

---

# Capítol 3

Lligands S-donadors quirals  
per catàlisi enantioselectiva  
derivats de l'àcid L-(-)-làctic i  
fragments biarílics

---

### 3.1. SÍNTESE DELS LLIGANDS.

#### 3.1.1. Precedents.

Els lligands S-donadors quirals, tot i que menys usats que els P-donadors, s'han aplicat a un bon nombre de reaccions catalítiques enantioselectives.<sup>1</sup> Així, complexos d'iridi amb lligands ditioèter<sup>2</sup> i de rodi amb lligands tiolat<sup>3</sup> s'han usat en reaccions d'hidrogenació asimètrica d'olefines. Complexos de pal·ladi amb lligands heterobidentats oxazolina amb un substituent S-donador s'han emprat amb molt èxit en la reacció d'alquilació al·lílica.<sup>4</sup> S'han descrit reaccions d'acoblament enantioselectiu de reactius de Grignard amb halurs de vinil (*Grignard cross coupling*) catalitzades per complexos de níquel i tioèters cíclics.<sup>5</sup> Finalment, complexos de coure amb lligands aminotiolat han estat utilitzats com catalitzadors per l'acoblament asimètric entre substrats al·lílics i reactius de Grignard.<sup>6</sup>

Un dels objectius d'aquest treball és sintetitzar ditiolats quirals amb un fragment atropoisomèric, aquests s'utilitzaran posteriorment com a lligands en la hidroformilació asimètrica d'olefines. A la bibliografia es troben alguns exemples de lligands atropoisomèrics S-donadors com els emprats en la hidrosililació de cetones,<sup>7</sup> transferència d'hidrogen<sup>8</sup> o en la hidroformilació d'olefines.<sup>9</sup>

L'any 1983, Kalck i col·laboradors varen publicar que els complexos binuclears de rodi amb pont tiolat (esquema 3.1), eren més actius que els catalitzadors tipus Wilkinson en la hidroformilació d'olefines en condicions suaus de pressió i temperatura

<sup>1</sup> (a) Bayón, J. C.; Claver, C.; Masdeu-Bultó A. M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193*, 73. (b) Rakowski, M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1.

<sup>2</sup> (a) Diéguez, M.; Orejón, A.; Masdeu-Bultó, A.M.; Echarri, R.; Castellón, S.; Claver C.; Ruiz, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4611. (b) Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C.; Pereira, M.M.; Rocha Gonsalves, A.M. d'A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 3517.

<sup>3</sup> Eisen, M.; Weitz, P.; Shtelzer, S.; Blum, J.; Schumann, H.; Gorella, B.; Görlitz, F.H. *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *188*, 167.

<sup>4</sup> (a) Dawson, G.J.; Frost, C.G.; Martin, C.J.; Williams, J.M.J.; Coote, S.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7793. (b) Frost, C.G.; Williams, J.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1785.

<sup>5</sup> Vriesema, B.K.; Lemaire, M.; Buter, J.; Kellogg, R.M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5169.

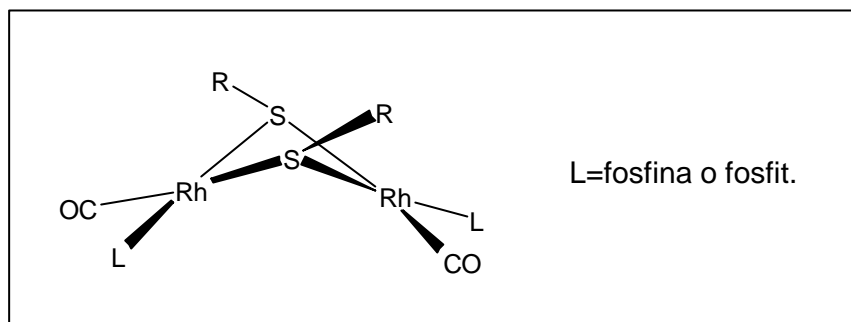
<sup>6</sup> (a) van Klaveren, M.; Persson, E.S.M.; Grove, D.M.; Bäckvall, J.; van Koten, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5931. (b) Persson, E.S.M.; van Klaveren, M.; Grove, D. M.; Bäckvall, J.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1995**, *6*, 351.

<sup>7</sup> (a) Yoshida, H.; Ueda, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* per Takasago Perfumery, 08134064 (**1996**), 195700. (b) Yoshida, H.; Ueda, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* per Takasago Perfumery, 08217775 (**1996**),:301032. (c) Ueda, T.; Adachi, T.; Sumiya, K.; Yoshida, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 935.

<sup>8</sup> Gladiali, S.; Dore, A.; Fabri, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1143.

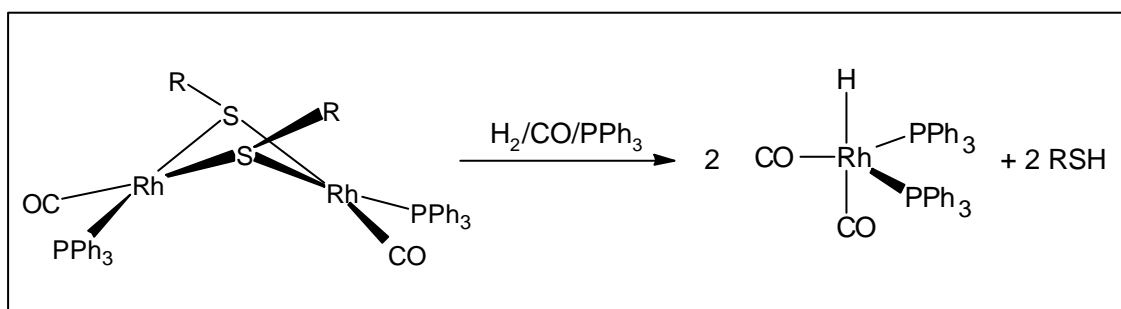
<sup>9</sup> (a) Claver, C.; Castellón, S.; Ruiz, N.; Delogu, G.; Fabbri D.; Gladiali, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1833. (b) Ruiz, N.; Castellón, S.; Ruiz, A.; Claver, C.; Aaliti, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, F.; Germain, G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 969.

(5 bar, 80 °C).<sup>10</sup> Des de llavors, s'han aportat algunes evidències respecte a la naturalesa binuclear de l'espècie catalíticament activa,<sup>11</sup> tot i que alguns resultats no són consistents amb aquesta hipòtesi.<sup>12</sup> En aquests catalitzadors, la presència de dos tipus de lligands, el P-donador i el tiolat, permet una modificació més amplia del sistema, la qual cosa podria facilitar la millora de la selectivitat del procés.



**Esquema 3.1.**

Més recentment, i amb posterioritat a la realització d'aquesta part de la present Tesi Doctoral, s'ha demostrat que els complexos binuclears d'aquests tipus evolucionen cap a espècies tipus Wilkinson que són molt probablement els únics responsables de l'activitat catalítica d'aquests sistemes (esquema 3.2).<sup>13</sup>



**Esquema 3.2.**

<sup>10</sup> Kalck, P.; Frances, J.-M.; Pfister, P.-M.; Southern, T.G.; Thorez, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 510.

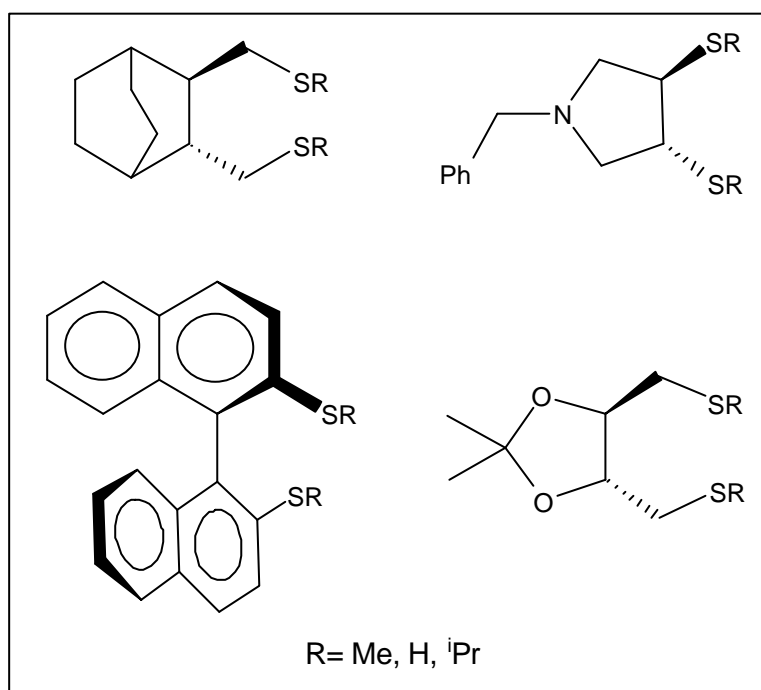
<sup>11</sup> Dedieu, A.; Escaffre, P.; Frances, J.M.; Kalck, P.; Thorez, A. *New J. Chem.* **1986**, *10*, 631.

<sup>12</sup> Davis, R.; Epton, J.W.; Southern, T.G. *J. Mol. Catal.* **1992**, *77*, 159.

<sup>13</sup> (a) Diéguez, M.; Claver, C.; Masdeu-Bultó, A.M.; Ruiz, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 2107. (b) Castellanos-Páez, A.; Castellón, S.; Claver, C.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Lange, W.G.J. *Organometallics* **1998**, *17*, 2543.

La presència del complex mononuclear  $\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$  no exclou una contribució de l'espècie binuclear al procés catalític. De fet, les regioselectivitats observades en un i altre sistema són normalment diferents, la qual cosa podria apuntar en aquesta direcció. No obstant, resultats encara més recents han mostrat que les selectivitats observades amb els sistemes binuclears es poden explicar a partir de la formació parcial de l'espècie  $\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$ , en equilibri amb una concentració elevada de  $\text{PPh}_3$  no coordinada.<sup>14</sup> En tot cas, l'estudi de la hidroformilació amb lligands tiolat quirals podria aportar una prova irrefutable de la contribució de l'espècie binuclear al procés catalític, si s'obtingués un valor apreciable d'excés enantiomèric.

Així, en els darrers 15 anys, la hidroformilació asimètrica d'olefines catalitzada per complexos de rodi amb lligands tiolat/tioèter quirals pont, ha estat un àrea de recerca força activa.<sup>1a</sup> Alguns dels lligands sintetitzats a la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona amb aquest objectiu es recullen a l'esquema 3.3. Quan els complexos de rodi corresponents s'assagen en la hidroformilació d'olefines, s'obtenen excel·lents resultats pel que fa a la quimio i regioselectivitat, però els excessos enantiomèrics són baixos ja que no superen en cap cas el 10%.<sup>9, 15</sup>

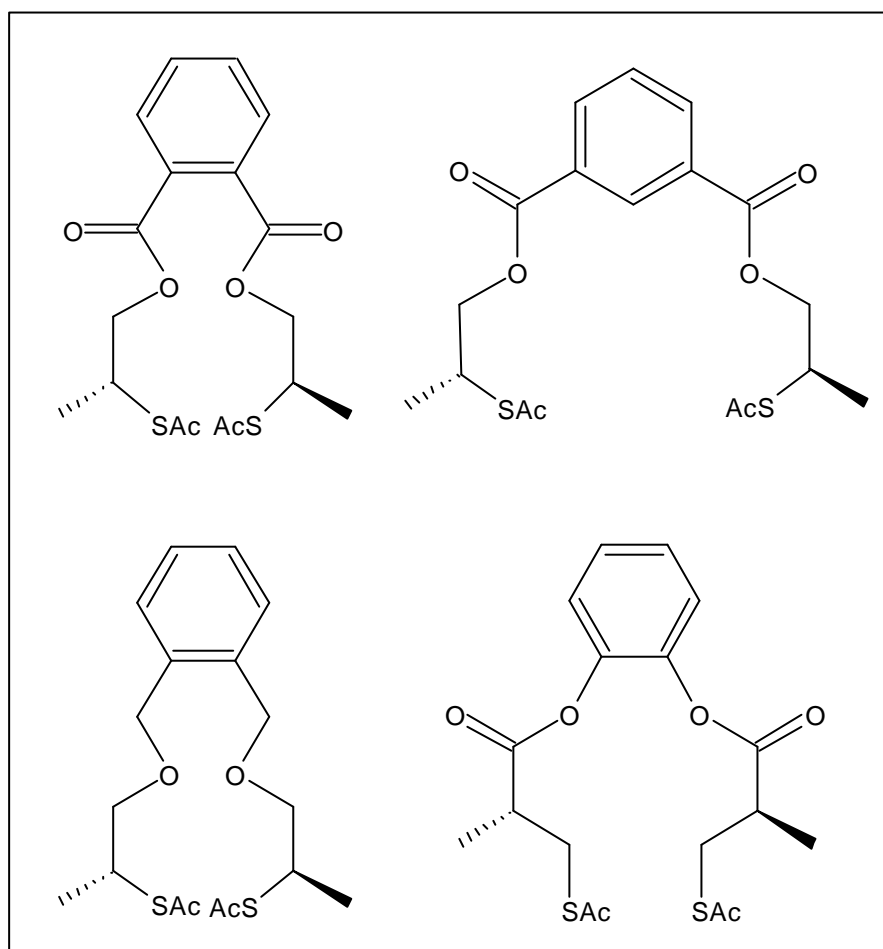


**Esquema 3.3.**

<sup>14</sup> J. Balué. Tesi Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona (2000).

