

CAPÍTOL VI:

RESUM I CONCLUSIONS

Capítol VI. Resum i conclusions

LLIGANDS QUIRALS *P*-ESTEREOGÈNICS

1. S'ha estudiat amb detall el procediment desenvolupat per Jugé per a la síntesi de fosfines monodentades *P*-estereogèniques de forma enantiomèricament pura. Aquest estudi s'ha concretat en la síntesi i caracterització de productes en cadascuna de les etapes del procediment, fins arribar al lligand desitjat.
 - 1.1. S'han obtingut i caracteritzat tres oxazafosfolidina-borans amb l'efedrina com a aminoalcohol quiral, dos d'ells originals. En el cas dels compostos amb el grup fenil (**L1**) o amb el grup 3,5-dimetilfenil (**L2**) com a substituents en l'àtom de fòsfor, la reacció transcorre amb un e.d. superior al 90% mentre que en el cas del grup isopropil (**L3**), la reacció és molt menys estereoselectiva, amb un 60% d'e.d. **L1** i **L2** s'han obtingut com a sòlids diastereomèricament purs que s'han emprat per la síntesi dels lligands *P*-estereogènics.
 - 1.2. S'ha emprat també un aminoalcohol més rígid, derivat de l'indanol, per la preparació de l'oxazafosfolidina-borà **L4**. En aquest cas la reacció és menys estereoespecífica (85% d'e.d.), encara que un cop recristallitzat el producte s'ha obtingut també en forma diastereomèricament pura. El rendiment, però, ha estat menor que el de **L1** o **L2**. La configuració absoluta de l'àtom de fòsfor s'ha deduït per mètodes semiempírics i RMN bidimensional.
 - 1.3. L'atac de diferents reactius organolítics (alquílics i arílics) sobre els productes **L1** i **L2** ha fornït els corresponents aminofosfina-borans amb bon rendiment i excel·lent estereoselectivitat, tal i com està descrit a la bibliografia. Quan s'ha utilitzat pentafluorofenil-liti o pentaclorofenil-liti, la reacció no ha transcorregut, resultat que està d'acord amb la bibliografia, on es suggereix que els reactius organolítics arílics *o,o'*-disubstituïts no són vàlids per atacar el producte **L1**.
 - 1.4. La metanòlisi àcida d'aquests aminofosfina-borans ha fornït els corresponents fosfinit-borans, excepte en un cas (**L8**), que la reacció no ha transcorregut. Aquesta manca de reactivitat concorda amb els resultats de la bibliografia, que descriu que la introducció d'un grup *tert*-butil en el fòsfor impedeix la metanòlisi.

- 1.5. Els fosfinit-borans més impedits estèricament han estat tractats amb metil-liti, isopropil-liti i *tert*-butil-liti per fornir els corresponents fosfina-borans de forma enantiomèricament pura. El *tert*-butil-liti no dona la reacció desitjada, segurament a causa de l'impediment estèric, però els altres dos reactius han fornir els fosfino-borans desitjats (**L25-L30**, **134** i **135**). Els productes **134** i **135** no s'han aconseguit aïllar com a substàncies pures. En un cas s'ha obtingut un fosfino-borà de forma racèmica (**L31**). Aquest producte, d'estructura dialquílica inesperada, és el resultat d'un doble atac de l'isopropil-liti sobre el fosfinit-borà.
- 1.6. Els fosfina-borans obtinguts han estat desboronats enantioselectivament amb amines i s'ha observat que la morfolina duu a terme la reacció a temperatura ambient amb un excel·lent resultat, mentre que la dietilamina a 50 °C provoca la descomposició del fosfina borà **L27**. Sembla ser doncs que la morfolina és el reactiu d'aplicació més general per la reacció de desboronació.
2. Després de diversos intents infructuosos, s'ha reeixit en la preparació de difosfina-borans *P*-estereogènics enantiomèricament purs, amb un pont de dues o tres baules entre els dos àtoms de fòsfor. Aquests difosfina-borans han estat obtinguts aprofitant els carbanions derivats de metilfosfina-borans. En total s'han preparat i caracteritzat quatre compostos **L37-L40**, amb un grup fenil i un grup 1-naftil o 9-fenantril sobre l'àtom de fòsfor. No s'ha reeixit en la preparació dels anàlegs amb el grup 2-bifenil.
- 2.1. Els difosfina-borans s'han desprotegit amb morfolina i s'han obtingut i caracteritzat les quatre difosfines lliures, **L51-L54**.

