la versió intermolecular cap dels sistemes catalítics va resultar eficient, obtenint-se el producte amb excessos enantiomèrics del 10%. Posteriorment Gibson i col·laboradors^[27] identificaven l'espècie activa en el sistema emprat per Hiroi. Buchwald va estudiar fosfites quirals per a dur a terme la reacció catalitzada per cobalt, però només va obtenir bons excessos enantiomèrics (64-75%) per a dos dels substrats estudiats.^[28]

La reacció catalitzada per titani, inicialment desenvolupada per Buchwald^[29] també ha donat resultats remarcables en la versió catalítica intramolecular i asimètrica. Emprant el titanocè quirals **19**,^[30] s'ha obtingut una varietat de productes bicíclics amb elevats rendiments (70-94%) i excessos enantiomèrics (72-96%) (figura 3.18).



19

Figura 3.18. Titanocè quirals emprat per Buchwald en la reacció asimètrica intramolecular de PK

Pel que fa a altres metalls, la reacció amb rodi, estudiada inicialment per Jeong i col·laboradors,^[31] ha estat explorada amb nombrosos lligands. Recentment, el mateix Jeong i Ratovelomanana-Vidal^[32] han estudiat l'ús de diferents difosfines amb quiralitat axial. S'han obtingut resultats excel·lents en la versió intramolecular per a una gran diversitat de substrats emprant la difosfina **DTBM-MeO-BIPHEP** (figura 3.19).

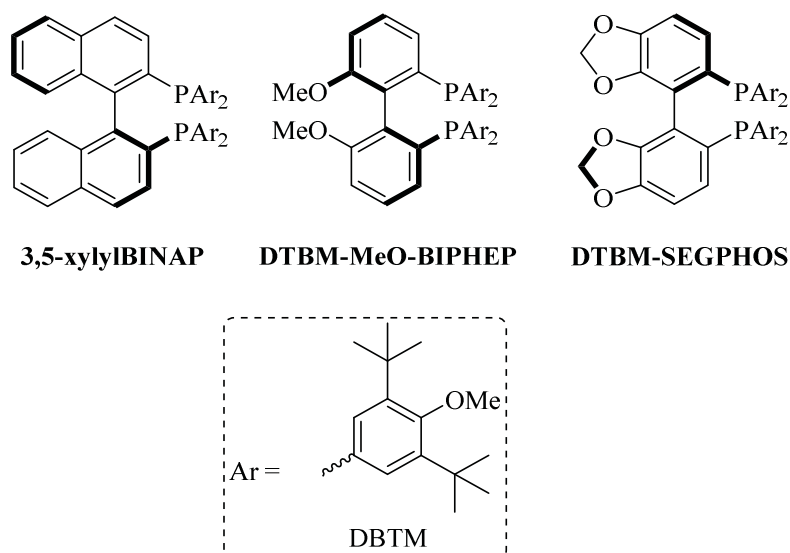


Figura 3.19. Lligands emprats en la versió intramolecular, asimètrica i catalítica de PK

Pel que fa a la versió intermolecular, enantioselectiva i catalítica, només trobem un exemple a la literatura on s'obté l'adducte de PK amb elevat excés enantiomèric. L'any 2000, Takagi i Shibata^[33] van descriure per primera vegada la reacció de Pauson-Khand catalitzada per iridi, emprant lligands difosfina com el **BINAP** i alguns derivats. Amb aquest sistema van obtenir una gran varietat de productes bicíclics en la versió intramolecular. Pel que fa a la versió intermolecular només es descriu un exemple, la ciclació entre norbornè i 1-fenilpropí. Emprant **tol-BINAP** s'obté el producte de la reacció, **20**, amb un rendiment baix del 32% però un elevat excés enantiomèric del 93% (figura 3.20).

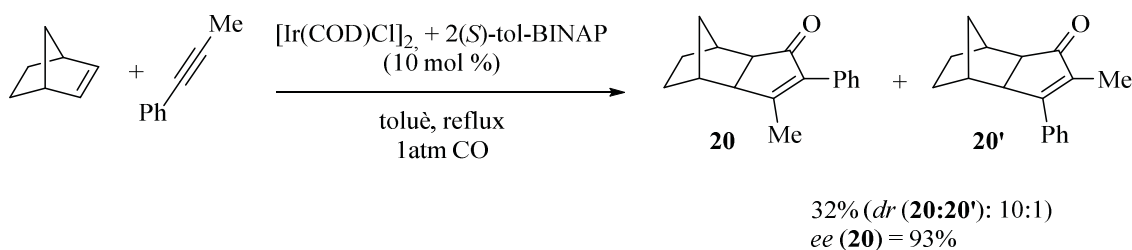


Figura 3.20. Reacció de PK intermolecular, asimètrica i catalítica

En el nostre grup de recerca J. Solà va estudiar l'ús dels lligands **PNSO** per a assolir la reacció intermolecular, catalítica i asimètrica, sense èxit. Posteriorment A. Lledó i J. Solà van estudiar l'ús dels lligands P,S **CamPHOS**, **MeCamPHOS** i **PuPHOS**

per a aquest propòsit.^[34] Es van obtenir resultats modestos pel que fa a l'excés enantiomèric (28%) quan l'alquí emprat contenia un grup acceptor de ponts d'hidrogen. Tal com s'ha comentat anteriorment, l'enllaç d'hidrogen entre el H del grup metí del lligand i un grup acceptor a l'alquí, provoca una elevada diastereoselectivitat en la formació dels complexos de cobalt tetracarbonílics **21**, cosa que condueix a una enantioselectivitat moderada al producte. Aquesta selectivitat baixa dramàticament quan l'alquí no conté cap grup acceptor de ponts d'H, i en aquest cas s'obtenen els productes racèmics (R = TMS, *ee* = 0-5%) (figura 3.21).

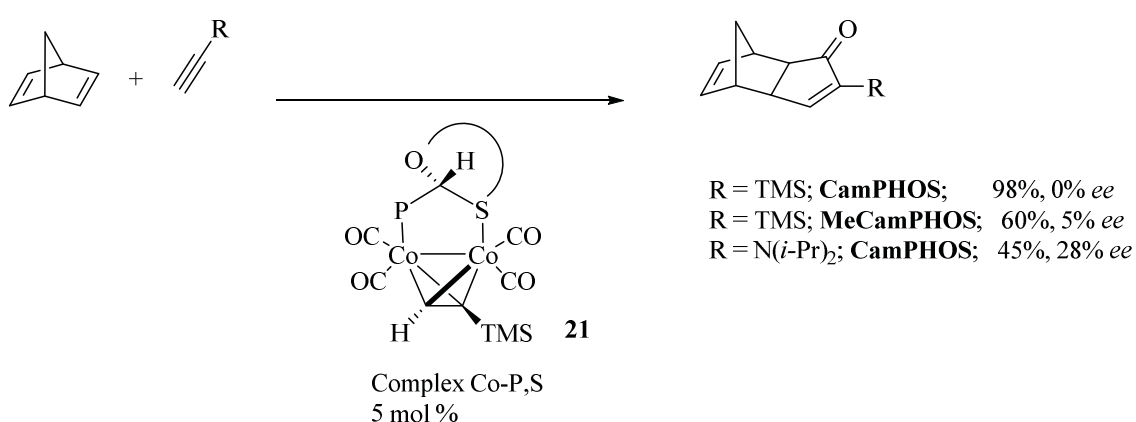


Figura 3.21. Ús dels lligands P,S en la reacció catalítica i intermolecular de PK

En el cas d'alquins contenint un grup atractor de ponts d'H s'esperava una selectivitat més elevada en el producte de la reacció catalítica, ja que, tal com s'ha vist en l'apartat anterior, s'havien observat selectivitats molt elevades en la reacció d'intercanvi entre CO i el lligand. Es va observar, però, que en les condicions emprades per a la reacció catalítica el lligand P,S és hemilàbil. Es va poder detectar l'espècie oberta **III**, on el lligand es troba ancorat al metall només a través del fòsfor, és a dir, on l'enllaç Co-S s'ha trencat (figura 3.22).

S'ha proposat el següent cicle catalític per a la reacció amb els lligands P,S (figura 3.22). Inicialment l'espècie hexacarbonílica de dicobalt **I** coordinarà l'alquí donant lloc a la mescla de complexos amb el lligand pont **II** i amb el lligand obert **III** que es troben en equilibri sota atmosfera de monòxid de carboni. La reacció a través del complex diastereomèric **II** donaria lloc a un producte amb elevat excés enantiomèric (com s'havia vist en la reacció estequiomètrica), però les espècies **IIIa/IIIb** produeixen un decreixement dràstic en la selectivitat. És remarcable que, tot i la quantitat d'espècies que

poden existir en el curs de la reacció, quan s'empren alquins que contenen un grup amida, s'observa un clar augment de la selectivitat.

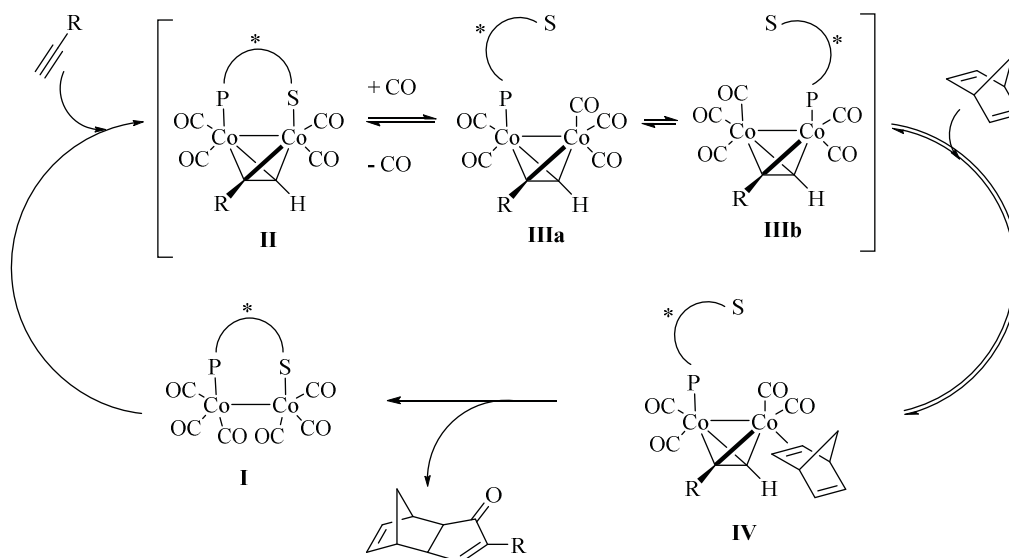


Figura 3.22. Cicle catalític proposat per a la reacció catalítica de PK amb els lligands P,S

En vista d'aquests precedents i amb l'experiència acumulada en el nostre grup de recerca, es va pensar en l'ús de lligands difosfina per a la reacció de PK intermolecular, catalítica i asimètrica (PK InterCA). Tal com Gimbert i Greene havien descrit^[18], es pot esperar una disminució de la reactivitat en el sistema, ara bé, es va pensar que modificant les propietats del lligand es podia obtenir un sistema catalític prou actiu. Els lligands difosfina tenen l'avantatge, respecte als P,S, que no són hemilàbils, d'aquesta manera, el lligand quiral es trobarà ancorat al metall durant tot el curs de la reacció.

Durant la tesi doctoral de T. León es va desenvolupar la síntesi d'una nova família de lligands PNP*, anomenats **ThaxPHOS**, amb quiralitat a l'àtom de fòsfor, els quals van mostrar resultats prometedors en la reacció de PK InterCA. Durant la present tesi doctoral s'ha estudiat amb profunditat l'ús d'aquests lligands en la reacció intermolecular, catalítica i asimètrica obtenint-se per primer cop els adductes corresponents amb enantioselectivitats elevades, de fins al 99%.^[35]

Seguidament s'explicarà amb més detall la síntesi dels lligands **ThaxPHOS**, i la seva aplicació en la reacció de PK intermolecular, asimètrica i catalítica.

3.7. Síntesi dels lligands bisfosfinoamina derivats de la 2-*tert*-butiloxazafosfolidina

Tal com s'ha explicat a l'apartat d'antecedents, en el nostre grup de recerca s'ha explorat la síntesi de l'oxazafosfolidina **22** com a intermedi per a la síntesi de lligands P-estereogènics. Es va pensar que a partir d'aquest intermedi es pot accedir fàcilment a la família de lligands **ThaxPHOS** per desprotonació de l'amina secundària de **22** i tractament amb clorofosfines (figura 3.23).

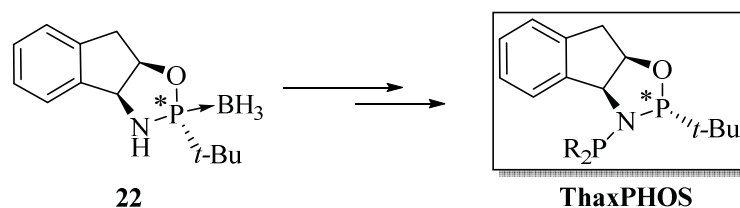


Figura 3.23. Estratègia sintètica per a l'obtenció dels lligands **ThaxPHOS**

L'obtenció de l'oxazafosfolidina **22** es du a terme a partir de (+) o (-) *cis*-1-amino-2-indanol per reacció amb dicloro(*tert*-butil)fosfina en presència de dos equivalents de dietilamina. Tractament amb borà permet obtenir l'oxazafosfolidina **22**, la qual es pot emmagatzemar sense precaucions, a l'aire (figura 3.24).^[36]

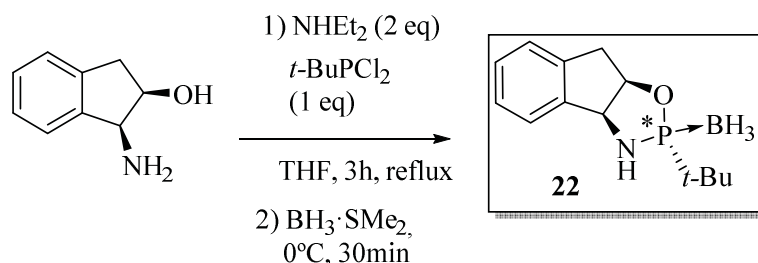


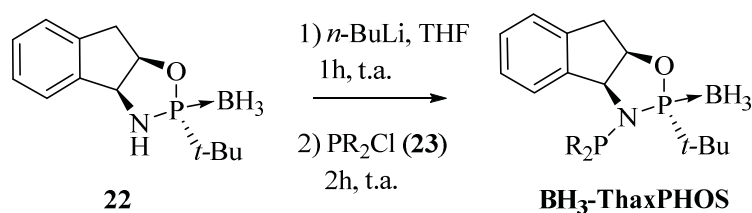
Figura 3.24. Obtenció de l'oxazafosfolidina **22**

La transformació de l'oxazafosfolidina **22** per a l'obtenció dels lligands **ThaxPHOS** ja va ser estudiada durant la tesi de T. León. Es va provar diferents bases per a dur a terme la reacció; trietilamina no va donar lloc al producte, en canvi, bases més fortes com *n*-BuLi o MeLi donaven el producte de la reacció amb rendiments similars. MeLi necessitava temps de reacció més llargs i per aquest motiu es va escollir *n*-BuLi com a base.

L'obtenció dels lligands **ThaxPHOS** es du a terme de la següent manera. Es tracta l'oxazafosfolidina **22** amb un equivalent de *n*-BuLi en THF, durant 1h i seguidament s'addiciona la clorofosfina corresponent, **23**. Després de 3h a temperatura ambient es

tracta la reacció per obtenir la quimioteca de lligands amb rendiments variables, els quals s'aïllen mitjançant una cristal·lització en MeOH (taula 3.1). La reacció es produeix satisfactòriament per a diferents aril i alquil clorofosfines, excepte per al cas de la di(*t*-butil)clorofosfina, la qual no va donar lloc al producte esperat de la reacció. Segurament la falta de reactivitat d'aquesta clorofosfina amb el compost **22** es deu a l'elevada congestió estèrica provocada pels grups *t*-butil (entrada 6, taula 3.1).

Taula 3.1. Resultats per a l'obtenció dels lligands **BH₃-ThaxPHOS**



Entrada	R	Rendiment ^a (%)	Producte
1	Ph	88	24
2	4-CF ₃ -Ph	56 ^{b/-c}	25
3	3,5- <i>bis</i> (CF ₃)-Ph	28	26
4	<i>o</i> -Tol	74 ^b	27
5	Py ^d	64	28
6	<i>t</i> -Bu	- ^b	29
7	<i>i</i> -Pr	85 ^b	30
8	Cy	56 ^b	31

[a] Productes aïllats per cristal·lització en MeOH [b] Resultats de la tesi de T. León [c] El producte no es va poder aïllar en la present T. Doctoral [d] Abreviació per al grup pirrolil

La família de lligands **BH₃-ThaxPHOS** són sòlids cristal·lins. S'ha vist que un cop aïllats són extremadament estables a l'oxidació i no és necessari protegir el fòsfor lliure. Ara bé, cal tenir en compte algunes consideracions importants per a la seva obtenció:

- La reacció és extremadament sensible a la humitat i a l'oxigen, així doncs cal treballar amb dissolvents completament anhidres i desoxigenats

L'anió amidur corresponent és fàcilment hidrolitzable en presència de petites quantitats d'aigua cosa que dona lloc al producte de partida. A més, petites traces d'oxigen poden provocar l'oxidació no desitjable del producte final.

b. Durant el *work-up* aquós de la reacció es pot oxidar la fosfina lliure

Tot i que els lligands **BH₃-ThaxPHOS** aïllats són molt estables en front l'oxidació, s'ha observat que durant el *work-up* aquós, el producte en solució té certa tendència a oxidar-se donant lloc al producte **32** (figura 3.25).

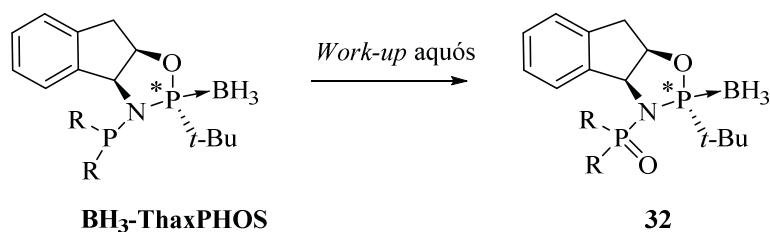


Figura 3.25. Oxidació dels lligands **BH₃-ThaxPHOS**

Sorprenentment, per als lligands amb grups CF₃ fortament atractors **25** i **26** la reacció d'oxidació es produeix amb més extensió que en les difosfines **30** i **31** amb grups donadors, com *iso*-propil i ciclohexil. Es pot postular, però, que l'elevada congestió estèrica dels grups *i*-propil i ciclohexil prevenen els lligands **30** i **31** de l'oxidació en el fòsfor. Per al lligand **24** que conté dos grups fenils, tot i obtenir-se amb bons rendiments en alguns casos (entrada 1, taula 3.1), es va observar una tendència a l'oxidació fortament dependent de les condicions emprades en el *work-up*, cosa que va donar alguns problemes de reproduïbilitat.

Per tal d'evitar l'oxidació del fòsfor es va afegir borà al final de la reacció i d'aquesta manera es va obtenir el lligand diborat **BH₃-24**. Aquesta reacció va donar rendiments més baixos, al voltant del 50%, però reproduïbles (figura 3.26).

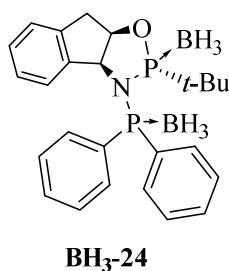


Figura 3.26. Lligand diborat **BH₃-24**

El lligand **25** (R=4-CF₃-Ph), tot i estar descrit anteriorment per T León, no es va poder aïllar ja que invariablement s'obtenia l'espècie oxidada. De forma anàloga, el lligand **26** (R = 3,5-*bis*(CF₃)-Ph) es va obtenir amb un rendiment baix del 28% (figura 2.27).

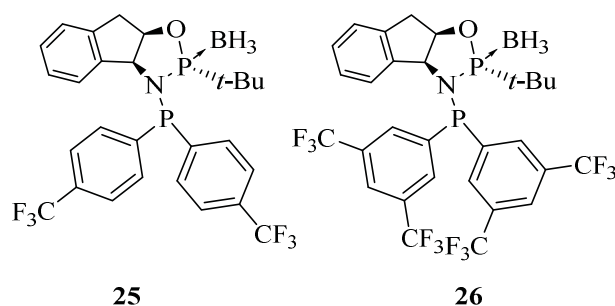


Figura 3.27. Lligands amb grups atractors CF_3 , **25** i **26**

En vista d'aquestes dificultats es va decidir formar i complexar *in situ* els lligands **25** i **26** a cobalt, tal i com es descriurà seguidament.

3.8 Aplicació dels lligands PNP* a la reacció de Pauson-Khand intermolecular i asimètrica

Es pot dividir la família de lligands **ThaxPHOS** en dues subfamílies amb diferents propietats electròniques i estructurals: els **aril-ThaxPHOS** i els **alquil-ThaxPHOS**. Els primers són estructuralment molt similars als lligands **PNSO** ja descrits anteriorment i els **alquil-ThaxPHOS** tenen similitud amb el lligand **MaxPHOS** descrit anteriorment en el nostre grup de recerca (figura 3.28).

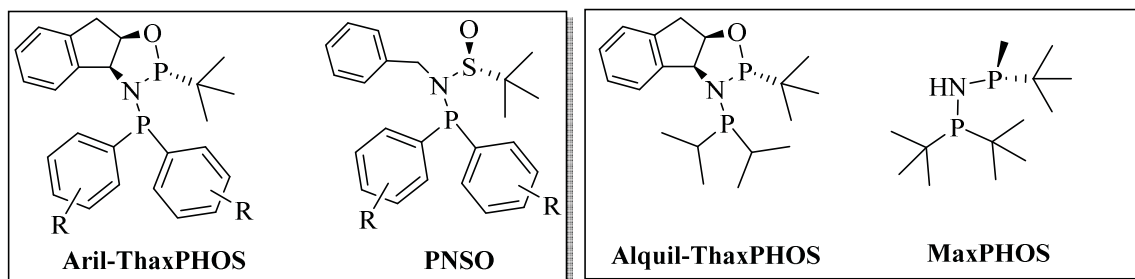


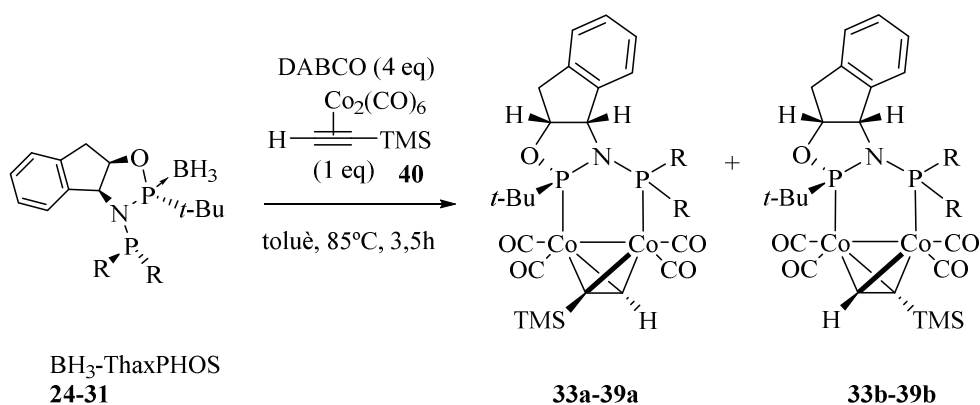
Figura 3.28. Similitud dels lligands **Aril-ThaxPHOS** i **Alquil-ThaxPHOS** als **PNSO** i **MaxPHOS** respectivament

3.8.1. Obtenció de catalitzadors Co_2 -bisfosfina per a la reacció de PK

Seguidament es va procedir a la síntesi dels complexos de dicobalt per a ser emprats com a catalitzadors en la reacció de Pauson-Khand. Durant la tesi de T. León es va veure que complexos de dicobalt hexacarbonílics Co_2CO_6 -**ThaxPHOS** no es podien aïllar satisfactòriament, degut a la seva manca d'estabilitat.

Per aquest motiu es va decidir complexar els lligands a un complex hexacarbonílic àmpliament conegut al nostre grup, el complex $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-HCCTMS})$, **40**. Així doncs, tractament dels lligands monoborats **ThaxPHOS** amb un excés de 1,4-diazabicclo[2.2.2]octà (DABCO) i complexació *in situ* amb $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-HCCTMS})$, **40** va donar lloc a una mescla diastereomèrica de complexes tetracarbonílics **33a/b-39a/b** (taula 3.2). Aquesta reacció també va donar bons resultats per al lligand diborat **BH₃-24** en les mateixes condicions (entrada 2, taula 3.2).

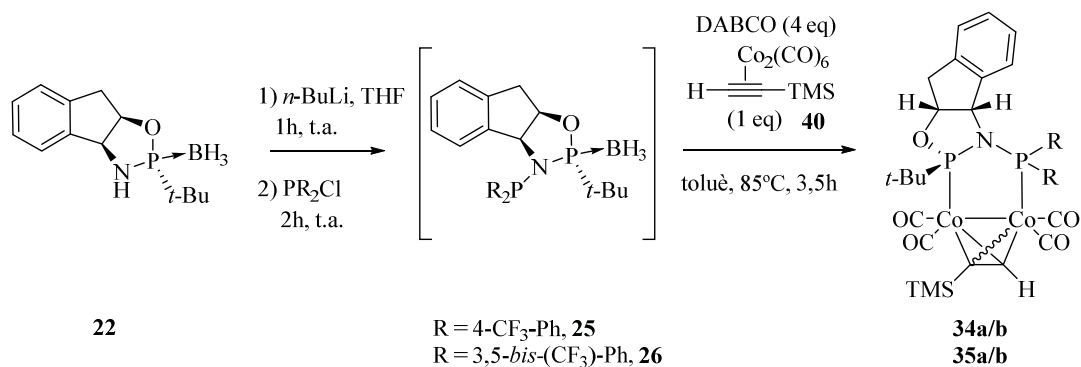
Taula 3.2. Preparació dels complexes tetracarbonílics **33-39**



Entrada	Lligand, R	Rendiment ^a (%)	Producte
1	24 , Ph	77	33a/b
2	BH₃-24 , Ph	80	33a/b
3	25 , 4-CF ₃ -Ph	- ^b	34a/b
4	26 , 3,5-bis(CF ₃)-Ph	89	35a/b
5	27 , <i>o</i> -Tol	86	36a/b
6	28 , Py	Quant.	37a/b
7	30 , <i>i</i> -Pr	90	38a/b
8	31 , Cy	73	39a/b

[a] Productes aïllats per columna cromatogràfica [b] El lligand **25** no es va poder aïllar

En vista de les dificultats per a obtenir els lligands **25** i **26**, es va decidir explorar la seva formació i complexació *in situ* a $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-HCCTMS})$, **40**. Seguint aquesta metodologia es obtenir els complexes tetracarbonílics **34a/34b** i **35a/35b** amb rendiments més satisfactoris, del 59 i 51% respectivament, per als dos passos (taula 3.3).

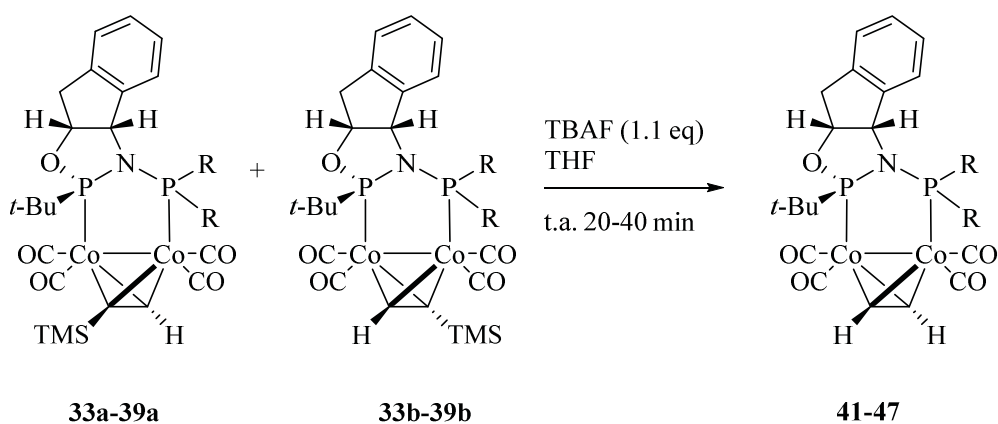
Taula 3.3. Reacció de formació dels lligands **25** i **26** i complexació *in situ*

Entrada	Lligand, R	Rendiment ^a (%)	Producte
1	25 , 4- CF_3 -Ph	59	34a/b
2	26 , 3,5- <i>bis</i> -(CF_3)-Ph	51	35a/b

[a] Productes aïllats per columna cromatogràfica, rendiments corresponents als 2 passos de reacció.

Seguidament es va procedir a l'eliminació del grup TMS dels complexes **33-39a/b** per tractament amb un petit excés de TBAF en THF per a obtenir els precatalitzadors **41-47** que contenen una unitat d'acetilè, amb bons rendiments per a la majoria dels casos. En aquest pas s'obté un únic compost ja que en eliminar el grup TMS els dos complexes diastereomèrics de partida condueixen a un únic complex (taula 3.4).

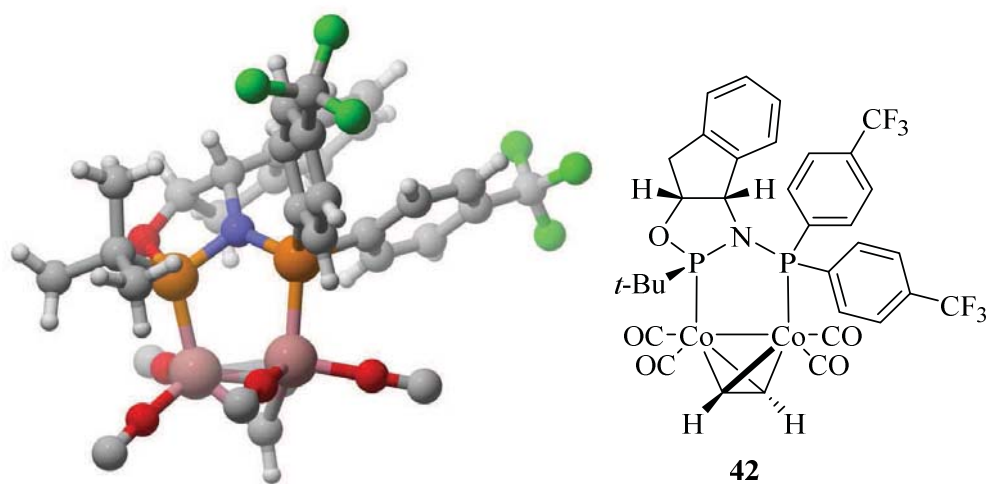
Taula 3.4. Obtenció dels precatalitzadors 41-47



Entrada	Complex de partida, R	Rendiment ^a (%)	Producte
1	33a/b , Ph	88	41
2	34a/b , 4-CF ₃ -Ph	92	42
3	35a/b , 3,5-bis(CF ₃)-Ph	90	43
4	36a/b , <i>o</i> -Tol	60	44
5	37a/b , Py	20 ^b	45a^c
6	38a/b , <i>i</i> -Pr	79	46
7	39a/b , Cy	74	47

[a] Productes aïllats per columna cromatogràfica [b] Reacció a 50°C, 1h [c] Configuració en el fòsfor inversa

Durant la tesi de T. León, es va obtenir l'estructura de raig-X del complex **42**, la qual mostra una disposició *trans* del *tert*-butil unit al fòsfor i l'indè provinent de l'indanol (figura 3.29).

Figura 3.29. Estructura de raig-X del complex **42**

Per a l'eliminació del TMS del complex **37** (R=Py), a diferència de tots els altres casos, es va haver d'escalfar la solució a 50°C, tot i així, es van obtenir rendiments baixos, al voltant del 20% (entrada 5, taula 3.4). A més, s'observava la formació de més d'un producte per capa fina. Per aquest motiu es va decidir sintetitzar el complex **45** (R=Py) per complexació directa del lligand **28** amb $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-HCCH})$, **48**. El complex **45** es va obtenir amb un 68% de rendiment mitjançant aquesta metodologia, molt superior que amb la metodologia anterior la qual donava un rendiment del 20% en dos passos. Cal destacar que la reacció del lligand **28** amb el complex de cobalt de l'acetilè **48**, procedeix de forma molt ràpida, en 30 minuts, i temps més llargs de reacció desafavoreixen el rendiment en el producte final que baixa fins al 30% si es deixa la reacció 3h (figura 3.30).

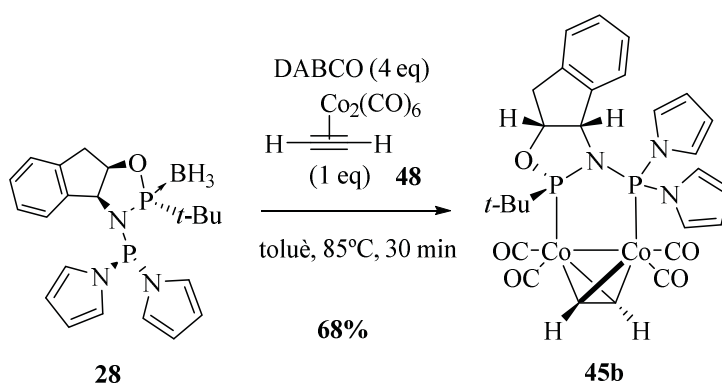


Figura 3.30. Obtenció del complex **45b** per complexació del lligand **28** amb $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-HCCH})$, **48**

Un cop aïllat el producte **45b**, es va veure per ressonància magnètica nuclear de protó que els productes **45a** i **45b** no eren equivalents. L'estructura de raig-X del complex **45a**, va mostrar sorprenentment, que en el procés de d'eliminació del grup trimetilsilil, hi havia hagut isomerització en l'àtom de fòsfor i per tant, en aquest cas els grups *t*-Butil i indè es troben en *sin* (figura 3.31).

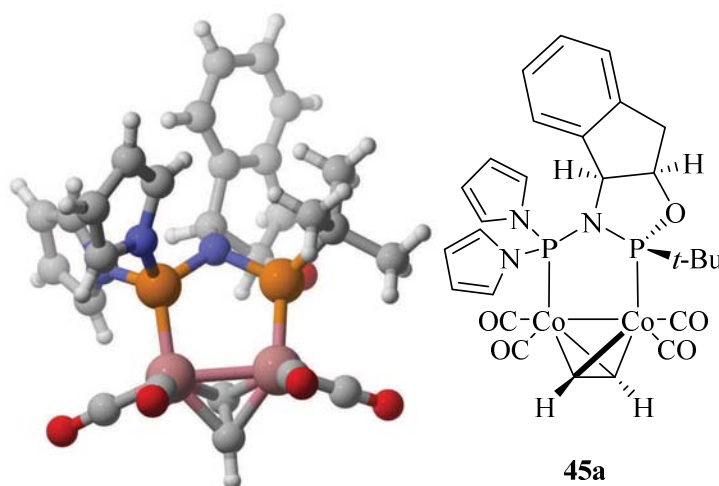


Figura 3.31. Estructura de raig-X del complex **45a**

Es creu que la isomerització durant el procés de desprotecció del complex **37** amb TBAF és deguda a la presència de ions fluorur en el medi. És conegut que els halògens poden produir aquest tipus d'isomeritzacions, ja que són nucleòfils petits que poden formar espècies de fòsfor pentacoordinades, tal i com s'ha explicat en la secció d'antecedents.^[37]

La complexació dels lligands **ThaxPHOS** a $\text{Co}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-HCCH})$ **48** és més directa i podria ser aplicada, en principi, a la resta de lligands, però la síntesi del complex hexacarbonílic **48** requereix treballar amb l'etilè gas i això dificulta la seva preparació. En canvi, la síntesi del complex hexacarbonílic del trimetilsilacetilè **40** s'obté molt més fàcilment, per reacció entre dicobalt octacarbonil i trimetilcilacetilè.

En resum, la família de precatalitzadors **ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH)**, **41-47**, s'ha obtingut a partir de l'oxazafosfolidina **22** amb rendiments globals d'entre el 21 i el 60% (figura 3.32).

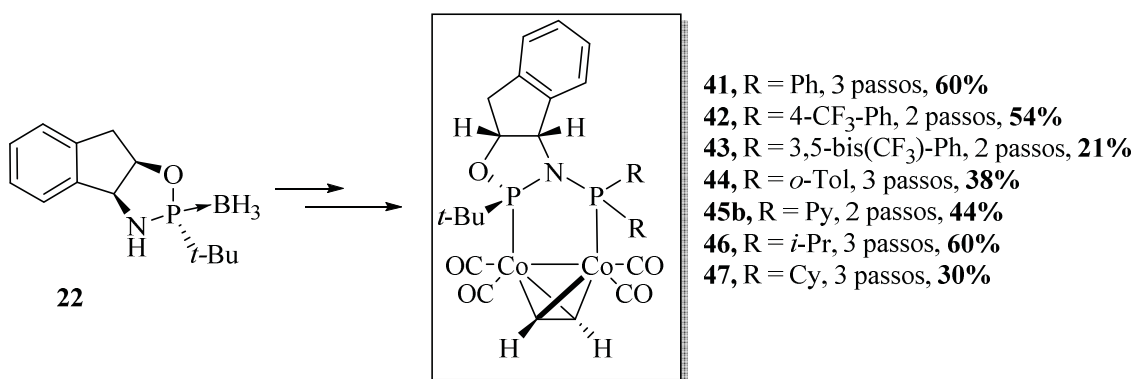


Figura 3.32. Resum de resultats de l'obtenció dels precatalitzadors **41-47**

3.8.2. Reacció de Pauson-Khand intermolecular, asimètrica i catalítica amb els catalitzadors ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ -HCCH)

Amb els catalitzadors a les nostres mans, vam procedir a emprar-los per a la reacció catalítica de Pauson-Khand, entre norbornadiè (NBD) i diferents alquins terminals. Es va fer la reacció amb excés de norbornadiè (10 equivalents), 10 mol% de catalitzador i atmosfera de monòxid de carboni. Els millors resultats obtinguts per a la família d'adductes de PK **49-61** es mostren a la figura 3.33.

3. Reacció de Pauson-Khand

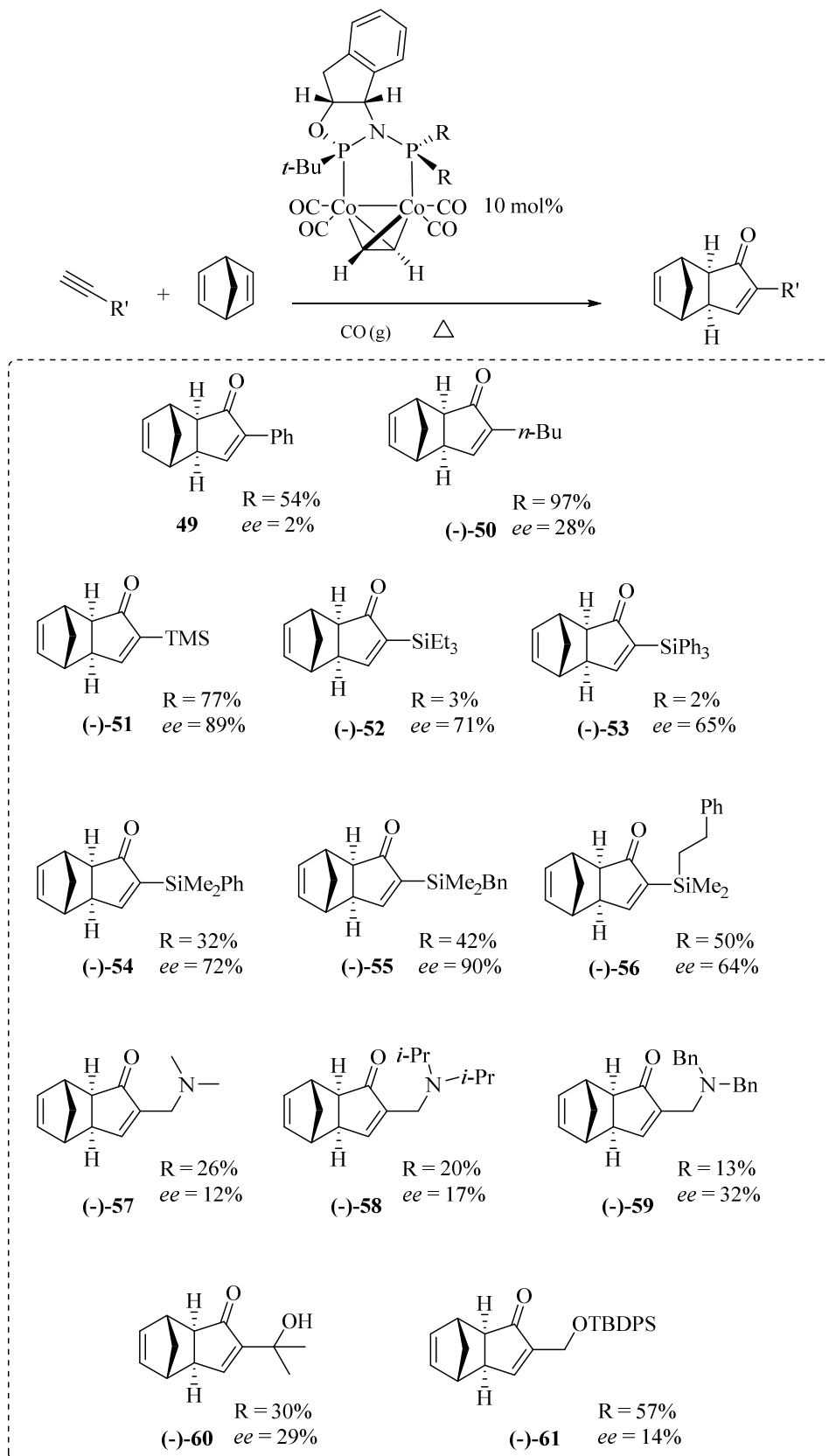


Figura 3.33. Resum dels resultats obtinguts en la reacció catalítica intermolecular de PK

Tal i com es pot observar a la figura 3.33, els millors resultats pel que fa a *ee*, s'obtenen amb alquins sil·lilats. Especialment per al cas del trimetilsilililacetilè, la reacció de PK va donar lloc a l'adducte **51** amb un rendiment del 77% i elevat excés enantiomèric del 89%. Els excessos obtinguts per als substrats **51-56** no tenen precedents a la literatura. Així doncs, els lligands **ThaxPHOS** han permès obtenir enones amb elevat excés enantiomèric mitjançant la reacció de Pauson-Khand intermolecular asimètrica i catalítica. Seguidament es farà una anàlisi detallada de les condicions emprades per a cada substrat.

Per tal d'optimitzar la reacció es van modificar les següents variables; temperatura, dissolvent, temps de reacció i pressió de CO. Per al nostre estudi vam deixar les reaccions entre 24h i 96h i en la major part dels casos es va fer la reacció en toluè. Les reaccions es van fer a pressió atmosfèrica de CO (0 barg), emprant globus de CO, o bé a pressions entre 0.5 i 3 barg de CO. Per a les reaccions a 0.5-3 barg, es va emprar tubs de pressió proveïts d'un manòmetre. Pel que fa al procediment experimental, es procedeix de la següent manera; es pesa el catalitzador i s'afegeix l'olefina, l'alquí i el dissolvent sota atmosfera de N₂. Seguidament es purga es sistema mitjançant cicles de buit i CO i es deixa la pressió de CO corresponent. Al cap del temps determinat a la temperatura indicada s'elimina el CO i s'evapora el toluè per obtenir el cru de reacció. Els adductes de PK es van aïllar mitjançant columna cromatogràfica.

Cal tenir en compte que en emprar els nostres precatalitzadors, es produirà, en primera instància, un intercanvi entre l'alquí que emprem i l'acetilè contingut en el precatalitzador, donant lloc a l'adducte de PK de l'acetilè, **62** i les espècies de dicobalt tetracarbonil **63a/b**. Finalment aquests intermedis de reacció donaran lloc al producte final de la reacció (figura 3.34). Un cop finalitzada la reacció, les espècies **63a** i **63b** s'hauran consumit. Durant el present estudi, s'ha detectat per TLC i RMN, la presència de les espècies **63a/b** en alguns crus de reacció, cosa que indica que, en tals casos, la reacció no ha estat completa. S'ha vist també que l'estabilitat de les espècies **63a/b** és fortament dependent del grup R.

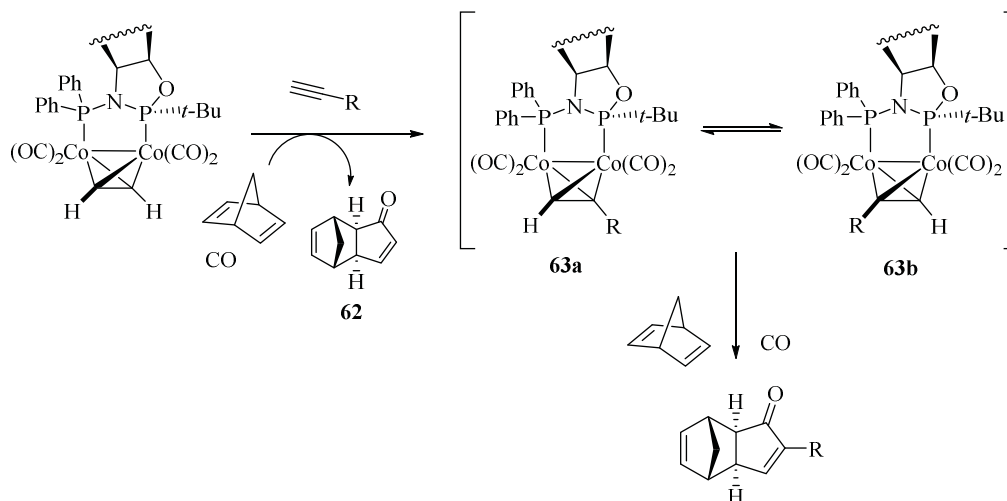


Figura 3.34. Intercanvi d'alquí en la reacció de PK catalítica

Seguidament es descriurà les condicions i els resultats obtinguts per a cada alquí.

Fenilacetilè; Adducte 49

En fer la reacció de PK amb fenilacetilè i el catalitzador **40** es va obtenir l'adducte **49** *exo* amb un 54% de rendiment però no es va observar selectivitat en el procés.

Hexí; Adducte 50

Seguidament es va estudiar la reacció de PK amb hexí com a alquí terminal per tal d'obtenir l'adducte **50** (figura 3.35).

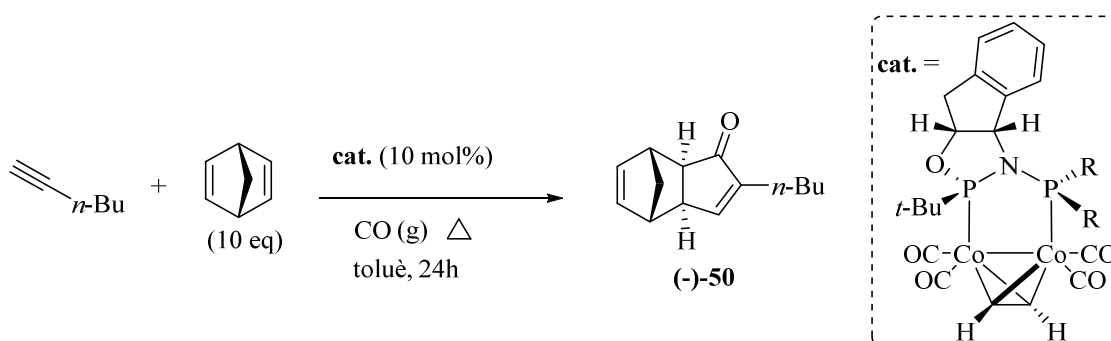


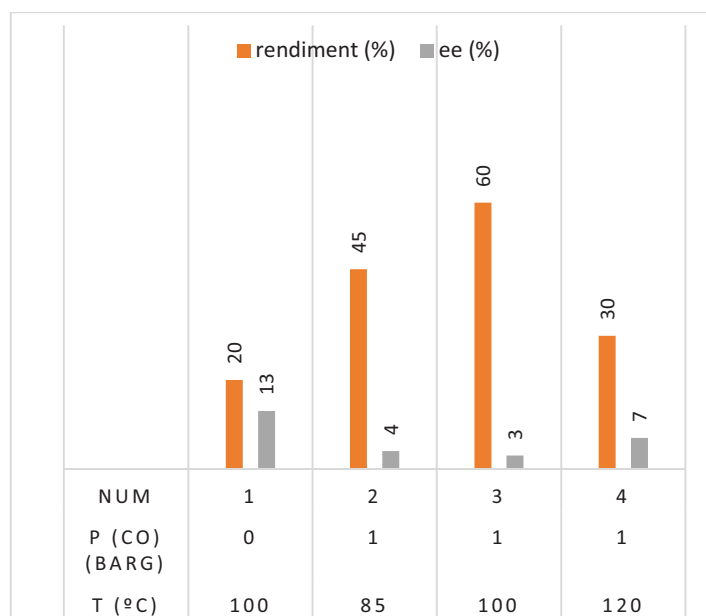
Figura 3.35. Obtenció de l'adducte **50**

a) Catalitzador **41**. Efecte de la temperatura i la pressió de CO

Inicialment es va estudiar la reacció amb el catalitzador **41**, el qual conté dos fenils. Es va fer la reacció en les condicions habituals de treball, 100°C i globus de CO, i es va aïllar l'adducte **50** amb un rendiment força baix, del 20% i excés enantiomèric del

13% (col 1, gràfic 3.1). En aquest cas, no es va observar les espècies tetracarboníliques **63a/b** (figura 3.34), contenint hexí, i tot i això el rendiment de la reacció era molt baix. Per aquest motiu es va pensar que aquestes eren unes condicions massa dràstiques per a aquest substrat, en les quals possiblement l'espècie catalítica **63a/b** era poc estable. Així doncs es va fer la reacció a 85°C i 1 barg de pressió. En aquest cas el rendiment va millorar remarcablement fins al 45%, però es va perdre la selectivitat en el procés (col 2, gràfic 3.1). A 100°C i 1 barg de pressió es va aconseguir el millor rendiment, 60%, però la selectivitat no va superar el 3% d'*ee* (col 3, gràfic 3.1). La reacció a 120°C i 1 barg de pressió de CO, tampoc va donar millors resultats (col 4, gràfic 3.1).

Gràfic 3.1. Resultats per a la reacció de PK entre hexí i NBD



Catalitzador **41** (R = Ph). Temps de reacció: 24h. Dissolvent:Toluè. Enantiòmer obtingut: (-)

b) Ús d'altres catalitzadors

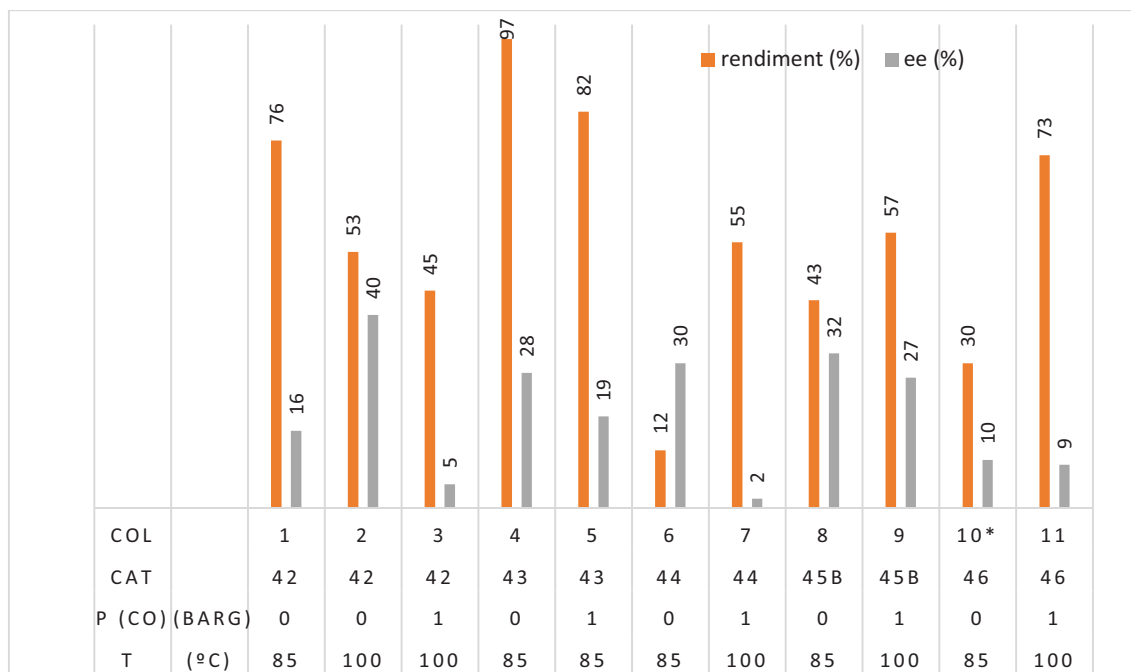
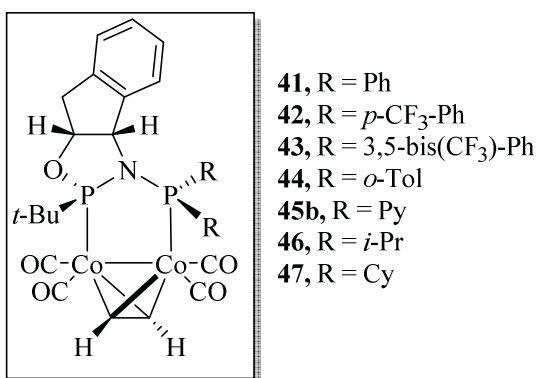
Seguidament es va estudiar la influència del grup R unit al fòsfor en el catalitzador en la mateixa reacció. Es va emprar els precatalitzadors **42-46**, temperatures de 85 i 100°C i pressions de 0 o 1 barg de CO (gràfic 3.2).

Es va assolir un excés enantiomèric remarcable del 40 % quan es va emprar el catalitzador **42**, el qual conté una *bis*(4-CF₃-Ph) fosfina (col 2, gràfic 3.2). El catalitzador **43**, el qual conté una *bis*(3,5-*bis*(CF₃)-Ph) fosfina va donar lloc al producte amb un rendiment quasi quantitatiu, tot i que l'excés enantiomèric se'n va veure perjudicat (28%)

(col 4, gràfic 2). Els catalitzadors **45b** i **46** no van millorar els resultats obtinguts anteriorment, el catalitzador **46**, el qual conté dos *i*-propils va donar excessos enantiomèrics força baixos, al voltant del 10% (col 10 i 11, gràfic 3.2).

Tal com es pot veure al llarg de l'estudi de la reacció, els resultats són extremadament dependents de les condicions de reacció. Es pot trobar un exemple molt representatiu en el gràfic 3.2. Si comparem les columnes 2 i 3, es pot veure com en la mateixa reacció, només canviant la pressió de CO de 0 a 1 barg, la selectivitat en el procés decreix del 40 al 5%.

Gràfic 3.2. Resultats per a la reacció de PK entre hexí i NBD



Catalitzadors **42-46**. Temps de reacció: 24h. Dissolvent:Toluè. Enantiòmer obtingut (-). * s'obté l'enantiòmer contrari (+)

Tal com s'ha pogut veure, sovint un augment en el rendiment de la reacció va acompanyat d'un decreixement en l'excés enantiomèric del producte final. Cal tenir en compte que, per aconseguir bons rendiments i excessos enantiomèrics cal trobar unes condicions en què els catalitzadors siguin reactius, però prou estables. La pressió de CO i la temperatura juguen un paper important a l'hora d'estabilitzar el catalitzador, com també determinen la reactivitat d'aquest.

Trimetilsililacetilè; Adducte 51

El descobriment més notable va venir quan es va dur a terme la reacció amb trimetilacetilè, la qual va donar el producte **51** amb *ee* molt elevats de fins al 99% (figura 3.36).

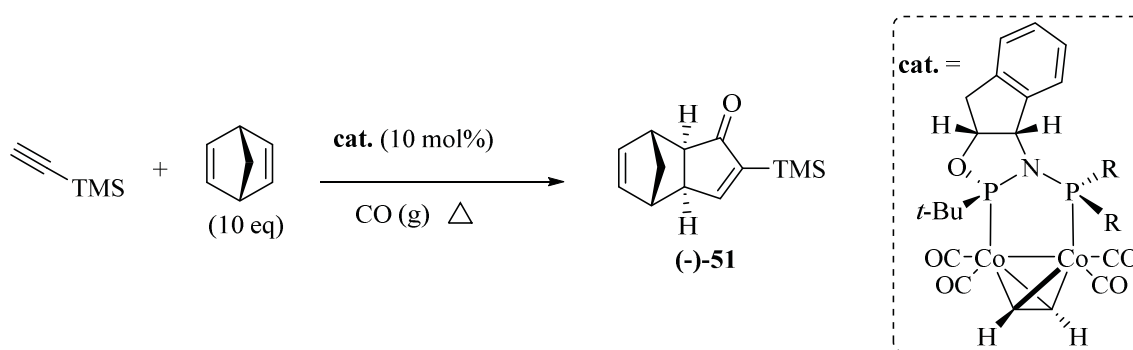
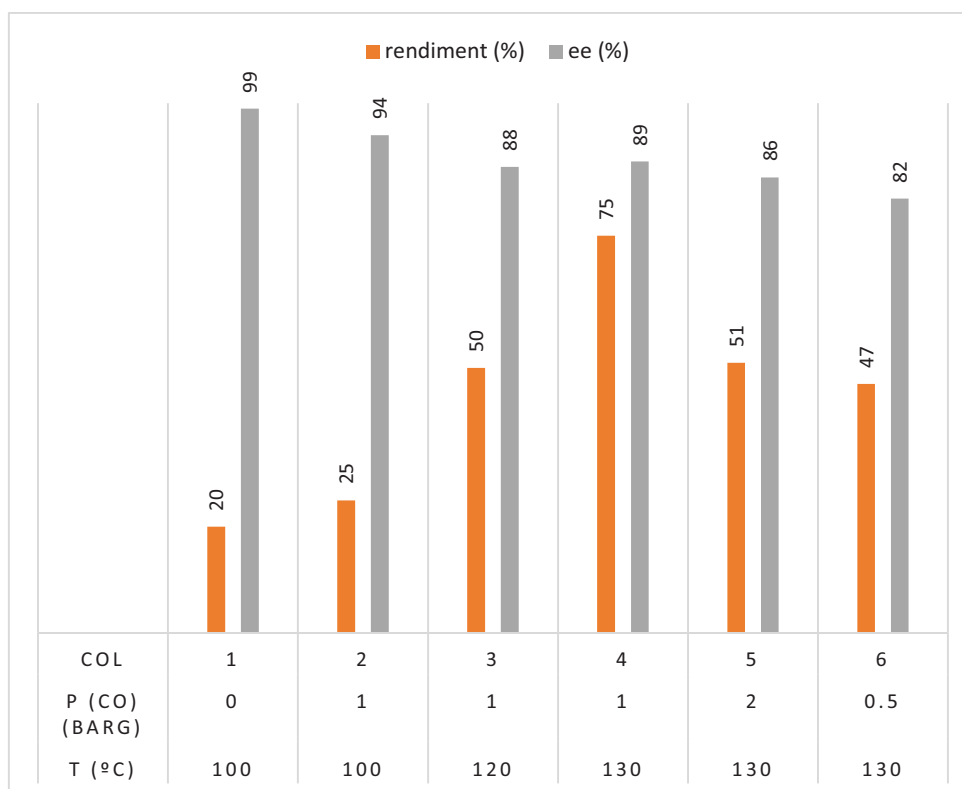


Figura 3.36. Obtenció de l'adducte **51**

a) Catalitzador 41. Efecte de la temperatura i la pressió de CO

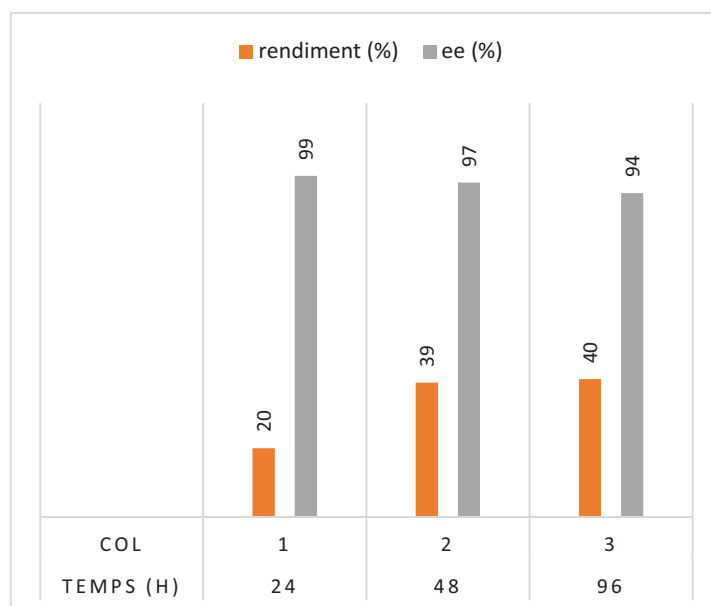
Quan es va fer la reacció sota pressió atmosfèrica de CO, a 100°C durant 24h, amb el catalitzador **41** (R = Ph), es va obtenir l'adducte de PK amb un rendiment del 20% però una selectivitat total, la qual no té precedents (col 1, gràfic 3.3). Per tal de millorar el rendiment d'aquesta reacció, aquesta es va fer a diferents temperatures i pressions de CO. La reacció a 1 barg i 100°C va donar lloc a resultats similars, tot i un petit decreixement de l'excés enantiomèric (94%) (col 2, gràfic 3.3). Treballar a pressions superiors a la pressió atmosfèrica va permetre augmentar la temperatura per sobre dels 110 °C treballant en toluè. Així doncs, a 130°C i 1 barg de CO, es va obtenir el millor compromís entre el rendiment (75%) i l'excés enantiomèric (89%) (col 4, gràfic 3.3). Una variació de la pressió mantenint la temperatura a 130°C no permetre millorar els resultats, sinó que es va observar un fort decreixement en el rendiment (47-51%) i un petit decreixement en l'excés enantiomèric (82-86%) (col 5 i 6, gràfic 3.3).

Gràfic 3.3. Resultats per a la reacció de PK entre trimetilsililacetilè i NBD

Catalitzador **41** (R = Ph) Temps de reacció: 24h. Dissolvent:Toluè. Enantiòmer obtingut (-)

b) Catalitzador 41. Estudi del temps de reacció

Per tal d'augmentar el rendiment de la reacció, tot mantenint l'*ee* del producte final, es va estudiar la reacció a 100°C i 1 barg, que donava el producte òpticament pur, amb temps de reacció més llargs. Després de 48h de reacció es va obtenir un 40% de rendiment, sense pràcticament decreixement de l'excés enantiomèric. Tot i que aquest resultat era molt esperançador, ja que semblava que temps de reacció llargs no disminuïen l'*ee* i s'havia doblat el rendiment en 24h, temps de reacció més llargs de 96h, no van donar lloc a rendiments superiors al 40% (gràfic 3.4).

Gràfic 3.4. Resultats per a la reacció de PK entre trimetilsililacetilè i NBD

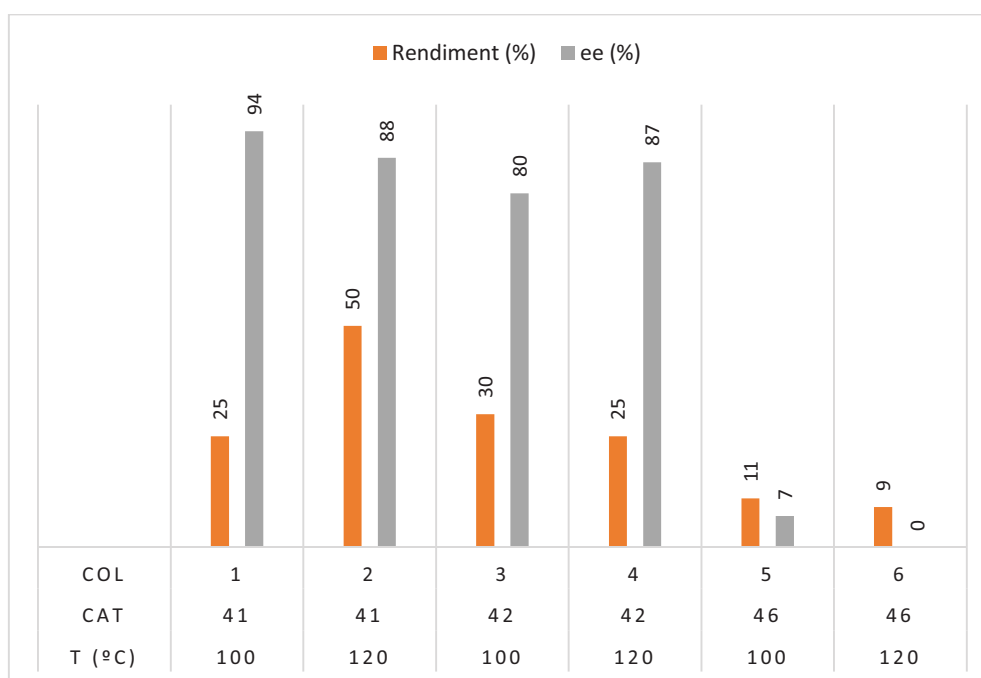
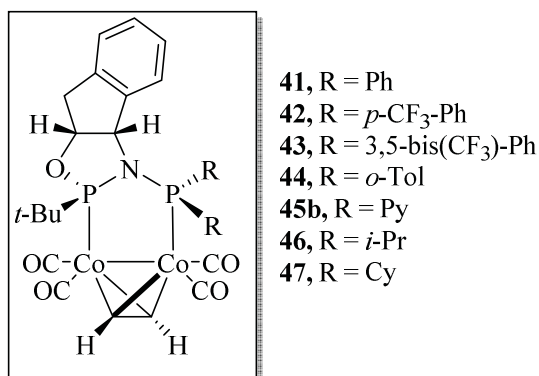
Catalitzador **41**, (R = Ph) Pressió CO; 1 barg. Temperatura; 100°C. Dissolvent:Toluè. Enantiòmer obtingut (-)

c) Catalitzador **41**. Escalat de la reacció

Arribat aquest moment es va decidir escalar la reacció, emprant 400 mg del precatalitzador **41**. La reacció es va fer a 130°C i 1 barg de CO, durant 24h. Es va poder aïllar l'adducte de PK desitjat, **51** amb un 54% de rendiment (670 mg) i un 87% d'excés enantiomèric. Es va observar la presència de l'espècie catalítica **TMS-63** (R = TMS) al final de la reacció, la qual ha mostrat ser extremadament estable. El rendiment obtingut a petita escala (10 mg de precatalitzador), en aquestes condicions, era del 75%. Creiem que el decreixement en el rendiment quan treballem a gran escala és degut a la dificultat en separar per columna cromatogràfica el producte final del complex intermedi **TMS-63**.

d) Altres catalitzadors

Seguidament es va estudiar l'efecte del catalitzador en l'obtenció de l'adducte **51**. Per a aquest estudi es va mantenir la pressió de CO a 1 barg i el temps de reacció a 24h (gràfic 3.5). El catalitzador **42** (R = (4-CF₃Ph)), va donar resultats pitjors en comparació al catalitzador **41** (R = Ph) (col 3 i 4, gràfic 3.5). Tot i això, els excessos enantiomèrics es mantenen per sobre del 80%. El catalitzador **46**, que conté grups *iso*-propil, va demostrar ser clarament inferior donant lloc a productes amb rendiments molt baixos (11 i 9%) i selectivitats pràcticament nul·les (col 5 i 6, gràfic 3.5).

Gràfic 3.5. Resultats per a la reacció de PK entre trimetilsililacetilè i NBD

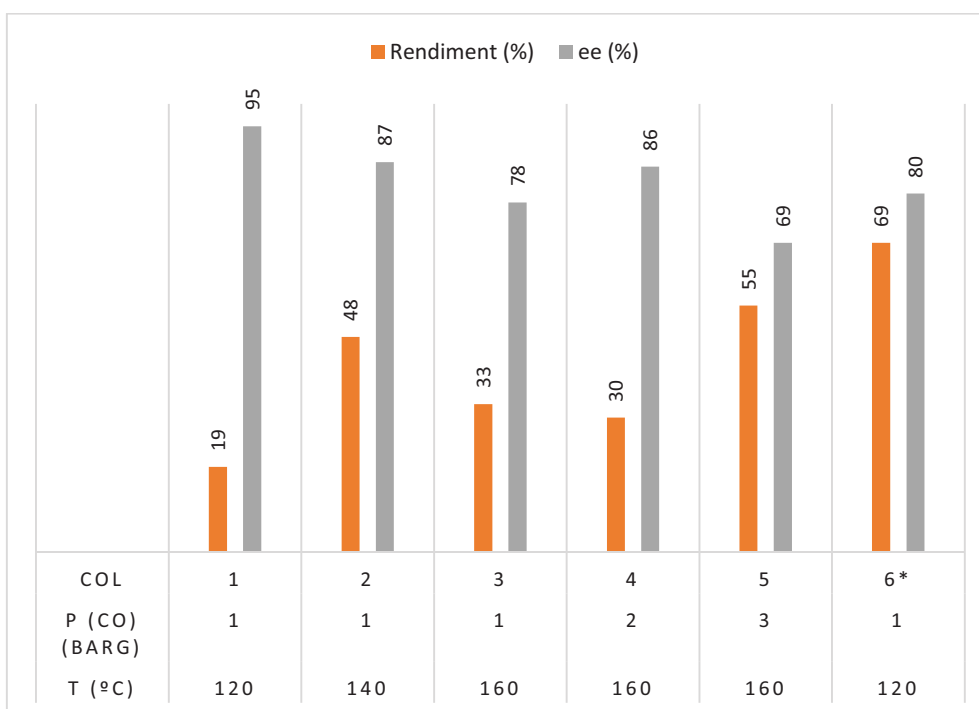
Catalitzadors: **41**, **42** i **46**. Temps de reacció: 24h. Dissolvent: Toluè; Pressió CO: 1 barg.
Enantiòmer obtingut (-).

e) Efecte del dissolvent

Per acabar es va fer un estudi de l'efecte del dissolvent per a aquesta reacció. A la literatura trobem varis exemples de l'ús de dimetoxietà (DME) en la reacció de Pauson-Khand. En el nostre cas, l'ús de DME no va donar lloc a millores remarcables, tot i que l'excés enantiomèric es mantenia per sobre del 88%, el rendiment no va ser mai superior al 58%. Durant el treball de final de grau de L. Terol es va estudiar l'ús de diglime (gràfic 3.6). Aquest dissolvent té un punt d'ebullició de 162°C a pressió atmosfèrica, cosa que ens va permetre treballar a temperatures més elevades que en toluè o DME.

Inicialment es va mantenir la pressió de CO a 1 barg i es va augmentar la temperatura. Es va observar que l'excés enantiomèric decreixia unes 10 unitats per cada 20°C que s'augmentava la temperatura. El rendiment va créixer en augmentar la temperatura de 120 a 140°C, però a 160°C va empitjorar (col 2 i 3, gràfic 3.6). Possiblement a aquesta temperatura tan elevada, el catalitzador no és prou estable. Es va observar una millora en l'excés enantiomèric (86%), quan s'augmentava la pressió de CO a 2 barg, mantenint la temperatura a 160°C (col 4, gràfic 3.6), però aquesta tendència no es va mantenir per a una pressió més elevada de 3 barg (col 5, gràfic 3.6). Finalment es va dur a terme la reacció, sota les millors condicions pel que fa a l'excés enantiomèric (120°C, 1barg) i es va deixar reaccionant 72h. El rendiment va millorar substancialment, donant un valor acceptable del 69%, tot i això l'excés enantiomèric va baixar fins al 80% (col 6, gràfic 3.6).

Gràfic 3.6. Resultats per a la reacció de PK entre trimetilsililacetilè i NBD

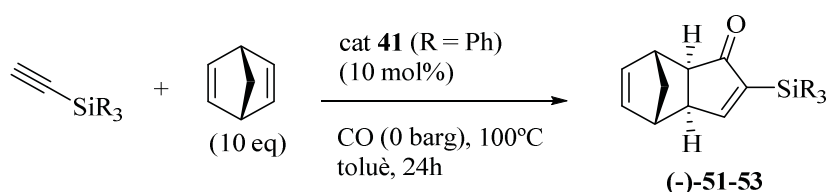


Catalitzador **41**, (R = Ph). Temps de reacció: 24h. Dissolvent: Diglime. *temps de reacció; 72h Enantiòmer obtingut (-).

Trietil i trifenilsililacetilè; Adductes 52 i 53

La mateixa reacció es va dur a terme amb alquins similars al trimetilsililacetilè com ara trietil i trifenilsililacetilè. Es va fer la reacció sota les condicions estàndard (100°C, pressió atmosfèrica de CO, toluè, 24h), amb el catalitzador **41**, les quals van donar lloc a l'adducte **51** òpticament pur amb un 20% de rendiment (entrada 1, taula 3.5). Malauradament, la reacció entre NBD i trietil o trifenilsililacetilè va donar rendiments molt pobres, que no superaven el 2% (entrades 2 i 3, taula 3.5) i excessos enantiomèrics del 71% per al trietilsililacetilè (entrada 2, taula 3.5) i del 65% per al trifenilsililacetilè (entrada 3, taula 3.5).

Taula 3.5. Resultats de la reacció amb diferents alquins sil·lilats terminals



Entrada	R	Rendiment (%)	ee (%)	Producte
1	Me	20	> 99	(-)- 51
2	Et	traces	71	(-)- 52
3	Ph	2	65	(-)- 53

Degut a la manca de reactivitat d'aquests dos alquins, no es va dedicar més temps a l'optimització de la reacció de PK asimètrica i catalítica per a l'obtenció dels adductes **52** i **53**.

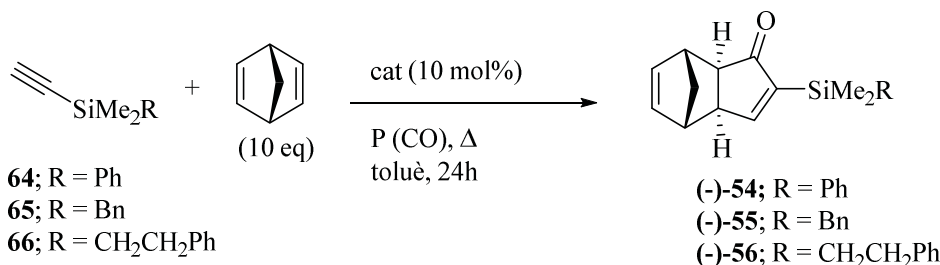
Altres acetilens amb grups silil; Adductes 54-56

Es va estudiar la reacció amb els dimetilsililacetilens **64-66**, els quals van donar lloc als adductes (-)-**54-56**. Es va fer la reacció en toluè durant 24h a diferents pressions de CO i temperatures, emprant els catalitzadors **41** i **42** (taula 3.6). En tots els casos, es van obtenir millors resultats amb el catalitzador **41**.

Mitjançant aquesta metodologia, es va obtenir l'adducte **54** amb un 32% de rendiment i 72% d'ee (entrada 1, taula 3.6). L'adducte **55** es va obtenir amb un elevat ee del 90% amb els dos catalitzadors, i un rendiment del 42% amb el catalitzador **41** (entrada

3, taula 3.6). Pel que fa a l'adducte **56**, l'*ee* no va variar molt en canviar de catalitzador, amb valors entre el 61 i 64%. El millor rendiment obtingut va ser del 50% emprant el catalitzador **41** (entrada 5, taula 3.6).

Taula 3.6. Resultats de la reacció catalítica de PK amb diferents alquins terminals, **64-66**



Entrada	Alquí, R	Cat. ^a	Condicions (T, P (CO))	Rend. (%)	<i>ee</i> (%)	Prod.
1	64 , Ph	41	120°C, 1 barg	32	72	(-)-54
2		42	120°C, 1 barg	40	48	(-)-54
3	65 , Bn	41	130°C, 1 barg	42	90	(-)-55
4		42	100°C, 0 barg	21	90	(-)-55
5	66 , CH ₂ CH ₂ Ph	41	130°C, 1 barg	50	64	(-)-56
6		42	120°C, 1 barg	25	61	(-)-56

[a] Catalitzador **41** (R = Ph), **42** (R = 4-CF₃-Ph)

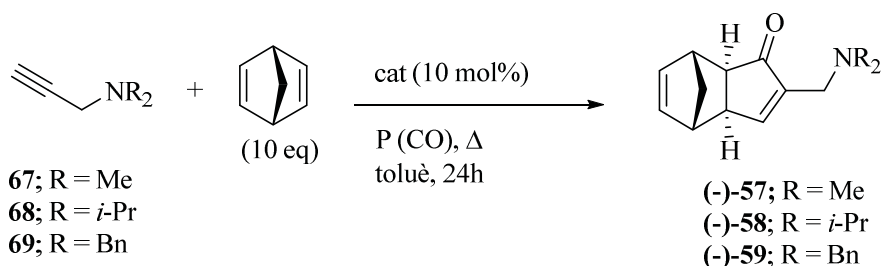
Acetilens amb grups amina; Adductes 57-59

Seguidament es va estudiar la reacció amb els alquins terminals **67-69** amb diferents amines terciàries. Es van emprar per a aquesta reacció els catalitzadors que havien donat millors resultats fins al moment (**41** i **42**) (taula 3.7).

Per a l'alquí **67**, que conté una dimetilamina, es va observar que a la temperatura de 100°C i pressió atmosfèrica de CO, s'obtenia l'adducte desitjat **57** amb molt bon rendiment, del 89%, però l'*ee* era pràcticament nul (entrada 1, taula 3.7). En canvi, en disminuir la temperatura fins a 85°C i treballant a pressions atmosfèriques de CO, es va augmentar l'*ee* fins al 12%, amb un rendiment del 26%, amb el catalitzador **42** (entrada 2, taula 3.7). En aquestes condicions (85°C, pressió atmosfèrica de CO), es va estudiar la reacció amb els alquins **68** i **69**. Es va obtenir l'adducte **58**, amb rendiments similars per als dos catalitzadors, al voltant del 20% (entrades 3 i 4, taula 3.7). El millor excés enantiomèric va arribar al 17% amb el catalitzador **41** (entrada 3, taula 3.7). Pel que fa a

l'adducte **59**, en canvi, es va obtenir un millor *ee*, del 32%, amb el catalitzador **42**, tot i que el rendiment era força baix, 13% (entrada 6, taula 3.7). Amb el catalitzador **41**, aquest rendiment va augmentar fins al 57% però amb un fort detriment de l'excés enantiomèric (entrada 5, taula 3.7).

Taula 3.7. Resultats de la reacció catalítica de PK amb diferents alquins terminals, **67-69**



Entrada	Alquí, R	Cat. ^a	Condicions (T, P (CO))	Rendiment (%)	<i>ee</i> (%)	Producte
1	67 , Me	41	100°C, 0 barg	89	5	(+)-57
2		42	85°C, 0 barg	26	12	(-)-57
3	68 , <i>i</i> -Pr	41	85°C, 0 barg	20	17	(-)-58
4		42	85°C, 0 barg	25	9	(-)-58
5	69 , Bn	41	85 ^a C, 0 barg	57	5	(-)-59
6		42	85°C, 0 barg	13	32	(-)-59

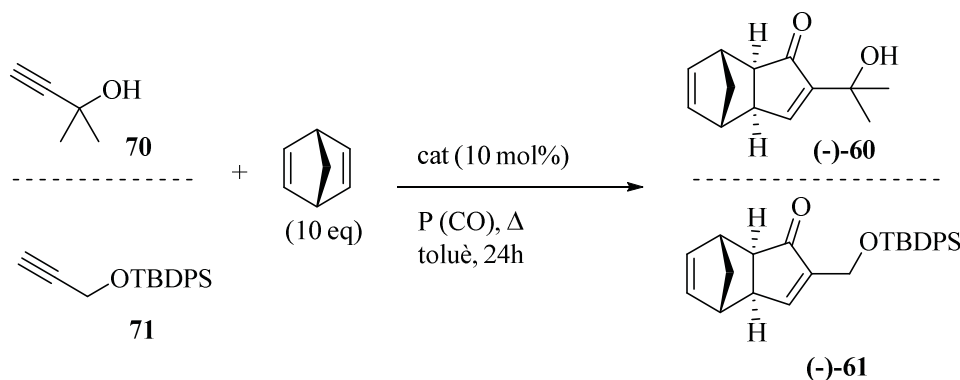
[a] Catalitzador **41** (R = Ph), **42** (R = 4-CF₃-Ph)

Acetilens amb grups alcohol o sililèter; Adductes 60-61

Finalment, es va estudiar la reacció catalítica de PK emprant els alquins **70** i **71**. L'alquí **70**, que conté un alcohol primari, va reaccionar amb norbornadiè, sota les condicions de reacció, per donar lloc a l'adducte **60**. El catalitzador **41**, va catalitzar la reacció per donar l'enantiòmer **(-)-60** amb un 28% d'*ee* i un 25% de rendiment (entrada 1, taula 3.8). Sorprenentment, en fer la mateixa reacció amb el catalitzador **42**, a 85°C, es va obtenir l'enantiòmer oposat **(+)-60**, també amb un 28% d'*ee*, amb un rendiment molt baix del 6% (entrada 2, taula 3.8). Aquest fet mostra que les propietats electròniques del catalitzador tenen un efecte important en la selectivitat de la reacció.

Per al sililèter aquí, **71**, els dos catalitzadors van donar rendiments moderats d'entre 46-57%; mentre que el catalitzador **41** va donar lloc al producte (-)-**61** amb un *ee* del 14%, el catalitzador **42** va donar el producte només amb un 6% d'*ee* (entrades 3 i 4, taula 3.8).

Taula 3.8. Resultats de la reacció catalítica de PK amb diferents alquins terminals, **70-71**



Entrada	Alquí	Cat ^a	Condicions (T, P (CO))	Rendiment (%)	<i>Ee</i> (%)	Producte
1	70	41	100°C, 0 barg	25	28	(+)- 60
2		42	85°C, 0 barg	6	28	(-)- 60
3	71	41	85°C, 0 barg	57	14	(-)- 61
4		42	85°C, 0 barg	46	6	(-)- 61

[a] Catalitzador **41** (R = Ph), **42** (R = 4-CF₃-Ph)

3.8.3. Estudi dels intermedis i cicle catalític

Per tal d'entendre l'origen de l'elevada selectivitat obtinguda en el cas del trimetilsililacetilè, es va estudiar el mecanisme del cicle catalític i les espècies involucrades.

Inicialment es va estudiar la reacció d'intercanvi d'alquí sobre el precatalitzador **41**, ja que es creu que aquest és un pas clau del cicle catalític. El precatalitzador **41** (R = Ph) es va tractar amb nornornadiè i trimetilsililacetilè sota pressió atmosfèrica de CO a una temperatura de 80°C. Després de 24h es va obtenir l'adducte de PK de l'acetilè **62**, i una mescla diastereomèrica de 12:1 dels complexos **33a/33b** (figura 3.37).

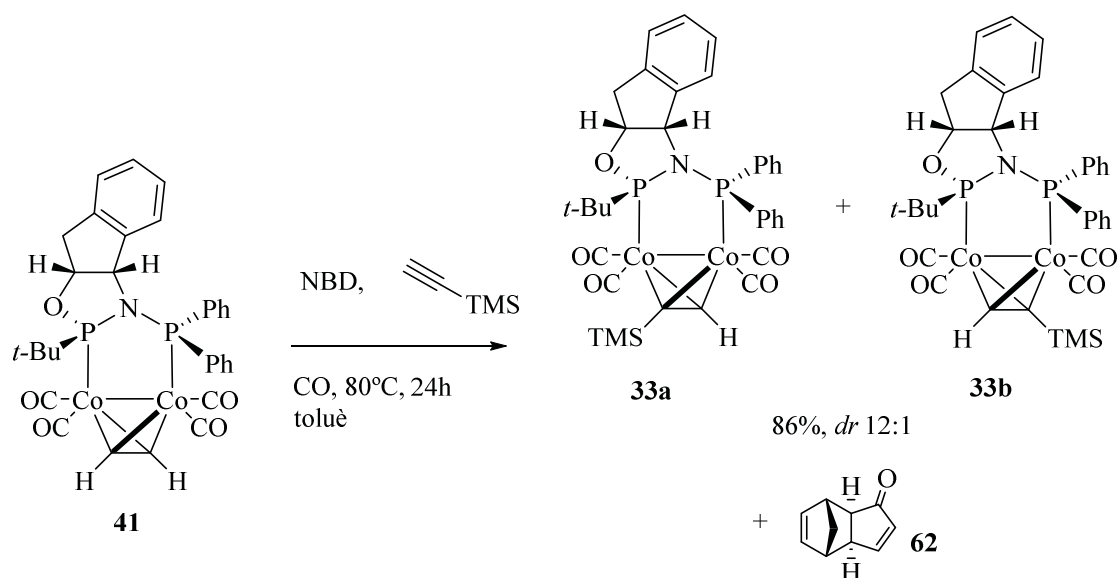


Figura 3.37. Reacció d'intercanvi de l'alquí sobre el precatalitzador **41**

L'elevada selectivitat a 80°C, fa pensar que en les condicions catalítiques de la reacció, 100°C, aquesta equilibració també té lloc, per tant, l'espècie **33a** és la majoritària durant el curs de la reacció.

Seguidament es va estudiar la reacció d'intercanvi entre CO i el lligand **28** (R = pirrolil) amb el complex trimetilsililacetilè- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$, **40**. Quan es va escalfar la mescla a 105°C durant 16h, es va observar, per RMN de ^1H , la formació d'un dels dos diastereoisòmers, **37a** (figura 3.38).

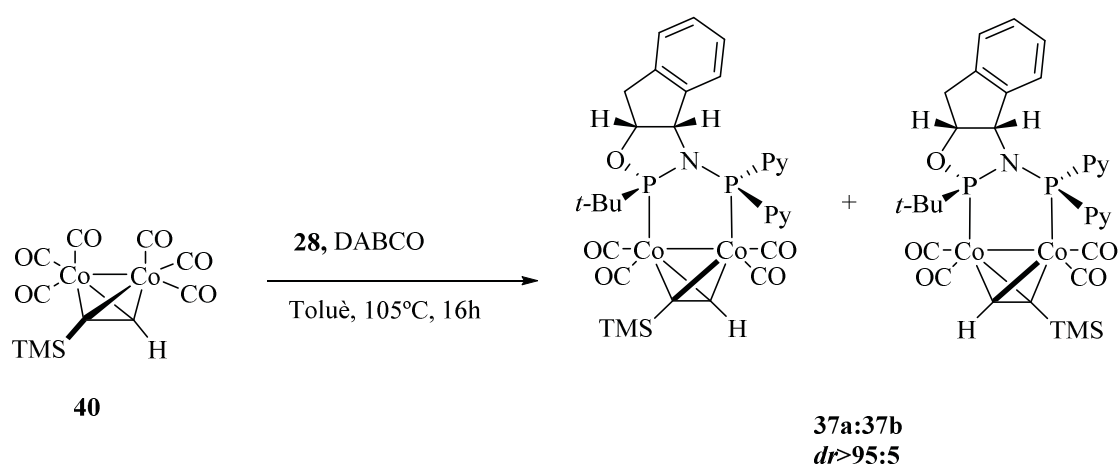


Figura 3.38. Reacció d'intercanvi de CO/ligand per al complex **40**

Per tal de confirmar l'estructura del complex majoritari, es va obtenir l'estructura de raig-X del complex **37a** on es pot veure clarament una disposició *anti* entre el grup voluminós TMS i el lligand difosfina, tal com s'ha descrit per a complexos similars en el nostre grup de recerca (figura 3.39).^{[21][25]}

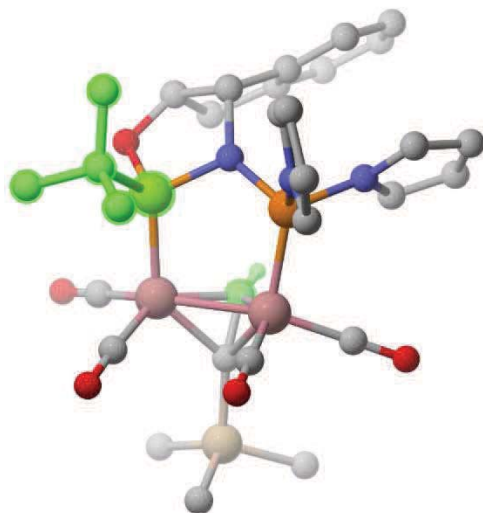


Figura 3.39. Estructura de Raig-X del complex **37a**

L'origen de la selectivitat en la reacció d'intercanvi entre CO i el lligand es troba dirigida per l'elevada congestió estèrica del grup *tert*-butil. En el diastereòmer majoritari, **37a**, el *tert*-butil es troba eclipsat a una de les molècules de monòxid de carboni, allunyant-se del grup metí de l'acetilè (marcats en verd a la figura 3.39).