<sup>15</sup> (a) Masdeu, A.M.; Orejón, A.; Ruiz, A.; Castellón, S.; Claver, C. *J. Mol. Catal.* **1994**, *94*, 149. (b) Castellanos-Páez, A.; Castellón, S.; Claver, C. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *539*, 1. (c) A. Castellanos. Tesi Doctoral, Universitat Rovira i Virgili (1996).

Al nostre grup de recerca s'han sintetitzat, en aquests últims anys, diversos lligands ditiolats (esquema 3.4). Aquests lligands incorporen un centre estereogènic que prové d'una molècula quiral de baix cost (l'àcid 3-acetilmercapto-(2S)-metilpropanoic o bé l'L-(-)-lactat d'etil). Es pensava que la flexibilitat dels metal·lomacrocicles formats amb aquests lligands afavorien la interacció entre els dos àtoms de rodi durant el procés catalític. Els complexos metàl·lics obtinguts han estat usats com a precursors en la hidroformilació d'olefines, obtenint-se resultats anàlegs als anteriors pel que fa a la selectivitat de la reacció.<sup>16</sup>

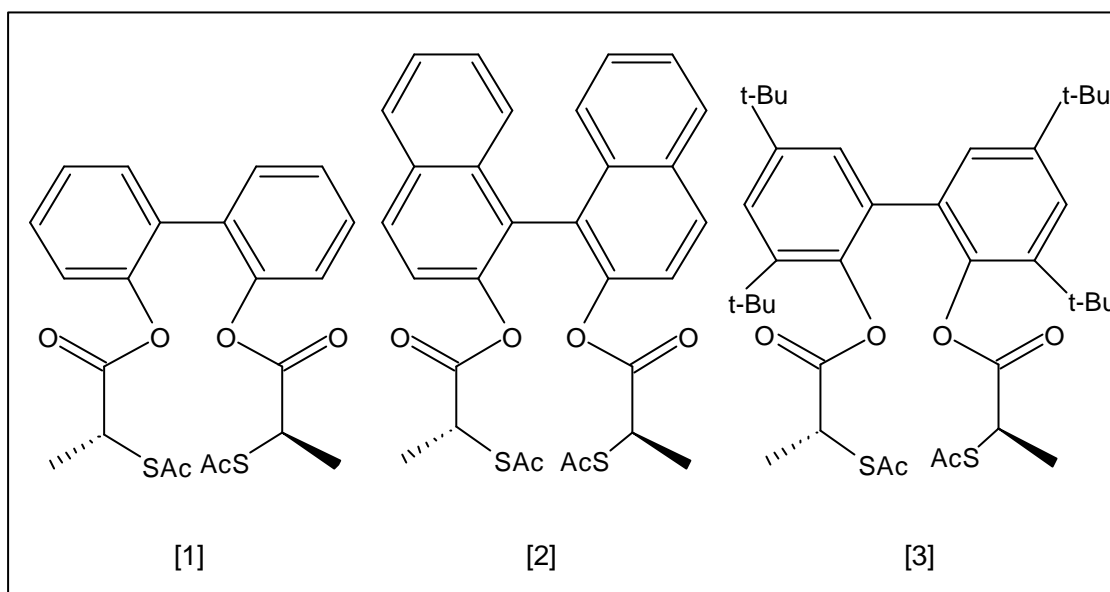


Esquema 3.4.

<sup>16</sup> (a) Freixa, Z.; Martín, E.; Gladioli, S.; Bayón, J.C. *Appl. Organomet. Chem.* **2000**, *14*, 57. (b) Z. Freixa. Tesi Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona (2000). (c) J.A. Pinilla. Tesi Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona (1995).

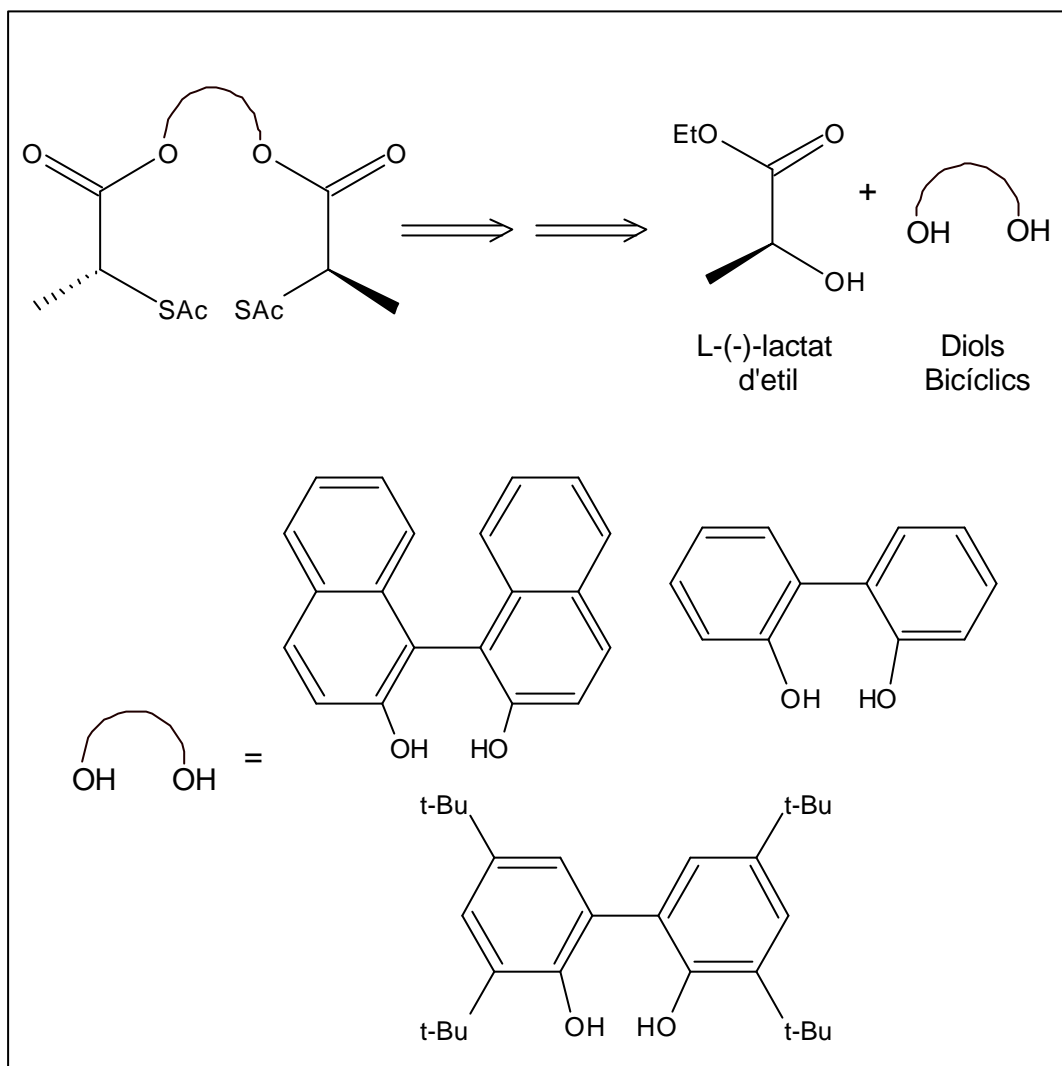
### 3.1.2. Descripció general.

En aquest treball s'han intentat sintetitzar els tres lligands que es mostren a continuació:



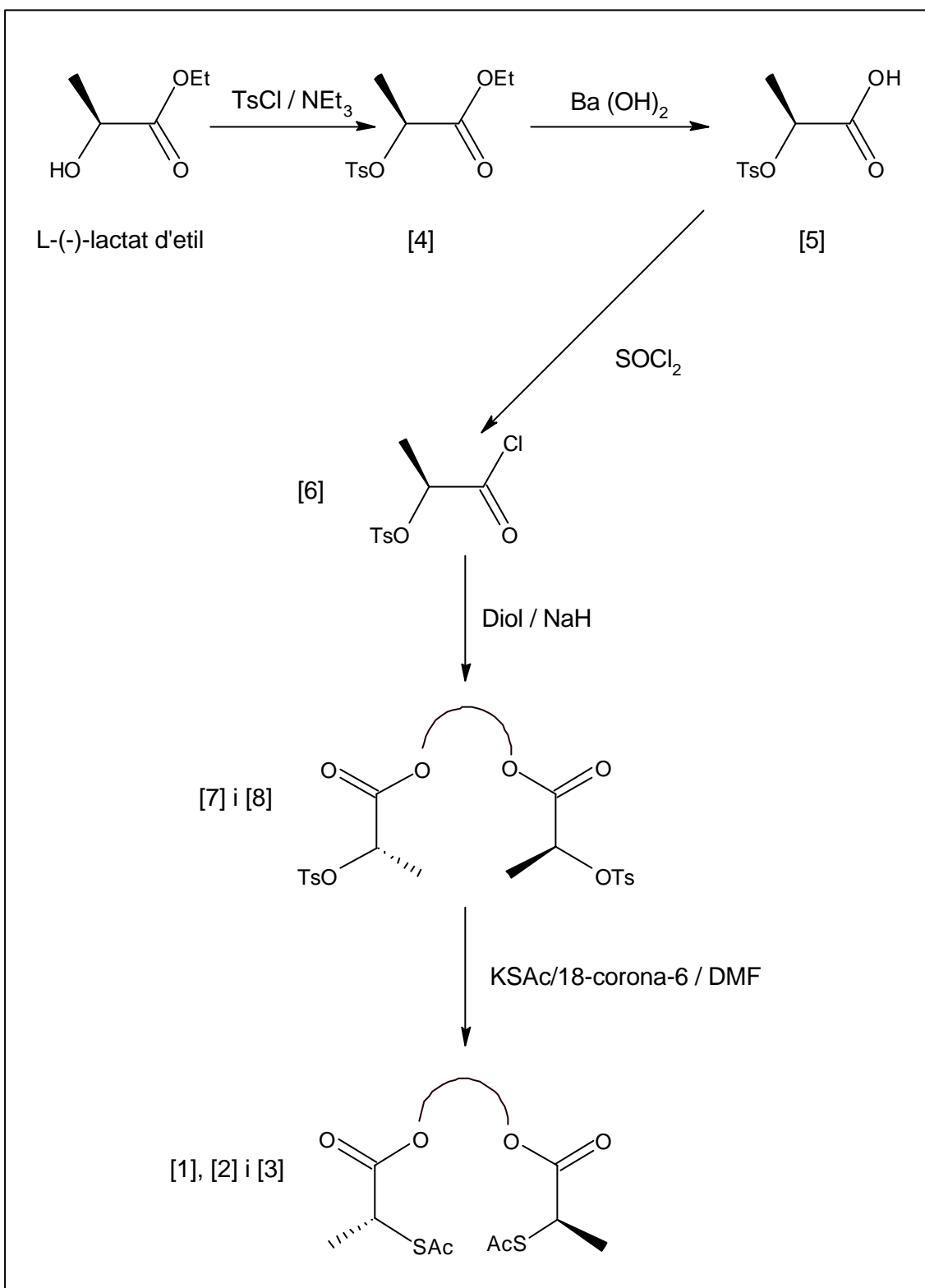
Els lligands [1] i [3] tenen dos carbonis estereogènics en posició  $\alpha$  respecte els àtoms de sofre i incorporen un fragment bifenílic. Com a conseqüència de la lliure rotació al voltant de l'enllaç que uneix els dos anells aromàtics, el fragment bifenil no genera un nou centre estereogènic. Pel que fa al lligand [2], els dos carbonis estereogènics es troben, a l'igual que abans, en posició  $\alpha$  respecte els àtoms de sofre. El fragment binafílic genera un nou centre estereogènic, ja que la rotació de l'enllaç entre els dos carbonis que uneixen els grups naftil està impedida i per tant el lligand [2] presenta tres centres estereogènics. Aquests tres lligands pertanyen a la família dels di(acetilmercaptoesters), que ha estat prèviament estudiada al nostre grup de recerca. Per reacció amb complexos adients de rodi, aquests lligands formen complexos de rodi amb lligand ditiolat.

