

Diss. ETH NO. 23880

Trifluoromethyl *P*-stereogenic ligands: synthetic development and catalytic applications

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

RIMA DRISSI

MSc in Molecular and Biological Chemistry, EPFL

born on 03.12.1987

citizen of Thônex (GE)

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Antonio Togni, examiner
Prof. Dr. Hansjörg Grützmacher, co-examiner

2016

Abstract

The thesis at hand mainly focuses on the synthetic development of new trifluoromethyl *P*-stereogenic phosphane-based ligands. Their characterization as well as their application in catalytic asymmetric homogeneous processes were considered. The structures investigated comprise various types of backbones, originating from privileged ligand classes, which possess different elements of chirality. The main feature of the ligands developed is phosphorus stereogenicity. This underused chiral motif combined with electron-poor trifluoromethyl substituents at phosphorus renders these ligands unique. This work aims to gain insight on preparative routes to access them and their activity in enantioselective catalysis.

In a first instance, the investigation of axially chiral BINAP-derived ligands was carried out (figure 1). It was found that the high rotation barrier of the binaphthyl backbone does not allow for straightforward modifications in the 2,2' positions. The pathway to the existing bistrifluoromethyl BINAP derivative could not be optimized. The ligand could nevertheless be tested for the first time in the asymmetric alkylative ring opening of 7-oxabenzonorbornadiene. It showed a high level of stereoselection, inducing enantioselectivities up to 84%. No new BINAP derivatives could be prepared in a synthetically reasonable manner. An unhindered biaryl ligand was thus chosen as alternative (figure 1), and a simple P-CF₃ biphenyl ligand was successfully synthesized and shown to coordinate to gold(I).

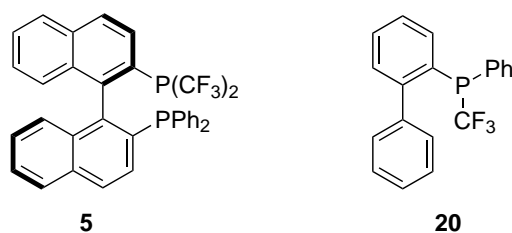


Figure 1: Biaryl ligands investigated (chapter 2).

In a second instance, oxazoline ligands were studied (figure 2). Phenyloxazoline (PHOX) derivatives could be prepared in reasonable amounts via lithium-bromine exchange of the corresponding bromophenyl precursors followed by electrophilic substitution with PPh(CF₃)₂. The diastereoselectivity of this reaction could however not be controlled. Furthermore, no means were found to separate the diastereomers. A simple coordination experiment to palladium(II) was successfully carried out with one of the prepared representatives of this ligand class.

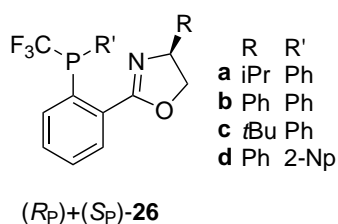


Figure 2: Phenyloxazoline ligands investigated (chapter 3).

1,2-Ferrocenyloxazolines were subsequently investigated (figure 3). It was found that the corresponding planar chiral ligand diastereomers could be easily separated by standard column

chromatography. The ligands were shown to coordinate to palladium(II) and platinum(II), and were subsequently applied in various stereoselective catalyses. The best results were found in the palladium-catalyzed allylic alkylation of cinnamyl acetate. Enantioselectivity was shown to be higher than that of the parent ligand, and the linear to branched ratio was also favorably influenced. In other catalytic transformations, the ligands either displayed no conversion or very little enantioselectivity. Additionally, the absolute configuration at phosphorus seemed to have little to no influence on the catalytic processes tested.

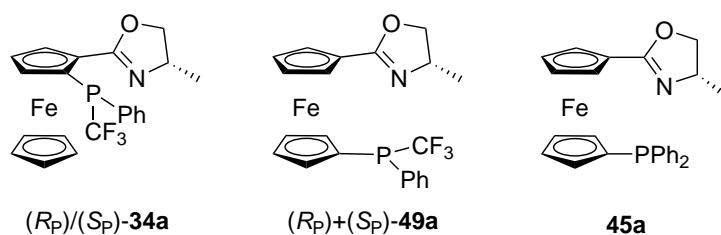


Figure 3: Ferrocenyloxazoline ligands investigated (chapter 3).

As the synthesis of 1,2 substituted ferrocenyloxazolines suffered from major reproducibility issues, the preparation of the corresponding 1,1' derivatives was instigated (figure 3). The sterically less hindered environment was thought to allow much less restriction with respect to lithiation and electrophilic substitution at the ferrocene backbone. This was however experimentally found to be untrue, as these transformations were also problematic with this substitution pattern. During the course of this work, a new pathway was developed for the synthesis of the 1,1'-ferrocenyl parent ligand (figure 3).

