



Doctoral Thesis

Josphos-derived P-trifluoromethylated ligands

Author(s):

Schwenk, Rino Alex

Publication Date:

2014

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010147107> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 21772

Josiphos-derived P-trifluoromethylated ligands

A thesis submitted to

ETH ZURICH

to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

presented by

RINO ALEX SCHWENK

M.Sc. in Chemistry, University of Basel

born on 13.04.1982

citizen of Kriens (LU)

accepted on the recommendation of

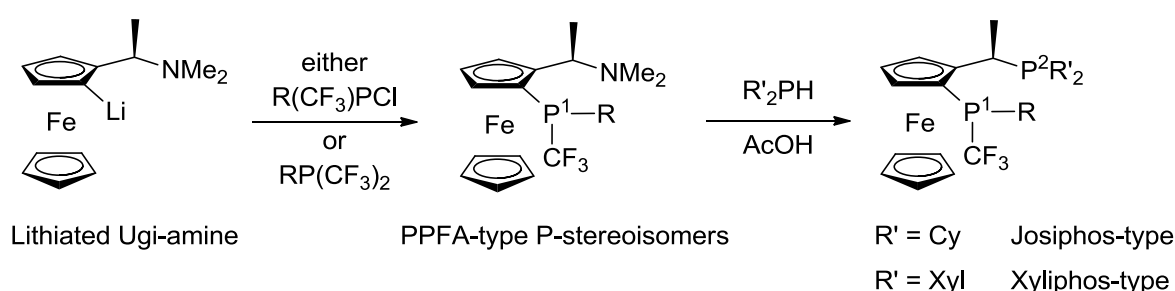
Prof. Dr. Antonio Togni, examiner

Prof. Dr. Helma Wennemers, co-examiner

2014

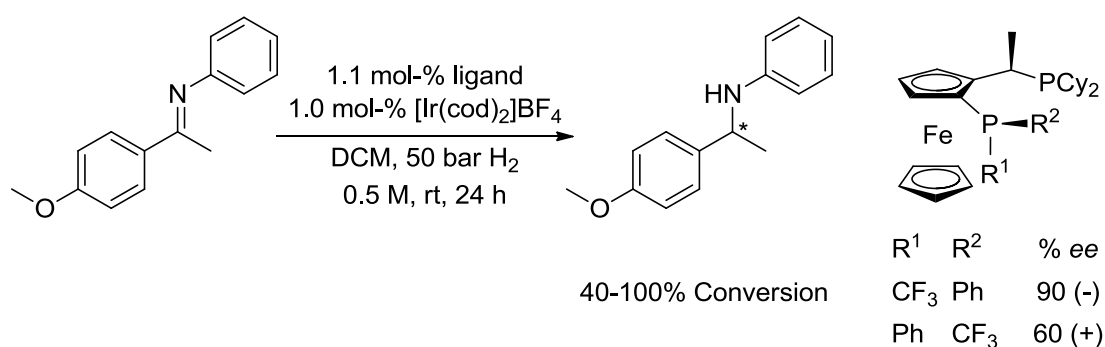
Abstract

The thesis at hand mainly focuses on the synthesis of P-trifluoromethylated ligands derived from the classical Josiphos backbone and their application in homogeneous transition-metal-catalyzed hydrogenations. A series of new P1-trifluoromethylated ligands of Josiphos-type were isolated starting from Ugi-amine and corresponding bistrifluoromethylated phosphines. All investigated representatives turned out to be air-sensitive. The (*R_P*)-ligands oxidized mostly within a few minutes when exposed to air, the (*S_P*)-stereoisomers were less sensitive. However, the two (Ph)(CF₃)P-stereoisomers were the only trifluoromethylated Josiphos-type ligands that could be isolated without significant formation of inseparable oxide.