A l'esquema 3.5 es pot veure una anàlisi retrosintètica dels lligands [1], [2] i [3] on s'identifiquen dos sintons clarament diferenciats. En primer lloc, es troben diols bicíclics que incorporen el fragment biaril. Els diols poden ser sintetitzats a partir dels alcohols arílics o bé són assequibles comercialment. El segon sintó és la cadena alifàtica funcionalitzada on es troba l'àtom de carboni estereogènic i es pot sintetitzar a partir de l'L-(–)-lactat d'etil.



Esquema 3.5.

A l'esquema 3.6 s'observa la ruta sintètica de cinc etapes dissenyada per a obtenir els lligands [1], [2] i [3] a partir de l'L-(-)-lactat d'etil. A la quarta etapa s'incorpora el fragment que prové del diol bicíclic. La configuració del carboni estereogènic queda retinguda durant tot el procés sintètic, excepte en la reacció de tioacetació, en la que, mitjançant una reacció de substitució nucleòfila, es pot aconseguir la inversió total de la configuració d'aquest àtom.



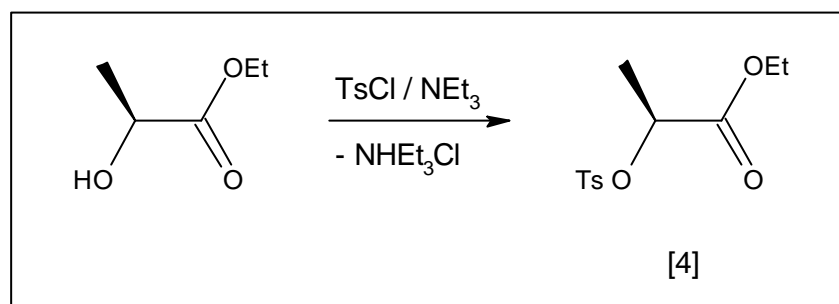
Esquema 3.6.



### 3.1.3. Síntesi del clorur de l'àcid (2S)-tosiloxipropanoic [6].

Aquest producte es sintetitza en tres etapes a partir de l'(L)-(-)-lactat d'etil.

En una primera etapa, esquema 3.7, es prepara el tosilat de l'(L)-(-)-lactat d'etil. Aquest fet té una doble utilitat, per una banda s'evita que aquest grup hidroxil reaccioni durant les primeres quatre etapes de la ruta sintètica i per altra banda es converteix l'alcohol en un bon grup sortint per la reacció de tioacetació (cinquena etapa). Aquesta reacció de tosilació es duu a terme mantenint la configuració absoluta del centre estereogènic.<sup>17</sup> La reacció de tosilació d'un alcohol s'efectua en presència d'una base, clàssicament piridina.<sup>18</sup> S'ha assajat aquesta reacció amb aquesta base i amb  $\text{NEt}_3$ , observant-se un millor rendiment quan s'usa  $\text{NEt}_3$  (95%) que amb piridina (75%).



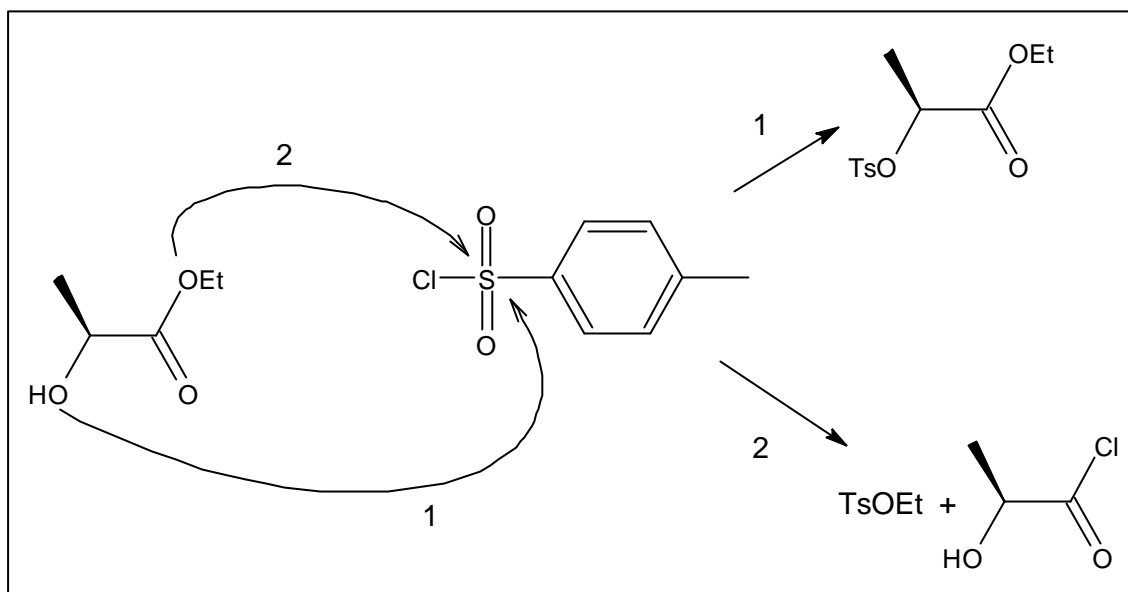
Esquema 3.7.

Mitjançant cromatografia de gasos i espectrometria de masses del cru de la reacció, s'ha identificat com a subproducte el tosilat d'etil. A l'esquema 3.8 es poden veure els dos possibles atacs nucleòfils que pot patir el sofre. L'atac 1 inicia un camí de reacció que acaba donant el (2S)-tosiloxipropanoat d'etil [4], que és el producte d'esterificació desitjat, mentre que si la reacció comença amb l'addició nucleòfila 2 s'obté el subproducte de transesterificació abans esmentat.

El rendiment aconseguït en realitzar aquesta primera etapa (95%), indica que el camí seguit majoritàriament és el de l'esterificació de l'alcohol. El compost [4] és un líquid incolor i ha estat caracteritzat per les tècniques habituals.

<sup>17</sup> Solomons, T.W.G. *Organic Chemistry*. 5ª edició. New York: John Wiley & Sons, 1992. p. 418. ISBN 0-471-55223-2.

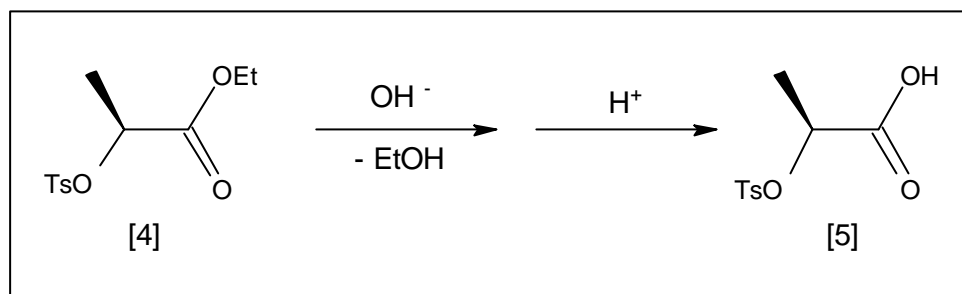
<sup>18</sup> Kabalka, G.W; Varma, M.; Varma, R.S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2836.



Esquema 3.8.

A la segona etapa sintètica, esquema 3.9, es realitza la hidròlisi de l'èster [4] per a obtenir l'àcid (2S)-tosiloxipropanoic [5]. Les hidròlisis dels èsters poden tenir lloc en medi àcid o en medi bàsic. Seguint el procediment descrit,<sup>19</sup> es va realitzar aquesta reacció en medi aquós bàsic, utilitzant una suspensió de Ba(OH)<sub>2</sub> en aigua. L'evolució d'aquesta reacció resulta ser molt visual, ja que [4] és completament immiscible en la dissolució aquosa bàsica, mentre que la sal bàrica de [5] és completament soluble en aigua. Així doncs, a mesura que la reacció evoluciona s'observa la desaparició de les dues fases inicials fins arribar a una dissolució homogènia transparent. En aquest punt, s'atura la reacció i es fan extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> per tal d'eliminar la quantitat de [4] que resta sense reaccionar i subproductes de la reacció poc solubles en aigua. Tot seguit s'acidifica la fase aquosa resultant mitjançant HCl diluït, la qual cosa produeix la precipitació de [5] que és insoluble en aigua. Un cop finalitzada l'acidificació es realitzen extraccions amb èter etílic per tal de separar l'àcid [5], que s'obté amb un rendiment del 67%.

<sup>19</sup> Kenyon, J.; Philips, H.; Turley, H.G. *J. Chem. Soc., London* **1925**, 127, 399.



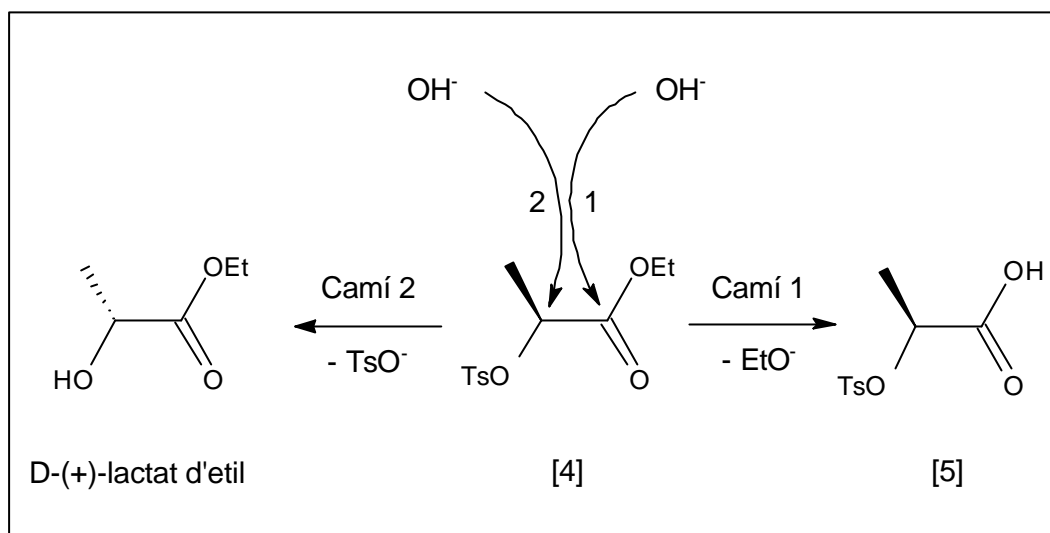
Esquema 3.9.

