

Diss ETH No. 18681

**Novel Ferrocenyl Monotrifluoromethylphosphine Ligands
Combining Three Elements of Chirality**

A dissertation submitted to the
Swiss Federal Institute of Technology Zürich

for the degree of
DOCTOR OF SCIENCES

presented by

Aline Sondenecker

Dipl. Chem. Neuchâtel University, NE

born on April 28th, 1980

citizen of Montfaucon, JU

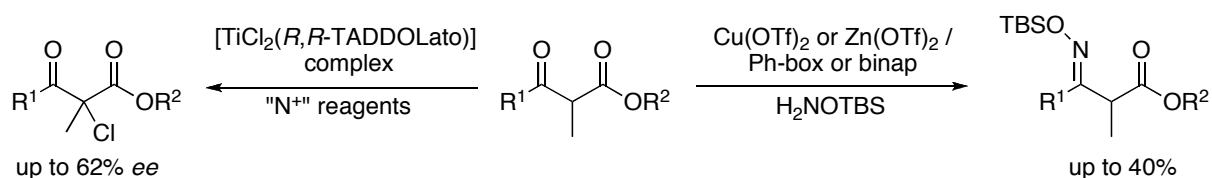
accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Antonio Togni, examiner
Prof. Dr. Hansjörg Grützmacher, co-examiner
Prof. Dr. Georg Süss-Fink, co-examiner

Zürich 2009

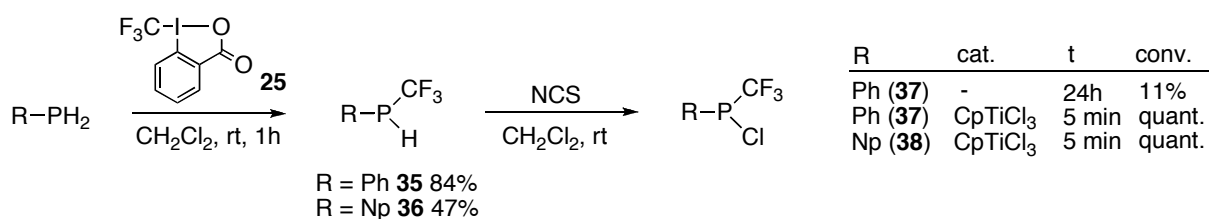
Abstract

The first part of the thesis describes the synthetic efforts toward α -amino acids via titanium-catalyzed electrophilic amination of β -keto esters in analogy to the electrophilic halogenation, sulfenylation and hydroxylation established in our group. Despite extensive screening of the reaction conditions, the use of the $[\text{TiCl}_2(\text{R,R-TADDOLato})]$ complex as the catalyst for the electrophilic amination proved fruitless as it exclusively acted as a chloride donor yielding chlorinated β -keto esters.

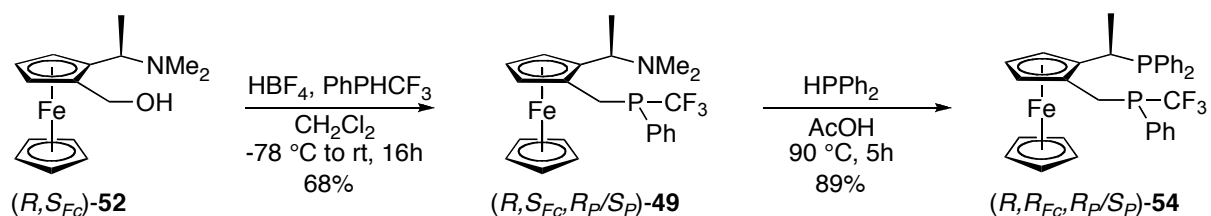
In order to avoid the transfer of the chloride onto the substrate several chloride free catalysts were tested. Interestingly, no conversion could be observed for the majority of metals used. Only the use of zinc (II) or copper (II) salts led to the consumption of the starting material resulting, however, in the formation of oximes. This transformation represents the first metal-catalyzed synthesis of β -oxime esters starting from β -keto esters.



The second part of this work deals with the synthesis of a new kind of chiral 1,2-disubstituted ferrocenyl bisphosphines possessing a stereogenic phosphorus atom bearing a trifluoromethyl group. Although the first synthetic approach toward the target molecules via reaction of the lithiated ferrocene derivatives with halo(trifluoromethyl)phosphines failed, we established an efficient methodology for the synthesis of the prerequisite halo(trifluoromethyl)phosphines. Primary phosphines were thus subjected to electrophilic trifluoromethylation by reagent **25** based on hypervalent λ^3 -organoiodine compounds developed in our group yielding the secondary monotrifluoromethylphosphines. Their subsequent treatment with *N*-chlorosuccinimide (NCS) in the presence of 10 mol% Ti catalyst resulted in an instantaneous, clean and quantitative reaction. This is a new catalyzed synthesis of chlorophosphines from corresponding secondary phosphines.