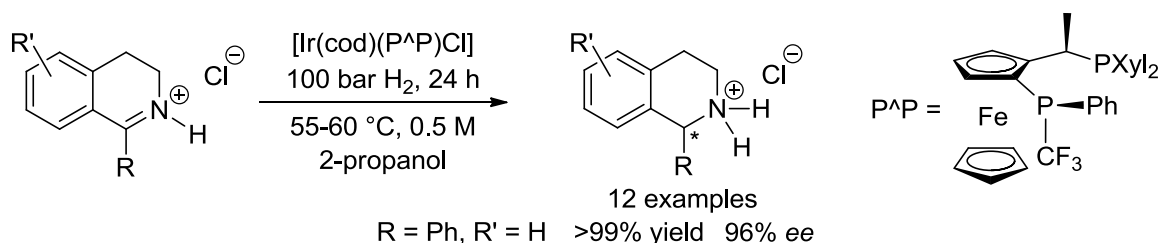
Trifluoromethylated chlorophosphines were as well investigated compounds in the course of this thesis and it could be shown that they can be applied as electrophile, potentially replacing so far used bistrifluoromethylated phosphines. However, their syntheses on small scale suffered from low selectivity, poor reproducibility, and impractical isolation.

Cationic iridium(I) complexes of these ligands were active in the hydrogenation of N-aryl imines, the absolute P-configuration of the ligand mainly deciding on the major product enantiomer to be formed. The matched combination of absolute configurations for applied (Ph)(CF₃)-Josiphos-type ligands yielded 90% ee (-) in the hydrogenation of (*E*)-*N*-(1-(4-methoxyphenyl)ethylidene)-aniline and still remarkable 60% ee (+) were obtained in the mismatched case.

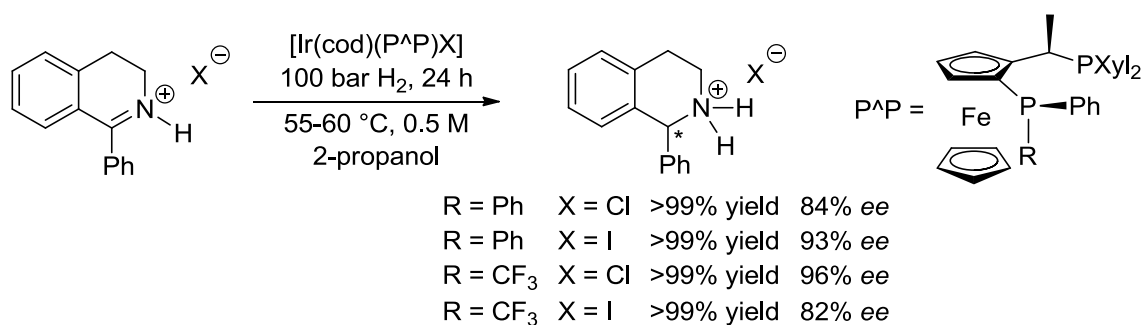


Xyliphos-type ligands bearing the trifluoromethylated P1 moiety proved to be more oxygen tolerant. In most cases both P-stereoisomers could be isolated as pure compounds. Cationic rhodium(I) complexes of these ligands catalyzed the reduction of dimethyl itaconate with up to >99% ee, reaching full conversion in less than one hour at 1 bar hydrogen pressure and room temperature.

Corresponding chloroiridium(I) diene precatalysts turned out to be active at elevated temperatures in the hydrogenation of 1-substituted 3,4-dihydroisoquinolinium chlorides. 1-Phenyl-3,4-dihydroisoquinolinium chloride was reduced at 55-60 °C and 100 bar hydrogen pressure with 95-97% ee, reaching full conversion in less than three hours. The analogous iridium(I) complex of parent Xyliphos yielded the tetrahydroisoquinolinium chloride under identical conditions with only 84% ee.



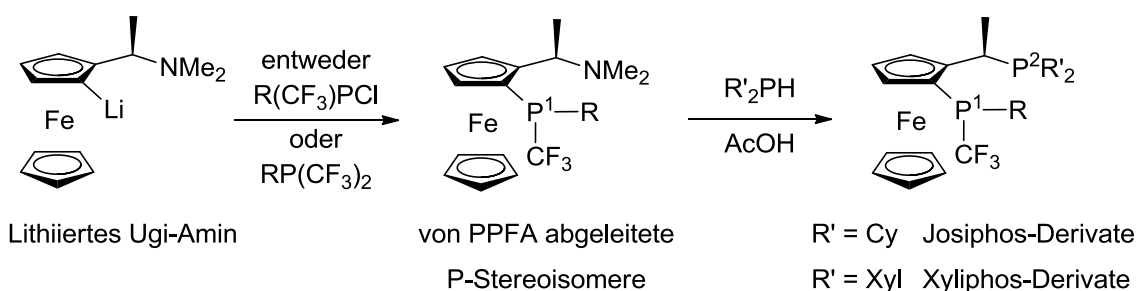
A remarkable difference in enantioselectivity was found for catalyst complexes bearing chloride or iodide as counter ions. The electron-poor ligand formed catalysts that performed with higher enantioselectivity in the hydrogenation of 1-Ph-DHIQ chloride if the chloride complex was used. The analogous Xyliphos complex led to higher ee if the corresponding iodide of substrate and precatalyst were used.