El baix rendiment d'aquesta etapa sintètica és degut a la necessitat d'aturar la reacció quan encara queda [4] sense reaccionar. L'ió hidroxil té dos possibles punts d'atac, com s'indica a l'esquema 3.10. L'addició 1 sobre el carboxilat condueix, a través d'un mecanisme d'hidròlisi clàssic,<sup>20</sup> a l'obtenció del compost [5]. Per altra banda, degut a que el grup tosil és un excel·lent grup sortint, pot produir-se una reacció Sn2 sobre el carboni estereogènic (camí 2), obtenint-se com a producte final el D-(+)-lactat d'etil. S'ha de considerar que la reacció requereix una relació 2:1 d'ió hidroxil:compost [4], per la qual cosa tot i ser molt més ràpida la hidròlisi (camí 1) que la substitució (camí 2), un temps excessiu de reacció podria portar a productes no desitjats. A més d'aquestes dues reaccions en competència, els derivats [4] i [5] tenen un hidrogen  $\alpha$ -carbonílic amb caràcter àcid. El medi bàsic pot, per tant, desprotonar l'ester [4] per formar un carbanió. Aquest pot produir altres reaccions paral·leles o, si més no, una racemització del centre estereogènic que, òbviament, no és desitjable.

El producte [5] ha estat caracteritzat per les tècniques habituals, observant-se en els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN la desaparició dels senyals corresponents al grup etil, i l'aparició a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN d'un nou senyal ample a una  $\delta=9.54$  ppm, que integra 1 H i que correspon a l'hidrogen acídic ( $\text{COOH}$ ). L'àcid [5] té una  $[\alpha]_{\text{D}} -39^\circ$  (conc. 2.1,  $\text{CHCl}_3$ ),<sup>21</sup> la qual cosa garanteix, si més no, que no hi ha hagut una racemització total en aquesta etapa de la síntesi, malgrat el medi bàsic emprat.

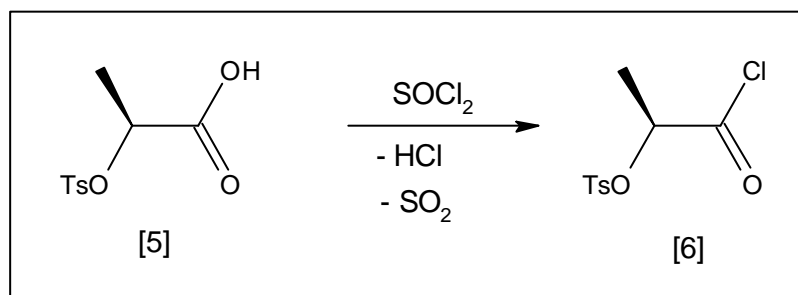
<sup>20</sup> Solomons, T.W.G. *Organic Chemistry*. 5ª edició. New York: John Wiley & Sons, 1992. p. 781. ISBN 0-471-55223-2.

<sup>21</sup> A la bibliografia es troba un valor  $[\alpha]_{\text{D}} -41^\circ$  (conc. 4.97,  $\text{CHCl}_3$ ) (referència 19).



Esquema 3.10.

L'última etapa necessària per a l'obtenció del clorur de l'àcid (2S)-tosiloxipropanoic [6] consisteix en la reacció de [5] amb  $\text{SOCl}_2$ , d'acord amb el procediment descrit a la bibliografia<sup>22</sup> (esquema 3.11).

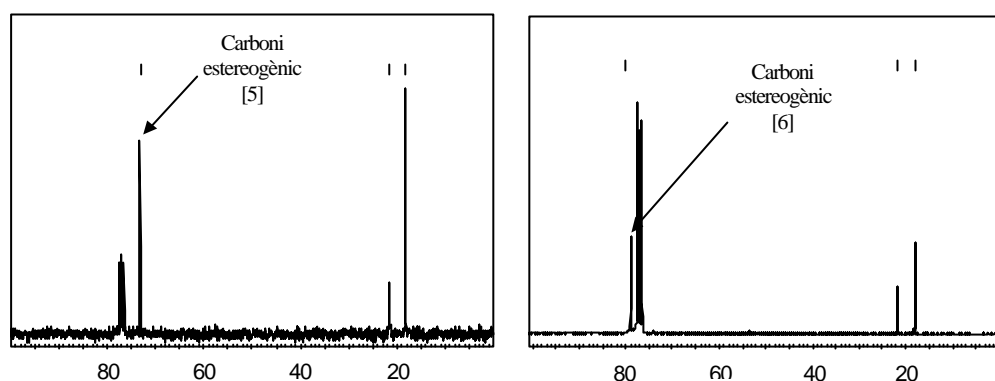


Esquema 3.11.

Quan es fa refluïr una solució de  $\text{SOCl}_2$  i [5] durant tres hores, no s'obté gens de producte [6]. Perquè la reacció tingui lloc és necessari mantenir un flux de  $\text{N}_2$  sobre el refrigerant de reflux per arrossegar els gasos formats ( $\text{SO}_2$  i  $\text{HCl}$ ). Amb aquest procediment i recristal·litant posteriorment el cru de la reacció amb pentà fred i sec, s'obté el clorur d'àcid [6] amb un rendiment del 92%.

<sup>22</sup> Freudenberg, K.; Markert, L. *Berichte* **1927**, 60, 2458.

El clorur d'àcid [6] ha estat caracteritzat per les tècniques habituals. En aquesta caracterització cal destacar que a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN s'observa un desplaçament cap a camps més baixos ( $\delta$  més altes) del senyal corresponent al carboni estereogènic. A la figura 3.1 es comparen els espectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN corresponents a [5] i [6], on s'aprecia perfectament aquest fenomen prenent com a referència el senyal corresponent al  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 3.1:** Espectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN corresponents a [5] i [6].

Així doncs, amb les transformacions realitzades a partir del lactat d'etil, s'ha aconseguit protegir el grup  $-\text{OH}$  convertint-lo en un millor grup sortint i augmentar la reactivitat del grup  $\text{C}=\text{O}$  envers un atac nucleòfil. Per altra banda, s'ha mantingut la configuració del centre estereogènic. El producte [6] s'ha obtingut en tres etapes a partir de l'L-(-)-lactat d'etil amb un rendiment global proper al 60%.

### 3.1.4. Síntesi dels di(acetilmercaptoesters).

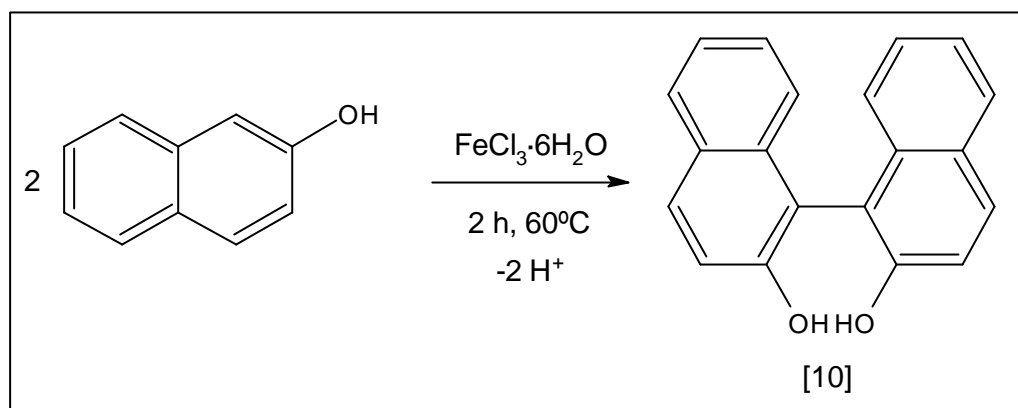
El primer pas per sintetitzar els di(acetilmercaptoesters) consisteix en una esterificació entre els diols abans esmentats (esquema 3.5) i el clorur d'àcid [6]. Com es veurà més endavant, no ha estat possible preparar el diester del 4,4',6,6'-tetratert-butil-2,2'-bifenildioli [11]. Un cop sintetitzats els diesters [7] i [8] es porta a terme una reacció  $\text{S}_\text{N}2$  on l'anió tioacetat ( $\text{AcS}^-$ ) actua com a nucleòfil i el tosilat com a grup sortint. Tot seguit s'analitzen aquestes transformacions amb més detall.

#### 3.1.4.1. Síntesi de diols mitjançant reaccions d'acoblament oxidatiu.

La reacció d'esterificació s'ha assajat utilitzant tres diols diferents, el 2,2'-bifenildioli, l'1,1'-bi-2-naftol [10] i el 4,4',6,6'-tetratert-butil-2,2'-bifenildioli

[11]. El primer és un producte comercial i els altres dos es sintetitzen a partir dels alcohols corresponents, el 2-naftol i el 2,4-*ditert*-butilfenol respectivament.

L'1,1'-bi-2-naftol racèmic [10] s'ha sintetitzat segons el procediment descrit a la bibliografia (esquema 3.12).<sup>23</sup>



**Esquema 3.12.**

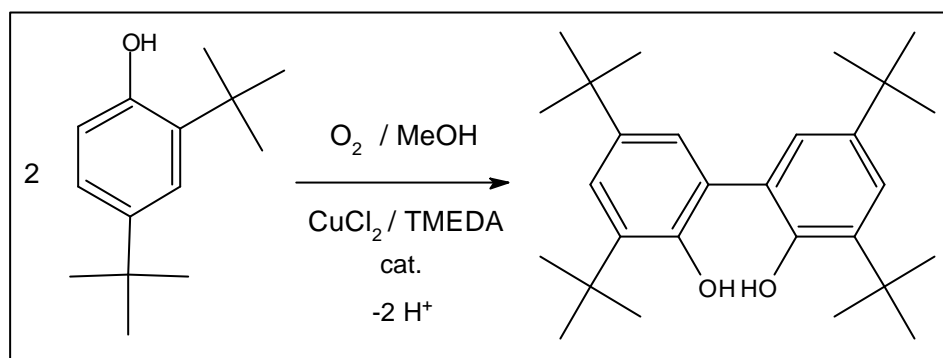
En un morter es mescla el 2-naftol i el  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . El sòlid s'introdueix en un Schlenk i es deixa 2 hores a 60°C. Passat aquest temps, es renta el cru de la reacció resultant amb HCl diluït, fins que les aigües de rentat són incolores. El sòlid resultant es recristal·litza en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fred. S'obté [10] amb rendiments superiors al 90%. Com es tracta d'una reacció en estat sòlid, és essencial obtenir una mescla molt íntima dels reactius, si no es fa així s'obté 2-naftol junt amb el producte de la reacció. El mecanisme proposat per aquesta reacció<sup>23</sup> comença amb una oxidació del  $\text{Fe}^{3+}$  al 2-naftol, que es transforma en un catió radical. Dos d'aquests cations radicals s'acoblen per donar una nova espècie que, perdent dos protons, acaba transformant-se en [10]. D'acord amb els autors d'aquesta síntesi, la reacció dona millors rendiments en fase sòlida que en solució. L'1,1'-bi-2-naftol racèmic obtingut ha estat caracteritzat pels mètodes habituals.

El 4,4',6,6'-tetratert-butil-2,2'-bifenildiòl [11] es va sintetitzar seguint el mètode descrit a la bibliografia (esquema 3.13).<sup>24</sup> Es dissol el 2,4-*ditert*-butilfenol en MeOH i tot seguit s'afegeix el  $\text{CuCl}_2$  i la tetrametilètilendiamina (TMEDA). En aquest moment la solució agafa un color blau fosc, la qual cosa indica la formació d'un complex

<sup>23</sup> Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007.

<sup>24</sup> G.J.H. Buisman. Tesi Doctoral, Universiteit van Amsterdam (1995).

octaèdric de  $\text{Cu}^{2+}$  del tipus  $[\text{Cu}(\text{TMEDA})_2(\text{MeOH})_2]\text{Cl}_2$ .<sup>25</sup> A continuació es bombolleja aire en la solució. A les poques hores de reacció, s'observa l'aparició del diol desitjat en forma d'un sòlid blanc. S'utilitza el MeOH com a dissolvent perquè el reactiu és soluble i el producte final és insoluble. El diol obtingut es separa del medi de reacció per filtració durant els següents cinc dies. Passat aquest temps ja no s'observa més precipitació del sòlid blanc i la solució agafa ara tons verds, que indiquen el final de la reacció. El diol s'obté amb un rendiment proper al 60%.