Finally, the study of trifluoromethyl counterparts derived from phenylethylferrocenyl ligands was initiated (figure 4). New synthetic pathways were developed to access the bis- and monotrifluoromethyl congeners of this family, and the processes could be scaled up.

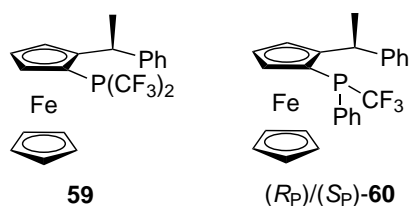


Figure 4: Phenylethylferrocenyl ligands investigated (chapter 4).

The obtained ligands were compared to their parent ligand in the solid state, and their coordination behavior to ruthenium(II) and gold(I) was investigated. Finally, a preliminary activity test was carried out by applying the ligands in the transfer hydrogenation of acetophenone. Under unoptimized conditions, the ligands were found to yield racemic product.

Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation fokussiert sich hauptsächlich auf die synthetische Entwicklung von neuen Trifluormethyl *P*-stereogenen Phosphan-basierten Liganden. Sowohl ihre Charakterisierung als auch ihre Anwendung in katalytischen asymmetrischen homogenen Prozessen wurden betrachtet. Die untersuchten Liganden beinhalten diverse Strukturentypen, welche von privilegierten Ligandklassen abstammen, und besitzen unterschiedliche Chiralitätselemente. Das Hauptmerkmal der entwickelten Liganden ist die Phosphor-Stereogenizität. Dieses unterbenutzte chirale Motiv kombiniert mit elektronarmen Trifluormethylsubstituenten am Phosphor machen diese Liganden einzigartig. Die vorliegende Arbeit gibt einen Einblick in die präparativen Wege zur Herstellung dieser und deren Aktivität in enantioselektiver Katalyse.

Als Erstes wurden BINAP Derivate mit axialer Chiralität untersucht (Abbildung 1). Wie sich zeigte, erlaubt die hohe Barriere der Rotation von Binaphthyl keine direkte Modifikation in den 2,2'-Positionen. Die Syntheseroute zum existierenden Bistrifluormethyl BINAP-Derivat konnte nicht optimiert werden. Der Ligand wurde trotzdem das erste Mal in der asymmetrischen alkylierenden Ringöffnung von 7-Oxabenzonornbornadien getestet. Ein hoher Grad an Stereoselektivität wurde beobachtet, mit Enantioselektivitäten bis zu 84%. Neue BINAP-Derivate konnten in keiner akzeptablen Weise synthetisiert werden. Als Alternative wurde ein ungehinderter Biaryl-Ligand gewählt (Abbildung 1). Ein solcher P-CF₃ Biphenyl-Ligand wurde erfolgreich hergestellt und an Gold(I) koordiniert.

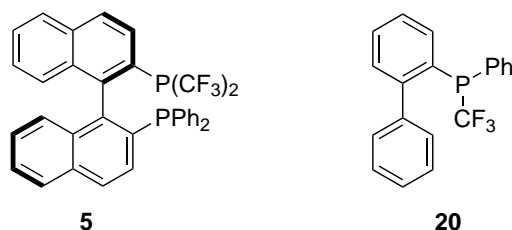


Abbildung 1: Untersuchte Biaryl-Liganden (Kapitel 2).

Im zweiten Teil wurden Oxazoline-Liganden untersucht (Abbildung 2). Phenyloxazoline (PHOX) Derivate konnten in vernünftigen Mengen via Lithium-Brom Austausch von dem entsprechenden Bromphenyl Vorläufern hergestellt werden, gefolgt von einer elektrophilen Substitution mit PPh(CF₃)₂. Die Diastereoselektivität dieser Reaktion konnte nicht kontrolliert werden und es wurde keine Methode zur Trennung der Diastereomere gefunden. Ein einfaches Koordinationsexperiment mit einem der Vertreter dieser Ligandklasse zu Palladium(II) wurde erfolgreich durchgeführt.

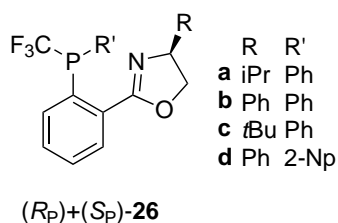


Abbildung 2: Untersuchte Phenyloxazoline-Liganden (Kapitel 3).