Finalment, es va fer la reacció de PK estequiomètrica amb la mescla diastereomèrica 12:1 de **33a/b**. Aquesta reacció va donar lloc al producte esperat (-)-**51**, amb excessos enantiomèrics del 84 i 83% segons si es feia la reacció en atmosfera de CO o N₂ respectivament. Aquests resultats demostren que les espècies **33a/b** són intermedis plausibles del cicle catalític (figura 3.40).

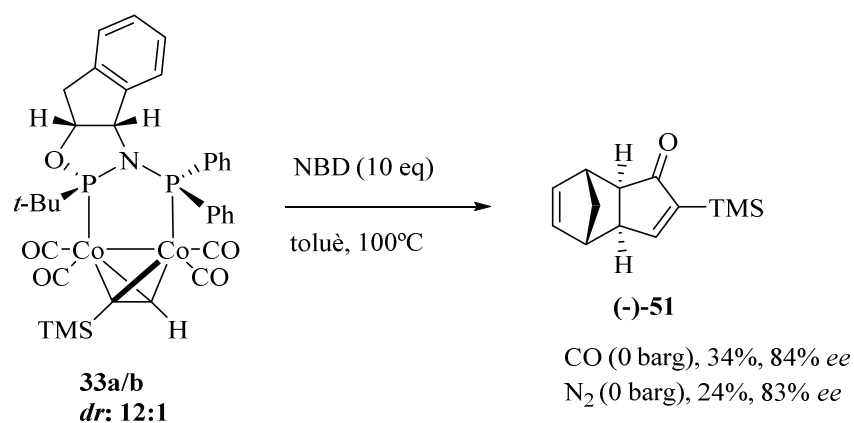


Figura 3.40. Reacció de PK estequiomètrica amb la mescla diastereomèrica **33a/b** (*dr* 12:1)

En funció d'aquestes observacions experimentals, s'ha proposat un cicle catalític per a la reacció de PK amb els complexos **ThaxPHOS-Co₂(CO)₆** el qual es mostra a la figura 3.41.

Inicialment, els precatalitzadors **41-46** reaccionaran amb un quantitat equimolar de norbornadiè per donar l'adducte de PK de l'acetilè **62** i generar l'espècie hexacarbonílica **I**. Aquesta espècie coordinarà l'alquí corresponent, tot perdent dues unitats de CO, per generar les espècies **IIa** i **IIb**, que es troben en equilibri termodinàmic, essent l'espècie **IIa** majoritària. Creiem que la formació estereoselectiva del complex **IIa** és essencial per a l'obtenció de productes enantiomèricament enriquits.

Seguidament es coordinarà l'olefina al complex **IIa**, per pèrdua d'una molècula de CO donant lloc al complex olefínic **III**. S'ha postulat que la complexació de l'olefina té lloc a través del complex majoritari **IIa**, el qual donarà lloc a l'espècie **III**. Aquest fet, però, no ha estat demostrat experimentalment i per tant, la coordinació de l'olefina també podria ocórrer a través del diastereòmer minoritari **IIb**. Això dependrà de l'energia de coordinació de l'olefina en un o l'altre diastereòmer.

La coordinació selectiva de l'olefina a un dels àtoms de Co de l'espècie **IIa** és una altra condició essencial per a obtenir un bon *ee* al producte de la reacció. Per analogia als lligands **PNSO**, s'ha assumit que la coordinació de norbornadiè a l'espècie **IIa** té lloc al Co *pro-R* el qual conté el lligand de CO menys impedit. Si analitzem detalladament el raig-X del complex majoritari **37a** (figura 3.39), el lligand CO menys impedit és el que es troba eclipsat amb l'oxigen de l'anell d'oxazafosfolidina, i és en aquesta posició on es

coordinarà el NBD més favorablement. Finalment, s'obindrà el producte de la reacció de PK per inserció de l'alquè i eliminació reductiva, pas en el que es regenerarà l'espècie activa **I**.

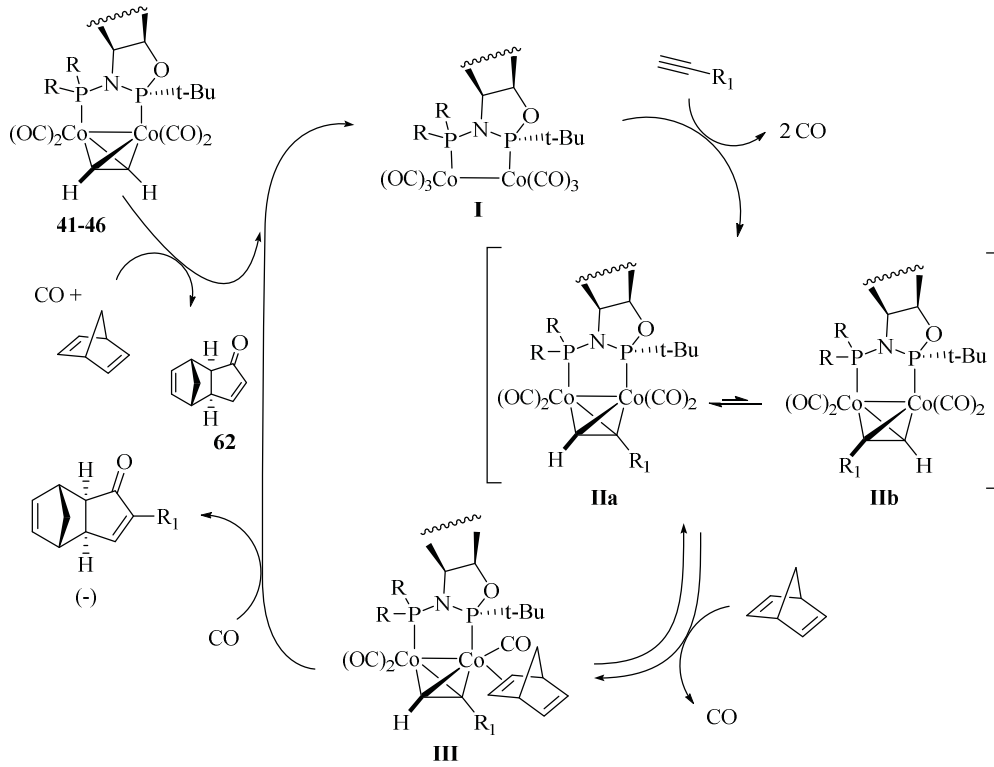


Figura 3.41. Cicle catalític proposat per a la reacció de PK catalítica entre norbornadiè i un alquí terminal

3.9. Conclusions

Mitjançant la metodologia desenvolupada durant la tesi de T. León, s'ha sintetitzat la família de lligands P-estereogènics **ThaxPHOS** els quals s'han coordinat al complex bimetal·lic de cobalt, per tal d'obtenir els precatalitzadors **Co₂(CO)₄-ThaxPHOS**.

A les nostres mans, alguns d'aquests lligands han presentat problemes d'oxidació en l'àtom de fòsfor lliure. Per aquest motiu s'ha desenvolupat estratègies per a l'obtenció dels catalitzadors desitjats, com la diboració del lligands **ThaxPHOS**, o la complexació *in situ* a cobalt. D'aquesta manera s'ha pogut obtenir els diferents precatalitzadors **Co₂(CO)₄-ThaxPHOS** amb rendiments globals d'entre el 21 i el 60%.

Els precatalitzadors obtinguts s'han emprat per a la reacció catalítica de Pauson-Khand entre norbornadiè i diferents alquins terminals. S'ha fet un estudi exhaustiu de la reacció amb hexí i trimetilsililacetilè, modificant la pressió de CO, la temperatura, dissolvent, temps de reacció i catalitzadors.

S'ha obtingut per primera vegada mitjançant una la reacció catalítica de Pauson-Khand, l'enona **51** amb un 75% de rendiment i 89% d'*ee*. També s'han obtingut resultats remarcables per a altres alquins contenint grups silil. Pel que fa a l'adducte **50**, s'ha obtingut un resultat sense precedents, del 40% d'*ee*. També s'ha estudiat la reacció amb altres tipus d'alquins terminals, contenint amines terciàries, alcohols o sililèters, on s'ha obtinguts selectivitats més baixes.

Finalment s'ha fet estudis mecanístics de la reacció i s'ha postulat un cicle catalític.

3.10. Bibliografia

- [1] R. Rios, *The Pauson-Khand Reaction: Scope, Variations and Applications*, Wiley, **2012**.
- [2] M. Rodríguez Rivero, J. C. De La Rosa, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992–14993.
- [3] A. Vázquez-Romero, X. Verdaguer, A. Riera, *European J. Org. Chem.* **2013**, 1716–1725.
- [4] N. Aiguabella, A. Pesquer, X. Verdaguer, A. Riera, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2696–2699.
- [5] A. Vázquez-Romero, J. Rodríguez, A. Lledó, X. Verdaguer, A. Riera, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4509–4512.
- [6] S. Su, R. A. Rodriguez, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13922–13925.
- [7] S. J. McKerrall, L. Jørgensen, C. a Kuttruff, F. Ungeheuer, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5799–5810.
- [8] J. Huang, L. Fang, R. Long, L. L. Shi, H. J. Shen, C. C. Li, Z. Yang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4018–4021.
- [9] M. Revés, A. Lledó, Y. Ji, E. Blasi, A. Riera, X. Verdaguer, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3534–3537.
- [10] E. Fager-Jokela, M. Muuronen, M. Patzschke, J. Helaja, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9134–9147.
- [11] E. Fager-Jokela, M. Muuronen, H. Khaizourane, A. Vázquez -Romero, X. Verdaguer, A. Riera, J. Helaja, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10999–11010.
- [12] M. E. Krafft, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 968–970.
- [13] I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 977–981.
- [14] V. Rautenstrauch, P. Megard, J. Conesa, W. Kuester, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1990**, *29*, 1413–1416.
- [15] R. Cabot, A. Lledó, M. Revés, A. Riera, X. Verdaguer, *Organometallics* **2007**, *26*, 1134–1142.
- [16] J. H. Park, K. M. Chang, Y. K. Chung, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 2461–2480.
- [17] P. Bladon, P. L. Pauson, H. Brunner, R. Eder, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *355*, 449–454.
- [18] Y. Gimbert, F. Robert, A. Durif, M. T. Averbuch, N. Kann, a. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3492–3497.
- [19] D. C. Billington, I. Malcolm Helps, P. L. Pauson, W. Thomson, D. Willison, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *354*, 233–242.

- [20] D. Konya, F. Robert, Y. Gimbert, A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6975–6978.
- [21] X. Verdaguer, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, M. A. Maestro, J. Mahia, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242–10243.
- [22] X. Verdaguer, A. Lledó, C. López-Mosquera, M. A. Maestro, M. a Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8053–8061.
- [23] X. Verdaguer, M. A. Pericàs, A. Riera, M. A. Maestro, J. Mahia, *Organometallics* **2003**, *22*, 1868–1877.
- [24] J. Solà, A. Riera, X. Verdaguer, M. A. Maestro, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13629–13633.
- [25] J. Solà, M. Revés, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 5020–5023.
- [26] K. Hiroi, T. Watanabe, R. Kawagishi, I. Abe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 797–808.
- [27] S. E. Gibson, S. E. Lewis, J. a Loch, J. W. Steed, M. J. Tozer, *Organometallics* **2003**, *22*, 5382.
- [28] S. J. Sturla, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3398–3403.
- [29] F. a Hicks, N. M. Kablaoui, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5881–5898.
- [30] F. a Hicks, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11688–11689.
- [31] N. Jeong, B. K. Sung, Y. K. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771–6772.
- [32] D. E. Kim, V. Ratovelomanana-Vidal, N. Jeong, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2032–2040.
- [33] T. Shibata, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852–9853.
- [34] A. Lledó, J. Solà, X. Verdaguer, A. Riera, M. A. Maestro, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2121–2128.
- [35] S. Orgué, T. León, A. Riera, X. Verdaguer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 250–253.
- [36] T. León, A. Riera, X. Verdaguer, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5740–5743.
- [37] S. Humbel, C. Bertrand, C. Darcel, C. Bauduin, S. Jugé, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 420–427.

Capítol 4

Síntesi de nous lligands

P-estereogènics

CAPÍTOL 4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

4.1. Introducció

Durant la tesi doctoral de M. Revés, en el nostre grup de recerca, es va començar a explorar la síntesi de compostos amb fòsfor estereogènic per a l'obtenció de lligands efectius per a la catàlisi asimètrica. Durant aquesta recerca, M. Revés va sintetitzar una família d'aminofosfines quirals, entre les quals es troben els compostos **74a** i **74b** mitjançant la reacció entre clorofosfines racèmiques i amines quirals, a través d'un procés de resolució cinètica dinàmica.^[1]

Posteriorment, durant la tesi de T. León, es va aconseguir dur a terme la síntesi estereoselectiva dels sintons quirals **74a/b** mitjançant l'ús de l'auxiliar quiral *cis*-1-amino-2-indanol, tal i com s'ha descrit detalladament a l'apartat d'antecedents.^[2] Aquest procés, permet la síntesi a gran escala de les aminofosfines **74a/b** òpticament pures (figura 4.1).

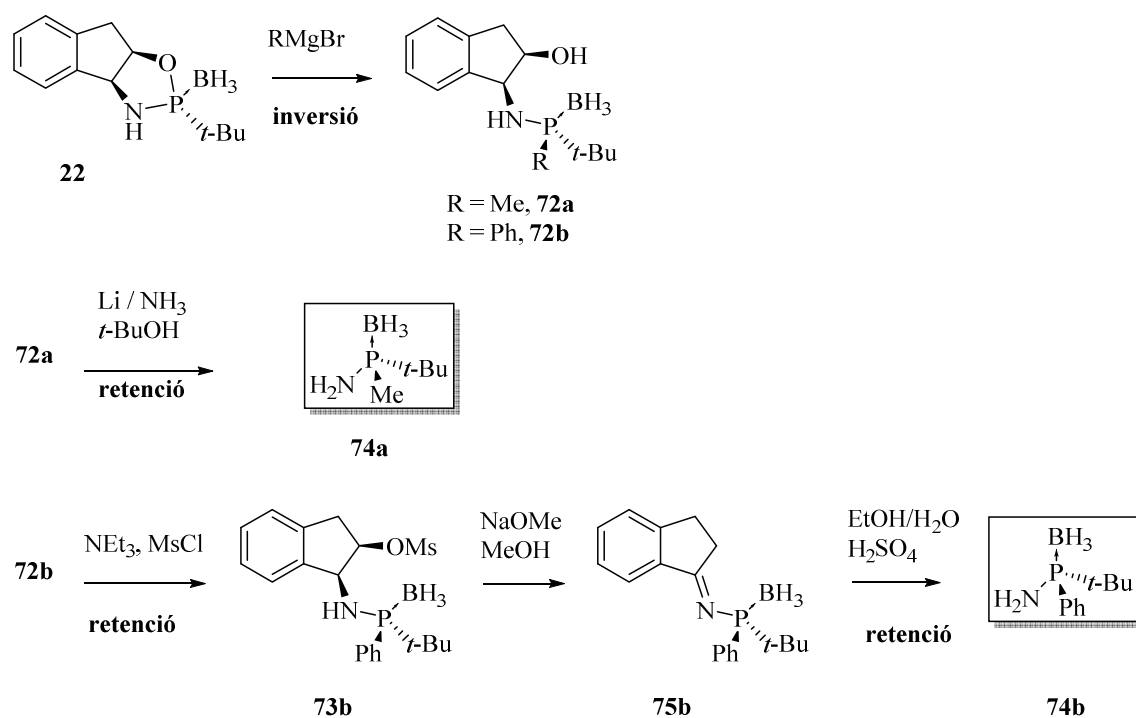


Figura 4.1. Síntesi estereoselectiva dels sintons quirals *tert*-butilamino fosfina, **74a/b**

Durant la present tesi doctoral s'ha plantejat els següents objectius:

- Estudi de la funcionalització de la posició NH del complex de borà de la *tert*-butil(metil)amino fosfina, **74a**, mitjançant processos d'alquilació al nitrogen.
- Estudi de les reaccions de substitució nucleòfila sobre l'àtom de fòsfor de les aminofosfines **74a** i **74b**.

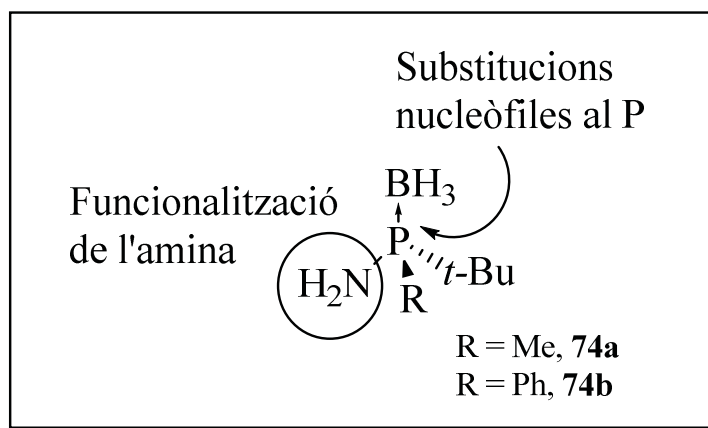


Figura 4.2. Estratègies per a l'obtenció de nous lligands P-estereogènics

4.2 Derivatització de la *tert*-butil(metil)aminofosfina **74a** en el nitrogen

4.2.1 Precedents de la derivatització de **74a**

L'aminofosfina **74a** ha mostrat ser un sintó quiral molt valuós per a la síntesi de compostos amb fòsfor estereogènic. La reactivitat de l'amina primària de **74a** ja va ser estudiada per M. Revés i T. León, els quals van observar un caràcter poc nucleòfil d'aquesta amina, fet que s'atribueix al grup P-BH₃ atractor d'electrons adjacent. Aquesta amina primària, doncs, té cert caràcter d'amida.

Durant la tesi de M. Revés es va estudiar la formació de difosfines **PNP***, com el lligand *C*₁ **MaxPHOS**.^[3] Aquesta transformació es du a terme per tractament de l'aminofosfina **74a** de partida amb hidrur de sodi i posterior tractament amb la clorofosfina corresponent (figura 4.3a). Cal escalfar la reacció a 60°C per aconseguir una bona conversió en emprar clorofosfines altament impedides estèricament, com la di-*tert*-butilclorofosfina. En canvi, per a clorofosfines menys impedides, com dicitclohexil o difenilclorofosfina, la reacció procedeix satisfactòriament a -78°C. La difosfina monoborada **BH₃-MaxPHOS** es va desprotegir en medi àcid, amb HBF₄, per donar lloc a la sal **HBF₄-MaxPHOS** (figura 4.3a).

Anàlogament, T. León, va sintetitzar una nova família de lligands, anomenats **SIP's** (*Secondary Imino Phosphoranes*) per reacció de l'aminofosfina **74a** amb hidrur de sodi i tractament amb clorurs de sulfonil.^[4] La desprotecció del grup borà es du a terme aquesta vegada en medi bàsic, emprant DABCO, donant lloc a les monofosfines **SIP's** (figura 4.3b).

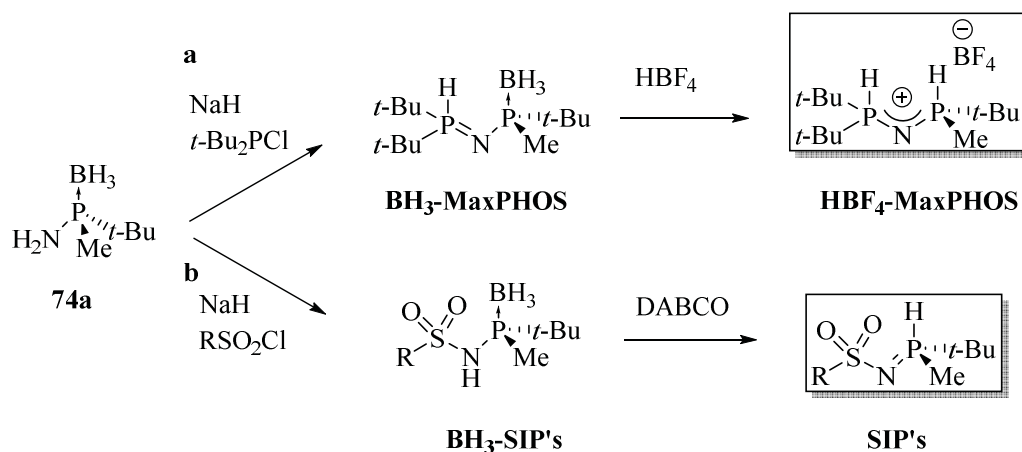


Figura 4.3. Precedents de la derivatització de **74a**

Aquests lligands, **MaxPHOS** i **SIP's**, són particularment estables a l'oxidació i per tant, es poden emmagatzemar a l'aire llargs períodes de temps. L'estabilitat del fòsfor d'aquests lligands respecte a l'oxidació es deu a la tautomeria NH/PH, la qual es troba desplaçada cap a la forma P-H, en la qual el fòsfor es troba pentacoordinat, protegint-se així de l'oxidació (figura 4.4).

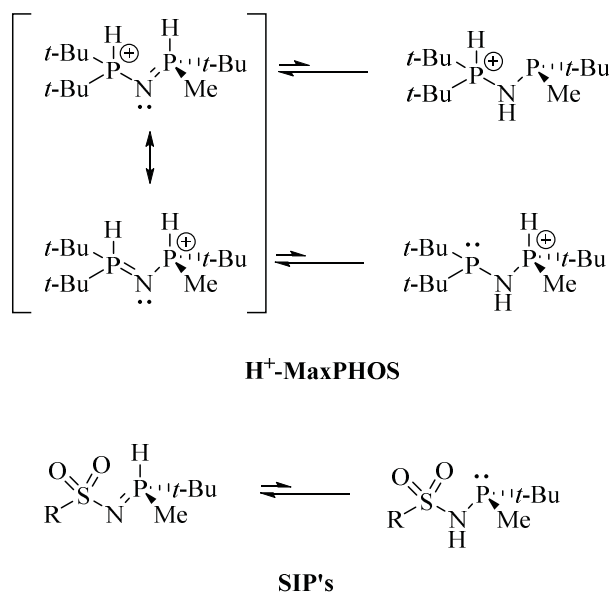


Figura 4.4. Tautomeria NH/PH dels lligands **MaxPHOS** i **SIP's**

En presència d'un metall, l'equilibri tautomèric es desplaçarà cap a la forma NH, permetent així la complexació del fòsfor al metall.

Posteriorment A. Flores, durant la seva estada postdoctoral, va estudiar la possibilitat de construir nous esquelets carbonats al voltant de l'aminofosfina **74a** mitjançant processos d'aminació reductiva.^[5] En aquesta direcció es va explorar la

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

formació de les *N*-fosfanilimines **76a-76d**. Els productes **76a-76c** es van obtenir amb rendiments moderats al voltant del 55%, en canvi, la reacció entre l'aminofosfina **74a** i l'aldehid picolínic va donar el producte **76d** amb un rendiment més baix, del 18%. La reducció d'aquestes imines amb NaBH₄ va donar lloc a les amines secundàries **77a** i **77b** amb rendiments entre el 56 i 59%, ara bé, la reducció de la imina que conté la piridina, **76d**, no va donar lloc al producte desitjat, **77c**. Per altra banda, A. Flores va estudiar l'addició d'organometàl·lics a les *N*-fosfanilimines per donar lloc a productes amb un nou carboni quiral **78/78'**. Durant aquest treball es va observar que l'addició d'organolítics procedeix de forma altament selectiva en emprar dissolvents no coordinants com diclorometà o toluè, en canvi, la mateixa reacció amb dissolvents coordinants com THF o Et₂O té lloc sense selectivitats remarcables. A mode d'exemple, l'addició de MeLi a la *N*-fosfanilimina **76a** va donar lloc a la mescla diastereomèrica **78/78'** amb relacions de 98:2 en CH₂Cl₂ i de 43:57 en Et₂O (figura 4.5).

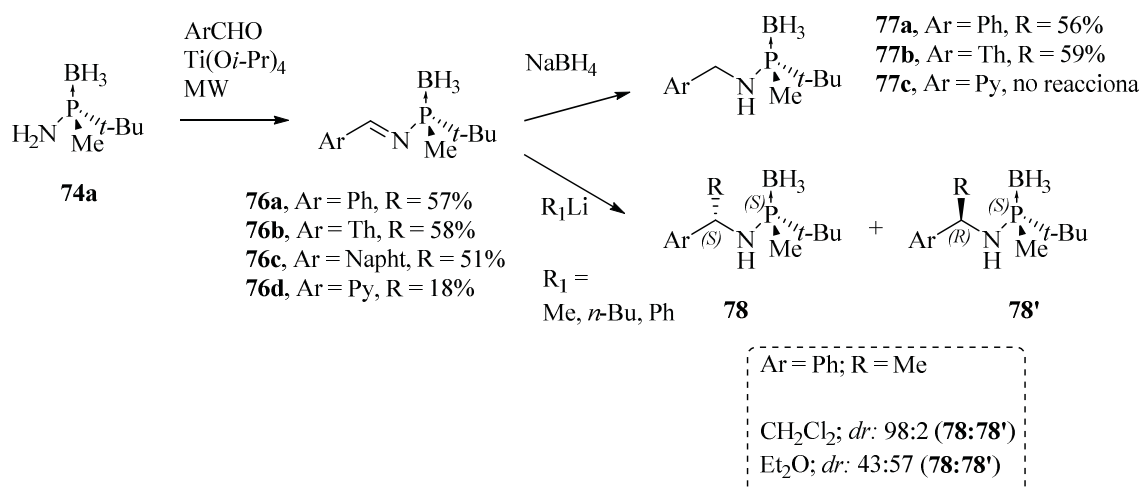


Figura 4.5. Formació de *N*-fosfanilimines i addició nucleòfila d'organolítics

L'elevada selectivitat observada en aquests processos en dissolvents no coordinants és compatible amb un estat de transició cíclic de tipus cadira en el qual el grup borà es trobarà unit a liti, actuant com a grup director (figura 4.6).

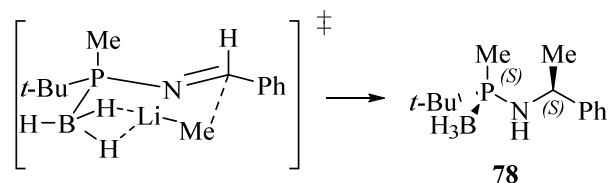


Figura 4.6. Estat de transició plausible per l'addició 1,2 d'organolítics en dissolvents no coordinants

Les transformacions de l'aminofosfina **74a** explicades en els apartats anteriors, es troben resumides a la figura 4.7. Durant la present tesi doctoral es va decidir estudiar l'alquilació del sintó quiral **74a** per tractament amb base i diferents halurs d'alquil aromàtics per a l'obtenció de productes mono o dialquilats **79**, **79'**, tal i com s'explicarà a continuació (figura 4.7).

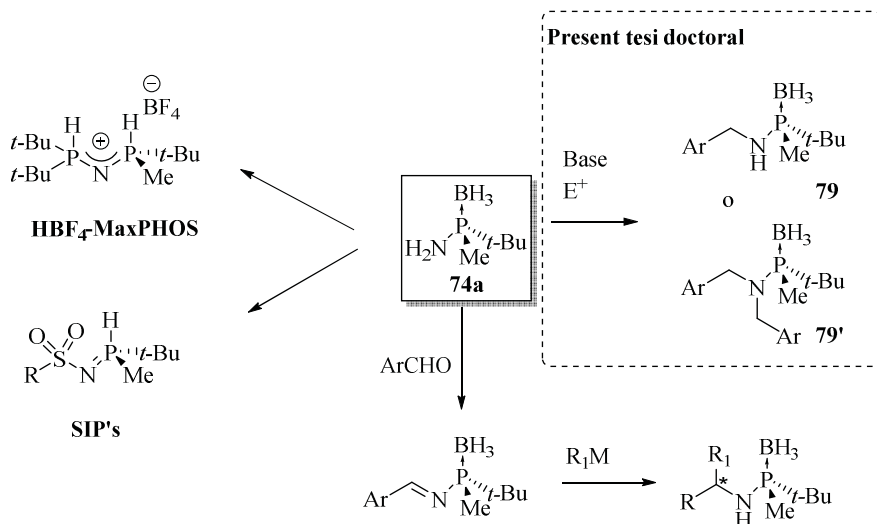


Figura 4.7. Transformacions del sintó quiral *tert*-butil(metil)amino fosfina, **74a**

4.2.2 Alquilació de la posició amino de la *tert*-butil(metil)aminofosfina **74a**

4.2.2.1 Obtenció d'espècies dialquilades en la posició amino de **74a**

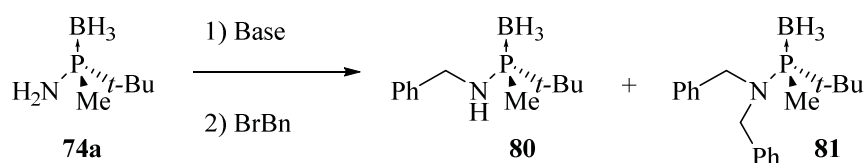
L'alquilació de la *tert*-butil(metil)aminofosfina **74a** es va estudiar inicialment emprant bromur de benzil com a electròfil. La reacció es va dur a terme emprant 5 equivalents d'hidrur de sodi en THF durant 1h a 60°C i seguidament es va tractar la reacció amb 2.5 equivalents de bromur de benzil a temperatura ambient. El seguiment de la reacció per TLC va mostrar la coexistència de producte de partida, producte monoalquilat **80**, i dialquilat **81**, al cap d'una hora a temperatura ambient. Escalfant la solució 3h a 60°C, es va dialquilar completament el producte de partida i es va obtenir el producte dialquilat **81** amb un 79% de rendiment (entrada 1, taula 4.1).

Seguidament, es va estudiar l'obtenció de l'espècie monoalquilada **80**. Es va pensar que l'ús d'una base impedida podria impedir l'entrada de la segona unitat d'electròfil, conduint així a la monoalquilació selectiva de l'amina de partida. Així doncs, es va tractar l'aminofosfina **74a** amb 2 equivalents de *t*-BuOK i seguidament es va afegir 2.5 equivalents de bromur de benzil. Després d'una hora a temperatura ambient es va

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

observar per TLC una mescla de productes, el mono i el dialquilat, **80** i **81**. La reacció es va deixar 3h a 60°C i es va poder aïllar els productes mono i dialquilat, amb un 35% de rendiment cada un, per cromatografia en columna (entrada 2, taula 4.1).

Taula 4.1. Estudis de la mono i dialquilació de l'aminofosfina **74a** amb bromur de benzil



Entrada	Base	Condicions ^a	Relació 80:81 ^b	Rend. (%)	Producte
1	NaH	1) B (5 eq), THF 1h, 60°C 2) BrBn (2.5 eq) 3h, 60°C	0:1	79	81
2	<i>t</i> -BuOK	1) B (2 eq), THF 1h, 60°C 2) BrBn (2.5 eq) 3h, 60°C	1:1	35 35	80 81

[a] **B**; base [b] determinada per RMN de ¹H del cru de reacció

Així doncs, el producte de la dialquilació **81** es va obtenir amb bons rendiments per tractament amb una base petita (NaH) i BnBr. El producte monoalquilat **80** es va poder aïllar emprant una base més voluminosa (*t*-BuOK), però la reacció va donar lloc a mesclades dels productes mono i dialquilats.

Emprant les condicions que es resumeixen a l'entrada 1 de la taula 4.1 es va sintetitzar una petita família de fosfines, posseint una amina terciària, **82-84**, emprant diferents electròfils (figura 4.8). La reacció amb 2-(clorometil)piridina va donar lloc al producte **82** amb 56% de rendiment. Electròfils més voluminosos com 2-(bromometil)-1,1'-bifenil o 1-(clorometil)naftalè també van donar lloc als productes dialquilats **83** i **84**, amb rendiments del 65 i 71% respectivament.

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

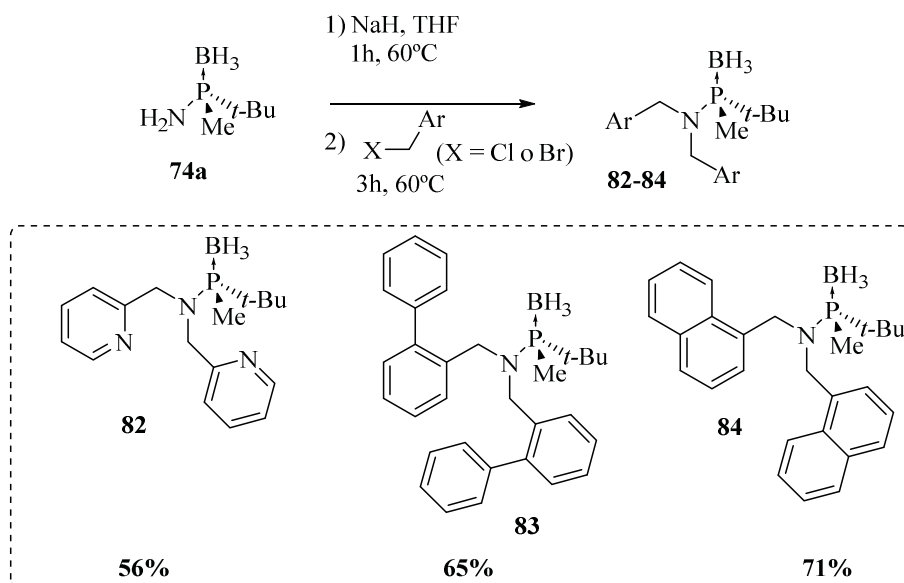


Figura 4.8. Obtenció dels productes **82-84** per dialquilació de l'amino de **74a**

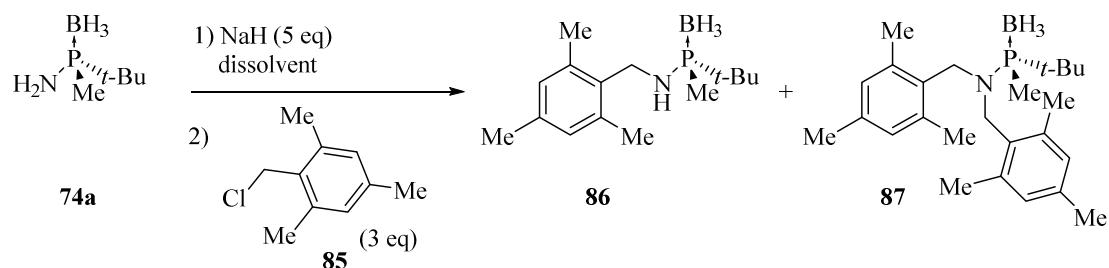
4.2.2.2 Obtenció d'espècies monoalquilades en la posició amino de **74a**

Seguidament es va estudiar la reacció amb electròfils més voluminosos com ara clorur de 2,4,6-trimetilbenzil, **85**. Es va dur a terme la reacció amb les condicions descrites a l'apartat anterior per a la dialquilació amb bromur de benzil. En aquest cas, la reacció amb NaH i el clorur **85**, va donar lloc a una mescla 1:1 dels productes mono i dialquilats **86** i **87** (entrada 1, taula 4.2). Aquesta reacció es va dur a terme amb dissolvents amb punts d'ebullició més elevats que THF, com DMF, dioxà o *N*-metil-pirrolidona. Tot i forçar les condicions de reacció escalfant a 100°C durant 16h, no es va poder dialquilar completament el substrat de partida emprant l'electròfil voluminos **85**, sinó que sempre es va observar mescles de productes mono i dialquilats (entrades 2-4, taula 4.2).

En aquest cas, però, quan s'emprava l'electròfil voluminos **85**, es va observar que l'ús d'una base voluminosa, com *t*-BuOK, donava lloc al producte monoalquilat **86** selectivament. Aquest producte es va aïllar amb un 60% de rendiment mitjançant una disgregació del cru en MeOH (entrada 5, taula 4.2).

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

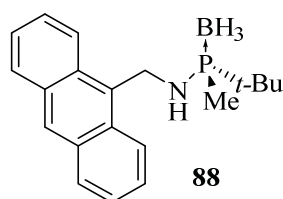
Taula 4.2. Alquilació de l'aminofosfina **74a** amb clorur de 2,4,6-trimetilbenzil, **85**



Entrada	Base	Condicions ^a	Relació 86:87	Rend. (%)	Producte
1	NaH	1) B (5 eq) THF; 1h, 60°C 2) 85 (2.5 eq), 2h, reflux	1:1 ^c	-	-
2	“	1) B (5 eq) DMF; 1h, 60°C 2) 85 (2.5 eq), 2h, 100°C	1:0.5 ^c	14	86
3	“	1) B (5 eq) dioxà; 1h, 60°C 2) 85 (2.5 eq), 16 h, 100°C	Nd ^d	-	-
4	“	1) B (5 eq) NMP ^b ; 1h, 60°C 2) 85 (2.5 eq), 16 h, 100°C	Nd ^d	-	-
5	<i>t</i> -BuOK	1) B (2 eq) THF; 1h, 60°C 2) 85 (2.5 eq), 2h, t. a.	1:0 ^c	60	86

[a] B; base [b] *N*-metil-2-pirrolidona [c] determinat per RMN de ¹H del cru de reacció [d] Relació no determinada. Mescla de productes mono i dialquilats detectada per TLC

Seguint les condicions descrites a l'entrada 5 de la taula 4.2, emprant clorometilantracè com a electròfil, es va sintetitzar amb un 75% de rendiment la monofosfina voluminosa **88** (figura 4.9).



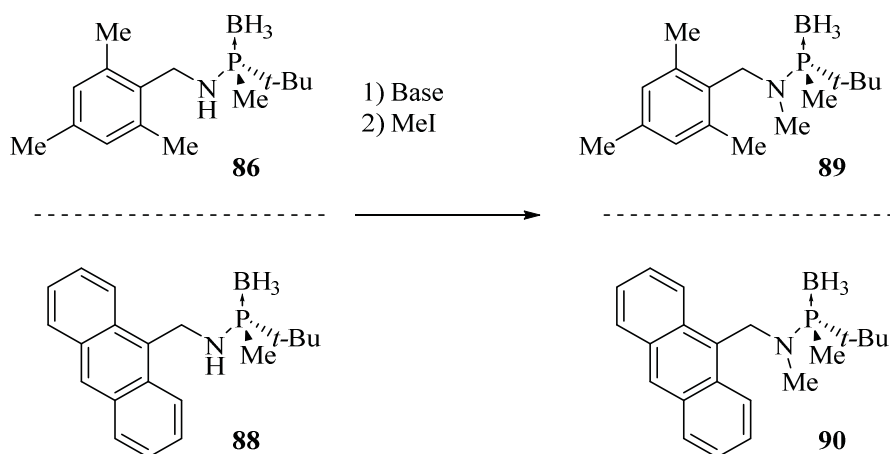
75%

Figura 4.9. Aminofosfina **88**

4.2.2.2.1 Metilació de les espècies monoalquilades **86** i **88**

Una vegada s'havien obtingut els productes **86** i **88**, es va estudiar la metilació de l'amina secundària. La posició NH d'aquests substrats es troba en un entorn fortament impedit estèricament. Per un costat hi ha el fòsfor unit al grup *tert*-butil i per l'altre costat es troba un grup mesitil o antracè, molt voluminosos. Per tant la metilació en aquesta posició ja es preveia difícil. La reacció es va optimitzar per al substrat **86** i les condicions optimitzades es van reproduir per a metilar el substrat **88**.

La reacció es va dur a terme en THF, emprant excés de base i MeI. La reacció amb NaH no va donar lloc al producte metilat **89**. En aquestes condicions es va poder recuperar el producte de partida (entrada 1, taula 4.3). La reacció amb una base més forta com *n*-BuLi va donar lloc al producte metilat **89** amb un rendiment baix del 37% (entrada 2, taula 4.3). En emprar MeLi, una base menys voluminosa que *n*-BuLi, es va obtenir el producte desitjat **89** amb un rendiment satisfactori del 85%, deixant la reacció durant la nit a temperatura ambient (entrada 3, taula 4.3). En aquestes mateixes condicions es va metilar el producte **88** per a obtenir-se el producte **90** amb un bon rendiment del 73%, deixant la reacció 3h a temperatura ambient (entrada 4, taula 4.3).

Taula 4.3. Metilació dels substrats **86** i **88**

Entrada	PP ^a	Condicions	Conv. (%)	Rend. (%)	Producte
1	86	1) NaH (3 eq), 1h, 60°C 2) MeI (5 eq), 2h, 60°C	0	-	89
2	“	1) <i>n</i> -BuLi (3.5 eq), 1h, 60°C 2) MeI (5 eq), 2h, 60°C	100	37	“
3	“	1) MeLi (4.5 eq), 1h, t.a. 2) MeI (5 eq), 16h, t.a.	100	85	“
4	88	1) MeLi (4.5 eq), 1h, t.a. 2) MeI (5 eq), 3h, t.a.	100	72%	90

[a] Producte de partida

4.2.3 Aplicacions dels lligands obtinguts en cicloaddicions catalitzades per Au

El grup de J. L. Mascareñas i F. López de la Universitat de Santiago de Compostela ha estudiat durant els últims anys les cicloaddicions catalitzades per metalls com Pd, Pt, Ru, Rh i Au. Entre les reaccions estudiades es troba la cicloaddició [4+2] entre un al·lè i un diè. Els autors mencionats van descriure l'any 2012, la primera cicloaddició [4+2] estereoselectiva entre un al·lè i un diè promoguda per un complex d'or quirals.^[6] En relació a aquest treball, Mascareñas i col·laboradors van estudiar l'ús de les monofosfines quirals **81-84** i **89**, sintetitzades al nostre grup de recerca, per a dur a terme aquesta transformació.

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

En el grup de J. L. Mascareñas es va obtenir la família de catalitzadors **Au1-Au4**. La desprotecció de la fosfina es va dur a terme amb DABCO, escalfant la solució a reflux de toluè durant 1h. Seguidament es va afegir AuCl(SMe)₂ i després de 30 min a temperatura ambient es va parar la reacció. D'aquesta manera es va obtenir els catalitzadors **Au1-Au4** amb rendiments al voltant del 65%, excepte per al complex **Au3** que el rendiment va ser del 26% (figura 4.10).

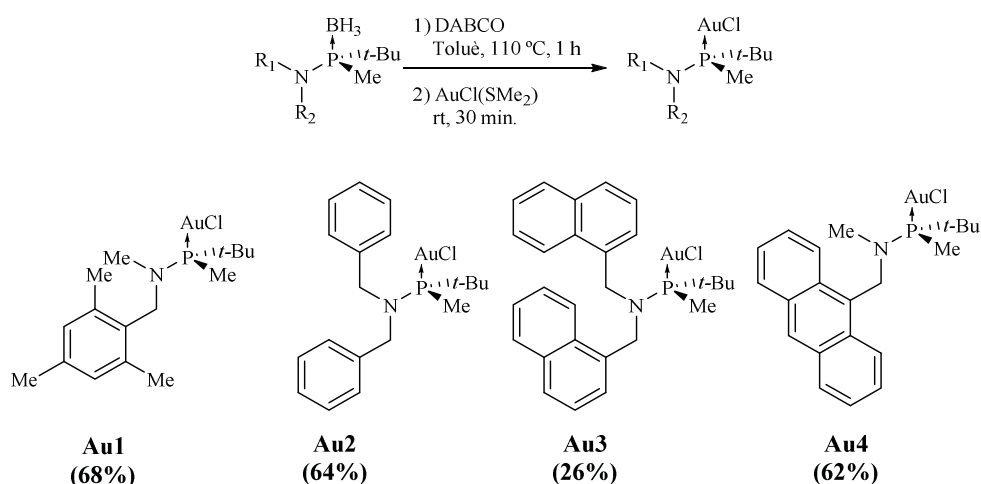


Figura 4.10. Catalitzadors **Au1-Au4** obtinguts al grup de J. L. Mascareñas

Seguidament, J. L. Mascareñas i col·laboradors van estudiar la ciclació [4+2] al·lè·diè amb els catalitzadors **Au1-Au4** (taula 4.4). Els catalitzadors **Au1-Au4** van donar rendiments excel·lents en la cicloaddició estudiada, però els excessos enantiomèrics no van excedir el 16%.

Taula 4.4. Resultats de la cicloaddició [4+2] catalitzada per **Au1-Au4** obtinguts en el grup de J. L. Mascareñas

Catalitzador	T (°C)	t (h)	Rend. (%)	Ee (%)
Au1	-50	1	98	0
Au1	-78	1	85	0
Au2	-78	1	62	4 (-)
Au3	-78	1.5	91	4 (+)
Au4	-78	1	98	16 (+)

Degut als baixos excessos enantiomèrics obtinguts, es va creure convenient no estudiar amb més deteniment aquest tipus de lligands per a aquesta cicloadició. S'ha postulat que el grau de llibertat existent en aquest tipus de lligands, degut al CH₂ entre l'àtom de N i l'aromàtic pot ser un dels responsables del baix excés enantiomèric obtingut.

4.2.4 Reaccions de desprotecció de les aminofosfines **81** i **82**

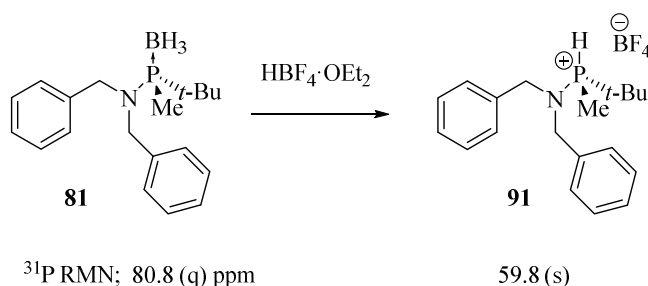
L'eliminació del grup borà és un pas previ necessari per a la coordinar els lligands a metalls de transició. Sovint aquest és un pas clau, ja que les fosfines terciàries desprotegides són sensibles a l'oxidació, i per tant, la seva manipulació és difícil. En alguns casos, la desprotecció i complexació al metall es pot fer *in situ* en una reacció *one pot*, però a vegades aquesta metodologia no és útil.

Es va estudiar la desprotecció dels lligands **81** i **82** en medi àcid i medi bàsic. Inicialment es va fer un *screening* de condicions, fent les reaccions en un tub de RMN, cosa que permet fer un seguiment de les reaccions per RMN de ³¹P. Aquesta metodologia resulta molt eficaç i útil per a trobar les condicions idònies per a la desprotecció dels lligands.

El lligand **81** es va tractar inicialment amb 1.5 equivalents de DABCO en CDCl₃ i es va escalfar la solució a 60°C. Al cap de 3h a aquesta temperatura, no es va observar el producte desprotegit. Seguidament es va tractar el mateix compost **81** amb HBF₄ i es va seguir la desprotecció per RMN de ³¹P. Emprant 2 equivalents de l'àcid en CDCl₃, es va observar la desprotecció del producte de partida, tot i això, quedava un 10% de material de partida protegit (entrada 1, taula 4.5). Augmentant els equivalents d'àcid fins a 3, es va observar, en les mateixes condicions, 3h a 60°C, la desprotecció completa del lligand de partida **81** (entrada 2, taula 4.5). La mateixa reacció en MeOD no va donar lloc al producte desprotegit (entrada 3, taula 4.5). Així doncs, emprant les condicions que es mostren a l'entrada 2 de la taula 4.5 HBF₄ (3 eq), CHCl₃, 2h, 60°C), es va aïllar la sal tetrafluorobòrica **91** amb un 76% de rendiment.

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

Taula 4.5. Desprotecció del lligand **81** en medi àcid

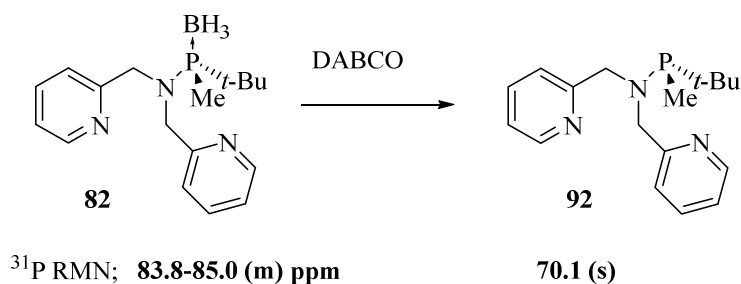


Entrada	HBF ₄ eq.	Dissolvent	Condicions	Relació 81:91 ^b	Rend. (%)
1 ^a	2	CDCl ₃	2h, 60°C	0.1:1	- ^c
2 ^a	3	CDCl ₃	2h, 60°C	0:1	- ^c
3 ^a	3	MeOD	2h, 60°C	1:0	- ^c
4	3	CHCl ₃	2h, 60°C	-	76 ^d

[a] reacció al tub de RMN. [b] determinada per RMN de ³¹P [c] producte no aïllat. [d] producte aïllat per cristal·lització en Et₂O

De forma anàloga, es va estudiar la desprotecció del lligand **82** (taula 4.6). En aquest cas, la desprotecció en medi àcid, emprant HBF₄, no va donar resultats conclouents, ja que s'observava la formació de diverses senyals per RMN de ³¹P. Probablement els anells de piridina del lligand **82** es protonen en medi àcid, donant lloc a diverses espècies en el si de reacció. La desprotecció d'aquest lligand amb DABCO es va dur a terme de forma satisfactòria. Inicialment es va provar la reacció en CDCl₃, a 60°C, però només es van detectar petites quantitats del producte desprotegit (entrada 1 i 2, taula 4.6). La desprotecció va ser completa en emprar C₆D₆ i escalfar la solució a 100°C durant 2h (entrada 3, taula 4.6).

Un cop s'havia trobat condicions idònies per a la desprotecció del lligand **82**, es va escalar la reacció, emprant toluè com a dissolvent. Després de dur a terme la desprotecció es va oxidar la fosfina **92**, deixant-la en agitació en diclorometà a l'aire durant una nit i es va aïllar el producte oxidat amb un 50% de rendiment (entrada 4, taula 4.6).

Taula 4.6. Desprotecció del lligand **82** en medi bàsic

Entrada	DABCO (eq)	Dissolvent	Condicions	Relació 82:92^b	Rend. (%)
1 ^a	3	CDCl ₃	3h, 60°C	1:0.02	- ^c
2 ^a	3	CDCl ₃	24h, 60°C	1:0.2	- ^c
3 ^a	1.5	C ₆ D ₆	2h, 100°C	0:1	- ^c
4	1.5	toluè	2h, 100°C	-	50 ^d

[a] reacció al tub de RMN. [b] Determinada per RMN de ^{31}P [c] producte no aïllat. [d] es va aïllar el producte oxidat

4.3 Substitucions nucleòfiles sobre l'àtom de fòsfor

Els mètodes fins ara descrits han permès obtenir una gran varietat de compostos P-estereogènics amb diferents característiques electròniques i estructurals. Ara bé, la derivatització de la posició amino de **74a** té les seves limitacions:

- Permet l'obtenció exclusivament d'aminofosfines
- La mono o dialquilació de l'amino només es pot controlar en alguns casos

La necessitat d'un mètode més versàtil per a l'obtenció de diferents tipus de lligands P-estereogènics ens va dur a explorar les substitucions nucleòfiles sobre l'àtom de fòsfor.

En la present tesi doctoral, es va decidir estudiar l'acidòlisi i la hidròlisi àcida de les aminofosfines **74a** i **74b**. Mitjançant aquestes transformacions, s'ha obtingut les fosfines halogenades **93a** i **94a**, i els àcids fosfínics **95a** i **95b**. Seguidament, s'ha estudiat les reaccions de substitució nucleòfila sobre aquests substrats per tal d'obtenir nous compostos P estereogènics (figura 4.11).

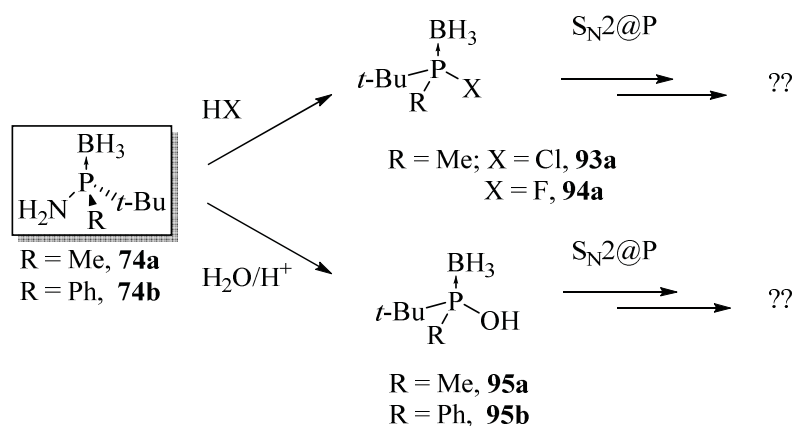


Figura 4.11. Estratègia sintètica per a l'obtenció de nous compostos P-estereogènics

4.3.1 Acidòlisi de la *tert*-butil(metil)amino fosfina, 74a

Jugé i col·laboradors, van dur a terme l'acidòlisi d'aminofosfines amb HCl i van obtenir una família de clorofosfines protegides amb borà. Aquests compostos van ser emprats com a electròfils per a la síntesi de compostos P-estereogènics, donant una bona reactivitat enfront diversos tipus de nucleòfils.^[7] A partir d'aquest mètode, Jugé i col·laboradors van sintetitzar compostos P-estereogènics amb puresa òptica superior al 80% en alguns casos. Ara bé, val la pena comentar que la puresa òptica dels productes depèn de varis factors, com ara els substituents en el fòsfor, l'excés d'HCl emprat i el temps de reacció. A més, durant la purificació de les clorofosfines, aquestes tendeixen a racemitzar, i la seva reacció amb nucleòfils dóna lloc a productes amb un menor excés enantiomèric.

Les fluorofosfines tipus R_2PF ($\text{R} = \text{alquil}$) són conegudes des de fa 50 anys, aproximadament, però la seva aplicabilitat en catalisi no ha estat estudiada de forma extensa, probablement degut a la falta d'estabilitat d'aquest tipus de compostos. Tot i això, Pringle i col·laboradors, van descriure per primera vegada l'ús de fluorofosfines altament impedides a la hidroformilació d'alquens, mostrant una activitat prometedora d'aquests tipus de fluorofosfines.^[8] Pel que fa a fluorofosfines P-estereogèniques, es troben molt pocs exemples a la literatura. L'any 1996, Wild i col·laboradors, van descriure l'obtenció de la fluorofenil(*i*-propil)fosfina òpticament pura, per resolució de complexos de pal·ladi diastereomèrics i posterior descomplexació de la fosfina.^[9] Els autors d'aquest treball descriuen la racemització completa de la fluorofenil(*i*-

propil)fosfina al cap de 6h en solució. Pel que fa a fluorofosfines protegides amb borà òpticament pures, no hem trobat cap exemple a la literatura.

Inicialment ens vam plantejar l'acidòlisi de l'aminofosfina quiral **74a**, amb àcid clorhídric per a l'obtenció de la clorofosfina **93a** i seguidament vam estudiar l'acidòlisi amb HF per a obtenir la fluorofosfina **94a**. Les cloro o fluoro fosfines són compostos molt atractius ja que contenen un halògen que pot actuar com a bon grup sortint, cosa que les fa molt reactives enfront nucleòfils, en reaccions de substitució nucleòfila (figura 4.12).

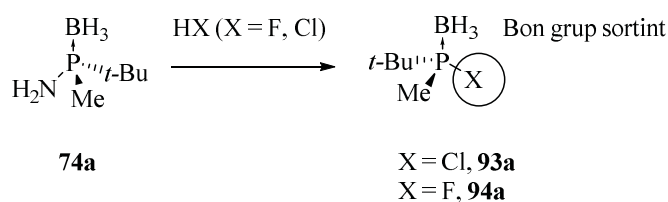


Figura 4.12. Estratègia sintètica per a la formació de cloro i fluorofosfines **93a** i **94a**

4.3.1.1 Formació del complex de borà de la (*tert*-butil)clorometil fosfina **93a** i (*tert*-butil)fluorometil fosfina **94a**

La clorofosfina **93a** es va sintetitzar satisfactòriament per tractament de l'aminofosfina **74a** amb 4 equivalents d'HCl (aq) (37 wt%) en THF amb un 50% de rendiment (entrada 1, taula 4.7). La rotació òptica de la clorofosfina protegida amb borà **93a** va donar un valor nul. Tot i això, per a determinar la puresa òptica de forma inequívoca, es va convertir la clorofosfina **93a** en el compost conegut *tert*-butil(fenil)metil fosfina borà **96**^[10] per tractament amb PhLi en THF. És conegut que la reacció de substitució nucleòfila de les clorofosfines de Jugé, procedeix estereoselectivament amb inversió de la configuració a l'àtom de fòsfor. La puresa òptica del compost **96** es va analitzar per HPLC quiral, mostrant l'obtenció del producte racèmic.

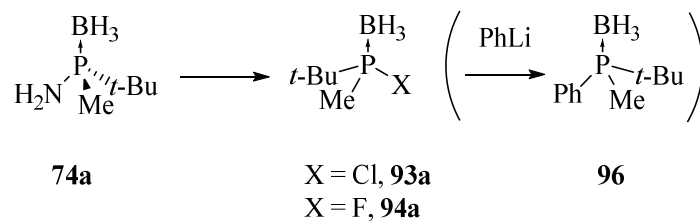
Seguidament, es va estudiar la formació de la clorofosfina **93a** en condicions anhidres, per tal de determinar si l'absència d'aigua podia prevenir la racemització del producte. La reacció es va dur a terme amb NaCl i H₂SO₄ en metanol anhidre i va donar lloc al producte desitjat amb un 44% de rendiment (entrada 2, taula 4.7). Aquesta vegada, la clorofosfina **93a** tampoc mostrava rotació òptica. Es va dur a terme la substitució amb

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

PhLi per tal d'analitzar la puresa òptica del compost **96**, però també en aquest cas es va obtenir el producte racèmic.

La formació de la fluorofosfina **94a**, es va estudiar a continuació. L'aminofosfina **74a** es va tractar amb 8 equivalents d'àcid fluorhídric aquós (47% wt) en metanol. La reacció va finalitzar en 2h a temperatura ambient i el producte **94a** es va aïllar amb un 82% de rendiment, com a sòlid cristal·lí. L'estabilitat d'aquest producte és remarcable. No s'ha observat descomposició del producte, emmagatzemat durant mesos a l'aire. Seguidament es va analitzar la puresa òptica de la fluorofosfina **94a**. La rotació òptica del producte va mostrar, malauradament, un valor nul. La conversió de la fluorofosfina **94a** al compost **96** es va dur a terme de forma anàloga a la clorofosfina **93a**. Malauradament, també en aquest cas, el compost **96** va resultar ser racèmic (entrada 3, taula 4.7). Seguidament es va sintetitzar la fluorofosfina **94a** en condicions anhidres, emprant CsF i àcid sulfúric en metanol anhidre. La reacció va donar lloc al producte **94a** amb 86% de rendiment després de 6h a temperatura ambient. Aquest producte, però, també era racèmic (entrada 4, taula 4.7).

Taula 4.7. Formació de les fosfines halogenades **93a** i **94a**



Entrada	X	Reactius	Dissolvent/ Condicions	Rend. (%)	Producte	ee ^a (%)
1	Cl	HCl _{aq} (4 eq)	MeOH, 1h, 50°C	50	93a	0
2	Cl	NaCl (2eq) H ₂ SO ₄ (6eq)	THF 2h, t.a.	44	93a	0
3	F	HF _{aq} (8eq)	MeOH 2h, t.a.	82	94a	0
4	F	CsF (1.5 eq) H ₂ SO ₄ (3 eq)	MeOH _{anh} 6h, t.a.	86	94a	0

[a] ee determinat per HPLC de la *tert*-butil(fenil)metil fosfina borà **96**

L'obtenció de les cloro i fluorofosfines **93a** i **94a**, va procedir de forma ràpida per donar lloc als productes amb rendiments al voltant del 45% per **93a** i rendiments elevats

entre el 82 i el 86% per a la fluorofosfina **94a**. Malauradament, no ha estat possible la síntesi d'aquests compostos enantiomèricament enriquits, ara bé, la fluorofosfina protegida amb borà **94a**, és un compost nou, cristal·lí i estable. Per aquest motiu es va decidir estudiar la reactivitat d'aquest compost com a electròfil.

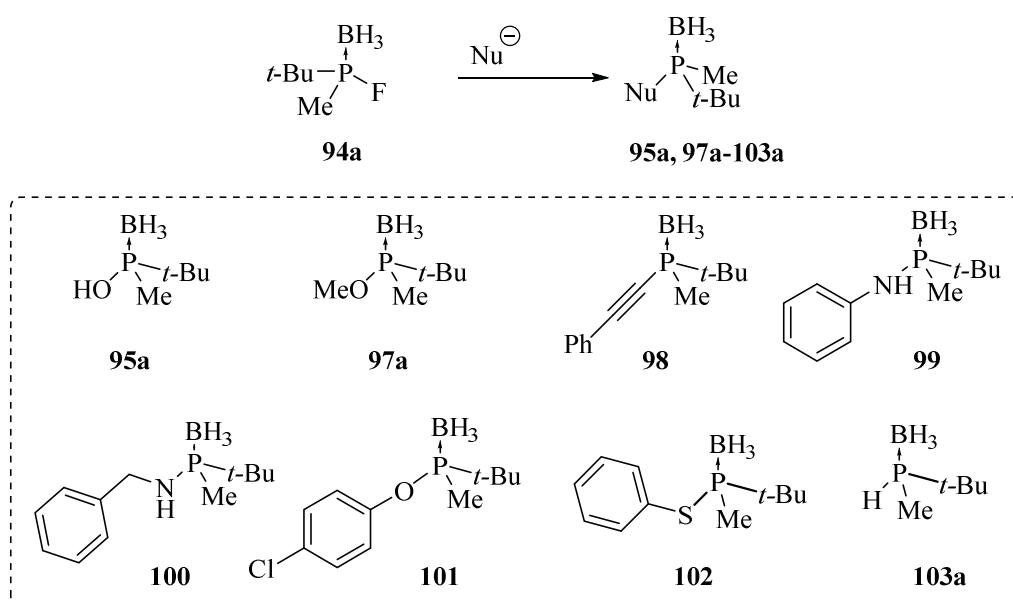
4.3.1.2 Substitucions nucleòfiles sobre la (*tert*-butil)fluorometil fosfina **94a**

La fluorofosfina **94a**, ha mostrat actuar com a electròfil excel·lent enfront una gran varietat de nucleòfils (taula 4.8).

La substitució amb NaOH aquós va donar lloc a l'àcid fosfinós **95a** amb un rendiment elevat del 74% (entrada 1, taula 4.8). També es va obtenir el metilfosfinit **97a** satisfactòriament per tractament amb NaOMe en MeOH (entrada 2, taula 4.8).

La reacció amb fenilacetilur de liti va donar lloc al producte **98** amb un 80% de rendiment (entrada 3, taula 4.8). Fenil i benzil amidur de liti també van reaccionar satisfactòriament per donar lloc als productes de reacció **99** i **100** (entrades 4 i 5, taula 4.8) com també ho van fer el clorofenolat i tiofenolat de sodi per donar lloc als productes **101** i **102**, respectivament (entrades 6 i 7, taula 4.8) amb rendiments generalment superiors al 70%. Finalment, la reacció amb LiAlH_4 , va donar lloc a la fosfina secundària **103a** amb un rendiment elevat del 93% (entrada 8, taula 4.8).

Taula 4.8. Reacció de substitució nucleòfila sobre la fluorofosfina **94a**



4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

Entrada	Reactius	Dissolvent/ Condicions	Rend. (%)	Producte
1	NaOH, H ₂ O	THF, 5h, t.a.	74	95a
2	NaOMe	MeOH, 2h, t.a.	69	97a
3	Fenilacetilè <i>n</i> -BuLi	Toluè, 2h, t.a.	80	98
4	PhNHLi	THF, 1h, t.a.	quant	99
5	BnNHLi	THF, 1h, t.a.	33	100
6	4-clorofenol NaH	THF, 2h, t.a.	73	101
7	Tiofenol NaH	THF, 2h, t.a.	72	102
8	LiAlH ₄	THF, 2h, t.a.	93	103a

Així doncs, mitjançant la reacció de substitució nucleòfila sobre la fluorofosfina **94a**, s'ha sintetitzat una varietat de fosfines racèmiques amb rendiments generalment superiors al 70%.

Tal i com ja s'ha descrit a l'apartat d'antecedents, la racemització dels complexos de borà de les clorofosfines terciàries és ben coneguda a la literatura.^[11] Creiem que en el cas de les fluorofosfines la racemització procedeix de forma similar. Així doncs, es va descartar l'ús d'aquest tipus de compostos per a l'obtenció de lligands amb quiralitat a l'àtom de fòsfor.

4.3.2 Metil fosfinit i àcids fosfinosos com a intermedis per a la síntesi de compostos P-estereogènics

A la literatura trobem precedents interessants de l'ús de metil fosfinit i àcids fosfinosos com a intermedis per a la síntesi de compostos P-estereogènics.

Jugé i col·laboradors van descriure la substitució nucleòfila amb organolítics sobre metilfosfinit **105** com a mètode versàtil per a l'obtenció de compostos P-estereogènics, **106**.^[12] La formació dels metilfosfinit **105** es du a terme per metanòlisi àcida de les aminosfosfines **104**. Aquesta reacció, no procedeix per a aminosfosfines impedides, degut a l'elevada congestió estèrica del substrat, tal com s'ha explicat en a l'apartat d'antecedents (figura 4.13).

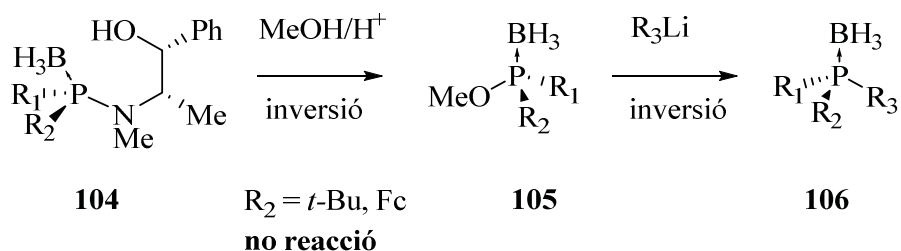


Figura 4.13. Metanòlisi àcida de les aminofosfines de Jugé

Per altra banda, a la bibliografia s'ha descrit l'ús dels complexos de borà dels àcids fosfínics de *tert*-butil(aril) fosfina (figura 4.14). Aquests compostos han estat emprats com a intermedis per a transformacions interessants que han donat lloc a nous compostos P-estereogènics.

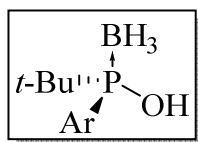


Figura 4.14. Complex de borà d'àcids aril(*tert*-butil) fosfínics

Stankevic i Pietrusiewicz van descriure l'any 2007 l'obtenció dels dos enantiòmers del complex de borà de l'àcid *tert*-butil(fenil) fosfínic **95b**, mitjançant una resolució del racemat. Els autors van estudiar seguidament la transformació d'aquest compost en diferents tipus de compostos P-estereogènics (figura 4.15).^[13] La metilació del compost **95b** es va dur a terme de forma satisfactòria per obtenir el metil fosfinit **97b** òpticament pur, el qual es va reduir amb Li/NH₃ per obtenir la fosfina secundària **103b** també òpticament pura. Paral·lelament, l'anhídrid metansulfònic **108b** es va obtenir per tractament de l'àcid fosfínic **95b** amb clorur de mesil i trimetilamina. L'anhídrid metansulfònic **108b** es va tractar amb NaBH₄ per donar lloc a l'enantiòmer oposat de la fosfina secundària **ent-103b**. Tal com s'ha descrit a l'apartat d'antecedents, les fosfines secundàries tipus **103b** es poden desprotonar per tractament amb *n*-BuLi i seguidament tractar amb electròfils per tal d'obtenir una nova família de compostos P-estereogènics, cosa que el converteix en un compost d'elevat interès. Aquesta metodologia va ser emprada per Buono i col·laboradors l'any 2011 per a l'obtenció d'una gran varietat de compostos P-estereogènics.^[10]

Pietrusiewicz i col·laboradors també van obtenir el complex de borà de la clorofosfina **94b**. Aquest compost va mostrar una pèrdua considerable de la puresa òptica,

que va ser del 45%. Per altra banda, la desprotecció del compost **95b** en medi àcid va donar lloc a l'òxid de fosfina secundari (SPO) **107b** amb un 83% de puresa òptica.

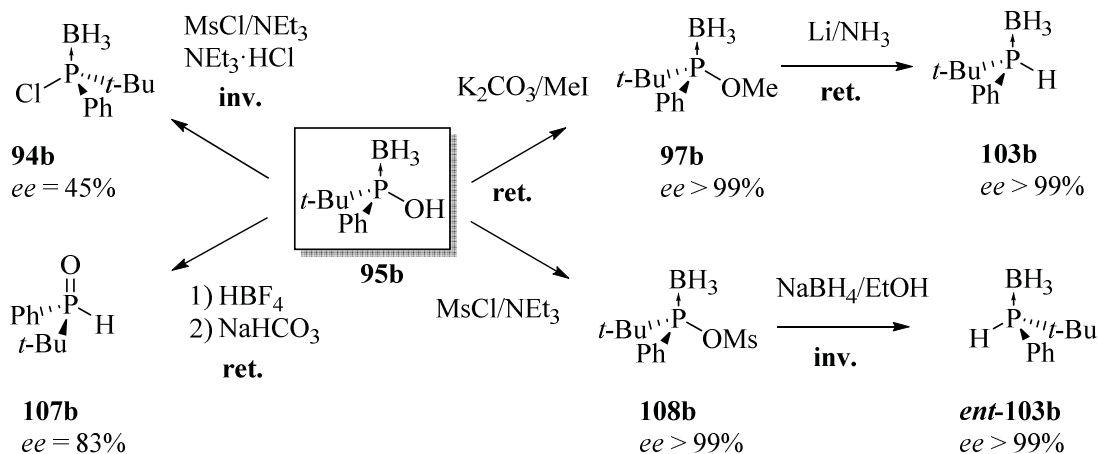


Figura 4.15. Precedents de la reactivitat de l'àcid fosfinós **95b**

4.3.2.1 Metanòlisi àcida d'aminofosfines. Obtenció del metilfosfinit **97a**

En la present tesi doctoral es va explorar la metanòlisi àcida de l'aminofosfina **74a**, per tal d'obtenir el metilfosfinit **97a** òpticament pur (figura 4.16).

Aquesta reacció es va dur a terme emprant excés d'àcid sulfúric en metanol anhidre. La reacció es va escalfar a 50°C durant 16h. Seguiment de la reacció per RMN de ¹H no va mostrar el metilfosfinit **97a** sinó que es van detectar dos productes, l'àcid fosfinós **95a** i l'òxid de fosfina secundari (SPO) **107a** en una relació de 75:25 (àcid fosfinós:SPO), determinada per RMN de ¹H del cru de la reacció. Així doncs, tot i emprar metanol anhidre, la petita quantitat d'aigua en el sistema de reacció va donar lloc a la substitució nucleòfila de l'aigua donant lloc a l'àcid fosfinós **95a**. L'òxid secundari **107a** es va formar per desprotecció de l'àcid fosfinós **95a**. En aquest punt es va assumir que la substitució és tipus S_N2 i per tant ocorre amb inversió de la configuració al P, fet que es va corroborar posteriorment amb l'obtenció de raig X d'un dels derivats de l'àcid fosfinós **95a**.

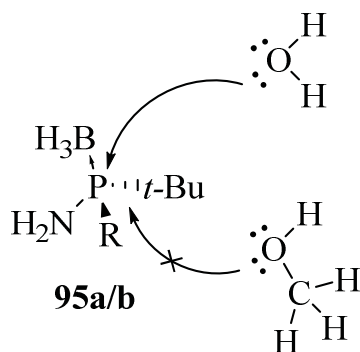


Figura 4.17. Hidròlisi i metanòlisi àcida d'aminofosfines

- Hidròlisi àcida de les aminofosfines 72a, 72b (P-NHAux)

Si recordem la ruta sintètica per a l'obtenció de les aminofosfines **74a/b**, aquestes s'obtenen en 3 o 5 passos (depenent del grup R) a partir de productes comercials (figura 4.18). Com a intermedis d'aquest procés se sintetitzen les aminofosfines **72a/b** (P-NHAux). Es va pensar que aquest substrats podrien ser reactius en front les condicions d'hidròlisi àcida, donant lloc als àcids fosfínics **95a/b**, en un procés global de 3 etapes. Així doncs, s'eliminarien 2 o 4 etapes de reacció respecte al procés anterior (depenent del grup R). Una altra avantatge d'aquesta nova ruta és la possibilitat de recuperar l'auxiliar quiral *cis*-1-amino-2-indanol, cosa que no es podia fer amb la ruta inicial (figura 4.18).

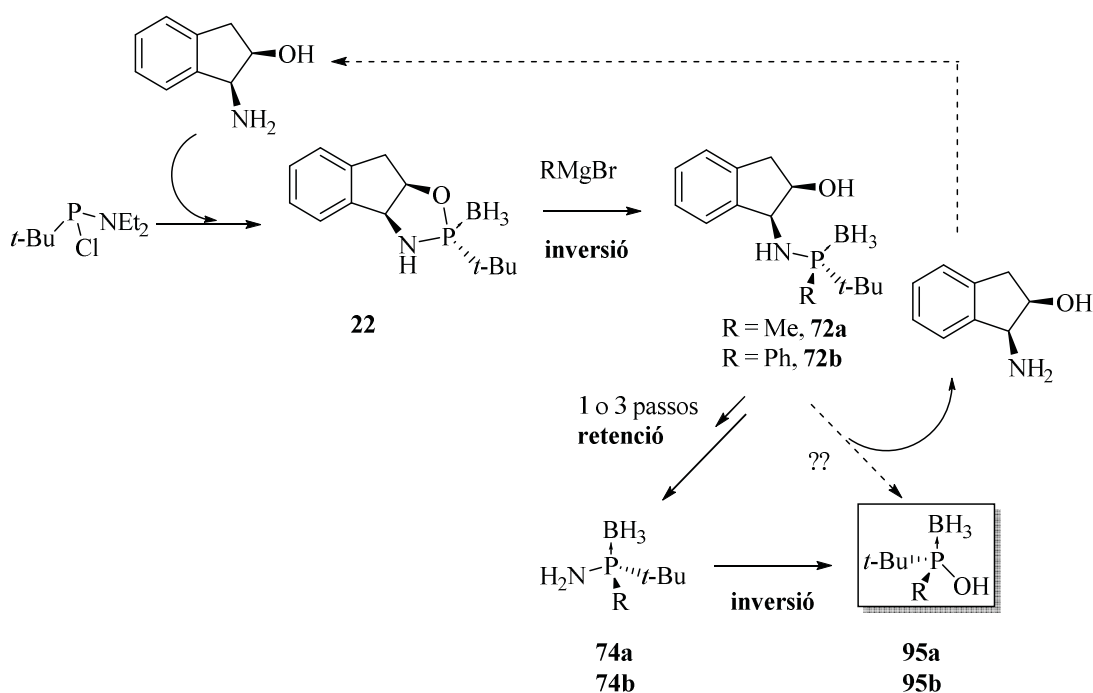


Figura 4.18. Nova estratègia sintètica per a la síntesi dels àcids fosfínics **95a/b**

Després d'explorar la reacció d'hidròlisi àcida de les aminofosfines **72a** (R=Me) i **72b** (R=Ph), es va trobar que les condicions idònies per a la reacció són les següents. Es dissol el producte de partida en una mescla MeOH:H₂O, s'afegeix 8 equivalents d'àcid sulfúric i s'agita la solució a 80°C durant 16 hores. Per al substrat **72a** es va emprar una mescla 2:1 de MeOH:H₂O però per al substrat **72b** es va haver d'augmentar la proporció de MeOH degut a la manca de solubilitat del producte de partida en la mescla inicial 2:1. En aquest cas es va emprar una mescla 3:1 de MeOH:H₂O. Mitjançant aquest procediment es va sintetitzar els àcids fosfinosos **95a** (R=Me) i **95b** (R=Ph) òpticament purs, amb rendiments del 84 i 66 % respectivament (figura 4.19).

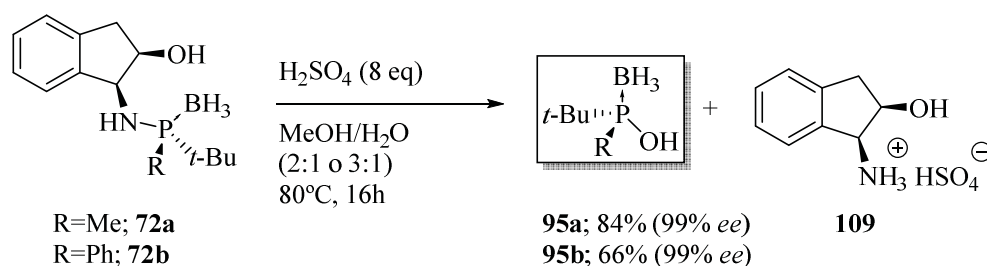


Figura 4.19. Hidròlisi àcida de les aminofosfines **72a** i **72b**

4.3.3 Derivatització de l'àcid fosfinós **95a**

Seguidament, es va procedir a la derivatització de l'àcid *tert*-butil(metil) fosfinós **95a** (figura 4.20). Es va obtenir el metil fosfinit **97a**, i els anhídrids mixtes **110-112** i es va estudiar la reactivitat d'aquests enfront nucleòfils. També es va estudiar l'obtenció de l'anhídrid metansulfònic **108a**, el qual no es va poder aïllar, però es va explorar la seva reactivitat amb nucleòfils *in situ*. Seguidament es va obtenir un nou lligand, anomenat **POP***, i finalment es va desprotegir el compost **95a** per obtenir l'òxid de fosfina secundari **107a** òpticament pur.

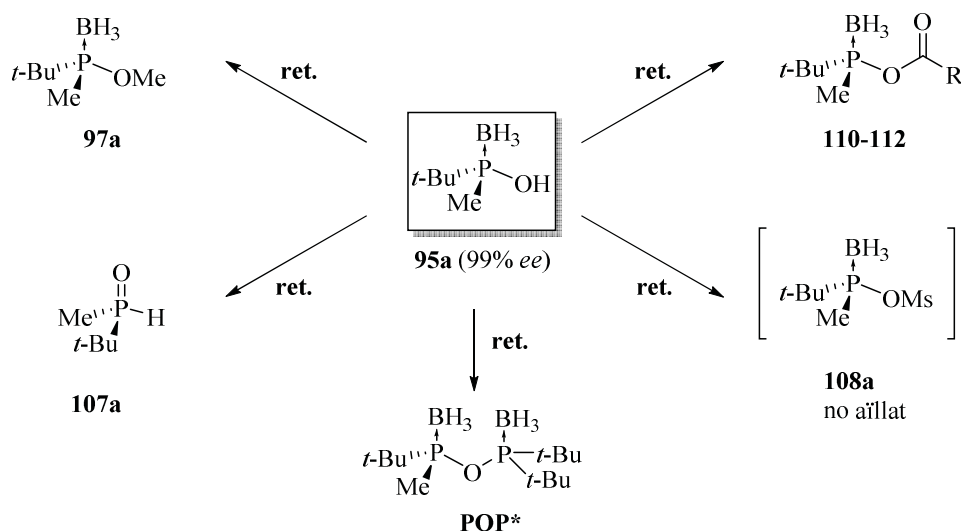


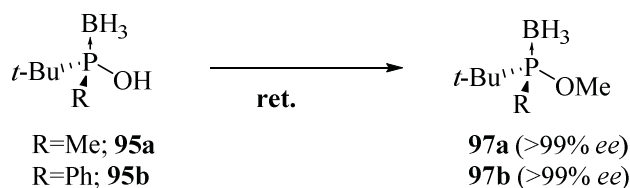
Figura 4.20. Esquema general de les transformacions de l'àcid fosfinós **95a**

En els apartats posteriors s'explicarà cada una d'aquestes transformacions amb detall, així com la reactivitat dels productes obtinguts en front diferents tipus de nucleòfils.

4.3.3.1 Metilfosfinits **97a** i **97b**

4.3.3.1.1 Formació dels metilfosfinits **97a** i **97b**

La formació dels metilfosfinits **97a** i **97b** es va dur a terme sense problemes seguint els mètodes convencionals. Inicialment la reacció es va dur a terme amb carbonat de potassi i iodur de metil en excés (entrada 1, taula 4.10). Més endavant es va emprar trimetilsilildiazometà, el qual també va donar lloc als productes de forma eficient, en 1h a 0°C (entrades 2 i 3, taula 4.10). L'avantatge d'aquest reactiu és que el *work-up* de la reacció és extremadament senzill, només cal evaporar el dissolvent i els volàtils a sequedat. Es va obtenir els productes **97a** i **97b** òpticament purs, tal i com es va determinar per CG o HPLC. D'aquesta manera, es va confirmar que els àcids fosfinosos **95a/b** eren també òpticament purs.

Taula 4.10. Metilació dels àcids fosfinosos **95a** i **95b**

Entrada	R	condicions ^a	Rendiment (%)	ee (%)	Producte
1	Me	A	76	>99 ^b	97a
2	Me	B	70	>99 ^b	97a
3	Ph	B	83	>99 ^c	97b

[a] **A**: K₂CO₃/MeI, acetona, reflux, 3h. **B**. TMSCH₂N₂, DCM:MeOH (6:1) 0°C, 1h [b] *ee* determinat per CG [c] *ee* determinat per HPLC

4.3.3.1.2 Reactivitat del metilfosfinit **97a**

El compost **97b** (R=Ph) és conegut i la seva reactivitat ha estat explorada per altres grups de recerca. Tal i com es mostra a la figura 4.15 de la pàgina 23, Pietrusiewicz i col·laboradors van reduir el compost **95b** amb Li i NH₃ per obtenir la fosfina secundària **103b**. Per altra banda, com ja s'ha comentat abans, Jugé i col·laboradors, van fer reaccionar una sèrie de metil fosfinit amb diferents tipus d'organolítics per obtenir diferents fosfines terciàries protegides amb borà.

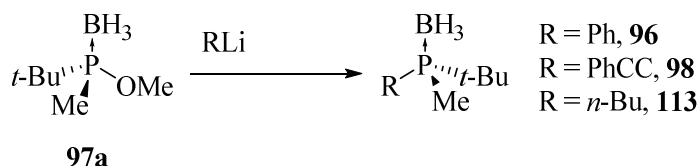
La reactivitat del compost **97a** (R=Me) es va estudiar seguidament. Inicialment, es va pensar que aquesta seria similar al seu anàleg **97b** (R=Ph), però, tal i com es veurà a continuació, això no va ser així.

Inicialment, es va estudiar la reactivitat del metil fosfinit **97a** en reaccions de substitució nucleòfila amb diferents organolítics. La reacció amb 3 equivalents de *n*-BuLi no va donar lloc al producte desitjat **113** satisfactòriament en cap de les condicions provades (THF o Et₂O) a baixa temperatura o temperatura ambient. En alguns casos es va detectar traces del producte, el qual es va poder aïllar amb rendiments baixos al voltant del 10% (entrades 1-3, taula 4.11). Seguidament es va dur a terme la substitució amb PhLi per a obtenir la fosfina ja coneguda **96**. Després de provar varies condicions de reacció, es va aïllar el producte desitjat **96** amb un rendiment del 79% quan es va fer la reacció en

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

toluè. Aquest producte, però, va resultar ser racèmic (entrada 4, taula 4.11). Seguidament es va fer la reacció amb fenilacetilur de liti, per a obtenir la fosfina també coneguda **98**. Va caldre afegir 8 equivalents de l'organolític per tal de portar la reacció a conversió total. En aquestes condicions, en THF, es va aïllar el producte desitjat amb un rendiment del 47%, òpticament pur (entrada 7, taula 4.11).

Taula 4.11. Reactivitat del metil fosfinit **97a** amb diferents organolítics



Entrada	RM (eq)	Dissolvent Condicions	Conv. (%)	Rend. (%)	ee (%)	Producte
1	<i>n</i> -BuLi	THF -78°C a -40°C, 4 h	0	-	-	113
2	"	THF -40°C a t.a., 16 h	-	8	-	"
3	"	Et ₂ O -40°C a t.a., 16 h	-	10	-	"
4	PhLi	THF 0°C a t.a., 4h	12	-	-	96
6	"	Toluè t.a., 4h	100	79	0 ^a	"
7	PhCCLi (8 eq)	THF t.a. 16h	100	47	>99 ^a	98

[a] ee determinat per HPLC

La manca de reactivitat del metilfosfinit **97a** és atribuïble a l'alta demanda estèrica d'aquest substrat, la qual dificulta les reaccions de substitució nucleòfila.

Paral·lelament, es va provar el trencament reductiu de Birch del metil fosfinit **97a** en unes condicions similars a les que emprava Pietrusiewicz per al substrat **97b**, el qual, per tractament amb Li/NH₃ donava lloc a la fosfina secundària **103b** amb un 58% de rendiment (**a**, figura 4.21). Sorprenentment, per al substrat **97a**, es va observar el trencament de l'enllaç C-O enlloc de l'esperat P-O. Aquest resultat es pot explicar de la següent manera; en el substrat **97b**, l'enllaç P-O és tracta d'un enllaç benzílic, en canvi, en el substrat **97a**, no existeix cap grup aromàtic. Així doncs, es va observar una diferència clara de la reactivitat dels compostos **97a/b** enfront les condicions de Birch (figura 4.21).