Additionally, ligands bearing a trifluoromethylated P2 moiety were isolated in the course of this thesis. (1-Np)(CF₃)PH was applied on PPFA in hot acetic acid, forming both P-stereoisomeric products with low stereoselectivity. The yields were in general low and the separation of the P-stereoisomers turned out to be laborious. X-Ray structures of corresponding platinum(II) chloride complexes revealed strongly differing conformational properties for the two stereoisomers.

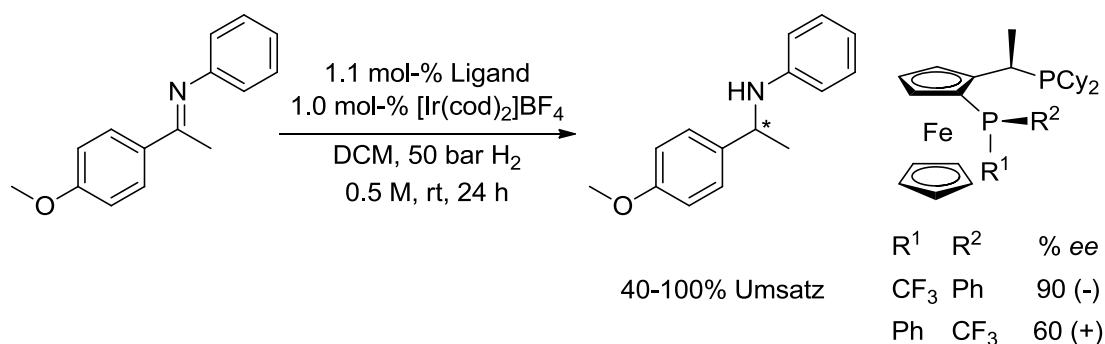
Zusammenfassung

In der vorliegenden Doktorarbeit wird hauptsächlich die Synthese von P-trifluoromethylierten, von Josiphos abgeleiteten Liganden thematisiert und deren möglichen Anwendungen in homogenen, durch Übergangsmetalle katalysierten, enantioselektiven Hydrierungen untersucht. Ausgehend von Ugi-Amin wurde eine Reihe von P1-trifluoromethylierten Josiphos-Derivaten synthetisiert und isoliert. Alle Liganden dieses Strukturtyps sind jedoch luftempfindlich. Während die (*S_P*)-Stereoisomere als Feststoffe nur langsam durch Luft oxidiert werden, oxidieren die meisten (*R_P*)-Stereoisomere in wenigen Minuten vollständig. Nur die Ph(CF₃)-Stereoisomere lassen sich ohne signifikante Verunreinigung durch oxidierte Spezies isolieren.



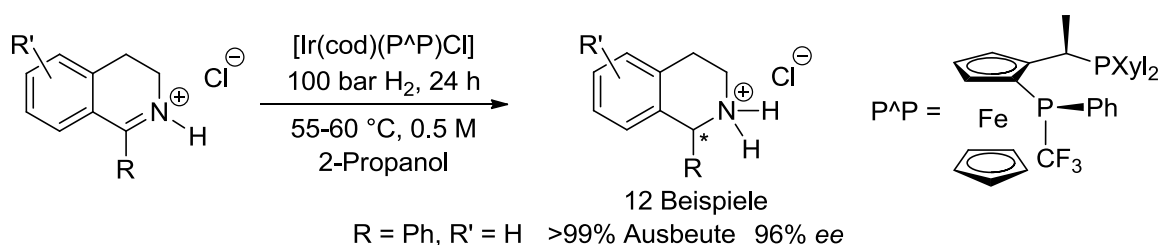
Die Synthese und Isolierung von trifluoromethylierten sekundären Chlorophosphinen wurde im Verlauf der Arbeit untersucht und es konnte gezeigt werden, dass diese als potenzieller Ersatz von bis dato eingesetzten bistrifluoromethylierten Phosphinen herangezogen werden könnten. Jedoch stellte sich die Synthese im kleinen Massstab als nicht selektiv heraus und die Isolierung der flüchtigen Produkte als problematisch.