Anschliessend wurden 1,2-Ferrocenyloxazoline studiert (Abbildung 3). Es wurde gezeigt, dass sich die entsprechenden planar-chiralen Ligandendiastereomere säulenchromatographisch einfach trennen lassen. Die Koordination der Liganden zu Palladium(II) und Platin(II) wurde gezeigt. Die Liganden wurden in diversen stereoselektiven Katalysen angewandt. Die besten Resultate wurden in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung von Cinnamylacetat erzielt. Die Enantioselektivität war höher und das Verhältnis von linearem zu verzweigtem Produkt wurde im Vergleich mit dem ursprünglichen Ligandentyp ebenfalls positiv beeinflusst. In anderen katalytischen Anwendungen wiesen die Liganden entweder kein Umsatz oder wenig Enantioselektivität auf. Die absolute Konfiguration von Phosphor scheint wenig oder kein Einfluss auf die Stereoselektivität der getesteten katalytischen Prozesse zu haben.

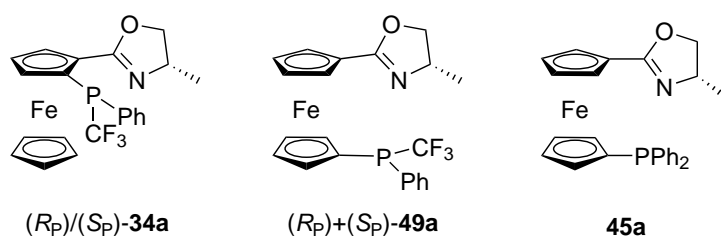


Abbildung 3: Untersuchte Ferrocenyloxazoline-Liganden (Kapitel 3).

Da die Synthese von 1,2-substituierten Ferrocenyloxazoline unter grossen Reproduzierbarkeitsproblemen leidet, wurde die Herstellung der entsprechenden 1,1'-Derivate initiiert (Abbildung 3). Die Überlegung war, dass die weniger sterisch gehinderte Umgebung der 1'-Position am Ferrocen die Lithiierung und die darauffolgende elektrophile Substitution erleichtern sollte. Experimentell zeigte sich, dass der Schritt der Substitution dennoch problematisch ist. Im Laufe dieser Arbeit wurde ein neuer Syntheseweg zum ursprünglichen 1,1'-Ferrocenylligandensystem entwickelt (Abbildung 3).

Abschliessend wurden Trifluormethyl-Analoga von Phenylethylferrocenyl-Liganden untersucht (Abbildung 4). Neue Synthesewege wurden entwickelt um die Bis- und Monotrifluormethyl Analoga dieser Familie herzustellen. Diese konnten für grössere Masstäbe optimiert werden.

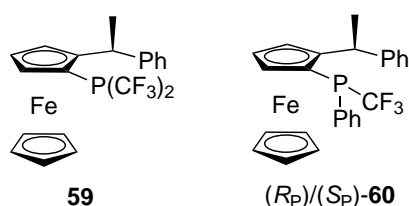


Abbildung 4: Untersuchte Phenylethylferrocenyl-Liganden (Kapitel 4).

Die erhaltenen Liganden wurden röntgenspektroskopisch untersucht und mit dem ursprünglichen Ligand verglichen. Ihre Koordination zu Ruthenium(II) und Gold(I) wurde ebenfalls untersucht. In einem Vorversuch wurde die Aktivität der neuen Liganden in der Transferhydrierung von Acetophenon untersucht. Unter nicht-optimierten Bedingungen wurde nur racemisches Produkt erhalten.

Résumé

La présente thèse se focalise principalement sur le développement synthétique de nouveaux ligands phosphanes trifluorométhyles *P*-stéréogènes. Leur caractérisation ainsi que leur application dans des procédés de catalyse asymétrique homogène ont été considérées. Les ligands étudiés comprennent des types de structures diverses, issues de classes de ligands privilégiés, et possèdent différents éléments de chiralité. La caractéristique principale des ligands développés est la stéréogénicité du phosphore. Ce motif chiral peu répandu en combinaison avec des substituants trifluorométhyles électroniquement pauvres sur le phosphore rend ces ligands uniques. Ce travail vise à établir un procédé préparatif pour y accéder ainsi qu'à tester leur activité en catalyse énantiosélective.

En premier lieu, des ligands dérivés de BINAP avec chiralité axiale ont été étudiés (figure 5). L'importante barrière rotationnelle de la structure binaphthyle n'a pas permis une modification directe des substituants en positions 2,2'. La synthèse du ligand dérivé de BINAP bistrifluorométhyle existant n'a pas pu être optimisée. Le ligand a néanmoins pu être testé pour la première fois dans l'ouverture alkylative asymétrique du cycle 7-oxabenzonorbornadiène. Une haute stéréosélection a été démontrée, le ligand induisant une énantiosélectivité jusqu'à 84%. Aucun nouveau dérivé de BINAP n'a pu être synthétisé de manière raisonnable. Un biaryle non encombré a par conséquent été choisi comme alternative (figure 5). Un ligand biphenyle *P*-CF₃ simple a été préparé avec succès et coordonné à un atome or(I).