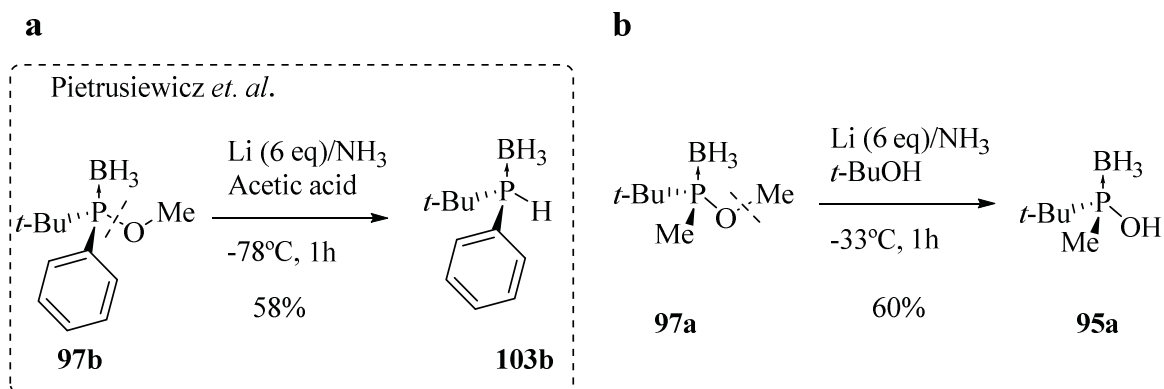


Figura 4.21. Trencament reductiu dels metil fosfinites **97a/b**

4.3.3.2 Anhídrids mixtes; P*-OCOR

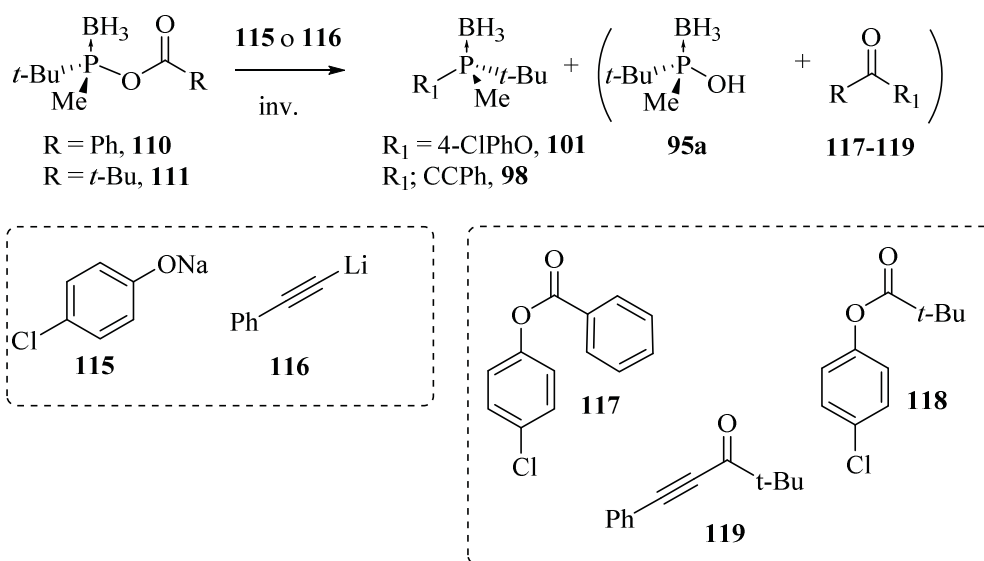
En vista de la baixa reactivitat del metilfosfinit **97a** enfront nucleòfils es va pensar en la necessitat de tenir un millor grup sortint per tal de potenciar la reactivitat de l'enllaç P-O. Senanayake i col·laboradors van descriure que la reactivitat de l'enllaç P-O d'aquest tipus de compostos es veu afectada per la basicitat del grup sortint, el qual es pot predir pel pKa de l'alcohol o àcid resultant.^[14] Els autors argumenten que la reactivitat de l'enllaç P-O augmentarà a mesura que el pKa de l'alcohol o àcid resultant decreix (figura 4.22).

En les estratègies emprades fins ara, s'ha observat una bona reactivitat de les cloro i fluoro fosfines enfront diversos tipus de nucleòfils, tot i donar productes racèmics. El pKa de l'àcid resultant és de -7 per a l'HCl i 3.2 per l'HF, valors bastant baixos. En canvi el metilfosfinit **97a** no ha mostrat una bona reactivitat enfront nucleòfils. El pKa de MeOH té un valor més elevat, de 15.5. Es va pensar que la substitució nucleòfila sobre anhídrids mixtes tipus **110**, **111** podria ser efectiva ja que el pKa dels àcids carboxílics resultants té valors entre 4-5 (figura 4.22).

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

117 (entrada 1, taula 4.13). La formació d'aquests productes és deguda a l'atac nucleòfil en la posició carbonílica del compost **110**. Es va pensar que la presència d'un grup voluminós adjacent al carbonil, podria evitar aquesta reacció no desitjada. Així doncs es va procedir a estudiar la reacció de substitució nucleòfila del substrat **111** (R = *t*-Bu). La reacció entre el compost **111** i la sal sòdica de 4-clorofenol va donar lloc una mescla de productes, el producte de substitució sobre el fòsfor, **101**, es va aïllar amb un rendiment baix del 10%, amb un 98% d'*ee*, i es va veure majoritàriament la formació de l'àcid fosfinós **95a** acompanyada de pivalat de 4-clorofenil **118** (entrada 2, taula 4.13). Pel que fa a l'ús d'acetilur de liti, la reacció va donar lloc al producte de substitució a l'àtom de fòsfor **98** òpticament pur però una altra vegada amb un rendiment molt baix, del 6%. Es van detectar, de forma anàloga, el producte secundari de la reacció, **95a** i **119** (entrada 3, taula 4.13).

Taula 4.13. Substitucions nucleòfiles sobre els anhídrids mixtes **110** i **111**



Entrada	PP	R	Nu ⁻	Rend. (%)	<i>Ee</i> (%)	Producte
1	110	Ph	115	- ^a	-	101
2	111	<i>t</i> -Bu	115	10 ^a	98	101
3	111	<i>t</i> -Bu	116	6 ^a	99	98

[a] es va detectar l'àcid fosfinós **95a** i pivalat de 4-clorofenil, **117**

Els productes de la reacció **98** i **101**, tot i obtenir-se amb baixos rendiments es van obtenir amb elevada puresa òptica i van mostrar que la reacció ocorria amb inversió de la configuració a l'àtom de fòsfor, tal i com s'esperava.

Tal com s'ha vist, la reacció de substitució nucleòfila sobre els anhídrids **110** i **111** dóna lloc a mescles de productes degut a que els substrats de partida tenen dues posicions electròfiles, la posició carbonílica i l'àtom de fòsfor. Així doncs, existeixen dos possibles camins de reacció entre un nucleòfil i els anhídrids. El camí **A**, que suposa l'atac nucleòfil sobre l'àtom de fòsfor i el camí **B**, on l'atac nucleòfil té lloc sobre el carbonil (figura 4.25). S'ha vist en els experiments anteriors que la reactivitat en front un o l'altre centre electròfil es pot dirigir mitjançant els efectes estèrics del grup adjacent al carbonil. Per a $R = Ph$, s'ha vist que el camí **B** és el camí més plausible. Per a un grup R més voluminós com $t-Bu$, els dos camins de reacció tenen lloc, tot i que el camí **B** és encara el majoritari.

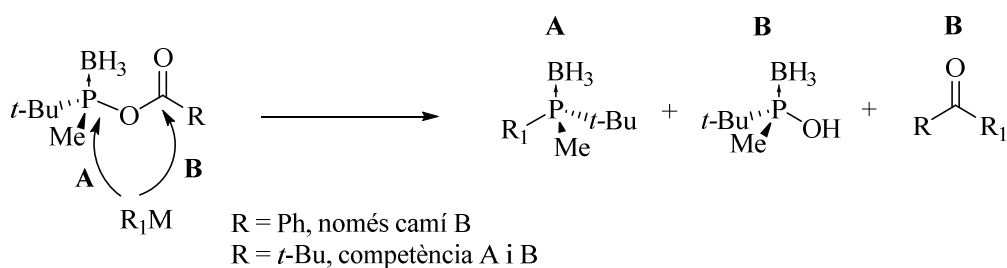


Figura 4.25. Camins de reacció de l'atac nucleòfil als anhídrids **110** i **111**

En principi, un grup més voluminós en la posició adjacent al carbonil podria donar lloc al camí **A** de reacció exclusivament. Per aquest motiu es va pensar en la formació d'anhídrids tipus **110-111** amb grups R encara més voluminosos, però la seva síntesi donava rendiments molt baixos, tal com s'ha vist a l'apartat anterior per a la síntesi del compost **112** ($R=Me$).

4.3.3.3 Anhídrid *tert*-butil(metil)fosfinós metansulfònic, **108a**

Seguidament es va pensar en la formació de l'anhídrid metansulfònic **108a** com a bon candidat per al nostre propòsit. La seva síntesi va donar lloc a una sèrie de dificultats. Es va veure que aquest compost no es podia aïllar, ja que en contacte amb aigua s'hidrolitzava fàcilment i també es va observar que el compost racemitzava sota certes condicions. Tot i això, després d'un estudi detallat, es va dissenyar una metodologia que permet formar i reaccionar *in situ* l'anhídrid de metansulfònic **108a** amb diversos nucleòfils per donar productes òpticament purs.

4.3.3.3.1 Formació de l'anhídrid metansulfònic, **108a**

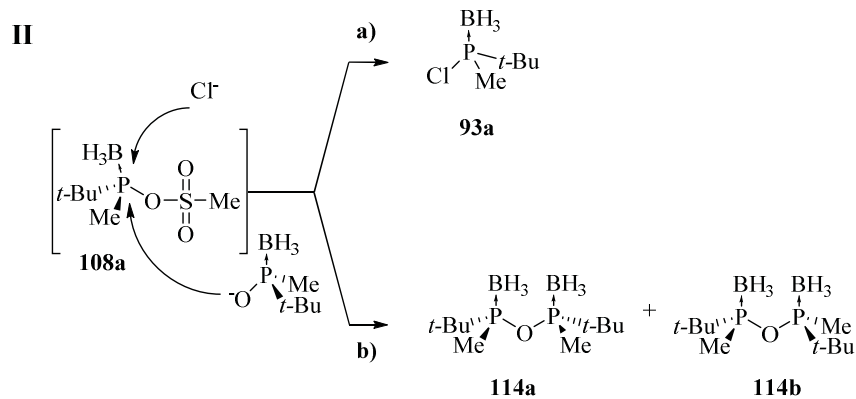
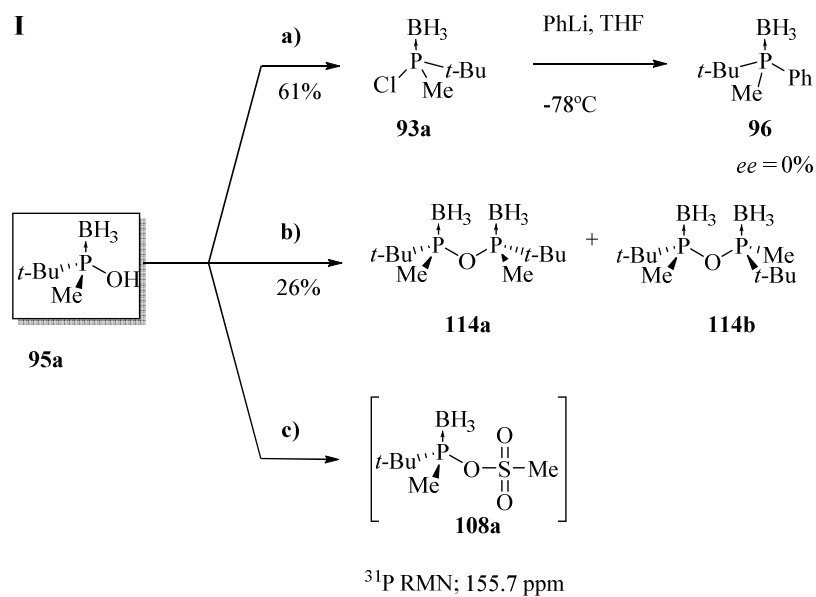
Per tal d'assolir la formació de l'anhídrid metansulfònic **108a**, es va tractar l'àcid fosfinós **95a** amb clorur de mesil i trietilamina, en diclorometà. La reacció es va seguir per TLC i després de 3h a temperatura ambient es va aïllar la clorofosfina ja coneguda **93a** amb un 61% de rendiment. Aquest compost es va tractar amb fenil-liti per tal de determinar-ne la puresa òptica, la qual va ser nul·la (**I-a**, figura 4.26).

Així doncs, en presència d'ions clorur, l'anhídrid metansulfònic **108a** reacciona per donar lloc a la clorofosfina **93a** (**II-a**, figura 4.26). Per tal d'evitar la presència d'ions clorur en el medi de reacció es va emprar com a reactiu l'anhídrid de mesil per a la formació del compost desitjat. En aquest cas, després de 3h a temperatura ambient, es va aïllar els dímers **114a/b** (*meso* i *C2*), ja coneguts (**I-b**, figura 4.26). La formació d'aquests dímers es pot racionalitzar degut a l'atac nucleòfil de l'anió fosfinós sobre l'anhídrid metansulfònic **108a** format (**II-b**, figura 4.26). La formació de mescles de productes en la reacció de formació d'anhídrids metansulfònics fosfinosos ja ha estat descrita a la literatura per altres autors.^[10]

Es va fer la mateixa reacció però evitant l'excés d'anió fosfinós al medi de reacció. Es va dissoldre l'àcid fosfinós **95a** i l'anhídrid de mesil en diclorometà i es va afegir la trietilamina gota a gota. Aquesta reacció no es va poder seguir per capa fina, ja que el mesilat s'hidrolitza a la SiO₂, donant lloc al producte de partida. Així doncs, es va fer la reacció en un tub de RMN i es va seguir per RMN de ³¹P i ¹H. Després d'una hora a 0°C es va poder detectar la formació completa de l'anhídrid **108a**, mostrant un desplaçament característic a l'espectre de ³¹P al voltant de 155.7 ppm (**I-c**, figura 4.26).

L'anhídrid metansulfònic **108a** no es va poder aïllar ja que el compost hidrolitzava en contacte amb l'aigua.

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics



I) Formació de l'anhídrid de mesil, **108a**

II) Mecanisme de la formació de productes no desitjats

a) MeSO_2Cl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , t.a., 3h. **b)** $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 3h t.a. **c)** $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , NEt_3 gota a gota, 0°C , 1h

Figura 4.26. Formació de l'anhídrid metansulfònic **108a**

4.3.3.3.2 Reactivitat de l'anhídrid metansulfònic, 108a

Un cop s'havia detectat la formació de l'anhídrid metansulfònic **108a** satisfactòriament, es va procedir a estudiar les reaccions de substitució nucleòfila d'aquest compost *in situ*. Inicialment es va fer un seguit de proves en el tub de RMN per tal de seguir la formació dels productes per RMN de ^{31}P .

L'anhídrid metansulfònic **108a** es va tractar amb EtOH no anhidre i es va aïllar el producte d'hidròlisi **95a**, degut a la presència d'aigua en l'EtOH. No es va detectar l'etil fosfinit esperat per l'addició d'EtOH (**I**, figura 4.27). La substitució amb MeOH anhidre va donar lloc a dos productes de reacció, el metil fosfinit **97a** i l'àcid fosfinós **95a** en una relació de 1:1.6 després d'escalfar la solució 4h a 50°C. Es va observar que la substitució nucleòfila amb MeOH era molt lenta i el metil fosfinit **97a** es va aïllar com a producte racèmic (**II**, figura 4.27). Seguidament es va tractar l'anhídrid metansulfònic **108a** amb NaBH_4 , però no es va poder detectar la formació del producte esperat **103a** (**III**, figura 4.27). Finalment, es va bombollear amoníac a la solució de l'anhídrid metansulfònic **108a** i al cap de 30 min a temperatura ambient, es va observar la formació de l'aminofosfina coneguda **74a**, la qual es va aïllar amb una puresa òptica del 75% (**IV**, figura 4.27). La reacció de substitució nucleòfila amb amoníac va procedir amb inversió de la configuració a l'àtom de fòsfor.

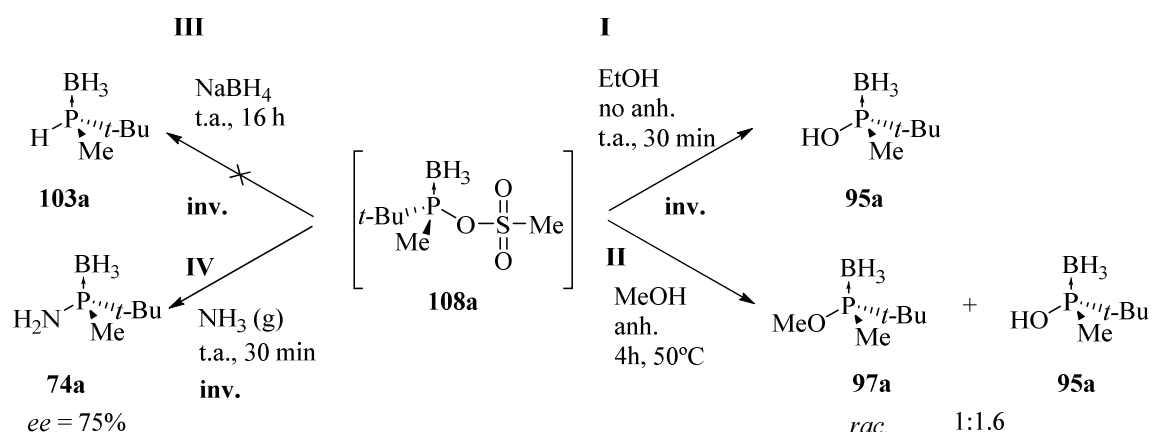


Figura 4.27. Estudi de la reactivitat de l'anhídrid metansulfònic **108a**

4.3.3.3 Estudi de l'estabilitat configuracional de l'anhídrid metansulfònic **108a**

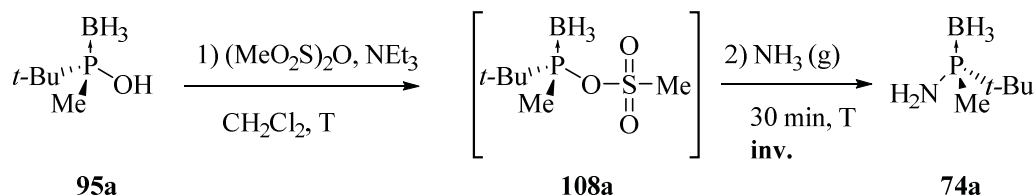
Per tal d'estudiar l'estabilitat configuracional de l'anhídrid metansulfònic **108a**, es va trobar molt útil la substitució d'aquest compost amb amoníac, per dos motius principals; la substitució nucleòfila és molt ràpida i s'obté un producte conegut, l'aminofosfina **74a**, el qual es pot analitzar per CG. Així doncs, es va emprar aquesta metodologia per tal d'analitzar la selectivitat de la reacció de formació de l'anhídrid metansulfònic **108a** i la substitució amb amoníac en diferents condicions de reacció. Tal com s'ha vist a l'apartat anterior, inicialment es va obtenir un esperançador 75% d'*ee* fent la reacció a 0°C.

Seguidament s'explicarà l'efecte de la temperatura, el dissolvent, la base emprada i la naturalesa de l'anhídrid emprat en la reacció de formació de l'anhídrid **108a** i la seva substitució amb amoníac *in situ*.

- Efecte de la temperatura i el dissolvent

Inicialment es va estudiar la reacció de formació de **108a** i substitució *in situ* amb NH₃ en diclorometà a diferents temperatures (entrades 1-4, taula 4.14). Es va obtenir l'aminofosfina **74a** amb un 29% d'*ee*, deixant la reacció de formació de l'anhídrid metansulfònic **108a** 3h a temperatura ambient (entrada 1, taula 4.14). L'excés enantiomèric va augmentar significativament fins al 91% en fer la mateixa reacció a 0°C i reduint el temps a 1h (entrada 2, taula 4.14). Baixant la temperatura -10°C, es va obtenir el producte **74a** amb un *ee* del 98.6% i a -20 °C aquest va millorar fins al 99.0% (entrades 3 i 4, taula 4.14).

Seguidament es va estudiar la reacció amb diferents dissolvents mantenint la temperatura a 0°C (entrades 5-10, taula 4.14). La reacció amb acetonitril va donar el producte desitjat amb un 80% d'*ee*, més baix que la mateixa reacció en diclorometà (entrada 6, taula 4.14). Dissolvents coordinants tipus dimetoxietà (DME), dietil éter o THF van donar lloc al producte de reacció amb excessos enantiomèrics entre el 46 i el 22% (entrades 7-9, taula 4.14). Finalment, la reacció amb toluè no va donar resultats millors, sinó que es va obtenir el producte de la reacció amb un *ee* del 29% (entrada 10, taula 4.14).

Taula 4.14. Estudi de l'efecte de la temperatura i el dissolvent en la formació de l'anhídrid metansulfònic **108a** i la substitució amb NH₃

Entrada	Dissolvent	Condicions 1	<i>ee</i> (74a) ^a (%)
Efecte de la temperatura			
1	CH ₂ Cl ₂	t.a., 3h	29
2	“	0°C, 1h	91
3	“	-10°C, 1h	98.6
4	“	-20°C, 1h	99.0
Efecte de dissolvent			
5	CH ₂ Cl ₂	0°C, 1h	91
6	CH ₃ CN	“	80
7	DME	“	46
8	Et ₂ O	“	42
9	THF	“	22
10	Toluè	“	29

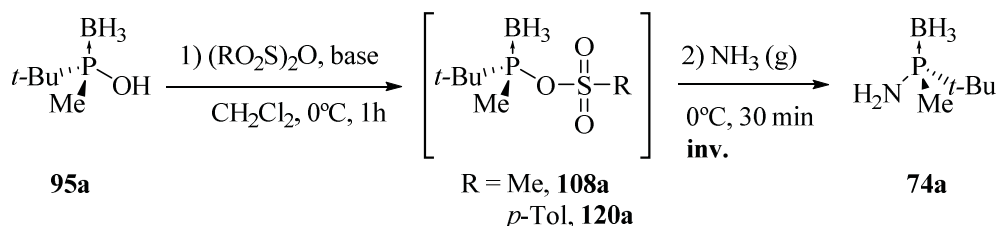
[a] *ee* determinat per CG

Tal com es pot observar, l'anhídrid metansulfònic **108a** no és configuracionalment estable en solució i racemitza fàcilment en certes condicions. Tot i això es va trobar unes condicions òptimes per a l'obtenció d'aquest producte òpticament pur; 1h a -20°C, en diclorometà.

- Efecte de la base i la naturalesa de l'anhídrid

Seguidament es va estudiar la influència de la base emprada en la reacció de formació de l'anhídrid metansulfònic **108a**. La reacció es va dur a terme amb *n*-BuLi o DBU, però en els dos casos l'excés enantiomèric del producte final va decreïxer en relació a la reacció amb trietilamina (entrades 1-3, taula 4.15).

Finalment, es va estudiar la formació de l'anhídrid *p*-toluensulfònic **120a** i la substitució amb amoníac, la qual va donar el producte desitjat amb un 82% d'*ee* (entrada 4, taula 4.15).

Taula 4.15. Estudi de l'efecte de la base i la naturalesa de l'anhídrid en la formació dels anhídrids **108a** i **120a** i la substitució amb NH₃

Entrada	(RO ₂ S) ₂ O	Base	Condicions 1	ee (74a) ^a (%)
Efecte de la base				
1	(MeO ₂ S) ₂ O	NEt ₃	0°C, 1h	91
2	“	<i>n</i> -BuLi	“	72
3	“	DBU	“	42
Efecte de la naturalesa de l'anhídrid				
4	(TsO ₂ S) ₂ O	NEt ₃	0°C, 1h	82

[a] *ee* determinat per CG

Tal com s'ha descrit anteriorment, l'anhídrid metansulfònic **108a** es pot obtenir òpticament pur però les condicions de reacció són molt estrictes. L'únic dissolvent que ha donat resultats satisfactoris és diclorometà. També s'ha pogut observar una forta influència de la temperatura que ha de ser suficientment baixa, -20°C, per tal d'evitar la racemització del producte.

4.3.3.3.4 Substitucions nucleòfiles sobre l'anhídrid metansulfònic **108a**

Una vegada establertes unes condicions òptimes per a l'obtenció de l'anhídrid metansulfònic **108a** òpticament pur es va procedir a estudiar les substitucions nucleòfiles *in situ* amb diferents tipus de nucleòfils com ara organolítics, alcohols, tiols o amines. Tot i la limitació inherent d'aquest procediment, pel que fa a les condicions de reacció, s'ha obtingut els productes desitjats en emprar amines com a nucleòfils, per tal d'obtenir una sèrie d'aminofosfines estructuralment diverses.

a) Nucleòfils basats en carboni- reactius organolítics

La formació de l'anhídrid metansulfònic **108a** es va dur a terme tal i com ja s'ha descrit, per tractament de l'àcid fosfinós **95a** amb anhídrid de mesil i trietilamina. Després d'una hora a -20°C, es va afegir 4 equivalents de l'organolític (PhLi o *n*-BuLi) i la reacció

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

es va deixar 16h a -20°C . En cap dels dos casos es va observar el producte desitjat i en acabar la reacció, es va recuperar el producte de partida (figura 4.28).

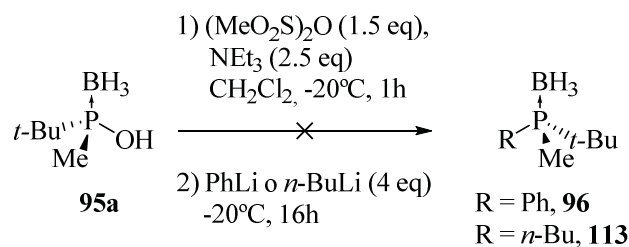


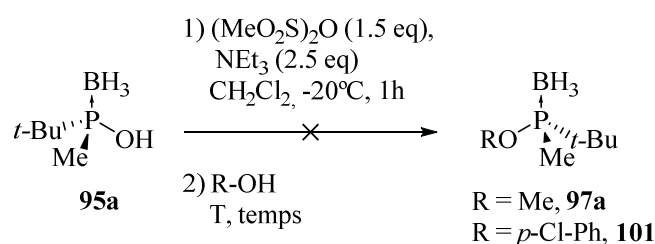
Figura 4.28. Formació i substitució nucleòfila sobre l'anhidrid metansulfònic **108a** amb organolítics

b) Nucleòfils basats en oxigen

Seguidament es va dur a terme la substitució amb 4-clorofenol i metòxid de sodi (taula 4.16).

La substitució amb 4-clorofenol es va deixar 16h a temperatura ambient, però no es va observar el producte desitjat (entrada 1, taula 4.16). La reacció amb metòxid de sodi tampoc va donar lloc a la reacció de substitució nucleòfila desitjada, sinó que es va observar el producte de partida al final de la reacció. La manca de reactivitat pot ser atribuïda en aquest cas a la baixa solubilitat del metòxid de sodi en diclorometà (entrada 2, taula 4.16).

Taula 4.16. Substitucions nucleòfiles sobre l'anhidrid metansulfònic **108a** amb 4-clorofenol i metòxid de sodi.



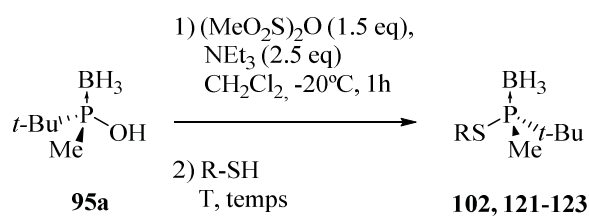
Entrada	ROH	Condicions 2	Rend. (%)	Producte
1	4-clorofenol (2 eq)	t.a., 16h	-	101
2	MeONa (3 eq)	-20°C , 16h	-	97a

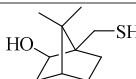
c) Nucleòfils basats en sofre

Seguidament es va emprar tiols per a dur a terme la substitució nucleòfila sobre l'anhídrid **108a** (taula 4.17).

La reacció amb feniltiol va donar lloc al producte desitjat **102** amb un rendiment baix del 12% quan es va deixar la reacció 16h a -20°C . En augmentar la temperatura fins a -10°C , el rendiment també va augmentar substancialment fins a un valor del 36% (entrades 1 i 2, taula 4.17). La substitució amb benziltiol va procedir de forma similar per donar lloc al producte **121** amb un rendiment baix del 22% (entrada 3, taula 4.17). Malauradament, l'excés enantiomèric dels productes **102** i **121** no es va poder determinar ja que no es van trobar condicions de separació per cap de les columnes emprades a HPLC quiral, tot i això, els productes mostraven valors positius de rotació òptica. També es va tractar l'anhídrid **108a** amb una solució 0.8M d'àcid sulfhídric en THF. El cru de la reacció va mostrar producte de partida i un altre producte de reacció, el qual no es va poder aïllar per cromatografia en columna (entrada 4, taula 4.17). Finalment es va decidir tractar l'anhídrid metansulfònic **108a** amb (-)-10-mercaptoisoborneol, d'aquesta manera es podria seguir la selectivitat de la reacció per RMN, degut a la formació de diastereoisòmers. Malauradament, en aquest cas, no es va observar el producte de la reacció **123** (entrada 5, taula 4.17).

Taula 4.17. Substitucions nucleòfiles sobre l'anhídrid de mesil **108a** amb tiols



Entrada	R-SH	Condicions 2	Rend. (%)	ee (%)	Producte
1	PhSH	16h, -20°C	12	^{-b}	102
2	“	16h, -10°C	36	^{-b}	102
3	BnSH	16h, -20°C	22	^{-b}	121
4	H ₂ S ^a	16h, -20°C	0	-	122
5		16h, -20°C	0	-	123

[a] Solució 0.8M en THF. [b] No es van trobar condicions de separació a HPLC

Degut als baixos rendiments obtinguts i la manca d'un mètode per a determinar l'excés enantiomèric dels productes obtinguts **102** i **121** es va decidir no insistir més en aquest punt. Val la pena mencionar que en els productes **102** i **121** es va observar una certa tendència a la desprotecció del borà, cosa que podria explicar els baixos rendiments observats.

d) Nucleòfils basats en nitrogen

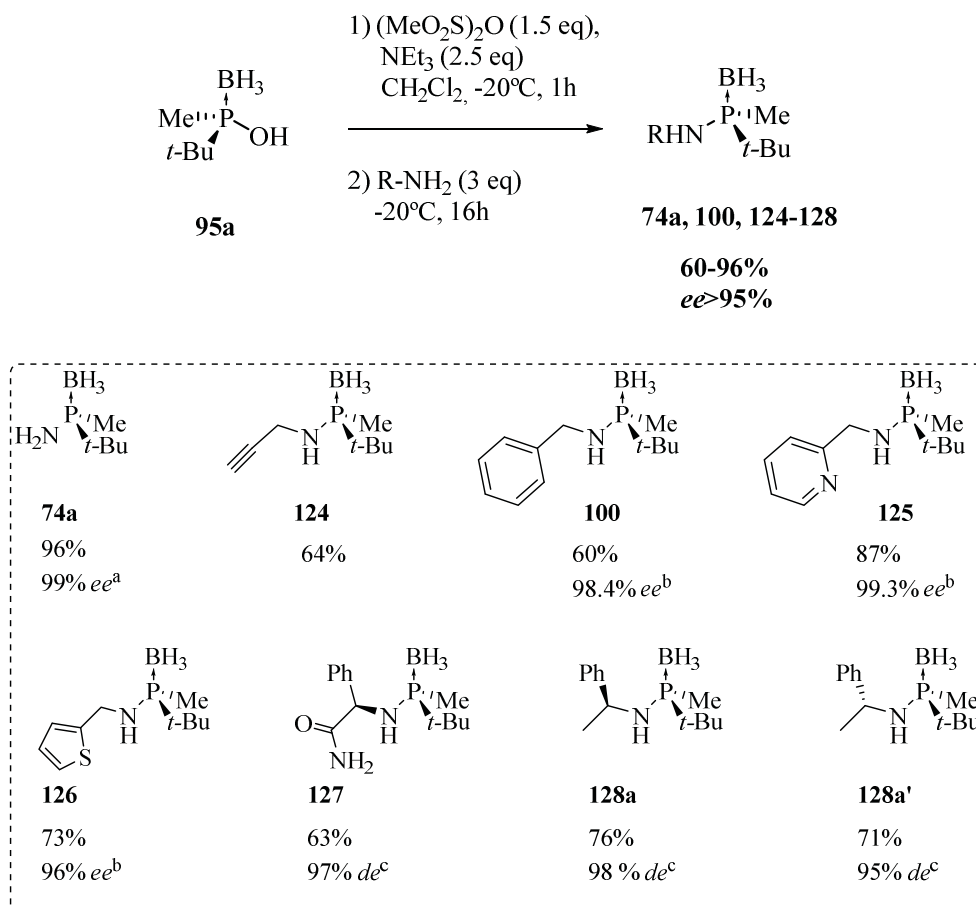
Finalment es va decidir dur a terme la substitució emprant amines com a nucleòfils i en aquest cas es va observar una bona reactivitat de l'anhídrid metansulfònic **108a** en front una gran varietat d'amines. Seguidament es descriurà aquesta reacció amb amines primàries alquíliques, anilines i amines secundàries.

- Amines primàries

La reacció de substitució nucleòfila va procedir sense dificultats emprant diferents tipus d'amines primàries, donant les aminofosfines desitjades amb elevats rendiments i puresa òptica, tal com es mostra a la figura 4.29. A partir d'aquest punt de la tesi, es va treballar amb l'enantiòmer oposat de l'àcid fosfinós **95a**, per qüestions de practicitat.

La reacció amb amoníac va procedir satisfactòriament per donar lloc al producte **74a** òpticament pur amb elevat rendiment. La reacció amb propargilamina va donar lloc al producte desitjat, **124**, amb un 64% de rendiment, tot i que l'*ee* no es va poder determinar per a aquest producte. Emprant les amines primàries amb grups aril benzilamina, 2-piridil-metilamina i 2-tiofè-metilamina, es va obtenir els productes desitjats **100**, **125** i **126** amb rendiments del 60, 87 i 73% respectivament i *ee*'s per sobre del 96%. També es va dur a terme la reacció amb amines que posseeixen un centre quiral adjacent per tal d'obtenir els productes **127**, **128** i **128'**. Els rendiments per a aquests productes van ser del 63, 76 i 71% respectivament. Es va determinar l'excés diastereomèric dels productes per RMN de ^1H els quals van ser sempre superiors al 95%.

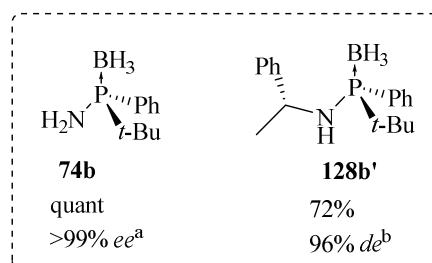
4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics



[a] *ee* determinat per CG [b] *ee* determinat per HPLC [c] *de* determinat per RMN de ¹H

Figura 4.29. Aminofosfines obtingudes a partir de la substitució nucleòfila sobre l'anhídrid metansulfònic **108a**

Aquesta metodologia també es va dur a terme amb l'àcid fosfinós **95b** (R=Ph) i de forma anàloga es va obtenir els compostos que es resumeixen a la figura 4.30. L'aminofosfina coneguda **74b** es va obtenir amb un rendiment quantitatiu com a producte òpticament pur, mitjançant la substitució nucleòfila sobre l'anhídrid **108b** amb amoníac i l'aminofosfina **128b'** es va obtenir amb un rendiment del 72% i un *de* del 96%.

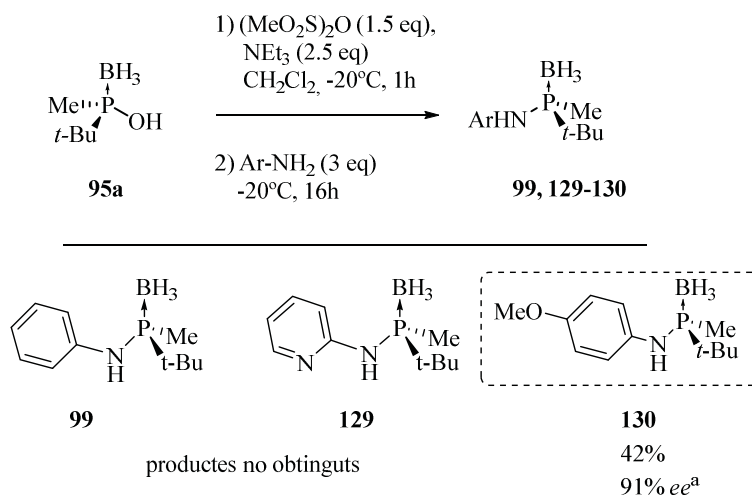


[a] *ee* determinat per HPLC. [b] *de* determinat per RMN de ¹H

Figura 4.30. Aminofosfines obtingudes mitjançant la substitució nucleòfila sobre l'anhídrid metansulfònic **108b**

- Anilines

Les anilines són menys nucleòfiles degut a la deslocalització del parell d'electrons lliure del nitrogen a través de l'anell aromàtic. Així doncs, la reacció amb aquest tipus d'amines ja s'esperava més difícil. L'anilina i la 2-aminopiridina no van donar lloc als productes esperats **99** i **129**, sinó que es va recuperar el producte de partida de la reacció. En posar un grup donador a l'anell aromàtic s'augmenta la nucleofilicitat de l'amina corresponent, així doncs, la reacció amb 4-metoxipiridina va donar lloc al producte esperat **130**, amb un rendiment moderat del 42%. L'excés enantiomèric d'aquest producte va ser del 91%, una mica inferior que en el cas d'emprar amines primàries no aríliques (figura 4.31).



[a] *ee* determinat per HPLC

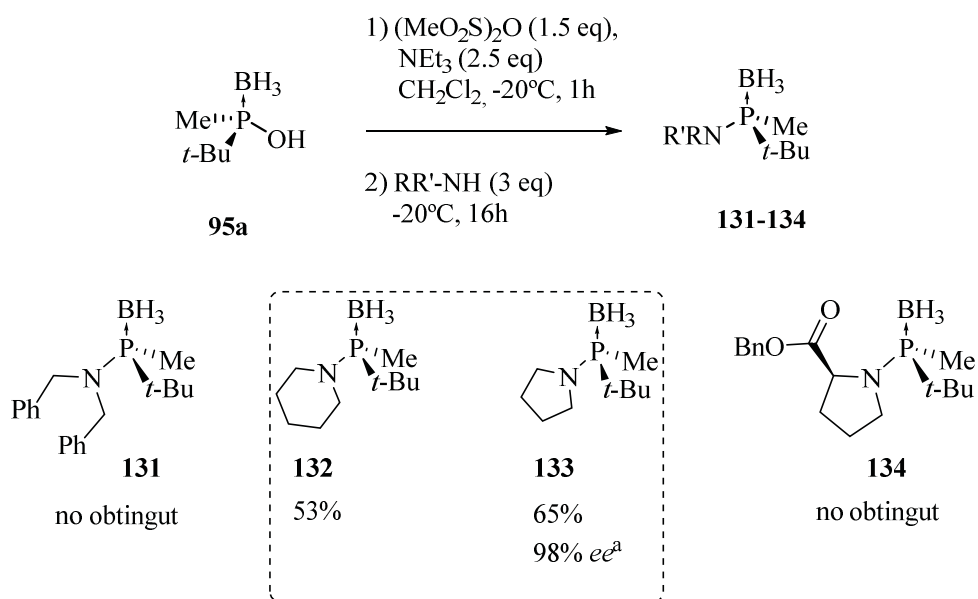
Figura 4.31. Aminofosfines obtingudes a partir de la substitució nucleòfila sobre l'anhídrid metansulfònic **108a**

- Amines secundàries

Finalment es va estudiar l'ús d'amines secundàries per a aquesta reacció (figura 4.32). Inicialment es va fer la reacció amb dibenzilamina, però no es va obtenir el producte desitjat, **131**, possiblement degut al major impediment estèric d'aquesta amina. La reacció amb amines secundàries cícliques de 6 i 5 baules, piperidina i pirrolidina, va donar lloc als productes desitjats **132** i **133** amb rendiments del 53 i del 65%, respectivament. L'excés enantiomèric del producte **132** no es va determinar, però el del seu anàleg **133** va mostrar un elevat *ee* del 98%. La reacció amb pirrolidina va donar el producte amb un millor rendiment, aquest fet és atribuïble a que el menor angle CNC de

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

la pirrolidina afavoreix l'atac nucleòfil, ja que elimina impediment estèric. Finalment, la reacció amb un derivat benzílic de la prolina no va donar lloc al producte desitjat **134** (figura 4.32).



[a] ee determinat per HPLC

Figura 4.32. Substitució nucleòfila sobre l'anhídrid metansulfònic **108a** amb amines secundàries

4.3.3.3.5 Reducció de l'anhídrid metansulfònic **108a**

Finalment es va procedir a la reducció de l'anhídrid metansulfònic **108a**, la qual donaria lloc a la fosfina secundària **103a** (taula 4.18).

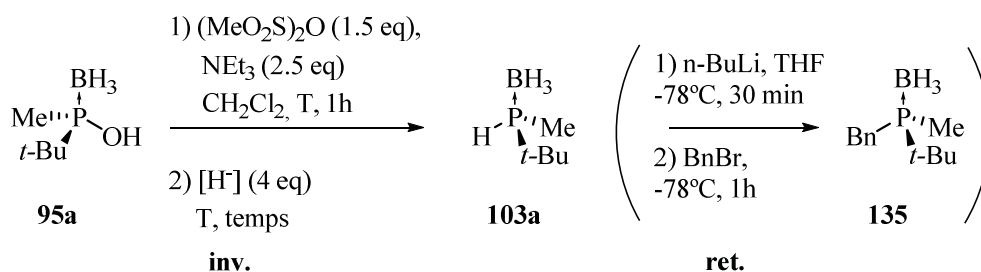
Tal i com s'ha vist a l'apartat d'antecedents, el compost **103a** és un compost molt valuós, que ha estat emprat com a intermedi versàtil per a la síntesi de lligands amb quiralitat a l'àtom de fòsfor. És conegut que els complexos de borà de fosfines secundàries tipus **103a** es poden desprotonar amb *n*-BuLi i l'anió corresponent es pot fer reaccionar amb una gran varietat d'electròfils. Aquesta reacció procedeix amb elevada selectivitat, amb retenció de la configuració a l'àtom de fòsfor. Així doncs per a l'anàlisi de la puresa òptica del compost **103a** es va convertir aquest compost en la fosfina terciària coneguda **135**^[15], l'ee de la qual es pot determinar per HPLC.

Inicialment la síntesi del compost **103a** es va assolir per tractament de l'anhídrid metansulfònic **108a** amb una solució de DIBAL-H (1M en THF). Es va aïllar el producte desitjat **103a** amb un 34% de rendiment després de 2h a 0°C, la puresa òptica del qual era

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

del 82% (entrada 1, taula 4.18). Per tal d'augmentar l'*ee* en el producte es va reduir la temperatura de reacció a -10 i -20 °C, i es va deixar la reacció 16h. En els dos casos, però, el rendiment de la reacció va ser baix, al voltant del 12%. L'*ee* d'aquests productes no es va determinar degut al baix rendiment obtingut (entrades 2 i 3, taula 4.18). Seguidament es va provar de dur a terme la reacció amb altres agents reductors com BH₃ o Na(OAc)₃BH, però en cap dels dos casos es va observar el producte de reacció (entrades 4 i 5, taula 4.18). Finalment es va pensar en l'ús d'AlH₃ com a agent reductor. En vista dels resultats obtinguts amb DIBAL-H es va pensar que un altre hidrur d'alumini menys impedit com l'AlH₃, podria donar millors rendiments en la reacció. Es va formar l'anhídrid metansulfònic **108a** en les condicions ja establertes i es va afegir una solució d'AlH₃ 1.5M en Et₂O, formada *in situ* a partir de LiAlH₄ i AlCl₃. Al cap de 4h a -20°C, la reacció va ser completa i es va aïllar el producte **103a** amb un rendiment satisfactori del 80%. En aquestes condicions, el producte benzilat **135** es va obtenir amb un excés enantiomèric excel·lent del 97% (entrada 6, taula 4.18).

Taula 4.18. Reducció de l'anhídrid metansulfònic **108a**



Entrada	[H ⁻]	Condicions 1	Condicions 2	Rend. (%)	<i>ee</i> ^b (%)	Producte
1	DIBAL-H ^a	1h, 0°C	2h, 0°C	34	82	103a
2	DIBAL-H ^a	1h, -10°C	16h, -10°C	12	- ^c	“
3	DIBAL-H ^a	1h, -20°C	16h, -20°C	13	- ^c	“
4	BH ₃ ·SMe ₂	1h, -20°C	16h, -20°C	0	-	“
5	Na(OAc) ₃ BH	1h, -20°C	16h, -20°C	0	-	“
6	“AlH ₃ ” ^d	1h, -20°C	4h, -20°C	80	97	“

[a] solució 1M en hexà [b] *ee* del compost **135** determinat per HPLC [c] *ee* no determinat [d] solució 1.5M en Et₂O, formada *in situ* a partir de LiAlH₄ i AlCl₃

Així doncs, després d'un estudi detallat de la reacció de reducció de l'anhidrid metansulfònic **108a** es va poder optimitzar la reacció per tal d'obtenir el producte desitjat **103a** amb elevats rendiments i puresa òptica.

4.3.3.4. Nous lligands difosfina amb quiralitat a l'àtom de fòsfor (P,P*)

Els lligands quirals difosfina han estat els lligands més efectius per a la hidrogenació asimètrica d'un elevat nombre de substrats. A la literatura trobem una gran varietat de lligands difosfina, amb quiralitat a l'àtom de fòsfor o bé a la cadena hidrocarbonada. Entre ells, es troben els lligands **MiniPHOS**^[16] i trichickenfootphos (**TCFP**)^[17], els quals posseeixen un CH₂, entre els dos àtoms de fòsfor, els quals han mostrat molt bones propietats com a lligands per a la hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi. Posteriorment, al nostre grup de recerca, es va sintetitzar un anàleg del **TCFP**, el **MaxPHOS**, el qual posseeix un NH entre els dos fòsfors. Aquest lligand també ha mostrat una elevada eficiència per a la hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi.

En la present tesi doctoral ens vam plantejar la síntesi d'un nou anàleg del **TCFP**, aquesta vegada amb un àtom d'oxigen entre els dos fòsfors, el qual hem anomenat **POP*** (figura 4.33).

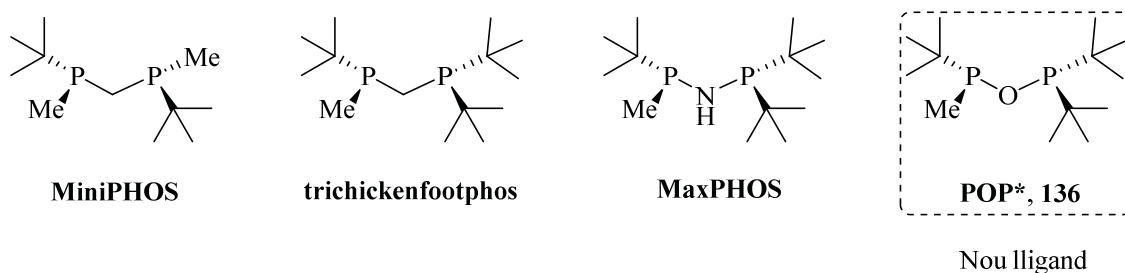


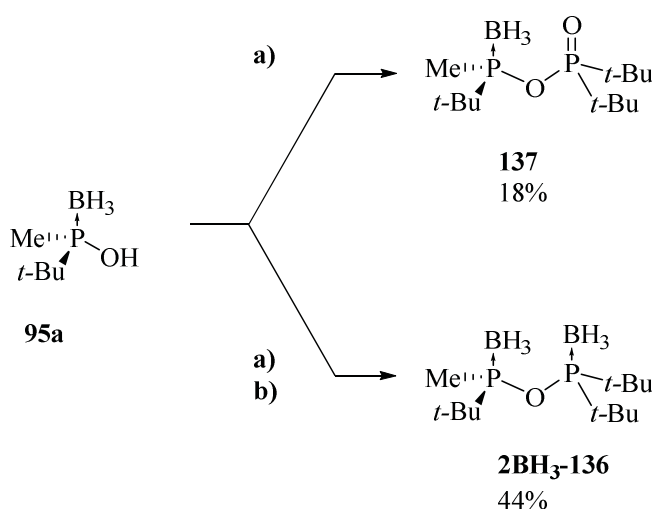
Figura 4.33. Alguns lligands difosfina amb quiralitat a l'àtom de fòsfor

4.3.3.4.1. Formació del lligand 2BH₃-136

La síntesi del lligand diborat **POP***, **2BH₃-136** es pot dur a terme de forma directa a partir de l'àcid fosfinós **95a**. El procés és anàleg al procés per a l'obtenció del lligand **MaxPHOS**. Es va tractar l'àcid *tert*-butil(metil) fosfinós **95a** amb 1.5 equivalents d'hidrur de sodi en THF, durant 1h a temperatura ambient. Seguidament, es va afegir la

cloro-di(*tert*-butil)fosfina i la solució es va agitar a reflux de THF 3h. Passat aquest temps es va tractar la solució amb aigua i es va extreure amb un dissolvent orgànic. Es va disgregar el cru de la reacció amb hexà per obtenir-se un sòlid blanc cristal·lí amb un rendiment del 18%. L'anàlisi per RMN de ^{31}P i espectrometria de masses va revelar que el compost obtingut era la difosfina monooxidada **137** (figura 4.34).

Seguidament es va dur a terme el mateix procediment però al final de la reacció, aquesta es va tractar amb borà, per tal de protegir el fòsfor lliure. D'aquesta manera, es va obtenir la difosfina diborada **2BH₃-136**, amb un 44% de rendiment, aquest cop aïllada per columna cromatogràfica en sílice (figura 4.34). Es va treballar en l'optimització d'aquesta reacció per tal de millorar el rendiment, però aquest no es va poder millorar. La presència d'unes impureses de polaritat molt similar, dificultaven la purificació d'aquest lligand per cromatografia en columna o cristal·lització.



- a) 1) NaH, THF, t.a., 30 min. 2) (*t*-Bu)₂PCl, 3h, reflux
 b) BH₃·SMe₂, 1h, t.a.

Figura 4.34. Obtenció del lligand **2BH₃-136**

4.3.3.4.2 Desprotecció del lligand **2BH₃-136**

Amb el lligand diborat **2BH₃-136** a les nostres mans, es va procedir a estudiar la desprotecció dels dos grups borans, ja que aquest és un pas previ imprescindible per a la complexació a un metall de transició. La desprotecció completa del lligand diborat, donarà lloc al lligand **POP***, **136**. En el curs de la reacció es formaran dues espècies com a intermedis de reacció, els lligands monoborats **BH₃-136a** i **BH₃-136b** (figura 4.35).

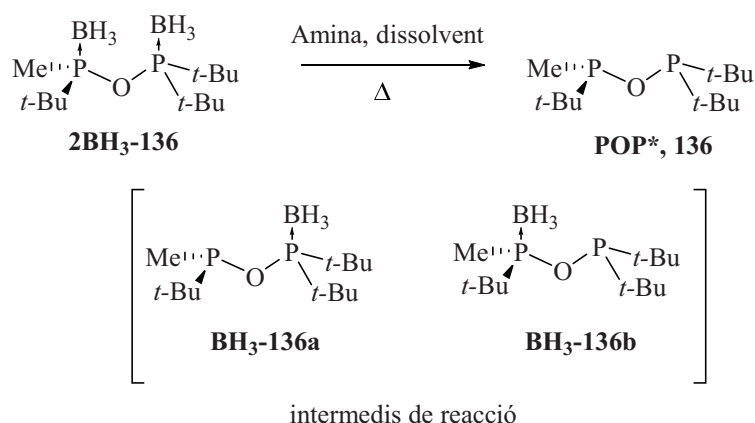


Figura 4.35. Desprotecció del lligand **2BH₃-136**

Degut a la inestabilitat del producte desprotegit i els intermedis de reacció, la reacció de desprotecció del lligand **2BH₃-136** es va estudiar per RMN de ³¹P. Per tal de fer aquest estudi, es va dur a terme la reacció en un tub de RMN, amb els dissolvents i reactius completament anhidres i desgasats. La desprotecció es va dur a terme amb diferents amines; DABCO, pirrolidina, dietilamina i trietilamina. En el primer cas es va emprar C₆D₆ o CDCl₃ com a dissolvent i en els altres tres casos la reacció es va fer emprant la mateixa amina com a dissolvent (ja que s'empren amines líquides). Per aquests últims tres casos, es va afegir 0.1 mL de dissolvent deuterat a la solució per tal de poder fer els espectres de RMN de ³¹P.

A la figura 4.36 es mostren alguns espectres de RMN de ³¹P representatius d'aquesta desprotecció. Inicialment la difosfina diborada **2BH₃-136** presenta dues senyals a l'espectre de RMN en forma de multiplets, cada un dels fòsfors s'acobla a l'àtom de bor del borà i a l'altre fòsfor (**a**, figura 4.36). Les espècies monoborades **BH₃-136a** i **BH₃-136b** presenten dues senyals a l'espectre de RMN cada una (**b**, figura 4.36). El fòsfor desprotegit donarà lloc a un doblet, per acoblament amb l'altre fòsfor de la molècula i el fòsfor borat donarà lloc a un multiplet, de forma anàloga a l'espècie diborada. Finalment, podem veure l'espectre **c** de la figura 4.36, el qual mostra dos doblets diferenciats per a l'espècie completament desprotegida, degut a l'acoblament entre els 2 fòsfors (figura 4.36).

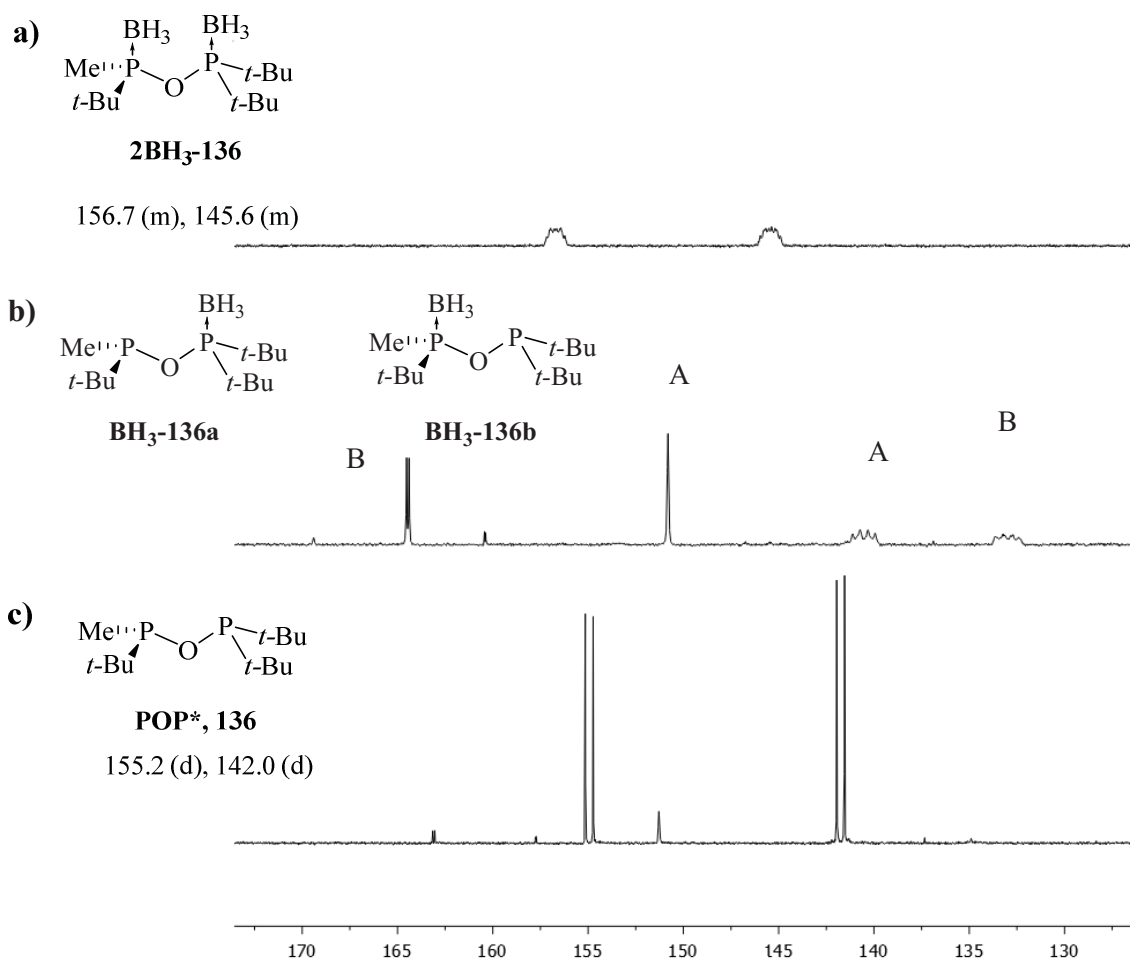
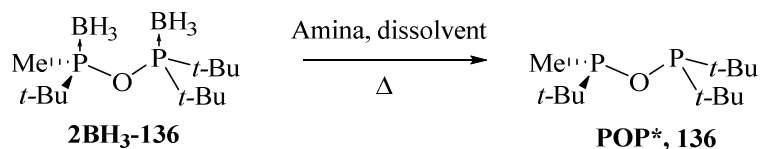


Figura 4.36. Espectres de RMN de ^{31}P corresponents a la desprotecció del lligand **2BH₃-136**

La reacció amb excés de DABCO (5eq) va donar lloc a mesclades de productes monodesprotegits **BH₃-136a** i **BH₃-136b** després de 4h a 60°C en CDCl₃. La mateixa reacció en C₆D₆, va donar lloc al producte totalment desprotegit **136** en escalfar la solució 2h a 90°C. (entrades 1 i 2, taula 4.19).

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

Taula 4.19. Estudi de la reacció de desprotecció del lligand **2BH₃-136**



Entrada	Base	Dissolvent	Condicions	Observ.
1	DABCO (5 eq)	CDCl ₃	4h, 60°C	BH₃-136a BH₃-136b
2	DABCO (5 eq)	C ₆ D ₆	2h, 90 °C	136

També es va provar la desprotecció del lligand **2BH₃-136** amb amines líquides, en gran excés, ja que són emprades com a dissolvent de la reacció. Es va provar l'ús de les amines secundàries pirrolidina i dietilamina i també l'amina terciària trietilamina. La reacció es va escalfar fins al punt d'ebullició de les amines en qüestió i es va seguir per RMN de ³¹P, afegint una petita quantitat de dissolvent deuterat.

En els tres casos es va observar mescles dels intermedis de reacció **BH₃-136a** i **BH₃-136b** i el producte desprotegit **136**. També s'observava la formació d'altres productes de reacció. Després d'un estudi detallat dels espectres de RMN corresponents, en els quals es veia un quartet i un singlet, es va postular que les espècies que s'observava són degudes a un atac nucleòfil de les amines a un dels fòsfors, un cop aquest s'havia desprotegit. Possiblement aquest atac ocorre al fòsfor quiral, ja que és menys impedit estèricament. Aquest atac nucleòfil, donaria lloc al trencament del lligand **POP***, generant les espècies **138** i **139** (figura 4.37).

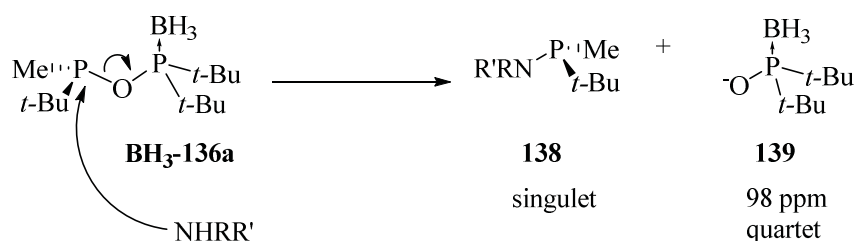


Figura 4.37. Trencament del lligand **POP*** per atac nucleòfil d'una amina

Per aquest motiu es va pensar en emprar una amina terciària, la qual podria evitar en major part aquest trencament, però l'ús de trietilamina va donar lloc a una reacció de desprotecció molt lenta, i a més, s'observava una petita fracció dels productes de trencament.

4.3.3.4.3. Complexació del lligand 136 a rodi

Seguidament, es va procedir a l'estudi de la reacció de complexació del lligand **136** a rodi.

Es va pensar inicialment en emprar les condicions de Hoge per a la complexació del trichickenfootphos a rodi.^[17] Així doncs, es va tractar el lligand diborat **2BH₃-136** amb DABCO en toluè, i es va agitar la solució 2h a 90°C. Es va comprovar per RMN de ³¹P que la reacció de desprotecció era completa. Seguidament, es va evaporar el dissolvent sota atmosfera inert i es va extreure el residu amb hexà tres vegades, d'aquesta manera, el DABCO (insoluble en hexà) quedarà al baló inicial, i es pot aïllar la fosfina lliure. Seguidament es va evaporar l'hexà i es va afegir el complex de rodi [Rh(COD)₂]BF₄, es van dissoldre els reactius en diclorometà i es va deixar la solució en agitació 1h a temperatura ambient. Després d'aquest període de temps, es va evaporar el dissolvent i es va intentar cristal·litzar el producte en Et₂O, sense èxit. Finalment es va analitzar el cru de la reacció per RMN de ¹H i ³¹P, veient que hi havia hagut descomposició. També es va detectar la presència de DABCO en el cru de la reacció (figura 4.38).

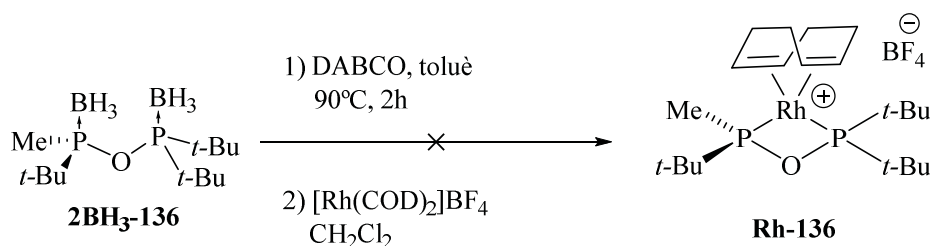


Figura 4.38. Intents de la complexació del lligand **POP*** a rodi

Seguidament, es va estudiar la desprotecció i complexació *in situ*, és a dir, sense aïllar la fosfina desprotegida. En aquesta direcció es van fer dos experiments molt similars. En el primer experiment, es va dur a terme la desprotecció del lligand **2BH₃-136** en les condicions establertes, seguidament, es va refredar la solució a temperatura ambient i es va afegir el complex de rodi, [Rh(COD)₂]BF₄. La solució es va agitar en toluè 1h a temperatura ambient, en aquest moment es va poder detectar per RMN de ³¹P el producte de la reacció, juntament amb altres espècies. Malauradament, les senyals corresponents a

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

la difosfina coordinada a rodi van desaparèixer al cap d'1h més a temperatura ambient. El segon experiment va consistir en agitar el lligand diborat **2BH₃-136**, DABCO i [Rh(COD)₂]BF₄ en toluè 2h, a 90°C. Seguidament es va refredar la solució a temperatura ambient i es va analitzar per RMN de ³¹P. Una altra vegada, es va observar descomposició dels productes de reacció.

Es va atribuir la dificultat en la complexació del lligand **POP*** a la presència de DABCO en el si de la reacció. El DABCO, en ser una diamina, també té cert caràcter coordinant, i per tant, pot competir amb la fosfina per a la complexació a rodi. Per aquest motiu, es va provar d'aïllar la fosfina lliure, **136** per cromatografia en sílice. Per a aquest propòsit, es va activar sílice escalfant-la a 250°C a la línia de buit durant 16h i es va emmagatzemar a la caixa seca. Es va dur a terme la desprotecció del lligand **2BH₃-136**, en les condicions ja establertes i es va filtrar el cru de reacció amb la sílice prèviament activada i sota atmosfera inert. Es va evaporar el dissolvent a sequedat i es va analitzar el producte obtingut. Malauradament, es va observar l'oxidació dels dos fòsfors del lligand **POP***, és a dir, l'espècie **140** (figura 4.39).

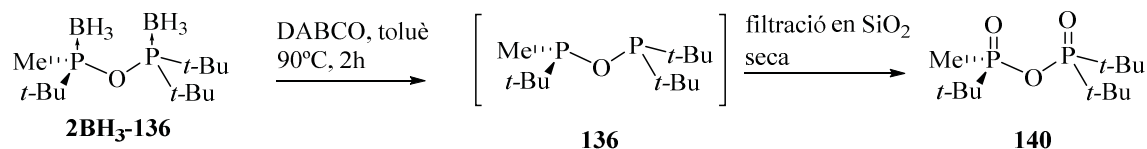


Figura 4.39. Intents d'aïllar el lligand **136** per filtració en sílice seca

Per altra banda, durant els estudis de desprotecció, es va intentar disminuir els equivalents de DABCO, sense èxit. Com ja s'ha comentat, la desprotecció emprant altres amines tampoc havia donat lloc a la desprotecció completa del lligand.

En vista de les dificultats trobades i per manca de més temps, es va decidir no explorar més la complexació del lligand **POP*** a rodi.

4.3.3.5 Òxids de fosfina secundaris (SPO's)

La gran majoria de compostos de fòsfor emprats com a lligands per a metalls de transició són espècies de fòsfor trivalent. Això és degut a la presència d'un parell d'electrons no enllaçant que es coordinarà fàcilment al metall de transició. Ara bé, algunes espècies de fòsfor pentavalent, poden ser considerades com a lligands potencials, degut a l'equilibri amb espècies de fòsfor trivalent. En aquest sentit, els òxids de fosfina secundaris (SPO's), són compostos d'elevat interès i són anomenats sovint prelligands. Aquestes espècies són àcids febles i en solució poden tautomeritzar donant lloc a les espècies trivalents, les quals són capaces de coordinar-se a un metall de transició, per donar lloc a diferents complexos metàl·lics, **SPO-M1** (figura 4.40).^[18] Aquesta tautomeria és coneguda des de finals dels anys 1960 però no ha estat estudiada amb detall fins als últims anys.^[19]

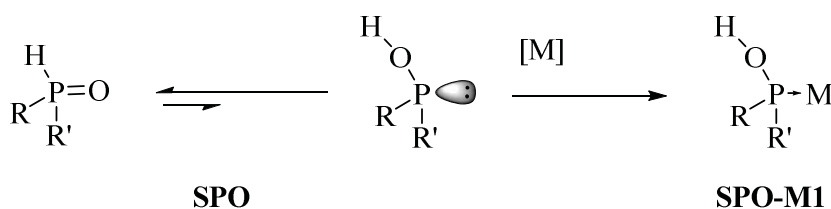


Figura 4.40. Equilibri tautomèric de les espècies tri i pentavalents de fòsfor i formació de complexos metàl·lics

Aquests tipus de compostos posseeixen unes característiques molt interessants. Les espècies pentavalents, són estables a l'oxidació i a la humitat, cosa que facilita la seva manipulació, però en presència d'un metall de transició, l'espècie trivalent es coordinarà al metall, desplaçant l'equilibri tautomèric, fins a obtenir-se el complex metàl·lic **SPO-M1**.

Els SPO's poden donar lloc a diferents tipus de complexos metàl·lics, mitjançant diferents modes de coordinació (figura 4.41). Els àcids fosfinosos coordinats a un metall, **SPO-M1**, poden ser desprotonats per a assolir el corresponent anió fosfinit, el qual pot donar lloc a les espècies O-metalades **SPO-M2**. Per altra banda, els SPO's poden actuar com a lligands bidentats, en forma de pont, units a través per un enllaç d'hidrogen, donant lloc a les espècies bidentades aniòniques **SPO-M3**. La substitució del protó àcid

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

d'aquestes espècies per un altre metall, pot donar lloc a espècies bimetal·liques **SPO-M4** (figura 4.41).

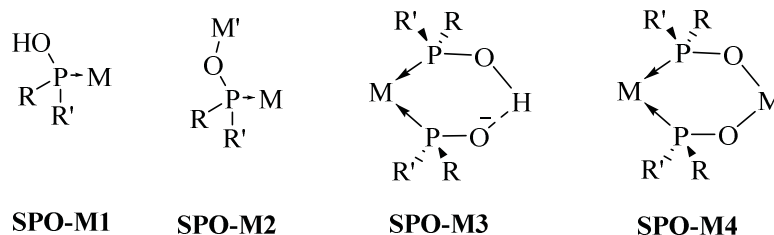


Figura 4.41. Possibles modes de coordinació dels SPO's

La coordinació dels SPO's a diferents metalls de transició ha estat estudiada en els darrers anys. A la literatura podem trobar exemples de complexos de rodi, ruteni i iridi, així com també complexos de pal·ladi i platí, entre d'altres.

Börner i col·laboradors, l'any 2010, van obtenir els complexos de Rh, **SPO-Rh1** ($R = Ar$).^[20] Pel que fa a grups R electrodonadors com *t*-Bu, no es va poder obtenir aquests tipus de complexos de Rh. Posteriorment, Buono i col·laboradors, van descriure la formació de complexos carbonílics de Rh i Ir per coordinació de l'òxid secundari de la di-*tert*-butil fosfina, **SPO-Rh2** i **SPO-Ir1** (figura 4.42).^[21]

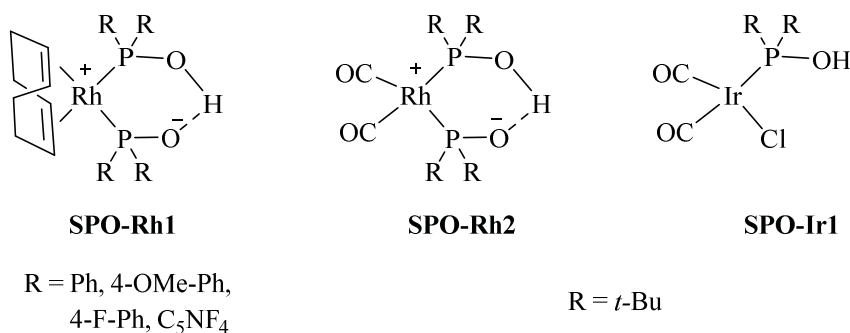


Figura 4.42. Precedents de la coordinació de SPO's a rodi i iridi

Les aplicacions d'aquests complexos en catàlisi no han estat estudiades pròpiament. Ara bé, altres autors, com de Vries i col·laboradors, han emprat SPO's enantiopurs a la hidrogenació asimètrica d'imines^[22] i d'olefines funcionalitzades^[23] catalitzada per rodi o iridi, formant els catalitzadors *in situ*. En aquests estudis es va emprar els lligands **107b-e**, **141** i **142** (figura 4.43). El lligand que va donar millors selectivitats va ser l'òxid secundari de la *tert*-butil(fenil)fosfina **107b**. Lligands molt similars, també amb un grup *tert*-butil però altres grups en la posició R (**107c-e**) donaven selectivitats més baixes, com

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

també l'òxid de fosfina secundari **141**, sintetitzat inicialment per Fiaud i col·laboradors^[24] l'any 1999 i l'òxid **142**, derivat del Taddol.

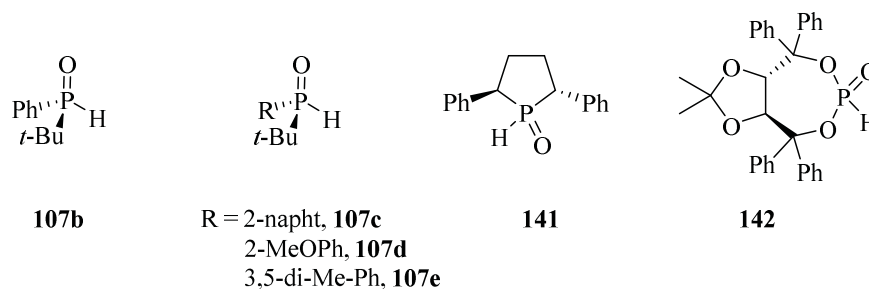


Figura 4.43. SPO's enantiopurs emprats en la literatura a la hidrogenació asimètrica catalitzada per Rh i Ir

Li i col·laboradors, van coordinar l'òxid de di-*tert*-butil fosfina a Pd i van obtenir diferents tipus de complexos metàl·lics, **POPd**, **POPd1** i **POPd2**, comercialment assequibles actualment (figura 4.44). Aquests complexos han mostrat una elevada eficiència en varies reaccions d'acoblament,^[18] com ara reaccions de Suzuki, Heck, Kumada, Negishi i Stille i han mostrat ser especialment eficients per a la formació catalítica d'enllaços C-N i C-S.

Posteriorment, els grups de Dai^[25] i Buono^[26] independentment, han dedicat esforços a la síntesi de complexos de pal·ladi anàlegs als **POPd1** enantiomèricament purs, **107b-Pd1** i **107b-Pd2** (figura 4.44). Els dos autors descriuen l'ús del complex de pal·ladi **107b-Pd1** en catàlisi asimètrica per a diferents tipus de reaccions. El primer autor va emprar el compost **107b-Pd1** com a catalitzador per a alquilacions al·liliques asimètriques. Per altra banda, Buono i col·laboradors, van descriure l'eficàcia del compost **107b-Pd1** per a catalitzar la cicloaddició [2+1] d'alquins terminals i norbornadiè. Darrerament, Buono i col·laboradors han estudiat la complexació dels SPO's quirals a platí.^[27]

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

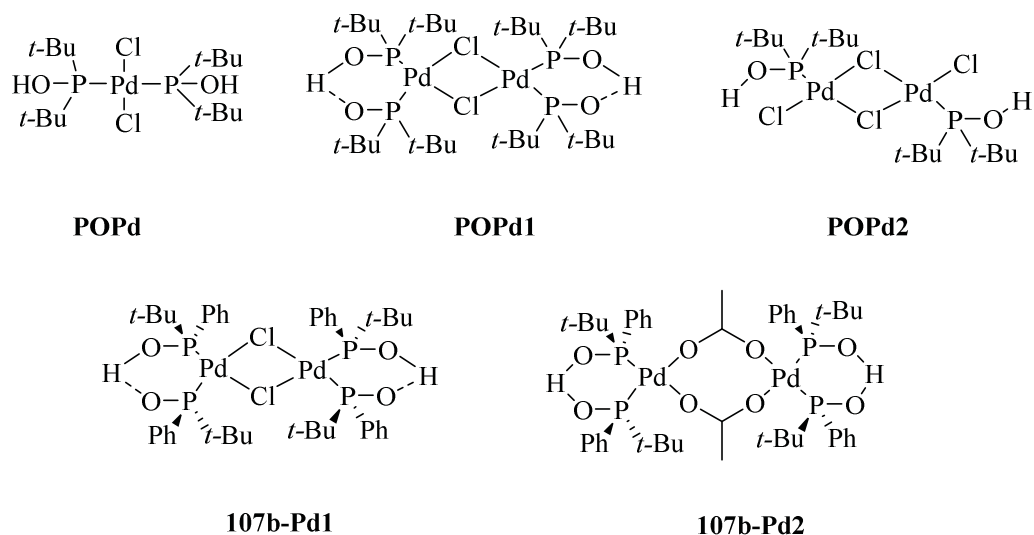


Figura 4.44. Complexes descrits a la literatura per coordinació dels òxids de fosfina secundaris a pal·ladi

Pel que fa a la síntesi dels òxids de fosfina secundaris, aquesta es du a terme tradicionalment per tractament d'etil fosfinats tipus **143** amb reactius de Grignard (**a**, figura 4.45). Per a l'obtenció de SPO's P-estereogènics òpticament enriquits, existeixen varis exemples de resolució, ja sigui per HPLC quiral^{[26][28]} o per cristal·lització de derivats diastereomèrics.^{[29][30]} L'any 2011, Bueno i col·laboradors van descriure una metodologia versàtil i efectiva per a l'obtenció de SPO's quirals.^[10] En aquesta aproximació, s'empra mentol com a auxiliar quiral per a l'obtenció del mentil fosfit **144** el qual s'obté òpticament pur mitjançant una cristal·lització. El tractament amb organolític dona lloc a una sèrie de SPO's amb elevada selectivitat òptica. Com a exemple representatiu, s'obté el SPO **107b** amb un 86% de rendiment i un 99% d'*ee* (**b**, figura 4.45). El mateix autor ha descrit aquest mateix any, l'ús de 1-adamantilfosfinats **145**, els quals poden ser separats de forma molt eficient mitjançant HPLC quiral semipreparatiu. A partir d'aquest substrat s'obté el compost **107b** amb un rendiment millorat del 95% com a producte òpticament pur (**c**, figura 4.45).

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

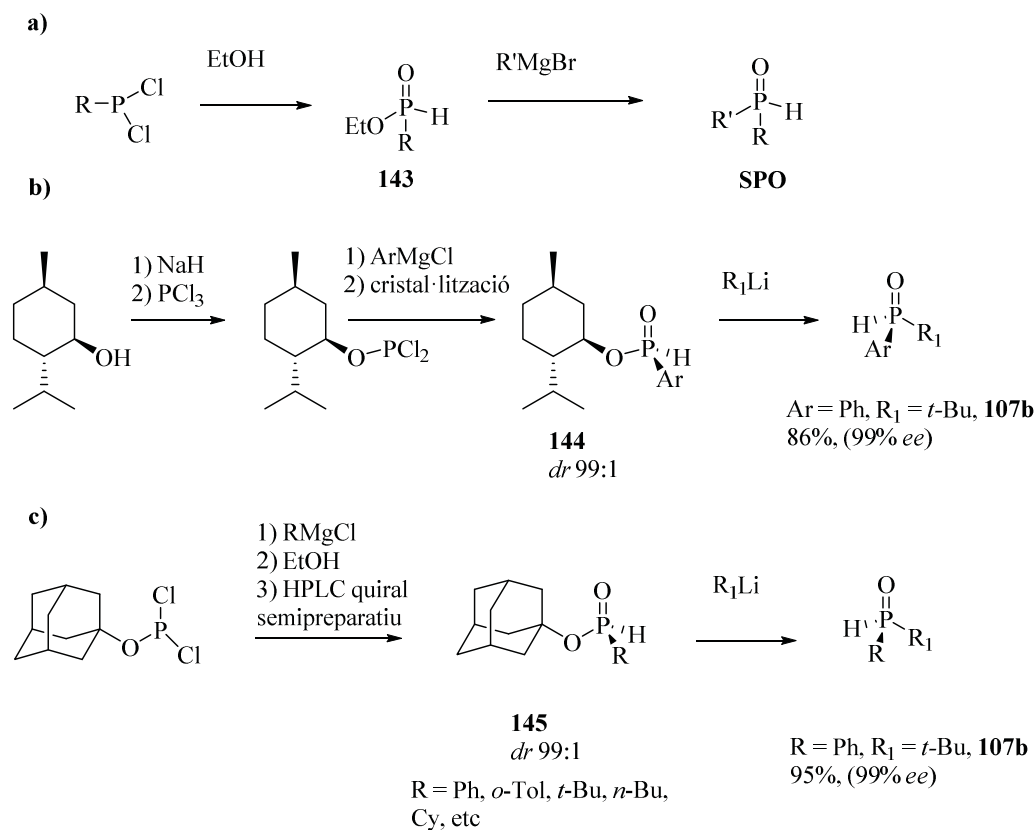
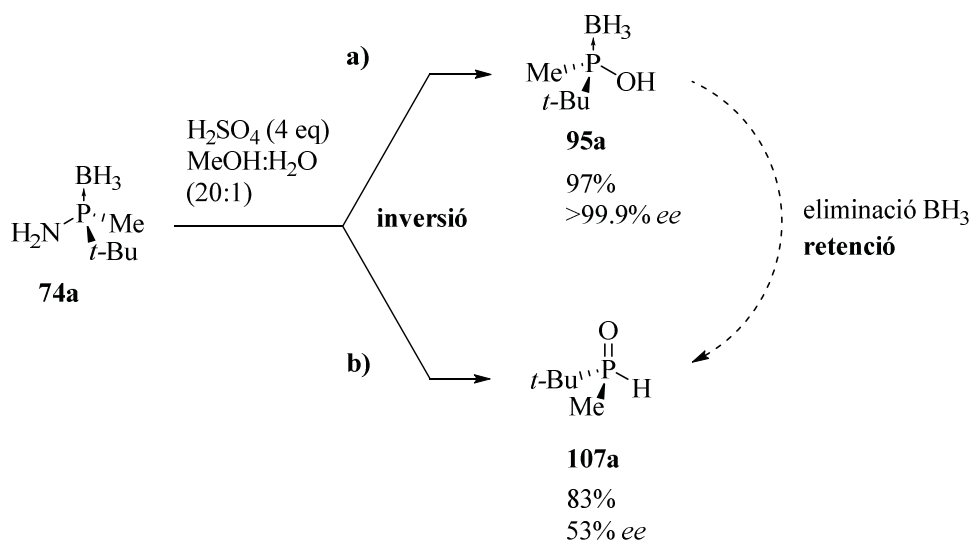


Figura 4.45. Precedents de la síntesi d'òxids de fosfina secundaris

4.3.3.5.1. Síntesi de l'òxid de fosfina secundari de la *tert*-butil(metil) fosfina, **107a**

Durant l'estudi de la hidròlisi àcida d'aminofosfines, el qual s'ha explicat detalladament a l'apartat 4.3.2.1 d'aquest capítol, es va detectar l'òxid de fosfina secundari de la *tert*-butil(metil) fosfina, **107a** com a subproducte de la reacció.

Tal i com ja s'ha descrit anteriorment, en tractar el complex de borà de l'aminofosfina **74a** amb àcid sulfúric en una mescla de metanol i aigua, al cap de 2h a 50°C, s'obtenia el complex de borà de l'àcid fosfinós òpticament pur, **95a**, amb rendiments excel·lents. En deixar aquesta reacció més temps, la reacció evolucionava cap a un altre producte, l'òxid secundari **107a**, el qual s'observava com a producte majoritari de la reacció després de 16h a 40°C. En aquestes condicions es va aïllar l'òxid secundari **107a** amb un 83% de rendiment i un excés enantiomèric del 53%. Així doncs, es va observar un dràstic descens de l'*ee* en aquestes condicions de reacció (figura 4.46).



a) 2h, 50°C. b) 16h, 40°C

Figura 4.46. Síntesi de l'òxid de fosfina secundari **107b** per hidròlisi àcida de l'aminofosfina **74a**

L'elevat interès del compost **107a** com a lligand en catàlisi ens va dur a estudiar la seva síntesi com a compost òpticament pur. Pietrusiewicz i Stankevic, van descriure l'any 2007 l'obtenció de l'òxid de fosfina secundari de la *tert*-butil(fenil) fosfina **107b** per tractament del complex de borà de l'àcid fosfinós corresponent amb àcid tetrafluorobòric.^[13] En aquest procés es perdia certa activitat òptica i s'obtenia el producte desitjat amb un 83% d'*ee*.

L'àcid fosfinós **95a**, es va tractar amb HBF₄ i es va veure que després d'una hora a 0°C, la reacció de desprotecció era completa. Es va neutralitzar la reacció amb NaHCO₃ aquós i després d'una sèrie d'extraccions amb diclorometà, es va aïllar l'òxid de fosfina secundari **107a**, amb un rendiment del 80%, com a producte òpticament pur. En aquesta reacció es va detectar per RMN de ³¹P un intermedi que mostrava un quartet a 62.9 ppm amb una constant d'acoblament característica de 9 Hz. Aquest producte, es convertia en l'òxid de fosfina secundari **107a** per tractament amb NaHCO₃. Per altra banda, quan es tractava l'òxid de fosfina secundari **107a** amb HBF₄, es tornava a obtenir l'espècie anterior, inicialment desconeguda. Una anàlisi detallada de les dades espectroscòpiques d'aquesta espècie no ens va permetre arribar a cap conclusió determinant. Per tal de determinar la naturalesa d'aquest producte, aquest es va aïllar per cristal·lització del cru de reacció amb Et₂O i es va obtenir monocristalls per tal d'obtenir-ne l'estructura de raig X, la qual es mostra a la figura 4.48. L'intermedi de la reacció va resultar ser el complex

trifluoroborat de l'òxid de fosfina secundari, **146**. La constant d'acoblament característica de 9 Hz correspon a l'acoblament entre el fòsfor i el fluor. Així doncs, a l'espectre de RMN de ^{19}F , s'observava també aquesta $J_{\text{P-F}}$ de 9 Hz (figura 4.47).

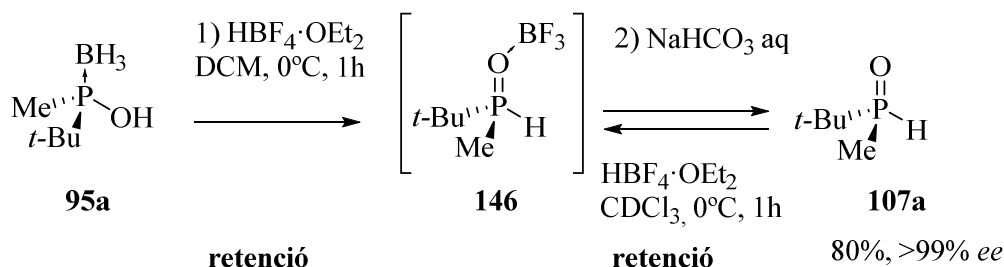


Figura 4.47. Interconversió entre les espècies **95a**, **146** i **107a**

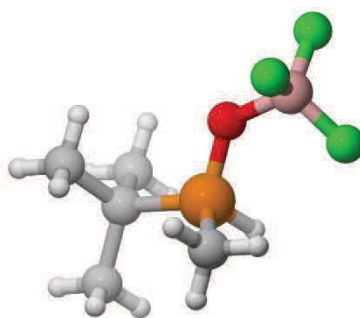


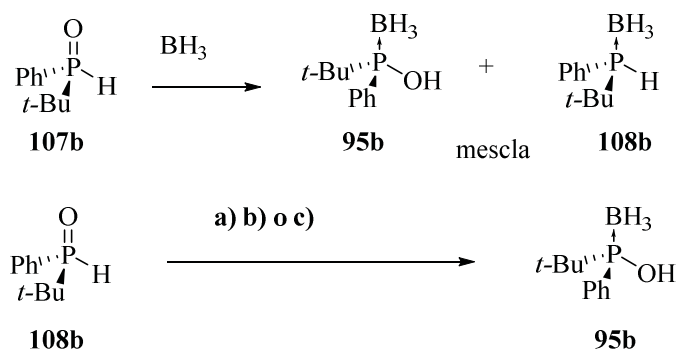
Figura 4.48. Obtenció i estructura de raig-X del compost **146**

L'anàlisi de la puresa òptica de l'òxid de fosfina secundari **107a** per CG o HPLC quiral no va ser possible, ja que la mescla racèmica no es va poder separar en cap de les columnes a les que es tenia accés. Així doncs, es va pensar en la conversió de l'òxid de fosfina secundari en alguna espècie coneguda, la qual es pogués analitzar per CG o HPLC.

Es va pensar en la conversió de l'òxid secundari **107a** a l'àcid fosfinós protegit amb borà **95a**, l'*ee* del qual es pot determinar per CG del producte metilat.

La conversió d'òxids de fosfina secundaris en els seus corresponents àcids fosfinosos protegits amb borà, ja va ser estudiada per Pietrusiewicz i col·laboradors, per a fosfines amb grups arílics. Aquests autors van determinar que el tractament amb borà de l'òxid de fosfina secundari arílic **107b**, donava lloc a una mescla de dos productes, l'àcid fosfinós **95b** i la fosfina secundària **108b** (figura 4.49).^[31] Per tal d'obtenir exclusivament l'àcid fosfinós, es descriu l'ús de *n*-BuLi, per tal d'atrapar l'anió, i així

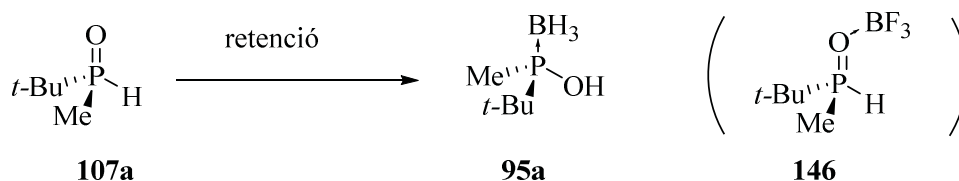
desplaçar l'equilibri cap a l'espècie de fòsfor trivalent, la qual per tractament amb borà donarà lloc a l'espècie desitjada.^[32] Els mateixos autors van descriure que el tractament de l'espècie **107b** amb la mescla de reactius $\text{BF}_3/\text{NaBH}_4$, que és conegut que generen BH_3 *in situ*, donava lloc a l'àcid fosfinós **95b** selectivament. Per altra banda, Buono i col·laboradors van descriure una estratègia similar,^[10] en aquest cas, es forma l'anió de la mateixa manera, el qual s'atrapa amb clorur de trimetilsilil. Seguidament es tracta el compost amb borà i s'elimina el grup silil per tractament amb TBAF (figura 4.49).