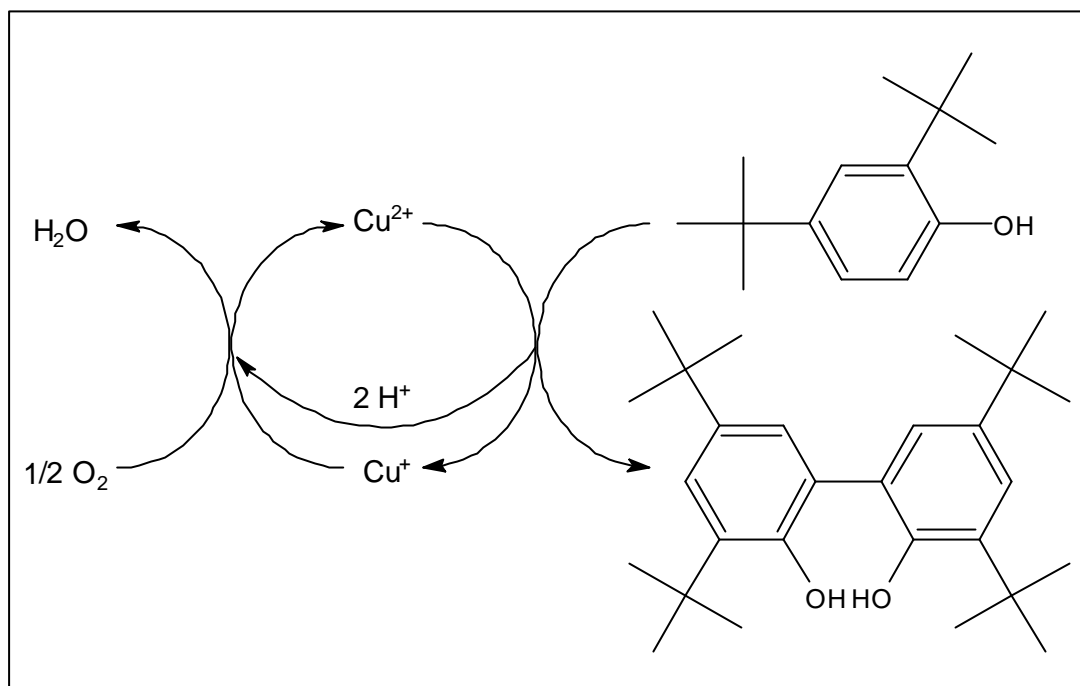


**Esquema 3.13.**

La síntesi del 4,4',6,6'-tetratert-butil-2,2'-bifenildiol es porta a terme en solució, en presència d'un complex de  $\text{Cu}^{2+}$  en proporcions catalítiques essent l' $\text{O}_2$  l'oxidant estequiomètric. El mecanisme de la reacció és similar a l'anterior. Com pot veure's d'una forma simplificada a l'esquema 3.14, el complex octaèdric de  $\text{Cu}^{2+}$  oxida el 2,4-ditert-butilfenol per donar un catió radical, que després dimeritza per donar el producte desitjat. L' $\text{O}_2$  de l'aire es redueix a  $\text{H}_2\text{O}$  i el complex metàl·lic de  $\text{Cu}^+$  format s'oxida per tornar a donar el complex de  $\text{Cu}^{2+}$ . Es tracta doncs d'una oxidació de l'alcohol amb  $\text{O}_2$ , catalitzada per un complex de  $\text{Cu}^{2+}$ .

El 4,4',6,6'-tetratert-butil-2,2'-bifenildiol ha estat caracteritzat pels mètodes habituals.

<sup>25</sup> Mackay, K.M.; Mackay, R.A. *Introduction to Modern Inorganic Chemistry*. 4<sup>a</sup> edició. Glasgow & London: Blackie & Son Limited, 1989. p. 237. ISBN 0-216-92534-7.



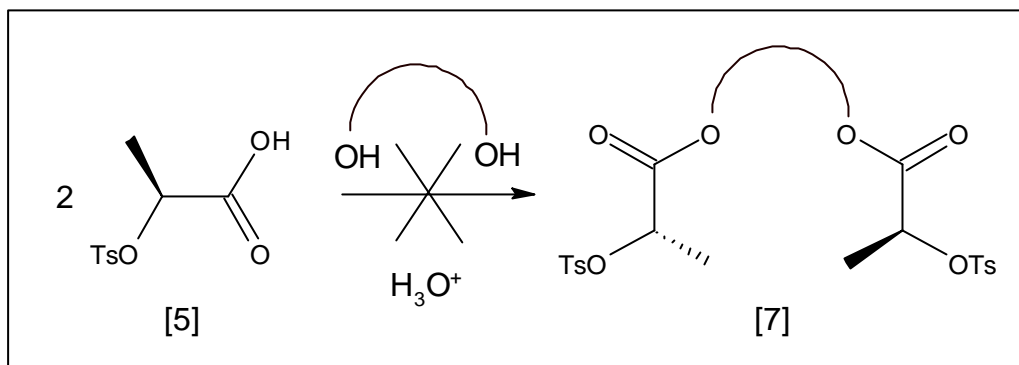
Esquema 3.14.

### 3.1.4.2. Reacció d'esterificació.

L'esterificació d'un àcid carboxílic es pot realitzar mitjançant una catàlisi àcida. Atès que es tracta d'una reacció d'equilibri,<sup>26</sup> es segueixen algunes estratègies per desplaçar-la cap a la formació de l'ester. S'empra, quan és possible, un excés d'alcohol i s'elimina l'aigua formada. S'ha intentat esterificar l'àcid [5] seguint aquest mètode clàssic (esquema 3.15). El diol utilitzat en primer lloc ha estat el 2,2'-bifenildiòl, ja que és assequible comercialment. Per tal d'eliminar l' $\text{H}_2\text{O}$  formada s'utilitza un Dean-Stark. Malgrat la més que possible reacció entre els  $\text{H}_3\text{O}^+$  i el grup sulfonat de [5], s'ha decidit assajar aquest mètode per lo senzill que resulta i perquè permet estalviar el pas de la formació del clorur d'àcid en la ruta sintètica. No s'ha obtingut en cap cas l'ester [7].

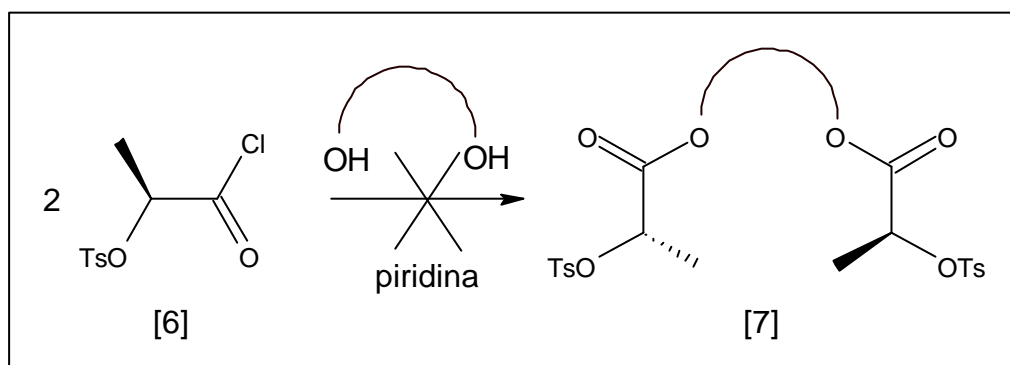
<sup>26</sup> Solomons, T.W.G. *Organic Chemistry*. 5ª edició. New York: John Wiley & Sons, 1992. p. 779. ISBN 0-471-55223-2.





Esquema 3.15.

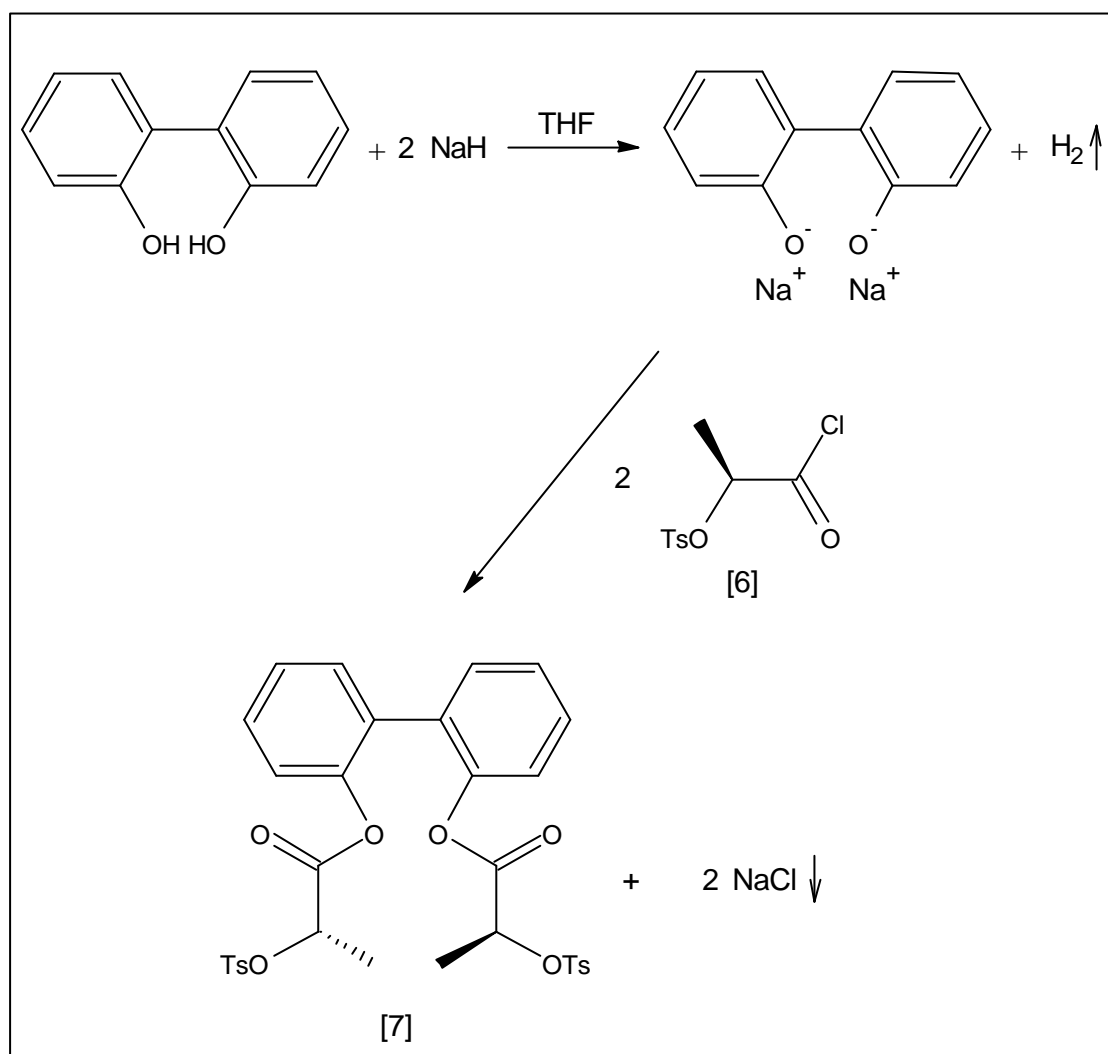
Atès que l'esterificació a partir de l'àcid [5] no és possible, es va procedir a la síntesi del clorur d'àcid [6], ja que l'addició nucleòfila sobre el carbonil d'aquest tipus de compostos és més favorable. Per aquest motiu es va intentar la reacció d'esterificació del clorur d'àcid [6] amb el 2,2'-bifenildiòl en presència de piridina (esquema 3.16). Tampoc en aquest cas va observar-se la formació de l'ester [7]. Probablement aquest fet és degut al poc caràcter nucleòfil dels fenols.



Esquema 3.16.