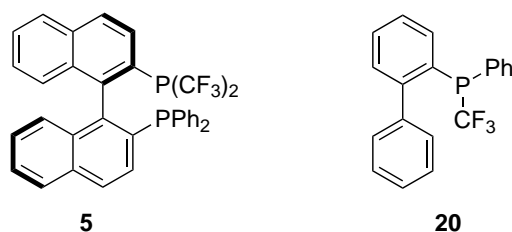


Figure 5: Ligands biaryles étudiés (chapitre 2).

Dans un deuxième temps, des ligands oxazolines ont été étudiés (figure 6). Des dérivés phényloxazolines (PHOX) ont pu être préparés en quantités raisonnables via un échange lithium-brome du précurseur bromophényle correspondant, suivi par substitution électrophile avec PPh(CF₃)₂. La diastéréosélectivité de cette réaction n'a pas pu être contrôlée. De plus, aucun moyen n'a été trouvé pour séparer les diastéréomères. Une simple expérience de coordination au palladium(II) a été réalisée avec succès avec un des représentants de cette classe de ligands.

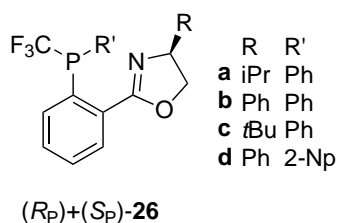


Figure 6: Ligands phényloxazolines étudiés (chapitre 3).

Des ligands 1,2-ferrocényloxazolines ont été examinés par la suite (figure 7). Il a été trouvé que ces ligands à chiralité planaire peuvent être facilement séparés par chromatographie sur colonne standard. Les ligands ont démontré leur capacité à coordiner au palladium(II) et platine(II), et ont été ensuite utilisés dans diverses catalyses stéréosélectives. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans l'alkylation allylique de l'acétate de cinnamyle catalysée au palladium. L'énantiosélectivité a été plus élevée que celle du ligand parent, et le rapport de produits linéaire à branché a aussi été influencé favorablement. Dans d'autres réactions catalytiques, les ligands ont soit montré aucune conversion, soit très peu d'énantiosélectivité. Par ailleurs, la configuration absolue du phosphore a semblé n'avoir que très peu ou aucune influence sur les procédés catalytiques testés.

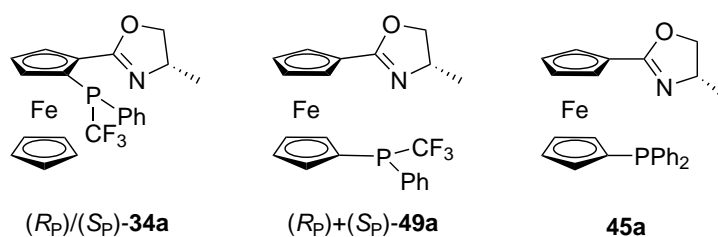


Figure 7: Ligands ferrocényloxazolines étudiés (chapitre 3).

Étant donné que la synthèse des ferrocényloxazolines 1,2-substitués a souffert de gros problèmes de reproductibilité, la préparation des dérivés 1,1' correspondants a été initiée (figure 7). L'encombrement stérique étant réduit par rapport à la position devant être lithiée, la substitution électrophile devrait être moins restreinte. Il a cependant été démontré expérimentalement que cela n'était pas le cas, vu que la lithiation et substitution électrophile ont aussi été problématiques avec ce type de substitution au ferrocène. Pendant ce travail, un nouveau chemin de synthèse a été développé pour le ligand 1,1'-ferrocényle parent (figure 7).

En dernier lieu, les analogues trifluorométhyles dérivés de ligands phényléthylferrocényles ont été examinés (figure 8). De nouveaux moyens synthétiques ont été développés pour accéder aux ligands bis- et monotrifluorométhyles de cette famille, et les procédés ont pu être optimisés pour une synthèse à plus grande échelle.

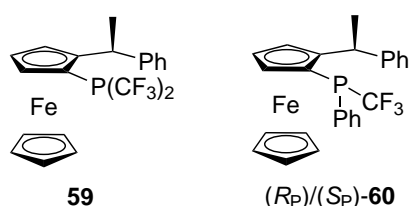


Figure 8: Ligands phényléthylferrocényles étudiés (chapitre 4).

Les ligands obtenus ont été comparés à leur ligand parent par leur structure en phase solide, et leur coordination au ruthénium(II) et or(I) a été étudiée. Finalement, un test d'activité préliminaire a été exécuté, en utilisant ces ligands dans le transfert d'hydrogène de l'acétophénone. Dans des conditions non optimisées, les ligands ont donné lieu à un produit racémique.