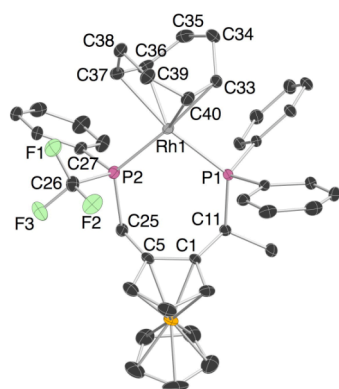


After modification of our synthetic strategy, a new class of chiral ferrocenyl bisphosphine ligands was achieved via a short two-step procedure with high modularity starting from the amino alcohol **52**. Nucleophilic substitution of the alcohol functionality by a secondary trifluoromethylphosphine in the presence of HBF_4 followed by a nucleophilic replacement of the dimethylamino group by diphenylphosphine in acetic acid furnished the novel ferrocenyl monotrifluoromethylphosphine ligands combining three elements of chirality.

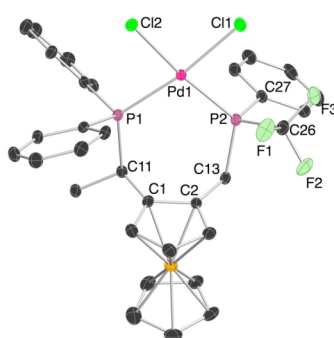


Diastereomeric forms of **54** are separable by chromatographic techniques or fractional crystallization.

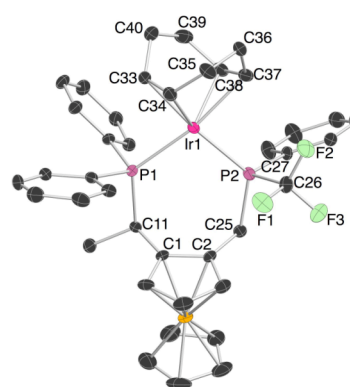
Cationic rhodium(I) and iridium(I) as well as neutral palladium(II) complexes containing the bisphosphine **54** were prepared and fully characterized by 1D- and 2D-NMR techniques and by X-ray crystallography. The structural features of these complexes are discussed with focus on the CF_3 moiety.



$[\text{Rh}(\text{cod})\mathbf{54}]\text{BF}_4$ (**57**)



$[\text{Pd}(\text{Cl})_2\mathbf{54}]$ (**58**)

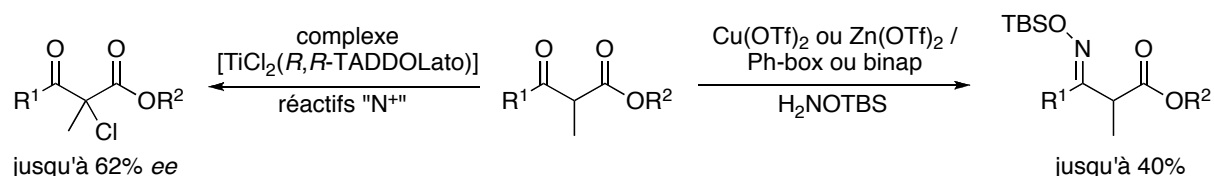


$[\text{Ir}(\text{cod})\mathbf{54}]\text{BF}_4$ (**61**)

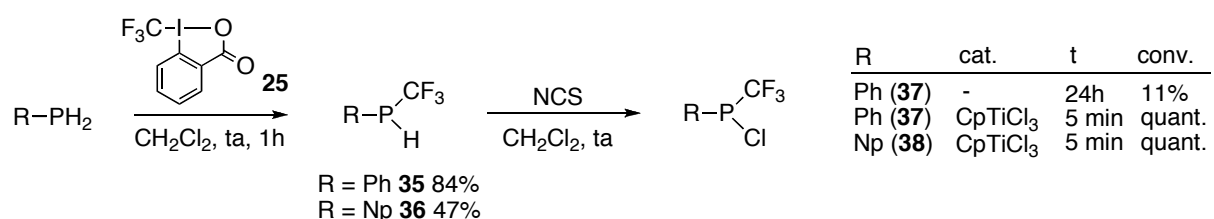
Résumé

La première partie de cette thèse décrit l'effort déployé pour la synthèse d'acides α -aminés via l'amination électrophile de β -cétoesters catalysée avec du titane par analogie à l'halogénéation, la sulfonation et l'hydroxylation électrophiles développées dans notre groupe pour les mêmes substrats. Malgré l'exploration extensive de très nombreuses conditions réactionnelles, l'utilisation du catalyseur $[\text{TiCl}_2(\text{R,R-TADDOLato})]$ pour l'amination électrophile s'est avéré stérile aboutissant à la chloration en α des β -cétoesters utilisés.