- a) 1) *n*-BuLi, 2) BH_3 .
 b) 1) *n*-BuLi; 2) TMSCl; 3) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$; 4) TBAF.
 c) $\text{BF}_3/\text{NaBH}_4$

Figura 4.49. Estratègies de Pietrusiewicz i Buono per a la conversió d'òxids de fosfina secundaris en àcids fosfinosos protegits amb borà

Per a l'òxid de la *tert*-butil(metil) fosfina **107a**, la reactivitat difereix lleugerament. El tractament de l'òxid de fosfina **107a**, en les condicions descrites per Buono i col·laboradors per a la formació de l'anió i l'atrapament d'aquest amb trimetilsilil, no van donar lloc al producte desitjat, sinó que es va observar descomposició al cru de la reacció (entrada 1, taula 4.20). També es va dur a terme la reacció per tractament amb $\text{BF}_3/\text{NaBH}_4$, en aquest cas, es va detectar la formació del producte ja descrit anteriorment, **146** (entrada 2, taula 4.20). Finalment, es va dur a terme la reacció amb 1 equivalent de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ i es va veure la formació d'un sol producte al cap d'una hora a temperatura ambient, el qual corresponia a l'àcid *tert*-butil(metil) fosfinós, **95a**. Es va aïllar aquest producte amb un 78% de rendiment i una puresa òptica del 99.5% (entrada 3, taula 4.20).

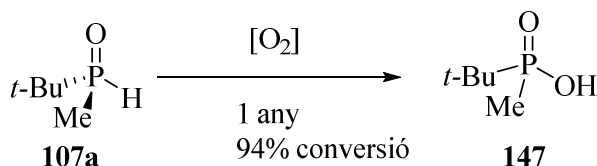
Taula 4.20. Conversió de l'òxid de fosfina secundari **107a** en l'àcid fosfinós **95a**

Entrada	Reactius	condicions	Rend. (%)	ee (%)	Observacions
1	1) <i>n</i> -BuLi 2) TMSCl 3) BH ₃ ·SMe ₂ 4) TBAF	THF	0	-	Descomposició
2	BF ₃ /NaBH ₄	THF 6h, 50°C	nd	-	Producte 146 ^a
3	BH ₃ ·SMe ₂	THF, 1h, t.a.	78	99.5 ^b	-

[a] Detectat per RMN [b] ee determinat per CG del producte metilat

D'aquesta manera, es va determinar que la formació de l'òxid de fosfina secundari **107a**, ocorria de forma estereoselectiva, amb retenció a l'àtom de fòsfor, en aquestes condicions de reacció.

Tot i que els òxids de fosfina secundaris són descrits a la literatura com a compostos molt estables enfront l'oxidació, es va veure que l'òxid de fosfina **107a**, s'oxidava lentament en contacte amb l'oxigen per donar lloc a l'àcid fosfínic **147**, el qual es va caracteritzar per espectroscòpia de masses. Aquesta conversió va ser gairebé completa després de tenir la mostra un any en contacte amb oxigen (figura 4.50).

**Figura 4.50.** Oxidació de l'òxid de fosfina secundari, **107a** per contacte amb l'aire

La reactivitat de l'òxid de fosfina secundari **107a** enfront el borà i l'oxigen ens dóna una idea de la reactivitat del parell d'electrons no enllaçants del fòsfor de l'espècie de fòsfor trivalent que es troba en equilibri tautomèric amb l'espècie pentavalent (figura 4.51).

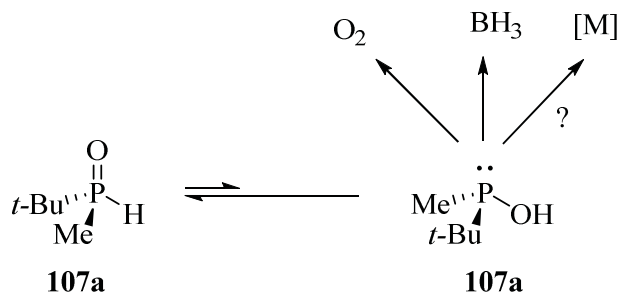


Figura 4.51. Reactivitat de l'òxid de fosfina secundari **107a**

Seguidament, es va explorar la reactivitat d'aquest compost amb metalls de transició, per a l'obtenció de complexos de rodi i pal·ladi.

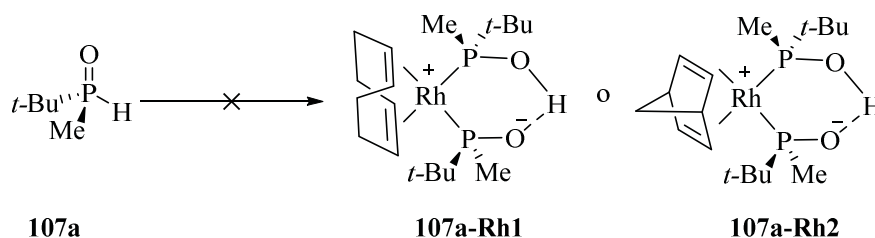
4.3.3.5.2. Reactivitat de l'òxid de fosfina secundari de la *tert*-butil(metil) fosfina **107a** enfront rodi i pal·ladi

Inicialment es va estudiar la complexació de l'òxid de fosfina secundari de la *tert*-butil(metil) fosfina **107a**, òpticament pur, a rodi, per tal d'obtenir el complexos de rodi catiónics **107a-Rh1** o **107a-Rh2** (taula 4.22). La reacció es va dur a terme per tractament de dos equivalents de lligand **107a** amb 1 equivalent de [Rh(acac)(COD)] o [Rh(acac)(NBD)], precursors de Rh(I) emprats freqüentment. Per a obtenir els complexos zwitteriònics **107a-Rh1** o **107a-Rh2**, cal eliminar un protó de cada dues unitats de lligand, i per aquest motiu s'empra els precursors que contenen l'acetilacetona, que faria aquesta funció, generant acetil acetona.

La reacció amb [Rh(acac)(COD)] en THF es va seguir per RMN de ^{31}P . Al cap de 3h a temperatura ambient, es va veure dues senyals a l'espectre de ^{31}P , un doblet a 108.05 ($J = 163 \text{ Hz}$), i un singlet corresponent al producte de partida. El doblet podria correspondre al producte desitjat **107a-Rh1**, ja que l'acoblament entre P i Rh dóna lloc a aquest tipus de senyals. Es va seguir la reacció per ^{31}P , fins que al cap de 16h es va observar la descomposició dels productes de la reacció i el producte de partida (entrada 1, taula 4.21). La mateixa reacció en MeOH, no va donar millors resultats, en aquest cas

el complex de rodi no es va detectar i es va veure la descomposició dels productes de la reacció (entrada 2, taula 4.21). Seguidament es va dur a terme la reacció amb [Rh(acac)(NBD)] ja que es va pensar que la substitució del ciclooctadiè per norbornadiè podria facilitar la complexació del lligand, per efectes estèrics, en ser el norbornadiè més petit. Malauradament, la reacció de complexació tampoc va donar lloc al producte desitjat **107a-Rh2** en aquest cas (entrada 3, taula 4.21).

Taula 4.21. Condicions per a la complexació de l'òxid **107a** a rodi



Entrada	Reactius	Condicions	Observacions
1	[Rh(acac)(COD)] (0.5 eq)	THF 16h, t.a.	Descomposició ^a
2	[Rh(acac)(COD)] (0.5 eq)	MeOH 16h, t.a	Descomposició ^b
3	[Rh(acac)(NBD)] (0.5 eq)	THF, 16h, t.a..	Descomposició ^b

[a] Es detecta el producte al cap de 3h per ³¹P RMN en proporció 1:1 amb el producte de partida. En deixar-ho 16h s'observa la descomposició dels productes de reacció [b] no es detecta el complex de rodi per ³¹P RMN

Tal com s'ha comentat a la introducció d'aquesta apartat, s'ha descrit a la literatura intents d'aïllar el complex anàleg a **107a-Rh1** però amb la fosfina aquiral unida a dos grups *t*-butil, sense èxit. Els autors d'aquest treball han atribuït aquesta manca de reactivitat a la naturalesa del lligand, que en posseir dos grups donadors d'electrons, com són els *t*-butil, dificultaria la formació de l'espècie tautomèrica trivalent, la qual és capaç de coordinar-se al metall. En la present tesi doctoral, s'ha vist que la tautomeria dels òxids de fosfina secundaris amb substituents donadors es dóna en prou extensió per tal de que el parell d'electrons sobre el fòsfor reaccioni. S'atribueix la impossibilitat d'aïllar el complex de rodi **107a-Rh1** i **107a-Rh2** a efectes estèrics deguts al grup *tert*-butil unit al fòsfor. Així doncs, creiem que seria interessant provar d'obtenir el complex de rodi dicarbonílic **107a-Rh3**, el qual en contenir els dos carbonils, petits, podria afavorir la seva

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

estabilitat. Per manca de temps, aquest experiment no s'ha dut a terme en la present tesi doctoral (figura 4.52).

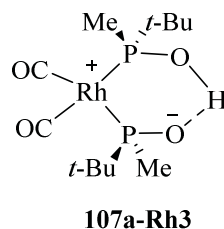


Figura 4.52. Hipotètic complex de rodi **107a-Rh3**

Seguidament, es va decidir investigar la complexació de l'òxid de fosfina secundari **107a** a pal·ladi. Seguint la metodologia descrita per Buono i col·laboradors^[26] es va sintetitzar el complex de dipal·ladi (II) **107a-Pd2** (figura 4.53). Així doncs, l'òxid secundari de la *tert*-butil(metil) fosfina, es va tractar amb 0.5 equivalents del complex de pal·ladi $[\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ i es va agitar la mescla 1h a temperatura ambient. Seguidament es va afegir trietilamina i la solució es va agitar 5h a temperatura ambient. El cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica en sílice i es va aïllar el complex de pal·ladi **107a-Pd2** amb un rendiment del 38%. En la reacció es formen inicialment les espècies *trans*-[**107a-Pd1**] i *cis*-[**107a-Pd1**], les quals per tractament amb una base, eliminen un dels protons de cada un dels complexos per donar lloc a l'espècie **107a-Pd2** i formar dos ponts d'hidrogen (figura 4.53).

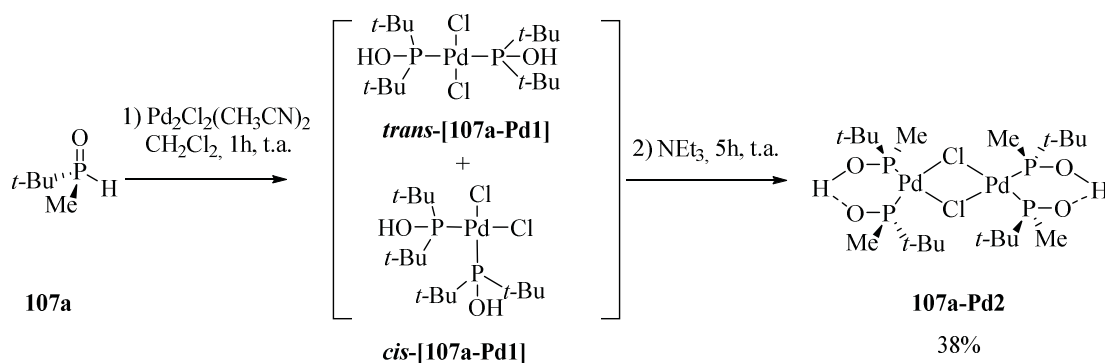


Figura 4.53. Síntesi del complex de pal·ladi **107a-Pd2**

El compost **107a-Pd2**, mostra una senyal ampla a RMN de ^1H , a 14.9 ppm, la qual atribuïm als protons que estan formant l'enllaç d'hidrogen, en concordança amb el desplaçament descrit a la literatura per a complexos similars.^[26]

L'estructura del complex **107a-Pd2**, va ser confirmada per raig X, en la qual es veu la disposició de dos lligands al voltant de cada un dels àtoms de pal·ladi (figura 4.54).

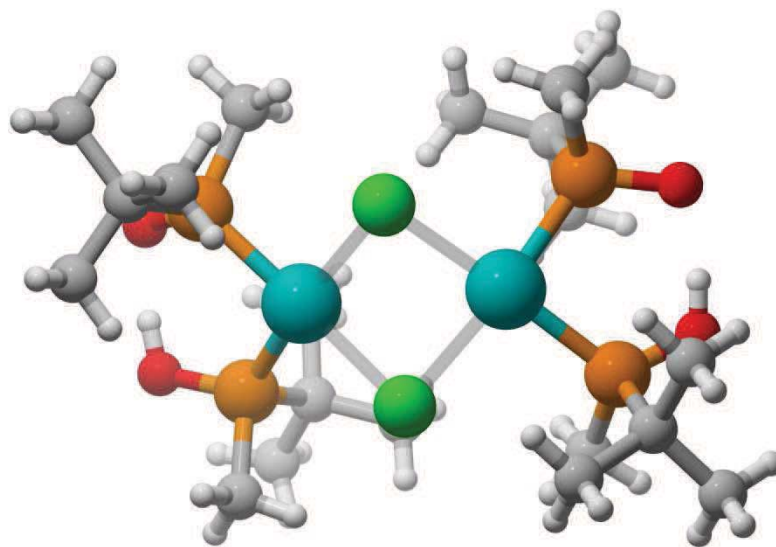


Figura 4.54. Estructura de raig X del compost **107a-Pd2**

Paral·lelament, es va estudiar una metodologia descrita per Li i col·laboradors^[33] per a la síntesi de complexos similars. Es va dissoldre l'òxid de fosfina secundari **107a** i PdCl₂, en una proporció de 2:1, en THF, i la solució es va agitar 16h a reflux. El cru de reacció va donar lloc a una senyal molt majoritària a RMN de ³¹P (>90%) acompanyada de dues senyals més, molt minoritàries. Es va aïllar un sòlid groc, molt apolar, per cromatografia en columna, eluint en una mescla Et₂O/CH₂Cl₂, amb un 65% de rendiment (figura 4.55).

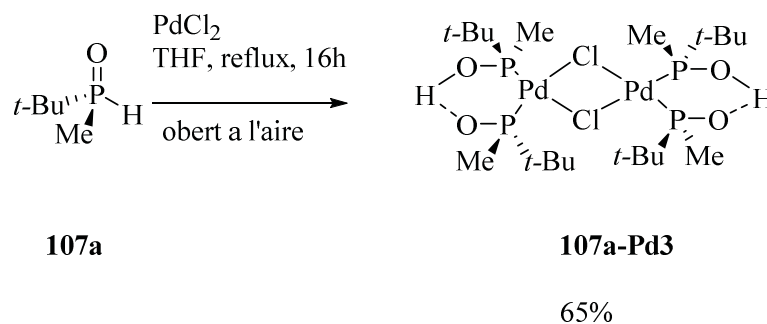


Figura 4.55. Síntesi del complex de pal·ladi **107a-Pd3**

Les dades espectroscòpiques obtingudes són pràcticament idèntiques per als dos productes **107a-Pd2** i **107a-Pd3**, cosa que ens fa pensar que s'obté el mateix complex de

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

pal·ladi mitjançant els dos procediments. A la taula 4.22 s'ha resumit algunes d'aquestes dades, per als complexos **107a-Pd2** i **107a-Pd3**. L'única diferència remarcable entre la caracterització dels dos complexos es troba en l'espectre de ^1H de RMN. En el complex **107a-Pd3**, no es va detectar la senyal corresponent als protons que sortia a 14.9 ppm per al complex **107a-Pd2**. Ara bé, els espectres de RMN ^{31}P i l'espectre d'IR són pràcticament idèntics, així com la massa exacta dels dos productes.

Taula 4.22. Dades espectroscòpiques per als complexos **107a-Pd2** i **107a-Pd3**

Complex	^1H RMN (ppm)	^{31}P RMN (ppm)	IR (KBr) (cm^{-1})	Massa exacta
107a-Pd2	1.25 (d, $J = 16$ Hz, 36H), 1.65 (d, $J = 10$ Hz, 12H), 14.9 (br s, 2H)	108.9	2945, 1462, 1279, 1033, 868, 812, 734	761.0204
107a-Pd3	1.21 (d, $J = 16$ Hz, 36H), 1.62 (d, $J = 10$ Hz, 12H)	109.1	2957, 1462, 1281, 1033, 868, 812, 734	761.0196

El complex de pal·ladi **107a-Pd2**, pot ser emprat com a catalitzador per a una gran varietat de reaccions. La manca de temps ens va impedir estudiar la seva utilitat en catàlisi però creiem que l'exploració d'aquest catalitzador pot donar lloc a resultats molt interessants.

4.4 Conclusions

S'ha derivatitzat la posició amino de l'aminofosfina **74a** mitjançant reaccions d'alquilació. Per a electròfils poc impeditos, la dialquilació de la posició amino s'ha dut a terme satisfactòriament, en canvi, per a electròfils més impeditos, la dialquilació total no ha estat possible. Per a aquest tipus d'electròfils, s'ha aïllat els productes monoalquilats emprant bases impedides. Les monofosfines resultants han estat emprades com a lligands per a cicloaddicions catalitzades per or, amb col·laboració amb el grup de J. L. Mascareñas.

S'ha estudiat les reaccions de substitució nucleòfila sobre l'àtom de fòsfor de les aminofosfines **74a/b** i **72a/b**. La hidròlisi àcida d'aquests productes s'ha dut a terme satisfactòriament per a obtenir els àcids fosfinosos **95a/b** òpticament purs.

L'àcid fosfinós **95a** s'ha derivatitzat per tal d'obtenir el metilfosfinit **97a**, els anhídrids mixtes **110-112** i s'ha estudiat la formació de l'anhídrid metansulfònic **108a**. La reactivitat d'aquests intermedis enfront diferents tipus de nucleòfils, s'ha estudiat detalladament. La substitució nucleòfila sobre el metilfosfinit **97a** i els anhídrids mixtes **110** i **111** no ha donat lloc a l'obtenció de compostos P-estereogènics de forma versàtil. Després d'un estudi detallat, s'ha trobat condicions per a la formació de l'anhídrid metansulfònic **108a** òpticament pur. La reactivitat d'aquest compost enfront diferents tipus de nucleòfils s'ha estudiat. Els millors resultats s'han obtingut emprant amines com a nucleòfils. Mitjançant aquesta metodologia, s'ha obtingut una família d'aminofosfines amb bons rendiments i elevat excés enantiomèric.

L'anhídrid metansulfònic **108a** s'ha reduït amb èxit per a obtenir la fosfina secundària borada **103a** amb un rendiment i excés enantiomèric elevat.

S'ha obtingut un nou lligand difosfina P-estereogènica a partir de l'àcid fosfinós **95a**. S'ha estudiat la desprotecció del lligand i la complexació a rodi, per la desprotecció s'ha trobat condicions idònies però la complexació d'aquest lligand a Rh no ha estat possible.

Finalment, s'ha desprotegit l'àcid fosfinós **95a** i s'ha obtingut l'òxid de fosfina secundària **107a** òpticament pur el qual s'ha complexat a pal·ladi satisfactòriament.

4.5 Bibliografia

- [1] M. Revés, C. Ferrer, T. León, S. Doran, P. Etayo, A. Vidal-Ferran, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 9452–9455.
- [2] T. León, A. Riera, X. Verdaguer, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5740–5743.
- [3] E. Cristóbal-Lecina, P. Etayo, S. Doran, M. Revés, P. Martín-Gago, A. Grabulosa, A. R. Costantino, A. Vidal-Ferran, A. Riera, X. Verdaguer, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 795–804.
- [4] T. León, M. Parera, A. Roglans, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 6951–6955.
- [5] A. Flores-Gaspar, S. Orgué, A. Grabulosa, A. Riera, X. Verdaguer, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1941–1944.
- [6] J. Francos, F. Grande-Carmona, H. Faustino, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, I. Alonso, R. Fernández, J. M. Lassaletta, F. López, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322–14325.
- [7] C. Bauduin, D. Moulin, E. B. Kaloun, C. Darcel, S. Jugé, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293–4301.
- [8] N. Fey, M. Garland, J. P. Hopewell, C. L. McMullin, S. Mastroianni, a. G. Orpen, P. G. Pringle, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 118–122.
- [9] M. Pabel, a C. Willis, S. B. Wild, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1244–1249.
- [10] D. Gatineau, L. Giordano, G. Buono, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10728–10731.
- [11] S. Humbel, C. Bertrand, C. Darcel, C. Bauduin, S. Jugé, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 420–427.
- [12] S. Jugé, M. Stephan, J. A. Laffitte, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357–6360.
- [13] M. Stankevic, K. M. Pietrusiewicz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 816–822.
- [14] Z. S. Han, N. Goyal, M. a Herbage, J. D. Sieber, B. Qu, Y. Xu, Z. Li, J. T. Reeves, J.-N. Desrosiers, S. Ma, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2474–2477.
- [15] T. Miura, H. Yamada, S. Kikuchi, T. Imamoto, T. P. A. Chem, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1877–1880.
- [16] Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, *113*, 2988–2989.
- [17] G. Hoge, H.-P. Wu, W. S. Kissel, D. a Pflum, D. J. Greene, J. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966–5967.
- [18] T. M. Shaikh, C. Weng, F. Hong, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 771–803.
- [19] A. Christiansen, C. Li, M. Garland, D. Selent, R. Ludwig, A. Spannenberg, W. Baumann, R. Franke, A. Börner, *European J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2733–2741.
- [20] A. Christiansen, D. Selent, A. Spannenberg, W. Baumann, R. Franke, A. Börner, *Organometallics* **2010**, *29*, 3139–3145.

4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics

- [21] D. Martin, D. Moraleda, T. Achard, L. Giordano, G. Buono, *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 12729–12740.
- [22] X. Jiang, A. J. Minnaard, B. Hessen, B. L. Feringa, A. L. L. Duchateau, J. G. O. Andrien, J. A. F. Boogers, J. G. De Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1985–1988.
- [23] X. Jiang, M. van den Berg, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2223–2229.
- [24] F. Guillen, J. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2939–2942.
- [25] W. Dai, K. Ka, Y. Yeung, W. H. Leung, R. K. Haynes, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 2821–2826.
- [26] J. Bigeault, L. Giordano, G. Buono, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4753–7.
- [27] T. Achard, L. Giordano, A. Tenaglia, Y. Gimbert, G. Buono, *Organometallics* **2010**, *29*, 3936–3950.
- [28] D. Gatineau, D. H. Nguyen, D. Hérault, N. Vanthuyne, J. Leclaire, L. Giordano, G. Buono, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4132–4141.
- [29] R. K. Haynes, T. Au-yeung, W. Chan, W. Lam, Z. Li, L. Yeung, A. S. C. Chan, P. Li, M. Koen, C. R. Mitchell, et al., *European J. Org. Chem.* **2000**, 3205–3216.
- [30] J. Holt, A. Maj, E. Schudde, K. Pietrusiewicz, L. Sieroń, W. Wiczorek, T. Jerphagnon, I. Arends, U. Hanefeld, A. Minnaard, *Synthesis (Stuttg.)* **2009**, 2061–2065.
- [31] M. Pietrusiewicz, K. Michał, Stankevic, Arek, *Synlett* **2003**, *7*, 1012–1016.
- [32] M. Stankevic, G. Andrijewski, K. M. Pietrusiewicz, *Synlett* **2004**, 311–315.
- [33] G. Y. Li, (E. I. Du Pont de Nemours and Company (USA)), *US Patent*, **2001**, 60/274.530.

Capítol 5

Hidrogenació asimètrica
catalitzada per Ir

CAPÍTOL 5. Hidrogenació asimètrica catalitzada per iridi

5.1 Introducció

La hidrogenació asimètrica és una de les eines més poderoses per a la conversió de substrats proquirals a substrats quirals amb elevada puresa òptica. La hidrogenació homogènia mediada per metalls de transició ha estat dominada per catalitzadors de rodi o ruteni amb lligands difosfina com a inductors de la quiralitat des que Knowles i Noyori van descriure la utilitat d'aquests tipus de catalitzadors, l'any 1970 i 1980, respectivament. Aquest descobriment els va donar premi Nobel en química, juntament amb Sharpless, l'any 2001.^{[1][2]}

Hi ha avui en dia una gran varietat de catalitzadors de rodi i ruteni capaços d'hidrogenar selectivament una elevada quantitat d'olefines. Ara bé, aquests substrats requereixen un grup funcional coordinant adjacent al doble enllaç, com ara grups amida o àcids carboxílics. En canvi, aquests tipus de catalitzadors ofereixen una baixa reactivitat enfront olefines no funcionalitzades. L'any 1977 Crabtree i col·laboradors van descriure per primera vegada l'ús de catalitzadors d'iridi per a la hidrogenació de dobles enllaços.^{[3][4]} Aquests tipus de catalitzadors no havien donat lloc a complexos actius en catàlisi fins llavors. Crabtree va descriure que els complexos catiónics aquirals d'Ir; $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L})_2]\text{PF}_6$ i $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L})(\text{Py})]\text{PF}_6$ ($\text{L} = \text{PPh}_3, \text{PCy}_3$; $\text{Py} = \text{piridina}$) eren capaços d'hidrogenar alquens no funcionalitzats en dissolvents no coordinants, com ara cloroform o diclorometà. Els autors d'aquest treball van descriure per primera vegada la hidrogenació d'olefines tetrasubstituïdes, tot i que sovint les reaccions no eren completes. Els millors resultats van obtenir-se emprant el complexos d'Ir amb una fosfina terciària i piridina com a substituents, entre els quals $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PCy}_3)(\text{Py})]\text{PF}_6$ va donar els millors resultats. Crabtree i col·laboradors, van obrir una nova línia d'investigació, la qual ha permès estendre de forma significativa la hidrogenació asimètrica d'olefines no funcionalitzades.

Dues dècades més tard, Pfaltz i col·laboradors, inspirats pels prometedors resultats del grup de Crabtree, van descriure una família de complexos d'Ir quirals els quals van mostrar una elevada activitat enfront la hidrogenació asimètrica d'olefines no funcionalitzades, així com d'olefines funcionalitzades no hidrogenades selectivament fins llavors. Aquests complexos d'Ir posseïen lligands quirals P,N anomenats **PHOX** (figura 5.1).^{[5][6]}

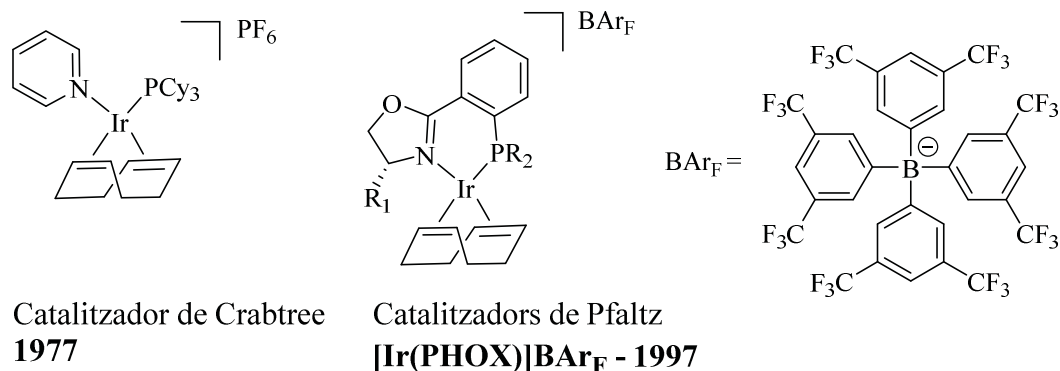


Figura 5.1 Catalitzadors d'Ir emprats en la hidrogenació d'olefines

En l'estudi detallat de la hidrogenació asimètrica amb els catalitzadors **Ir(PHOX)**, Pfaltz i col·laboradors empraven inicialment PF₆ com a contraió, però van observar un problema important de desactivació del catalitzador, com ja havia descrit Crabtree anteriorment, cosa que no permetia la conversió completa d'alguns substrats. Pfaltz i col·laboradors van estudiar l'efecte del contraió i van veure que l'ús d'anions molt poc coordinants prevenia la desactivació del catalitzador. Especialment, el tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borat (BAR_F), un anió voluminós, apolar i extremadament poc coordinant, prevenia en gran extensió la desactivació del catalitzador, permetent la conversió completa dels substrats de partida. A més, les salts de BAR_F, donaven elevada estabilitat als precatalitzadors, essent aquests estables a l'aire i a la humitat.

La hidrogenació asimètrica amb catalitzadors d'Ir s'ha establert com a mètode versàtil per a substrats amb grups coordinants dèbils o olefines amb grups alquil o aril exclusivament, així com també per a substrats en els quals els catalitzadors de Rh i Ru no han donat resultats suficientment bons.^{[7][8]} En aquests processos, el lligand quiral és el responsable d'induir quiralitat al producte de la reacció. Per aquest motiu, des de l'obtenció dels lligands **PHOX** del grup de Pfaltz, diferents grups de recerca han dedicat esforços al disseny de lligands eficients per a la hidrogenació asimètrica amb Ir. La major part dels esforços s'ha basat en l'obtenció de lligands P,N que formen metal·locicles de 6 baules un cop coordinats a iridi, tot i que també trobem alguns exemples de lligands que formen cicles de 5 o 7 baules. La major part dels lligands P,N que trobem a la literatura tenen similituds estructurals importants. Tots els lligands posseeixen un nitrogen sp² com donador σ i un àtom de fòsfor trisubstituït o un carbè *N*-heterocíclic.

Per una part es troben a la literatura nombrosos lligands anàlegs als **PHOX**, que posseeixen un anell d'oxazolina i una fosfina terciària, **149-151**, tot i que amb diverses

variacions en la seva unió i els centres quirals del lligand. També es troben anàlegs estructurals que mantenen l'oxazolina com ara *N*-fosfino oxazolines, **152-153**, fosfinit-oxazolines, **154-155** o bé fosfit-oxazolines, **156-157** (figura 5.2).

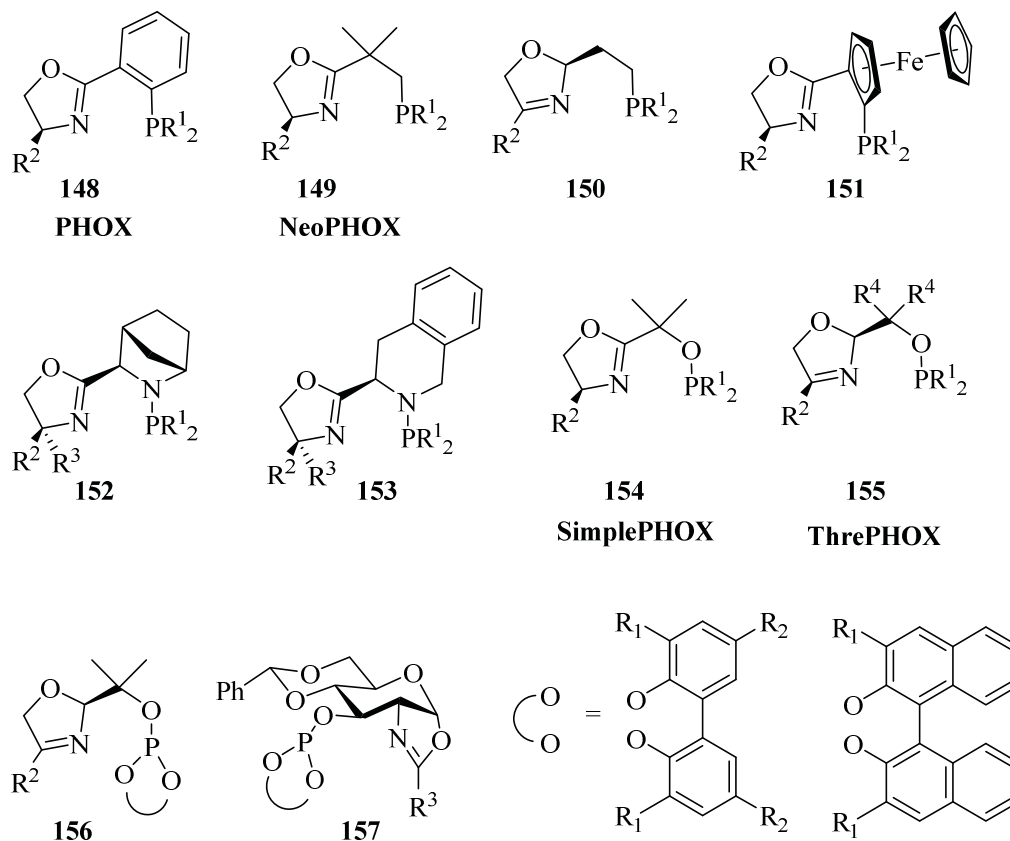


Figura 5.2. Alguns lligands P,N contenint oxazolines

Per altra banda, es troben variacions d'aquests lligands que substitueixen l'oxazolina per altres heterocicles com imidazolines o bé tioxazolines (figura 5.3).

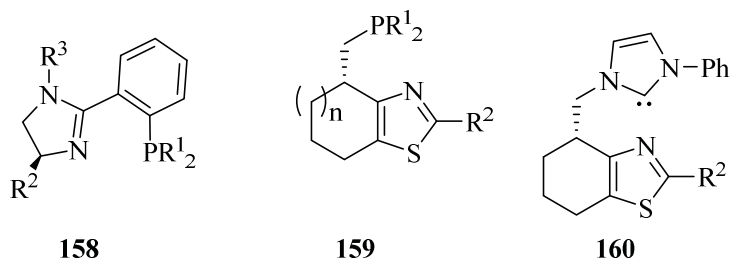


Figura 5.3. Alguns lligands P,N contenint imidazolines o tioxazolines

Per tal de reproduir l'esfera de coordinació de l'iridi del catalitzador de Crabtree, Knochel i col·laboradors van sintetitzar un nou tipus de lligands quiral P,N que conté una unitat de piridina com a N-donador, **161**, sintetitzat a partir de la D-(+)-càmfora.^[9] Posteriorment, altres lligands amb grups piridina, com **162-164**, han estat sintetitzats per altres grups de recerca (figura 5.4).

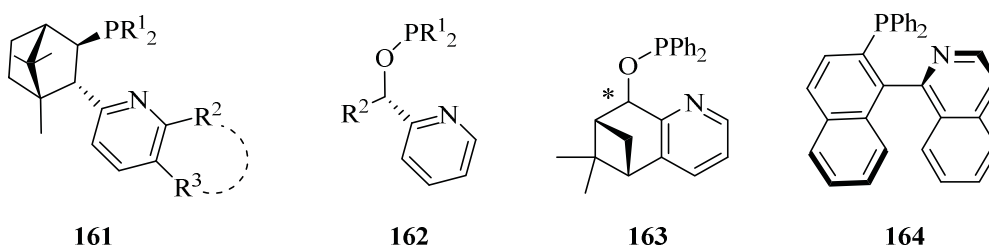
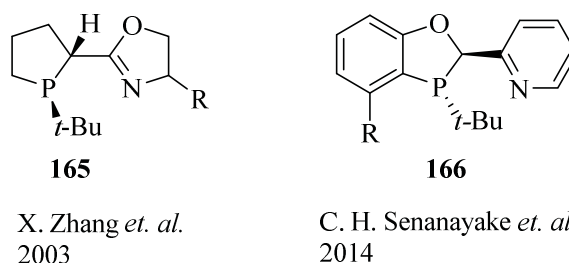


Figura 5.4. Alguns lligands P,N contenint grups piridil

Tal com s'ha mostrat, existeix una enorme quantitat de lligands P,N que han estat aplicats a la hidrogenació asimètrica amb iridi d'olefines poc funcionalitzades. Pel que fa a lligands P-estereogènics aplicats a la hidrogenació asimètrica amb Ir, es troben molt pocs exemples a la literatura. L'any 2003, X. Zhang i col·laboradors van descriure l'ús del lligand P-estereogènic **165**, per a la hidrogenació de derivats del metil-estilbè i d'ésters metílics de l'àcid cinàmic (figura 5.5).^[10] Posteriorment, Senanayake i col·laboradors van descriure la síntesi del lligand piridil-fosfina P-estereogènic **166**, el qual va ser emprat per a la hidrogenació asimètrica catalitzada per iridi de diferents tipus d'alquens no funcionalitzats i d'alcohols al·lílics (figura 5.5).^[11]



X. Zhang *et. al.*
2003

C. H. Senanayake *et. al.*
2014

Figura 5.5. Precedents de lligands P-estereogènics emprats a la hidrogenació asimètrica catalitzada per Ir

5.2 Mecanisme de la hidrogenació de dobles enllaços amb catalitzadors d'Ir

Mentre que el mecanisme per a la hidrogenació de dobles enllaços catalitzat per Rh ha estat àmpliament estudiat i s'ha determinat que ocorre a través d'un cicle que involucra espècies de Rh^I/Rh^{III} on la coordinació del substrat al metall juga un paper crucial,^[12] l'estudi del mecanisme de la hidrogenació amb catalitzadors d'Ir quiral és encara en les seves etapes inicials.

Tot i que existeixen alguns estudis experimentals, els mecanismes postulats es basen principalment en estudis computacionals. A la literatura s'ha proposat 4 cicles catalítics diferents per a la hidrogenació de dobles enllaços amb catalitzadors d'Ir. Dos d'aquests cicles ocorren a través d'espècies d' Ir^I/Ir^{III} ^{[13][14]} i dos més a través d'espècies d' Ir^{III}/Ir^V .^{[15][16]}

El grup d'Andersson va dur a terme un estudi exhaustiu a nivell DFT en el qual es va emprar una combinació de lligands i substrats per a estudiar totes les possibles rutes diastereomèriques dels 4 mecanismes postulats.^[17] Es va concloure d'aquest estudi que els cicles catalítics més plausibles són els que ocorren a través d'espècies d' Ir^{III}/Ir^V mentre que els mecanismes que involucren les espècies amb menor grau d'oxidació Ir^I/Ir^{III} són menys favorables energèticament. Aquest estudi, però, no va ser capaç de distingir entre els dos cicles catalítics Ir^{III}/Ir^V , els quals es mostren a la figura 5.6. En els dos mecanismes es produeix inicialment la reducció de ciclooctadiè i seguidament es genera l'espècie **A**, per coordinació de l'olefina i 2 equivalents d' H_2 . El primer mecanisme (**3/5-MI**) involucra la inserció migratòria i l'eliminació reductiva, mentre que el segon (**3/5-Meta**) ocorre a través de σ -metastesi seguida de l'eliminació reductiva. Seguidament s'allibera l'alca i la coordinació d'una molècula d'olefina i H_2 regenera l'espècie **A**. Aquest complex π i els estats de transició **TS** o **TS'** són els que determinen l'enantioselectivitat del procés.

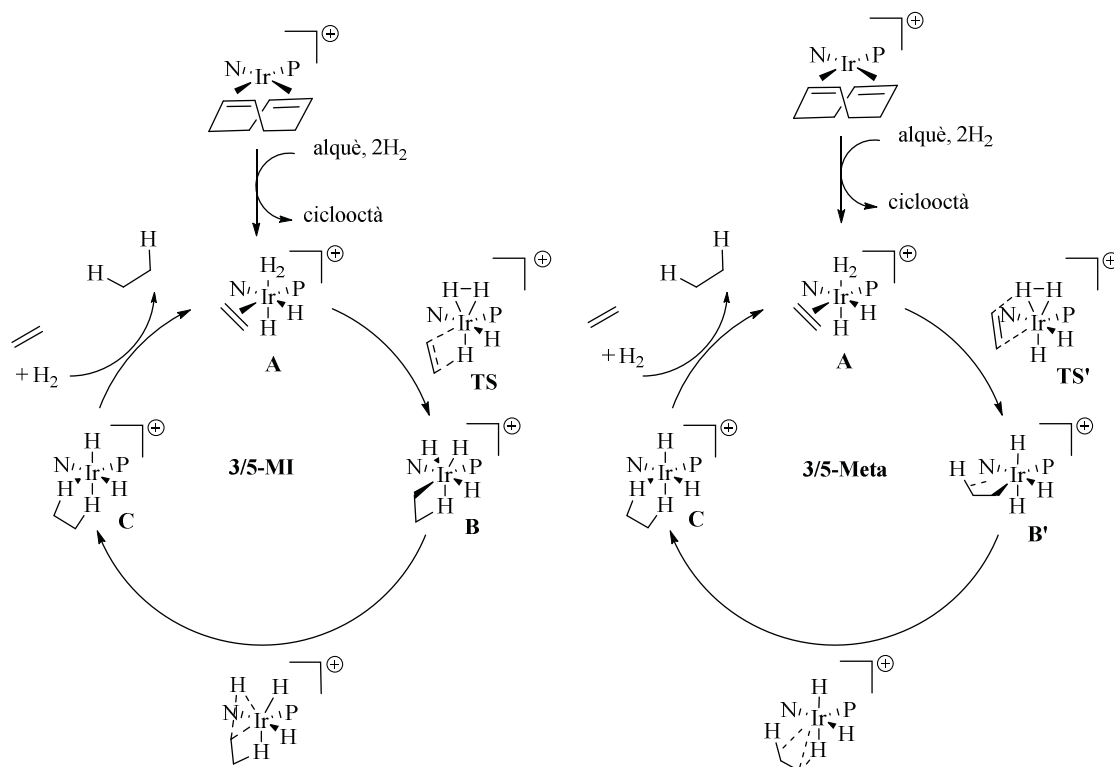


Figura 5.6. Mecanismes Ir^{III}/Ir^V proposats per a la hidrogenació d'olefines

Diéguez i Andersson van estudiar també amb eines computacionals, el mecanisme per a la família de lligands piranosil fosfinooxazolina i dos tipus de substrats, trisubstituïts i 1,1-disubstituïts, i es va determinar que el cicle predominant és el que involucra espècies Ir^{III}/Ir^V i la inserció migratòria de l'hidrur (**3/5-MI**).^[18]

Tot i que els estudis computacionals més recents indiquen la formació d'espècies d'Ir^V aquestes no s'han pogut detectar experimentalment. El grup de Pfaltz ha dedicat nombrosos esforços en els últims anys a la caracterització de les espècies involucrades en el cicle catalític. En experiments de RMN en THF a baixa temperatura es va poder caracteritzar complexes d'Ir^{III} dihidrur [(**PHOX**)Ir(H)₂(S)₂]**BAr_F** (S = THF).^[19] Experiments en dissolvents no coordinants, els quals s'empren per a la hidrogenació, donaven lloc a mostres poc concloents, degut a l'elevada reactivitat dels intermedis, en no haver-hi l'efecte estabilitzant d'un dissolvent coordinant. Tot i aquestes dificultats, es va poder caracteritzar espècies bimetal·liques amb ponts d'hidrur, les quals van mostrar activitat catalítica enfront olefines.^[20] Recentment, Gruber i Pfaltz han caracteritzat per RMN complexes d'Ir^{III} **168/168'**, [(**N,P**)Ir(alquè)(H)₂]**BAr_F**; (alquè = (*E*)-1,2-difenil-1-propè), els quals es formen per tractament del complex inicial **167** amb un excés de l'alquè sota atmosfera d'H₂ al cap de 35 min a 233K (figura 5.7).^[21] Mitjançant estudis

de RMN en 2D s'ha determinat l'estructura 3D d'aquests complexos diastereomèrics, **168** i **168'**, els quals es troben en una proporció de 11 a 1. S'ha pogut determinar que l'alquè es troba en *trans* al P i els 2 hidrurs es troben en *cis* al P. Per a cada isòmer, **168/168'**, l'alquè es troba coordinat a Ir per la cara enantiotòpica oposada, així doncs cada complex donarà lloc a l'enantiòmer oposat del producte d'hidrogenació. Les dades experimentals de la hidrogenació d'aquest alquè amb el catalitzador donen lloc a l'enantiòmer *S*, és a dir, seria el complex minoritari, menys estable, el qual reacciona donant lloc a l'enantiòmer majoritari del producte hidrogenat (figura 5.7).

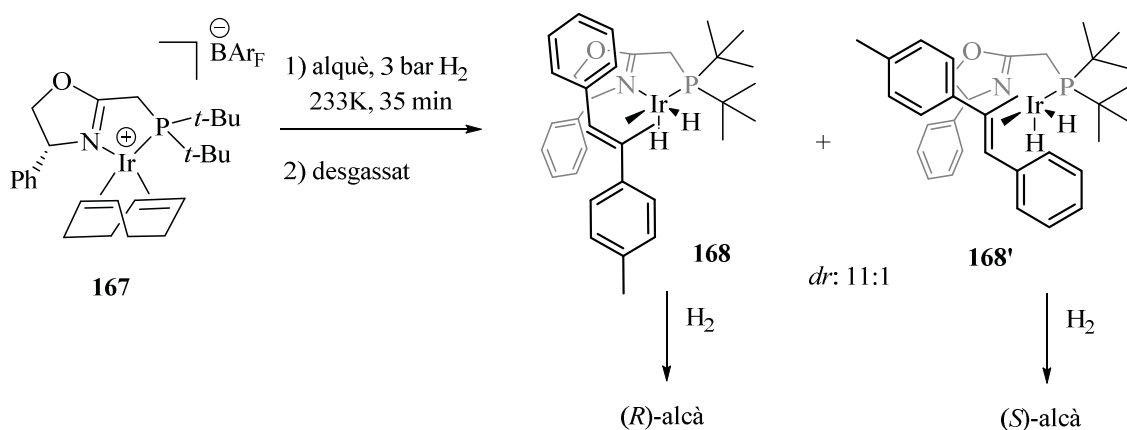


Figura 5.7. Espècies d'Ir^{III} caracteritzades per RMN pel grup de Pfaltz

Tot i que les espècies d'Ir^V no s'han pogut detectar, el fet que les espècies **168** i **168'** no donin lloc al producte d'hidrogenació en absència de H₂ concorda amb la hipòtesi d'un cicle catalític Ir^{III}/Ir^V el qual, a través d'espècies d'Ir^{III} [Ir(H)₂(alquè)(L)(H₂)]⁺, donarà lloc als productes d'hidrogenació, en concordança amb els estudis computacionals.

5.3 Síntesi dels lligands fosfino oxazolina P-estereogènics P,N

La metodologia desenvolupada al capítol anterior per a la substitució nucleòfila sobre l'àcid fosfinós **95a**, a través de la formació de l'anhidrid metansulfònic **108a** i la substitució amb diferents amines, pot donar lloc a aminofosfines estructuralment molt diverses. Aprofitant aquesta estratègia, es va pensar en la síntesi de les aminofosfines P-estereogèniques **169**, les quals contenen una oxazolina i podrien actuar de lligands P,N per a hidrogenacions asimètriques catalitzades per iridi (figura 5.8).

L'estratègia retrosintètica que es va plantejar inicialment per a la síntesi dels compostos **169** va ser l'acoblament entre l'àcid fosfinós **95a** i 2-aminometiloxazolines **176** (a, figura 5.6). Posteriorment, durant la tesi doctoral d'E. Salomó, s'ha desenvolupat una segona estratègia que ha donat millors resultats en termes de rendiment en alguns casos. Aquesta consisteix en la reacció de substitució nucleòfila entre l'amina **174** amb la cadena oberta, per a l'obtenció de l'aminofosfina **170**, i la posterior ciclació de la oxazolina per a obtenir la fosfino oxazolina desitjada **169** (b, figura 5.8).

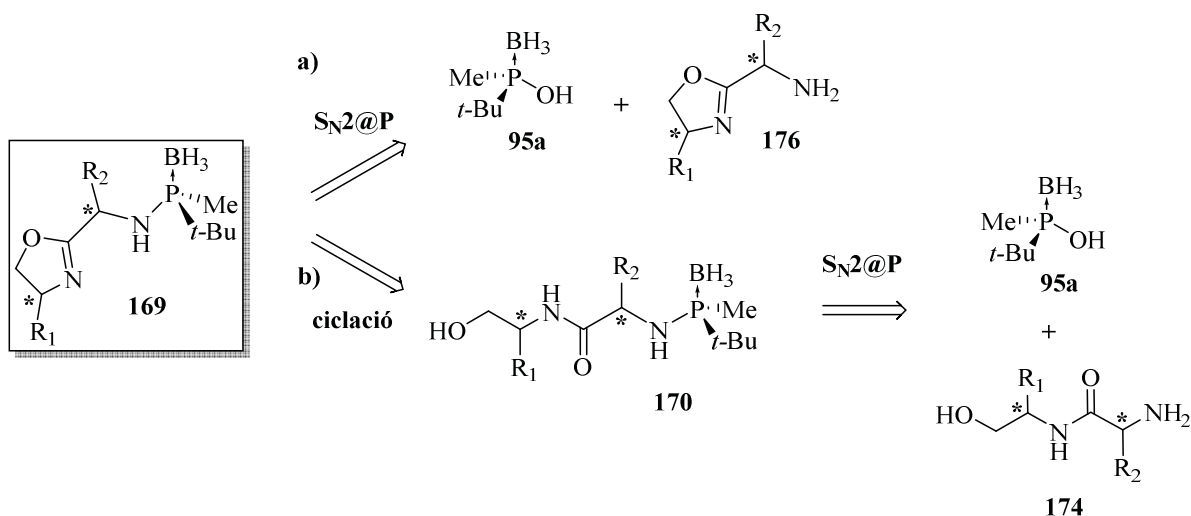


Figura 5.8. Estratègia retrosintètica per a la síntesi de les fosfino oxazolines **169**

5.3.1. Síntesi de 2-aminometiloxazolines, **176**

La síntesi de les 2-aminometiloxazolines **176** es va dur a terme mitjançant petites modificacions dels procediments descrits a la literatura, a partir de α -aminoàcids i 1,2-aminoalcohols.^[22] Com a intermedi d'aquesta síntesi s'aïllen les amides **174**, les quals també han estat emprades com a nucleòfils per a la reacció de substitució nucleòfila sobre fòsfor (figura 5.9).

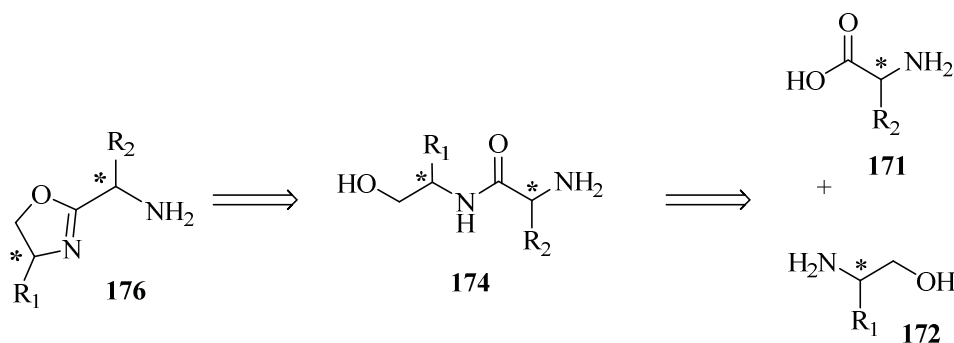


Figura 5.9. Estratègia retrosintètica per a la síntesi de les 2-aminometiloxazolines **176**

La síntesi d'aquests compostos es va dur a terme tal com es mostra a la figura 5.10. Es va partir de la Boc-D-Valina, **171a**, la qual es va activar amb *iso*-butilclorofomat en presència de trimetilamina i es va tractar seguidament amb L-fenilglicinol (R = Ph) o L-*tert*-leucinol (R = *t*-Bu) per a obtenir les amides desitjades **173a/b** amb rendiments excel·lents, majors del 88%. Seguidament es va eliminar el grup protector de la posició amino en medi àcid per a obtenir les amides **174a/b**. El producte **174b** s'ha emprat com a nucleòfil per a la substitució nucleòfila sobre l'anhidrid metansulfònic **108a**.

L'alcohol del producte **174a** es va convertir en un clorur per tractament amb clorur de tionil. Seguidament es va promoure la formació de l'oxazolina mitjançant tractament del producte **175a** amb NaOH en etanol a reflux. Al cap de dues hores la reacció va donar lloc a la 2-aminometiloxazolina **176a**, amb un rendiment global del 88%. La 2-metiloxazolina **176a** es va emprar com a nucleòfil per a la formació del lligand P,N desitjat (figura 5.10).

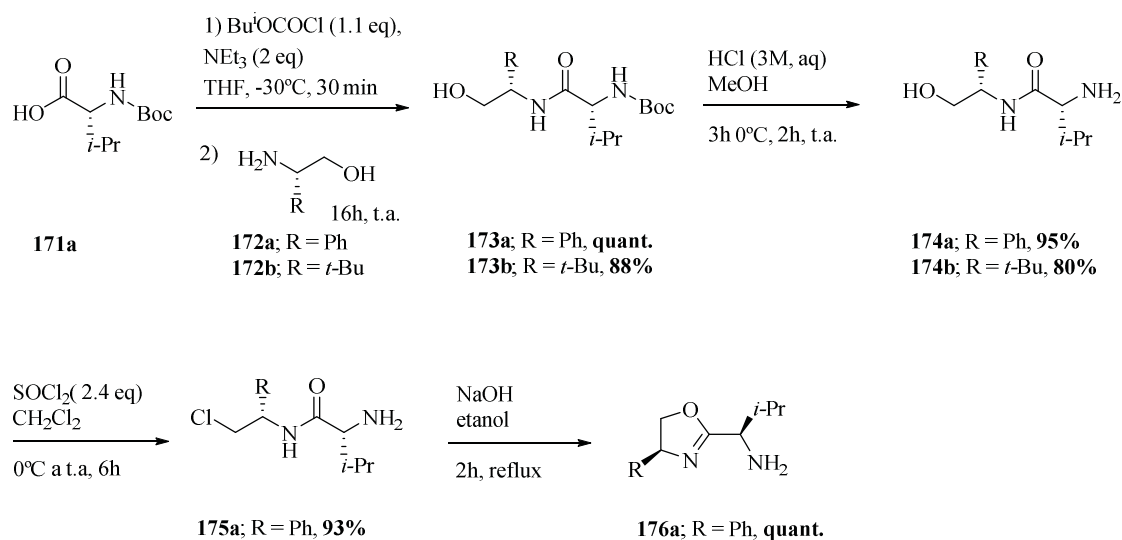


Figura 5.10. Síntesi de les amines **174b** i **176a**

5.3.2. Reacció de substitució nucleòfila sobre l'àcid fosfinós 95a

Una vegada s'havia obtingut la 2-aminometiloxazolina **176a**, es va estudiar la substitució nucleòfila d'aquesta amina sobre l'anhidrid metansulfònic **108a**, format *in situ* a partir de l'àcid fosfinós **95a** (a, figura 5.11). Es va tractar l'àcid fosfinós **95a** amb anhidrid de mesil i trimetilamina en diclorometà i al cap d'1h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ es va afegir 2 equivalents de la 2-aminometiloxazolina **176a**. Al cap de 16h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ es va aïllar el producte de la reacció **169a** amb un 36% de rendiment. Quan es deixava la reacció 24h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ el rendiment millorava una mica, fins al 43%. Paral·lelament, E. Salomó va dissenyar una ruta alternativa, la qual consisteix en dur a terme la reacció de substitució nucleòfila sobre l'anhidrid metansulfònic **108a** amb l'amina **174**, que conté la cadena oberta, per a obtenir les aminofosfines **170**. Posteriorment, es du a terme la ciclació de l'oxazolina per tractament amb clorur de tionil i posterior tractament bàsic per a donar lloc a les fosfino oxazolines **169** (b, figura 5.11).

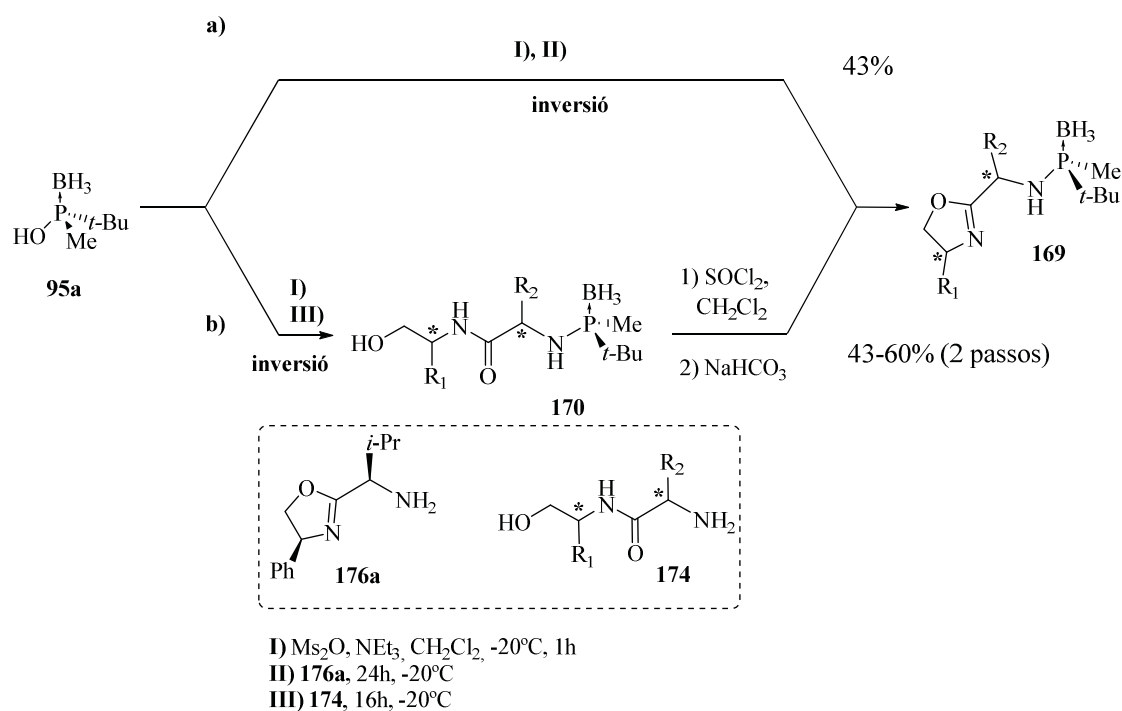
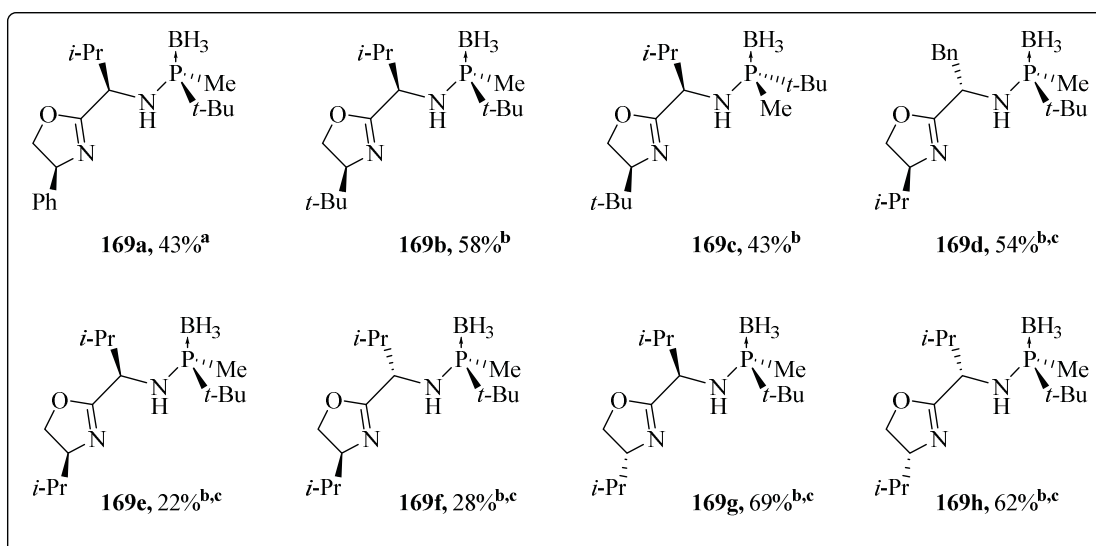


Figura 5.11. Síntesi dels lligands P,N fosfino-oxazolina, **169**

Seguint aquesta metodologia s'ha sintetitzat una família de lligands P,N, P-estereogènics protegits amb borà, els quals es mostren a la figura 5.12.



[a] Metodologia a (figura 5.11)

[b] Metodologia b (figura 5.11)

[c] Lligands sintetitzats per E. Salomó

Figura 5.12. Nova família de lligands fosfino oxazolina P-estereogènics, **169**

Aquesta metodologia ha mostrat ser molt atractiva ja que permet el control selectiu de cada un dels centres quirals dels lligands P,N, a demanda. A més, els dos enantiòmers dels substrats de partida (α -aminoàcids i 1,2-aminoalcohols) són comercialment assequibles. Així doncs, es pot construir una quimioteca de lligands modificant de forma independent cada un dels centres quirals de forma senzilla.

5.4. Desprotecció dels lligands P,N

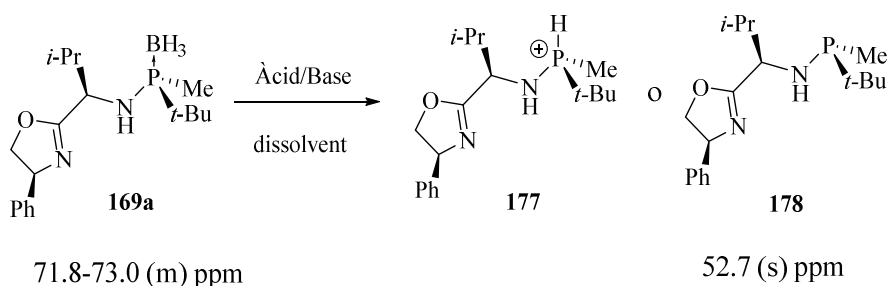
Seguidament es va estudiar la desprotecció del grup borà del lligand **169a**. Aquest lligand es va emprar de model per a aquest estudi i les condicions òptimes de desprotecció han estat emprades satisfactòriament per a la resta de lligands. Tal i com ja s'ha vist anteriorment en aquesta tesi doctoral, l'estudi de la desprotecció es va dur a terme per seguiment de la reacció per RMN de ^{31}P .

Inicialment es va provar la desprotecció del lligand en medi àcid, la qual donaria lloc a l'espècie **177**. Emprant 1.1 equivalents de HBF_4 en CDCl_3 es va observar l'aparició de varies senyals a l'espectre de RMN de ^{31}P (entrada 1, taula 5.1). La presència de l'oxazolina en el lligand **169a**, podria donar lloc a certa descomposició en medi àcid. Així doncs, es va decidir estudiar la reacció de desprotecció en medi bàsic, per donar lloc a la fosfina desprotegida **178**. Inicialment, es va dur a terme la reacció amb excés de DABCO en C_6D_6 , deixant la reacció 16h a 90°C . En emprar 2 equivalents de DABCO, es va

observar un 54% de conversió (entrada 2, taula 5.1). La conversió va augmentar significativament fins al 85% en emprar 4 equivalents de DABCO en les mateixes condicions (entrada 3, taula 5.1). Un augment del nombre d'equivalents de DABCO fins a 7 no va donar lloc a una millora substancial en la conversió de la reacció, la qual va avançar fins a un 87% de conversió (entrada 4, taula 5.1).

Seguidament es va dur a terme la desprotecció amb amines líquides com ara dietilamina o pirrolidina, en absència de dissolvent. Per tal de seguir aquestes reaccions per RMN de ^{31}P , es va afegir una petita quantitat de dissolvent deuterat, en aquest cas C_6D_6 . La reacció amb dietilamina es va deixar 16h a 60°C , després d'aquest temps, la reacció va arribar a un 65% de conversió (entrada 5, taula 5.1). Seguidament es va emprar pirrolidina, que en tenir un punt d'ebullició més elevat que la dietilamina va permetre escalfar la reacció fins a 90°C . Després de 16h, la reacció va ser completa, donant lloc a una sola senyal a l'espectre de RMN de ^{31}P a 52.7 ppm (entrada 6, taula 5.1).

Taula 5.1. Desprotecció del lligand **169a**



Entrada	Àcid/base	Eq.	Dissolvent	Condicions	Conv. (%)
Medi àcid					
1	HBF_4	2	CDCl_3	16h, 50°C	33 ^a
Medi bàsic					
2	DABCO	2	C_6D_6	16h, 90°C	54
3	DABCO	4	C_6D_6	16h, 90°C	85
4	DABCO	7	C_6D_6	16h, 90°C	87
5	Dietilamina ^b	Excés	-	16h, 60°C	65
6	Pirrolidina^b	Excés	-	16h, 90°C	100

[a] s'observen varies espècies a RMN ^{31}P [b] Reacció sense dissolvent. S'afegeix una petita quantitat de C_6D_6 per fer l'espectre de RMN

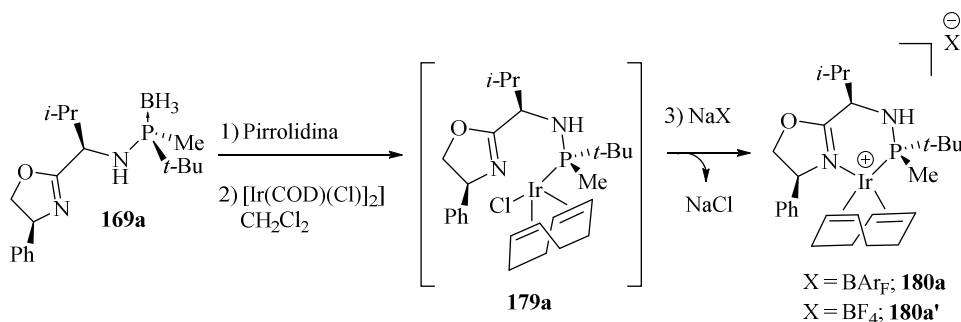
5.5 Síntesi dels complexos [Ir(**169a**)(COD)]BAR_F, **180**

La complexació del lligand **169a** a Ir per a obtenir els complexos [Ir(**169a**)(COD)]X (X= BAR_F o BF₄) es va estudiar a continuació. Per tal d'obtenir els complexos d'Ir desitjats cal desprotegir la fosfina borada i seguidament complexar-la al metall. La inestabilitat del lligand desprotegit enfront l'aire i la humitat dificulta aquesta reacció, ja que el lligand desprotegit no es pot purificar fàcilment.

La desprotecció del lligand amb pirrolidina es va dur a terme de la següent forma. Es va dissoldre el lligand protegit amb borà **169a** en pirrolidina i la solució es va agitar a 90°C durant 16h. Seguidament, es va evaporar la pirrolidina sota atmosfera inert i es va afegir una solució del dímer [Ir(COD)Cl]₂ en diclorometà. La solució es va agitar 40 min a temperatura ambient i seguidament es va afegir NaBAR_F. Es va observar per TLC la formació d'una única taca taronja amb un R_f de 0.9 en diclorometà. Al cap d'una hora a temperatura ambient, es va filtrar la solució anterior per SiO₂ sota atmosfera inert. Evaporació del dissolvent va donar lloc al complex **180a**, [Ir(**169a**)(COD)]BAR_F amb un rendiment del 89% com a sòlid taronja estable a l'aire (entrada 1, taula 5.2).

La mateixa reacció es va dur a terme però enlloc d'emprar BAR_F com a contraió, es va emprar BF₄. D'aquesta manera, es va obtenir el complex **180a'**, [Ir(**169a**)(COD)]BF₄ amb un 82% de rendiment, aïllat per cristal·lització aquesta vegada, ja que l'elevada polaritat del complex no permetia la seva purificació per columna cromatogràfica en sílice (entrada 2, taula 5.2).

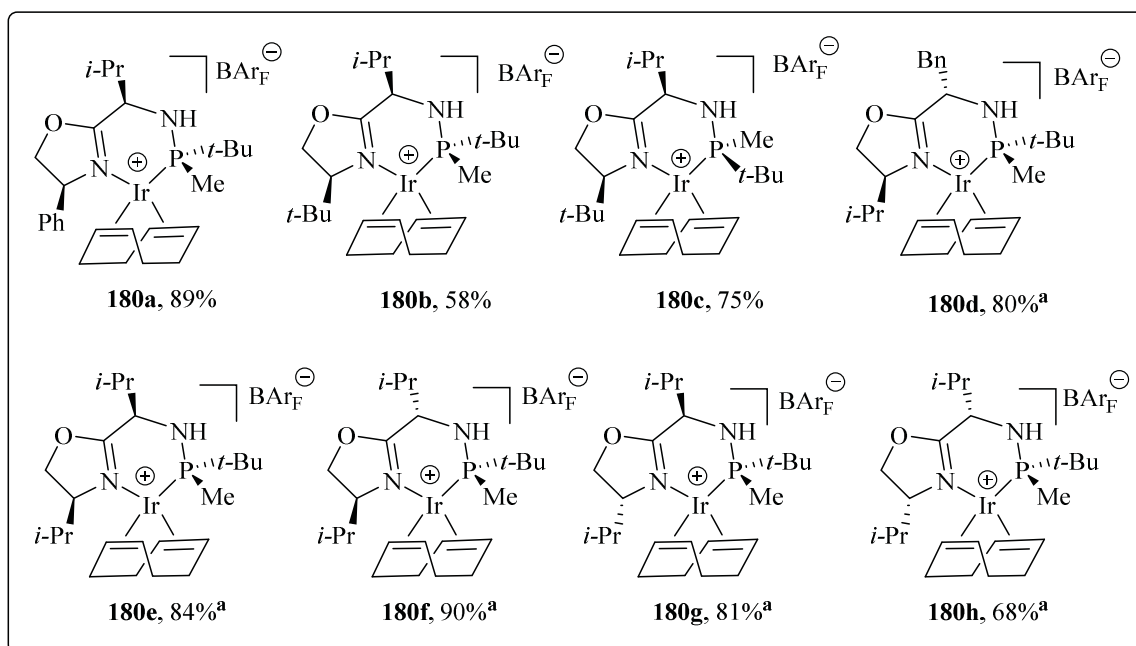
Taula 5.2. Obtenció dels complexos [Ir(**169a**)(COD)]X (X = BAR_F o BF₄), **180** i **180'**



Entrada	L	Condicions desprotecció	X	Condicions 2) 3)	Rend. (%)	Producte
1	169a	Pirrolidina ^a 16h, 90°C	BAr _F	2) 40 min, t.a. 3) 1h, t.a.	89 ^c	180a
2	169a	Pirrolidina ^a 16h, 90°C	BF ₄	2) 40 min, rt 3) 16h, t.a.	82 ^d	180a'

[a] S'empra pirrolidina com a dissolvent [b] Descomposició a la Si₂O [c] Aïllat per filtració en Si₂O (eluint amb mesclès Hexà:CH₂Cl₂) [d] Aïllat per cristal·lització

Aquesta metodologia ha mostrat ser robusta i eficaç i ha permès obtenir amb elevat rendiment la família de catalitzadors **180a-180h**, els quals han mostrat una estabilitat remarcable (figura 5.13).



[a] Complexes sintetitzats per E. Salomó

Figura 5.13. Complexes d'iridi [Ir(**169a-h**)(COD)]BAr_F, **180a-h**

A part de la família de lligands fosfino-oxazolina P,N, també es va desprotegir i complexar el lligand **125**, descrit al capítol anterior, a iridi. La reacció es va dur a terme de la mateixa manera. Inicialment es va desprotegir el lligand **125** en pirrolidina deixant la reacció 16h a 90°C. El tractament amb [Ir(COD)(Cl)]₂ i NaBAr_F va donar lloc al complex **181**, [Ir(COD)(**125**)]BAr_F amb un rendiment del 42% com a sòlid vermell

(figura 5.14). Aquest complex no ha mostrat ser tan estable com els complexos d'Ir dels lligands fosfino-oxazolina **180**, tot i emmagatzemar-lo en condicions estrictament inerts, es va observar descomposició del complex **181** al cap d'un mes.

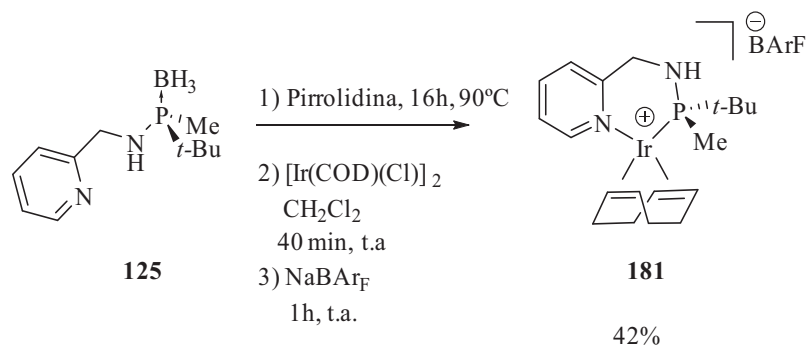


Figura 5.14. Obtenció del complex **181**

Per tal d'estudiar la disposició espacial dels àtoms en els complexos d'Ir, es va procedir a l'obtenció de monocristalls per a obtenir l'estructura de raig X d'alguns dels complexos **180**. Inicialment, el complex **180a**, $[\text{Ir}(\mathbf{169a})(\text{COD})]\text{BARF}$, va donar dificultats en l'obtenció de monocristalls, en canvi, el seu anàleg amb BF_4 , **180a'**, $[\text{Ir}(\mathbf{169a})(\text{COD})]\text{BF}_4$, va cristal·litzar adequadament i va permetre l'obtenció de la seva estructura de raig X. Pel que fa al complex **180c**, $[\text{Ir}(\mathbf{169c})(\text{COD})]\text{BARF}$, en el qual l'oxazolina conté un *tert*-butil, va donar lloc a monocristalls satisfactòriament. Les estructures de raig X obtingudes per a aquests dos complexos es mostren a la figura 5.15, el contrari s'ha omès per claritat.

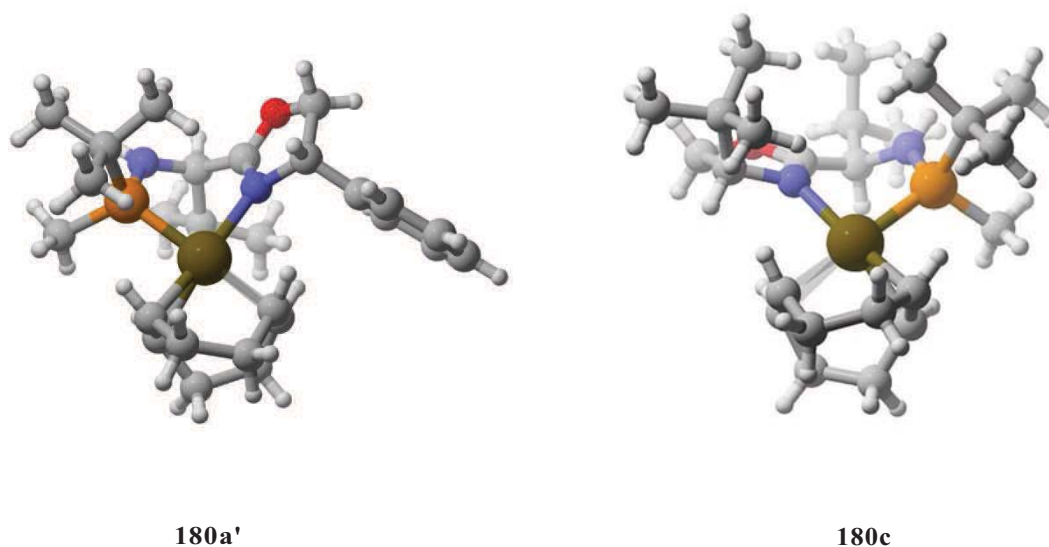


Figura 5.15. Estructures de raig X dels complexos **180a'** i **180c**

En aquestes estructures es pot observar una conformació de barca del metal·locicle de 6 baules en les quals els *t*-Bu units a fòsfor es col·loquen en posicions axials. En el complex **180a'** l'oxazolina adopta una conformació plana, amb el Ph eclipsat amb un dels H del CH₂. En canvi, en el complex **180c**, l'oxazolina es troba lleugerament deformada, degut a les repulsions entre els dos *t*-Bu.

5.6 Hidrogenació asimètrica catalitzada per [Ir(169)(COD)]BAR_F, **180**

Amb els complexos d'Ir **180a-h** a les nostres mans es va procedir a l'estudi de les propietats d'aquests com a catalitzadors per a la hidrogenació asimètrica de diferents tipus d'olefines. Una part d'aquest treball s'ha realitzat en col·laboració amb el grup de M. Diéguez i O. Pàmies del centre d'innovació en catàlisi (TecaT) de la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona. Els resultats d'aquest treball es descriuran a continuació.

5.6.1 Anàlisi dels resultats

Per tal d'analitzar d'una forma fàcil i eficient els resultats obtinguts en les hidrogenacions amb la família de catalitzadors **180a-h** s'ha de tenir en compte els elements que poden influir en la selectivitat en el procés d'hidrogenació. Creiem que en els catalitzadors **180a-h** hi ha 3 factors importants que influeixen en l'estereoquímica del producte final. Per un costat es troba la substitució R₁ en la posició C4 de l'oxazolina, per altra banda el substituent R₂ a la cua i finalment l'estereoquímica relativa dels tres centres quirals. Si fixem l'estereoquímica de l'àtom de fòsfor podem tenir fins a 4 diastereòmers (figura 5.16).

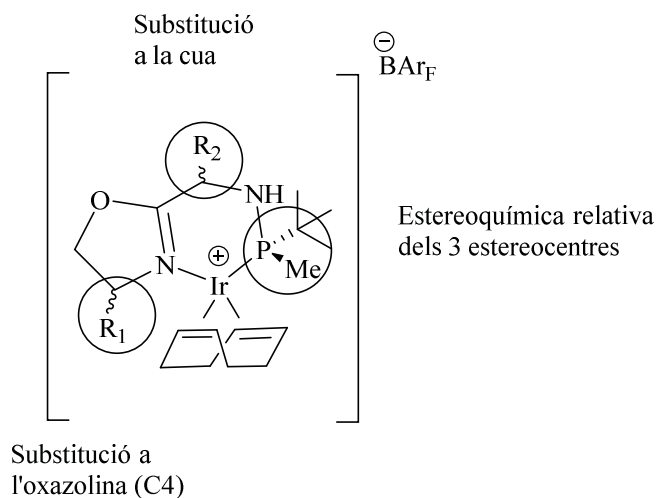
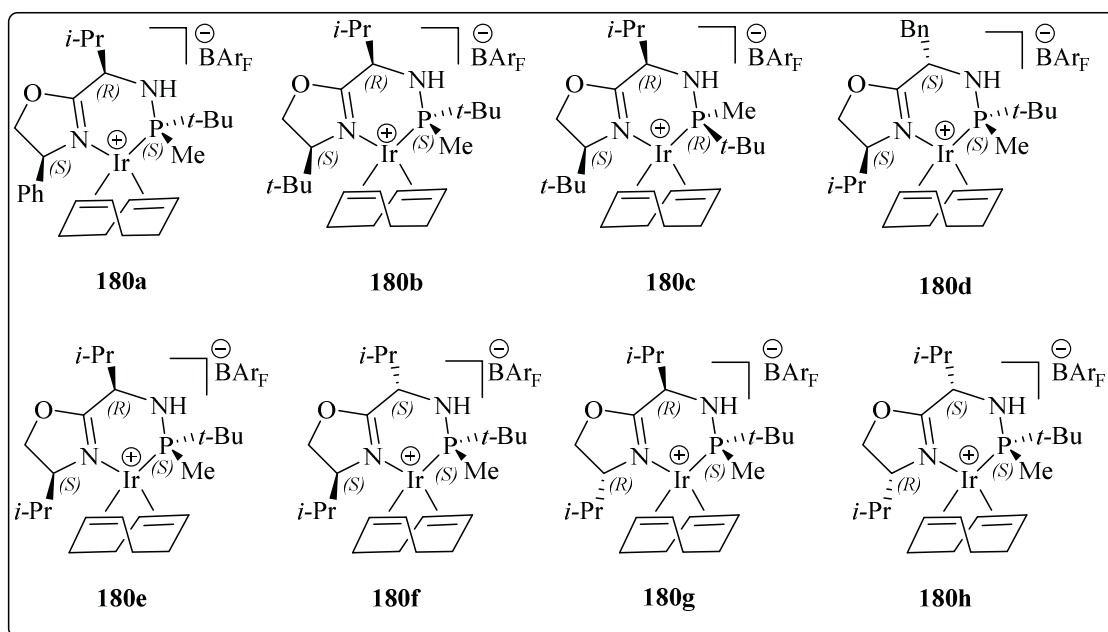


Figura 5.16. Característiques estructurals dels catalitzadors **180a-h**

Per tal de fer més entenedors els resultats obtinguts en les hidrogenacions dels diferents substrats s'ha dissenyat unes quadrícules en les quals s'ha distribuït els catalitzadors de la següent forma (taula 5.3). A cada columna es troben els catalitzadors amb la mateixa configuració relativa. La nomenclatura que se segueix és la següent; *SRS_p* correspon als catalitzadors que tenen la configuració *S* a C₄ (oxazolina), *R* a la cua i *S* en el fòsfor. A cada una de les files es troben els catalitzadors que tenen els mateixos substituents a C₄ i a la cua però configuracions relatives diferents.

D'aquesta forma, el catalitzador **180a**, es troba a la fila 1, indicant que té un Ph a C₄ i un *i*-Pr a la cua, i a la columna A, indicant l'estereoquímica dels tres centres (*SRS_p*), i així per a tots els catalitzadors.

En funció dels substituents i la configuració relativa dels centres quirals podem distribuir els catalitzadors **180a-h** en les diferents posicions de la taula 5.3. Només tenim una fila i una columna completes, la fila 2 (*i*-Pr/*i*-Pr) i la columna A (*SRS_p*), actualment s'està treballant per a completar la taula 5.3. Aquestes dades, però, ja ens permeten analitzar de forma separada la influència de la configuració relativa i de la substitució a l'oxazolina. A cada casella es posarà l'excés enantiomèric en % per a cada substrat i catalitzador, si no s'especifica el contrari, la conversió és del 100%.

Taula 5.3. Distribució dels catalitzadors **180a-h** per les seves característiques estructurals

	Columna		A ^a	B ^b	C	D ^a	
Fila	C4	Cua	<i>SRS</i> <i>Sp</i>	<i>SSS</i> <i>Sp</i>	<i>RRS</i> <i>Sp</i>	<i>RSS</i> <i>Sp</i>	C4,cua,P
1	Ph	<i>i</i> -Pr	180a				
2 ^c	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	180e	180f	180g	180h	
3	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	180b			180c-<i>ent</i>^d	
4	<i>i</i> -Pr	Bn		180d			

[a] Anàlisi de la columna A i D ens dóna informació de la influència del substituent a C4 (oxazolina) (Ph, *i*-Pr o *t*-Bu) [b] Anàlisi de la columna B ens dóna informació de la influència del substituent a la cua [c] Anàlisi de la fila 2 ens dóna la informació de la influència de l'estereoquímica del catalitzador [d] S'ha treballat amb **180c**, però a la quadrícula es troba el seu enantiòmer, *ent*-**180c**

5.6.2 Hidrogenació asimètrica d'enamides cícliques i imines

Durant la present tesi doctoral s'ha estudiat la hidrogenació d'enamides cícliques i d'imines. Aquests substrats són interessants ja que la seva hidrogenació asimètrica donarà lloc a amines quirals, les quals es troben presents en molts compostos d'interès per a la indústria farmacèutica. Es va estudiar la hidrogenació de les enamides cícliques **S1** i **S2** i per altra banda es va estudiar la hidrogenació de la imina **S3** com a substrat model (figura 5.17).

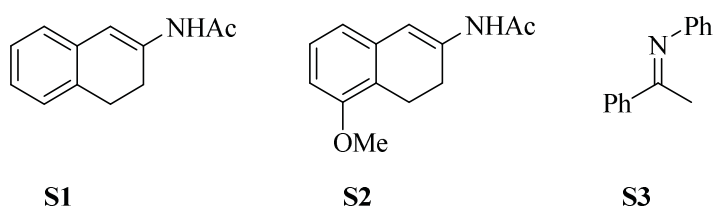


Figura 5.17. Enamides i imines hidrogenades

L'especial interès per a l'obtenció de β -arilamines quirals rau en la seva existència en productes amb activitat biològica important com ara la rotigotina,^[23] un agent antiparkinson. La seva síntesi es pot dur a terme a partir de l'intermedi **182**, el qual es pot obtenir mitjançant la hidrogenació asimètrica de **S2** (figura 5.18).

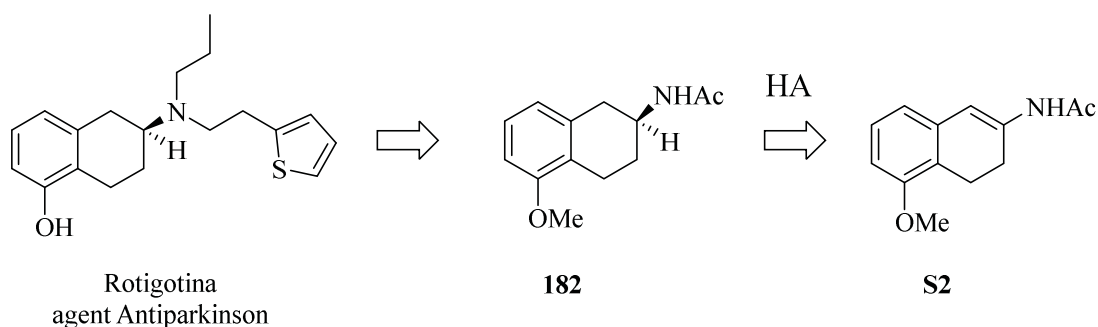


Figura 5.18. Anàlisi retrosintètic per a la obtenció de la rotigotina mitjançant una hidrogenació asimètrica

La hidrogenació de β -aril-enamides, com **S1** i **S2**, ha estat estudiada per diversos grups de recerca amb catalitzadors de Rh^[24] i Ru^[25], emprant difosfines com a lligands. Tot i els esforços que s'han dirigit en aquesta direcció, la hidrogenació d'aquest tipus de substrats encara no ha estat assolida amb selectivitat completa. Es troben molt pocs sistemes capaços d'hidrogenar els substrats **S1** i **S2** amb elevades selectivitats. W. Tang i col·laboradors han estudiat recentment l'ús d'alguns dels lligands més versàtils, com el **BINAP**, **JosiPHOS** o el **BiBOP**, els quals donaven *ee* baixos en la hidrogenació de β -aril

enamides. L'ús del lligand **WingPHOS** va donar lloc a la hidrogenació del substrat **S1** i altres β -aril *N*-acetil enamides cícliques amb una selectivitat elevada del 96%.^[26] Pel que fa a la hidrogenació d'aquest tipus de substrats amb catalitzadors d'iridi, no s'ha trobat exemples a la literatura.

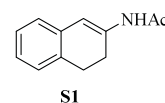
Pel que fa a la hidrogenació d'imines, es troben exemples a la literatura de la hidrogenació amb diferents metalls de transició, ara bé, els sistemes més eficients han resultat els catalitzadors d'iridi. Tot i els avanços realitzats en els últims anys, el nombre de substrats hidrogenats amb elevats *ee* és encara petit, i per tant, aquesta àrea continua essent investigada per varis grups d'investigació.^[27]

5.6.2.1 Hidrogenació d'enamides cícliques, S1 i S2

Els resultats obtinguts per a la hidrogenació de l'enamida cíclica **S1** emprant els catalitzadors **180a-h** es troben resumits a la taula 5.4. Tal com s'ha comentat, a cada casella es troba l'excés enantiomèric en % per a cada catalitzador. S'ha descrit en colors l'obtenció d'un enantiòmer o l'altre. Taronja per a l'enantiòmer *R* i verd per al *S*, la intensitat del color reflecteix un major excés enantiomèric. Les reaccions s'han dut a terme en diclorometà emprant 1 mol% de catalitzador, a 50 bar d'H₂, deixant-les 16h a temperatura ambient.