La següent estratègia a seguir és augmentar el caràcter nucleòfil de l'alcohol formant l'alcoholat corresponent, usant NaH com a base. A l'esquema 3.17 es mostra aquesta reacció. El NaH desprotona el diòl irreversiblement mitjançant la formació d'H<sub>2</sub>. La formació del NaCl com a subproducte insoluble en el dissolvent, actua com a força directora de la reacció. Aquesta reacció, però, requereix algunes precaucions. Atès que l'hidrur és una base molt forta i que també pot actuar com a nucleòfil, s'ha d'evitar en tot moment el contacte entre el NaH i el clorur d'àcid. Per altra banda, per tal d'assegurar que la sal sòdica del 2,2'-bifenildiòl no es protona novament, s'utilitzen dissolvents i reactius estrictament secs i tot el procés es duu a terme sota atmosfera de

nitrogen. Així doncs, s'asseca el 2,2'-bifenildiol azeotròpicament amb toluè i es dissol en THF sec.<sup>27</sup> Seguidament s'afegeix sobre el NaH observant-se el despreniment d'H<sub>2</sub>. Per assegurar la desprotonació total del diol es porta la solució a reflux durant dues hores. Passat aquest temps, quan ja no hi ha més despreniment de gas, s'observa la formació d'una sal blanca insoluble en THF (la sal sòdica del 2,2'-bifenildiol). A continuació s'afegeix el clorur d'àcid [6] dissolt en THF sobre la solució anterior i es reflueix la dissolució resultant durant 24 hores. Amb aquest procediment s'obté, prèvia recristal·lització en MeOH, l'ester [7], però el rendiment de la reacció no supera el 10%.



**Esquema 3.17.**

Probablement, la insolubilitat de la sal sòdica del 2,2'-bifenildiol en THF és la causa d'aquest baix rendiment. Es tracta d'una reacció en dues fases i per tant l'atac nucleòfil

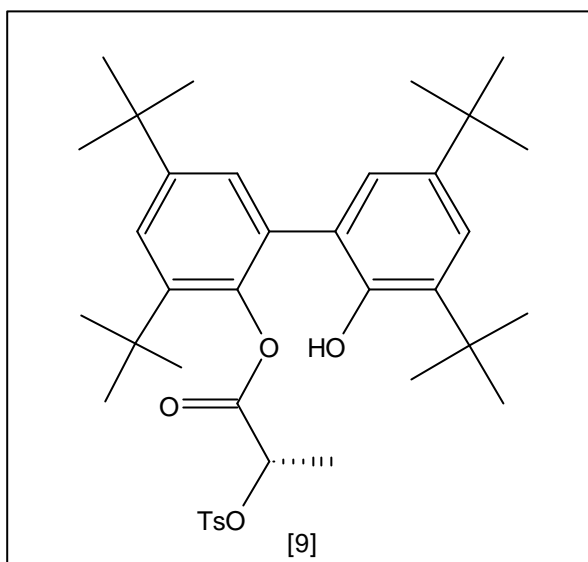
<sup>27</sup> Per tal d'assegurar que el dissolvent està perfectament sec, es destil·la sobre NaH just abans de cada reacció.

sobre [6] és difícil. Per altra banda la sal sòdica del 2,2'-bifenildiòl pot atacar el carboni asimètric que suporta el tosilat donant lloc a un subproducte de reacció no desitjat. Per tal de millorar aquest rendiment s'ha fet un estudi per optimitzar les condicions de reacció. S'ha analitzat l'efecte del dissolvent i d'alguns additius (èter corona i sals d'amoni) que podrien augmentar la reactivitat del bisfenolat.

Els solvents polars apròtics, capaços d'estabilitzar el catió  $\text{Na}^+$  en dissolució, són els més indicats per aquests tipus de reacció. El THF és un solvent d'aquest tipus amb un punt d'ebullició de 65°C. S'han realitzat proves usant com a dissolvent el dimetoxietà (DME), que també és un solvent d'aquestes característiques amb un punt d'ebullició més elevat (83 °C), la qual cosa permet augmentar la temperatura de la reacció. També s'ha usat com a solvent el toluè, que és un dissolvent poc polar, però amb un punt d'ebullició més alt (110 °C). Així doncs, s'ha variat la polaritat dels dissolvents i la temperatura a la qual té lloc la reacció. En cap cas va superar-se el 10% de rendiment obtingut amb THF.

Per tal d'exaltar encara més el caràcter nucleòfil de la sal sòdica del 2,2'-bifenildiòl i ajudar a solubilitzar-la s'utilitza l'èter 18-corona-6. Aquest és un lligand de transferència de fase que ajuda a solubilitzar la sal i augmenta el caràcter nucleòfil de l'anió. Quan s'utilitza catalíticament èter corona i THF com a dissolvent el rendiment augmenta fins al 20%. Els halurs d'amoni quaternari s'utilitzen com agents de transferència de fase. En el cas que ens ocupa s'ha usat el  $\text{NBu}_4\text{I}$ . Aquesta sal s'usa per formar el 2,2'-bifenildiòlat de tetrabutylamoni i  $\text{NaI}$ . El 2,2'-bifenildiòlat de tetrabutylamoni hauria de solubilitzar-se molt més que la sal sòdica del 2,2'-bifenildiòl en THF afavorint així la reacció d'esterificació. Quan s'empren quantitats estequiomètriques de  $\text{NBu}_4\text{I}$ , el rendiment no supera el 20%. Així doncs les condicions de reacció més favorables per a la reacció d'esterificació del 2,2'-bifenildiòl són usar THF com a dissolvent i 18-corona-6 en quantitats catalítiques. A l'annex I es troba una completa caracterització del diester [7].

Un cop estudiades les condicions més favorables per a l'esterificació de [6] amb el 2,2'-bifenildiòl, s'ha fet el mateix amb el 4,4',6,6'-tetratert-butil-2,2'-bifenildiòl. L'opció sintètica escollida per obtenir el diester precursor de [3] és la desprotonació del diòl amb  $\text{NaH}$  utilitzant com a dissolvent toluè enlloc de THF. Mitjançant la recristal·lització en pentà del cru de la reacció s'obté el monoester [9] amb un rendiment del 71%. Ha estat possible resoldre l'estructura cristal·lina d'aquest monoester mitjançant la difracció de raigs X (annex I i III).

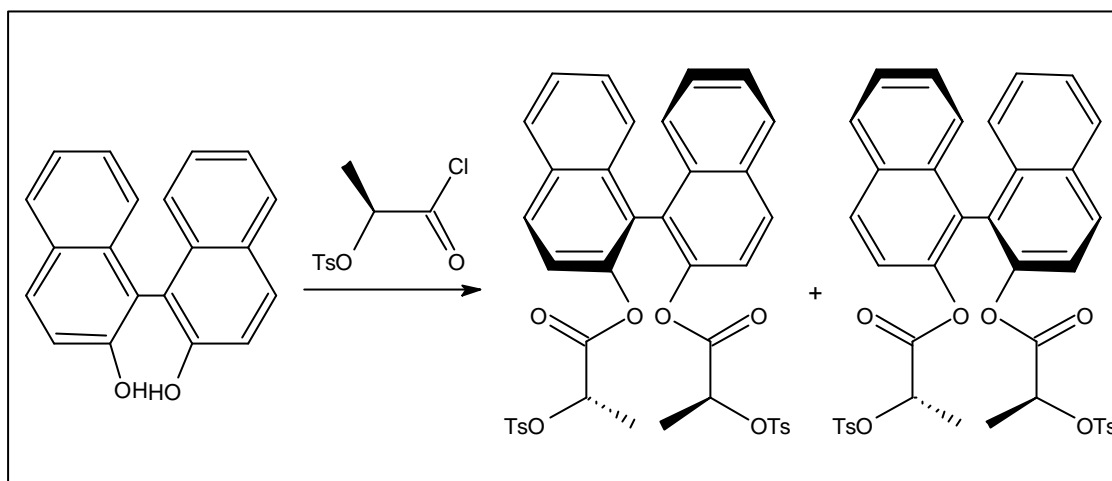


Es va intentar obtenir el diester per reacció de [9] amb més clorur d'àcid [6], però després de 12 hores de reacció a reflux entre [6] i [9] es recuperà el monoester. L'obtenció d'aquest producte és una prova de la poca reactivitat dels diols envers [6], i justifica el baix rendiment obtingut en la diesterificació anterior. Quan s'usa el 2,2'-bifenildiòl com a diòl, s'observa també en algun cas la formació del monoester, però com a producte minoritari de la reacció. En resum, no ha estat possible obtenir el diester d'[11] ni tampoc el tioacetat corresponent. No obstant, encara que no es planteja com un objectiu d'aquest treball, l'obtenció d'aquest hidroxiester funcionalitzat amb un grup tosilat podria permetre obtenir lligands heterobidentats, mitjançant reaccions amb el grup tosilat i l'alcohol.

L'esterificació del clorur d'àcid [6] amb l'1,1'-bi-2-naftol [10] s'ha assajat en les mateixes condicions emprades pel 2,2'-bifenildiòl. Quan es parteix de [10] racèmic, i després de 24 hores de reflux, s'obté una mescla de productes en forma d'oli, composta pel diester [8], el monoester corresponent i [10] i [6] sense reaccionar. Donada la diferent solubilitat d'aquests productes en MeOH, és possible separar [8] dels altres. El rendiment final és d'un 31%, que és lleugerament superior a l'obtingut quan es sintetitza [7], però que confirma la dificultat d'aquesta reacció d'esterificació.

El diester [8] és en realitat una mescla de diastereoisòmers ja que l'1,1'-bi-2-naftol emprat és una mescla de dos enantiòmers (esquema 3.18). Aquest fet es manifesta clarament a l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de [8]. Com pot veure's a la figura 3.2a, l'espectre presenta dos quadruplets del metí a  $\delta=4.72$  ppm i  $\delta=4.64$  ppm, dos singlets a  $\delta=2.40$  ppm i  $\delta=2.42$  ppm del metil del grup tosilat i dos dobles a  $\delta=0.54$  ppm i  $\delta=0.73$  ppm

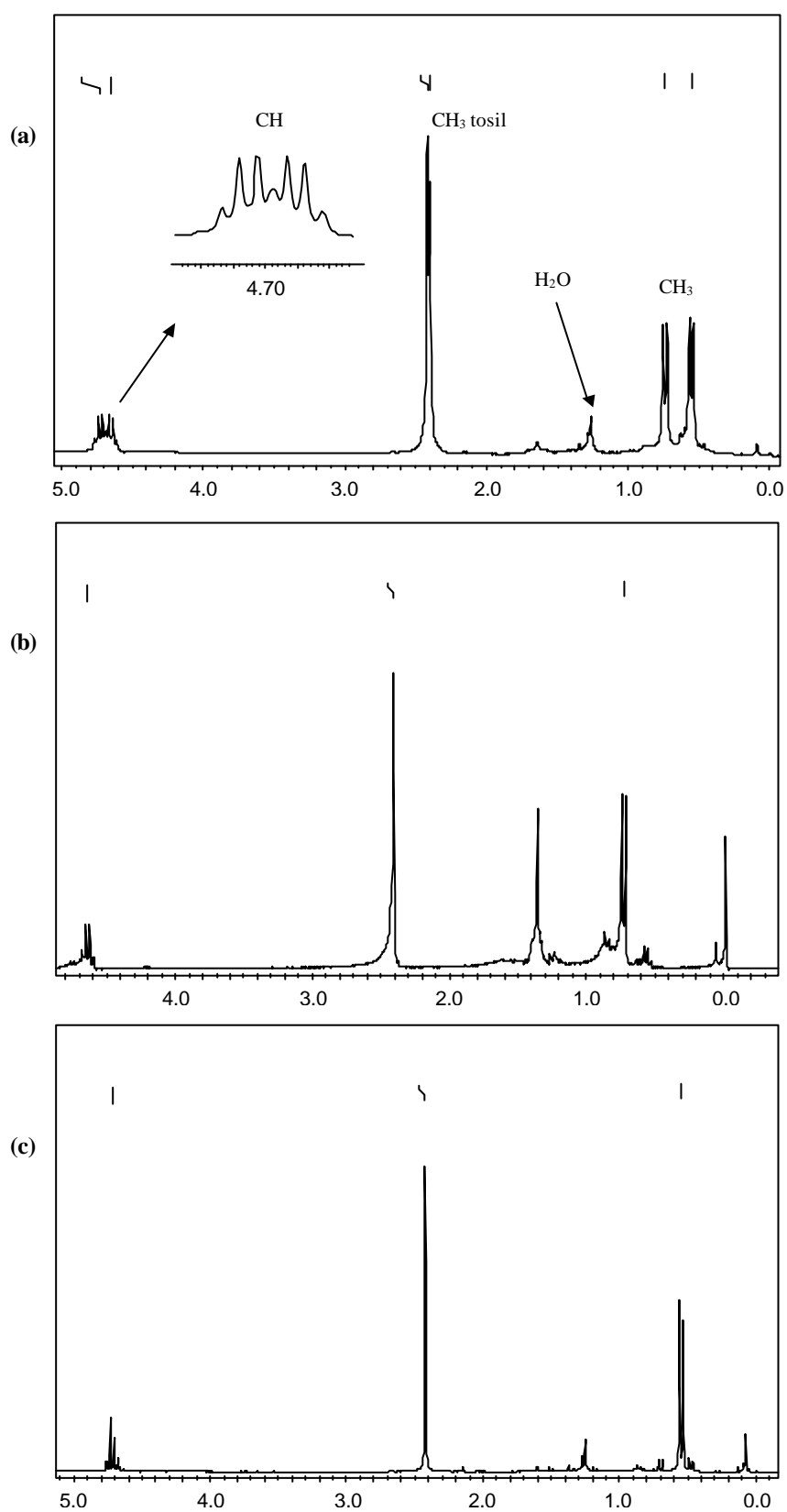
dels metils del carboni estereogènic. Cada membre de la parella de senyals correspon a un dels dos diastereoisòmers. La zona aromàtica és de segon ordre i difícil de resoldre. A l'annex I es troba una completa caracterització d'un dels diastereoisòmers del producte [8].