Kationische Iridium(I)-Komplexe der partiell elektronenarmen Liganden sind aktiv in der Hydrierung von N-Aryliminen. Als entscheidend bezüglich Enantioselektivität der Reduktion stellte sich dabei die absolute Konfiguration des CF₃-Phosphins heraus. Bei der synergistischen Kombination von absoluter Konfiguration des Josiphos-Grundgerüsts und jener des CF₃-Phosphins wird in der Hydrierung von (*E*)-*N*-(1-(4-Methoxyphenyl)ethyliden)anilin 90% ee (+) erzielt während die abträgliche Kombination zu 60% ee (-) führen.

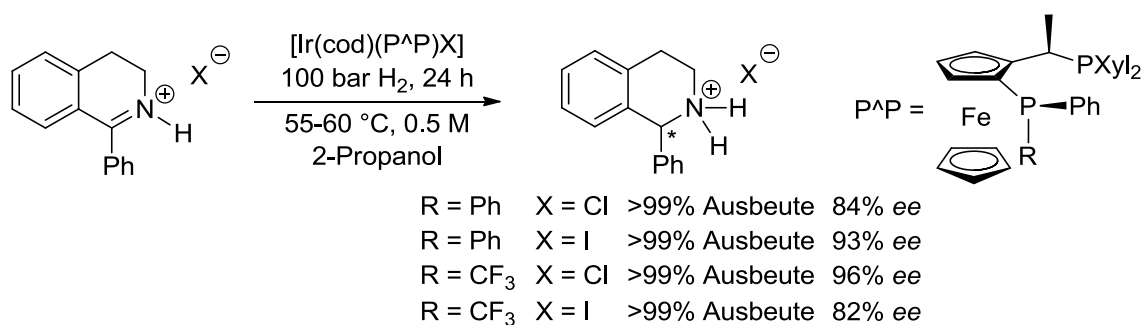


P1-Trifluoromethylierte Derivate von Xyliphos wurden ebenfalls isoliert und stellten sich als viel weniger luftempfindlich heraus. Für die meisten Vertreter konnten beide P-Stereoisomere isoliert werden und diese sind unter Normalbedingungen handhabbar. Entsprechende kationische Rhodium(I)-Komplexe reduzieren Dimethylitaconat unter Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck in weniger als einer Stunde mit vollem Umsatz und bis zu >99% ee.

Die Hydrierung von 1-substituierten 3,4-Dihydroisochinolinium Chloriden wird durch Katalysatorvorläufer des Typs $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{P}^{\wedge}\text{P})\text{Cl}]$ ermöglicht. Der Komplex des elektronenarmen (S_{P})-Ph(CF₃)-Xyliphos-Derivats reduziert 1-Ph-DHIQ Chlorid bei 55-60 °C und unter 100 bar Wasserstoffatmosphäre in 2-3 Stunden vollständig (TON 200), erreicht dabei beachtliche 95-97% ee. Der analoge Komplex des originalen Xyliphos Liganden zeigt vergleichbare Aktivität, katalysiert die Reaktion aber mit geringerer Enantioselektivität (84% ee).



Ein bemerkenswerter Einfluss des gewählten Gegenions zum Iridium(I)-Komplex und Substrat wurde dabei auf die Enantioselektivität der Reaktion festgestellt. Der elektronenarme Ligandkomplex führt, wie bereits erwähnt, zu 95-97% ee in der Reduktion des Hydrochlorids. Der Enantiomerenüberschuss sinkt auf 82% bei der Reduktion des Hydroiodids. Der entgegengesetzte Trend wurde für Katalysatorkomplexe des originalen Xyliphosliganden beobachtet.



Die Einführung des P-CF₃ Bausteins an der stereogenen Ethylgruppe wurde im Verlauf dieser Arbeit ebenfalls untersucht. Entsprechend der Synthese von Josiphos wurde (1-Np)(CF₃)PH als Nukleophil mit PPFA in Essigsäure umgesetzt. Durch die reduzierte Nukleophilie des sekundären Phosphins ist die Ausbeute tief. Die Trennung der P-Stereoisomere erfolgte mittels chiraler präparativer HPLC. Entsprechende Platin(II)chloridkomplexe zeigen auffallend unterschiedliche Konformationen im Festkörper.