Taula 5.4. Resultats per a la hidrogenació dels substrats S1

<i>R</i>	<i>S</i>	<i>ee</i> ^a (%)	C4	Cua	<i>SRSp</i>	<i>SSSp</i>	<i>RRSp</i>	<i>RSSp</i>
		0-25	Ph	<i>i</i> -Pr	58			
		25-50	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	3	77	96	97
		50-75	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	75			>99
		75-100	<i>i</i> -Pr	Bn		41		



[a]*ee* determinat per HPLC

Si analitzem els catalitzadors amb configuració *SRS_p*, s'ha obtingut una major selectivitat pel grup més voluminos *tert*-butil a la posició C4 de l'oxazolina (75% *ee*). Sorprenentment, un *iso*-propil en aquesta posició ha disminuït dràsticament l'*ee* del producte (3% *ee*), mentre que un fenil ha millorat el resultat (58% *ee*), tot i donar lloc a l'enantiòmer oposat. Pel que fa a la configuració del catalitzador, s'ha obtingut els millors *ee* amb els catalitzadors amb configuracions *RRS_p* i *RSS_p*, els quals han donat *ee* elevats del 96 i 97% respectivament (C4, *i*-Pr; cua, *i*-Pr). Combinant els factors favorables (*t*-Bu a C4 de l'oxazolina i configuració *RSS_p*) s'ha obtingut el producte de la hidrogenació òpticament pur, resultat que no té precedents a la literatura. També s'ha observat que l'efecte de la substitució a la cua juga un paper important, mentre que un *i*-Pr a la cua ha donat lloc al producte amb un 77% d'*ee*, un benzil en aquesta posició ha disminuït aquest fins al 41%.

El catalitzador **180c**, que havia donat el millor resultat per a **S1** s'ha emprat per a hidrogenar **S2**. També per a aquest substrat s'ha obtingut el producte d'hidrogenació òpticament pur, satisfactòriament (figura 5.19).

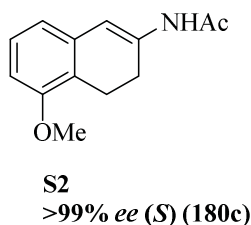


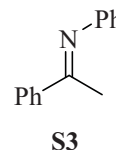
Figura 5.19. Resultat per a la hidrogenació de **S2**

5.6.2.2 Hidrogenació de la imina **S3**

En els últims anys el nostre grup de recerca ha estat interessat en la hidrogenació d'imines. S'ha escollit la imina **S3** com a model per a l'estudi d'aquest tipus de substrats. Els resultats de la hidrogenació de la imina **S3** amb els catalitzadors **180a-h** es mostren a la taula 5.5. Les condicions emprades són les mateixes que per a la hidrogenació de les enamides (CH_2Cl_2 , 1 mol% catalitzador, 50 bar H_2 , 16h a temperatura ambient) i la conversió ha estat completa en tots els casos.

Taula 5.5. Resultats per a la hidrogenació de la imina **S3**

<i>R</i>	<i>S</i>	<i>ee</i> ^a (%)	C4	Cua	<i>SRSp</i>	<i>SSSp</i>	<i>RRSp</i>	<i>RSSp</i>
		0-25						
		25-50	Ph	<i>i</i> -Pr	60			
		50-75	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	89	37	65	85
		75-100	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	79			77
			<i>i</i> -Pr	Bn		1		



[a]*ee* determinat per HPLC

La substitució a la posició C4 de l'oxazolina és també rellevant en aquest cas. Un grup *i*-Pr en aquesta posició ha donat el millor *ee* (89%), en canvi, un grup més voluminós com *t*-Bu o més petit com Ph disminueix en gran mesura la selectivitat del procés. Pel que fa a la configuració del catalitzador, s'ha obtingut els millors resultats amb el catalitzador *SRSp* (89% *ee* (*R*)) tot i que s'obté un resultat molt similar per al catalitzador *RSSp* (85% *ee* (*S*)). Aquests resultats ens indiquen que la quiralitat en el fòsfor no juga un paper important en la hidrogenació de la imina **S3**. La substitució a la cua també influeix de forma rellevant en la selectivitat del procés. Mentre que un *i*-Pr a la cua ha donat el producte amb 37% d'*ee*, un Bn en aquesta posició ha donat el producte d'hidrogenació pràcticament racèmic.

Pel que fa a la hidrogenació d'imines amb aquests tipus de catalitzadors **180**, no es pot determinar fàcilment les modificacions més convenients per millorar l'*ee* dels productes. S'ha vist que l'efecte del substituent a la cua és força rellevant, així que es podria modificar aquesta part del catalitzador per a estudiar l'efecte en la selectivitat del procés.

Veient els excel·lents resultats obtinguts amb els catalitzadors d'iridi **180a-h** en la hidrogenació asimètrica, es va establir una col·laboració amb el grup de M. Diéguez, el qual té llarga experiència en aquest camp de recerca. Aquesta col·laboració ens ha permès ampliar de forma molt significativa el rang d'olefines hidrogenades.

5.6.3 Hidrogenacions asimètriques realitzades al TecaT

La família d'olefines hidrogenades al TecaT es resumeix a la figura 5.20. Es pot dividir aquesta família en subfamílies. En un primer grup es troben olefines no funcionalitzades (**S4-S7**), ja siguin trisubstituïdes, 1,1-disubstituïdes o tetrasubstituïdes. Un segon grup que consisteix en carbonils α,β -insaturats (**S8-S12**), entre els quals es troben ésters, lactones, cetones i amides. Un tercer grup consisteix en olefines amb grups B(pinacolat) (**S13-S15**) tri o 1,1-disubstituïdes. Per acabar s'ha hidrogenat el fosfonat **S16** i l'alcohol al·lílic **S17**.

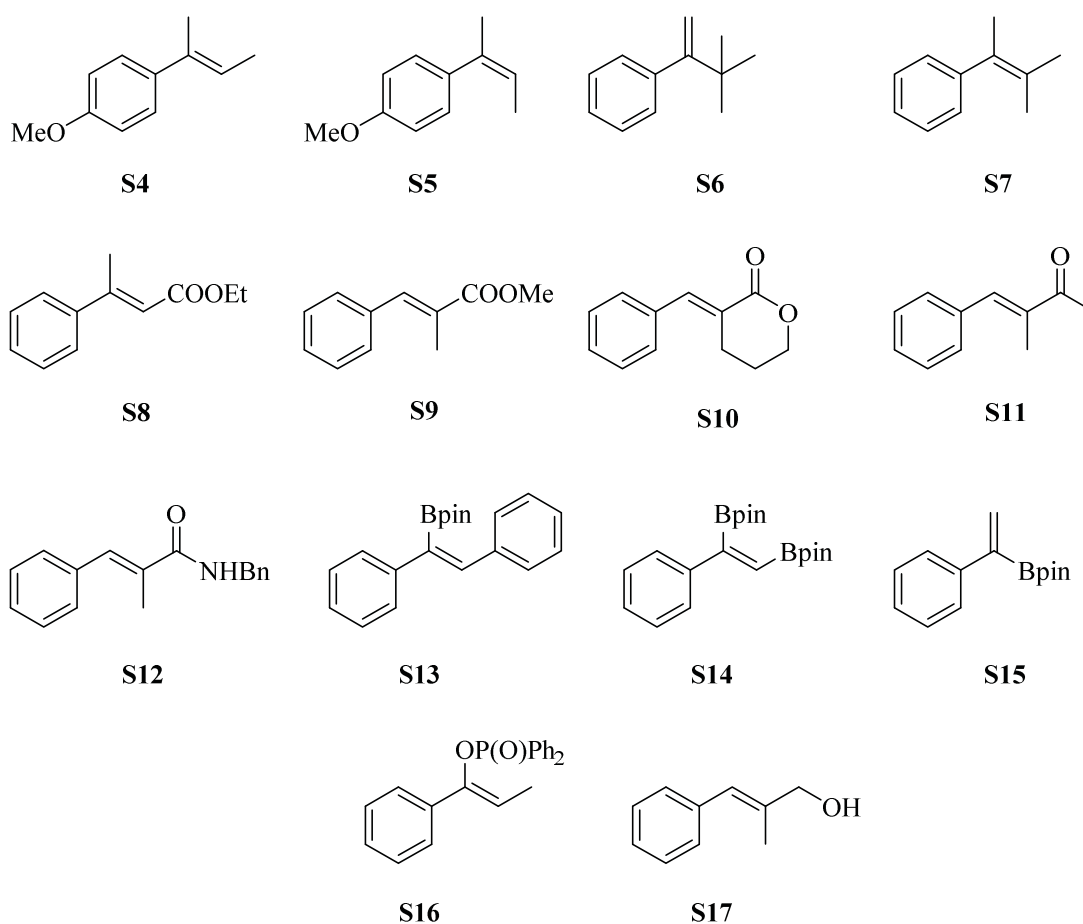


Figura 5.20. Família d'olefines hidrogenades al TecaT

Seguidament s'analitzarà els resultats per a cada subfamília d'olefines. Les reaccions d'hidrogenació s'han dut a terme emprant 1 mol% de catalitzador en diclorometà, deixant la reacció 4h a temperatura ambient. Per als substrats tri i tetrasubstituïts s'ha emprat 50 bars de H_2 i per als 1,1-disubstituïts la pressió d' H_2 ha estat d'1 bar. Si no s'especifica el contrari, la conversió ha estat del 100%.

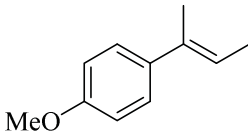
5.6.3.1 Hidrogenacions d'olefines no funcionalitzades

Generalment, entre aquest tipus de substrats no funcionalitzats, els trisubstituïts són els que acostumen a donar millors selectivitats, i entre ells, les olefines *Z* acostumen a donar millors resultats que les *E*. En canvi, les olefines 1,1-disubstituïdes són substrats més difícils.

Els resultats obtinguts per a la hidrogenació del substrat **S4** emprant els catalitzadors **180a-h** es troben resumits a la taula 5.6.

Taula 5.6. Resultats per a la hidrogenació del substrat **S4**

<i>R</i>	<i>S</i>	<i>ee</i> (%)	Cua	<i>SRS_p</i>	<i>SSS_p</i>	<i>RRS_p</i>	<i>RSS_p</i>
		0-25					
		25-50	<i>i</i> -Pr	58			
		50-75	<i>i</i> -Pr	67	7	20	82
		75-100	<i>i</i> -Pr	75			
			Bn		50		



S4

Per a la hidrogenació de **S4**, els grups més voluminosos a la posició C4 de l'oxazolina han resultat ser beneficiosos per a obtenir millors *ee*'s, essent el *t*-Bu el que ha donat un millor *ee* (75% (*R*)) i el Ph el més baix (58% (*R*)). Pel que fa a la configuració del catalitzador, el catalitzador més eficaç té la configuració *RSS_p*, el qual ha donat un 82% d'*ee* (*S*) en el producte d'hidrogenació. Per a aquest substrat es creu que el catalitzador **180c** (*t*-Bu a C4 de l'oxazolina, *RSS_p*) pot millorar l'*ee* obtingut. S'està treballant actualment en l'obtenció d'aquests resultats. En aquest cas també s'ha observat una influència important del substituent a la cua del catalitzador, obtenint-se millors resultats per a un Bn en aquesta posició.

Els substrats **S5** i **S6** han mostrat una tendència similar a **S4**. En els dos casos el catalitzador que ha donat millors resultats és **180h** (*i*-Pr a C4 de l'oxazolina, *RSS_p*). També en aquest cas sembla convenient dur a terme les hidrogenacions amb el catalitzador **180c** (figura 5.21).

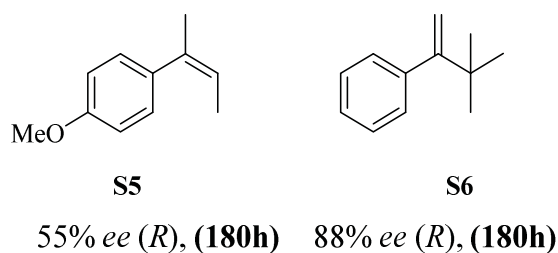


Figura 5.21. Hidrogenació de les olefines **S5** i **S6** amb el catalitzador **180h**

La hidrogenació asimètrica d'olefines tetrasubstituïdes no funcionalitzades és encara un camp poc desenvolupat. La quantitat d'olefines tetrasubstituïdes hidrogenades amb èxit és encara petita i els excessos enantiomèrics sovint no són bons. La hidrogenació de **S7** amb **180a-h** va donar problemes de conversió per als catalitzadors amb configuració *RRSp* i *RSSp*, amb els quals no es va veure el producte hidrogenat. Els únics catalitzadors que han donat una conversió completa són **180e**, **180b** i **180f**. El millor resultat pel que fa a l'excés enantiomèric es va obtenir amb els catalitzadors amb la configuració *SRSp*; **180e** ($R = i\text{-Pr}$) va donar un *ee* del 67% i **180b** ($R = t\text{-Bu}$) va donar el millor resultat del 75% d'*ee* (figura 5.22).

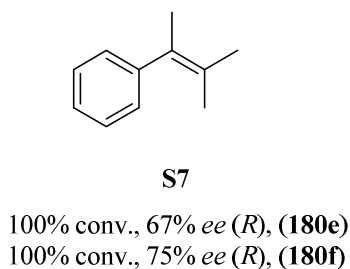


Figura 5.22. Millors resultats de la hidrogenació de l'olefina tetrasubstituïda **S7**

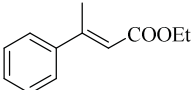
5.6.3.2 Hidrogenacions de carbonils α,β -insaturats

Els ésters α,β -insaturats són substrats típicament hidrogenats amb catalitzadors d'iridi, a diferència dels àcids carboxílics, els quals s'hidrogenen amb catalitzadors de Ru. Això és degut a la menor capacitat de coordinació del ésters respecte als àcids carboxílics. **S8** és el substrat més típic, el qual ha donat bons resultats (*ee*>95%) amb varis catalitzadors d'Ir. En canvi, els *trans*- α -metil cinamats com **S9**, són substrats més difícils. També es troba a la literatura la hidrogenació de lactones amb dobles enllaços exocíclics com **S10**, tot i que són menys freqüents.

Els resultats complets de la hidrogenació de l'éster etílic α,β -insaturat **S8** s'han resumit a la taula 5.7.

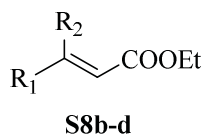
Taula 5.7. Resultats per a la hidrogenació del substrat **S8**

<i>R</i>	<i>S</i>	<i>ee</i> (%)	C4	Cua	<i>SRSp</i>	<i>SSSp</i>	<i>RRSp</i>	<i>RSSp</i>
		0-25						
		25-50	Ph	<i>i</i> -Pr	95			
		50-75	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	97	77	67	81
		75-100	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	96			
			<i>i</i> -Pr	Bn		85		



S8

Per a aquest substrat no s'observa una influència clara del substituent a C4 sinó que els resultats són molt similars per als catalitzadors amb grups Ph, *i*-Pr i *t*-Bu en aquesta posició. Els catalitzadors més selectius han estat els que tenen una configuració *SRSp*, amb els quals s'ha obtingut un *ee* de fins el 97%. Es pot observar un efecte de la substitució a la cua, essent un grup Bn més selectiu que un *i*-Pr aquest cas. En vista dels elevats excessos enantiomèrics obtinguts per a l'èster etílic **S8**, s'ha estudiat la hidrogenació de substrats similars, com són els èsters etílics **S8b-d**, variant els grups R₁ i R₂ en posició β. Per als 3 substrats estudiats s'ha obtingut *ee* majors del 97% amb el catalitzador **180a** (figura 5.23).



S8b, R₁ = Ph, R₂ = *i*-Pr, 97% *ee* (*R*)

S8c, R₁ = Ph, R₂ = Cy, 97% *ee* (*R*)

S8d, R₁ = 4-MePh, R₂ = Me, 99% *ee* (*R*)

Figura 5.23. Hidrogenació d'èsters etílics α,β-insaturats β,β-disubstituïts amb el catalitzador **180a**

Pel que fa als compostos carbonílics α,β-insaturats (**S8-S12**) no s'ha vist una tendència clara i no s'ha pogut extreure unes conclusions tan generals com en les olefines no funcionalitzades. S'ha resumit a la figura 5.24 els millors resultats obtinguts en la hidrogenació dels substrats **S9-S12**. Tal com es pot observar, no hi ha un catalitzador general que doni els millors resultats per a aquest tipus de substrats.

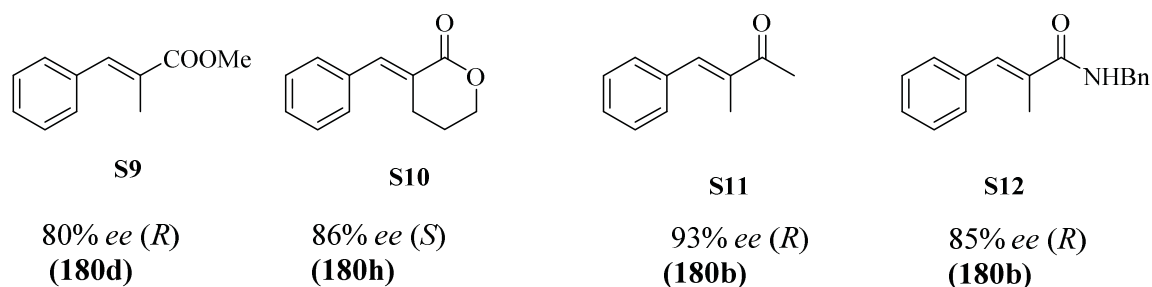


Figura 5.24. Millors resultats de la hidrogenació dels substrats **S9-S12**

5.6.3.3 Hidrogenacions d'èsters borònics

La hidrogenació d'olefines contenint èsters borònics també s'ha dut a terme. Aquests tipus de substrats són interessants ja que l'enllaç C-B es pot convertir en un enllaç C-O, C-N o C-C retenint la configuració del centre quiral. En aquest sentit s'ha estudiat 3 substrats; **S13-S15**. Els millors resultats d'aquests experiments es mostren a la figura 5.25. Tampoc en aquest cas es poden trobar tendències generals per als 3 substrats. El substrat **S13** és el que ha donat millors resultats, de fins al 97% d'*ee* emprant el catalitzador **180e**, amb un grup *i*-Pr a l'oxazolona i la configuració *SRS_p*, el catalitzador **180h** amb la mateixa substitució a l'oxazolona però configuració *RSS_p* també ha donat *ee* elevats de fins el 95%, donant lloc a l'enantiòmer oposat. En canvi, el substrat **S14** ha donat els millors resultats amb el catalitzador que conté el grup més petit a l'oxazolona (Ph) i la configuració *SSS_p*, donant lloc al producte de la hidrogenació amb un 58% d'*ee*. Per acabar, la hidrogenació de l'olefina disubstituïda **S15** ha donat lloc als millors resultats amb el catalitzador **180h** (*t*-Bu a l'oxazolona i configuració *RSS_p*).

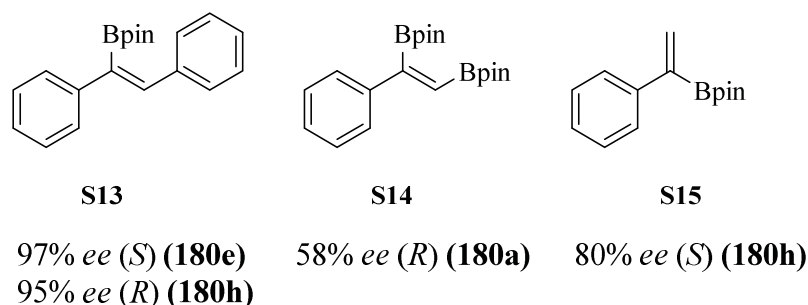


Figura 5.25. Millors resultats per a la hidrogenació de **S13-S15**

5.6.3.4 Hidrogenacions de fosfinats i alcohols al·lílics

La hidrogenació del fosfinat **S16** amb els catalitzadors **180a-h** ha donat certs problemes de conversió per a alguns catalitzadors, especialment per als catalitzadors amb la configuració *SSSp* i el catalitzador amb un grup *t*-Bu a C4. Tot i això, s'ha obtingut excel·lents *ee* per als catalitzadors **180a** (100% conv. 95% *ee* (*R*)) i **180h** (100% conv, 97% *ee* (*S*)) (figura 5.26).

Pel que fa a l'alcohol al·lílic **S17**, tots els catalitzadors han donat conversions completes. Els millors *ee* s'han obtingut amb els catalitzadors amb grups voluminosos a C4; **180b** (83% *ee* (*R*)) i **180h** (84% *ee* (*S*)) (figura 5.26).

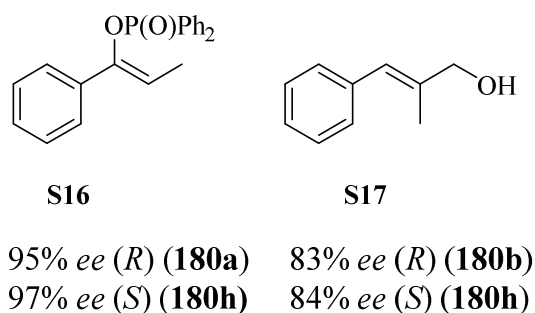


Figura 5.26. Resultats de la hidrogenació de **S13** i **S14**

Els millors resultats per a la hidrogenació dels substrats **S1-S17** amb els catalitzadors **180a-h** es resumeix a la figura 5.27.

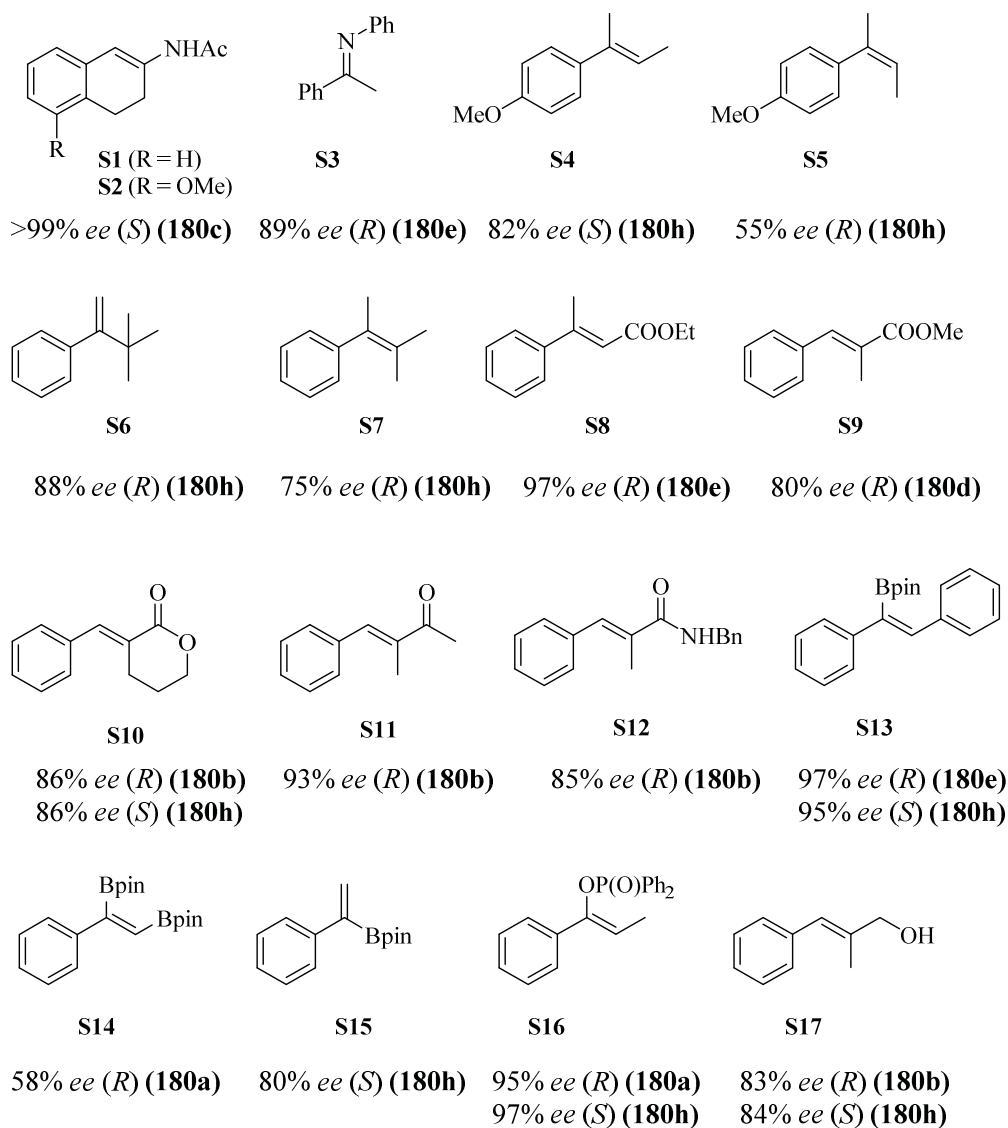


Figura 5.27. Resum dels resultats obtinguts en la hidrogenació asimètrica amb els catalitzadors **180a-h**

5.7 Conclusions

S'ha sintetitzat una nova família de lligands fosfino-oxazolina P-estereogènics **169** mitjançant la substitució nucleòfila d'amines sobre l'anhídrid fosfinós metansulfònic **108a**. L'estratègia sintètica que s'ha emprat permet la introducció de dos nous centres quirals al lligand de forma selectiva i controlada. A més aquests centres quirals provenen de compostos assequibles comercialment (α -aminoàcids i 1,2-aminoalcohols), de forma que es pot construir una quimioteca de lligands de forma senzilla i eficient.

Els lligands **169a-h** s'han complexat a Ir satisfactòriament per a obtenir una família de catalitzadors [Ir(COD)(**169a-h**)]BAr_F, **180a-h** amb bons rendiments, com a compostos molt estables.

La família de catalitzadors **180a-h** ha estat emprada per a la hidrogenació asimètrica d'una varietat de substrats, mostrant una elevada activitat. S'ha hidrogenat β -aril *N*-acetil enamides **S1** i **S2**, obtenint-se els productes hidrogenats òpticament purs, resultats que no tenen precedents a la literatura. També s'ha hidrogenat la imina **S3**, la qual ha permès obtenir l'amina quiral corresponent amb un 89% d'*ee*.

En col·laboració amb el grup de M. Diéguez i O. Pàmies del centre d'Innovació en catàlisi de la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona, s'ha hidrogenat amb èxit olefines no funcionalitzades, carbonils α,β -insaturats, boronats, i alcohols al·lílics. S'ha obtingut resultats prometedors per a alguns d'aquests substrats.

S'ha dissenyat unes taules per a l'anàlisi dels resultats d'hidrogenació, les quals han permès racionalitzar els resultats en funció a les característiques dels catalitzadors **180a-h** i optimitzar el disseny dels catalitzadors per a augmentar la selectivitat del procés.

5.8 Bibliografia

- [1] W. S. Knowles, *Adv. Synth. Catal. (Novel Lect. 2001)* **2003**, 345, 1–2.
- [2] R. Noyori, *Adv. Synth. Catal. (Novel Lect. 2001)* **2003**, 345, 1–2.
- [3] R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 141, 205–215.
- [4] R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 331–337.
- [5] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1998**, 37, 2897–2899.
- [6] A. Pfaltz, J. Blankenstein, R. Hilgraf, E. Hörmann, S. McIntyre, F. Menges, M. Schönleber, S. P. Smidt, B. Wüstenberg, N. Zimmermann, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 33–43.
- [7] J. J. Veredel, O. Pàmies, M. Diéguez, P. G. Andersson, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 114, 2130–2169.
- [8] D. H. Woodmansee, A. Pfaltz, *Iridium Catalysis*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2011**.
- [9] T. Bunlaksananusorn, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chemie, Int. Ed.* **2003**, 42, 3941–3943.
- [10] W. Tang, W. Wang, X. Zhang, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, 42, 943–946.
- [11] B. Qu, L. P. Samankumara, J. Savoie, D. R. Fandrick, N. Haddad, X. Wei, S. Ma, H. Lee, S. Rodriguez, C. A. Busacca, et al., *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 993–1000.
- [12] S. Feldgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12714–12727.
- [13] S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Comptes Rendus Chim.* **2007**, 10, 178–187.
- [14] R. Dietiker, P. Chen, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, 43, 5513–5516.
- [15] P. Brandt, C. Hedberg, P. G. Andersson, *Chem. - A Eur. J.* **2003**, 9, 339–347.
- [16] Y. Fan, X. Cui, K. Burgess, M. B. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16688–16689.
- [17] T. L. Church, T. Rasmussen, P. G. Andersson, *Organometallics* **2010**, 29, 6769–6781.
- [18] J. Mazuela, P. O. Norrby, P. G. Andersson, O. Pàmies, M. Diéguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13634–13645.
- [19] C. Mazet, S. P. Smidt, M. Meuwly, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14176–14181.
- [20] S. Gruber, M. Neuburger, A. Pfaltz, *Organometallics* **2013**, 32, 4702–4711.
- [21] S. Gruber, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, 53, 1896–900.

- [22] P. Västilä, I. M. Pastor, H. Adolfsson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2921–2929.
- [23] D. Q. Pham, A. Nogid, *Clin. Ther.* **2008**, *30*, 813–824.
- [24] X. Bin Jiang, L. Lefort, P. E. Goudriaan, A. H. M. De Vries, P. W. N. M. Van Leeuwen, J. G. De Vries, J. N. H. Reek, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45*, 1223–1227.
- [25] J. L. Renaud, P. Dupau, A.-E. Hay, M. Guingouain, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 230–238.
- [26] G. Liu, X. Liu, Z. Cai, G. Jiao, G. Xu, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 4235–4238.
- [27] K. H. Hopmann, A. Bayer, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *268*, 59–82.

Capítol 6

Part experimental

6. Experimental part

6.1 General considerations

Non-aqueous reactions were carried out under nitrogen atmosphere. Dry THF, Et₂O and CH₂Cl₂ were obtained from a Solvent Purification System (SPS PS-MD-3). Other anhydrous solvents were purchased from Aldrich. Commercially available reagents were purchased from Aldrich, TCI America, Strem Chemicals and/ or Acros Organics and were used with no further purification. All reactions were monitored by TLC analysis using Merck 60 F₂₅₄ silica gel on aluminum sheets. Silica gel chromatography was performed by using 35-70 mm silica or an automated chromatography system (Combiflash®, Teledyne Isco).

Aluminum Sheets of Merck Silica gel 60 F₂₅₄ were used for Thin Layer Chromatography. Used revelators were:

- UV 254 nm
- Anisaldehyde: 92 ml of 4-methoxybenzaldehyde, 3.8 ml of glacial acetic acid, 338 ml of ethanol (98%) and 12.5 ml of H₂SO₄ (98%)
- Phosphomolybdic: 23 g of Phosphomolybdic acid in 400 ml of ethanol (98%)
- KMnO₄: 3 g of KMnO₄, 20 g of K₂CO₃, 300 ml of H₂O and 5 ml of NaOH 5 % aqueous.

Molecular Sieves activation (both powder and pellets) was carried out by heating in sand bath (300-350 °C) under high vacuum during 7-10 hours. Then the activated sieves were kept under vacuum in an oven at 140°C.

For low temperature baths, mixtures of CO₂/acetone have been used for -78° to -30°C, and ice-water for 0°C. For more than 5 hours reactions Cryocool CC-100 system and IPA as solvent have been used.

Reactions in high H₂ pressure have been done using Büchi Glas Uster AG - miniclave. Catalytic Pauson-Khand reactions were carried out in Ace[®] glass pressure tubes equipped with a gas inlet manifold and a manometer.

NMR spectra were recorded at room temperature on a Varian Mercury 400, Varian Mercury 500, Bruker 300 or Bruker 600. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were referenced either to relative internal TMS or to residual solvent peaks. ^{31}P NMR spectra were referenced to phosphoric acid. Signal multiplicities in the ^{13}C spectra were assigned by DEPT and HSQC experiments. The following abbreviations were used to define the multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; p, quintuplet; m, multiplet; br, broad signal. The chemical shifts (δ) are expressed in ppm and the coupling constants (J), in hertz (Hz). ^{19}F -NMR spectra were referenced by the spectrometer without any external pattern.

IR spectra were recorded in a Thermo Nicolet Nexus FT-IR apparatus, either by preparing a KBr pastille or by depositing a film of the product on a NaCl window. Absorptions are given in wavenumbers (cm^{-1}).

Melting points were recorded in a Büchi M-540 apparatus without recrystallization of the final solids.

Optical rotations were measured at room temperature (25°C) using a Jasco P-2000 iRM-800 polarimeter. Concentration is expressed in g/100 mL and solvent is expressed for each case in brackets. The cell sized 10 cm long and had 1 mL of capacity. Measuring λ was 589 nm, which corresponds to a sodium lamp.

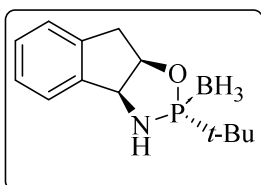
Mass spectrometry were recorded in a Hewlett-Packard 5988 A using EI, CI or ES techniques and High Resolution Mass Spectrometry were recorded in a LTQ-FT Ultra (Thermo Scientific) using Nanoelectrospray technique at the Mass Spectrometry Core Facility from the IRB Barcelona.

Elemental analysis were done in a EA-1108 CE Instruments (Thermo Fisher) at the SCT-UB core facility in the Parc Científic de Barcelona (PCB)

HPLC analysis have been done using a Hewlett-Packard 1050 equipment by Enantia S.L. Conditions of each analysis are specified in each case.

6.2 Experimental part chapter 3

6.2.1. (2*R*,3*aS*,8*aR*)-2-(*tert*-butyl)-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*d*][1,3,2]oxazaphosphole borane. (2-*tert*-butyloxazaphospholidine borane), **22**



Synthesis of oxazaphospholidine borane **22** was performed as described in the literature.^[1]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ; -0.08 – 1.01 (m, 3H-BH₃), 1.18 (d, *J*_P= 15 Hz, 9H), 2.62 (br d, *J* = 11 Hz, 1H-NH), 3.27 (dd, *J* = 18, 4 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 18, 7 Hz, 1H), 4.83 – 4.88 (m, 1H), 5.28 – 5.47 (m, 1H), 7.16 - 7.41 (m, 4H) ppm.

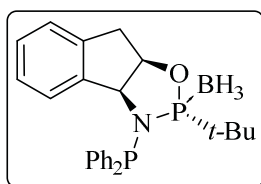
³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ; 167.1 -168.8 (m, P-BH₃) ppm.

Product was **22** fully characterized in T. León's thesis.

6.2.2 Synthesis of ThaxPHOS Ligands

GM1. To a solution of *tert*-butyl oxazaphospholidine borane, **22** (1 eq) in THF at room temperature was added drop wise *n*-BuLi (1.03 eq) and the mixture was left to stir for 1 h at room temperature, then the corresponding chlorophosphane (1.5 eq) was added drop wise and the mixture was stirred for an extra 2 h at room temperature. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc, the aqueous layer was washed with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO₄). Solvent removal under *vacuum* and crystallization from MeOH yielded the desired products as crystalline white solids.

6.2.2.1 (*R_P*)-Ph-ThaxPHOS borane, **24**



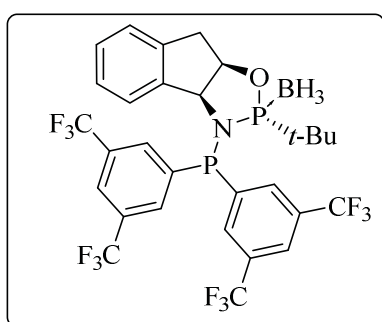
Following **GM1**, *tert*-butyl oxazaphospholidine borane **22** (1.00 g, 4.01 mmol), *n*-BuLi (1.9 M in pentane) (2.18 mL, 4.13 mmol), and diphenylchlorophosphane (1.35 mL, 6.02 mmol, 98%) were dissolved in THF (20 mL) and it was obtained 1.51 g (88 %) of **24**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.29-1.23 (br, 3H, BH₃), 1.31 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 3.13 (dd, $J = 17, 6$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 17, 4$ Hz, 1H), 5.17 (td, $J = 10, 6$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.12-7.24 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.70 – 7.77 (m, 2H) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ; 35.9 (d, $J_P = 101$ Hz, P) 168.1 (m, P-BH₃) ppm.

Product **24** was fully characterized in T. León's thesis.

6.2.2.2 *R_P*-(4-CF₃-Ph)-ThaxPHOS borane, **26**



Following **GM1**, *tert*-butyl oxazaphospholidine borane **22** (150 mg, 0.60 mmol), *n*-BuLi (1.82 M in hexanes) (0.34 mL, 0.62 mmol), and bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)chlorophosphane (390 mg, 0.78 mmol, 98%) were dissolved in THF (8 mL) and it was obtained 120 mg (28 %) of **26** as a white solid.

Mp: 140-141 °C.

$[\alpha]_D = +69.5$ (c 1.00, CHCl₃).

IR(KBr): $\nu_{\max} = 2956, 2405, 1354, 1277, 1133$ cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.71-1.65 (m, 3H, BH₃), 1.27 (d, $J_P = 15$ Hz, 9H), 3.15-3.34 (m, 2H), 5.34-5.43 (m, H), 6.51 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 6$ Hz, 2H) ppm.

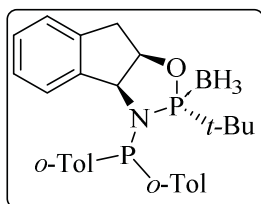
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ; 24.8 (3xCH₃) 38.1 (C), 38.3 (CH₂), 68.7 (m, CH), 86.1 (d, $J_P = 8$ Hz, CH), 123.1 (qd, $J_F = 273, J_P = 15$ Hz, 4xCF₃), 123.2 (CH), 123.5 (CH), 125.8 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 131.0 (CH), 131.1 (m, 4xCH), 132.2 (qd, $J_F = 33, J_P = 5$ Hz, 2xC-CF₃), 132.6 (qd, $J_F = 34, J_P = 5$ Hz, 2xC-CF₃), 134.3 (m, C), 137.9 (dd, $J_P = 29, 4$ Hz, C), 139.0 (dd, $J_P = 20, 6$ Hz, C), 141.6 (C) ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ; -63.13 (s, 2xCF₃), -63.20 (s, 2xCF₃) ppm.

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ; 40.9 (d, $J_P = 118$ Hz), 178.4 (m) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per [C₂₉H₂₆BF₁₂NOP₂+H⁺]⁺: 706.1468, found 706.1464.

E.A: Calc for [C₂₉H₂₆BF₁₂NOP₂+H₂O]: C, 48.16; H, 3.90; N, 1.94 found C, 48.04; H, 3.75; N, 1.94.

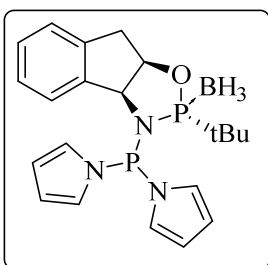
6.2.2.3 (*R_P*)-*o*-Tol-ThaxPHOS borane, **27**

Following **GM1**, *tert*-butyl oxazaphospholidine borane, **22** (412 mg, 1.66 mmol), *n*-BuLi (2.15 M in hexanes) (0.79 mL, 1.71 mmol), and bis(3,5-bis(*ortho*-tolyl)phenyl)chlorophosphane (630 mg, 2.48 mmol, 98%) were dissolved in THF (6 mL) and it was obtained 568 mg (74 %) of **27** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; -0.18-1.00 (br, 3H, BH₃), 1.24 (d, *J_P* = 14 Hz, 9H), 1.97 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.16 (dt, *J* = 4, 20 Hz, 1H), 3.3 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11, 6 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 4H), 7.28-7.39 (m, 6H), 7.65-7.72 (m, 1H) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ; 16.5 (d, *J_P* = 75 Hz, P), 166.5 (m, P-BH₃) ppm.

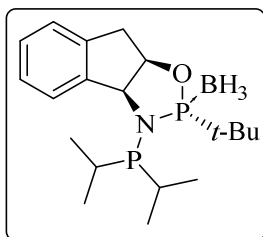
Product **27** was fully characterized in T. León's thesis.

6.2.2.4 (*R_P*)-Py-ThaxPHOS borane, **28**

Following **GM1**, *tert*-butyl oxazaphospholidine borane, **22** (500 mg, 2.01 mmol), (*n*-BuLi 2.5 M in hexanes) (0.85 mL, 2.07 mmol), and freshly distilled 1,1'-(chlorophosphanediyl)bis(1H-pyrrole) (0.60 mL, 4.01 mmol) were dissolved in THF (15 mL) and it was obtained 531 mg (64 %) of **28** as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ; 0.20-1.19 (br, 3H, BH₃), 1.29 (d, *J_P* = 15 Hz, 9H), 3.19 (dd, *J* = 17, 6 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 17, 3 Hz, 1H), 5.08-5.28 (m, 1H), 5.42-5.59 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.22-6.30 (m, 2H), 6.43-6.51 (m, 2H), 6.62-6.66 (m, 2H), 6.89-7.02 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 3H), 7.15-7.27 (m, 1H) ppm.

Product **28** was fully characterized in T. León's thesis.

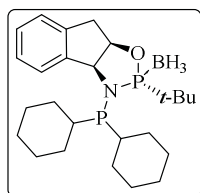
6.2.2.5 (*R_P*)-*i*-Pr-ThaxPHOS borane, **30**

Following **GM1**, *tert*-butyl oxazaphospholidine borane, **22** (100 mg, 0.40 mmol), *n*-BuLi (1.9 M in pentane) (0.22 mL, 0.41 mmol), and chlorodiisopropylphosphane (0.10 mL, 0.60 mmol, 98 %) were dissolved in THF (4 mL) and it was obtained 124 mg (85 %) of **30** as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.10-1.04 (br, 3H, BH₃), 0.66-0.83 (m, 6H), 1.19-1.34 (m, 15H), 1.55-1.66 (m, 1H), 2.48-2.63 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 17, 7 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 17, 6 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 6, 2 Hz, 1H), 5.20-5.31 (m, 1H). 7.18-7.25 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ; 68.8 (d, *J_P* = 91 Hz, P), 172.4 (m, P-BH₃) ppm.

Product **30** was fully characterized in T. León's thesis.

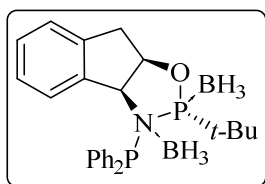
6.2.2.6 (*R_P*)-Cy-ThaxPHOS borane, **31**

Following **GM1**, *tert*-butyl oxazaphospholidine borane, **22** (100 mg, 0.40 mmol), *n*-BuLi (1.9 M in pentane) (0.22 mL, 0.41 mmol), and chlorodicyclohexylphosphane (0.14 mL, 0.60 mmol, 98 %) were dissolved in THF (4 mL) and it was obtained 100 mg (56 %) of **31** as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.21-1.97 (br, 3H, BH₃), 0.82-1.20 (m, 4H), 1.26 (d, *J_P* = 14 Hz, 9H), 1.31-1.61 (m, 11H), 1.73-2.02 (m, 5H), 2.27 (m, 2H), 3.28 (dd, *J* = 17, 7 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 17, 6 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 5.24 (dq, *J* = 7, 6 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ; 61.0 (d, *J_P* = 97 Hz, P), 172.5 (m, P-BH₃) ppm.

Product **31** was fully characterized in T. León's thesis.

6.2.2.7 (*R**P*)-Ph-ThaxPHOS diborane, BH₃-24

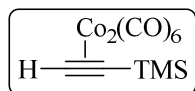
To a solution of *tert*-butyl oxazaphospholidine borane, **22** (1.50 g, 6.02 mmol) in THF (22 mL) at room temperature was added drop wise *n*-BuLi (2.44 M in hexanes) (2.54 mL, 6.20 mmol) and the mixture was left to stir for 1 h at room temperature, then chlorodiphenylphosphane (1.71 mL, 9.03 mmol, 98%) was added drop wise and the mixture was stirred for an extra 2 h at room temperature. The solution was cooled down to 0 °C and BH₃·DMS (1.14 mL, 12.04 mmol) was added drop wise. The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was slowly quenched with water (7 mL) and extracted with EtOAc (3x20 mL), the aqueous layer was washed with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO₄). Solvent removal under *vacuum* and crystallization from MeOH yielded 1.35 g (50 %) of **BH₃-24** as a white solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.25-1.96 (br, 6H, 2xBH₃), 0.86 (d, *J*_P = 15 Hz, 9H), 3.27 (dd, *J* = 17, 7 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 17, 3 Hz, 1H), 5.16 – 5.47 (m, 1H), 5.73 – 5.91 m, 1H), 6.61 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.88 - 7.16 (m, 2H), 7.17 - 7.29 (m, 3H), 7.31 - 7.41 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 12, 8 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 11, 8 Hz, 2H) ppm.
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 26.1 (d, *J* = 4 Hz, 3xCH₃), 38.7 (d, *J* = 4 Hz, CH₂), 39.0 (d, *J* = 19 Hz, C), 71.0 (d, *J* = 6 Hz, CH), 84.0 (t, *J* = 9 Hz, CH), 124.8 (CH), 126.2 (CH), 127.7 (d, *J* = 2 Hz, C), 128.3 (d, *J* = 5 Hz, 2xCH), 128.4 (d, *J* = 5 Hz, 2xCH), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 131.2 (d, *J* = 3 Hz, CH), 132.1 (d, *J* = 12 Hz, 2xCH), 133.2 (d, *J* = 3 Hz, CH), 136.9 (d, *J* = 2 Hz, C), 137.0 (d, *J* = 11 Hz, 2xCH), 140.1 (C) ppm.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ; 58.0-58.4 (m, P-BH₃), 173.7-174.2 (m, P-BH₃) ppm.

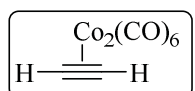
6.2.3. Preparation of hexacarbonyl dicobalt-alkyne complexes

Preparation of **40** and **48** was performed using standard procedures found in the literature which are resumed below.^[2]

6.2.3.1 $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-HCCTMS})$, **40**

Dicobalt octacarbonyl (2.5 g, 6.95 mmol), was dissolved in hexane (15 mL) and trimethylsilyl acetylene (1.01 mL, 7.65 mmol) was added drop wise. The system was provided with a bubbler (CO gas is liberated during the reaction) and the solution was left to stir for 1 h at room temperature. The solution was filtered through SiO_2 and eluted with hexane to obtain 2.45 g (92 %) of **40** as a red oil which solidifies at low temperatures (4 °C).

^1H NMR (400 MHz) δ ; 0.46 (s, 9H), 5.79 (s, 1H) ppm.

6.2.3.2 $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-HCCH})$, **48**

Dicobalt octacarbonyl (10.0 g, 29.24 mmol), was dissolved in hexane (100 mL) and a constant flux of anhydrous acetylene gas was bubbled into the solution for 1.5 h. The reaction was followed by TLC until only one red spot was observed. The solution was filtered through SiO_2 and eluted with hexane to obtain 8.65 g (95 %) of **48** as a red oil which solidifies at low temperatures (4 °C).

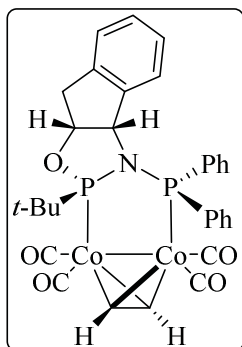
^1H NMR (400 MHz) δ ; 5.26 (s) ppm.

6.2.4 Preparation of ThaxPHOS- Co_2 -ethyne complexes

GM2. General method for the preparation of ThaxPHOS- Co_2 -ethyne complexes by formation of ThaxPHOS- $\text{Co}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-HCCTMS})$ and removal of TMS. ThaxPHOS borane ligand, (1 eq), trimethylsilylacetylene dicobalt complex **40** (1.02 eq), and DABCO (4 eq) were dissolved in toluene and the mixture was stirred at 85 °C for 3.5 h. Then, the reaction was cooled down to room temperature and solvent was removed under *vacuum*. The crude was filtered through SiO_2 (washed first with Et_2O and then eluted with hexane:EtOAc; 9:1) to yield ThaxPHOS- $\text{Co}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-HCCTMS})$ as red solids. The resulting solids were treated with TBAF (1.1 eq) in THF at room temperature or 50 °C for the time specified below, the progress of the reaction was monitored by TLC. Upon disappearance of the starting material, solvent was removed under *vacuum* and

purification by flash chromatography (SiO_2 , washed with Et_2O and eluted with hexane: CH_2Cl_2 ; 8:2) yielded **ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ -HCCH)** as red solids.

6.2.4.1 Ph-ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ -HCCH) complex, **41**



Following **GM2**, *R_P*-Ph-ThaxPHOS borane, **24** (323 mg, 0.75 mmol), trimethylsilylacetylene dicobalt complex **40** (295 mg, 0.77 mmol), and DABCO (345 mg, 3.00 mmol) were dissolved in toluene (10 mL) and the mixture was stirred at 85 °C for 3.5 h. The crude was filtered through SiO_2 (washed first with Et_2O and then eluted with hexane: EtOAc ; 9:1) to yield 433 mg of **33a:33b** (77%, *dr* 40:60) as a red solid. The resulting solid was treated with TBAF (1

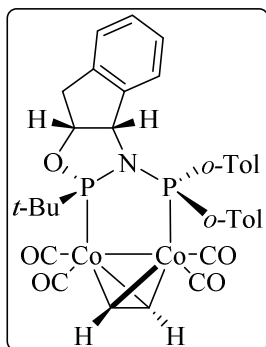
M in THF) (0.63 mL, 0.63 mmol) in THF (10 mL) at room temperature for 20 min. Purification by flash chromatography (SiO_2 , washed with Et_2O and eluted with hexane: CH_2Cl_2 , 8:2) yielded 310 mg (88 %) of **41** as a red solid. Overall yield 68 %.

¹H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ ; 0.99 (d, J = 15 Hz, 9H), 2.96 (dd, J = 16, 8 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 16, 8 Hz, 1H), 4.84-5.04 (m, 1H), 5.19 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 9, 4 Hz, 1H), 5.99-6.05 (m, 1H), 6.08-6.22 (m, 1H), 6.42-6.55 (m, 3H), 6.57-6.78 (m, 5H), 7.12-7.32 (m, 3H), 8.09-8.20 (m, 2H) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ ; -4.1 (br m), 84.1 (br d, J_P = 141 Hz) ppm.

Product **41** was fully characterized in T. León's thesis.

6.2.4.2 *o*-Tol-ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ -HCCH) complex, **44**



Following **GM2**, *R_P*-*o*-Tol-ThaxPHOS borane, **27** (180 mg, 0.33 mmol), trimethylsilylacetylene dicobalt complex **40** (131 mg, 0.34 mmol), and DABCO (149 mg, 1.30 mmol) were dissolved in toluene (6 mL) and the mixture was stirred at 85 °C for 3.5 h. The crude was filtered through SiO_2 (washed first with Et_2O and then eluted with hexane: EtOAc ; 9:1) to yield 220 mg of **36a:36b** (86 %, *dr* 80:20) as a red solid. The resulting solid was treated with

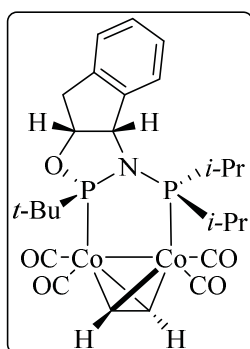
TBAF (1 M in THF) (0.43 mL, 0.43 mmol) in THF (5 mL) at 50 °C for 2 h. Purification by flash chromatography (SiO₂, washed with Et₂O and eluted with hexane:EtOAc; 9:1) yielded 90 mg (60 %) of **44** as a red solid. Overall yield 52 %.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ; 1.23 (d, *J* = 15 Hz, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 16, 8 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 16, 8 Hz, 1H), 4.95 (p, *J* = 7 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 5.94 (br s, 1H), 6.08 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.33-6.39 (m, 1H), 6.48 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.53 – 6.71 (m, 3H), 6.74-6.84 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.12-7.29 (m, 2H), 8.15 (t, *J* = 8 Hz, 1H) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ; -3.5 (m), 83.6 (m) ppm.

Product **44** was fully characterized in T. León's thesis.

6.2.4.3 *i*-Pr-ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH) complex, **46**



Following **GM2**, *R_P*-*i*-Pr-ThaxPHOS borane, **30** (150 mg, 0.41 mmol), trimethylsilylacetylene dicobalt complex **40** (160 mg, 0.42 mmol), and DABCO (188 mg, 1.64 mmol) were dissolved in toluene (6 mL) and the mixture was stirred at 85 °C for 3.5 h. The crude was filtered through SiO₂ (washed first with Et₂O and then eluted with hexane:EtOAc; 9:1) to yield 250 mg of **38a:38b** (90 %, *dr* 80:20) as a red solid. The resulting solid was treated with TBAF

1 M in THF (0.35 mL, 0.39 mmol) in THF (6 mL) at room temperature for 20 min. Purification by flash chromatography (SiO₂, washed with Et₂O and eluted with hexane:CH₂Cl₂, 8:2) yielded 176 mg (79 %) of **46** as a red solid. Overall yield 71 %.

Mp: 198-200 °C.

[α]_D = + 25.0 (c 0.40, CHCl₃).

IR (KBr): ν_{max} = 2929, 2020, 1991, 1958, 1943, 1380, 849, 740 cm⁻¹.

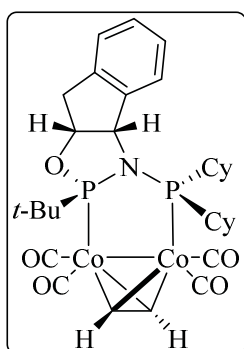
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ; 0.01 (dd, *J* = 16, 7 Hz, 3H), 0.36 (dd, *J* = 17, 7 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 15 Hz, 3xCH₃), 0.96-1.04 (m, 6H), 1.77-1.97 (m, 2H), 2.48 (dd, *J* = 16, 8 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 16, 8 Hz, 1H), 4.37 – 4.47 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ ; 18.0 (d, $J_P = 10$ Hz, CH_3), 19.3 (d, $J_P = 5$ Hz, CH_3), 20.0 (CH_3), 20.9 (d, $J_P = 9$ Hz, CH_3), 27.3 (d, $J_P = 8$ Hz, $3\times\text{CH}_3$), 28.6 (dd, $J_P = 19, 7$ Hz, CH), 36.7 (d, $J_P = 15$ Hz, CH), 39.9 (CH_2), 46.6 (d, $J_P = 52$ Hz, C), 69.0 (d, $J_P = 7$ Hz, CH), 72.9 (m, $2\times\text{CH}$), 88.9 (d, $J_P = 8$ Hz, CH), 125.7 (CH), 126.4 (CH), 128.1 (CH), 130.1 (CH), 138.0 (d, $J_P = 4$ Hz, C), 143.7 (C) ppm.

^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ ; -4.0 (m), 120.7 (m) ppm.

HRMS (ESI $^+$): Calc. for $[\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{Co}_2\text{NO}_5\text{P}_2 + \text{H}^+]^+$: 607.0492 found 607.0486.

6.2.4.4 Cy-ThaxPHOS- $\text{Co}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-HCCH})$ complex, **47**

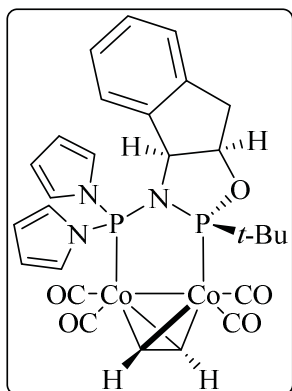


Following **GM2**, *R*_P-Cy-ThaxPHOS borane, **31** (50 mg, 0.112 mmol), trimethylsilylacetylene dicobalt complex **40** (44 mg, 0.114 mmol), and DABCO (52 mg, 0.45 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was stirred at 85 °C for 3.5 h. The crude was filtered through SiO_2 (washed first with Et_2O and then eluted with hexane: EtOAc ; 9:1) to yield 61 mg of **39a:39b** (73 %, *dr* 95:5) as a red solid. The resulting solid was treated with TBAF (1 M in THF) (0.087 mL, 0.087 mmol) in THF (1.5 mL) at room temperature for 20 min. Purification by flash chromatography (SiO_2 , washed with Et_2O and eluted with hexane: CH_2Cl_2 ; 8:2) yielded 40 mg (74 %) of **47** as a red solid. Overall yield 54 %.

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ ; 0.83-1.12 (m, 5H), 1.22 (d, $J = 15$ Hz, 9H), 1.34-1.40 (m, 4H), 1.50-1.67 (m, 5H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.94-2.11 (m, 1H), 2.17-2.35 (m, 2H), 2.50-2.64 (m, 1H), 2.76 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 16, 8$ Hz, 1H), 4.72 (p, $J = 8$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 7$ Hz, 1H) ppm.

^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6) δ ; -3.5 (m), 112.9 (br d, $J = 132$ Hz) ppm.

Product **47** was fully characterized in T León's thesis.

6.2.4.5 Py-ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH) complex, **45a**

Following **GM2**, *R_P*-Py-ThaxPHOS borane **28** (400 mg, 0.97 mmol), trimethylsilylacetylene dicobalt complex **40** (380 mg, 0.99 mmol), and DABCO (447 mg, 3.89 mmol) were dissolved in toluene (12 mL) and the mixture was stirred at 105 °C for 3.5 h. The crude was filtered through SiO₂ (washed first with Et₂O and then eluted with hexane:EtOAc; 9:1) to yield 670 mg of **37a:37b** (quant, *dr* 95:5) as a red solid. The resulting solid was treated with TBAF (1 M in THF) (1.44 mL, 1.44 mmol) in THF (12 mL) at 50 °C for 3 h. Purification by flash chromatography (SiO₂, washed with Et₂O and eluted with hexane:CH₂Cl₂; 8:2) yielded 121 mg (20 %) of **45a** as a red solid. Overall yield 71 %.

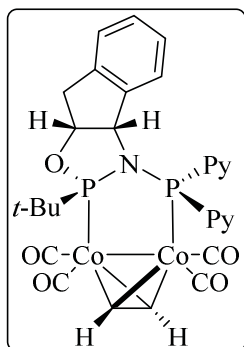
IR (KBr): ν_{\max} = 2921, 2035, 2006, 1976, 1934, 1167, 1045, 924, 727 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ : 0.71 (d, *J* = 16 Hz, 3·CH₃), 2.15 (dd, *J* = 18, 5 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 3.66 (dt, *J* = 9, 6 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 13, 6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.08-6.12 (m, 2H), 6.32 (d, *J* = 1 Hz, 2H), 6.69-6.74 (m, 3H), 6.92 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ : 24.3 (d, *J_P* = 9 Hz, 3xCH₃), 37.0 (d, *J_P* = 4 Hz, CH₂), 40.9 (dd, *J_P* = 10, 3 Hz, C), 68.9 (t, *J_P* = 12 Hz, CH), 69.6, 75.7 (t, *J_P* = 20 Hz, CH), 83.8 (t, *J_P* = 7 Hz, CH), 112.9 (d, *J_P* = 6 Hz, CH), 113.7 (d, *J_P* = 6 Hz, CH), 123.5, 123.6 (d, *J_P* = 3 Hz, CH), 125.5, 126.0, 127.3, 128.7, 140.3, 140.8 ppm.

³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ : -14.4 (m), 137.4 (m) ppm.

HRMS (ESI): Calc. per [C₂₇H₂₇Co₂N₃O₅P₂ + H⁺]⁺: 654.01627 found 654.01457.

6.2.4.6 Py-ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH) complex, **45b**

R_P-Py-ThaxPHOS borane, **28** (500 mg, 0.97 mmol), acetylene dicobalt complex **48** (387 mg, 1.24 mmol), and DABCO (560 mg, 4.88 mmol) were dissolved in toluene (10 mL) and the mixture was stirred at 85 °C for 30 min. The crude was filtered through SiO₂ (washed first with Et₂O and then eluted with hexane:EtOAc; 9:1) to yield 540 mg (68 %) of **45b** as red solid.

IR (KBr): ν_{\max} = 2036, 2005, 1979, 1959, 1052, 915, 727 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ : 0.89 (d, *J* = 16 Hz, 9H), 2.90 (dd, *J* = 16, 7 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 16, 7 Hz, 1H), 4.76 – 4.88 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 12, 5 Hz, 1H), 5.60-5.66 (m, 2H), 5.70 (br s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.39-6.44 (m, 2H), 6.54 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.63-6.71 (m, 2H), 6.84 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7.44 – 7.48 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ : 25.4 (d, *J_P* = 8 Hz, 3xCH₃), 39.7 (CH₂), 45.2 (dd, *J_P* = 8, 1 Hz, C), 69.0 – 69.4 (m, CH), 70.0 (dd, *J_P* = 10, 3 Hz, CH), 74.8-75.2 (m, CH), 90.1 (dd, *J_P* = 12, 5 Hz, CH), 112.6-113.2 (m, 4xCH), 121.5 (d, *J_P* = 7 Hz, 2xCH), 124.3 (CH), 124.5 (d, *J_P* = 10 Hz, 2xCH), 126.5 (CH), 127.5 (CH), 129.2 (CH), 135.4 (m, C), 139.6 (m, C) ppm.

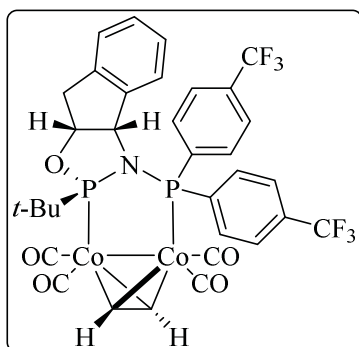
³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ : -12.3 (d, *J_P* = 185 Hz), 121.1 (m) ppm.

HRMS (ESI): Calc. per [C₂₇H₂₇Co₂N₃O₅P₂+H⁺]⁺: 654.0163 found 654.0180.

GM3. General method for the preparation of ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH) by complexation *in situ* of Thax-PHOS ligands: To a solution of *tert*-butyl oxazaphospholidine borane **22** (1 eq) in THF at room temperature was added drop wise *n*-BuLi (1.03 eq) and the mixture was left to stir for 1 h at room temperature, then the corresponding chlorophosphane (1.5 eq) was added drop wise and the mixture was stirred for an extra 2 h at room temperature. After this period of time, the solvent was removed *in vacuo* (the crude was always kept under inert atmosphere). Trimethylsilylacetylene dicobalt complex **40** (1.02 eq), and DABCO (4 eq) were dissolved in toluene and the mixture was stirred at 85 °C for 3.5 h. The crude was filtered through SiO₂ (washed first with Et₂O and then eluted with hexane:EtOAc) to yield **ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-**

HCCTMS) as red solids. The resulting solids were then treated with TBAF (1.1 eq) in THF at room temperature for 40 min. Purification by flash chromatography (SiO₂, washed with Et₂O and eluted with hexane:CH₂Cl₂) yielded **ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH)** as red solids.

6.2.4.7 (4-CF₃-Ph)-ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH) complex, **42**



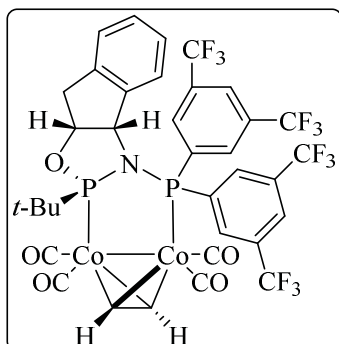
Following **GM3**, *tert*-butyl oxazaphospholidine borane, **22** (500 mg, 2.01 mmol) *n*-BuLi (2.08 M in hexane) (1.00 mL, 2.07 mmol) and THF (10 mL) and then, chlorobis(4-(trifluoromethyl)phenyl)phosphane (1.09 g, 3.02 mmol, 98%). Trimethylsilylacetylene dicobalt complex **40** (780 mg, 2.05 mmol), and DABCO (900 mg, 8.04 mmol) in toluene (20 mL), 85 °C for 3.5 h. Filtration through SiO₂

(washed first with Et₂O and then eluted with hexane:EtOAc; 9:1) yielded 1.05 g of **34a:34b** (59 %, *dr* 50:50). Treatment with TBAF (1 M in THF) (1.30 mL, 1.30 mmol) in THF (15 mL) at room temperature for 40 min. Purification by flash chromatography (SiO₂, washed with Et₂O and eluted with hexane:CH₂Cl₂, 8:2) yielded 780 mg (92 %) of **42** as a red solid. Overall yield 54 %.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ; 0.90 (d, *J*= 11 Hz, 3·CH₃), 2.91 (dd, *J*= 16, 8 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J*= 16, 8 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 5.09 (d, *J*= 6 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J*= 9, 4 Hz, 1H), 6.07 (br, 1H), 6.13 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.50 (br, 2H), 6.61 (m, 3H), 6.72 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 8.00 (m, 2H) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ; -3.0 (m), 83.8 (m) ppm.

Product **42** was fully characterized in T. León's thesis.

6.2.4.8 (3,5-bis-(CF₃)-Ph) -ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH) complex, 43

Following **GM3**, *tert*-butyl oxazaphospholidine borane **22** (250 mg, 1.00 mmol) *n*-BuLi (2.37 M in hexanes) (0.44 mL, 1.03 mmol) and THF (5 mL) and then, bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)chlorophosphane (754 mg, 1.5 mmol, 98 %). Trimethylsilylacetylene dicobalt complex **40** (390 mg, 1.02 mmol), and DABCO (450 mg, 4.01 mmol) in toluene (12 mL), 85 °C for 3.5 h. Filtration through SiO₂ (washed first with Et₂O and then eluted with hexane:EtOAc; 9:1) yielded 519 mg of **35a:35b** (51 %). Treatment with TBAF (1 M in THF) (0.56 mL, 0.56 mmol) in THF (12 mL) at room temperature for 40 min. Purification by flash chromatography (SiO₂, washed with Et₂O and eluted with hexane:CH₂Cl₂; 8:2) yielded 426 mg (90 %) of **43** as a red solid. Overall yield 41 %.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ; 0.92 (d, *J* = 16 Hz, 9H), 2.80 (dd, *J* = 16, 8 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 16, 8 Hz, 1H), 4.65 - 4.78 (m, 1H), 5.06-5.17 (m, 1H), 5.98 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 6.12 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.38-6.52 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.40 (br s, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 10 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) Could not be recorded due to low resolution and poor stability.

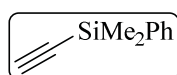
¹⁹F NMR (376 MHz, C₆D₆) δ; -63.12, -63.34 (br s) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆) δ; -1.8 (m), 84.3 (m) ppm.

6.2.5 Preparation of Alkynes

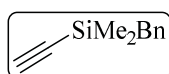
Alkynes were prepared using the specified procedures found in the literature.

GM4. General method for the preparation of silylacetylenes 64-66; Ethynyl magnesium bromide solution (0.5 M in THF) (1 eq) was cooled down to 0 °C and the corresponding chlorosilane (1 eq) was added drop wise. The solution was then left to stir at room temperature overnight. The reaction was then quenched with water and extracted with diethyl ether twice, the organic layers were combined, washed with brine and dried over MgSO₄. The organic layer was evaporated under reduced pressure. The crudes were purified by distillation under reduced pressure to obtain the desired products as oils.

6.2.5.1 Phenyl(ethynyl)dimethylsilane, 64^[3]

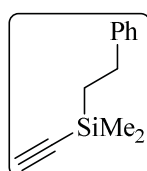
Following **GM4**, ethynyl magnesium bromide solution (0.5 M in THF) (58.6 mL, 29.3 mmol) and chlorodimethyl(phenyl)silane (5.0 g, 29.3 mmol). Quenching with water (30 mL) and extracted with diethyl ether (2x30 mL). Purification by distillation under reduced pressure (75 °C, 6 mmHg) yielded 2.8 g (60%) of **64** as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.45 (s, 6H), 2.51 (s, 1H), 7.34 – 7.44 (m, 3H), 7.58 – 7.68 (m, 2H) ppm.

6.2.5.2. Benzyl(ethynyl)dimethylsilane, 65^[4]

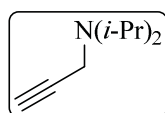
Compound **65** was prepared following **GM4** by A. Lledó.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.16 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.42 (s, 1H), 7.05 – 7.16 (m, 3H), 7.20 – 7.31 (m, 2H) ppm.

6.2.5.3 Ethynyldimethyl(phenethyl)silane, 66

Following **GM4**, ethynyl magnesium bromide solution (0.5 M in THF) (50.2 mL, 25.1 mmol) and chlorodimethyl(phenethyl)silane (5.0 mL, 25.1 mmol). Quenching with water (30 mL) and extracted with diethyl ether (2x 30 mL). Purification by distillation under reduced pressure (102 °C, 12 mmHg) yielded 2.4 g (51 %) of **66** as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.19 (s, 6H), 0.91 – 1.07 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.64 – 2.90 (m, 2H), 7.07 – 7.42 (m, 5H) ppm.

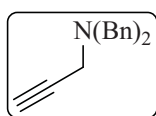
6.2.5.4 Propargyldiisopropylamine, 68^[5]

Propargyl bromide (7.8 mL, 72.0 mmol) was drop wise added to a mixture of Cs₂CO₃ (23.9 g, 72.0 mmol) and diisopropylamine (10.3 mL, 72.0 mmol) at 0° C. The mixture was stirred overnight at room temperature and

then filtered. The filtrates were evaporated to dryness and the crude was distilled under reduced pressure (55 °C, 25 mmHg) to afford 2.2 g (20 %) of propargyldiisopropylamine **68** as an orange-brown oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.08 (d, $J = 7$ Hz, 12H), 2.11 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 3.18 (hept, $J = 7$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 3$ Hz, 2H) ppm.

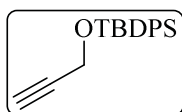
6.2.5.5 Propargyldibenzylamine, **69**^[6]



N,N-Dibenzylamine was dissolved in THF (5 mL) and sodium hydride (152 mg, 6.0 mmol, 95 %) was added at 0 °C. The solution was stirred for 30 min at room temperature and then propargyl bromide (80 % in toluene) (0.54 mL, 6.0 mmol) was added drop wise. The mixture was stirred overnight at room temperature. After addition of water (10 mL) and extraction with dichloromethane (3×20 mL), the organic phase was washed with brine (2×10 mL), dried (MgSO_4), filtered, and evaporated *in vacuo*. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane:EtOAc; 95:5) to yield 770 mg (65 %) of propargyldibenzylamine **69** as a yellow solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 2.28 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 4H), 7.22 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.36 (m, 4H), 7.38 – 7.43 (m, 4H) ppm.

6.2.5.6 *tert*-butyldiphenyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane, **71**^[7]



Propargyl alcohol (0.38 mL, 6.5 mmol) and imidazole (0.97 g, 14.3 mmol) were dissolved in DMF (6.5 mL). TBDPSCl was added drop wise and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. After addition of aqueous saturated solution of NH_4Cl (5 mL) and extraction with hexane (3×5 mL), the organic phase was washed with brine (2×5 mL), dried (MgSO_4), filtered, and evaporated *in vacuo*. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane:EtOAc; 9:1) to yield 1.4 g (73 %) of *tert*-butyldiphenyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane **71** as a transparent oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.07 (s, 9H), 2.38 (s, 1H), 4.31 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 7.34 – 7.53 (m, 6H), 7.62 – 7.80 (m, 4H) ppm.

6.2.6 Preparation of racemic Pauson-Khand adducts

GM5. Thermic PK: $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1 eq) and the corresponding alkyne (1 eq) were dissolved in toluene and the solution was stirred at room temperature for 30 min. Norbornadiene (10 eq) was added drop wise and the solution was heated at 70 °C for 4 h. The solution was then stirred to open air conditions overnight. The solution was filtered through a plug of celite® and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexanes:EtOAc) to yield the desired products.

GM6. NMO activated PK: $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1 eq) and the corresponding alkyne (1 eq) were dissolved in CH_2Cl_2 and the solution was stirred at room temperature for 30 min. Norbornadiene (10 eq) and NMO (6 eq) were added and the solution was stirred for 2 h at room temperature. The solution was then stirred to open air conditions overnight. The mixture was then filtered through a plug of celite® and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexanes:EtOAc) to yield the desired products.

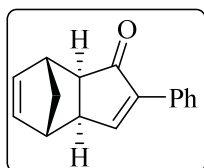
The following racemic enones were prepared following **GM5**; *rac-52* (94 %), *rac-53* (96 %), *rac-56* (59 %), *rac-57* (75 %) and *rac-58* (82 %).

Rac-59 was prepared following **GM6** (27 %).

6.2.7. Catalytic intermolecular enantioselective Pauson-Khand reaction

GM7. ThaxPHOS- $\text{Co}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-HCCH})$ complex (0.1 eq), alkyne (1 eq) and norbornadiene (10 eq) were dissolved with the corresponding solvent in a schlenk tub or a pressure tub equipped with a manometer. The system was purged three times with CO and the desired CO pressure was fixed. The resulting mixture was warmed up and stirred for the time and temperature specified below. The mixture was cooled down to room temperature and solvent was removed under *vacuum*. Purification by flash chromatography (SiO_2 , hexanes:EtOAc) yielded the desired compounds.

6.2.7.1 (-)-(3aR,4S,7R,7aR)-2-phenyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoinden-1-one, (-)-49^[8]

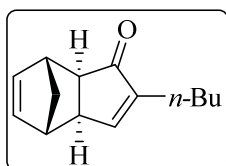


Following **GM7**; Ph-ThaxPHOS-CO₂-(CO)₄(μ-HCCH) **41** (37 mg, 0.054 mmol), norbornadiene (0.18 mL, 1.66 mmol, 98 %) and phenyl acetylene (60 μL, 0.54 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 100 °C for 24 h under CO atmosphere (balloon). The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc, 95:5) to yield 65 mg (54 %) of (-)-**49** as a white solid (*ee* = 2% (HPLC)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.35 (dt, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 1.43 (dt, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 2.48 (dt, *J* = 5, 1 Hz, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.82 – 2.90 (m, 1H), 3.03 (br s, 1H), 6.26 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 7.30 – 7.42 (m, 2H), 7.66 – 7.72 (m, 3H) ppm.

HPLC: CHIRALCEL OD-H, heptane:IPA 98:2, 0.50 mL/min, λ = 254 nm. *t*_R(+) = 17.1 min, *t*_R(-) = 21.2 min.

6.2.7.2 (-)-(3aR,4S,7R,7aR)-2-butyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoinden-1-one, (-)-50^[8]

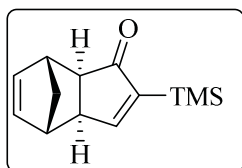


Following **GM7**; (3,5-*bis*-CF₃-Ph)₂-ThaxPHOS-CO₂(CO)₄(μ-HCCH) complex **43** (35 mg, 0.037 mmol), norbornadiene (0.38 mL, 3.7 mmol, 98%) and hexyne (44 μL, 0.37 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 85 °C for 24 h under CO atmosphere (balloon). The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc, 95:5) to yield 72 mg (97 %) of (-)-**50** as a solid (*ee* = 28 % (CG)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.90 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.16 – 1.52 (m, 6H), 2.10 – 2.20 (m, 2H), 2.27 (dt, *J* = 5, 1 Hz, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.69 (br s, 1H), 2.89 (s, 1H), 6.19 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H) ppm.

GC: β-DEX (30 m), 80 °C, 3 mL/min, He. *t*_R(-) = 22.9 min, *t*_R(+) = 23.5 min.

6.2.7.3 **(-)-(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*R*)-2-(trimethylsilyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoinden-1-one, (-)-51^[9]**

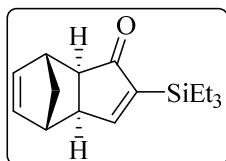


Following **GM7**; Ph-ThaxPHOS-Co₂-(CO)₄(μ-HCCH) complex **41** (37 mg, 0.054 mmol), norbornadiene (0.56 mL, 5.40 mmol, 98 %) and trimethylsilylacetylene (76 μL, 0.54 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 130 °C for 24 h under CO atmosphere (1 barg). The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc, 98:2) to yield 91 mg (77 %) of **(-)-51** as a white solid (*ee* = 89 % (CG)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.17 (s, 9H), 1.19 (dt, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 1.37 (dt, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 5, 1 Hz, 1H), 2.69 (br s, 1H), 2.80 – 2.87 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 3 Hz, 1H) ppm.

GC: β-DEX (30 m), 160 °C, 1 mL/min, He. *t_R* (-) = 12.9 min, *t_R* (+) = 13.3 min.

6.2.7.4 **(-)-(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*R*)-2-(triethylsilyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoinden-1-one, (-)-52**



Following **GM7**, Ph-ThaxPHOS-Co₂-(CO)₄(μ-HCCH) complex **41** (34 mg, 0.050 mmol), norbornadiene (0.52 mL, 5.00 mmol, 98 %) and triethylsilylacetylene (92 μL, 0.50 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 130 °C for 24 h under CO atmosphere (0.5 barg). The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 9:1) to yield 7 mg (3 %) of **(-)-52** as a yellow oil (*ee* = 71 % (CG)).

IR (KBr): ν_{\max} = 2952, 1694, 1567, 1255, 1182, 1010 cm⁻¹.

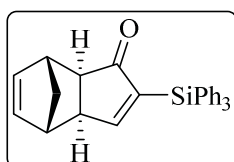
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.63 - 0.71 (m, 6H), 0.85 - 0.92 (m, 9H), 1.19 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 1.30 - 1.37 (m, 1H), 2.24 - 2.27 (m, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.77 - 2.84 (m, 1H), 2.86 (br s, 1H), 6.16 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 3 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 2.9 (3xCH₃), 7.4 (3xCH₂), 41.5, 43.1, 44.0, 52.5, 53.4, 137.5, 138.3, 149.7, 174.5, 213.4 ppm.

HRMS (ESI): Calc. for $[C_{16}H_{24}OSi+H^+]^+$: 261.16692 found 261.16692.

GC: β -DEX (30 m), 160 °C, 1 mL/min, He. $t_R(-)$ = 43.3 min, $t_R(+)$ = 44.7 min.

6.2.7.5 (-)-(3a*S*,4*S*,7*R*,7*aR*)-2-(triethylsilyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoinden-1-one, (-)-53



Following **GM7**; Ph-ThaxPHOS-CO₂-(CO)₄(μ -HCCH) complex **41** (34 mg, 0.050 mmol), norbornadiene (0.52 mL, 5.00 mmol, 98 %) and triphenylsilylacetylene (145 mg, 0.50 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 100 °C for 24 h under CO atmosphere (balloon). The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc, 95:5) to yield 3 mg (2 %) of (-)-**53** as a white solid (*ee* = 65 % (HPLC)).

Mp: 173-174 °C.

IR (KBr): ν_{\max} = 3078, 1694, 1547, 1431, 1098, 701 cm⁻¹.

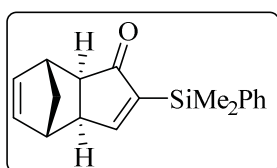
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2.41-2.44 (m, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.88 - 2.92 (m, 1H), 2.99 (1H, br s), 6.22 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 9H), 7.51 - 7.56 (m, 6H), 7.67 (d, *J* = 3 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, cdcl₃) δ : 41.8 (CH₂), 43.4 (CH), 44.3 (CH), 52.7 (CH), 54.0 (CH), 128.1 (6xCH), 130.0 (3xCH), 133.3 (3xC), 136.3 (6xCH), 137.7 (CH), 138.5 (CH), 148.6 (C), 179.0 (CH) 212.3 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): Calc. for $[C_{28}H_{24}OSi+NH_4^+]^+$: 422.1935 found 422.1938.

HPLC: CHIRALPAK-OD-H. Heptane/*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min, λ = 220 nm, $t_R(+)$ = 9.2 min, $t_R(-)$ = 10.4 min.

6.2.7.6 (-)-(3a*S*,4*S*,7*R*,7*aR*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoinden-1-one, (-)-54



Following **GM7**, (4-CF₃Ph)-ThaxPHOS-CO₂-(CO)₄(μ -HCCH) complex **42** (40 mg, 0.05 mmol), norbornadiene (0.52 mL, 5.0 mmol, 98 %) and dimethylphenylsilylacetylene (80 mg, 0.50 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left

at 120 °C for 24 h under CO atmosphere (1 barg). The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 95:5) to yield 45 mg (32 %) of (-)-**54** as a white solid (*ee* = 72 % (HPLC)).

$[\alpha]_{\text{D}} = -23.0$ (c 1.00, CHCl₃).

Mp: 54-55 °C.

IR (KBr): ν_{max} 2970, 1692, 1568, 1254, 1114 cm⁻¹.

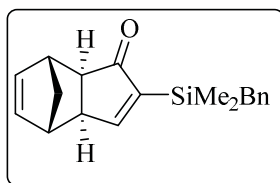
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.47 (s, 3H), 0.47 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2.29 - 2.32 (m, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.80 - 2.85 (m, 1H), 2.91 (1H, br s), 6.20 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 3H), 7.51 - 7.58 (m, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : -3.2 (CH₃), -3.1 (CH₃), 41.6 (CH₂), 43.2 (CH), 44.1 (CH), 52.4 (CH), 53.7 (CH), 128.0 (CH), 129.4 (2xCH), 134.1 (2xCH), 137.2 (C), 137.6 (CH), 138.5 (CH), 150.9 (C), 174.6 (C) 213.0 (C) ppm.

HRMS (ESI); calc for [C₁₈H₂₄NOSi+NH₄⁺]⁺ 298.1627, found 298.1628.

HPLC; Chiralpak AD-H. Heptane / IPA 99:1, 0.5 mL/min, λ = 220 nm, *t*_R (-) = 16.2 min, *t*_R (+) = 18.7 min.

6.2.7.7 (-)-(3*aS*,4*S*,7*R*,7*aR*)-2-(benzyl dimethylsilyl)-3*a*,4,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoinden-1-one, (-)-**55**



Following **GM7**, Ph-ThaxPHOS-CO₂(CO)₄(μ -HCCH) complex **41** (29 mg, 0.043 mmol), norbornadiene (0.44 mL, 4.3 mmol, 98 %) and dimethylbenzylsilylacetylene (75 mg, 0.43 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 130 °C for

24 h under CO atmosphere (1 barg). The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 9:1) to yield 53 mg (42 %) of (-)-**55** as a solid (*ee* = 90 % (CG)).

$[\alpha]_{\text{D}} = -15.7$ (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr): ν_{max} : 2962, 1691, 1566, 1252, 1053 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.15 (s, 6H), 1.11 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2.22-2.36 (m, 3H), 2.64 (br s, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.92 (br s, 1H), 6.20 (dd, *J* =

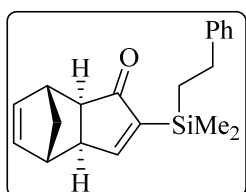
6, 3 Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 6, 3$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 3$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : -3.7 (CH_3), -3.6 (CH_3), 24.8 (CH_2), 41.6 (CH_2), 43.1 (CH), 44.1 (CH), 52.4 (CH), 53.6 (CH), 124.3 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 139.7 (C), 150.6 (C), 174.3 (CH), 213.2 (C=O) ppm.

HRMS (ESI) calc for $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{OSi} + \text{H}^+]^+$ 295.1518, found 295.1523.

GC: β -DEX (30 m), 190 °C, 1 mL/min, He. $t_{\text{R}}(-) = 53.9$ min, $t_{\text{R}}(+)$ = 55.0 min.

6.2.7.8 (3a*S*,4*S*,7*R*,7a*R*)-2-(dimethyl(phenethyl)silyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoinden-1-one, (-)-56



Following **GM7**, Ph-ThaxPHOS- $\text{Co}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-HCCH})$ complex **41** (34 mg, 0.05 mmol), norbornadiene (0.52 mL, 5.0 mmol, 98 %) and ethynyldimethyl(phenethyl)silane (94 mg, 0.50 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 130 °C for 24 h under CO atmosphere (1 barg). The crude was purified by flash chromatography (SiO_2 , hexane:EtOAc; 9:1) to yield 77 mg (50 %) of (-)-**56** as a white solid ($ee = 64$ % (HPLC)).

Mp: 56-57 °C.

IR (KBr): ν_{max} 2949, 1961, 1566, 1457, 1246, 1175 cm^{-1} .

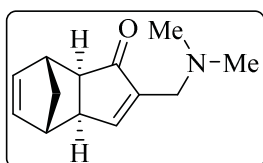
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.18 (d, $J = 3$ Hz, 6H), 1.05 - 1.10 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2.28 (dt, $J = 5, 1$ Hz, 1H), 2.59 - 2.64 (m, 2H), 2.69 (br s, 1H), 2.81 - 2.85 (m, 1H), 2.91 (br s, 1H), 6.20 (dd, $J = 6, 3$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 6, 3$ Hz, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 3H), 7.23 - 7.28 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 3$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : -3.53 (CH_3), -3.46 (CH_3), 16.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 41.5 (CH_2), 43.2 (CH), 44.1 (CH), 52.4 (CH), 53.6 (CH), 125.7 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 137.6 (CH), 138.4 (CH), 144.9 (C) 151.3 (C) 173.7 (CH), 213.2 (C) ppm.

HRMS (ESI) calc for $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{OSi} + \text{H}^+]^+$ 309.1675, found; 309.1672.

HPLC; Chiralpak AD-H. Heptane / IPA 99:1, 0.5 mL/min, $\lambda = 220$ nm, $t_{\text{R}}(-) = 15.3$ min, $t_{\text{R}}(+)$ = 21.2 min.

6.2.7.9 (3aR,4S,7R,7aR)-2-((dimethylamino)methyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoinden-1-one, (-)-57^[10]

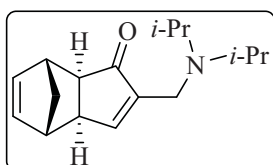


Following **GM7**, (4-CF₃Ph)-ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH) complex **42** (44 mg, 0.054 mmol), norbornadiene (0.56 mL, 5.4 mmol, 98 %) and propargyldimethylamine (59 μL, 0.54 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 85 °C for 24 h under CO atmosphere (balloon). The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH; 95:5) to yield 28 mg (26 %) of compound (-)-**57** as a yellow oil (*ee* = 12 % (HPLC)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.22 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2.23 (br s, 6H), 2.29 – 2.32 (m, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.91 (br s, 1H), 3.05 (br s, 2H), 6.18 (dd, *J* = 5, 3 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 5, 3 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK-AD-H. Heptane/EtOH 70:30, 0.5 mL/min, λ = 220 nm, *t*_R (+) = 9.6 min, *t*_R (-) = 14.3 min.

6.2.7.10 (3aR,4S,7R,7aR)-2-((diisopropylamino)methyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoinden-1-one, (-)-58



Following **GM7**, Ph-ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH) complex **41** (34 mg, 0.05 mmol), norbornadiene (0.52 mL, 5.0 mmol, 98 %) and propargyldiisopropylamine (69 mg, 0.50 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 85 °C for 24 h under CO atmosphere (balloon). The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 7:3) to yield 26 mg (20 %) of (-)-**58** as a yellow oil (*ee* = 17 % (HPLC)).

IR (KBr): *v*_{max}: 2967, 1696, 1463, 1361, 1177, 1011 cm⁻¹.

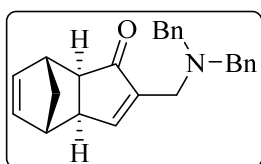
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.96 (d, *J* = 6 Hz, 12H), 1.19 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.89 (br s, 1H), 2.97 (hept, *J* = 6 Hz, 2H), 3.16 (br s, 2H), 6.18 (dd, *J* = 5, 3 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 5, 3 Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 20.8 (2x CH_3), 20.9 (2x CH_3), 40.6 (CH_2), 41.4 (CH_2), 43.1 (CH), 43.7 (CH), 47.8 (CH), 49.3 (2x CH), 53.7 (CH), 137.2 (CH), 138.6 (CH), 152.4 (C), 160.8 (CH), 209.9 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

HRMS (ESI) calc for $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO} + \text{H}^+]^+$ 260.2001, found 260.1997.

HPLC: CHIRALPAK-AS. Heptane/*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm, $t_{\text{R}}(+)$ = 9.7 min, $t_{\text{R}}(-)$ = 16.2 min.

6.2.7.11 (3*aR*,4*S*,7*R*,7*aR*)-2-((diisopropylamino)methyl)-3*a*,4,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoinden-1-one, (-)-59



Following **GM7**, (4- CF_3 -Ph)-ThaxPHOS- $\text{Co}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-HCCH})$ complex **42** (41 mg, 0.05 mmol), norbornadiene (0.52 mL, 5.0 mmol, 98 %) and propargyldibenzylamine (118 mg, 0.50 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 85 °C for 24 h under CO atmosphere (balloon). The crude was purified by flash chromatography (SiO_2 , hexane:EtOAc; 95:5) to yield 23 mg (13 %) of (-)-**59** as a yellow oil (*ee* = 32 % (HPLC)).