**Esquema 3.18.**

La separació dels dos diastereoisòmers d'aquest producte és un dels objectius del nostre treball. S'intenta, sense èxit, aconseguir aquesta separació mitjançant recristal·lització. Malgrat suposar un inconvenient a l'hora de preparar els lligands en grans quantitats, s'ha intentat separar els diastereoisòmers mitjançant cromatografia. La separació ha estat reeixida mitjançant una cromatografia preparativa en columna usant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com a eluent. La separació s'aprecia novament en els espectres de  $^1\text{H-RMN}$  (figura 3.2b i 3.2c), on han desaparegut la meitat de les senyals de la mescla diastereoisomèrica. La zona aromàtica del producte òpticament pur s'ha simplificat extraordinàriament, essent ara de primer ordre. Aquesta reacció ha permès, per tant, resoldre la mescla racèmica d'1,1'-bi-2-naftol amb un auxiliar quiral derivat de l'àcid làctic. L'1,1'-bi-2-naftol racèmic s'obté a partir del 2-naftol per mitjà d'una reacció senzilla i de baix cost, mentre que el preu de l'1,1'-bi-2-naftol òpticament pur és molt més elevat.<sup>28</sup>

<sup>28</sup> 250 g de 2-naftol valen 1430 Pts, mentre que 250 mg d'(R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol valen 8810 Pts (catàleg general d'Aldrich, 1999-2000).



**Figura 3.2:** Espectres de  $^1\text{H}$ -RMN de [8]. (a) mescla de diastereoisòmers, (b) i (c) cada un dels diastereoisòmers anteriors separats mitjançant cromatografia.

Per tal de confirmar la separació d'ambdós diastereoisòmers i conèixer la configuració exacte de cada un d'ells es realitza una esterificació de [6] amb (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol en les mateixes condicions que quan es parteix de [10] racèmic. En tractar el cru de reacció amb MeOH s'obté únicament un dels diastereoisòmers de [8], en concret aquell que presenta un espectre de  $^1\text{H-RMN}$  amb un quadruplet a  $\delta=4.72$  ppm, un singlet a  $\delta=2.42$  ppm i un doblet a  $\delta=0.54$  ppm. La zona aromàtica és idèntica a l'obtinguda anteriorment. El rendiment de la reacció quan es parteix del (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol és d'un 43% que resulta ser el més alt de tots els obtinguts en la reacció d'esterificació.

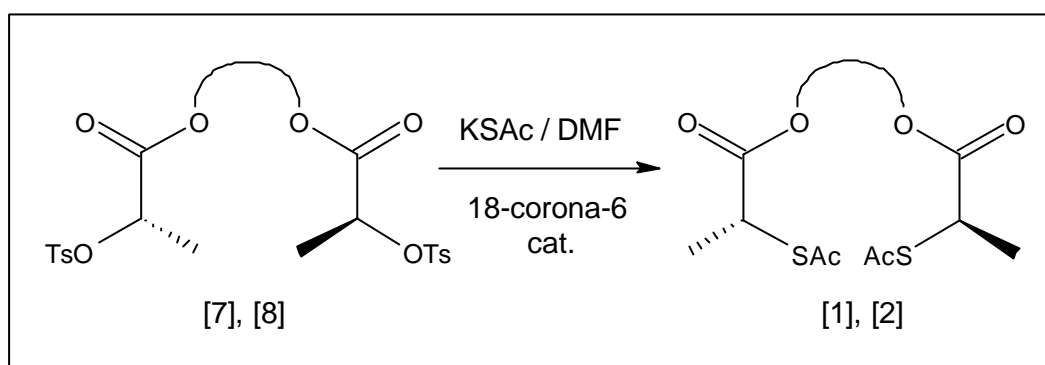
### 3.1.4.3. Reacció de tioacetació:

Aquest és l'últim pas de la ruta sintètica proposada per sintetitzar els lligands [1] i [2]. Es tracta d'una reacció  $\text{S}_{\text{N}}2$  on l'anió tioacetat actua com a nucleòfil, desplaçant el grup tosilat, amb una inversió total de la configuració del carboni asimètric (esquema 3.19). Atès que aquest carboni és secundari, és important controlar les condicions de reacció perquè aquesta sigui estrictament  $\text{S}_{\text{N}}2$  i evitar la racemització que produiria una reacció  $\text{S}_{\text{N}}1$ . El dissolvent escollit és la DMF, solvent polar apròtic que afavoreix aquest tipus de reaccions ja que solvata els cations (en aquest cas  $\text{K}^+$ ) i no fa el mateix amb els anions, augmentant així la seva activitat (com a nucleòfils però també com a bases). Per altra banda, s'utilitza 18-corona-6 per ajudar a solubilitzar el  $\text{K}^+$  i augmentar encara més el caràcter nucleòfil de l'anió. Malgrat això, la reacció té lloc sobre un carboni secundari i, a causa de l'impediment estèric, és molt més lenta que si es produís sobre un carboni primari. La concentració del nucleòfil és una variable del sistema que pot modificar-se fàcilment i incideix directament sobre la velocitat de la reacció. En una  $\text{S}_{\text{N}}2$  on el nucleòfil ataca un compost amb un grup sortint tosilat, la llei de velocitat s'expressa segons:

$$v = k [\text{Compost tosilat}] [\text{Nu}]$$

Així doncs, en una  $\text{S}_{\text{N}}2$  la concentració del nucleòfil és directament proporcional a la velocitat mentre que la velocitat de la  $\text{S}_{\text{N}}1$  és independent de  $[\text{Nu}]$ . Per tant si la concentració del nucleòfil és alta s'afavoreix la velocitat de la reacció  $\text{S}_{\text{N}}2$  respecte la  $\text{S}_{\text{N}}1$ . Els precedents en el nostre grup de recerca indiquen que la reacció de tioacetació

sobre carbonis secundaris, només té lloc després d'alguns dies de reacció i quan s'empra el mínim volum de dissolvent possible.<sup>29</sup>



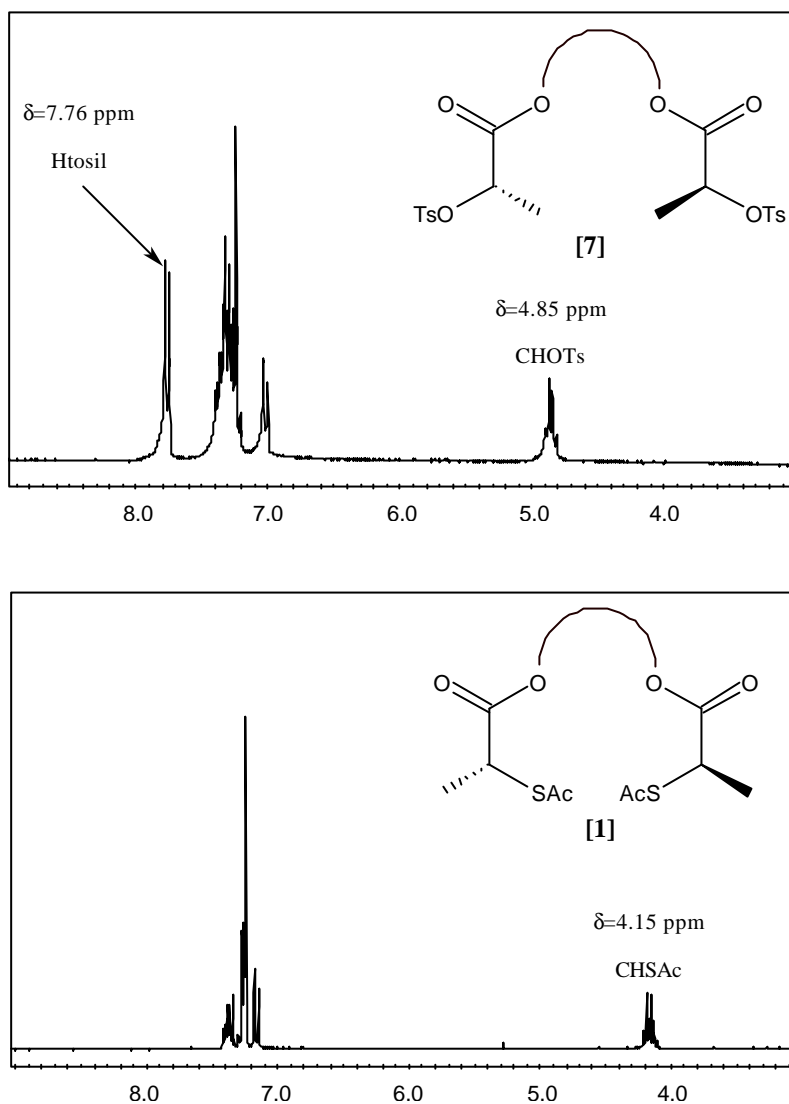
**Esquema 3.19.**

S'assaja la tioacetació de l'ester bifenòlic [7] en aquestes condicions. Després de 7 dies de reacció s'afegeix aigua i a continuació s'extrau la fase orgànica amb Et<sub>2</sub>O i s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, obtenint-se [1] impurificat amb altres espècies. Es purifica la mescla mitjançant cromatografia preparativa en columna, usant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a eluent, s'obté un rendiment del producte [1] proper al 40%.

Davant la sospita de que l'alta concentració del nucleòfil, així com l'excessiu temps de reacció, provoquin reaccions paral·leles no desitjades, es decideix reduir el temps de reacció de 7 a 3 dies així com augmentar el volum de DMF utilitzat (sis vegades més diluït). Malgrat que aquest últim fet desafavoreix el camí de reacció Sn<sub>2</sub>, els resultats aconseguits en aquestes noves condicions són satisfactoris, ja que s'obté el lligand [1] amb un rendiment lleugerament superior al cas anterior i les impureses abans esmentades pràcticament no s'aprecien. En cap cas s'observa producte tosilat sense reaccionar en el cru de la reacció. Aquest fet queda clarament palès comparant els espectres de <sup>1</sup>H-RMN de [7] i [1] (figura 3.3). Al derivat tosilat [7] el senyal corresponent a CH<sub>3</sub>CH apareix a δ=4.85 ppm, mentre que al di(acetilmercaptoester) apareix a δ=4.15 ppm. A més s'observa la desaparició dels dos senyals corresponents a la part aromàtica del fragment tosil (δ=7.31 ppm i δ=7.76 ppm). Per tant, si en aquestes condicions no s'aprecia producte tosilat, és molt probable que un temps de reacció excessiu pugui provocar altres reaccions no desitjades.