COMPLEXOS NEUTRES DE PAL·LADI(II)-HIDROVINILACIÓ

3. S'han preparat tretze nous complexos neutres de Pd(II) del tipus $[\text{PdCl}(\alpha^3\text{-al·lil})\text{P}^*]$ amb tres tipus diferents de grup al·lil i amb set tipus diferent de lligand fosforat *P*-estereogènic.
- 3.1. Un primer grup dels complexos preparats, els de tipus **I (C1-C7)**, conté el fragment 2-metilal·lil. Els set complexos preparats d'aquest tipus han estat caracteritzats en estat sòlid i en solució. En dos casos –**C5** i **C6**– s'ha determinat l'estructura cristal·lina. S'ha observat que aquests complexos es troben, en dissolució, en forma de dos isòmers, a causa de la quiralitat de la fosfina. Mitjançant experiments 2D de tipus NOESY, s'ha comprovat que els dos isòmers s'intercanvien a través dels dos mecanismes habituals per aquest tipus de complexos. Les proporcions dels dos isòmers s'acosten, en tots els casos a l'equimolaritat, encara que hi ha diferències segons el lligand exacte que s'ha utilitzat en cada cas. Els lligands fosforats que discriminen més entre els isòmers han estat aquells que incorporen un grup 2-bifenil.

- 3.2. S'han preparat també quatre complexos de tipus **II** (**C8-C11**), que incorporen el fragment 1-fenilal·lil. La caracterització completa dels complexos ha permès deduir que en dissolució estan presents en forma de quatre isòmers (dels vuit possibles), encara que dos d'ells són molt majoritaris respecte els altres dos. Aquests isòmers majoritaris corresponen a aquells que tenen el grup fenil del fragment al·lílic en *trans* a la fosfina i en posició *sin*. Els isòmers s'intercanvien entre si a gran velocitat pels mecanismes habituals, cosa que ha fet necessari baixar la temperatura per enregistrar espectres d'RMN definits.
- 3.3. Finalment, s'han preparat dos complexos de tipus **III** (**C12** i **C13**), amb el fragment 1,3-difenilal·lil. Aquests dos complexos s'han caracteritzat amb les tècniques habituals i s'ha determinat que en solució estan presents com a mescla de dos isòmers, corresponents a aquells que tenen els dos grups fenil del fragment al·lílic en posició *syn*. Aquests isòmers s'intercanvien mitjançant el mecanisme de pseudorotació del grup al·lil. Finalment, ha estat determinada l'estructura cristal·lina del complex **C13**.
4. Els complexos neutres de pal·ladi de tipus **I**, amb el fragment 2-metilal·lil, s'han emprat com a precatalitzadors en la hidroviniació de l'estirè. S'ha trobat que aquest tipus de complexos eren actius en aquesta reacció i que s'atenyia una gran selectivitat envers el 3-fenil-1-butè en la majoria de casos. L'activitat i enantioselectivitat han estat baixes o moderades, en concordància amb resultats previs de la bibliografia. El precursor més enantioselectiu ha estat el complex **C5**, amb la fosfina PPh(2-bifenil)(ⁱPr), que ha arribat a un 40% d'e.e. pel 3-fenil-1-butè. Destaca el resultat inesperat obtingut amb el complex **C2**, que conté la fosfina PPh(1-naftil)(ⁱPr). Aquest sistema és extremadament ràpid, de forma que s'ha hagut de fer la reacció a temps curts i temperatura més baixa per tal de poder quantificar el 3-fenil-1-butè, ja que en les condicions normals es produïa ràpidament la isomerització d'aquest producte. No s'ha trobat una explicació satisfactòria per al comportament d'aquest sistema.
- 4.1. S'ha dut a terme la reacció d'hidroviniació de l'estirè perdeuterat per tal de treure informació mecanística sobre la reacció. S'ha observat l'addició totalment neta de l'etilè en el doble enllaç vinílic de l'estirè i s'ha detectat només un isotopòmer del 3-fenil-1-butè. Aquest fet indica que l'etapa d'inserció de l'estirè és irreversible, ja que no es produeix intercanvi de deuteri. Duent a terme la reacció fins a conversions més elevades, per tal que el 3-fenil-1-butè deuterat isomeritzés a olefines internes, s'ha vist que només es formava un isotopòmer del 2-fenil-2-butè deuterat. Aquest fet implica que el catalitzador hidrur de Pd (que després d'isomeritzar el 3-fenil-1-butè hauria d'estar deuterat) sofreix intercanvi D-H amb l'etilè, com està descrit a la bibliografia per a complexos de níquel.