IR (KBr): ν_{max} : 2975, 2924, 1697, 1454, 1323, 1028, 746, 698 cm^{-1} .

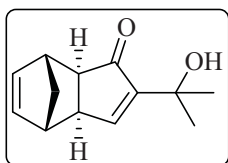
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.16 (m, 1H), 1.32 – 1.38 (m, 1H), 2.26 – 2.30 (m, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.73 (br s, 1H), 2.89 (br s, 1H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.56 (q, $J = 14$ Hz, 4H), 6.19 (dd, $J = 6, 3$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 6, 3$ Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 4H), 7.48 (br s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 41.5 (CH_2), 43.1 (CH), 43.7 (CH), 48.1 (CH), 48.4 (CH_2), 53.1 (CH), 58.6 (2x CH_2), 127.1 (2x CH), 128.4 (4x CH), 128.7 (4x CH), 137.2 (CH), 138.5 (CH), 139.5 (2x C), 148.3, (C), 161.3 (CH), 209.6 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

HRMS (ESI) calc for $[\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO} + \text{H}^+]^+$ 356.2009, found 356.1992.

HPLC: CHIRALPAK-IA. Heptane/*i*-PrOH 99.9:0.5, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{\text{R}}(+)$ = 16.7 min, $t_{\text{R}}(-)$ = 20.1 min.

6.2.7.12 (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*R*)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoinden-1-one, (+)-60^[9]

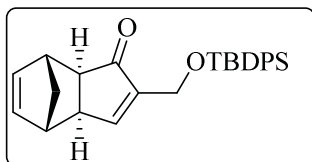


Following **GM7**, Py-ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH) complex **45b** (35 mg, 0.054 mmol), norbornadiene (0.56 mL, 5.4 mmol, 98 %) and 1,1-dimethylpropargyl alcohol (53 μL, 0.54 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 85 °C for 24 h under CO atmosphere (balloon). The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc, 9:1) to yield 33 mg (30 %) of (+)-**60** as solid (*ee* = 29 % (HPLC)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.22-1.25 (m, 1H), 1.38-1.41 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 3.66 (br s, 1H), 6.21 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3 Hz, 1H) ppm.

HPLC: CHIRALCEL-OD-H. Heptane/*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, *t_R* (-) = 6.6 min, *t_R* (+) = 7.5 min.

6.2.7.13 (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*R*)-2-(((tert-butyl)phenylsilyl)oxy)methyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoinden-1-one, (-)-61^[11]



Following **GM7**, Ph-ThaxPHOS-Co₂(CO)₄(μ-HCCH) complex **41** (34 mg, 0.05 mmol), norbornadiene (0.52 mL, 5.0 mmol, 98 %) and *tert*-butyldiphenyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane (147 mg, 0.50 mmol) were dissolved in toluene (2 mL) and the mixture was left at 85 °C for 24 h under CO atmosphere (balloon). The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 9:1) to yield 118 mg (57 %) of (-)-**61** as solid (*ee* = 14 % (HPLC)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.10 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2.29-2.32 (m, 1H), 2.69 (br s, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.87 (br s, 1H), 4.33-4.46 (m, 2H), 6.19 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1H), 7.30-7.48 (m, 8H), 7.59-7.69 (m, 3H) ppm.

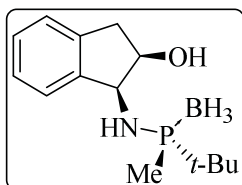
HPLC: CHIRALPAK-AD-H. Heptane/*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, *t_R* (-) = 9.3 min, *t_R* (+) = 10.1 min.

6.3 Experimental part chapter 4

6.3.1 Synthesis of aminophosphine boranes 72a, 72b, 74a and 74b

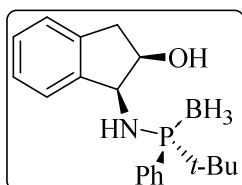
Synthesis of 72a, 72b, 74a and 74b was performed as described in the literature.^[1]

6.3.1.1 (1*S*,2*R*)-1-(*tert*-butyl(methyl)phosphinoamino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ol, (-)-72a



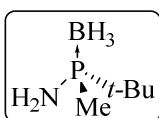
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.20-1.08 (m, BH₃), 1.29 (d, *J*_P = 14 Hz, 9H), 1.47 (d, *J*_P = 9 Hz, 3H), 2.11-2.30 (m, 2H), 2.91 (dd, *J* = 17, 1 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 17, 5 Hz, 1H), 4.51 (td, *J* = 5, 1 Hz, 1H), 4.78 (td, *J* = 10, 5 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 1H) ppm.

6.3.1.2 (1*S*,2*R*)-1-(*tert*-butyl(phenyl)phosphinoamino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ol, (+)-72b



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.43-1.22 (br, 3H, BH₃), 1.20 (d, *J*_P = 14 Hz, 9H), 2.85 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.00-3.09 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.43-7.55 (m, 4H), 7.77-7.85 (m, 2H) ppm.

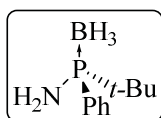
6.3.1.3 (+)-(*S*)-*tert*-butyl(methyl)aminophosphine borane, (+)-74a



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.47 (qd, *J* = 80 and 16 Hz, BH₃), 1.14 (d, *J*_P = 14 Hz, 9H), 1.35 (d, *J*_P = 9 Hz, 3H), 1.74 (br, 1H, NH) ppm.

GC: β -DEX (30 m), 300 °C, 1 mL/min, He. t_R (+) = 15.4 min, t_R (-) = 15.8 min.

6.3.1.4 (+)-(R)-*tert*-butyl(phenyl)aminophosphine borane, (+)-74b



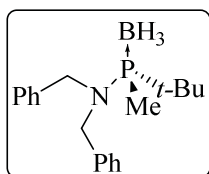
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.30-1.00 (br, 3H, BH_3), 1.10 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 2.15 (br, 2H, NH), 7.47 (m, 3H), 7.70 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALCEL OD-H. Heptane/*i*-PrOH 70:30, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm. t_R (+) = 10.1 min, t_R (-) = 13.7 min.

6.3.2 Dialkylation of *tert*-butyl(methyl)aminophosphine borane, (+)-74a

GM8. (*S*)-*tert*-butyl(methyl)aminophosphine (+)-74a (1 eq) was dissolved in THF and NaH (5 eq) was added at 0 °C. The solution was left to stir for 1 h at 60 °C. The corresponding alkyl halide reagent (2.5 eq) was then added drop wise and the solution was stirred for 3 h at 60 °C. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc, the aqueous layer was washed with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO_4). Solvent was removed under *vacuum* and the crudes were purified by flash chromatography (SiO_2 , hexane:EtOAc) to give the desired products.

6.3.2.1 (-)-(S)-*N,N*-dibenzyl-1-(*tert*-butyl)-1-methylphosphanamine borane, (-)-81



Following **GM8**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)aminophosphine (+)-74a (200 mg, 1.50 mmol), NaH (180 mg, 7.51 mmol, 98 %) in THF (8 mL). Then benzyl bromide (0.44 mL, 3.75 mmol). Water (5 mL) and EtOAc (3x10 mL). Purification by flash chromatography (SiO_2 ,

hexane:EtOAc; 95:5) gave 438 mg (79 %) of (-)-81 as a white solid.

Mp: 88-89 °C.

$[\alpha]_D = -16.2$ (c 0.80, CHCl_3).

IR(KBr): $\nu_{\text{max}} = 2911, 2860, 2381, 1454, 1062, 948, 885, 698$ cm^{-1} .

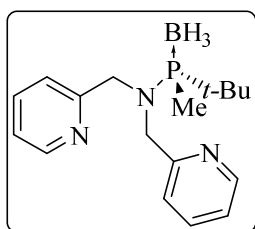
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.36-1.12 (m, 3H BH₃), 1.21 (d, *J_P* = 14 Hz, 9H), 1.56 (d, *J_P* = 8 Hz, 3H), 4.25 (d, *J_P* = 8 Hz, 4H), 7.12-7.29 (m, 10H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 8.5 (d, *J_P* = 42 Hz, CH₃), 26.3 (d, *J_P* = 3 Hz, 3xCH₃), 34.4 (d, *J_P* = 34 Hz, C), 51.8 (d, *J_P* = 3 Hz, 2xCH₂), 127.3 (s, 4xCH), 128.5 (s, 6xCH), 137.6 (d, *J_P* = 2 Hz, 2xC) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ; 80.8 (q, *J_B* = 56 Hz) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per [C₁₉H₂₉BNP + H⁺]⁺: 314.2209, found 314.2203.

6.3.2.2 (-)-(S)-1-*tert*-butyl-1-methyl-*N,N*-bis(pyridin-2-ylmethyl)phosphanamine borane, (-)-82



Following **GM8**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)aminophosphine (+)-**74a** (150 mg, 1.13 mmol), NaH (135 mg, 5.65 mmol, 98 %) in THF (8 mL). Then 2-(chloromethyl)pyridine (438 mg, 3.39 mmol). Water (5 mL) and EtOAc (3x10 mL). Purification by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 1:1) gave 200 mg (56 %) of

(-)-**82** as a white solid.

Mp: 74-76 °C.

[α]_D = -16.3 (c 0.75, CHCl₃).

IR(KBr): ν_{\max} = 2951, 2382, 1588, 1435, 1068, 886 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.28-0.96 (m, 3H BH₃), 1.19 (d, *J_P* = 14 Hz, 9H), 1.61 (d, *J_P* = 9 Hz, 3H), 4.45 (dd, *J* = 16, 8 Hz, 2H), 4.58 (dd, *J* = 16, 9 Hz, 2H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 8.43-8.47 (m, 2H) ppm.

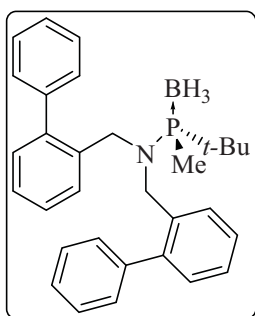
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 8.2 (d, *J_P* = 43 Hz, CH₃), 25.9 (d, *J_P* = 3 Hz, 3xCH₃), 34.5 (d, *J_P* = 32 Hz, C), 54.8 (d, *J_P* = 2 Hz, 2xCH₂), 121.9 (s, 2xCH), 122.5 (s, 2xCH), 136.1 (s, 2xCH), 149.1 (s, 2xCH), 158.5 (d, *J_P* = 3 Hz, 2xC) ppm.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ; 83.8-85.0 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per [C₁₇H₂₇BN₃P + H⁺]⁺ 316.2108, found 316.2108.

E.A.: Calc for [C₁₇H₂₇BN₃P]: C, 64.78; H, 8.63; N, 13.33 found C, 64.34; H, 9.01; N 13.20.

6.3.2.3 (+)-((*S*)-*N,N*-bis([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-1-(*tert*-butyl)-1-methylphosphanamine borane, (+)-83



Following **GM8**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)aminophosphine (+)-**74a** (50 mg, 0.38 mmol), NaH (48 mg, 1.89 mmol, 98 %) in THF (5 mL). Then 2-(bromomethyl)-1,1'-biphenyl (0.18 mL, 0.95 mmol, 97 %). Water (5 mL) and EtOAc (3x10 mL). Purification by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 98:2) gave 115 mg (65 %) of (+)-**83** as a white solid.

Mp: 78-80 °C.

$[\alpha]_D = +1.7$ (c 1.10, CHCl₃).

IR(KBr): $\nu_{\max} = 3059, 2945, 2868, 2383, 1476, 1141, 1071, 750, 702 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.31 – 1.46 (br m, 3H BH₃), 1.15 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.40 (d, $J_P = 8$ Hz, 3H), 4.11 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 16, 8$ Hz, 1H), 6.63 – 6.63 (m, 4H), 7.06 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 7.13 – 7.31 (m, 12H) ppm.

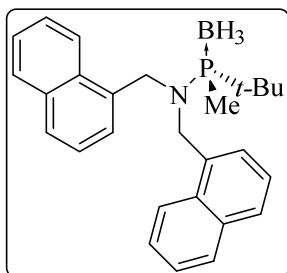
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 7.8 (d, $J_P = 42$ Hz, CH₃), 25.9 (d, $J_P = 3$ Hz, 3xCH₃), 34.5 (d, $J_P = 35$ Hz, C), 48.8 (d, $J_P = 3$ Hz, 2xCH₂), 126.6 (2xCH), 126.8 (2xCH), 127.5 (2xCH), 128.01 (4xCH), 128.1 (2xCH), 128.9 (4xCH), 130.3 (2xCH), 134.3 (d, $J_P = 3$ Hz, 2xC), 140.6 (2xC), 141.9 (2xC), ppm.

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ : 84.1 (br d, $J_B = 82$ Hz) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per [C₃₁H₃₇BNP+Na⁺]⁺ 488.2649, found 488.2657.

E.A: Calc for [C₃₁H₃₇BNP]: C, 80.00; H, 8.01; N, 3.01 found C, 79.90; H, 8.48; N 2.98.

6.3.2.4 (+)-(*S*)-1-*tert*-butyl-1-methyl-*N,N*-bis(naphthalen-1-ylmethyl)phosphanamine borane, (+)-84



Following **GM8**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)aminophosphine (+)-**74a** (150 mg, 1.13 mmol), NaH (143 mg, 5.64 mmol, 98 %) in THF (8 mL). Then 1-(chloromethyl)naphthalene (721 mg, 3.96 mmol, 97 %). Water (5 mL) and EtOAc (3x10 mL). Purification by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 98:2) gave 334 mg

(71 %) of (+)-**84** as a white solid.

Mp: 174-176 °C.

$[\alpha]_D = + 88.9$ (c 0.5, CHCl₃).

IR(KBr): $\nu_{\max} = 3052, 2927, 2382, 1598, 1511, 1297, 1069, 943, 890, 795, 735 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.51 – 1.64 (m, 3H BH₃), 1.28 (d, $J_P = 14 \text{ Hz}$, 9H), 1.55 (d, $J_P = 8 \text{ Hz}$, 3H), 4.85 – 5.05 (m, 4H), 7.27 – 7.43 (m, 6H), 7.54 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 7.82 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 8.0 (d, $J_P = 42 \text{ Hz}$, CH₃). 26.3 (d, $J_P = 3 \text{ Hz}$, 3xCH₃), 34.9 (d, $J_P = 33 \text{ Hz}$, C), 50.0 (d, $J_P = 3 \text{ Hz}$, 2xCH₂), 122.81 (2xCH), 125.1 (2xCH), 125.3 (2xCH), 125.6 (2xCH), 126.0 (2xCH), 128.0 (2xCH), 128.8 (2xCH), 131.3 (2xC), 133.1 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 2xC), 133.7 (2xC) ppm.

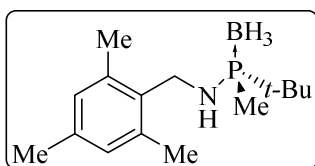
³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ : 85.6 (br d, $J_B = 84 \text{ Hz}$) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per [C₂₇H₃₃BNP+Na⁺]⁺ 436.2336, found 436.2342.

6.3.3 Monoalkylation of *tert*-butyl(methyl)aminophosphine (+)-74a

GM9. (*S*)-*tert*-butyl(methyl)aminophosphine (+)-74a (1 eq) and *t*-BuOK (2 eq) were dissolved in THF. The solution was left to stir for 1 h at 60 °C. The corresponding alkyl halide reagent (2.5 eq) was then added and the solution was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc, the aqueous layer was washed with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO₄). Solvent was removed under *vacuum* and the crudes were purified by crystallization in MeOH to give the desired products.

6.3.3.1 (+)-(*S*)-1-*tert*-butyl-1-methyl-*N*-(2,4,6-trimethylbenzyl) phosphanamine borane, (+)-86



Following **GM9**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)aminophosphine (+)-**74a** (150 mg, 1.13 mmol), *t*-BuOK (267 mg, 2.26 mmol, 95 %) in THF (10 mL). Then 2-(chloromethyl)-1,3,5-trimethylbenzene (471 mg, 2.78 mmol, 97 %) Water (5 mL) and EtOAc (3x10 mL). Purification by crystallization in MeOH gave 146 mg (50 %) of (+)-**86** as a white solid.

Mp: 128-129 °C.

$[\alpha]_{\text{D}} = + 7.5$ (c 1.00, CHCl₃).

IR(KBr): $\nu_{\text{max}} = 3332, 2971, 2378, 2347, 1463, 1075, 922, 798 \text{ cm}^{-1}$.

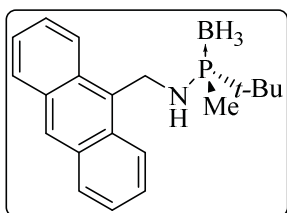
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.16-0.97 (m, 3H BH₃), 1.18 (d, $J_P = 14 \text{ Hz}$, 9H), 1.36 (d, $J_P = 9 \text{ Hz}$, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 6.86 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 9.2 (d, $J_P = 38 \text{ Hz}$, CH₃), 19.6 (s, 2xCH₃), 21.1 (s, CH₃), 25.0 (d, $J_P = 3 \text{ Hz}$, 3xCH₃), 31.5 (d, $J_P = 39 \text{ Hz}$, C), 41.6 (s, CH₂), 129.3 (s, 2xCH), 133.5 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, C), 137.2 (s, 2xC), 137.5 (s, C) ppm.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 69.3 (q, $J_B = 64 \text{ Hz}$) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per [C₁₅H₂₉BNP+H]⁺ 266.2209, found 266.2203.

6.3.3.2 (-)-(*S*)-*N*-(anthracen-9-ylmethyl)-1-(*tert*-butyl)-1-methylphosphoramine borane, (-)-88



Following **GM9**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)aminophosphine (+)-**74a** (150 mg, 1.13 mmol), *t*-BuOK (267 mg, 2.26 mmol, 95 %) in THF (10 mL). Then chloromethylantracene (543 mg, 2.35 mmol, 98 %). Water (5 mL) and EtOAc (3x10 mL). Purification by crystallization in MeOH gave 270 mg (75 %) of (-)-**88** as a yellow solid.

Mp: 166-167 °C.

$[\alpha]_{\text{D}} = - 5.1$ (c 0.50, CHCl₃).

IR(KBr): $\nu_{\text{max}} = 3336, 2958, 2371, 1393, 1070, 930, 892, 730 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.40-1.13 (m, 3H BH₃), 1.21 (d, $J_P = 14 \text{ Hz}$, 9H), 1.39 (d, $J_P = 9 \text{ Hz}$, 3H), 5.04-4.10 (m, 1H), 5.16-5.24 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.34-8.38 (m, 2H), 8.45 (br s, 1H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 10.1 (d, $J_P = 38 \text{ Hz}$, CH₃), 24.8 (d, $J_P = 3 \text{ Hz}$, 3xCH₃), 31.3 (d, $J_P = 39 \text{ Hz}$, C), 39.7 (d, $J_P = 2 \text{ Hz}$, CH₂), 123.9 (s, 2xCH), 125.1 (s, 2xCH), 126.5 (s, 2xC), 127.9 (s, CH), 129.2 (s, 2xCH), 129.9 (s, 2xC), 130.8-131.0 (m, C), 131.6 (s, 2xC) ppm.

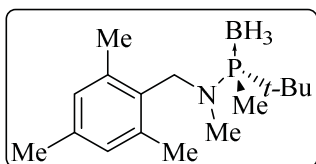
³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 70.4-71.4 (m) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per [C₂₀H₂₇BNP+H]⁺ 324.2048, found 324.2047.

6.3.4 Methylation of aminophosphines **86** and **88**

GM10. The corresponding aminophosphine **86** or **88** (1 eq) was dissolved in THF and the solution was cooled down to 0 °C. MeLi (4.5 eq) was added drop wise and the solution was stirred 1h at room temperature. MeI (5 eq) was then added and the mixture was left the specified time at room temperature. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc, the aqueous layer was washed with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO₄). Solvent was removed under reduced pressure and the crudes were purified by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc) to give the desired products.

6.3.4.1 (-)-(*S*)-1-*tert*-butyl-*N*,1-dimethyl-*N*-(2,4,6-trimethylbenzyl) phosphanamine borane, (-)-**89**



Following **GM10** aminophosphine borane (+)-**86** (280 mg, 1.05 mmol) in THF (7 mL). MeLi (1.6 M in diethyl ether) (2.97 mL, 4.75 mmol) and MeI (0.3 mL, 5.25 mmol) were then added and the mixture was left overnight at room temperature. Water (5 mL) and EtOAc (3x10 mL). Purification by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc, 90:10) yielded 250 mg (85 %) of (-)-**89** as a white solid.

Mp: 93-95 °C.

$[\alpha]_D = -34.0$ (c 1.00, CHCl₃).

IR(KBr): $\nu_{\max} = 2946, 2380, 1473, 1293, 1138, 1073, 953, 885, 714 \text{ cm}^{-1}$.

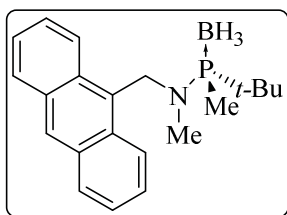
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.25-1.11 (m, 3H BH₃), 1.24 (d, $J_P = 13$ Hz, 9H), 1.48 (d, $J_P = 9$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.35 (d, $J_P = 8$ Hz, 3H), 4.17 (dd, $J = 13, 1$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 7.0 (d, $J_P = 44$ Hz, CH₃), 20.6 (s, 2xCH₃), 20.9 (s, CH₃), 26.8 (d, $J_P = 3$ Hz, 3xCH₃), 33.4 (d, $J_P = 1$ Hz, CH₃), 35.3 (d, $J_P = 30$ Hz, C), 48.3 (d, $J_P = 5$ Hz, CH₂), 129.3 (s, 2xCH), 129.8 (d, $J_P = 8$ Hz, C), 137.0 (s, C), 138.2 (s, 2xC) ppm.

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ : 79.3-80.0 (m) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per [C₁₆H₃₁BNP+H]⁺ 280.2365, found 280.2365.

6.3.4.2 (-)-(*S*)-*N*-(anthracen-9-ylmethyl)-1-(*tert*-butyl)-*N*,1-dimethylphosphanamine borane, (-)-90



Following **GM10**, aminophosphine borane (-)-**88** (250 mg, 0.77 mmol) in THF (7 mL). MeLi (1.6 M in diethyl ether) (2.18 mL, 3.48 mmol) and MeI (0.24 mL, 3.85 mmol) were then added and the mixture was left 3 h at room temperature. Water (5 mL) and EtOAc (3x10 mL). Purification by flash chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 97:3) yielded 186 mg (72 %) of (-)-**90** as a yellow solid.

Mp: 131-132 °C.

$[\alpha]_D = -80.2$ (c 0.85, CHCl₃).

IR(KBr): $\nu_{\max} = 2953, 2374, 2335, 1457, 1294, 1074, 893, 855$ cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.55-1.29 (m, 3H BH₃), 1.35 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.54 (d, $J_P = 9$ Hz, 3H), 2.23 (d, $J_P = 7$ Hz, 3H), 5.22 (dd, $J = 14, 1$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 14, 5$ Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.97-8.06 (m, 2H), 8.44 (br s, 1H), 8.55 (dd, $J = 9, 1$ Hz, 2H) ppm.

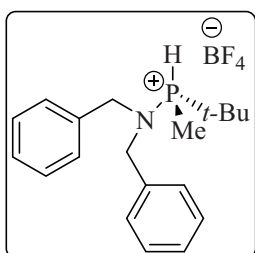
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 7.5 (d, $J_P = 43$ Hz, CH₃), 27.0 (d, $J_P = 3$ Hz, 3xCH₃), 34.2 (d, $J_P = 5$ Hz, CH₃), 35.4 (d, $J_P = 32$ Hz, C), 46.9 (d, $J_P = 8$ Hz, CH₂), 124.8 (s, 2xCH), 125.1 (s, 2xCH), 126.1 (s, 2xCH), 128.3 (s, CH), 128.4 (d, $J_P = 9$ Hz, C), 129.3 (s, 2xCH), 131.5 (s, 2xC), 131.7 (2xC) ppm.

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ : 79.3-80.0 (m) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per [C₂₁H₃₈BNP+H]⁺ 336.2047, found 336.2048.

6.3.5 Removal of borane group

6.3.5.1 (+)-(*S*)-*tert*-butyl(dibenzylamino)(methyl)phosphonium tetrafluoroborate, (+)-91



(*S*)-*N,N*-dibenzyl-1-(*tert*-butyl)-1-methylphosphanamine borane (-)-**81** (50 mg, 0.16 mmol), was dissolved in chloroform (2 mL) and HBF₄·OEt₂ (66 μ L, 0.48 mmol) was added drop wise. The solution was stirred 2 h at 60 °C. Solvent was then removed under reduced pressure. The crude was treated with diethyl ether (2 mL) and the

precipitation of the desired product was observed. Filtration afforded 47 mg of (+)-**91** (73 %) as a white solid.

$[\alpha]_{\text{D}} = +27.2$ (c 0.60, CHCl_3).

IR(KBr): $\nu_{\text{max}} = 3246, 2334, 1459, 1059, 699 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.31 (d, $J_{\text{P}} = 19 \text{ Hz}$, 9H), 2.09 (dd, $J = 13, 5 \text{ Hz}$, 3H), 4.18 – 4.35 (m, 4H), 7.20 – 7.27 (m, 4H), 7.33 – 7.43 (m, 6H), 7.39 (d, $J_{\text{P}} = 530 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

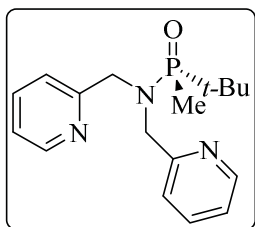
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 3.0 (d, $J_{\text{P}} = 53 \text{ Hz}$, CH_3), 24.5 (d, $J_{\text{P}} = 3 \text{ Hz}$, $3 \times \text{CH}_3$), 33.9 (d, $J_{\text{P}} = 54 \text{ Hz}$, C), 53.1 (d, $J_{\text{P}} = 3 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}_2$), 128.8 ($4 \times \text{CH}$), 129.0 ($2 \times \text{CH}$), 129.4 ($4 \times \text{CH}$), 134.3 (d, $J_{\text{P}} = 3 \text{ Hz}$, $2 \times \text{C}$) ppm.

^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ ; 59.8 (s) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ; -150.36 (s) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per $[\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NP}]^+$ 300.1875, found 300.1876.

6.3.5.2 (+)-(*R*)-*P*-(*tert*-butyl)-*P*-methyl-*N,N*-bis(pyridin-2-ylmethyl)phosphinic amide, (+)-**92**



(*S*)-1-*tert*-butyl-1-methyl-*N,N*-bis(pyridin-2-ylmethyl)phosphanamine borane, (-)-**82** (50 mg, 0.16 mmol), and DABCO (27 mg, 0.24 mmol) were dissolved in freshly distilled toluene (4 mL) and the solution was stirred 2 h at 100 °C. The deboronation process was followed by ^{31}P NMR (signal at 70.1 ppm corresponding to the free phosphine). Solvent was then removed under reduced pressure and the crude was dissolved in CH_2Cl_2 and left to stir in open air conditions for 24h. The crude was purified by flash chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH; 9:1) to yield 25 mg (50 %) of phosphine oxide (+)-**92** as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}} = +4.4$ (c 1.00, CHCl_3).

IR(KBr): $\nu_{\text{max}} = 2923, 1590, 1435, 1179, 882 \text{ cm}^{-1}$.

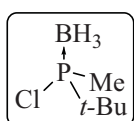
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.22 (d, $J_{\text{P}} = 15 \text{ Hz}$, 9H), 1.63 (d, $J_{\text{P}} = 12 \text{ Hz}$, 3H), 4.35 (dd, $J = 16, 8 \text{ Hz}$, 2H), 4.54 (dd, $J = 16, 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.06 (dd, $J = 7, 5 \text{ Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 7.52 (td, $J = 8, 2 \text{ Hz}$, 2H), 8.44 (d, $J = 4 \text{ Hz}$, 2H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 10.1 (d, $J_P = 78$ Hz, CH_3), 25.3 (s, $3\times\text{CH}_3$), 36.1 (d, $J_P = 88$ Hz, C), 52.6 (d, $J_P = 3$ Hz, $2\times\text{CH}_2$), 122.1 (s, $2\times\text{CH}$), 122.8 (s, $2\times\text{CH}$), 136.4 (s, $2\times\text{CH}$), 149.2 (s, $2\times\text{CH}$), 158.6 (d, $J_P = 3$ Hz, $2\times\text{C}$) ppm.

^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ ; 57.9 (s) ppm.

HRMS (ESI^+): Calc per $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OP}+\text{H}]^+$ 318.1730, found 318.1723.

6.3.6 (\pm)-*tert*-butylchloro(methyl)phosphine borane, (\pm)-**93a**



Method 1. (*S*)-Aminophosphine borane (+)-**74a** (100 mg, 0.75 mmol) was dissolved in MeOH (3 mL) and HCl (37 wt. % in H_2O) (2.18 mL, 60.18 mmol) was added drop wise. The solution was stirred 1 h at 50 °C. MeOH

was removed *in vacuo* and CH_2Cl_2 (10 mL) and water (5 mL) were added. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2×10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 and the solvent was removed *in vacuo* to yield 57 mg (50 %) of (\pm)-**93a** as a white solid.

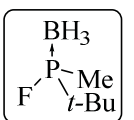
Method 2. (*S*)-Aminophosphine borane, (+)-**74a** (300 mg, 1.50 mmol) and NaCl (175 mg, 3.00 mmol) were dissolved in THF (4 mL) and H_2SO_4 (96 wt. % in H_2O) (0.34 mL, 6.00 mmol) was added drop wise. The solution was stirred 3 h at room temperature. MeOH was removed *in vacuo* and hexane (10 mL) was added. Filtration of the salts and solvent removal *in vacuo* yielded 100 mg (44%) of (\pm)-**93a** as a white solid.

IR (KBr) ν_{max} : 3340, 2969, 2404, 1642, 1046 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.43-1.26 (m, 3H BH_3), 1.29 (d, $J_P = 16$ Hz, 9H), 1.77 (d, $J_P = 8$ Hz, 3H) ppm.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ ; 126.7 (q, $J_B = 41$ Hz, P- BH_3) ppm.

6.3.7 (\pm)-*tert*-butylfluoro(methyl)phosphine borane, (\pm)-**94a**



Method 1. (*S*)-Aminophosphine borane (+)-**74a** (1.00 g, 7.52 mmol) was dissolved in MeOH (50 mL) and HF (48 wt. % in H_2O) (2.18 mL, 60.18 mmol) was added drop wise. The solution was stirred 3 h at room temperature.

MeOH was removed *in vacuo* and pentane (20 mL) and water (10 mL) were added. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with pentane (2×10 mL).

The combined organic phases were dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo* to yield 831 mg (81 %) of (±)-**94a** as a white solid.

Method 2. (*S*)-Aminophosphine borane (+)-**74a** (200 mg, 1.50 mmol) and CsF (350 mg, 2.26 mmol) were dissolved in MeOH (5 mL) and H₂SO₄ (96 wt. % in H₂O) (0.26 mL, 4.52 mmol) was added drop wise. The solution was stirred for 6 h at room temperature. MeOH was removed *in vacuo* and pentane (10 mL) and water (5 mL) were added. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with pentane (2x10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and solvent was removed *in vacuo* to yield 172 mg (86 %) of (±)-**94a** as a white solid.

Mp: 60-61 °C.

IR (KBr) ν_{\max} : 2975, 2381, 1463, 1290, 1066, 818, 786 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ; 0.47 (br m, 3H BH₃), 1.24 (dd, *J* = 15, 1 Hz, 9H), 1.64 (dd, *J* = 13, 8 Hz, 3H) ppm.

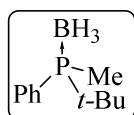
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ; 10.6 (dd, *J* = 30, 12 Hz, CH₃), 23.9 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 3xCH₃), 31.7 (dd, *J* = 32, 9 Hz, C) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ ; 182.4 (dq, *J_F* = 913 Hz, *J_B* = 60 Hz, P-BH₃) ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ; -170.6 (dm, *J_P* = 926 Hz) ppm.

6.3.8 Synthesis of racemic compounds from (*rac*)-*tert*-butylfluoro(methyl)phosphine borane, (±)-**94a**

6.3.8.1 (±)-*tert*-butyl(methyl)(phenyl)phosphine borane, (±)-**96**^[12]



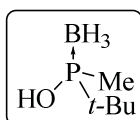
(±)-*tert*-butylfluoro(methyl)phosphine borane, (±)-**94a** (70 mg, 0.52 mmol) was dissolved in THF (3 mL) and the solution was cooled down to -78 °C.

PhLi (1.8 M in dibutyl ether) (0.87 mL, 1.57 mmol) was added drop wise and the solution was left to stir for 1 h at -78 °C. The solution was then warm up to 0 °C and water (3 mL) and hexane (5 mL) were added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with hexane twice (2x5 mL). The organic layers were dried over MgSO₄ and the organic solvent was removed under *vacuum*. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 9:1) to yield 71 mg (71 %) of (±)-**96** as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.27-1.07 (m, 3H BH_3), 1.10 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.57 (d, $J_P = 10$ Hz, 3H), 7.36-7.59 (m, 3H), 7.64-7.79 (m, 2H) ppm.

HPLC; Chiralcel OJ, 5 μL , Heptane/EtOH 95:5, 1 mL/min, $\lambda = 230$ nm. $t_{R1} = 15.4$ min, $t_{R2} = 24.5$ min.

6.3.8.2 (\pm)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane, (\pm)-**95a**



(\pm)-*tert*-butylfluoro(methyl)phosphine borane, (\pm)-**94a** (70 mg, 0.52 mmol) was dissolved in THF (2 mL) and NaOH (6 M in H_2O) (1.0 mL, 6.2 mmol) was added drop wise. The solution was stirred 4h at r.t. HCl_{aq} (1 M) was added to reach pH 6 and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2x5 mL). The organic phases were dried over MgSO_4 and solvent was removed under reduced pressure to yield 50 mg (74 %) of compound (\pm)-**95a** as oil which was not further purified.

IR (KBr) ν_{max} : 3361, 2971, 2376, 1476, 921 cm^{-1} .

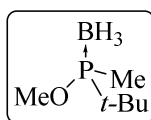
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.53 (qd, $J = 94, 15$ Hz, 3H BH_3), 1.17 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.45 (d, $J_P = 9$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 11.1 (d, $J_P = 38$ Hz, CH_3), 24.0 (d, $J_P = 4$ Hz, 3x CH_3), 30.8 (d, $J_P = 41$ Hz, C) ppm.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ ; 121.1 (q, $J_B = 68$ Hz, P- BH_3) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_5\text{H}_{16}\text{BOP} - \text{BH}_3 + \text{H}]^+$: 121.0777, found 121.0777.

6.3.8.3 (\pm)-*tert*-butyl(methoxy)(methyl)phosphine borane, (\pm)-**97a**



Na (130 mg, 5.60 mmol) was dissolved in MeOH (3 mL) and a solution of (\pm)-*tert*-butylfluoro(methyl)phosphine borane, (\pm)-**94a** (150 mg, 1.12 mmol) in MeOH (1 mL) was added drop wise. The solution was stirred for 1 h at r.t. Water (1 mL) and EtOAc (4 mL) were added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2x5 mL). The organic phases were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to yield 54 mg (33 %) of (\pm)-**97a** as white solid which was not further purified.

Mp: 88-89 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr) ν_{max} : 3340, 2962, 1655, 1559 cm^{-1} .

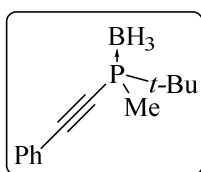
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.47 (qd, $J = 96$, 16 Hz, 3H BH_3), 1.15 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.37 (d, $J_P = 8$ Hz, 3H), 3.66 (d, $J_P = 11$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 9.9 (d, $J_P = 37$ Hz, CH_3), 24.3 (d, $J_P = 3$ Hz, 3x CH_3), 31.5 (d, $J_P = 42$ Hz, C), 55.0 (d, $J_P = 3$ Hz, CH_3) ppm.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ ; 133.6 (q, $J_B = 68$ Hz, P- BH_3) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_6\text{H}_{18}\text{BOP} - \text{BH}_3 + \text{H}]^+$: 135.0933, found 135.0933.

6.3.8.4 (\pm)-*tert*-butylmethyl(phenylethynyl)phosphine borane, (\pm)-**98**^[13]



Phenylacetylene (0.15 mL, 1.39 mmol) was dissolved in Et_2O (2 mL) and *n*-BuLi (2.46 M in hexanes), (0.50 mL, 1.23 mmol) was added at 0 °C. The solution was stirred 1 h at 0 °C. (\pm)-*tert*-butylfluoro(methyl)phosphine borane, (\pm)-**94a**, (48 mg, 0.34 mmol)

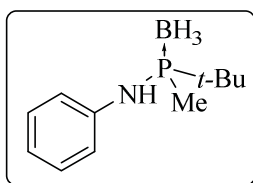
dissolved in Et_2O (1 mL) was added drop wise and the solution was stirred 1 h at room temperature. Water (1 mL) and EtOAc (5 mL) were added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x5 mL). The organic layers were dried over MgSO_4 and the organic solvent was removed under *vacuum*. The crude was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane:EtOAc; 97:3) to yield 73 mg (80 %) of (\pm)-**98** as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.24 – 1.11 (m, 3H BH_3), 1.30 (d, $J_P = 15$ Hz, 9H), 1.51 (d, $J_P = 10$ Hz, 3H), 7.32-7.46 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H) ppm.

^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ ; 16.6-18.0 (m, P- BH_3) ppm.

HPLC; Chiralcel ODH 250x4.6mm, heptane:IPA 99:1, 0.50 mL/min, $\lambda = 220$ nm. t_R (+) = 37.9 min, t_R (-) = 44.0 min.

6.3.8.5 (\pm)-1-*tert*-butyl-1-methyl-*N*-phenylphosphanamine borane, (\pm)-**99**



Aniline (0.20 mL, 2.22 mmol) was dissolved in THF (2 mL) and the solution was cooled down to 0 °C. *N*-BuLi (2.44 M in hexanes) (0.75 mL, 1.85 mmol) was added and the solution was stirred 1 h at 0 °C. (\pm)-*tert*-butylfluoro(methyl)phosphine borane, (\pm)-**94a**,

(100 mg, 0.75 mmol) dissolved in THF (1 mL) was added drop wise and the solution was stirred 1h at room temperature. HCl_{aq} (1 M) (2 mL) and EtOAc (5 mL) were added. The

two phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x5 mL). The organic layers were washed once with HCl_{aq} (1 M) (5 mL) and dried over MgSO₄. The organic solvent was removed under *vacuum*. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 7:3) to yield 155 mg (99 %) of (±)-**99** as a white solid.

IR(KBr): ν_{\max} = 3317, 2962, 2394, 1601, 1500, 1074, 905, 745 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.29-1.10 (m, 3H BH₃), 1.20 (d, J_P = 14 Hz, 9H), 1.56 (d, J_P = 9 Hz, 3H), 3.96 (br s, 1H), 6.96 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8 Hz, 2H) ppm.

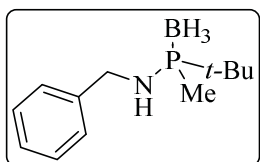
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 9.8 (d, J_P = 40 Hz, CH₃), 25.3 (d, J_P = 3 Hz, 3xCH₃), 32.6 (d, J_P = 35 Hz, C), 119.9 (d, J_P = 4 Hz, CH), 122.1 (s, CH), 129.3 (s, 2xCH), 142.6 (s, C) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ : 70.0 (q, J_B = 61 Hz, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per [C₁₁H₂₁BNP+H]⁺ 210.1583, found 210.1577.

HPLC: Chiralcel ODH 250x4.6mm, heptane:IPA 95:5, 0.50 mL/min, λ = 210 nm. t_R = 27.1 min, t_R = 29.5 min.

6.3.8.6 (±)-*N*-benzyl-1-(*tert*-butyl)-1-methylphosphanamine borane, (±)-**100**



Benzylamine (0.12 mL, 1.10 mmol) was dissolved in THF (2 mL) and the solution was cooled down to 0 °C. *N*-BuLi (2.50 M in hexanes) (0.37 mL, 0.93 mmol) was added and the solution was stirred 1 h at 0 °C. (±)-*tert*-butylfluoro(methyl)phosphine borane, (±)-**94a**, (50 mg, 0.37 mmol) dissolved in THF (1 mL) was added drop wise and the solution was stirred 4 h at room temperature. HCl_{aq} (1 M) (2 mL) and EtOAc (5 mL) were added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x5 mL). The organic layers were washed once with HCl_{aq} (1 M) (5 mL) and dried over MgSO₄. The organic solvent was removed under *vacuum*. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 7:3) to yield 27 mg (33 %) of (±)-**100** as a white solid.

Mp: 42-44 °C.

IR(KBr): ν_{\max} = 3347, 2956, 2373, 1457, 1073, 880, 701 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.14 – 0.96 (m, 3H-BH₃), 1.16 (d, J_P = 15 Hz, 9H), 1.36 (d, J_P = 9 Hz, 3H), 1.76 (br s, 1H-NH), 3.94 – 4.17 (m, 1H), 4.17 – 4.30 (m, 1H), 7.22 – 7.39 (m, 5H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 9.2 (d, J_P = 39 Hz, CH₃), 24.8 (d, J_P = 3 Hz, 3xCH₃), 31.4 (d, J_P = 39 Hz, C), 47.5 (CH₂), 127.3 (CH), 127.4 (2xCH), 128.6 (2xCH), 140.6 (d, J_P = 6 Hz, C) ppm.

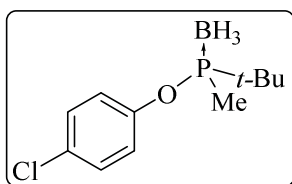
^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 70.2-71.3 (m) ppm.

HRMS (ESI⁺): Calc per [C₁₂H₂₃BNP + NH₄]⁺ 214.1999, found 241.2000.

E.A: Calc for [C₁₂H₂₃BNP]: C, 64.60; H, 10.39; N, 6.28 found C, 64.44; H, 10.80; N, 6.12.

HPLC: CHIRALCEL OJ 250 x 4.6 mm, Heptane/EtOH-0.2%DEA 80:20, 0.50 mL/min, λ = 210 nm. $t_R(-)$ = 12.3 min, $t_R(+)$ = 13.8 min.

6.3.8.7 (\pm)-*tert*-butyl(4-chlorophenoxy)(methyl)phosphane borane, (\pm)-101



To a suspension of NaH (48 mg, 1.90 mmol, 95 %) in THF (2 mL) at 0 °C was added drop wise 4-chlorophenol (327 mg, 1.68 mmol) and the solution was stirred 1 h at r.t. (\pm)-*tert*-butylfluoro(methyl)phosphine borane, (\pm)-**94a**, (150 mg, 1.12 mmol) dissolved in THF (1 mL) was added drop wise and the solution was stirred 2 h at room temperature. Water (3 mL) and EtOAc (5 mL) were added. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc twice (2x8 mL). The organic layers were dried over MgSO₄ and the organic solvent was removed under *vacuum*. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 8:2) to yield 200 mg (73 %) of (\pm)-**101** as oil.

IR(KBr): ν_{\max} = 2964, 2381, 1487, 1220, 902 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.08-0.93 (m, 3H BH₃), 1.28 (d, J_P = 15 Hz, 9H), 1.54 (d, J_P = 9 Hz, 3H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H) ppm.

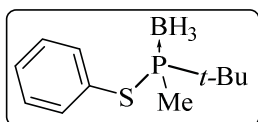
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 10.6 (d, J_P = 33 Hz, CH₃), 24.4 (d, J_P = 3 Hz, 3xCH₃), 31.8 (d, J_P = 40 Hz, C), 122.6 (d, J_P = 3 Hz, 2xCH), 129.6 (d, J_P = 1 Hz, 2xCH), 130.1 (d, J_P = 2 Hz, C), 151.3 (d, J_P = 7 Hz, C) ppm.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ ; 140.4 (q, $J_B = 58$ Hz, P-BH $_3$) ppm.

HRMS (ESI $^+$): Calc per $[\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BClOP} + \text{Na}]^+$ 267.0847, found 267.0849.

HPLC: Chiralpak ADH 250x4.6mm, Heptane/EtOH 99:1, 0.50 mL/min, $\lambda = 220$ nm, $t_{R1} = 12.3$ min, $t_{R2} = 13.8$ min.

6.3.8.8 (\pm)-*tert*-butyl(methyl)(phenylthio)phosphine borane, (\pm)-102



To a suspension of NaH (16 mg, 0.63 mmol, 95 %) in THF (1 mL) at 0 °C was added drop wise thiophenol (56 μL , 0.55 mmol) and the solution was stirred 1 h at r.t. (\pm)-*tert*-butylfluoro(methyl)phosphine borane, (\pm)-94a, (50 mg, 0.37 mmol) dissolved in THF (0.5 mL) was added drop wise and the solution was stirred 2 h at room temperature. Water (3 mL) and Et $_2$ O (5 mL) were added and the two phases were separated. The organic layer was washed three times with NaOH $_{\text{aq}}$ (1 M) (3x5 mL) to remove the excess of thiol. Organic solvent was dried over MgSO $_4$ and removed under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography (SiO $_2$, hexane:EtOAc; 95:5) to yield 60 mg (72 %) of (\pm)-102 as oil.

IR(KBr): $\nu_{\text{max}} = 2962, 2384, 1473, 1057, 747$ cm $^{-1}$.

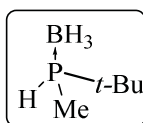
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.12-0.94 (m, 3H BH $_3$), 1.27 (d, $J_P = 15$ Hz, 9H), 1.50 (d, $J_P = 8$ Hz, 3H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.54-7.60 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 10.8 (d, $J_P = 26$ Hz, CH $_3$), 25.6 (d, $J_P = 3$ Hz, 3xCH $_3$), 32.2 (d, $J_P = 24$ Hz, C), 126.8 (d, $J_P = 4$ Hz, C), 129.1 (d, $J_P = 2$ Hz, 2xCH), 129.6 (d, $J_P = 2$ Hz, CH), 137.0 (d, $J_P = 3$ Hz, 2xCH) ppm.

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ ; 75.1-75.7 (m, P-BH $_3$) ppm.

HRMS (ESI $^+$): Calc per $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BPS-BH}_3 + \text{O} + \text{H}]^+$ 229.0811, found 229.0809.

6.3.8.9 (\pm)-*tert*-butyl(methyl)phosphine borane, (\pm)-103a^[14]



(\pm)-*tert*-butylfluoro(methyl)phosphine borane, (\pm)-94a (50 mg, 0.37 mmol) and LiAlH $_4$ (42 mg, 1.10 mmol) were dissolved in THF (3 mL) and the solution was stirred 1 h at 50 °C. The solution was cooled down to 0 °C and water (1.5 mL) and pentane (4 mL) were added. The mixture was filtrated over a celite® plug and the two phases were separated. The aqueous layer was extracted with pentane

(2x5 mL). The organic layers were dried over MgSO₄ and the organic solvent was removed to yield 40 mg (93 %) of (±)-**103a** as a waxy solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.48 (br q, *J*_B = 96, 3H BH₃), 1.21 (d, *J*_P = 15 Hz, 9H), 1.31 (dd, *J* = 11, 8 Hz, 3H), 4.40 (dm, *J*_P = 355 Hz, 1H) ppm.

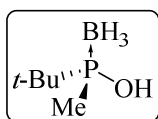
³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ; 11.3-12.0 (m, P-BH₃) ppm.

6.3.9. Acidic hydrolysis of aminophosphines **74a/b** and **72a/b**

GM11. The corresponding aminophosphine borane **74a/b** was dissolved in a mixture of methanol and water. Sulfuric acid (96 wt. % in H₂O) (4 eq) was slowly added drop wise and the solution was warmed up to 50 °C and stirred for the specified period of time. Most of the methanol was removed *in vacuo* and CH₂Cl₂ and H₂O were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄. The crude was then purified by column chromatography on silica gel when purification was required.

GM12: The corresponding aminophosphine borane **72a/b** was dissolved in a mixture of methanol and water. Sulfuric acid (96 wt. % in H₂O) (8 eq) was slowly added drop wise and the solution was stirred 16 h at 80 °C. Most of the methanol was removed *in vacuo* and CH₂Cl₂ and H₂O were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄. The crude was then purified by column chromatography on silica gel when purification was required.

6.3.9.1 (-)-(R)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane, (-)-**95a**



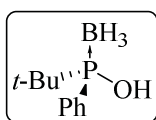
Following **GM11** (*S*)-*tert*-butyl(methyl)aminophosphine borane, (+)-**74a** (1.00 g, 7.5 mmol), was dissolved in a mixture of methanol (60 mL) and water (3 mL). Sulfuric acid (96 wt. % in H₂O) (2.5 mL, 45.4 mmol) was slowly added. The solution was stirred 2 h at 50 °C. Solvent removal under *vacuum* yielded 1.46 g (97 %) of (-)-**95a** as a semisolid which did not require further purification (*ee* of the methylated product (**97a**) > 99.9% (CG)).

Following GM12 (1*S*,2*R*)-1-(*tert*-butyl(methyl)phosphinoamino)-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol borane, (-)-**72a** (7.00g, 26.4 mmol) was dissolved in a mixture of methanol (140 mL) and water (70 mL). Sulfuric acid (96 wt. % in H₂O) (11.2 mL, 211.2 mmol) was slowly added drop wise. The solution was stirred at 80 °C overnight. Solvent removal under *vacuum* yielded 3.45 g (98 %) of (-)-**95a** as a semisolid which did not require further purification (*ee* of the methylated product (**97a**) > 99.9% (CG)).

[α]_D: - 4.8 (c 1.50, CHCl₃).

Spectroscopic data was in agreement with the data reported for (±)-**95a** in 6.3.8.2.

6.3.8.2 (-)-(*S*)-*tert*-butyl(phenyl)phosphinous acid borane, (-)-**95b**^[15]



Following GM11, (*R*)-*tert*-butyl(phenyl)aminophosphine borane (+)-**74b**, (20 mg, 0.10 mmol), was dissolved in a mixture of methanol (0.66 mL) and water (0.33 mL) and sulfuric acid (96 wt. % in H₂O) (21 μ L, 0.41 mmol) was slowly added. The solution was stirred 7 h at 50 °C. After the aqueous work up and extractions with CH₂Cl₂, the crude was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂, 100%) to yield 12 mg (63 %) of (-)-**95b** as a white solid (*ee* of the methylated product (**97b**) > 99.9% (HPLC)).

Following GM12, (1*S*,2*R*)-1-(*tert*-butyl(phenyl)phosphinoamino)-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol borane, (+)-**72b** (200 mg, 0.61 mmol) was dissolved in a mixture of methanol (5.5 mL) and water (1.5 mL) and sulfuric acid (96 wt. % in H₂O) (0.26 mL, 4.89 mmol) was slowly added drop wise. The solution was stirred at 80 °C overnight. After the aqueous work up and extractions with CH₂Cl₂, the crude was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂, 100 %) to yield 77 mg (66 %) of (-)-**95b** as a white solid (*ee* of the methylated product (**97b**) > 99.9% (HPLC)).

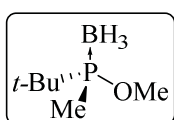
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ; 0.35-1.17 (br m, 3H-BH₃) 1.12 (d, *J*_P = 15 Hz, 9H), 7.40-7.56 (m, 3H), 7.68-7.79 (m, 2H) ppm.

6.3.10. Methylation of phosphinous acid boranes (-)-95a and (-)-95b

GM13. Phosphinous acid borane (-)-95a/b (1 eq) and K₂CO₃ (10 eq) were dissolved in acetone and methyl iodide (10 eq) was added drop wise. The reaction was stirred 2h at reflux. Consumption of starting material was observed by TLC. Acetone was removed *in vacuo* and CH₂Cl₂ and H₂O were added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ twice. The combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄. The crude was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂; 100%) or by *in vacuo* distillation.

GM14. Phosphinous acid borane (-)-95a/b (1 eq), was dissolved a mixture of CH₂Cl₂ and MeOH (6:1) and the solution was cooled down to 0 °C. Trimethylsilyl diazomethane (2 M in hexanes) (2 eq) was added drop wise and the solution was stirred 1 h at r.t. The resulting solution was concentrated *in vacuo* and the crude was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂; 100 %) or by *in vacuo* distillation.

6.3.10.1 (-)-(R)-tert-butyl(methyl)phosphinous acid methyl ester borane, (-)-97a



Following **GM13**, (*R*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (-)-95a (1.5 g, 11.2 mmol) and K₂CO₃ (15.4 g, 111.9 mmol) in acetone (85 mL). Methyl iodide was added drop wise (6.9 mL, 111.9 mmol). Filtration through SiO₂ plug eluting with CH₂Cl₂ yielded the crude as a yellow oil which was further purified by *vacuum* distillation (70 °C, 0.4 mBar,) to yield 1.20 g (75 %) of (-)-97a as a yellow pale solid (*ee* > 99.9% (CG)).

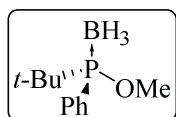
Following **GM14**, (*R*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (-)-95a (400 mg, 2.98 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (10.3 mL) and methanol (1.7 mL). Trimethylsilyl diazomethane (2 M in hexanes) (3 mL, 5.96 mmol) was added drop wise. Filtration through SiO₂ plug eluting with CH₂Cl₂ yielded the crude as a yellow oil which was further purified by *vacuum* distillation (70 °C, 0.4 mBar) to yield 303 mg (69%) of (-)-97a as a yellow pale solid (*ee* > 99.9% (CG)).

[α]_D: - 8.1 (c 1.00, CHCl₃).

GC: β-DEX (30 m), 90 °C, 1 mL/min t_R(+) = 17.9 min, t_R(-) = 18.5 min.

Spectroscopic data was in agreement with the data reported for (\pm)-**97a** in 6.3.8.3.

6.3.10.2 (-)-(*S*)-*tert*-butyl(phenyl)phosphinous acid methyl ester borane, (-)-**97b**^[15]



Following **GM14**, (*S*)-*tert*-butyl(phenyl)phosphinous acid borane (-)-**95b** (12 mg, 0.06 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.85 mL) and MeOH (0.15 mL). Trimethylsilyl diazomethane (0.6 M in hexanes) (0.2 mL, 0.12 mmol) was added drop wise. Filtration through SiO₂ plug eluting with CH₂Cl₂ yielded 10 mg (83%) of (-)-**97b** as a white solid (*ee* > 99.9% (HPLC)).

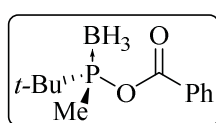
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ; 0.31-1.19 (br m, 3H-BH₃), 1.10 (d, *J*_P = 15 Hz, 9H), 3.69 (d, *J*_P = 11 Hz, 3H), 7.42-7.57 (m, 3H), 7.64-7.74 (m, 2H) ppm.

HPLC: Chiralcel OJ, Heptane/EtOH -0.2% DEA 70:30, 0.50 mL/min, λ = 210 nm, *t*_R(+) = 15.7 min, *t*_R(-) = 22.6 min.

6.3.11. Synthesis of mixt anhydride derivatives of phosphinous acid borane (-)-**95a**, **110-112**

GM15. To a suspension of NaH (60 % in mineral oil, 1.1 eq) in THF at 0 °C was added a solution of (*R*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane, (-)-**95a** (1 eq). The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred 1 h. The solution was then cooled down to 0 °C and the corresponding acid chloride was added drop wise. The resulting mixture was stirred 3 h at room temperature. Treatment with saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extractions with EtOAc gave the crude which was concentrated and purified by column chromatography on silica gel (eluting with hexane:ethyl acetate mixtures).

6.3.11.1 (-)-(*R*)-((*tert*-butyl(methyl)phosphanyl)oxy)(phenyl) methanone borane, (-)-**110**



Following **GM15**, (*R*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane, (-)-**95a** (100 mg, 0.75 mmol), NaH (33 mg, 0.83 mmol, 60 %), benzoyl chloride (0.10 mL, 0.89 mmol) and THF (8 mL). Purification by

column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 9:1) afforded 120 mg (67 %) of **(-)-110** as white solid.

Mp: 98-100 °C.

[α]_D: - 4.3 (c 1.05, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{max}: 2981, 2412, 1731, 1251, 1053, 887 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.27-1.14 (m, 3H BH₃), 1.34 (d, *J_P* = 15 Hz, 9H), 1.85 (s, 9H), 1.71 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 7.48 (t, *J_P* = 8 Hz, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H) ppm.

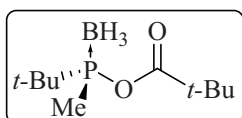
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 10.2 (d, *J_P* = 28 Hz, CH₃), 24.5 (d, *J_P* = 3.1 Hz, 3xCH₃), 31.6 (d, *J_P* = 37 Hz, C), 128.9 (s, 2xCH), 129.3 (d, *J_P* = 3 Hz, C), 130.5 (s, 2xCH), 134.3 (s, CH), 163.3 (d, *J_P* = 8 Hz, C=O) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ; 138.5 (q, *J_B* = 48 Hz, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₁₂H₂₀BO₂P + NH₄]⁺: 256.1632, found 256.1631.

E.A: calc for C₁₂H₂₀BO₂P: C, 60.54; H, 8.47. found C, 60.44; H, 8.77.

6.3.11.2 (-)-(R)-1-((*tert*-butyl(methyl)phosphanyl)oxy)-2,2-dimethylpropan-1-one borane, (-)-111



Following **GM15**, (*R*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (**-)-95a** (400 mg, 2.98 mmol), NaH (143 mg, 3.58 mmol, 60 %), pivaloyl chloride (0.44 mL, 3.58 mmol) and THF (24 mL).

Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 9:1) afforded 450 mg (69 %) of **(-)-111** as yellow oil.

[α]_D: - 8.0 (c 1.45, CHCl₃).

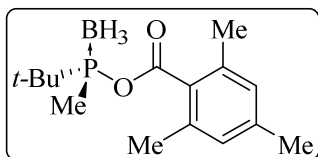
IR (KBr) ν_{max}: 2977, 2385, 1752, 1479, 1106, 902 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.20-1.03 (m, 3H BH₃), 1.24 (d, *J_P* = 14 Hz, 9H), 1.24 (s, 9H), 1.71 (d, *J_P* = 8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 10.0 (d, *J_P* = 28 Hz, CH₃), 24.3 (d, *J_P* = 3 Hz, 3xCH₃), 26.9 (s, 3xCH₃), 31.3 (d, *J_P* = 38 Hz, C), 40.4 (s, C), 175.2 (d, *J_P* = 9 Hz, C=O) ppm.

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ; 135.6 (q, *J_B* = 52 Hz, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₁₀H₂₄BO₂P + NH₄]⁺: 236.1951, found 236.1949.

6.3.11.3 ((*R*)-((*tert*-butyl(methyl)phosphanyl)oxy)(mesityl)methanone borane, **112**

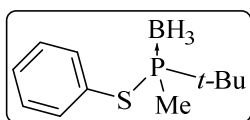
Following **GM15**, (*R*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (-)-**95a** (150 mg, 1.12 mmol), NaH (49 mg, 1.23 mmol, 60 %), 2,4,6-trimethylbenzoyl chloride (0.22 mL, 1.34 mmol) and THF (6 mL). Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 9:1) afforded 90 mg (29 %) of **112** as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.32-1.06 (m, 3H BH₃), 1.24 (d, *J*_P = 15 Hz, 9H), 1.83 (d, *J*_P = 8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 6.87 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 10.2 (d, *J*_P = 29 Hz, CH₃), 20.0 (2x CH₃), 21.2 (CH₃), 24.2 (d, *J*_P = 3 Hz, 3x CH₃), 31.2 (d, *J*_P = 36 Hz, C), 128.6 (2xCH), 129.6 (d, *J*_P = 3 Hz, C), 135.4 (2xC), 140.2 (C), 166.6 (d, *J*_P = 8 Hz, C=O) ppm.

6.3.12. Synthesis of thiophosphines (+)-**102** and (+)-**121**

GM16. A solution of (*R*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (-)-**95a** (1 eq) and methansulfonic anhydride (1.5 eq) in CH₂Cl₂ was cooled to -20 °C or -10 °C. To this solution, anhydrous NEt₃ (2.5 eq) was slowly added, and the mixture was stirred 1 h at -20 °C. The corresponding thiol (3 eq) was then added and the solution was stirred overnight at -20 °C or -10 °C. Water was added and the mixture was allowed to warm to room temperature. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined extracts were washed with NaOH_{aq} (1 M) three times. The phases were separated and the organic layer was concentrated on a rotary evaporator under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel or preparative HPLC yielded the corresponding compounds as oils.

6.3.12.1 (+)-*tert*-butyl(methyl)(phenylthio)phosphine borane, (+)-**102**

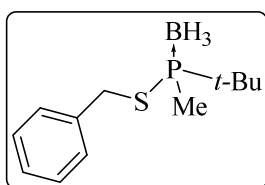
Following **GM16**, (*R*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (-)-**95a** (50 mg, 0.37 mmol), methansulfonic anhydride (98 mg, 0.56 mmol), NEt₃ (0.13 mL, 0.93 mmol) and phenylthiol (0.12 mL, 1.11 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL). The solution was stirred 16 h at -10 °C. Purification by

column chromatography (SiO₂, hexane:CH₂Cl₂; 6:4) yielded 32 mg (36 %) of (+)-**102** as a yellow oil.

[α]_D: + 2.1 (c 1.49, CHCl₃).

Spectroscopic data was in agreement with the data reported for (±)-**102** in 6.3.8.8.

6.3.12.2 (+)-(benzylthio)(*tert*-butyl)(methyl)phosphine borane (+)-**121**



Following **GM16**, (*R*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (**-95a**) (100 mg, 0.75 mmol), methanesulfonic anhydride (195 mg, 1.12 mmol), NEt₃ (0.26 mL, 1.86 mmol) and benzylthiol (0.26 mL, 2.25 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). The solution was stirred 16 h at -20 °C. Purification by preparative HPLC (SiO₂, hexane:Et₂O; 96:4) yielded 64 mg (22 %) of (+)-**121** as yellow oil.

[α]_D: + 23.5 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{\max} : 2962, 2392, 1454, 1059, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ; 0.39-1.21 (m, 3H BH₃), 1.21 (d, J_P = 15 Hz, 9H), 1.47 (d, J_P = 9 Hz, 3H), 4.05 (dd, J = 13, 8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 13, 8 Hz, 1H), 7.39 – 7.20 (m, 5H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ; 11.3 (d, J_P = 30 Hz, CH₃), 25.1 (d, J_P = 3 Hz, 3xCH₃), 31.9 (d, J_P = 27 Hz, C), 34.9 (CH₂), 127.7 (CH), 128.8 (2xCH), 129.2 (2xCH), 138.0 (C) ppm.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ ; 70.4-71.3 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₁₂H₂₂BPS-BH₃+O+H]⁺: 243.0972, found 243.0988.

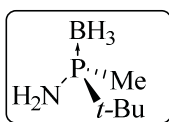
6.3.13 Synthesis of optically pure aminophosphanes, (-)-**74a** and (-)-**74b**

GM17. (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (+)-**95a** or (*R*)-*tert*-butyl(phenyl)phosphinous acid borane (+)-**95b** (1 eq) and methanesulfonic anhydride (1.5 eq) were dissolved in anhydrous CH₂Cl₂. The reaction was cooled down to -20 °C and anhydrous NEt₃ (2.5 eq) was slowly added drop wise. The reaction was stirred for 1

h at -20 °C. NH₃ (g) was bubbled through the solution for 10 min at -20 °C (formation of a white precipitate was observed) and the solution was stirred at -20 °C for 30 min.

The solution was allowed to warm up to room temperature and water was added. NH₃ was left to evaporate from the solution by stirring at room temperature in an open flask for 1 h. The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to provide the desired products as white solids.

6.3.13.1 (-)-(R)-tert-butyl(methyl)phosphanamine borane, (-)-74a^[1]

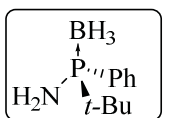


Following **GM17**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (+)-**95a** (50 mg, 0.37 mmol) and methansulfonic anhydride (98 mg, 0.56 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL). Then NEt₃ (0.13 mL, 0.93 mmol) was added. NH₃ (g) was bubbled through the solution. Water (2 mL) was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (2x5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and were concentrated to provide 50 mg (99 %) of (-)-**74a** as a white solid (*ee*= 96 % (CG)).

GC: β-DEX (30 m), 130 °C, 1 mL/min *t*_R(+) = 15.2 min, *t*_R(-) = 15.6 min.

Spectroscopic data of **74a** was in agreement with the data reported in the literature.

6.3.13.2 (-)-(S)-tert-butyl(phenyl)aminophosphine borane (-)-74b^[1]



Following **GM17**, (*R*)-*tert*-butyl(phenyl)phosphinous acid borane (+)-**95b** (20 mg, 0.10 mmol) and methansulfonic anhydride (26 mg, 0.15 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL). Then NEt₃ (35 μL, 0.26 mmol) was added. NH₃ (g) was bubbled through the solution. Water (2 mL) was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (2x3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to provide 20 mg (99 %) of (-)-**74b** as a white solid (*ee*= 99.6 % (HPLC)).

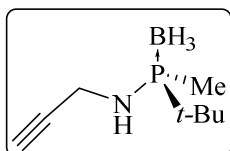
HPLC: CHIRALCEL OD-H. Heptane/*i*-PrOH 70:30, 0.5 mL/min, λ = 254 nm. *t*_R (+)= 10.1 min, *t*_R (-)= 13.7.

Spectroscopic data of **74b** was in agreement with the data reported in the literature.

6.3.14 General method for the formation of optically pure aminophosphanes from phosphinous acid boranes **95a/b**

GM18. A solution of (*S*) *tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (+)-**95a** or (*R*) *tert*-butyl(phenyl)phosphinous acid borane (+)-**95b** (1 eq) and methansulfonic anhydride (1.5 eq) in CH₂Cl₂ was cooled to -20 °C. To this solution, anhydrous NEt₃ (2.5 eq) was slowly added, and the mixture was stirred 1 h at -20 °C. The corresponding amine (3-4 eq) was then added and the solution was stirred overnight at -20 °C. Water was added and the mixture was allowed to warm to room temperature. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined extracts were washed with brine and concentrated on a rotary evaporator under reduced pressure. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc) yielded the corresponding compounds.

6.3.14.1 (-)-(*R*)-1-*tert*-butyl-1-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)phosphanamine borane, (-)-**124**



Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (+)-**95a** (100 mg, 0.75 mmol), methansulfonic anhydride (195 mg, 1.12 mmol), NEt₃ (0.26 mL, 1.88 mmol) and propargylamine (0.15 mL, 2.25 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 9:1) yielded 82 mg (64 %) of (-)-**124** as oil.

[α]_D: -11.1 (c 1.00, CHCl₃).

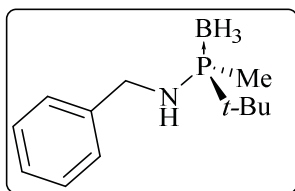
IR (KBr) ν_{\max} : 3293, 2963, 2379, 1413, 1099, 893 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.47 (dq, $J = 94, 15$ Hz, 3H, BH₃), 1.14 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.37 (d, $J_P = 9$ Hz, 3H), 1.74 (br s, 1H), 2.27 (t, $J = 3$ Hz 1H), 3.62-3.94 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 9.5 (d, $J_P = 38$ Hz, CH₃), 24.5 (d, $J_P = 3$ Hz, 3xCH₃), 30.9 (d, $J_P = 40$, Hz, C), 32.8 (CH₂), 71.6 (CH), 82.4 (d, $J_P = 5$ Hz, C) ppm.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 72.9-73.9 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₈H₁₉BNP+H]⁺: 172.1421, found 172.1421.

6.3.14.2 (-)-(*R*)-*N*-benzyl-1-(*tert*-butyl)-1-methylphosphinamine borane, (-)-100

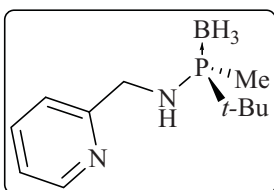
Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid (+)-**95a** (50 mg, 0.37 mmol), methansulfonic anhydride (98 mg, 0.56 mmol), NEt₃ (0.13 mL, 0.93 mmol) and benzylamine (0.12 mL, 1.11 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL). Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 85:15) yielded 50 mg (60 %) of (-)-**100** as white solid (*ee* = 98.4 % (HPLC)).

[α]_D: - 8.3 (c 1.00, CHCl₃).

HPLC: CHIRALCEL OJ. Heptane:EtOH 80:20-0.2% DEA, 0.50 mL/min, λ = 210 nm.

$t_R(-)$ = 12.3 min, $t_R(+)$ = 13.8 min.

Spectroscopic data of (-)-**100** was in agreement with the data reported for (\pm)-**100** in 6.3.8.6.

6.3.14.3 (-)-(*R*)-1-*tert*-butyl-1-methyl-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)phosphinamine borane, (-)-125

Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid (+)-**95a** (100 mg, 0.75 mmol), methansulfonic anhydride (195 mg, 1.12 mmol), NEt₃ (0.26 mL, 1.88 mmol) and 2-picolylamine (0.31 mL, 3.00 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 7:3) yielded 146 mg (87 %) of (-)-**125** as white solid (*ee* = 99.3 % (HPLC)).

Mp: 75-76 °C.

[α]_D: - 18.2 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{\max} : 3244, 2967, 2380, 1589, 1129, 893 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.95 – 0.11 (m, 3H, BH₃), 1.13 (d, J_P = 14 Hz, 9H), 1.32 (d, J_P = 9 Hz, 3H), 2.79 (br s, 1H-NH), 4.18 – 4.43 (m, 2H), 7.14 – 7.19 (m, 1H), 7.24 – 7.29 (m, 1H), 7.64 (td, J = 8 and 2 Hz, 1H), 8.44 – 8.59 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 9.8 (d, J_P = 39 Hz, CH₃), 24.8 (d, J_P = 3 Hz, 3xCH₃), 31.4 (d, J_P = 39 Hz, C), 48.3 (d, J_P = 1 Hz, CH₂), 121.9 (CH), 122.3 (CH), 136.8 (CH), 149.1 (CH), 159.0 (d, J_P = 5 Hz, C) ppm.

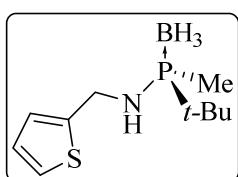
^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ ; 70.4-71.4 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BN}_2\text{P} + \text{H}]^+$: 225.1686, found 225.1686.

E.A: calc for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BN}_2\text{P}$: C, 58.96; H, 9.90; N, 12.50. found C, 58.89; H, 10.32; N, 12.24.

HPLC: CHIRALCEL OJ. Heptane:EtOH 90:10-0.2% DEA, 0.50 mL/min, $\lambda = 210$ nm.
 $t_R(-) = 12.4$ min, $t_R(+)$ = 13.3 min.

6.3.14.4 (-)-(R)-1-tert-butyl-1-methyl-N-(thiophen-2-ylmethyl)phosphinamine borane, (-)-126



Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid (+)-**95a** (500 mg, 3.73 mmol), methansulfonic anhydride (974 mg, 5.59 mmol), NEt₃ (1.30 mL, 9.33 mmol) and 2-thiophenemethylamine (1.15 mL, 11.2 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL). Purification by column chromatography (SiO_2 , hexane:EtOAc; 9:1) yielded 619 mg (73 %) of (-)-**126** as white solid ($ee = 95.7$ % (HPLC)).

Mp: 46-47 °C.

$[\alpha]_D$: - 4.1 (c 1.00, CHCl_3).

IR (KBr) ν_{max} : 3346, 2971, 2376, 1475, 1410, 1066, 893, 701 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.11 - 0.94 (m, 3H, BH₃), 1.15 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.36 (d, $J_P = 9$ Hz, 3H), 1.87 (br s, 1H-NH), 4.26 - 4.48 (m, 2H), 6.91 - 6.96 (m, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 9.6 (d, $J_P = 38$ Hz, CH₃), 24.8 (d, $J_P = 3$ Hz, 3xCH₃), 31.3 (d, $J_P = 40$ Hz, C), 42.6 (CH₂), 124.9 (CH), 124.9 (CH), 126.9 (CH), 144.8 (d, $J_P = 6$ Hz, C) ppm.

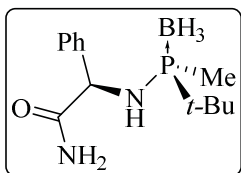
^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ ; 71.0-71.9 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BNPS} + \text{NH}_4]^+$: 247.1564, found 225.1565.

E.A: calc for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BNPS}$: C, 52.42; H, 9.24; N, 6.11; S, 13.52. found C, 52.66; H, 9.65; N, 5.86; S, 13.38.

HPLC: CHIRALCEL OJ. Heptane:EtOH 80:20-0.2% DEA, 0.50 mL/min, $\lambda = 210$ nm.
 $t_R(-) = 14.2$ min, $t_R(+)$ = 15.5 min.

6.3.14.5 (-)-(2*R*)-2-[(*R*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinoamino]-2-phenyl- acetamide borane, (-)-127



Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid (+)-**95a** (100 mg, 0.75 mmol), methansulfonic anhydride (194 mg, 1.12 mmol), NEt₃ (0.26 mL, 1.88 mmol) and (*R*)-2-phenylglycine amide (338 mg, 2.25 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 7:3) yielded 125 mg (63 %) of (-)-**127** as white solid (*de* = 97 % (NMR)).

Mp: 158-159 °C.

[α]_D: - 112.2 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{max}: 3403, 2359, 1671, 1365, 931, 697cm⁻¹.

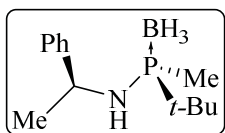
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.11– 0.87 (m, 3H, BH₃), 0.98 (d, *J_P* = 14 Hz, 9H), 1.39 (d, *J_P* = 9 Hz, 3H), 3.00 (br d, *J* = 9 Hz, NH), 4.99 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 5.49 (br d, *J* = 32 Hz, NH₂), 7.28 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.38 (m, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 10.4 (d, *J_P* = 37 Hz, CH₃), 24.2 (d, *J_P* = 3 Hz, 3xCH₃), 30.6 (d, *J_P* = 43 Hz, C), 60.0 (CH), 127.2, (2xCH), 129.0 (CH), 128.2 (2xCH), 140.3 (C), 174.0 (C=O) ppm.

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ; 72.9-73.9 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₂₆H₄₈B₂N₄O₂P₂ (2M) + H]⁺: 533.3511, found 533.3518.

6.3.14.6 (-)-(*R*)-1-*tert*-butyl-1-methyl-*N*-((*S*)-1-phenylethyl)phosphanamine borane, (-)-128a



Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid (+)-**95a** (100 mg, 0.75 mmol), methansulfonic anhydride (194 mg, 1.12 mmol), NEt₃ (0.26 mL, 1.88 mmol) and (*S*)-(1)-phenylethylamine (0.30 mL, 2.25 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 9:1) yielded 135 mg (76 %) of (-)-**128a** as white solid (*de* = 98 % (NMR)).

Mp: 94-95 °C.

[α]_D: - 54.7 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{\max} : 3344, 2975, 2373, 1065, 899 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.12-0.96 (m, 3H, BH_3), 1.07 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.24 (d, $J_P = 9$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.81 (br d, $J = 9$ Hz, 1H, NH), 4.41-4.50 (m, 1H), 7.20 – 7.37 (m, 5H) ppm.

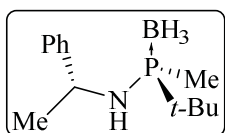
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 9.7 (d, $J_P = 38$ Hz, CH_3), 24.7 (d, $J_P = 3$ Hz, 3x CH_3), 26.8 (d, $J_P = 4$ Hz, C), 31.3 (d, $J_P = 40$ Hz, CH), 53.1 (CH), 125.7 (2xCH), 126.9 (CH), 128.6 (2xCH), 146.1 (d, $J = 4$ Hz, C) ppm.

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 68.2-69.2 (m, P- BH_3) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BNP}+\text{H}]^+$: 238.1890, found 238.1890.

E.A: calc for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BNP}$: C, 68.85; H, 10.63; N, 5.91. Found C, 65.72; H, 11.03; N, 5.80.

6.3.14.7 (+)-(*R*)-1-*tert*-butyl-1-methyl-*N*-((*R*)-1-phenylethyl)phosphanamine borane, (+)-128a'



Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid (+)-**95a** (100 mg, 0.75 mmol), methansulfonic anhydride (194 mg, 1.12 mmol), NEt_3 (0.26 mL, 1.88 mmol) and (*R*)-1-phenylethylamine (0.30 mL, 2.25 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL). Purification by column chromatography (SiO_2 , hexane:EtOAc; 9:1) yielded 125 mg (71 %) of (+)-**128a'** as white solid (*de* = 95%(NMR)).

Mp: 102-103 °C.

$[\alpha]_D$: + 13.1 (c 1.00, CHCl_3).

IR (KBr) ν_{\max} : 3335, 2943, 2354, 1450, 889 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92-0.11 (m, 3H, BH_3), 1.11 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.20 (d, $J_P = 9$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.74 (br d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.38 – 4.53 (m, 1H), 7.14-7.48 (m, 5H) ppm.

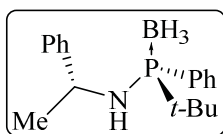
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 9.9 (d, $J_P = 36$ Hz, CH_3), 24.6 (d, $J_P = 3$ Hz, 3x CH_3), 26.6 (d, $J_P = 5$ Hz, CH_3), 30.5 (d, $J_P = 42$ Hz, C), 52.6 (CH), 125.8 (2xCH), 126.9 (CH), 128.5 (2xCH), 146.2 (d, $J_P = 3$ Hz, C) ppm.

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 68.7-69.7 (m, P- BH_3) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BNP}+\text{H}]^+$: 238.1890, found 238.1895.

E.A: calc for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BNP}$: C, 68.85; H, 10.63; N, 5.91. Found C, 65.45; H, 10.85; N, 5.70.

6.3.14.8 (-)-(S)-1-tert-butyl-1-phenyl-N-((R)-1-phenylethyl)phosphanamine borane, (-)-128b'^[16]



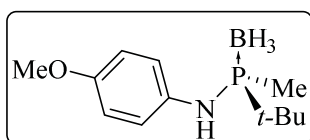
Following **GM18**, (*R*)-*tert*-butyl(phenyl)phosphinous acid (+)-**95b** (100 mg, 0.51 mmol), methansulfonic anhydride (134 mg, 0.77 mmol), NEt₃ (0.18 mL, 1.28 mmol) and (*R*)-(1)-phenylethylamine (0.33 mL, 2.55 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL). Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 95:5) yielded 110 mg (72 %) of (-)-**128b'** as white solid (*de* = 96%(NMR)).

[α]_D: - 7.6 (c 1.00, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.41-1.24 (m, 3H, BH₃), 1.09 (d, *J*_P = 14 Hz, 9H), 1.58 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 2.09 (br d, *J* = 10 Hz, 1H), 4.47 – 4.65 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.40-7.47 (m, 2H) ppm.

This product was fully characterized in M. Revés thesis.

6.3.14.9 (+)-(R)-1-tert-butyl-N-(4-methoxyphenyl)-1-methylphosphanamine borane, (+)-130



Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid (+)-**95a** (200 mg, 1.49 mmol), methansulfonic anhydride (390 mg, 2.24 mmol), NEt₃ (0.52 mL, 3.73 mmol) and 4-methoxyaniline (550 mg, 4.47 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). Purification by column chromatography (SiO₂, isocratic CH₂Cl₂) yielded 150 mg (42 %) of (+)-**130** as a yellow solid (*ee* = 91.0 % (HPLC)).

Mp: 124-125 °C.

[α]_D: + 5.7 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{\max} : 3308, 2403, 1511, 1246, 1037, 934, 826 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.01 – 0.22 (m, 3H, BH₃), 1.17 (d, *J*_P = 14 Hz, 9H), 1.50 (d, *J*_P = 9 Hz, 3H), 3.74 (br s, 1H, NH), 3.76 (s, 3H), 6.78 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8 Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 69.5 (d, $J_P = 40$ Hz, CH_3), 25.1 (d, $J_P = 3$ Hz, $3\times\text{CH}_3$), 32.1 (d, $J_P = 35$ Hz, C), 55.5 (CH_3), 114.4 ($2\times\text{CH}$), 123.2 (d, $J_P = 3$ Hz, $2\times\text{CH}$), 134.7 (d, $J_P = 4$ Hz, C), 155.6 (C) ppm.

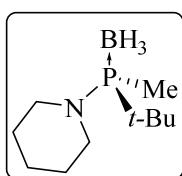
^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ ; 69.5 – 70.3 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{BNOP} - \text{BH}_3 + \text{H}]^+$: 226.1355, found 226.1351.

E.A: calc for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{BNOP}$: C, 60.28; H, 9.82; N, 5.80; found C, 60.11; H, 9.70; N, 5.86.

HPLC: Chiralpak IA. Heptane:*i*-PrOH = 90:10, 0.50 mL/min, $\lambda = 210$ nm. $t_R(+)$ = 14.7 min, $t_R(-)$ = 18.5 min.

6.3.14.10 (+)-(*R*)-1-(*tert*-butyl(methyl)phosphanyl)piperidine borane, (+)-132



Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (+)-**95a** (100 mg, 0.75 mmol), methansulfonic anhydride (194 mg, 1.12 mmol), NEt_3 (0.26 mL, 1.88 mmol) and freshly distilled piperidine (0.22 mL, 2.25 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL). Purification by column chromatography (SiO_2 , hexane:EtOAc; 95:5) yielded 80 mg (53 %) of (+)-**132** as oil.

$[\alpha]_D$: + 1.9 (c 0.80, CHCl_3).

IR (KBr) ν_{max} : 2934, 2378, 1161, 1060, 956, 874 cm^{-1} .

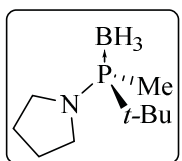
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.11 – 0.92 (m, 3H), 1.10 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.38 (d, $J = 9$ Hz, 3H), 1.38 – 1.61 (m, 6H), 2.94-3.09 (m, 2H), 3.12-3.28 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 7.2 (d, $J_P = 43$ Hz, CH_3), 24.7 (CH_2), 25.8 (d, $J_P = 3$ Hz, $3\times\text{CH}_3$), 27.3 (d, $J_P = 4$ Hz, $2\times\text{CH}_2$), 34.1 (d, $J_P = 34$ Hz, C), 48.7 ($2\times\text{CH}_2$) ppm.

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ ; 76.5 (q, $J_B = 74$ Hz P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_{10}\text{H}_{25}\text{BNP} + \text{H}]^+$: 202.1890, found 202.1890.

6.3.14.11 (-)-(*R*)-1-(*tert*-butyl(methyl)phosphanyl)pyrrolidine, (-)-133



Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane, (+)-**95a** (200 mg, 1.49 mmol), methansulfonic anhydride (390 mg, 2.24 mmol), NEt_3 (0.52 mL, 3.73 mmol) and freshly distilled pyrrolidine (0.62 mL, 7.45 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL). Purification by column chromatography (SiO_2 , isocratic CH_2Cl_2) yielded 180 mg (65 %) of (-)-**133** as oil (*ee* =

97.8 % (HPLC)).

$[\alpha]_D$: - 13.1 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{\max} : 2971, 2377, 1475, 1363, 1291, 1068, 1012, 889, 781 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ; 0.51 (br q, $J_B = 94$ Hz, 3H, BH₃), 1.13 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.36 (d, $J_P = 9$ Hz, 3H), 1.72-1.83 (m, 4H), 3.05-3.17 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 2H) ppm.

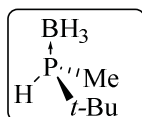
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ; 6.7 (d, $J_P = 41$ Hz, CH₃), 25.7 (d, $J_P = 3$ Hz, 3xCH₃), 26.4 (d, $J_P = 6$ Hz, 2xCH₂), 34.0 (d, $J_P = 37$ Hz, C), 48.8 (d, $J_P = 2$ Hz, 2xCH₂), ppm.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ ; 68.9 – 70.0 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₉H₂₃BNOP + H]⁺: 188.1734, found 188.1735.

HPLC: Chiralcel OD-H. Heptane:*i*-PrOH = 99:1, 0.50 mL/min, $\lambda = 210$ nm. $t_S(+)$ = 22.3 min, $t_R(-)$ = 24.2 min.

6.3.15 (+)-(*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphine borane, (+)-103a^[14]

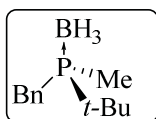


A solution of borane complex of (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (+)-**95a** (100mg, 0.75 mmol) and methansulfonic anhydride (195 mg, 1.12 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was cooled to -20 °C. To this solution, anhydrous NEt₃ (0.26 mL, 1.87 mmol) was slowly added, and the mixture was stirred 1 h at -20 °C. A solution of AlH₃ (1.5 M in Et₂O, made *in situ* by mixing LiAlH₄ (4 eq) and AlCl₃ (1 eq) in Et₂O) (2 mL, 3.0 mmol) was added drop wise and the mixture was stirred 4 h at -20 °C. Consumption of the starting material was followed by TLC. The solution was placed in an ice bath (0 °C) and HCl (1 M in H₂O) (1 mL) was slowly added. The resulting suspension was filtered through a plug of Celite®. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂ (2x8 mL). The combined extracts were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated on a rotary evaporator under reduced pressure. Purification by column chromatography (SiO₂, isocratic CH₂Cl₂) yielded 90 mg (80 %) of (+)-**103a** as a semisolid.

$[\alpha]_D$: + 4.5 (c 0.60, CHCl₃).

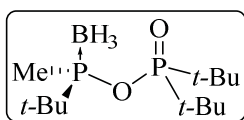
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ; 0.48 (br q, $J_B = 96$ Hz, 3H, BH₃), 1.21 (d, $J_P = 15$ Hz, 9H), 1.31 (dd, $J = 11$ and 6 Hz, 3H), 4.40 (dm, $J_P = 355$ Hz, 1H) ppm.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ ; 11.3 - 12.0 (m) ppm.



In order to determine the enantiomeric purity of **(+)-103a**, a small sample (0.2 mmol) was converted to benzyl derivative **(+)-135** by treatment with *n*-BuLi (1.05 eq) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and benzyl bromide (1 eq) at the same temperature to room temperature. The benzyl derivative **(+)-135** was isolated by column chromatography on silica gel and the *ee* was determined to be 97 % by HPLC analysis (Daicel Chiralcel OD-H; heptane/*i*-PrOH = 9:1, 0.5 mL/min, 210 nm, $t_S = 19.1$ min, $t_R = 21.9$ min).

6.3.16 **(+)-(S)-1,1,3-tri-*tert*-butyl-3-methyldiphosphoxane 1-oxide 3-borane, (+)-137**



(S)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane **(+)-95a** (100 mg, 0.75 mmol) in THF (2 mL) was added to a suspension of NaH (22 mg, 0.90 mmol, 95 %) in THF (3 mL). The mixture was then stirred 30 min at room temperature. Di-*tert*-butylchlorophosphane (0.14 mL, 0.75 mmol) was added and the solution was stirred 3 h at reflux. After this period of time the solution was cooled down to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and water (5 mL) was added. EtOAc (7 mL) was added and the two phases were separated. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2x7 mL), the organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by crystallization in hexane to yield 40 mg (18 %) of **(+)-137** as a white solid.

$[\alpha]_D$: + 31.8 (c 0.75, CHCl_3).

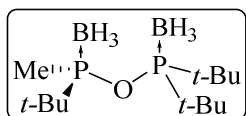
IR (KBr) ν_{max} : 2963, 2391, 1476, 1235, 915 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.29-1.13 (m, 3H, BH_3), 1.27 (d, $J_P = 15$ Hz, 9H), 1.30 (d, $J_P = 15$ Hz, 9H), 1.34 (d, $J_P = 15$ Hz, 9H) 1.77 (d, $J = 8$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 11.8 (d, $J_P = 30$ Hz, CH_3), 24.7 (d, $J_P = 3$ Hz, 3x CH_3), 26.6 (s, 3x CH_3), 27.1 (s, 3x CH_3), 32.7 (dd, $J_P = 37$, 2 Hz, C), 36.87 (d, $J_P = 80$ Hz) 36.93 (d, $J = 79$ Hz) ppm.