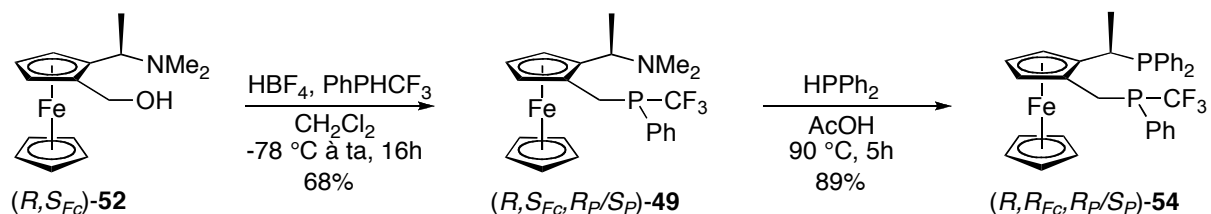
Afin d'éviter le transfert de chlore au substrat, d'autres catalyseurs sans atome de chlore ont été utilisés. Curieusement, aucune conversion n'a été observée pour la majorité des métaux testés. La consommation du produit de départ a pu être observée avec l'utilisation de sel de zinc(II) ou de cuivre(II) résultant en la formation d'oximes. Cette transformation représente la première synthèse catalysée par des métaux de transition de β -oximesters à partir de β -cétoesters.



Dans un second temps, la synthèse d'un nouveau type de ferrocène bisphosphines chirales 1,2-disubstitués comportant un atome de phosphore stéréogénique contenant un groupe trifluorométhyle a été développée. Bien que la première approche vers la molécule cible, via la réaction du dérivé ferrocène lithié avec une chloro(trifluorométhyl)phosphine ait échoué, nous avons établi une autre méthodologie efficace pour la synthèse de chloro(trifluorométhyl)phosphines. Les phosphines secondaires monotrifluorométhylées ont été synthétisées, dans un premier lieu, par la réaction de la phosphine primaire correspondante avec le réactif électrophile trifluorométhylé **25** basé sur le composé λ^3 -organoiodé hypervalent développé dans notre groupe. Puis, un traitement avec le *N*-chlorosuccinimide (NCS) combiné à 10% de catalyseur de titane a produit une réaction instantanée, propre et quantitative. Ceci constitue une nouvelle synthèse de chlorophosphines à partir des phosphines secondaires correspondantes.

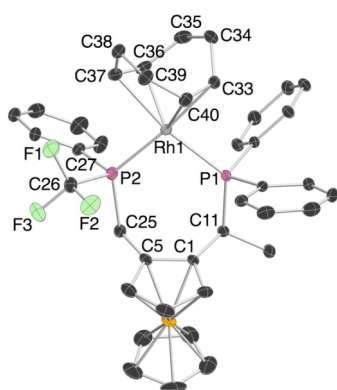


Après avoir changé de stratégie de synthèse, une nouvelle classe de ligands ferrocène bisphosphine chiraux ont été obtenus avec une grande modularité à partir de l' amino-alcool **52** via une procédure en deux étapes. Une substitution nucléophile de la fonction alcool par une phosphine secondaire trifluorométhylée en présence de HBF_4 , puis un remplacement nucléophile du groupe diméthylamine par un groupe diphenylphosphine dans de l'acide acétique a fourni un nouveau type de ligand ferrocène phosphine monotrifluorométhylé combinant trois éléments de chiralité.

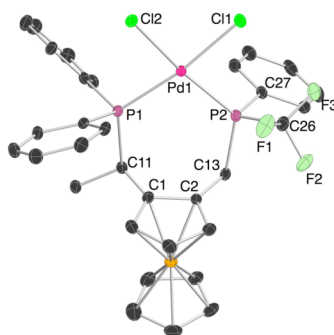


La séparation des deux diastéréoisomères de **54** s'est avérée fructueuse par des techniques chromatographiques ou par cristallisation.

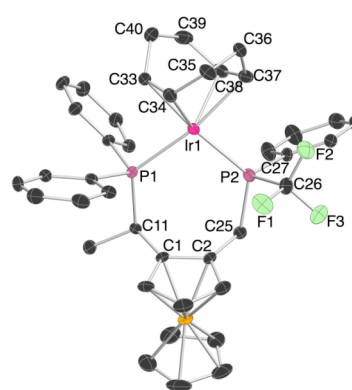
Deux complexes cationiques de rhodium(I) et iridium(I) ainsi qu'un complexe neutre de palladium(II) contenant la bisphosphine **54** ont été préparés et caractérisés par des spectroscopies RMN 1D et 2D et par cristallographie. Les particularités structurales de ces complexes seront discutées en se concentrant sur le groupement CF_3 .



$[\text{Rh}(\text{cod})\mathbf{54}]\text{BF}_4$ (**57**)



$[\text{Pd}(\text{Cl})_2\mathbf{54}]$ (**58**)



$[\text{Ir}(\text{cod})\mathbf{54}]\text{BF}_4$ (**61**)