- 4.2. S'han fet proves per tal d'hidrovinilar alguns derivats de l'estirè en els quals hi hagués un àtom d'oxigen capaç d'efectuar coordinació hemilàbil, per tal d'estudiar-ne l'efecte en el resultat de la reacció. S'ha trobat que en el cas d'emprar estirens substituïts en el grup vinil la reacció d'hidrovinilació gairebé no transcorria, amb concordància amb la bibliografia. En el cas d'utilitzar l'*o*-metoxiestirè es trobà que la reacció tenia lloc, encara que lentament i per produir el producte hidrovinilat amb una excel·lent selectivitat però una enantioselectivitat similar a la que s'obtenia en hidrovinilar l'estirè.

COMPLEXOS CATIÒNICS DE PAL·LADI(II)-ALQUILACIÓ AL·LÍLICA

5. S'han preparat deu nous complexos catiònics de pal·ladi(II) del tipus $[Pd(\alpha^3\text{-2-metilal·lil})(P^*)_2]PF_6$ amb dos lligands fosforats monodentats *P*-estereogènics o bé una difosfina *P*-estereogènica.
- 5.1. El primer tipus **I** de complexos preparats, sis en total (**C14-C19**), inclou aquells en els quals hi ha dos lligands fosforats monodentats. Aquests complexos han estat caracteritzats en estat sòlid i en solució i s'ha determinat que es troben en forma d'un sol isòmer, a causa de la simetria del complex. S'ha vist que els complexos que tenen fosfines amb el grup 2-bifenil (**C17-C19**) són inestables i evolucionen a altres espècies en solució. Dels espectres d'RMN de ^{31}P es dedueix que un dels lligands fosforats monodentats és més làbil que l'altre.
- 5.2. El tipus **II**, format per **C20** i **C21**, incorporen una difosfina amb un pont etil entre els dos àtoms de fòsfor estereogènics. Inicialment, aquests complexos han estat obtinguts impurificats amb els corresponents complexos *bis*(fosfina), però la recristal·lització en toluè ha permès obtenir **C20** i **C21** de forma pura. Aquests complexos han estat caracteritzats per les tècniques habituals, i s'ha determinat que es troben en forma d'un isòmer. S'ha obtingut l'estructura cristal·lina per a **C21**.
- 5.3. Finalment, s'ha estudiat el tipus **III** de complexos, format per **219** i **C22**. Els dos complexos s'han obtingut impurificats amb els corresponents complexos *bis*(fosfina) i només **C22** s'ha pogut aïllar de forma pura després de recristal·litzar-lo en toluè. S'ha caracteritzat en estat sòlid i en solució.
6. Tots els complexos catiònics preparats, excepte **219**, han estat emprats com a precatalitzadors en la reacció de substitució al·lítica asimètrica de l'acetat d'1,3-difenilal·lil i de l'acetat de cinamil, sota les condicions habituals de Trost (DMM/KOAc/CH₂Cl₂).
- 6.1. En dur a terme la reacció amb l'acetat d'1,3-difenilal·lil, s'ha vist que els complexos de tipus **I** eren molt actius ja que en una hora conduïen a conversió total. Alguns d'ells eren bons inductors asimètrics, assolint el 74% d'e.e. com a màxim en el cas del complex **C19**.