^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ ; 69.4 (d, $J_P = 42$ Hz, P), 138.7-142.1 (m, P- BH_3) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_{13}\text{H}_{33}\text{BO}_2\text{P}_2+\text{H}]^+$: 295.2108, found 295.2121.

6.3.17 (+)-(*S*)-1,1,3-tri-*tert*-butyl-3-methyldiphosphoxane diborane, (+)-2BH₃-136

(*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (+)-**95a** (1.00 g, 7.46 mmol) in THF (10 mL) was added to a suspension of NaH (283 mg, 11.19 mmol, 95 %) in THF (30 mL). The mixture was then stirred 30 min at room temperature. Di-*tert*-butylchlorophosphane (1.42 mL, 7.46 mmol) was added and the solution was stirred 3 h at reflux. After this period of time, the solution was cooled down to 0 °C and BH₃·SMe₂ (0.85 mL, 8.95 mmol) was added drop wise. The solution was stirred 1 h at r.t. and water (20 mL) was added drop wise at 0 °C. EtOAc (50 mL) was added and the two phases were separated. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc (2x30 mL), the organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by column chromatography on silica gel (SiO₂, hexane:CH₂Cl₂; 7:3) to yield 950 mg (44 %) of (+)-**2BH₃-136** as a white solid.

Mp: 110-111 °C.

[α]_D: + 26.8 (c 1.00, CHCl₃).

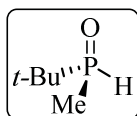
IR (KBr) ν_{max}: 2968, 2394, 1477, 1295, 922 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.27-1.39 (m, 2xBH₃), 1.26 (d, *J*_P = 15 Hz, 9H), 1.33 (d, *J*_P = 14 Hz, 9H), 1.37 (d, *J*_P = 14 Hz, 9H), 1.75 (d, *J*_P = 8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 11.7 (d, *J*_P = 28 Hz, CH₃), 25.0 (d, *J*_P = 3 Hz, 3xCH₃), 27.1 (d, *J*_P = 3Hz, 3xCH₃), 27.4 (d, *J*_P = 3 Hz, 3xCH₃), 33.5 (dd, *J*_P = 38, 1 Hz, C), 36.5 (d, *J*_P = 26 Hz, C), 36.6 (d, *J*_P = 28 Hz, C) ppm.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ: 145.5 (m, P-BH₃), 156.6 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₁₃H₃₃B₂OP₂+NH₄]⁺: 310.2766, found 310.2764.

6.3.18 (+)-(*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphine oxide, (+)-107a

(*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (+)-**95a** (700 mg, 5.22 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL) and HBF₄·OEt₂ (0.78 mL, 5.74 mmol) was added drop wise at 0 °C. The solution was stirred at this temperature for 30 min. Saturated aqueous solution of NaHCO₃ (7 mL) was added drop wise and the solution was stirred 10 min at room temperature. The two phases were separated, the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂ (2x 10 mL) and the organic

layers were washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to yield 500 mg (80 %) of (+)-**107a** as oil.

To determine the enantiomeric purity of the product a small sample was treated with $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (1 eq) in THF. After 1 h at 0 °C, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (+)-**95a** was isolated (*ee* of the methylated product, (**97a**) = 99.5% (CG)).

$[\alpha]_{\text{D}}: +12.5$ (c 1.50, CHCl_3).

IR (KBr) ν_{max} : 2951, 2296, 1477, 1298, 1174, 968 cm^{-1} .

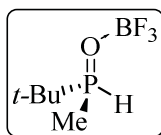
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (dd, $J_{\text{P}} = 17, 2$ Hz, 9H), 1.48 (dd, $J_{\text{P}} = 13, 4$ Hz, 3H), 6.60 (dq, $J_{\text{P}} = 445, J_{\text{H}} = 4$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 9.7 (d, $J_{\text{P}} = 62$ Hz, CH_3), 23.4 (d, $J_{\text{P}} = 2$ Hz, $3 \times \text{CH}_3$), 30.8 (d, $J_{\text{P}} = 70$ Hz, C) ppm.

^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ : 45.5 (s) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_5\text{H}_{13}\text{OP} + \text{H}]^+$: 121.0777; found 121.0778.

6.3.19 (+)-(*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphine oxide trifluoroboronate, (+)-**146**



(*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane (+)-**95a** (123 mg, 0.92 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (4 mL) and $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (0.14 mL, 1.01 mmol) was added drop wise at 0 °C. The solution was stirred at this

temperature for 40 min. Aqueous solution of HBF_4 (10 %) (2 mL) was added and the two phases were separated, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 twice (2x5 mL). The organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Et_2O was added and the formation of a white solid was observed. Filtration yielded 50 mg (29 %) of (+)-**146** as a white solid.

Mp: 93-94 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}: +12.3$ (c 1.00, CHCl_3).

IR (KBr) ν_{max} : 2969, 2932, 1476, 1308, 1086, 901, 826 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (d, $J_{\text{P}} = 19$ Hz, 9H), 1.86 (dd, $J_{\text{P}} = 13, 4$ Hz, 3H), 6.72 (dq, $J_{\text{P}} = 497, J_{\text{H}} = 4$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 6.1 (d, $J_{\text{P}} = 60$ Hz, CH_3), 23.0 (d, $J_{\text{P}} = 3$ Hz, $3 \times \text{CH}_3$), 29.9 (d, $J_{\text{P}} = 70.0$ Hz, C) ppm.

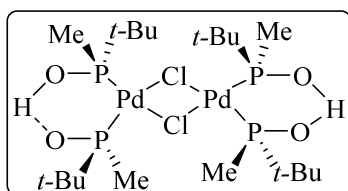
^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ ; 62.9 (q, $J_F = 9$ Hz) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ; -147.20 (d, $J_P = 9$ Hz), -147.26 (d, $J_P = 9$ Hz) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_{10}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{P}_2]^+$: 241.1481, found 241.1478.

E.A: calc for $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{BF}_3\text{OP}$: C, 31.95; H, 6.97; found C, 32.39; H, 7.33.

6.3.20 Dihydrogen di- μ -chlorotetrakis[(*S*)-(-)-*tert*-butyl(methyl)phosphinito- κ -P]dipalladate, (-)-107a-Pd2



Method 1. (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphine oxide, (+)-**107a** (134 mg, 1.12 mmol) and $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (145 mg, 0.56 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (7 mL) and the solution was stirred 16 h at room temperature. The solution

was then filtered over a Celite® plug and solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting crude was dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL) and NEt_3 (0.39 mL, 2.8 mmol) was added drop wise. The solution was stirred 1 h at 50 °C. Solvent was removed *in vacuo* and the crude was purified by flash chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 : Et_2O ; 8:2) to yield 80 mg (37 %) of (-)-**107a-Pd2** as a pale yellow solid.

Method 2. (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphine oxide, (+)-**107a** (200 mg, 1.66 mmol) and PdCl_2 (143 mg, 0.81 mmol) were dissolved in THF (20 mL) and the solution was stirred 16 h at reflux. Solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 : Et_2O , 8:2) to yield 210 mg (65 %) of (-)-**107a-Pd2** as a pale yellow solid.

Mp: 186-187 °C.

$[\alpha]_D$: - 272.1 (c 0.50, CHCl_3).

IR (KBr) ν_{max} : 2945, 1462, 1280, 1033, 868, 812, 734 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.25 (d, $J_P = 16$ Hz, 36H), 1.65 (d, $J_P = 10$ Hz, 12H), 14.9 (br s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 14.5-15.0 (m, 4x CH_3), 26.52-26.55 (m, 12x CH_3), 38.6-39.1 (m, 4xC) ppm.

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ ; 108.9 ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_{20}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{P}_4\text{Pd}_2+\text{H}]^+$: 763.0182, found 763.0202.

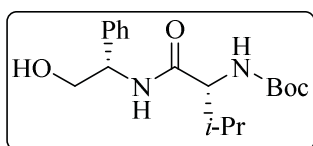
6.4. Experimental part chapter 5

6.4.1. Synthesis of *N*-Boc protected amides **173a** and **173b**

Synthesis of amides **173a** and **173b** was performed by small variations of the procedures described in the literature.^[17]

GM19. Boc-D-Valine (1 eq) was dissolved in THF and the solution was cooled down to -30°C. NEt₃ (2 eq) and *iso*-butylchloroformate (1.1 eq) were added drop wise. The formation of a white precipitate was observed. The solution was stirred 30 min at -30 °C. A solution of the corresponding aminoalcohol (1.1 eq) in THF was added to the previous solution via cannula and the resulting mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 16 h. THF was evaporated to dryness and EtOAc and H₂O were added (dissolution of the salts was observed). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo* to yield the product as a white solid, which was not further purified.

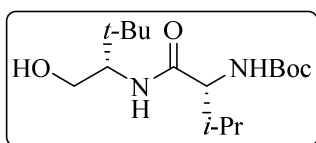
6.4.1.1. *tert*-butyl ((*R*)-1-(((*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate, **173a**



Following **GM19**, Boc-D-Valina (20.0 g, 92.0 mmol) in THF (350 mL). NEt₃ (25.7 mL, 184.1 mmol) and *iso*-butylchloroformate (13.2 mL, 101.2 mmol) were added drop wise. The solution was stirred 30 min at -30 °C. (*S*)-2-phenylglycinol (13.9 g, 101.2 mmol) in THF (50 mL) was added. It was obtained 31.0 g (quant) of **173a** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.90-1.00 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.06-2.24 (m, 1H), 2.74 (br s, 1H), 3.76-3.99 (m, 3H), 4.99-5.20 (m, 2H), 6.59 (br s, 1H), 7.26-7.52 (m, 7H) ppm.

6.4.1.2. *tert*-butyl ((*R*)-1-(((*S*)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate, **173b**



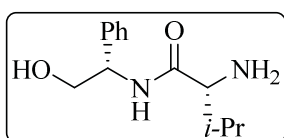
Following **GM19**, Boc-D-Valina (1.7 g, 7.75 mmol) in THF (30 mL). NEt₃ (2.16 mL, 15.5 mmol) and *iso*-butylchloroformate (1.09 mL, 8.53 mmol) were added drop wise. The solution was stirred 30 min at -30 °C. (*S*)-*tert*-leucinol (1.0 g, 8.53 mmol) in THF (10 mL) was added. It was obtained 2.2 g (88 %) of **173b** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.94-1.03 (m, 15H), 1.44 (s, 9H), 2.05-2.25 (m, 1H), 2.77 (s, 0H), 3.46-3.60 (m, 1H), 3.61-3.73 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H) ppm.

6.4.2. Deprotection of *N*-Boc amides **173a/b**

GM20. *N*-Boc protected amides **173a/b** (1 eq) were dissolved in a mixture of MeOH and H₂O (sometimes dissolution is not complete). The solution was cooled down to 0 °C and HCl (37 wt. % in H₂O) (13.5 eq) was added drop wise. The solution was warmed up to room temperature and the resulting mixture was stirred 16 h. Complete dissolution was observed at this point. MeOH was removed under reduced pressure and CH₂Cl₂ is added (to remove the impurities). The two phases were separated and the aqueous phase was basified to pH 14 by addition of NaOH (40 wt. % in H₂O) when a white precipitate was observed. EtOAc was added and the two phases were separated. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc and the organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to yield the desired amides as white solids.

6.4.2.1. (*R*)-2-amino-*N*-((*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl)-3-methylbutanamide, **174a**

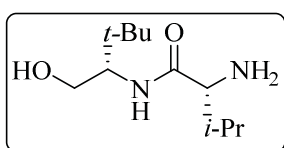


N-Boc-protected amide **173a** (31.0 g, 89.2 mmol) in MeOH (300 mL) and H₂O (200 mL) (dissolution of the starting material was not complete). HCl (37 wt. % in H₂O), (100mL, 1200 mmol) was added with a dropping funnel and the solution was left overnight. After removal of MeOH and basification, EtOAc (500 mL) was added and the phases were separated. Extraction

of the aqueous phase, followed by dryness of the organic layers and removal of the solvent yielded 20 g (95 %) of **174a** which was not further purified.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.89 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 2.24-2.57 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.70-4.02 (m, 2H), 4.94-5.15 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 2H), 8.00 (br s, 1H) ppm.

6.4.2.2. (R)-2-amino-N-((S)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-methylbutanamide, **174b**

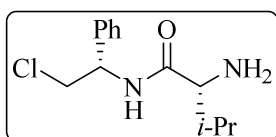


N-Boc protected amide **173b** (2.2 g, 6.95 mmol) in MeOH (15 mL) and H₂O (11.3 mL). HCl (37 wt. % in H₂O), (3.7 mL, 93.8 mmol) was added drop wise and the solution was left overnight.

After removal of MeOH and basification, EtOAc (30 mL) was added and the phases were separated. Extraction of the aqueous phase, followed by dryness of the organic layers and removal of the solvent yielded 1.2 g (80 %) of **174b** which was not further purified.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.86 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.88 (br s, 3H), 2.25-2.54 (m, 1H), 3.30 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 11, 9 Hz, 1H), 3.74 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H) ppm.

6.4.3. (R)-2-Amino-N-((S)-2-chloro-1-phenylethyl)-3-methylbutanamide, **175a**



SOCl₂ (7.51 mL, 103.6 mmol) was added to a suspension of amide **174a** (10.2 g, 43.2 mmol) in CH₂Cl₂ (250 mL) at 0 °C. The solution was stirred at room temperature 5 h. The reaction was

followed by TLC as described below.

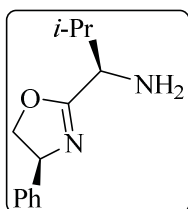
[A small sample was extracted and treated with NaHCO₃, until pH = 8 was reached. EtOAc was added and the organic phase was analyzed by TLC (CH₂Cl₂: MeOH:95:5). (R_f (SM) = 0.2 R_f (final product) = 0.7. It can be also followed by ¹H RMN. Disappearance of a signal at 5.05 ppm and appearance of a signal at 5.34 ppm].

When the reaction was complete, it was cooled down to 0°C and saturated aqueous solution of NaHCO₃ (200 mL) was added until pH = 8 was reached. Phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x200 mL). The combined organic

layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield 10.1 g (93 %) of **175a** as a yellow semisolid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.88 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 2.29-2.49 (m, 1H), 3.29 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.77-3.92 (m, 2H), 5.29-5.39 (m, 1H), 7.28-7.50 (m, 5H), 8.08 (br d, $J = 8$ Hz, 1H) ppm.

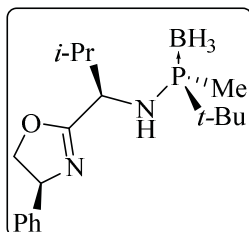
6.4.4. (*R*)-2-Methyl-1-((*S*)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)propan-1-amine, **176a**



In a 2 neck flask provided with a refrigerant, **175a** (10.1 g, 39.6 mmol) was dissolved in EtOH (280 mL) and the solution was warmed up to 80 °C. NaOH (pellets) (2.0 g, 51.5 mmol) was added portion wise and the solution was allowed to stir at reflux 2 h. The solution was then cooled down to room temperature and EtOH was removed under reduced pressure. CH_2Cl_2 (200 mL) and water (200 mL) were added and the two phases were separated. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x100 mL) and the combined organic layers were washed with brine (150 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield 8.7 g (quant) of **176a** as a brown oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ; 1.01 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.58 (br s, 2H), 2.00-2.14 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 10, 9$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 2H) ppm.

6.4.5 (*R*)-(+)-1-*tert*-butyl-1-methyl-*N*-((*R*)-2-methyl-1-((*S*)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)propyl)phosphanamine borane, (+)-**169a**



Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane, (+)-**95a** (250 mg, 1.86 mmol), methansulfonic anhydride (390 mg, 2.24 mmol), NEt_3 (0.65 mL, 4.65 mmol) and amide **176a** (756 mg, 3.47 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL). Water (10 mL) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x15mL). The combined organic layers were washed twice with NaOH_{aq} (1 M) (2x10 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated on a rotary evaporator under

reduced pressure. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 85:15) yielded 269 mg (43 %) of (+)-**169a** as a white solid.

Mp: 66-67 °C.

[α]_D: + 14.8 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{max}: 2964, 2380, 1660, 1466, 1137, 916 cm⁻¹.

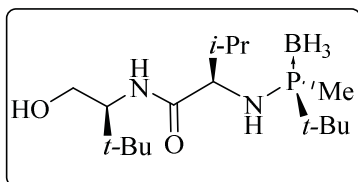
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.88-0.09 (m, 3H), 1.00 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.15 (d, *J_P* = 14 Hz, 9H), 1.36 (d, *J_P* = 9 Hz, 3H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 3.91-4.02 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 10.4 (d, *J_P* = 33 Hz, CH₃), 18.0 (CH₃), 19.5 (CH₃), 24.7 (d, *J_P* = 3 Hz, 3xCH₃), 30.8 (d, *J_P* = 45 Hz, C), 33.3 (d, *J_P* = 6 Hz, CH), 56.7 (CH), 69.5 (CH), 75.5 (CH), 126.9 (2xCH), 127.9 (CH), 129.0 (2xCH), 142.0 (C), 171.0 (C) ppm.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ; 71.8-73.0 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₁₈H₃₂BN₂OP+H]⁺: 335.2416, found 335.2416.

6.4.6 (-)-(R)-2-(((R)-*tert*-butyl(methyl)phosphanyl)amino)-N-((S)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-methylbutanamide borane, **170b**



Following **GM18**, (*S*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane, (+)-**95a** (140 mg, 1.08 mmol), methansulfonic anhydride (230 mg, 1.29 mmol), NEt₃ (0.38 mL, 2.70 mmol) and amide **174b** (700 mg, 3.24 mmol) in CH₂Cl₂ (7

mL). Water (5 mL) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂ (2x10 mL). The combined organic layers were washed twice with NaOH_{aq} (1 M) (2x5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated on a rotary evaporator under reduced pressure. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 6:4) yielded 230 mg (69 %) of (-)-**170b** as a white solid.

Mp: 140-141 °C.

[α]_D: - 9.2 (c 0.98, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{max}: 3256, 2961, 2354, 1644, 1564, 1367, 1075, 945cm⁻¹.

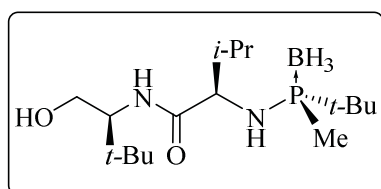
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.03-0.84 (m, 3H, BH₃), 0.94-0.99 (m, 15H), 1.13 (d, *J_P* = 14 Hz, 9H), 1.31 (d, *J* = 9 Hz, 3H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.77-3.90 (m, 2H), 5.95 (br d, *J* = 9 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 10.5 (d, *J_P* = 33 Hz, CH₃), 18.7 (CH₃), 19.9 (CH₃), 24.5 (d, *J_P* = 3 Hz, 3xCH₃), 27.2 (3xCH₃), 30.7 (d, *J* = 47 Hz, C), 32.9 (d, *J_P* = 8 Hz, CH), 33.4 (3xCH₃), 60.3 (CH), 63.3 (CH₂), 63.5 (CH), 175.6 (C=O) ppm.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ; 70.3 - 71.8 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₁₆H₃₈BN₂O₂P +H]⁺: 333.2837, found 333.2836.

6.4.7. (+)-(R)-2-(((S)-tert-butyl(methyl)phosphanyl)amino)-N-((S)-1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-methylbutanamide borane, (+)-170c



Following **GM18**, (*R*)-*tert*-butyl(methyl)phosphinous acid borane, (**-**)-**95a** (200 mg, 1.49 mmol), methansulfonic anhydride (311 mg, 1.79 mmol), NEt₃ (0.52 mL, 3.73 mmol) and amide **174b** (600 mg, 2.77 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). Water (5 mL) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂ (2x10 mL). The combined organic layers were washed twice with NaOH_{aq} (1 M) (2x5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated on a rotary evaporator under reduced pressure. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 6:4) yielded 336 mg (63 %) of (+)-**170c** as a white solid.

Mp: 122-123 °C.

[α]_D: + 7.3 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{\max} : 3348, 2962, 2381, 1658, 1526, 1366, 1066, 893 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.06-0.84 (br m, 3H, BH₃), 0.93 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.11 (d, *J_P* = 14 Hz, 9H), 1.32 (d, *J_P* = 9.0 Hz, 3H), 1.91 (hept, *J* = 7 Hz, 1H), 2.30 (br d, *J* = 10 Hz, 1H), 2.70 (br s, 1H), 3.49-3.64 (m, 2H), 3.70-3.86 (m, 2H), 5.98 (br d, *J* = 9 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 11.3 (d, *J_P* = 41 Hz, CH₃), 18.2 (CH₃), 19.8 (CH₃), 24.6 (d, *J_P* = 3 Hz, 3xCH₃), 27.2 (3xCH₃), 30.8 (d, *J_P* = 39 Hz, C), 32.9 (d, *J_P* = 4 Hz, CH), 33.6 (C), 60.3 (CH), 63.2 (d, *J_P* = 3 Hz, CH), 63.4 (CH₂), 174.8 (d, *J_P* = 2 Hz, C=O) ppm.

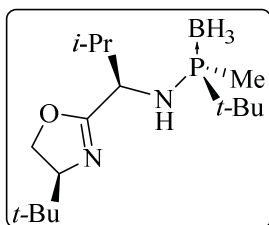
^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ ; 72.1 -74.5 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_{16}\text{H}_{38}\text{BN}_2\text{O}_2\text{P} + \text{H}]^+$: 333.2837, found 333.2844.

6.4.8. Formation of phosphino oxazolines 169b and 169c

GM21. **170b** or **170c** (1 eq) were dissolved in CH_2Cl_2 and SOCl_2 (2.4 eq) was added drop wise at 0 °C. The solution was stirred 4h at room temperature. The solution was cooled down to 0 °C again and saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added until pH 8-9 was reached. The mixture was stirred 15 min at room temperature. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 (2x10 mL). The combined organic layers were washed twice with brine (2x5 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated on a rotary evaporator under reduced pressure. Purification by column chromatography (SiO_2 , hexane:EtOAc; 8:2) yielded the desired products as white solids.

6.4.8.1 (-)-(R)-1-tert-butyl-N-((R)-1-((S)-4-(tert-butyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-methylpropyl)-1-methylphosphanamine borane, (-)-169b



Following **GM21**, (-)-**170b** (150 mg, 0.45 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL). SOCl_2 (0.078 mL, 1.08 mmol) was added drop wise at 0 °C. Purification by column chromatography (SiO_2 , hexane:EtOAc; 8:2) yielded 120 mg (85 %) of (-)-**169b** as a white solid.

Mp: 55-56 °C.

$[\alpha]_D$: - 3.0 (c 1.00, CHCl_3).

IR (KBr) ν_{max} : 3334, 2961, 2379, 1667, 1365, 1138, 921 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ; 0.01-0.83 (m, 3H, BH₃), 0.88 (9H), 0.89 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J_P = 14$ Hz, 9H), 1.32 (d, $J_P = 9$ Hz, 3H), 1.84-2.08 (m, 2H), 3.73-3.89 (m, 2H), 3.99 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 10, 9$ Hz, 1H) ppm

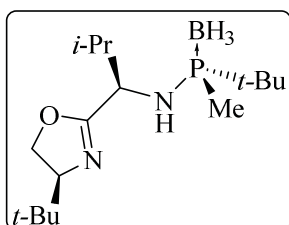
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ; 10.0 (d, $J_P = 33$ Hz, CH₃), 17.7 (CH₃), 19.4 (CH₃), 24.7 (d, $J_P = 3$ Hz, 3xCH₃), 26.2 (3xCH₃) 30.8 (d, $J_P = 44$ Hz, C), 33.0 (d, $J_P = 6$ Hz, CH), 33.5 (C), 56.5 (CH), 69.2 (CH₂), 75.7 (CH) 168.5 (C) ppm.

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ ; 69.5-73.4 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for $[\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{BN}_2\text{OP} + \text{H}]^+$: 315.2731, found 315.2733.

E.A: calc for C₁₆H₃₆BN₂OP: C, 61.15; H, 11.55; N, 8.91; found C, 61.33; H, 12.04; N, 8.41.

6.4.8.2 (+)-(S)-1-tert-butyl-N-((R)-1-((S)-4-(tert-butyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-methylpropyl)-1-methylphosphanamine borane, (+)-169c



Following **GM21**, (+)-**170c** (280 mg, 0.84 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL). SOCl₂ (0.15 mL, 2.02 mmol) was added drop wise at 0 °C. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane:EtOAc; 8:2) yielded 182 mg (69 %) of (+)-**169c** as a white solid.

Mp: 84-85 °C.

[α]_D: + 11.3 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{max} : 3349, 2960, 2384, 1669, 1365, 1143, 1067, 918, 780 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ; 0.06-0.84 (m, 3H, BH₃), 0.89 (9H), 0.89 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.10 (d, *J_P* = 14 Hz, 9H), 1.32 (d, *J_P* = 9 Hz, 3H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.29 (br d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.77-3.92 (m, 2H), 3.98 (dd, *J* = 10, 9 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 10, 9 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ; 10.8 (d, *J_P* = 43 Hz, CH₃), 17.9 (CH₃), 19.0 (CH₃), 24.7 (d, *J_P* = 3 Hz, 3xCH₃), 26.2 (3xCH₃) 31.5 (d, *J_P* = 37 Hz, C), 33.4 (C), 33.5 (d, *J* = 4 Hz, CH), 56.8 (d, *J* = 3 Hz, CH), 69.2 (CH₂), 75.7 (CH), 168.2 (C) ppm.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ ; 71.3-75.0 (m, P-BH₃) ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₁₆H₃₆BN₂OP+H]⁺: 315.2731, found 315.2730.

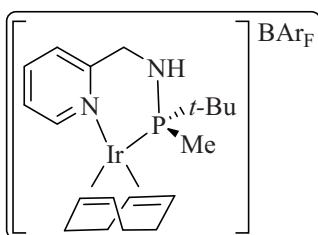
E.A: calc for C₁₆H₃₆BN₂OP: C, 61.15; H, 11.55; N, 8.91; found C, 61.02; H, 11.93; N, 8.64.

6.4.9. General method for the preparation of [Ir(P,N)(COD)]BAR_F complexes, 180a-c and 181

GM22. Borane protected ligand **125** or **169a-c** (1 eq) was dissolved in freshly distilled pyrrolidine and the solution was stirred 16 h at 90 °C. After this period of time, pyrrolidine was removed *in vacuo*. When all the pyrrolidine was removed, the crude was left under vacuum at 50 °C for 30 min, keeping always the crude under N₂. A solution of [Ir(COD)(Cl)]₂ (0.5 eq) in CH₂Cl₂ was added to the free ligand via cannula or syringe.

The resulting mixture was left to stir 40 min at room temperature. NaBAR_F (1 eq) was then added and the solution was stirred 1 h at room temperature. The formation of an apolar product was observed by TLC; R_f = 0.9 (100% CH₂Cl₂). The crude was then filtered through a small plug of silica gel (washed first with Et₂O) under N₂ eluting with hexane:CH₂Cl₂ (50-100%) mixtures. The orange fraction was collected and concentrated *in vacuo* to yield the desired Ir complexes as orange solids.

6.4.9.1 [Ir(125)(COD)]BAR_F, (+)-181



Following **GM22**, borane protected ligand (-)-**125** (50 mg, 0.22 mmol) and pyrrolidine (3 mL). After the deprotection of the ligand, [Ir(COD)(Cl)]₂ (74 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added. After 40 min, NaBAR_F (194 mg, 0.22 mmol) was added. Purification by filtration through SiO₂

(CH₂Cl₂:hexane, 50-100%) yielded 127 mg (42%) of [Ir(**125**)(COD)]BAR_F, (+)-**181** as a red solid.

Mp: 60-61 °C.

[α]_D: + 9.6 (c 0.50, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{max}: 3424, 2926, 1610, 1355, 1278, 1125, 887, 682 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.78 (d, J_P = 15 Hz, 9H), 1.35 (d, J_P = 8 Hz, 3H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.63-1.81 (m, 1H), 1.90 (t, J = 6 Hz, NH), 2.03-2.19 (m, 2H), 2.26-2.41 (m, 2H), 2.46-2.65 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 16, 8 Hz, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 3.90-4.09 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 4.57-4.74 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.52 (s, 4H), 7.71 (br s, 9H), 8.42 (d, J = 5 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 7.4 (d, J_P = 34 Hz, CH₃), 25.4 (d, J_P = 5 Hz, 3xCH₃), 25.9 (d, J_P = 2 Hz, CH₂), 28.9 (d, J_P = 2 Hz, CH₂), 32.3 (d, J_P = 2 Hz, CH₂), 36.2 (d, J_P = 38 Hz, C), 36.8 (d, J_P = 3 Hz, CH₂), 51.9 (d, J_P = 8 Hz, CH₂), 61.9 (CH), 65.9 (CH), 95.2 (d, J_P = 12 Hz, CH), 96.5 (d, J_P = 12 Hz, CH), 117.5 (sept, J_F = 4 Hz, 4xCH), 124.7 (q, J = 273 Hz, 8xCF₃), 125.0 (CH), 125.8 (CH), 128.9 (qq, ²J_F = 31, ⁴J_F = 3 Hz, 8xC), 134.7 (8xCH), 140.4 (CH), 150.6 (CH), 159.7 (d, J_P = 2 Hz, C), 161.7 (q, J_B = 50 Hz, 4xC) ppm.

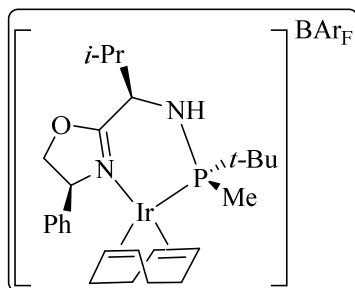
³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ; 61.8 ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ; -62.37 ppm.

HRMS (ESI): calc for $[C_{19}H_{31}IrN_2P]^+$: 511.1849, found 511.1849. Calc for $[C_{32}H_{12}BF_24]^-$: 863.0654, found 863.0633.

E.A: calc for $C_{51}H_{43}BF_{24}IrN_2P$: C, 44.59; H, 3.15; N, 2.04; found C, 44.66; H, 3.50; N, 1.91.

6.4.9.2 [Ir(169a)(COD)]BAR_F, (+)-180a



Following **GM22**, borane protected phosphino oxazoline **(+)-169a** (200 mg, 0.60 mmol) and pyrrolidine (10 mL). After the deprotection of the ligand, $[Ir(COD)(Cl)]_2$ (200 mg, 0.30 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was added. After 40 min, NaBAR_F (531 mg, 0.60 mmol) was added. Purification by filtration through SiO₂ (CH_2Cl_2 , 100 %) yielded 800 mg

(89 %) of $[Ir(\mathbf{169a})(COD)]BAR_F$, **(+)-180a** as an orange solid.

Mp: 190-191 °C.

[α]_D: + 57.9 (c 0.50, $CHCl_3$).

IR (KBr) ν_{max}: 2925, 1612, 1354, 1276, 1134, 886, 701 cm^{-1} .

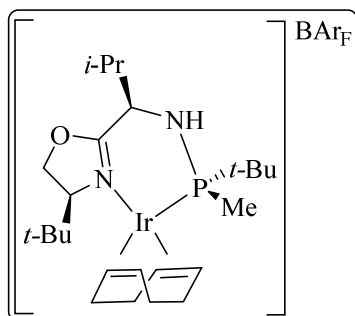
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ; 1.06 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J_P = 15$ Hz, 9H), 1.15 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J_P = 8$ Hz, 3H), 1.46-1.62 (m, 2H), 1.84-2.04 (m, 4H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.38 (br d, $J = 7$ Hz, 1H), 2.85-3.05 (m, 1H), 3.38-3.54 (m, 3H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1H), 4.63-4.82 (m, 2H), 5.03 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.53 (br s, 4H), 7.71 (br s, 8H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ; 7.9 (d, $J_P = 35$ Hz, CH_3), 18.6 (CH_3), 19.2 (CH_3), 25.6 (d, $J_P = 5$ Hz, 3x CH_3), 28.3 (d, $J_P = 1$ Hz, CH_2), 30.4 (d, $J_P = 3$ Hz, CH_2), 30.5 (d, $J_P = 3$ Hz, CH_2), 33.4 (d, $J_P = 3$ Hz, CH_2), 36.6 (d, $J_P = 38$ Hz, C), 36.9 (d, $J_P = 5$ Hz, CH), 58.3 (CH), 60.8 (d, $J = 5$ Hz, CH), 63.6 (CH), 71.3 (CH), 78.4 (CH_2), 89.3 (d, $J_P = 13$ Hz, CH), 94.5 (d, $J_P = 10$ Hz, CH), 117.5 (hept, $J_F = 4$ Hz, 4xCH), 124.5 (q, $J_F = 273$ Hz, 8x CF_3), 126.6 (2xCH), 128.9 (qq, $^2J_F = 31, ^4J_F = 3$ Hz, 8xC), 129.8 (2xCH), 130.4 (CH), 134.8 (8xCH), 138.5 (C), 161.7 (q, $J_B = 50$ Hz, 4xC), 177.8 (d, $J_P = 5$ Hz, C) ppm.

³¹P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ; 57.4 ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ; -62.38 ppm.

HRMS (ESI): calc for $[C_{26}H_{41}IrN_2OP]^+$: 621.2580, found 621.2573. Calc for $[C_{32}H_{12}BF_24]^-$: 863.0654, found 863.0627.

6.4.9.3 [Ir(**169b**)(COD)]BAr_F, (+)-**180b**

Following **GM22**, borane protected phosphino oxazoline (-)-**169b** (50 mg, 0.16 mmol) and pyrrolidine (3 mL). After the deprotection of the ligand, [Ir(COD)(Cl)]₂ (53 mg, 0.08 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added. After 40 min, NaBAr_F (142 mg, 0.16 mmol) was added. Purification by filtration through SiO₂ (CH₂Cl₂:hexane 50-100%) yielded 136 mg (58 %) of [Ir(**169b**)(COD)]BAr_F, (+)-**180b** as an orange solid

Mp: 216-217 °C.

[α]_D: + 79.0 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{max}: 3404, 2970, 1608, 1353, 1276, 1168, 1134, 887 cm⁻¹.

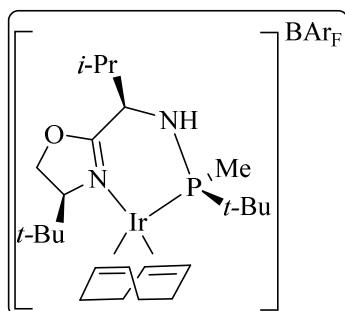
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.92 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.09 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.11 (d, *J_P* = 15 Hz, 9H), 1.37 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.63 (d, *J_P* = 7 Hz, 3H), 1.85-1.98 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 1H), 2.15-2.43 (m, 5H), 3.81 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.99-4.11 (m, 1H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.52-4.59 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1H), 4.86-4.96 (m, 1H), 7.53 (br s, 4H), 7.70 (br s, 8H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 13.8 (d, *J_P* = 32 Hz, CH₃), 16.6 (CH₃), 20.7 (CH₃), 24.7 (d, *J_P* = 2 Hz, CH₂), 25.4 (3xCH₃), 25.5 (d, *J_P* = 3 Hz, 3xCH₃), 28.6 (d, *J_P* = 8 Hz, CH), 29.3 (CH₂), 32.3 (d, *J_P* = 2 Hz, CH₂), 34.2 (C), 37.2 (d, *J_P* = 4 Hz, CH₂), 37.5 (d, *J_P* = 35 Hz, C), 57.7 (CH), 60.2 (d, *J_P* = 4 Hz, CH), 61.1 (CH), 71.7 (CH), 72.4 (CH₂), 90.5 (d, *J_P* = 14 Hz, CH), 94.3 (d, *J_P* = 11 Hz, CH), 117.6 (sept, *J_F* = 4 Hz, 4xCH), 124.7 (q, *J_F* = 273 Hz, 8xCF₃), 129.0 (qq, ²*J_F* = 31, ⁴*J_F* = 3 Hz, 8xC), 134.9 (8xCH), 161.8 (q, *J_B* = 50 Hz, 4xC), 176.2 (C) ppm.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ; 57.2 ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ; -62.42 ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₂₄H₄₅IrN₂OP]⁺: 601.2893, found 601.2890. Calc for [C₃₂H₁₂BF₂₄]⁻: 863.0654, found 863.0643.

6.4.9.4 [Ir(169c)(COD)]BAr_F, (+)-180c

Following **GM22**, borane protected phosphino oxazoline (+)-**169c** (100 mg, 0.32 mmol) and pyrrolidine (6 mL). After the deprotection of the ligand, [Ir(COD)(Cl)]₂ (107 mg, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added. After 40 min, NaBAr_F (312 mg, 0.35 mmol) was added. Purification by filtration through SiO₂ (CH₂Cl₂: hexane 50-100 %) yielded 350 mg (75 %) of [Ir(**169c**)(COD)]BAr_F, (+)-**180c** as orange solid.

Mp: 210-211 °C.

[α]_D: + 39.7 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{max}: 2971, 1597, 1354, 1277, 1135, 887, 839, 720 cm⁻¹.

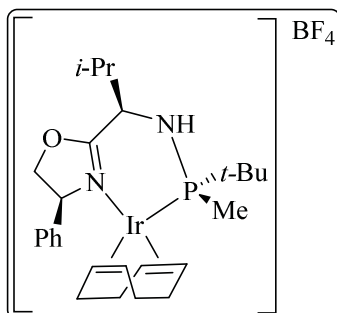
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 0.88 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.19 (d, *J_P* = 15 Hz, 9H), 1.38 (d, *J_P* = 7 Hz, 3H), 1.47-1.66 (m, 2H), 1.91-2.17 (m, 3H), 2.16-2.36 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.34-2.54 (m, 1H), 3.41 (tt, *J* = 8, 4 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 3.86-3.97 (m, 1H), 3.99 (dt, *J* = 13, 3 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1H), 4.72-4.83 (m, 2H), 7.54 (br s, 4H), 7.71 (br m, 8H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 10.0 (d, *J_P* = 26 Hz, CH₃), 16.3 (CH₃), 19.8 (CH₃), 25.4 (3xCH₃), 24.7 (d, *J_P* = 2 Hz, CH₂), 25.6 (d, *J_P* = 2 Hz, CH₂), 27.1 (d, *J_P* = 4 Hz, 3xCH₃), 28.8 (d, *J_P* = 9 Hz, CH), 29.7 (d, *J_P* = 2 Hz, CH₂), 31.5 (d, *J_P* = 2 Hz, CH₂), 33.9 (C), 35.4 (d, *J_P* = 40 Hz, C), 36.3 (d, *J_P* = 4 Hz, CH₂), 57.5 (CH), 58.6 (CH), 62.4 (CH), 72.0 (CH₂), 72.6 (CH), 93.0 (d, *J_P* = 13 Hz, CH), 95.3 (d, *J_P* = 12 Hz, CH), 117.6 (sept, *J_F* = 4 Hz, 4xCH), 124.7 (q, *J_F* = 273 Hz, 8xCF₃), 129.0 (qq, ²*J_F* = 31, ⁴*J_F* = 3 Hz, 8xC), 134.9 (8xCH), 161.8 (q, *J_B* = 50 Hz, 4xC), 176.1 (C) ppm.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ; 62.9 ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ; -62.40 ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₂₄H₄₅IrN₂OP]⁺: 601.2893, found 601.2886. Calc for [C₃₂H₁₂BF₂₄]⁻: 863.0654, found 863.0651.

6.4.9.5 [Ir(169a)(COD)]BF₄, (-)-180a'

Borane protected phosphino oxazoline (+)-**169a** (50 mg, 0.15 mmol) was dissolved in freshly distilled pyrrolidine (3 mL) and the solution was stirred 16h at 90°C. After this period of time, pyrrolidine was removed *in vacuo*. When all the pyrrolidine was removed, the crude was left under vacuum at 50 °C for 30 min, keeping always the crude under N₂. A solution of [Ir(COD)(Cl)]₂ (50 mg, 0.075 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added and the resulting mixture was left to stir 40 min at room temperature. NaBF₄ (17 mg, 0.15 mmol) was then added and the solution was stirred for 16 h at 40 °C. The crude was then filtered through cotton under N₂. Crystallization of the product by layering (CH₂Cl₂:Et₂O) afforded 92 mg (83 %) of (-)-**180a'** as orange solid.

Mp: 120-121 °C.

[α]_D: -7.5 (c 1.00, CHCl₃).

IR (KBr) ν_{max}: 3351, 2963, 1620, 1468, 1066, 734 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 1.14 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 1.21 (d, *J_P* = 15 Hz, 9H), 1.38 (d, *J_P* = 8 Hz, 3H), 1.44-1.68 (m, 2H), 1.75-2.08 (m, 5H), 2.14-2.31 (m, 1H), 2.78-2.93 (m, 1H), 3.43-3.59 (m, 2H), 3.65-3.81 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4.04 (br s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.91 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ; 7.7 (d, *J_P* = 36 Hz, CH₃), 19.2 (CH₃), 19.6 (CH₃), 26.2 (d, *J_P* = 5 Hz, 3xCH₃), 28.8 (CH₂), 30.5 (d, *J_P* = 2 Hz, CH₂), 31.1 (d, *J_P* = 3 Hz, CH₂), 33.4 (d, *J_P* = 3 Hz, CH₂), 37.1 (d, *J_P* = 39 Hz, C), 37.4 (d, *J_P* = 5 Hz, CH), 57.2 (CH), 60.3 (d, *J* = 5 Hz, CH), 62.6 (CH), 70.9 (CH), 78.9 (CH₂), 86.9 (d, *J_P* = 14 Hz, CH), 92.8 (d, *J_P* = 10 Hz, CH), 127.0 (2xCH), 129.7 (2xCH), 129.9 (CH), 139.9 (C), 179.0 (d, *J_P* = 5 Hz, C) ppm.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ; 56.5 ppm.

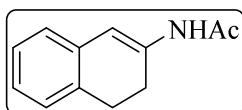
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ; -152.36 ppm.

HRMS (ESI): calc for [C₂₆H₄₁IrN₂OP]⁺: 621.2580, found 621.2573.

6.4.10. Preparation of cyclic enamides S1-S2

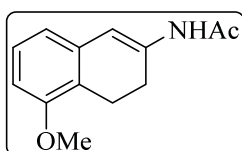
Substrates **S1** and **S2** were prepared by E. Cristóbal by procedures described in the literature.^[18]

6.4.10.1. Cyclic enamide S1



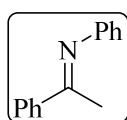
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 2.12 (s, 3H), 2.31-2.49 (m, 2H), 2.77-2.97 (m, 2H), 6.52 (s, 0H), 7.01-7.16 (m, 4H) ppm.

6.4.10.2. Cyclic enamide S2



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 2.11 (s, 3H), 2.39-2.43 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.53 (br s, 1H), 6.63-6.79 (m, 2H), 6.99-7.15 (m, 2H) ppm.

6.4.10.3. Synthesis of imine S3^[19]



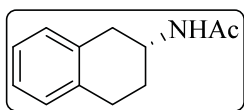
Acetophenone (9.0 mL, 76.8 mmol) was dissolved in Et₂O (200 mL) and aniline (20.8 mL, 230.4 mmol) was added drop wise. The solution was cooled down to 0 °C and TiCl₄ (4.2 mL, 38.4 mmol) was added drop wise. The solution was allowed to warm up to room temperature and stirred for 16 h. The resulting mixture was filtered over a Celite® plug and solvent was removed under reduced pressure. The crude was distilled (115 °C, 1 torr) to obtain 10.99 g (73 %) of imine **S3** as a yellow oil which eventually solidified in the fridge.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ; 2.24 (s, 3H), 6.72-6.89 (m, 2H), 6.98-7.19 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.91-8.06 (m, 2H) ppm.

6.4.11. Hydrogenation of S1-S3

GM23. Substrate **S1-S3** (1 eq) and catalyst **180a-h** (0.01 eq) were weighed and placed in a stainless steel high pressure reactor. The reactor was introduced into the glove box, and anhydrous deoxygenated CH_2Cl_2 was added to the reaction mixture. The reactor was removed from the glove box and connected to a hydrogen manifold. With stirring, the reactor was then purged with the aid of vacuum and hydrogen, and finally charged at 50 bar of hydrogen gas. The reactor was then removed from the hydrogen manifold, and the mixture was left under stirring to react overnight at room temperature. The reactor was then depressurized and the reaction mixture was filtered through a short pad of SiO_2 and subsequently eluted with CH_2Cl_2 or EtOAc. The resulting solution was concentrated under vacuum to afford the hydrogenated compounds.

6.4.11.1 (+)-(R)-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)acetamide, (+)-**183**^[18]



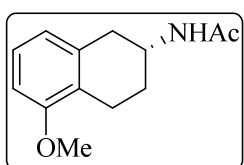
Following **GM23**, **S1** (64 mg, 0.34 mmol) and (+)-**180c** (5 mg, 3.4×10^{-3} mmol) were dissolved in CH_2H_2 (2 mL). H_2 (50 bar), 16 h, room temperature. Filtration through SiO_2 (eluting with EtOAc) afforded 64 mg (99 %) of (+)-**183** as white solid ($ee = 99.2$ % (HPLC)).

$[\alpha]_{\text{D}} + 36.8$ (c 0.5, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.69-1.88 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 16, 8$ Hz, 1H), 2.78-2.97 (m, 2H), 3.13 (dd, $J = 16, 5$ Hz, 1H), 4.22-4.49 (m, 1H), 5.48 (br s, 1H), 7.02-7.17 (m, 4H) ppm.

HPLC: CHIRALCEL OJ. Heptane/*i*-PrOH 70:30-0.2% NEt_3 , 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm. $t_{\text{R}}(-) = 8.1$ min, $t_{\text{R}}(+)$ = 9.4 min.

6.4.11.2 (+)-(R)-N-(5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)acetamide, (+)-**184**^[18]



Following **GM23**, **S2** (74 mg, 0.34 mmol) and (+)-**180c** (5 mg, 3.4×10^{-3} mmol) were dissolved in CH_2H_2 (2 mL). H_2 (50 bar), 16 h,

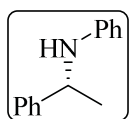
room temperature. Filtration through SiO₂ (eluting with EtOAc) afforded 76 mg (100 %) of (+)-**184** as brown solid (*ee* = 99.6 % (HPLC)).

[α]_D: + 20.8 (c 0.5, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.72-1.86 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 16, 7 Hz, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.09 (dd, *J* = 16, 5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.22-4.34 (m, 1H), 5.52 (br s, 1H), 6.68 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8 Hz, 1H) ppm.

HPLC: CHIRALCEL AD-H. Heptane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 210 nm. *t*_R (-) = 8.5 min, *t*_R (+) = 10.5 min.

6.4.11.3 (-)-(R)-N-(1-phenylethyl)aniline, (-)-**185**^[19]



Following **GM23**, **S3** (66 mg, 0.34 mmol) and (+)-**180b** (5 mg, 3.4x10⁻³ mmol) were dissolved in CH₂H₂ (2 mL). H₂ (50 bar), 16 h, room temperature. Filtration through SiO₂ (eluting with CH₂H₂) afforded 67 mg (100 %) of (-)-**185** as oil (*ee* = 79 % (HPLC)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.52 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 4.02 (br s, 1H), 4.49 (q, *J* = 7 Hz, 1H), 6.48-6.54 (m, 2H), 6.62-6.66 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALCEL OD-H. Heptane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 220 nm. *t*_R (+) = 6.1 min, *t*_R (-) = 7.1 min.

6.5 References

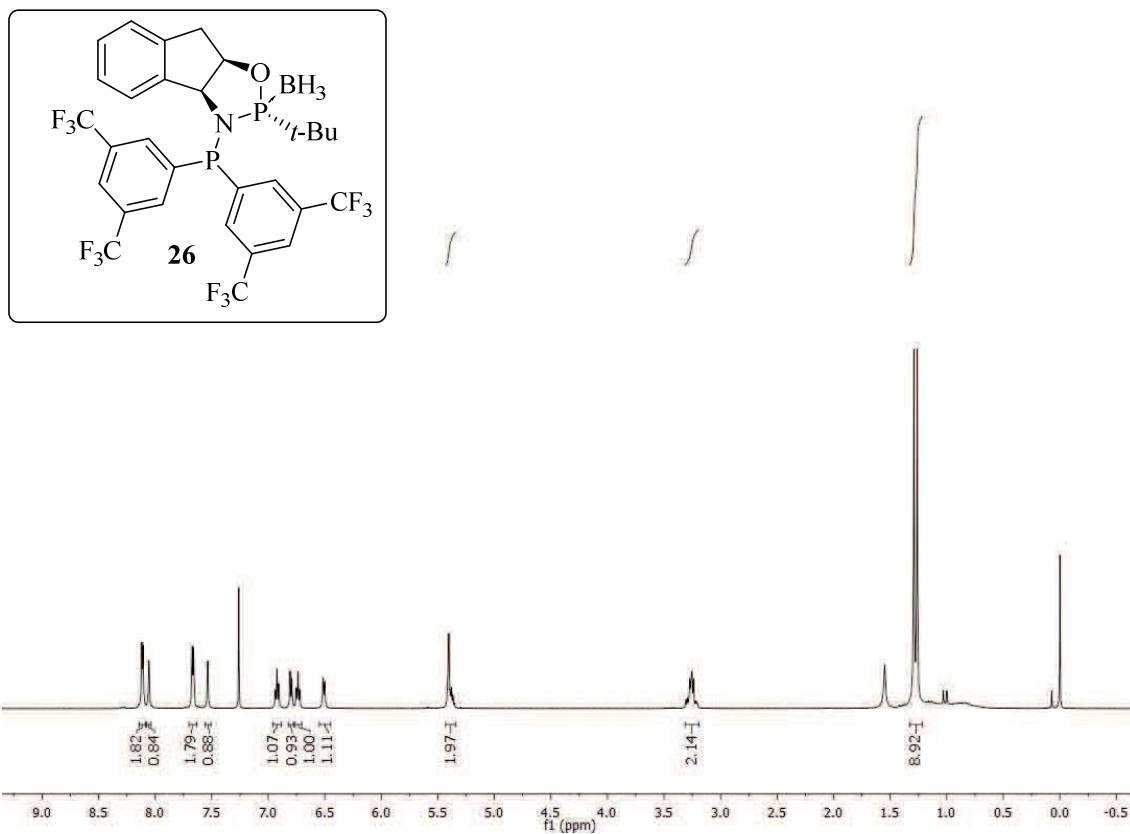
- [1] T. León, A. Riera, X. Verdaguer, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5740–5743.
- [2] X. Verdaguer, M. A. Pericàs, A. Riera, M. A. Maestro, J. Mahia, *Organometallics* **2003**, *22*, 1868–1877.
- [3] M. Murakami, M. Hasegawa, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3764–3769.
- [4] S. E. Denmark, S. A. Tymonko, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8004–8005.
- [5] T. Sugiishi, A. Kimura, H. Nakamura, **2010**, 5332–5333.
- [6] M. D’hooghe, W. Van Brabant, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2703–2710.
- [7] I. Larrosa, M. I. Da Silva, P. M. Gómez, P. Hannen, E. Ko, S. R. Lenger, S. R. Linke, A. J. P. White, D. Wilton, A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042–14043.
- [8] E. Montenegro, A. Moyano, M. a. Pericàs, A. Riera, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 457–471.
- [9] X. Verdaguer, A. Lledó, C. López-Mosquera, M. A. Maestro, M. a Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8053–8061.
- [10] Y. Ji, A. Riera, X. Verdaguer, *European J. Org. Chem.* **2011**, *2*, 1438–1442.
- [11] J. Solà, M. Revés, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 5020–3.
- [12] D. Gatineau, L. Giordano, G. Buono, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10728–10731.
- [13] K. Jouvin, R. Veillard, C. Theunissen, C. Alayrac, A.-C. Gaumont, G. Evano, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4592–4595.
- [14] T. Miura, H. Yamada, S. Kikuchi, T. Imamoto, T. P. A. Chem, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1877–1880.
- [15] M. Stankevic, K. M. Pietrusiewicz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 816–822.
- [16] M. Revés, C. Ferrer, T. León, S. Doran, P. Etayo, A. Vidal-Ferran, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 9452–9455.
- [17] P. Västilä, I. M. Pastor, H. Adolfsson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2921–2929.
- [18] G. Liu, X. Liu, Z. Cai, G. Jiao, G. Xu, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 4235–4238.
- [19] Y. Schramm, F. Barrios-Landeros, A. Pfaltz, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2760.

Annex 1

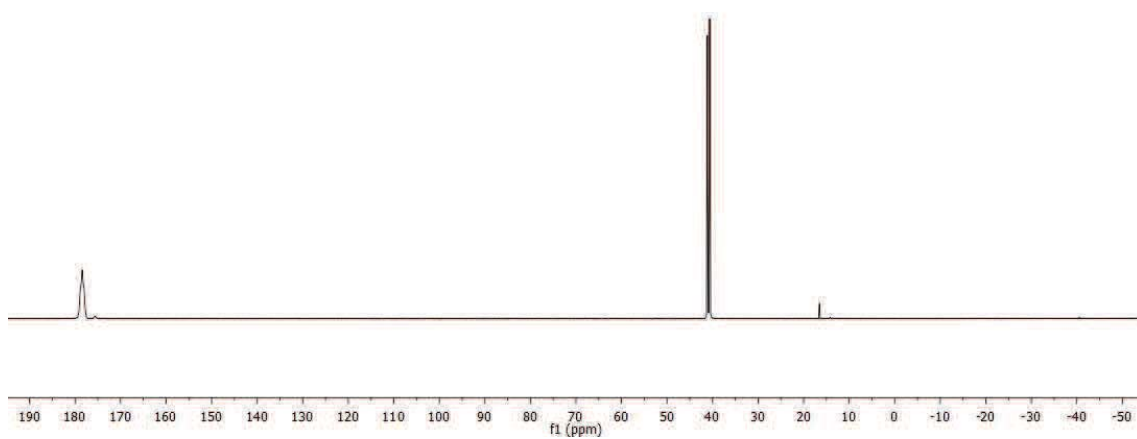
Selecció d'espectres

Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

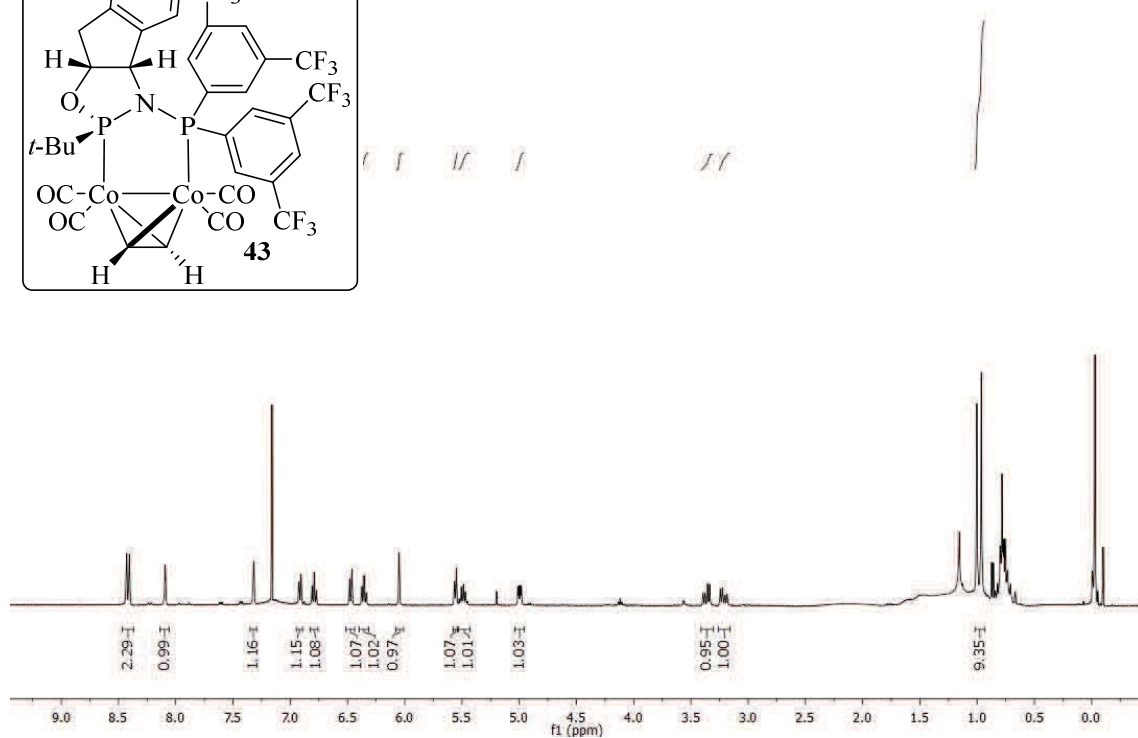
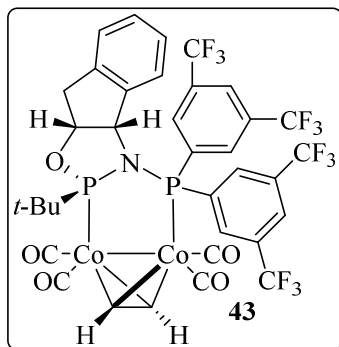


^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3)

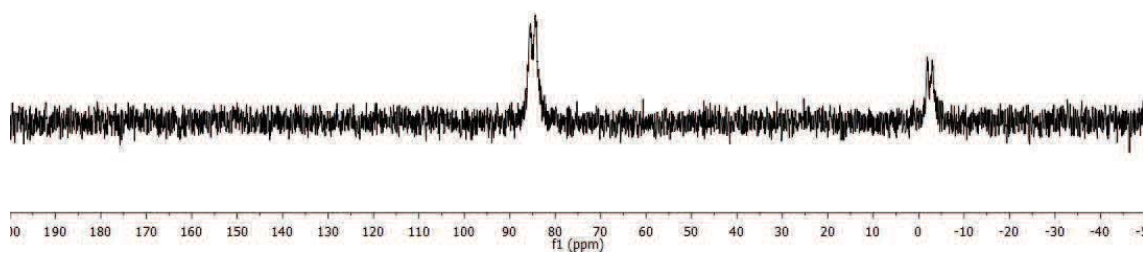


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

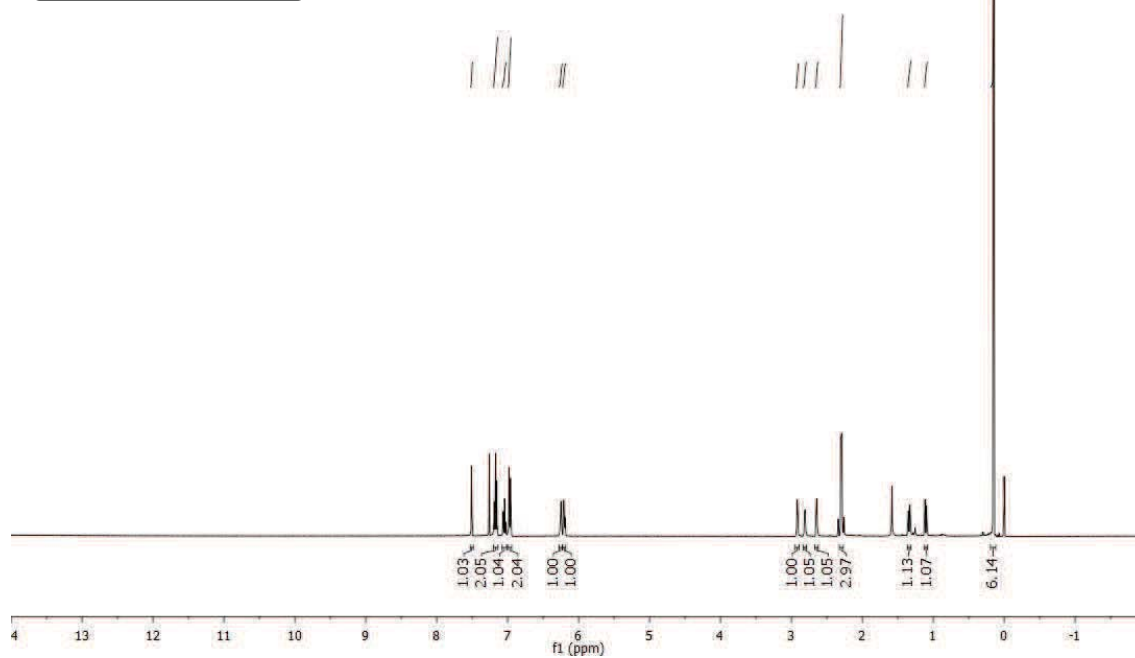
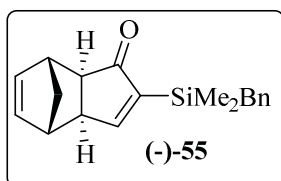


^{31}P NMR (121 MHz, C_6D_6)

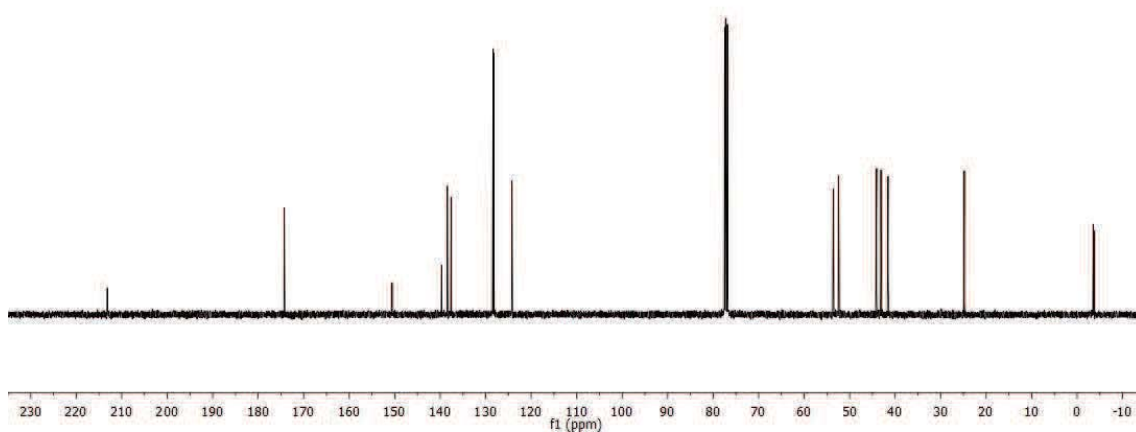


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

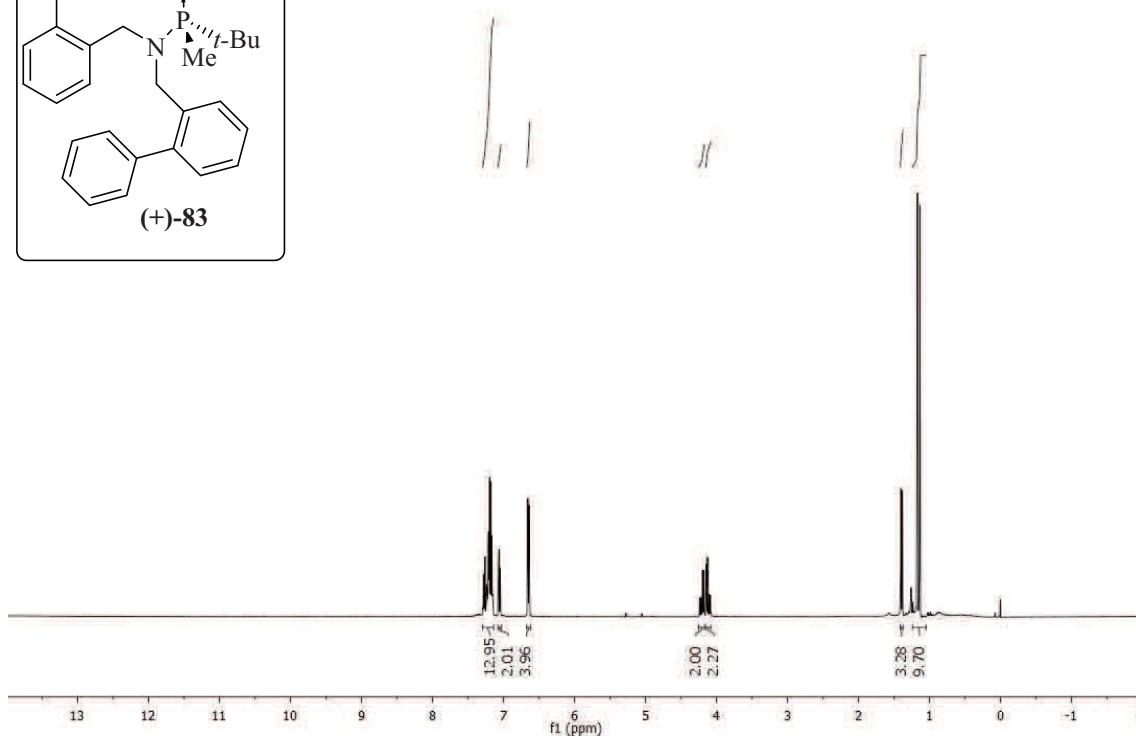
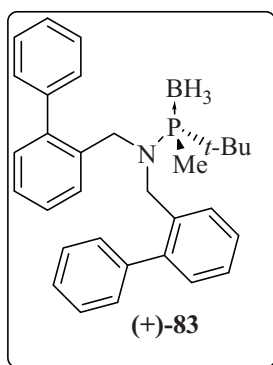


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

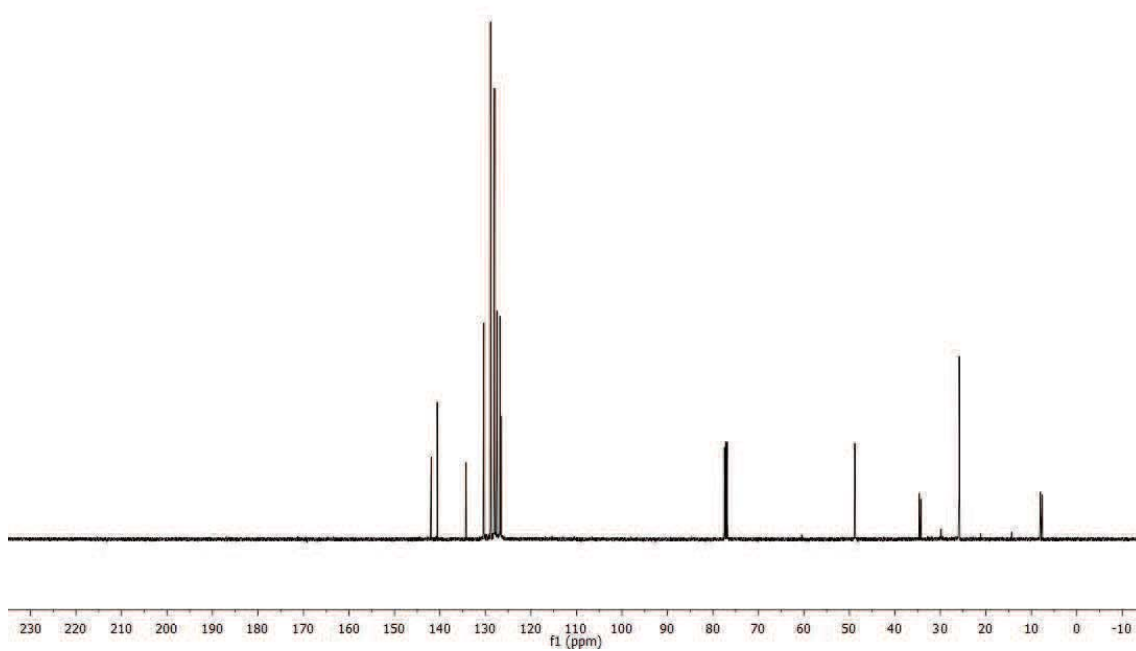


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

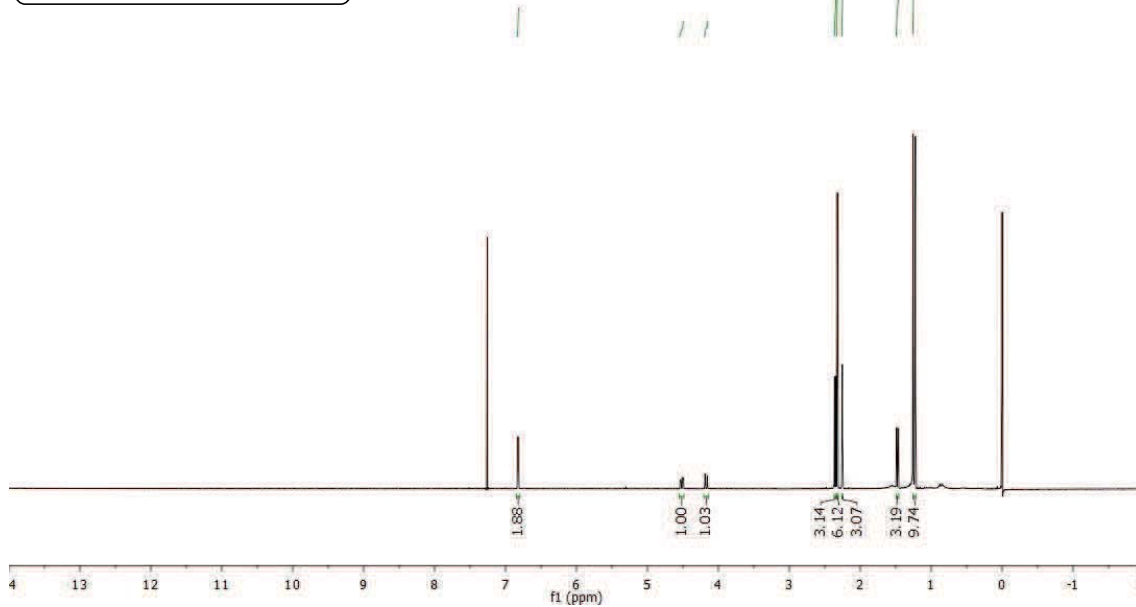
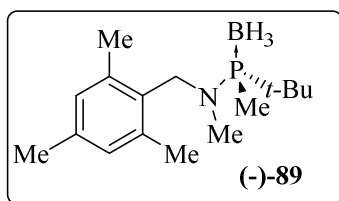


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

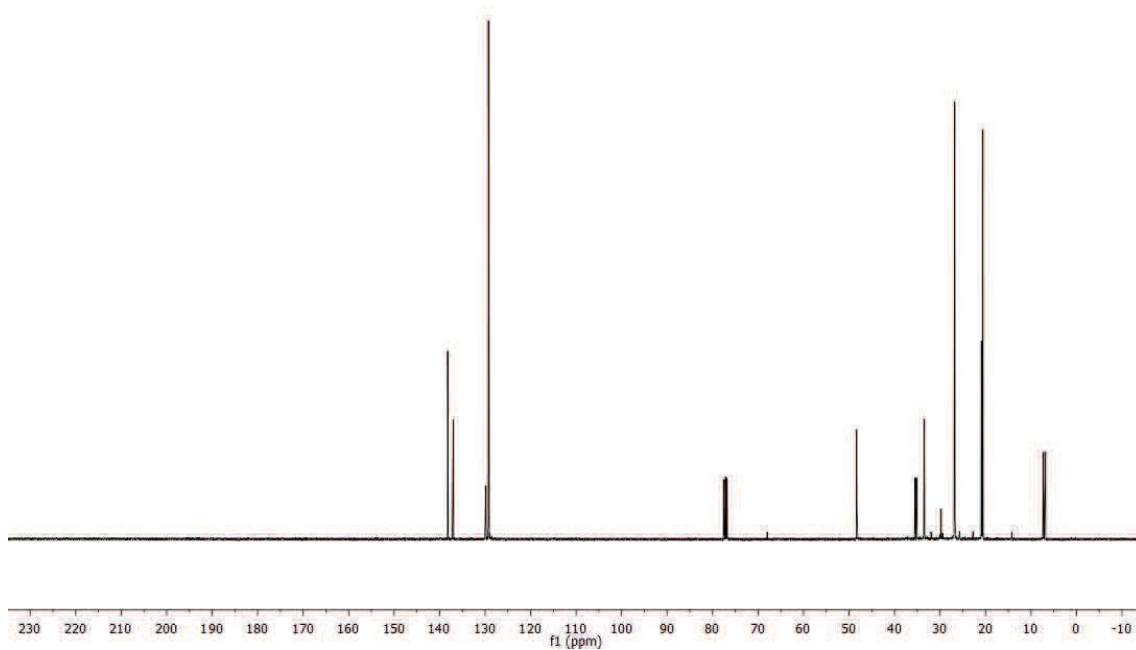


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

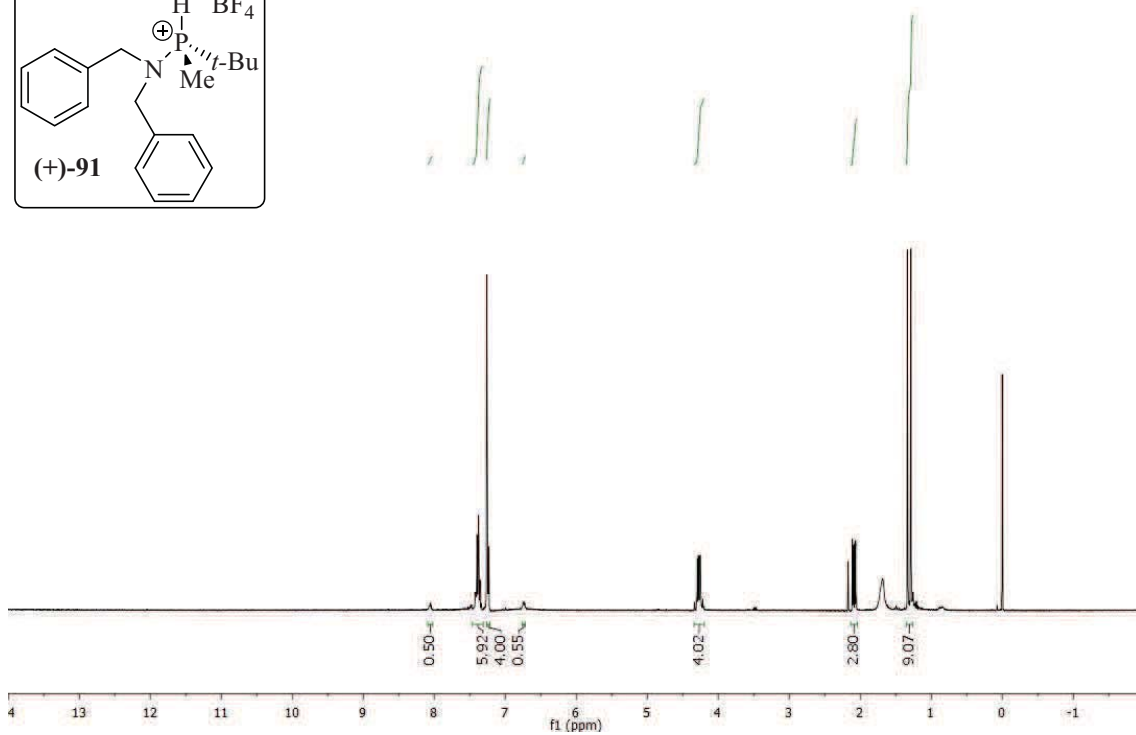
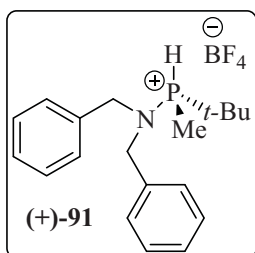


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

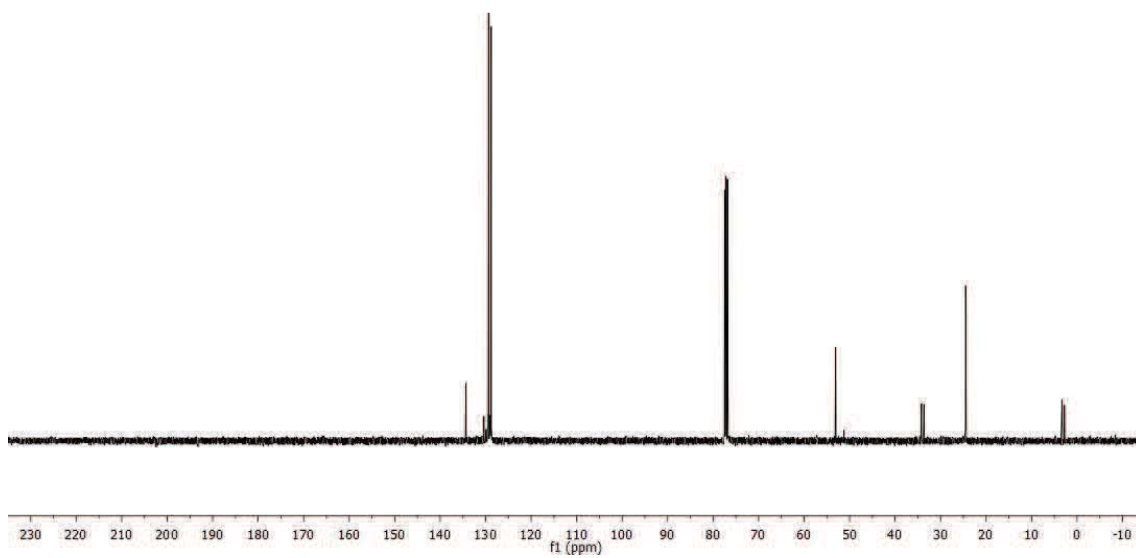


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

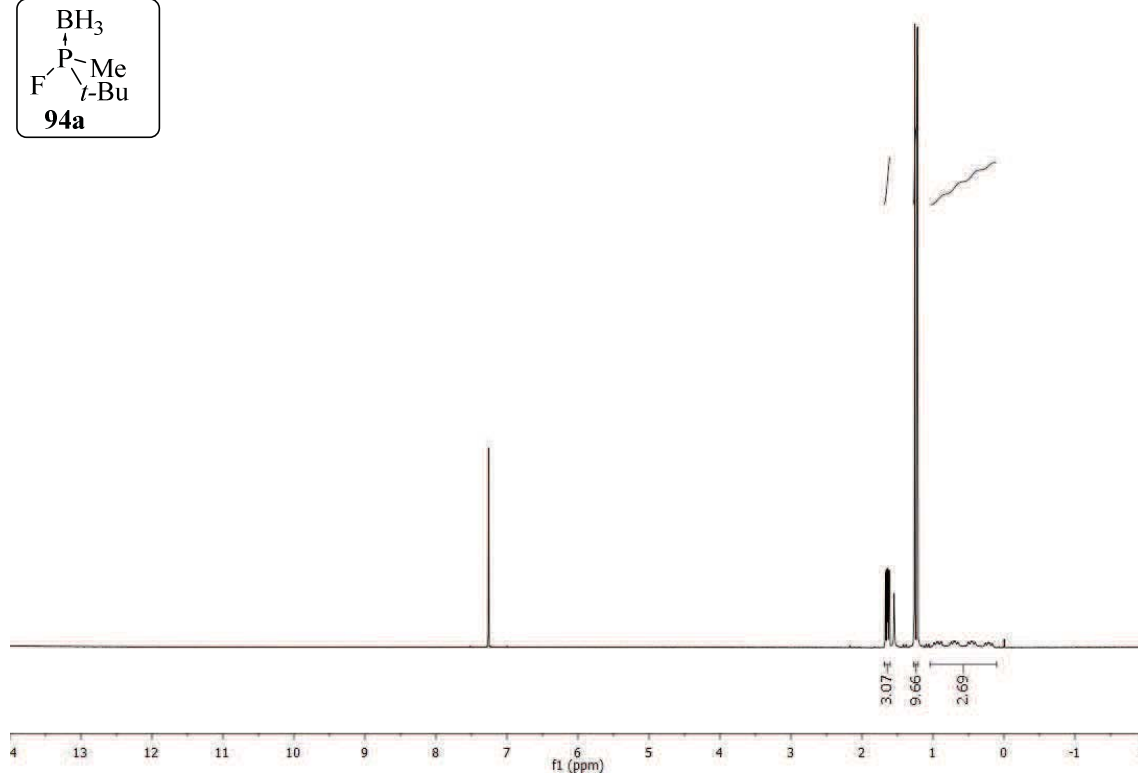
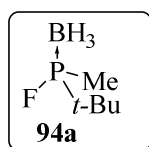


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

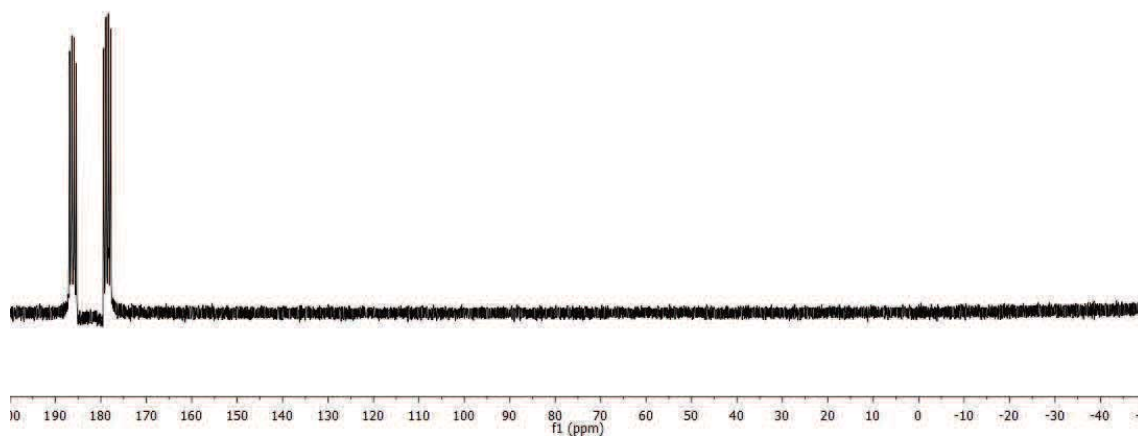


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

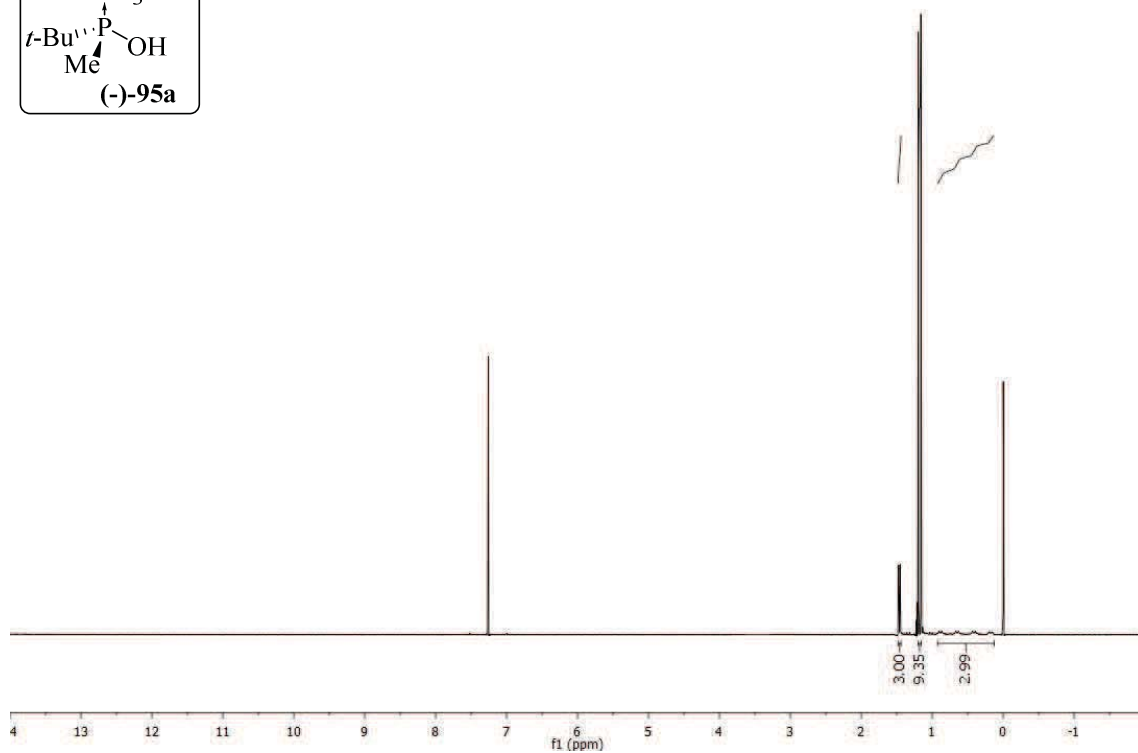
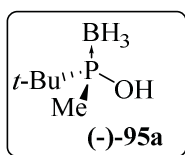


^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3)

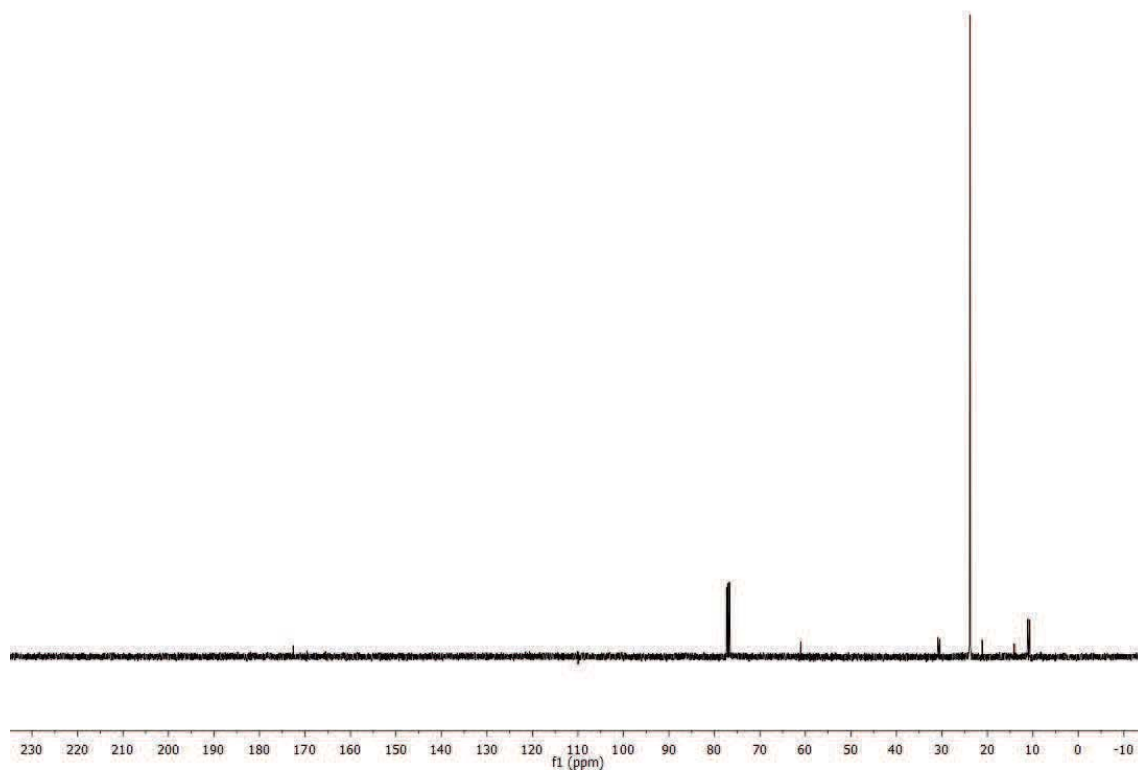


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

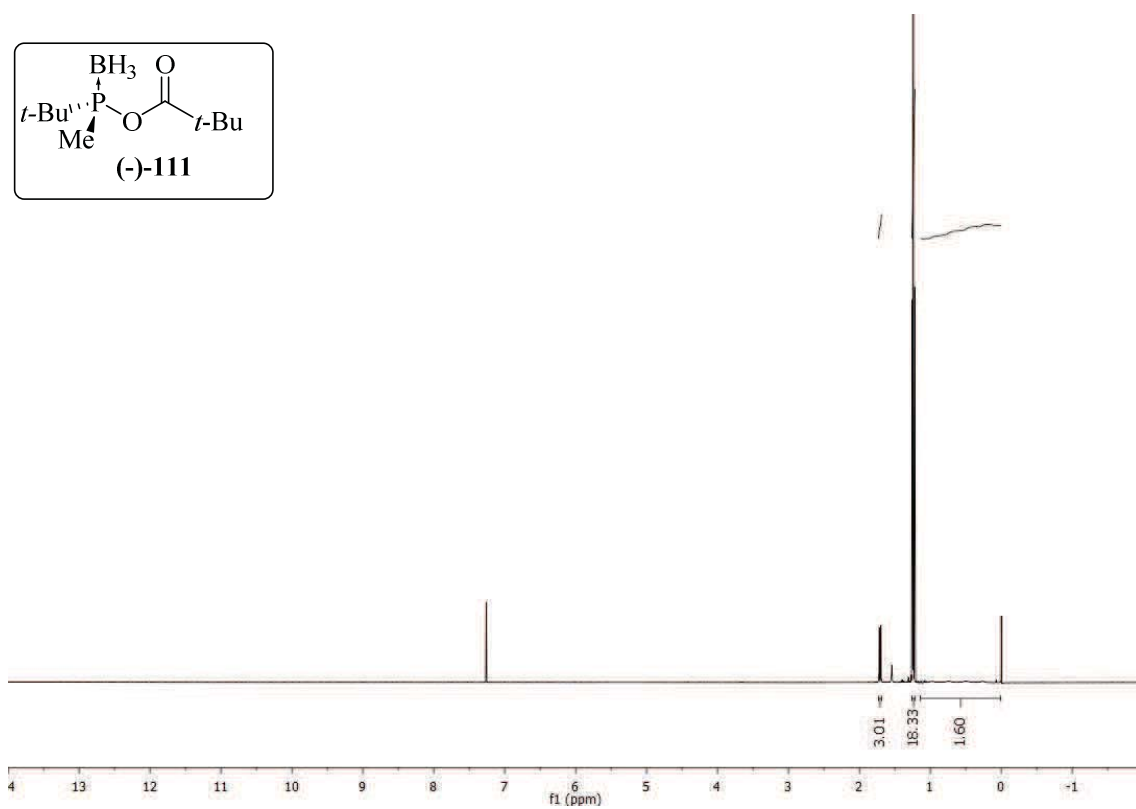
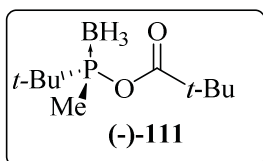