- 6.2. Els complexos difosfina, de tipus **II** i **III** eren molt més lents, encara que al cap d'un dia la conversió era total. Es trobà que els complexos de tipus **II**, amb les difosfines amb pont etil no induïen quiralitat en el producte, mentre el complex de tipus **III** **C22** era moderadament enantioselectiu.
- 6.3. Es va dur a terme també l'alquilació al·lílica de l'acetat de cinamil, per tal d'investigar la regioselectivitat de la reacció. Es van emprar els complexos catiònics i també alguns dels neutres. Es va trobar que la reacció era molt més ràpida que amb l'acetat d'1,3-difenilal·lil, i que fins i tot alguns complexos neutres eren actius sense extreure'ls el clorur. Pel que fa a la regioselectivitat, s'ha trobat que tots els complexos forneixen preferentment l'isòmer lineal de substitució, encara que s'observen diferències relatives. Així els més selectius envers l'isòmer lineal són els de tipus **I**, mentre els que, relativament, produïen més proporció d'isòmer ramificat es trobà que són els de tipus **II**, mentre els de tipus **III** es troben en una situació intermèdia. Aquests resultats estan d'acord amb la bibliografia que tracta la regioselectivitat en funció del *bite angle* del lligand.

COMPLEXOS NEUTRES DE RUTENI(II)-CICLOPROPANACIÓ-TRANFERÈNCIA D'HIDROGEN

7. S'han preparat vuit nous complexos neutres de Ru(II) del tipus $[RuCl_2(\alpha^6\text{-}p\text{-cimè})P^*]$, on P^* és un lligand fosforat monodentat i P -estereogènic. Aquests vuit complexos (**C23-C30**) han estat caracteritzats en estat sòlid i en solució, incloent l'estructura cristal·lina del complex **C26**.
8. Aquests complexos neutres han estat emprats com a precatalitzadors en la ciclopropanació asimètrica de l'estirè i de l' α -metilestirè, mitjançant la descomposició catalítica del diazoacetat d'etil. Els complexos neutres han estat tractats amb diversos extractors d'halur per tal de convertir-los en catiònics i ésser suficientment actius en aquesta reacció.
- 8.1. En la ciclopropanació de l'estirè, s'ha vist que els complexos eren poc actius, regioselectius i enantioselectius, encara que s'aprecien diferències importants entre ells. S'ha assolit com a màxim una relació de regioisòmers *cis:trans* 35:65 i uns excessos enantiomèrics màxims de 58.0:59.0 amb el complex **C26**.
- 8.2. En la ciclopropanació de l' α -metilestirè s'han obtingut millors resultats, encara que les tendències han estat les mateixes. S'ha aconseguit com a màxim una relació isomèrica *cis:trans* de 39:31 i uns excessos enantiomèrics màxims de 66.5:68.5 amb el complex **C30**.

- 9.** En la transferència d'hidrogen asimètrica de l'acetofenona amb isopropanol com a donador d'hidrogen s'ha vist que els complexos neutres eren actius en la reacció a reflux, encara que només els complexos **C26** i **C24** han provocat una certa inducció asimètrica en el 2-feniletanol obtingut.