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

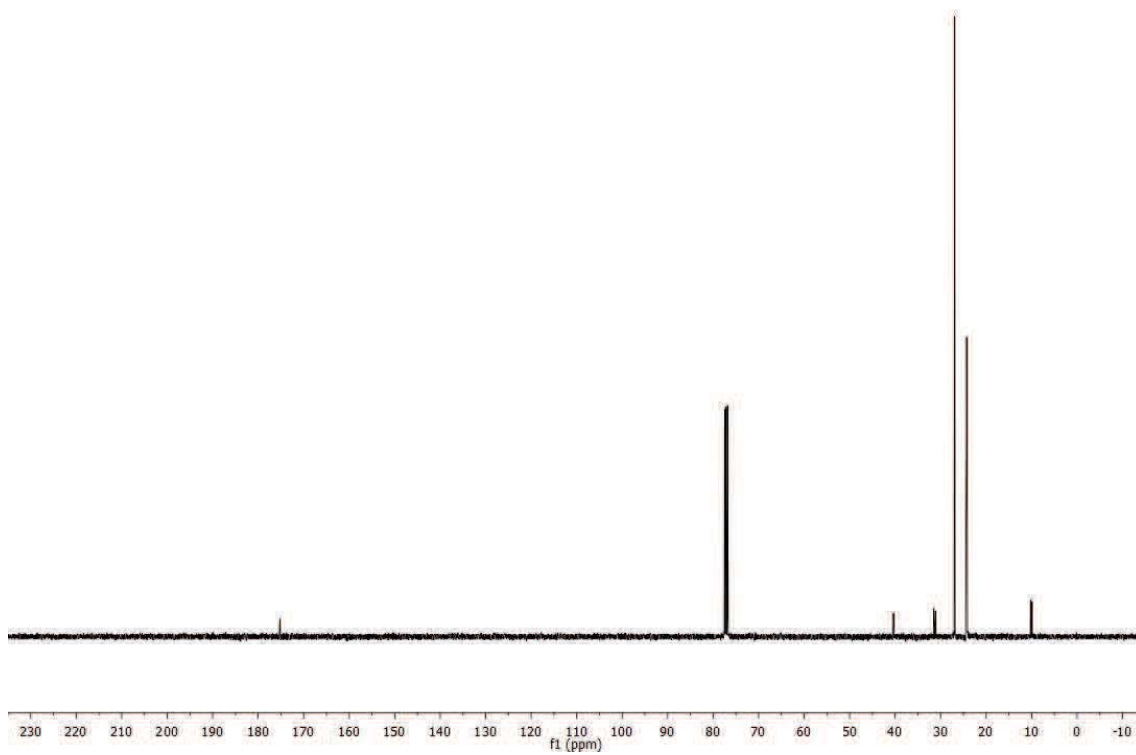


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

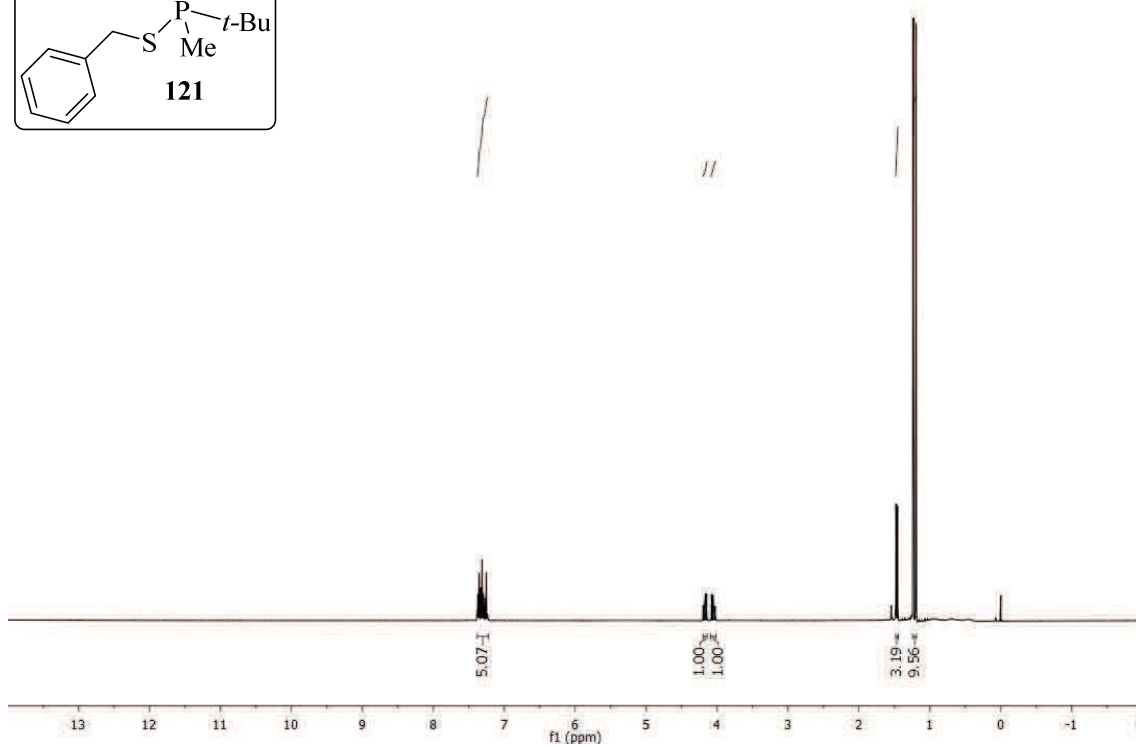
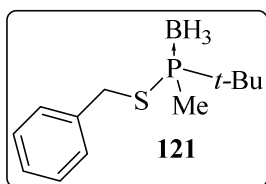


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

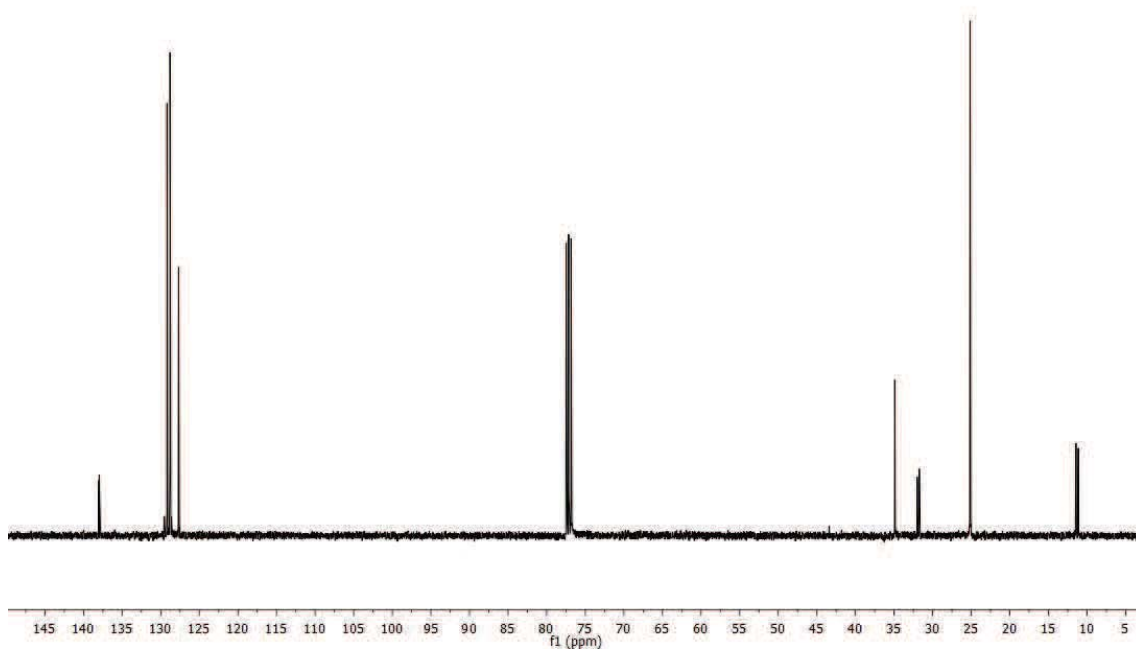


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

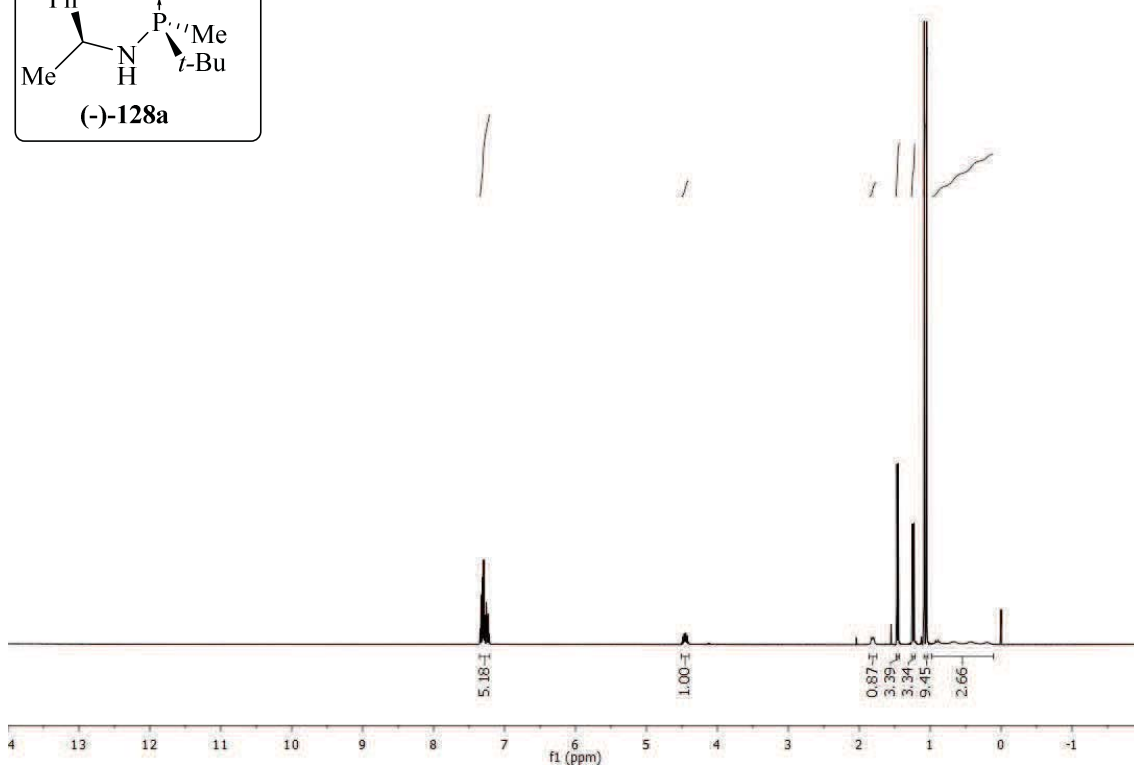
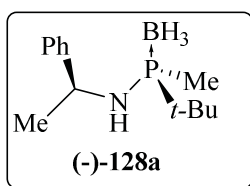


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

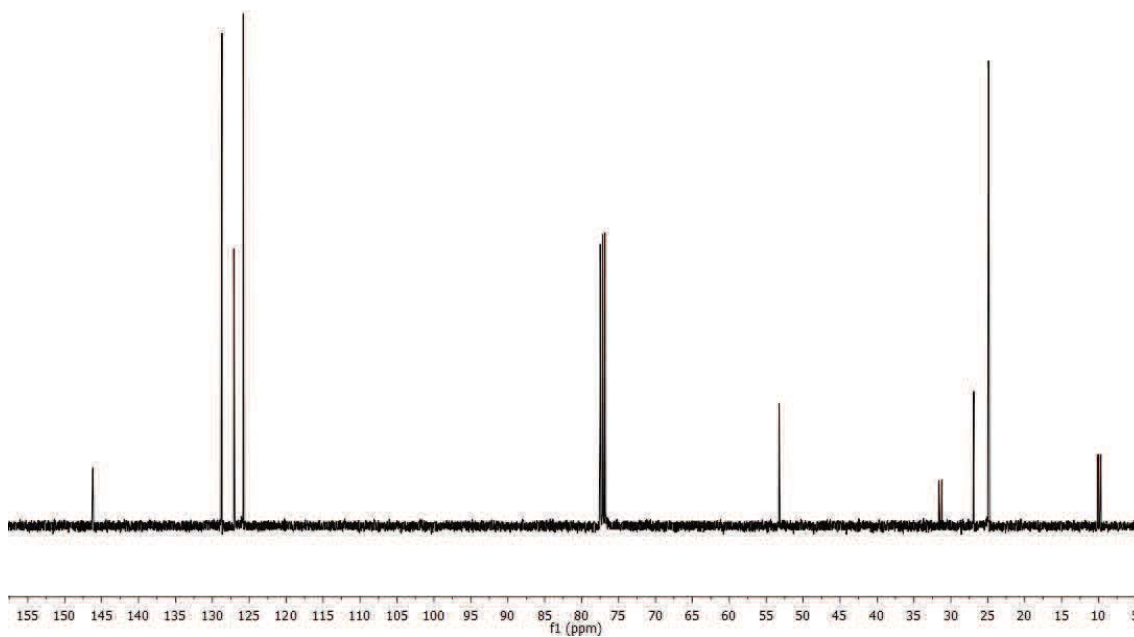


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

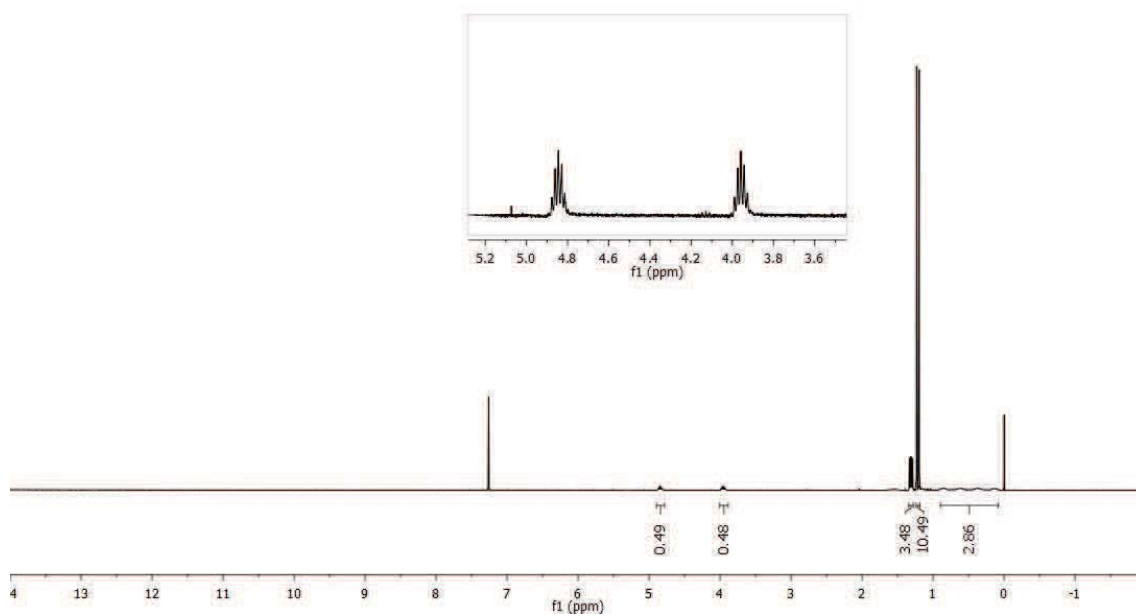
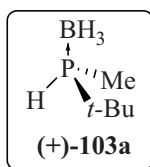


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

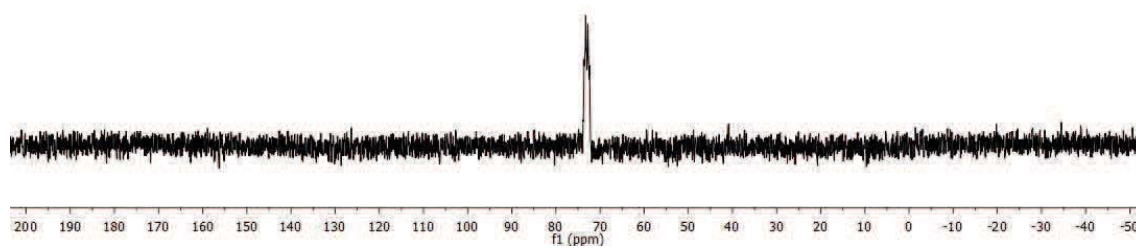


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

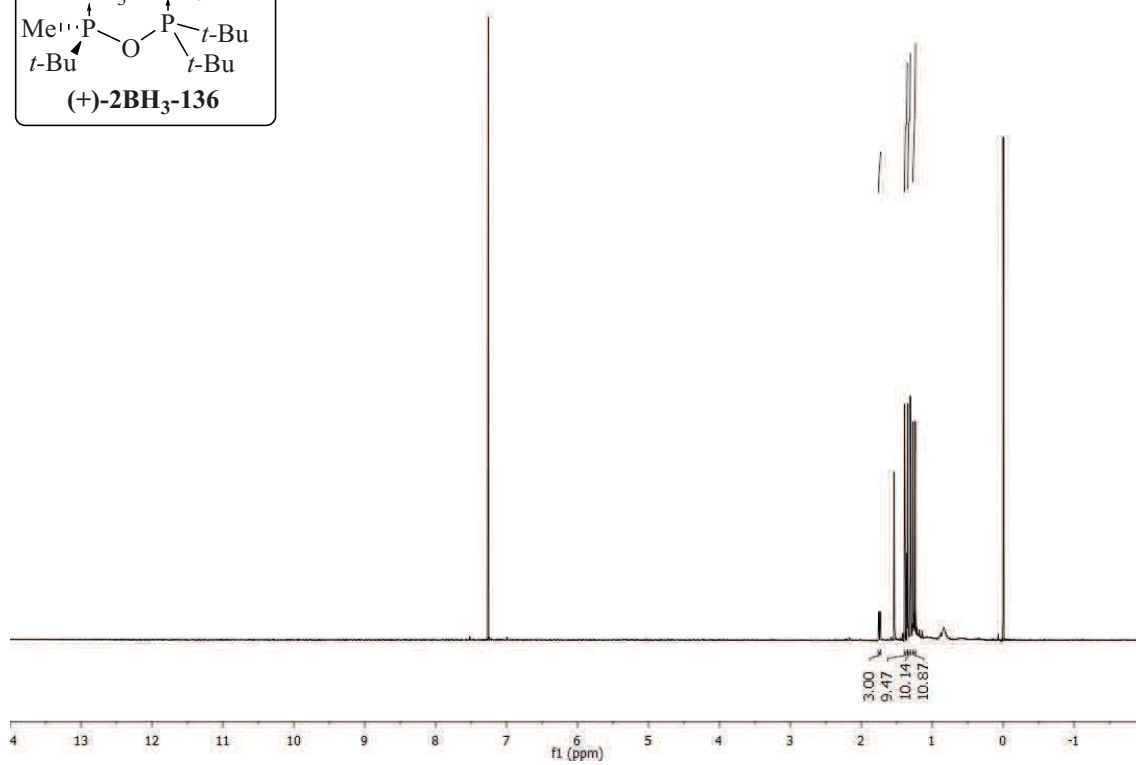
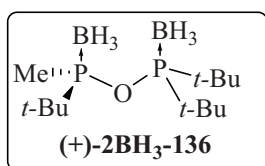


^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3)

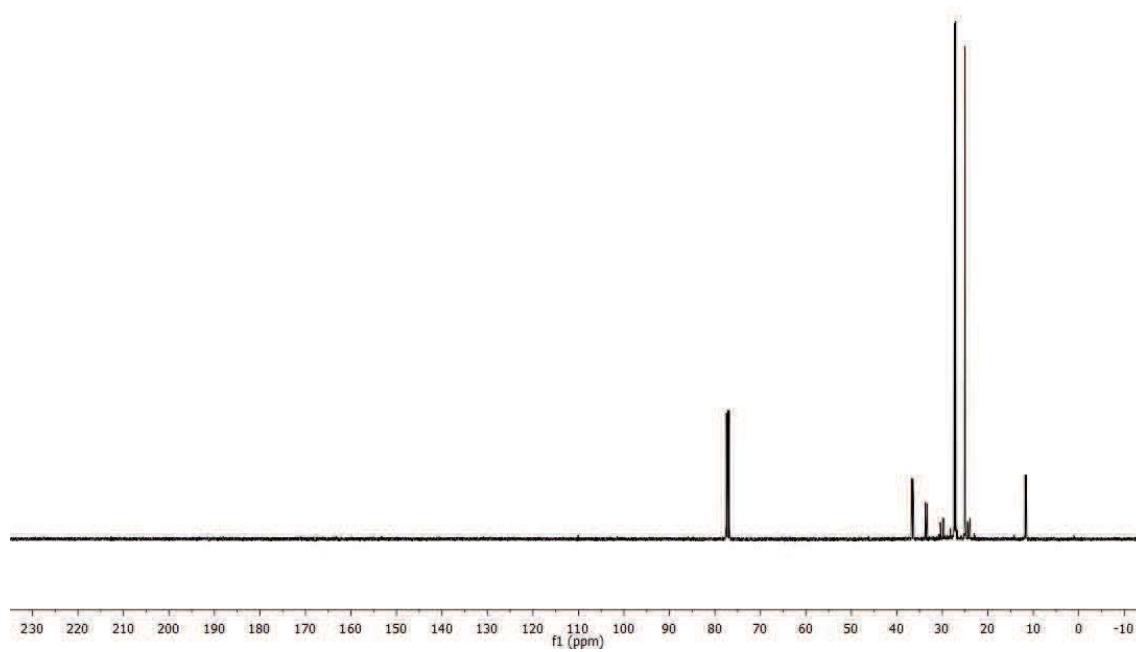


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

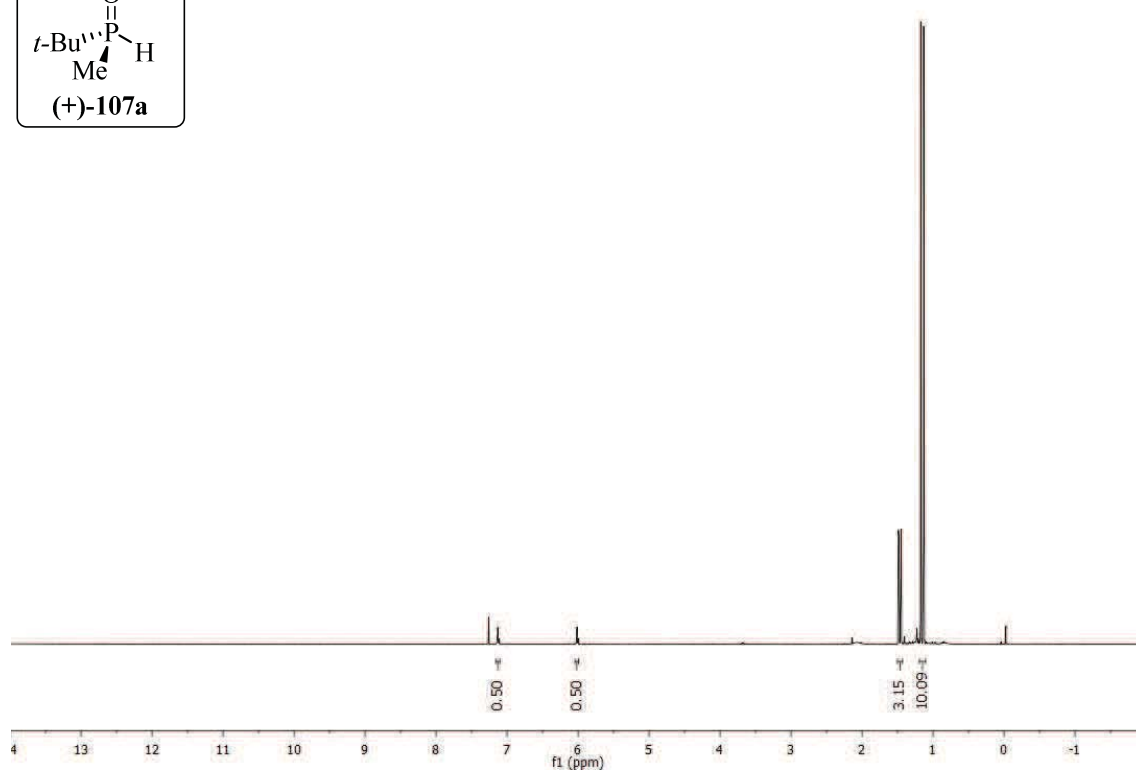
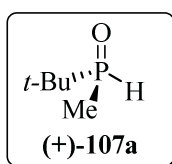


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

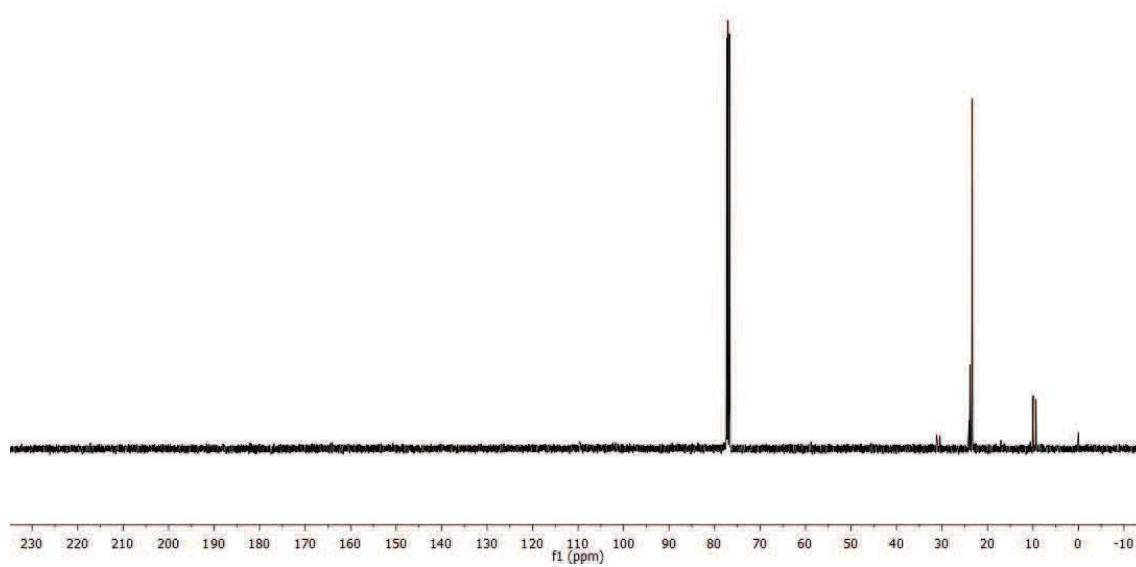


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

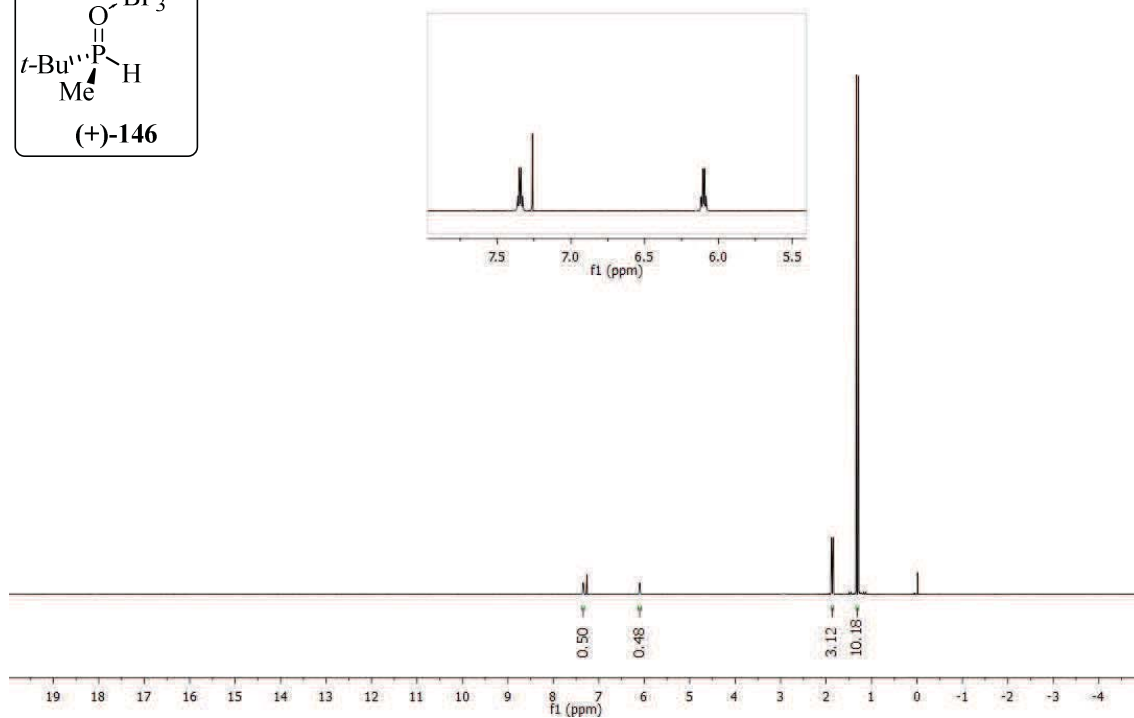
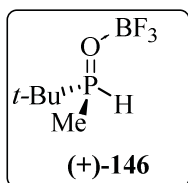


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

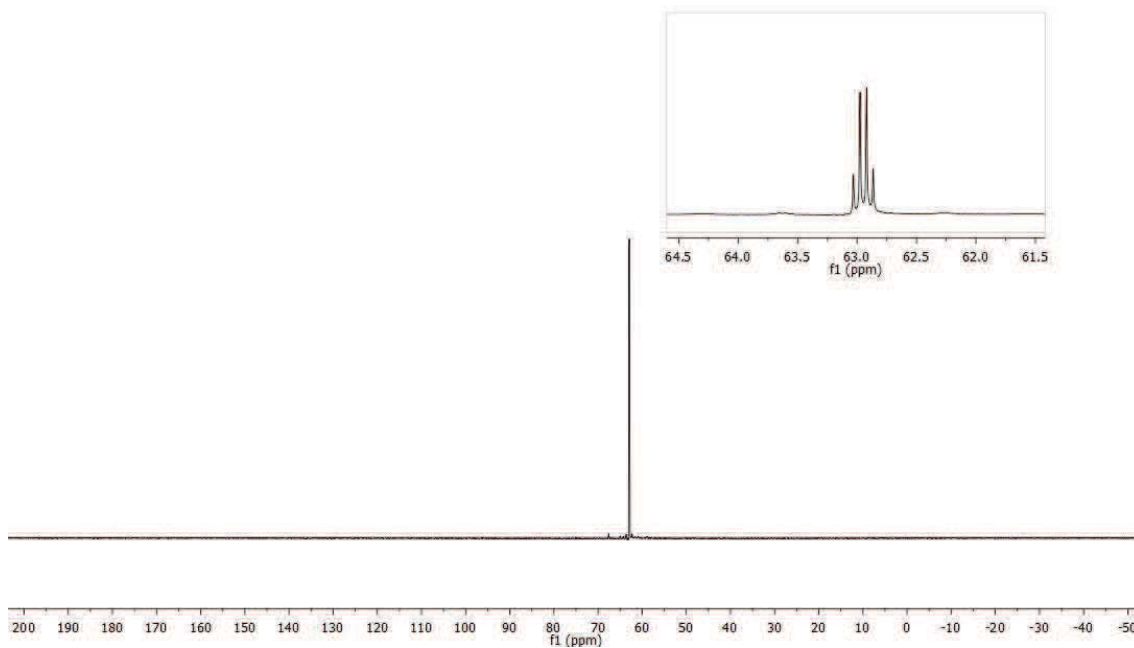


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

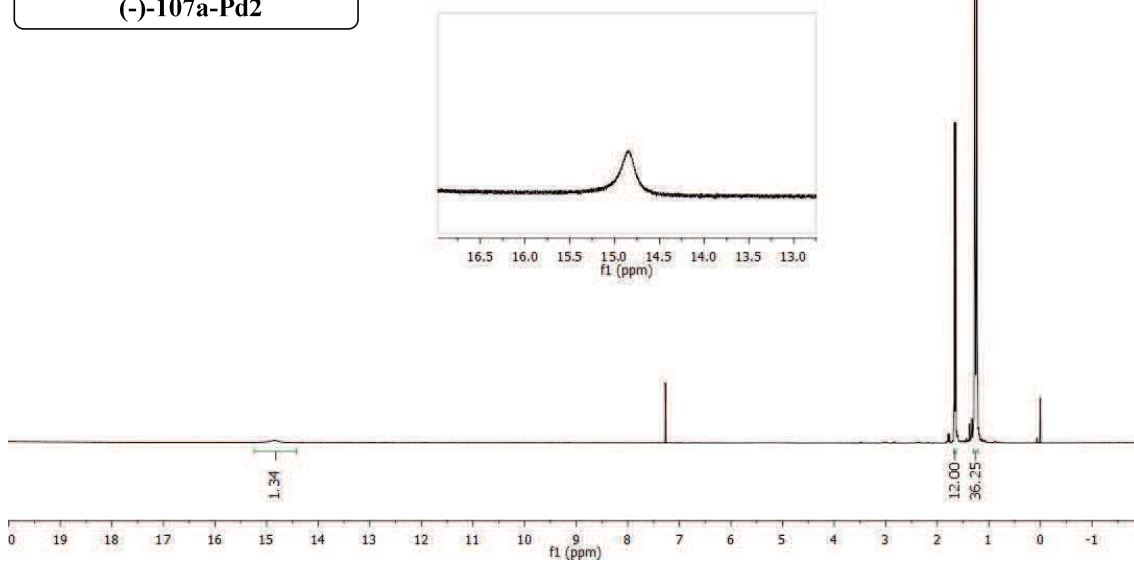
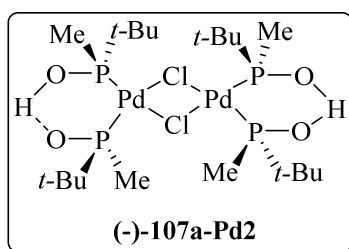


^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3)

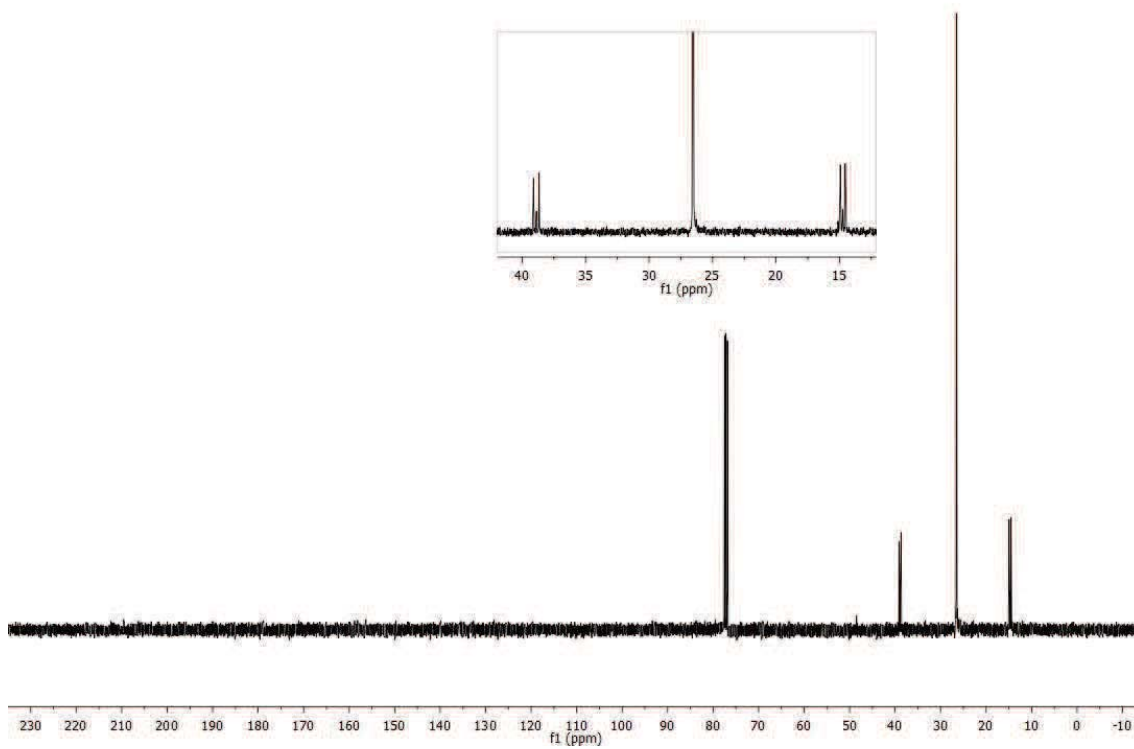


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

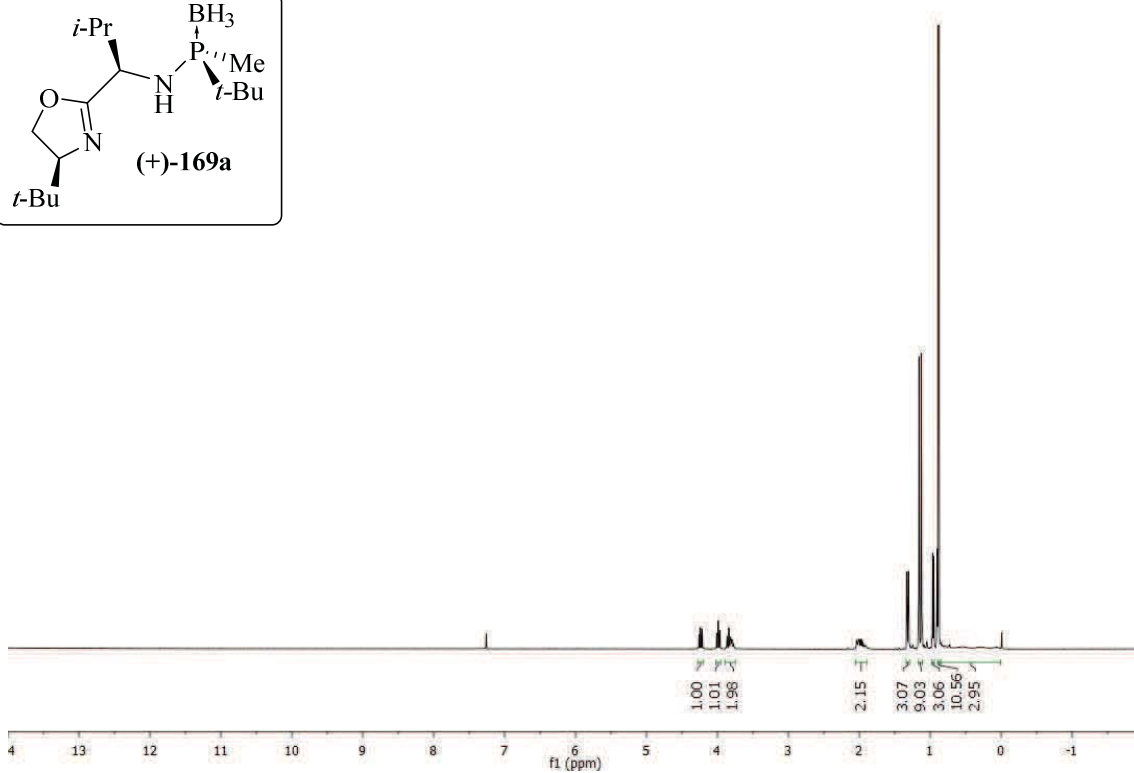
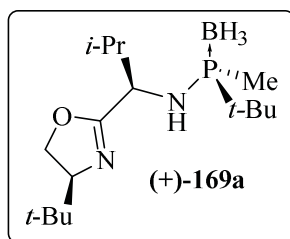


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

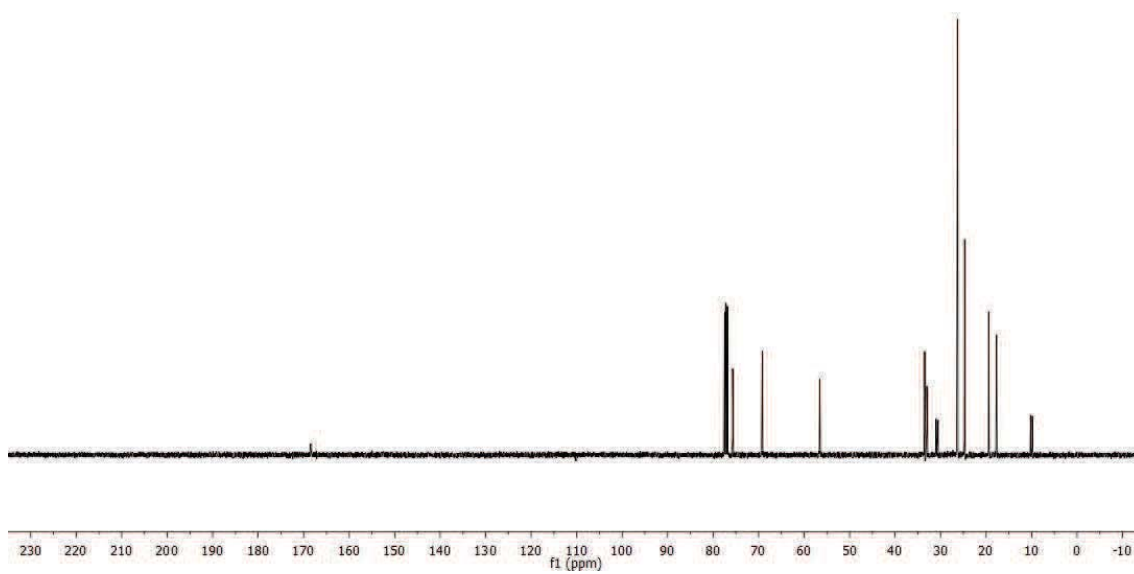


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

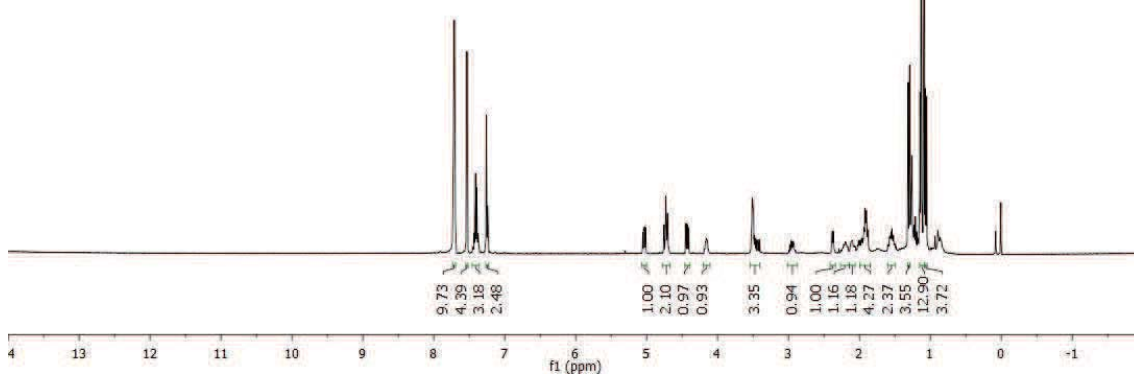
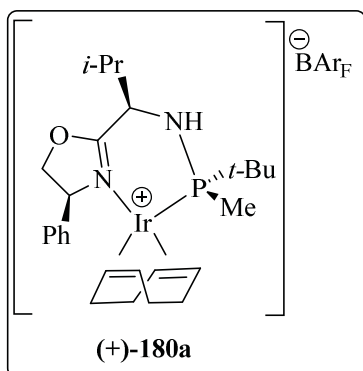


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

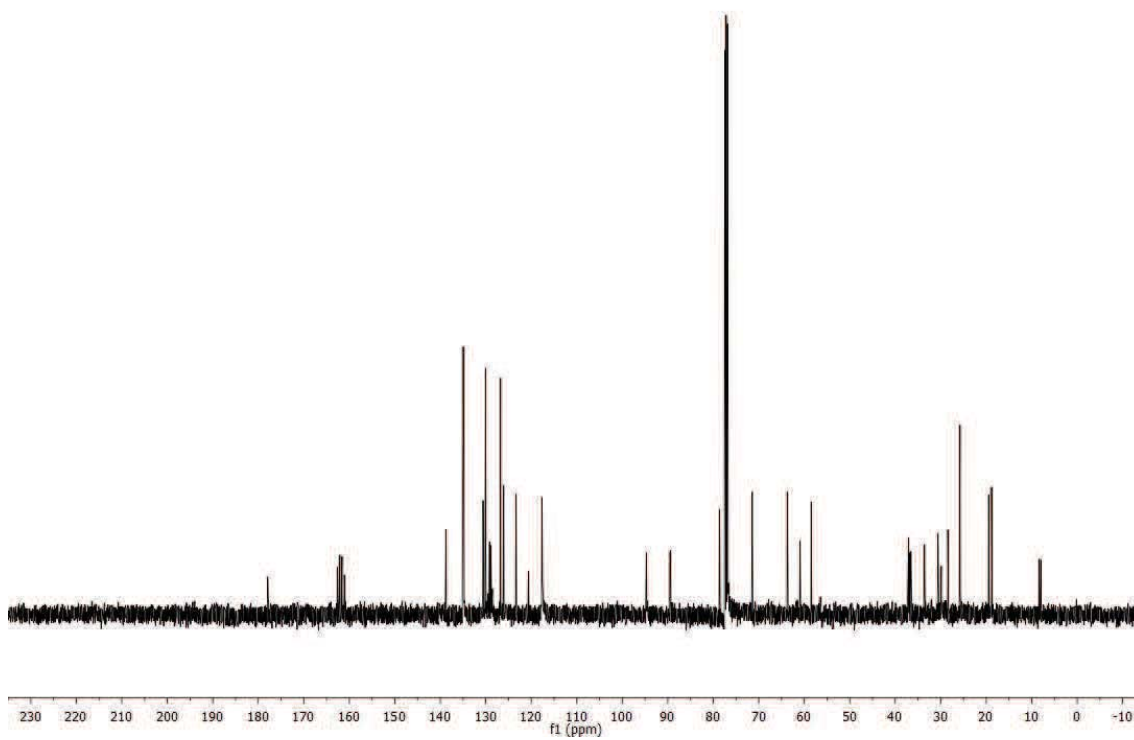


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

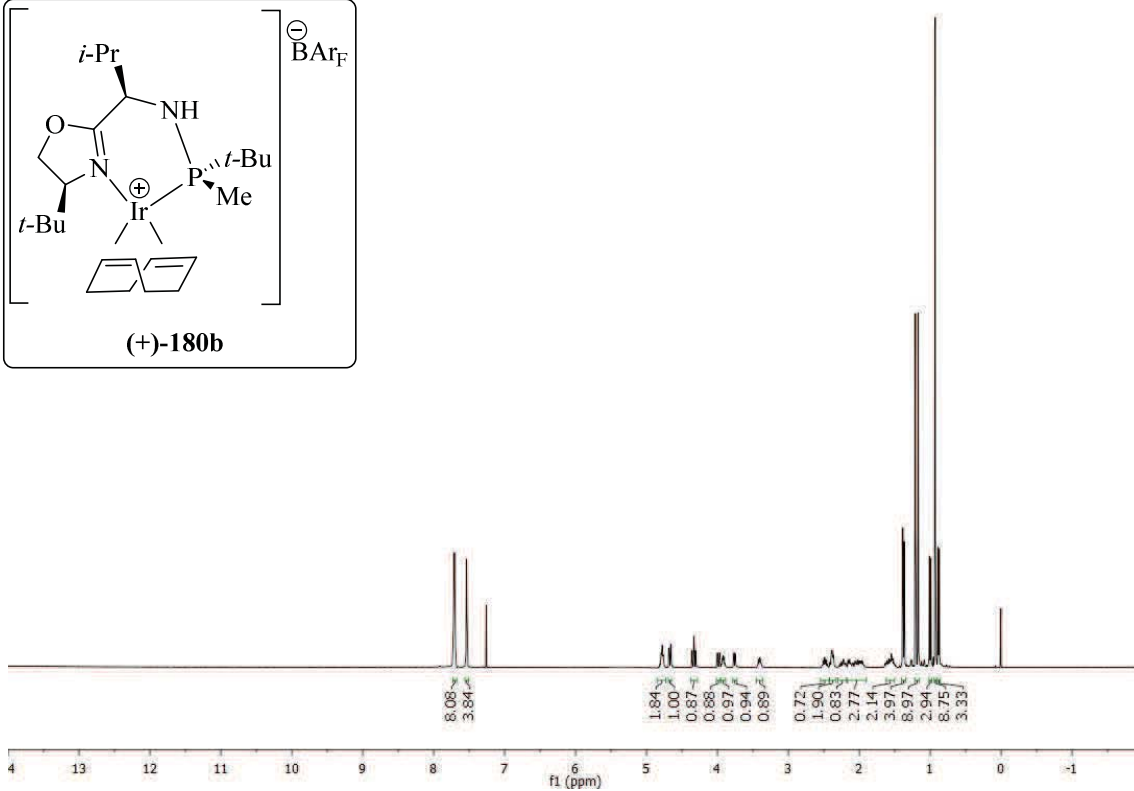
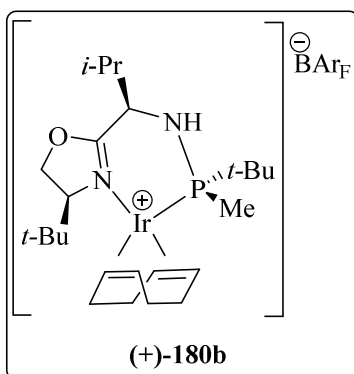


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

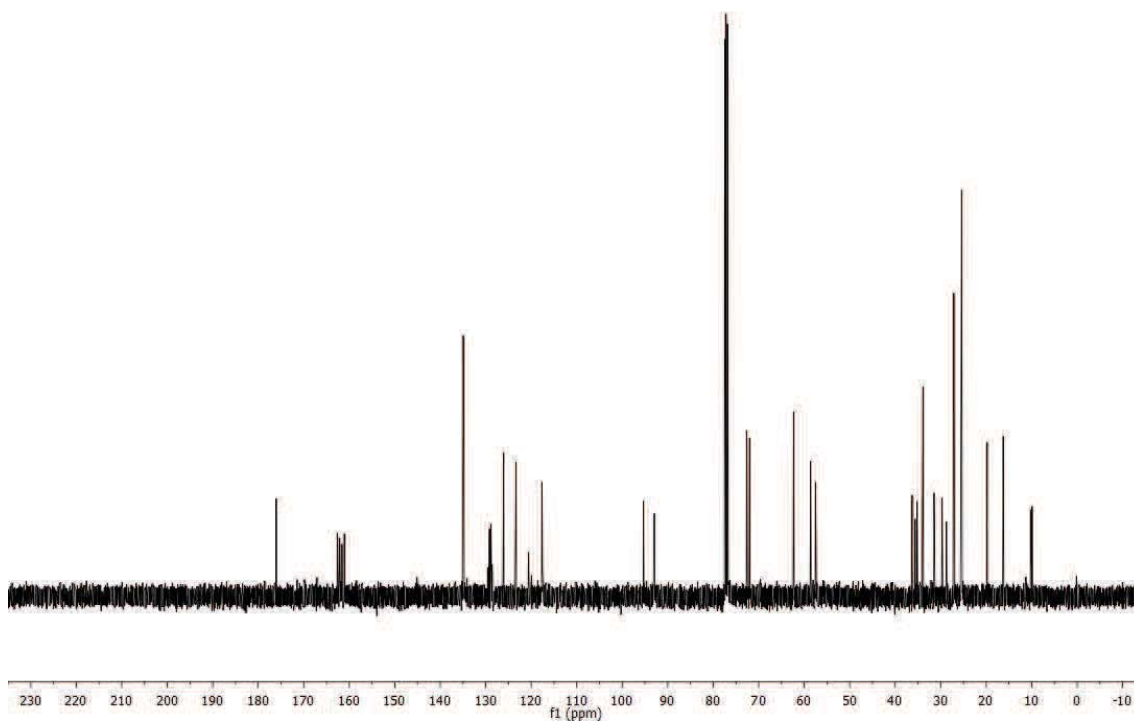


Anex 1. Selecció d'espectres

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)

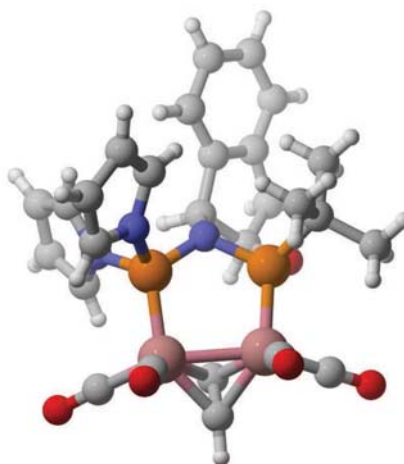
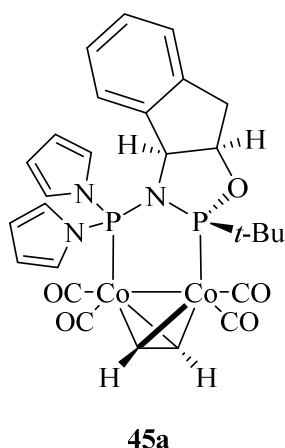


Annex 2

Dades de difracció de raig X

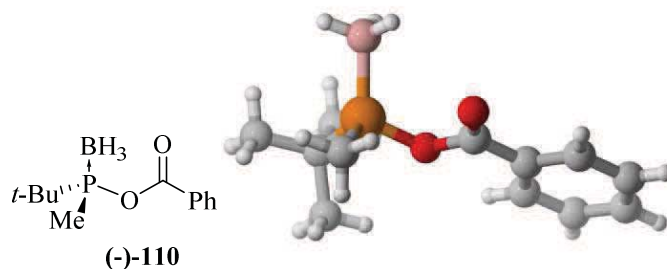
Les difraccions de Raig X han estat realitzades a la unitat de difracció de raig X de l'ICIQ (Institut Català d'Investigació Química) de Tarragona per J. Benet-Buchholz y E. Carmelo Escudero.

2.1 Crystal data and structure refinement for 45a



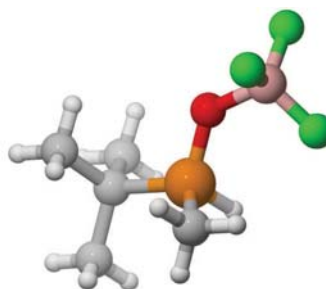
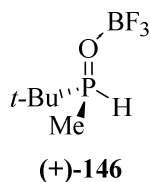
Empirical formula	C ₂₇ H ₂₇ Co ₂ N ₃ O ₅ P ₂	
Formula weight	653.32	
Temperature	100(2)K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	a = 9.7337(4) Å	α = 90.00 °
	b = 8.6605(4) Å	β = 90.099(2) °
	c = 16.2008(6) Å	γ = 90.00 °
Volume	1365.70(10) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.589 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.375 mm ⁻¹	
F(000)	668	
Crystal size	0.20 x 0.10 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	1.26 to 33.84 °	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -13 ≤ k ≤ 10, -23 ≤ l ≤ 25	
Reflections collected	20997	
Independent reflections	8109 [R(int) = 0.0318]	
Completeness to theta = 33.84 °	0.903 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	0.8748 and 0.7706	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	8109 / 1 / 355	
Goodness-of-fit on F ²	1.074	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0320, wR2 = 0.0793	
R indices (all data)	R1 = 0.0346, wR2 = 0.0856	
Flack parameter	x = -0.009(8)	
Largest diff. peak and hole	0.874 and -0.507 e.Å ⁻³	

2.2 Crystal data and structure refinement for (-)-110



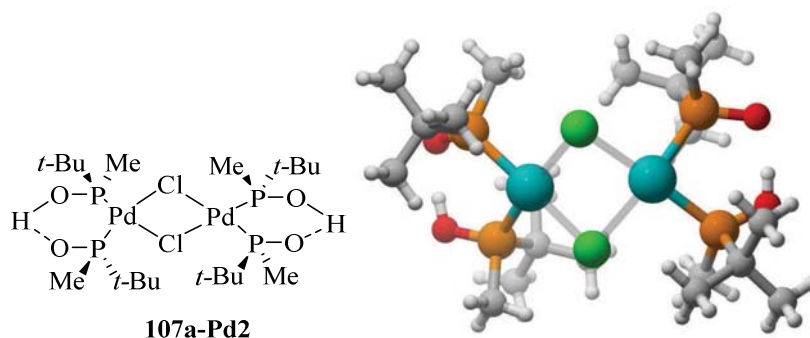
Empirical formula	C ₁₂ H ₂₀ B O ₂ P
Formula weight	238.06
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions	a = 10.5960(9) Å α = 90.00 ° b = 11.0390(9) Å β = 90.00 ° c = 11.6053(9) Å γ = 90.00 °
Volume	1357.46(19) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.165 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.186 mm ⁻¹
F(000)	512
Crystal size	0.15 x 0.02 x 0.02 mm ³
Theta range for data collection	2.55 to 33.10 °
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 15, -15 ≤ k ≤ 16, -16 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	9755
Independent reflections	4313 [R(int) = 0.0142]
Completeness to theta = 33.10 °	86.7%
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.9963 and 0.9726
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4313 / 0 / 150
Goodness-of-fit on F ²	1.264
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0271, wR2 = 0.0795
R indices (all data)	R1 = 0.0316, wR2 = 0.0955
Flack parameter	x = -0.03(6)
Largest diff. peak and hole	0.492 and -0.604 e.Å ⁻³

2.3 Crystal data and structure refinement for (+)-146



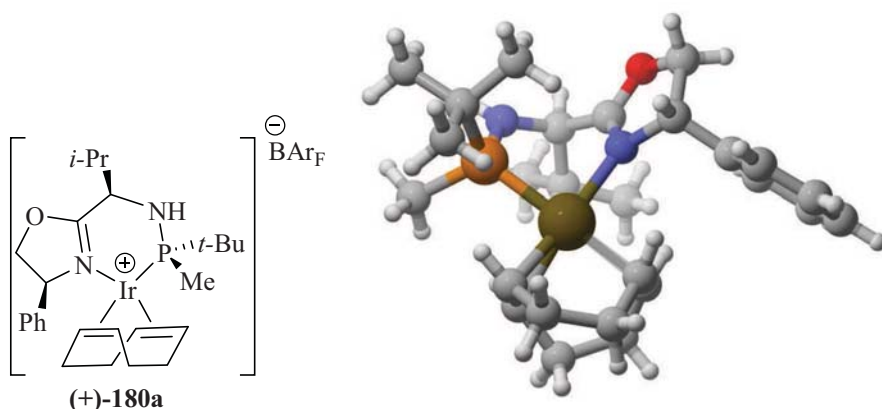
Empirical formula	C ₅ H ₁₃ B F ₃ O P	
Formula weight	187.93	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	a = 5.930(2)Å	α = 90°.
	b = 11.012(5)Å	β = 108.874(15)°.
	c = 7.395(4)Å	γ = 90°.
Volume	457.0(3) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.366 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.293 mm ⁻¹	
F(000)	196	
Crystal size	0.30 x 0.30 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	2.911 to 30.554°.	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 5, -15 ≤ k ≤ 15, -7 ≤ l ≤ 10	
Reflections collected	4041	
Independent reflections	2322 [R(int) = 0.0238]	
Completeness to theta = 30.554°	93.4%	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	0.971 and 0.917	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2322 / 1 / 108	
Goodness-of-fit on F ²	1.070	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0296, wR2 = 0.0736	
R indices (all data)	R1 = 0.0318, wR2 = 0.0750	
Flack parameter	x = -0.06(8)	
Largest diff. peak and hole	0.266 and -0.293 e.Å ⁻³	

2.4 Crystal data and structure refinement for 107a-Pd2



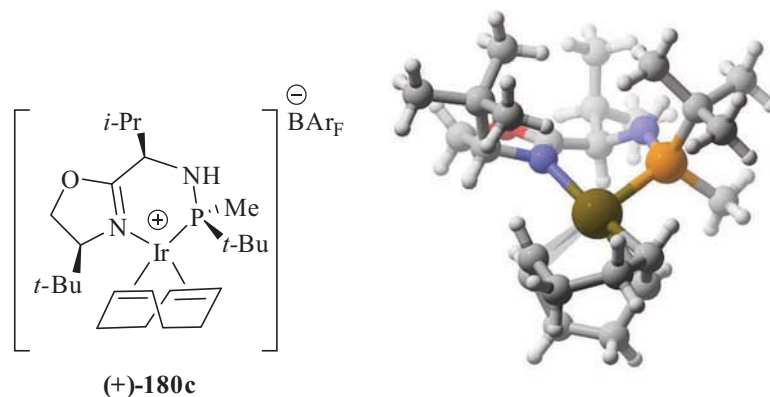
Empirical formula	C ₂₀ H ₅₀ Cl ₂ O ₄ P ₄ Pd ₂
Formula weight	762.18
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2(1)
Unit cell dimensions	a = 7.4353(5)Å α = 90°. b = 17.0371(10)Å β = 90.4112(19)°. c = 12.4919(8)Å γ = 90°.
Volume	1582.38(17) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.600 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.530 mm ⁻¹
F(000)	776
Crystal size	0.30 x 0.20 x 0.05 mm ³
Theta range for data collection	1.630 to 30.575°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 8, -24 ≤ k ≤ 18, -16 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	22738
Independent reflections	8728[R(int) = 0.0286]
Completeness to theta = 30.575°	99.299995%
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.927 and 0.762
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8728 / 4 / 308
Goodness-of-fit on F ²	1.169
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0457, wR2 = 0.1060
R indices (all data)	R1 = 0.0470, wR2 = 0.1066
Flack parameter	x = 0.02(5)
Largest diff. peak and hole	1.854 and -1.981 e.Å ⁻³

2.5 Crystal data and structure refinement for (+)-180a



Empirical formula	C ₂₆ H ₄₁ B F ₄ Ir N ₂ O P
Formula weight	707.59
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions	a = 9.7898(3) Å α = 90° b = 10.2403(3) Å β = 90° c = 27.0260(8) Å γ = 90°
Volume	2709.37(14) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.735 Mg/m ³
Absorption coefficient	5.037 mm ⁻¹
F(000)	1408
Crystal size	0.18 x 0.18 x 0.15 mm ³
Theta range for data collection	1.507 to 32.514°
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 15, -39 ≤ l ≤ 27
Reflections collected	26462
Independent reflections	8629 [R(int) = 0.0330]
Completeness to theta = 32.514°	93.1%
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.519 and 0.341
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8629 / 149 / 356
Goodness-of-fit on F ²	1.034
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0233, wR2 = 0.0461
R indices (all data)	R1 = 0.0253, wR2 = 0.0467
Flack parameter	x = -0.011(3)
Largest diff. peak and hole	1.284 and -1.135 e.Å ⁻³

2.6 Crystal data and structure refinement for (+)-180c

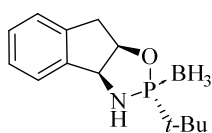


Empirical formula	C ₅₇ H ₅₉ B Cl ₂ F ₂₄ Ir N ₂ O P
Formula weight	1548.94
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2(1)
Unit cell dimensions	a = 13.258(4)Å α = 90° b = 12.799(4)Å β = 93.400(3)° c = 18.313(5)Å γ = 90°
Volume	3102.1(15) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.658 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.377 mm ⁻¹
F(000)	1540
Crystal size	0.20 x 0.20 x 0.20 mm ³
Theta range for data collection	3.183 to 36.318°
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 22, -21 ≤ k ≤ 21, -30 ≤ l ≤ 30
Reflections collected	69589
Independent reflections	29079 [R(int) = 0.0367]
Completeness to theta = 36.318°	99.6%
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.648 and 0.498
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	29079 / 289 / 1027
Goodness-of-fit on F ²	1.028
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0395, wR2 = 0.0913
R indices (all data)	R1 = 0.0450, wR2 = 0.0943
Flack parameter	x = -0.002(3)
Largest diff. peak and hole	3.402 and -2.307 e.Å ⁻³

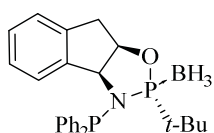
Annex 3

Índex d'estructures

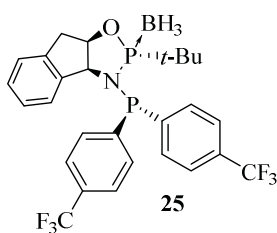
Annex 3. Índex d'estructures



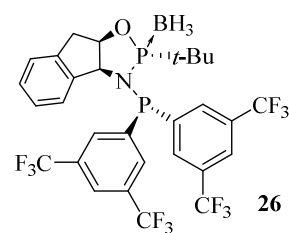
22



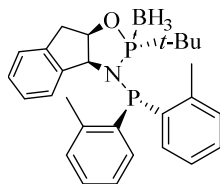
24



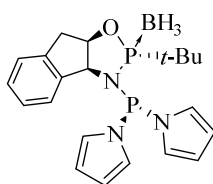
25



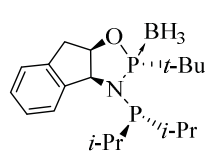
26



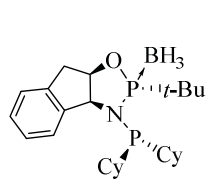
27



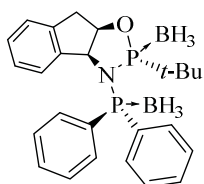
28



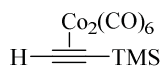
30



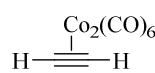
31



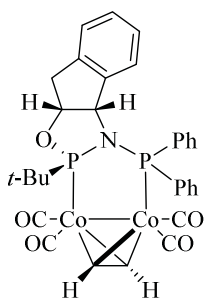
BH₃-24



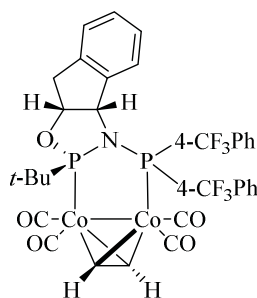
40



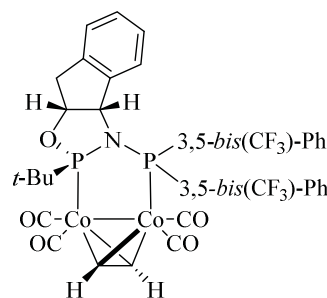
48



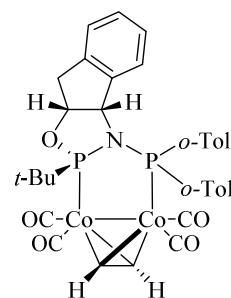
41



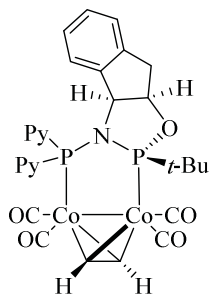
42



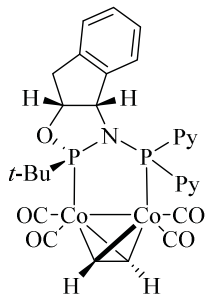
43



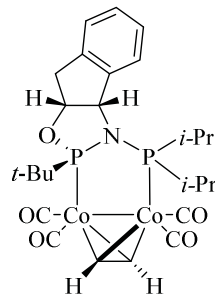
44



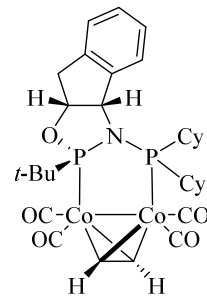
45a



45b

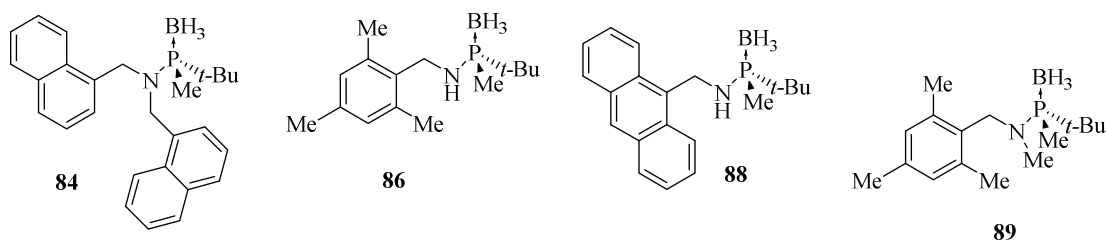
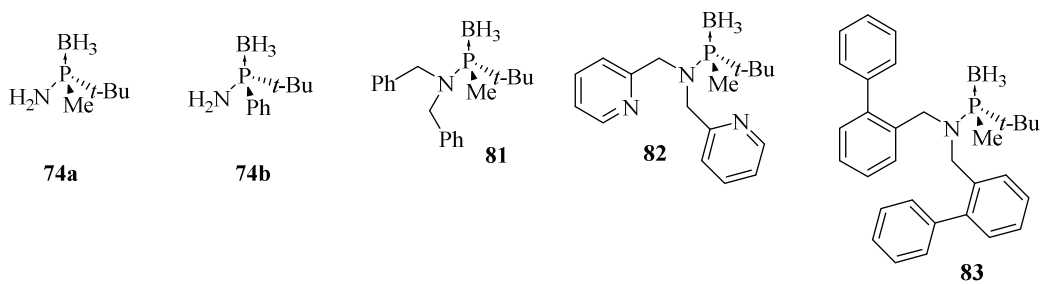
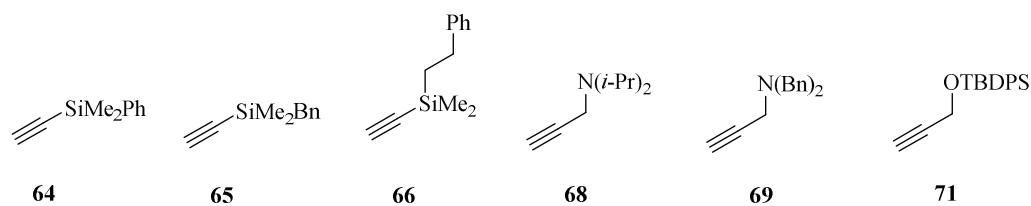
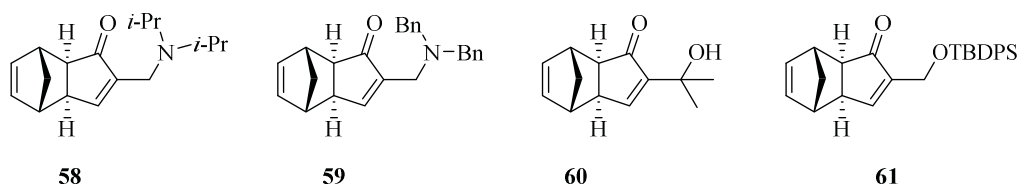
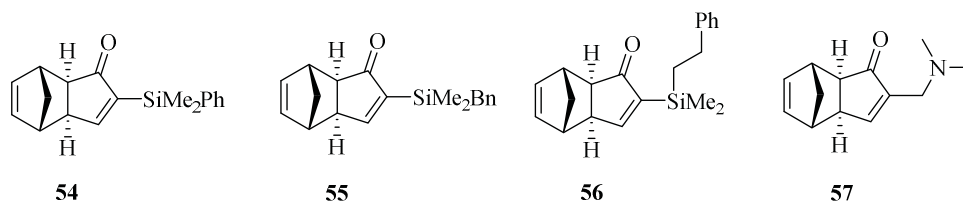
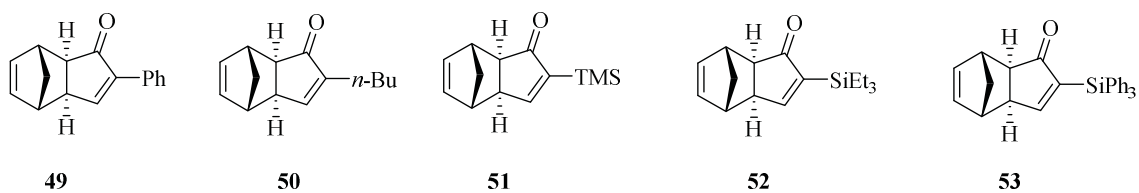


46

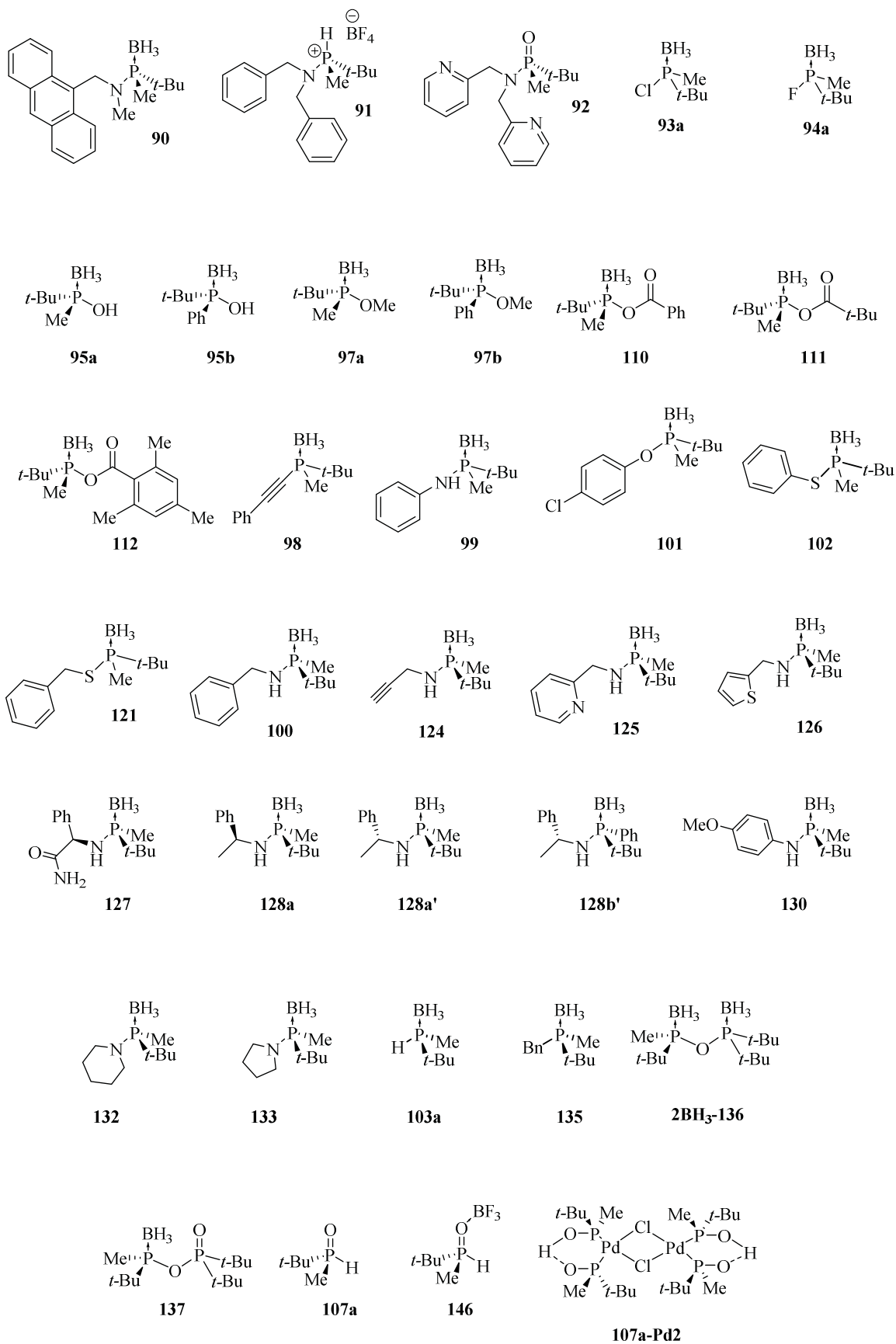


47

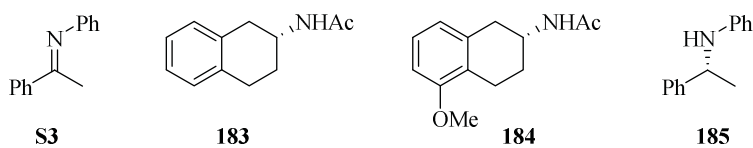
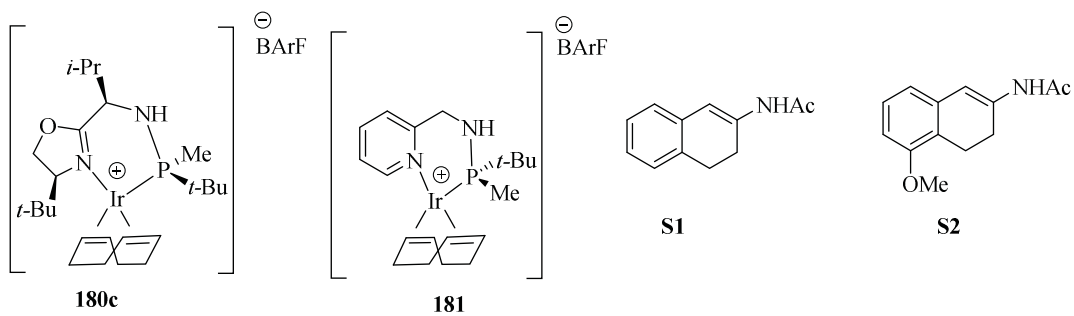
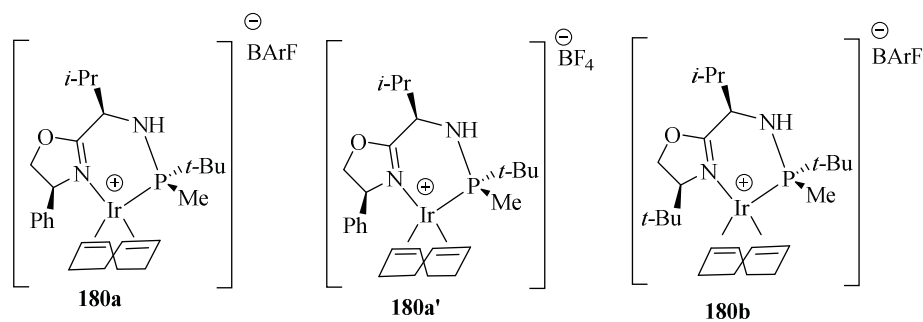
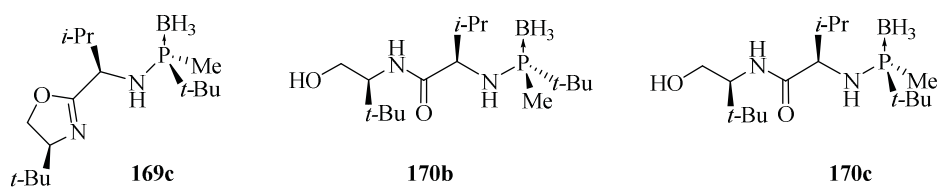
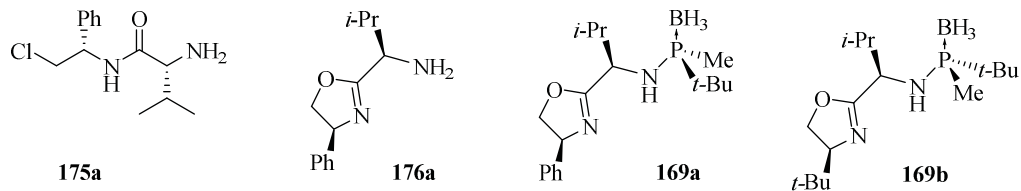
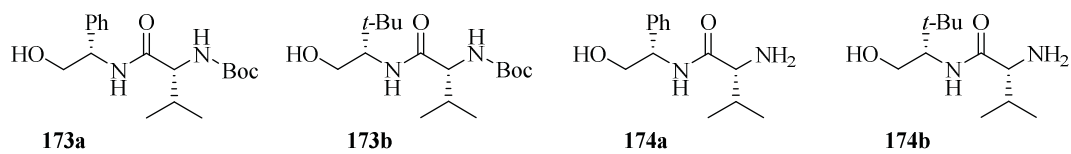
Annex 3. Índex d'estructures



Annex 3. Índex d'estructures



Annex 3. Índex d'estructures



Índex detallat

Índex Detallat

Capítol 1. Introducció i Objectius.....	1
Capítol 2. Antecedents.....	7
2.1 Síntesi de compostos P-estereogènics	11
2.1.1. Preparació per resolució de mescles racèmiques.....	11
2.1.1.1. Ús d'agents de resolució.....	11
2.1.1.2. Cromatografia quirals	12
2.1.2 Preparació mitjançant síntesi estereoselectiva	13
2.1.2.1 Mètode de Mislow.....	13
2.1.2.2. Mètode de Jugé Stephan.....	22
2.1.2.3. Desprotonació selectiva de grups metil Enantiotòpics.....	41
2.1.2.4- Resolució dinàmica de fosfurs de liti.....	53
2.2 Bibliografia.....	56
Capítol 3. Reacció de Pauson-Khand.....	63
3.1 Introducció.....	63
3.2 Reacció de PK intermolecular.....	64
3.2.1 Alquens: Rang d'aplicabilitat.....	64
3.2.2 Estereoselectivitat respecte a l'alquè.....	64
3.2.2.1. Estereoselectivitat <i>exo/endo</i>	65
3.2.3. Regioselectivitat respecte a l'alquí.....	65
3.2.4 Regioselectivitat respecte a l'alquè.....	66
3.3 Reacció de PK intramolecular.....	67
3.4 Versions catalítiques.....	67
3.5 Versions asimètriques.....	69
3.5.1 Reacció de PK intermolecular amb norbornadiè:	

consideracions mecàniques.....	70
3.5.2 Ús de lligands quirals.....	71
3.6. Reacció de PK asimètrica i catalítica.....	75
3.7 Síntesi dels lligands bisfosfinoamina derivats de la	
2-<i>tert</i>-butiloxazafosfolidina.....	80
3.8 Aplicació dels lligands PNP* a la reacció de Pauson-Khand	
intermolecular i asimètrica.....	83
3.8.1 Obtenció de catalitzadors Co₂-bisfosfina per a la	
reacció de PK.....	83
3.8.2 Reacció de Pauson-Khand intermolecular, asimètrica	
i catalítica amb els catalitzadors Co₂-bisfosfina.....	88
3.8.3 Estudi dels intermedis i cicle catalític.....	102
3.9 Conclusions.....	107
3.10 Bibliografia.....	108
Capítol 4. Síntesi de nous lligands P-estereogènics.....	113
4.1 Introducció.....	113
4.2 Derivatització de la <i>tert</i>-butil(metil)aminofosfina, 74a en el nitrogen.....	114
4.2.1. Precedents de la derivatització de 74a.....	114
4.2.2 Alquilació de la posició amino de l' aminofosfina 74a.....	117
4.2.2.1. Obtenció d'espècies dialquilades.....	117
4.2.2.2. Obtenció d'espècies monoalquilades.....	119
4.2.3. Aplicacions dels lligands obtinguts en cicloadicions	
catalitzades per Au.....	122
4.2.4 Reaccions de desprotecció de les aminofosfines 81 i 82.....	124
4.3 Substitucions nucleòfiles sobre l'àtom de fòsfor.....	126
4.3.1. Acidòlisi de la <i>tert</i>-butil(metil)amino fosfina, 74a.....	127
4.3.1.1 Formació de les cloro i fluoro fosfines 93a i 94a.....	128
4.3.1.2 Substitucions nucleòfiles sobre la fluorofosfina 94a.....	130
4.3.2 Mentil fosfinit i àcids fosfinosos.....	131
4.3.2.1 Metanòlisi àcida d'aminofosfines. Obtenció de 97a	133

4.3.2.2	Hidròlisi àcida d'aminofosfines. Obtenció d'àcids	
	Fosfinosos.....	134
4.3.3	Derivatització de l'àcid fosfinós 95a	137
4.3.3.1	Metil-fosfinits 97a i 97b	138
4.3.3.2	Anhídrids mixtes, P-OCOR.....	141
4.3.3.3	Anhídrid <i>tert</i> -butil(metil)fosfinós metansulfònic, 108a	145
4.3.3.4	Nous lligands difosfina amb quiralitat a l'àtom	
	de fòsfor (P,P*).....	159
4.3.3.5	Òxids de fosfina secundaris (SPO's)	166
4.4	Conclusions.....	180
4.5	Bibliografia.....	181
Capítol 5.	Hidrogenació asimètrica catalitzada per iridi	185
5.1.	Introducció.....	185
5.2.	Mecanisme de la hidrogenació de dobles enllaços amb	
	catalitzadors d'Ir	189
5.3.	Síntesi dels lligands P-estereogènics P,N, 169	192
5.4.	Desprotecció dels lligands P,N, 169	195
5.5.	Síntesi dels complexos [Ir(169)(COD)]BA _{rF} , 180	197
5.6.	Hidrogenació asimètrica catalitzada per [Ir(169)(COD)]BA _{rF} , 180 ...	200
5.6.1	Anàlisi dels resultats.....	200
5.6.2	Hidrogenacions asimètrica d'enamides cícliques i imines....	203
5.6.3	Hidrogenacions asimètriques realitzades al TecaT.....	207
5.7	Conclusions.....	214
5.8	Bibliografia.....	215
Capítol 6.	Part Experimental	219
6.1	Consideracions generals.....	219
6.2	Part experimental del Capítol 3.....	221

6.3 Part experimental del Capítol 4.....	245
6.4 Part experimental del Capítol 5.....	281
Annex 1. Selecció d'espectres.....	301
Annex 2. Dades de difracció de raig X.....	323
Annex 3. Índex d'estructures.....	333