<sup>29</sup> (a) J.L. Ruiz. Treball de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona (1998). (b) Z.Freixa. Treball de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona (1997).





**Figura 3.3:** Comparació dels espectres de <sup>1</sup>H-RMN de [7] i d'[1].

Analitzant l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN amb més profunditat es troba que alguns senyals estan desdoblats. Per exemple, apareixen dos singlets pel metil del tioacetat ( $\delta = 2.27$  i  $2.29$  ppm) i dos quadruplets per l'hidrogen del carboni asimètric ( $\delta = 4.15$  i  $4.17$  ppm). Per altra banda, a l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN alguns carbonis alifàtics i els carbonis acíclics també apareixen duplicats (fig.3.4).

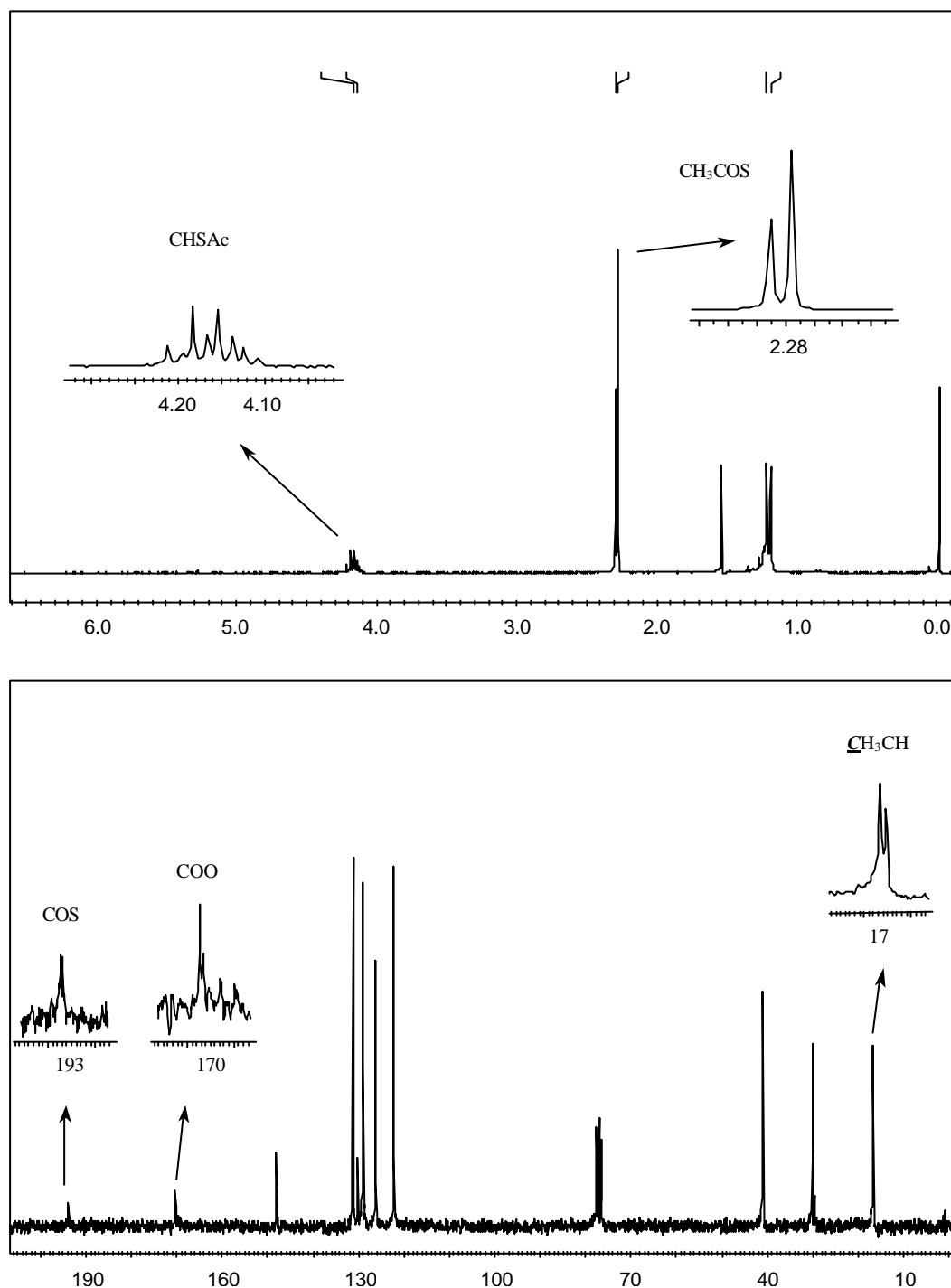


Figura 3.4: Espectres de RMN d'[1].

En un principi es va pensar que aquest desdoblament de senyals estava provocada per l'existència de dos diastereoisòmers, formats a causa de la rotació restringida al voltant de l'enllaç que uneix ambdós anells aromàtics del fragment bifenílic. Aquest fet, però, és poc probable i l'explicació d'aquests senyals duplicats es troba més endavant, quan es sintetitza [2], el producte que incorpora un fragment binafílic.

Un cop optimitzades les condicions per l'obtenció d'[1], es procedeix a sintetitzar [2]. Es parteix de la mescla de diastereoisòmers de [8] en condicions de reacció anàlogues al cas anterior. S'obté [2] com a producte majoritari i es purifica l'oli obtingut mitjançant una cromatografia preparativa en columna, usant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com a eluent.

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de [2] (figura 3.5) és extraordinàriament complicat. Es distingeixen 4 doblets entre 0.75 i 0.97 ppm corresponents a  $\text{CH}_3\text{CH}$ , 4 singlets ( $\delta = 2.10, 2.11, 2.20$  i  $2.21$  ppm) corresponents a  $\text{CH}_3\text{COS}$  i un multiplet entre 3.92 i 4.09 ppm corresponent a  $\text{CH}_3\text{CH}$ . Atès que es parteix de la mescla racèmica de l'1,1'-bi-2-naftol, caldria esperar la formació de dos diastereoisòmers, amb un joc de senyals per cadascun, però com en el cas del producte [1], apareixen molts senyals duplicats, la qual cosa suggereix que en ambdós casos la situació és la mateixa.

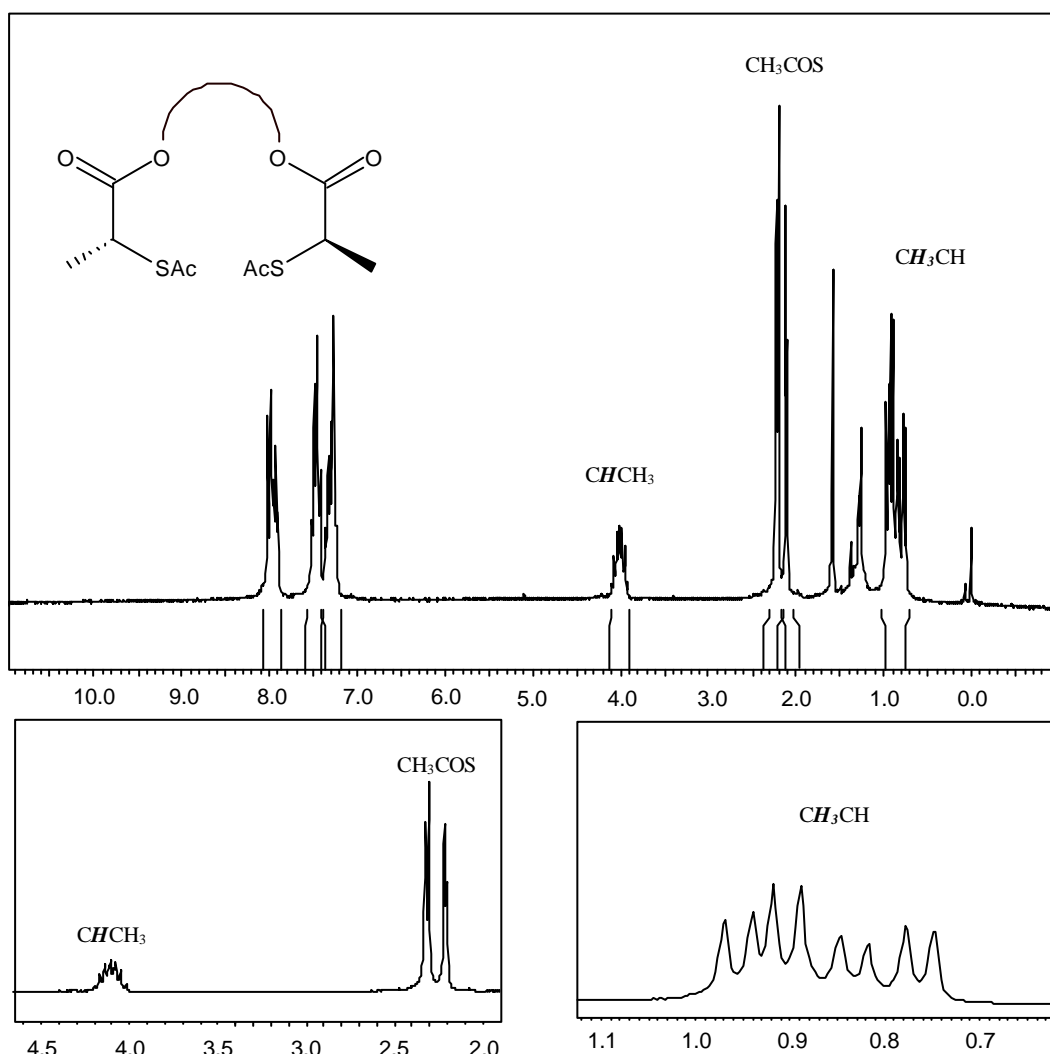
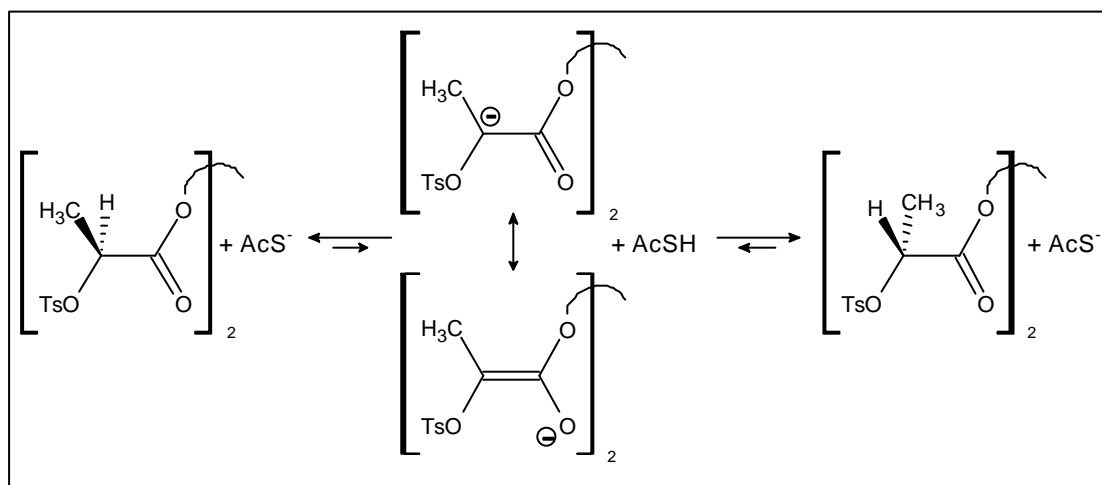


Figura 3.5: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN corresponent a [2].

Tot seguit s'intenta sintetitzar [2] partint ara d'un únic diastereoisòmer de [8]. Les condicions de reacció són idèntiques a quan es partia de la mescla de diastereoisòmers. Sorprenentment s'obté un producte que posseeix un espectre de  $^1\text{H-RMN}$  i  $^{13}\text{C-RMN}$  idèntic a quan s'ha partit de la mescla de diastereoisòmers. La racemització del centre estereogènic de naturalesa atropoisomèrica explicaria aquest fet, però en les condicions de reacció això sembla molt improbable.

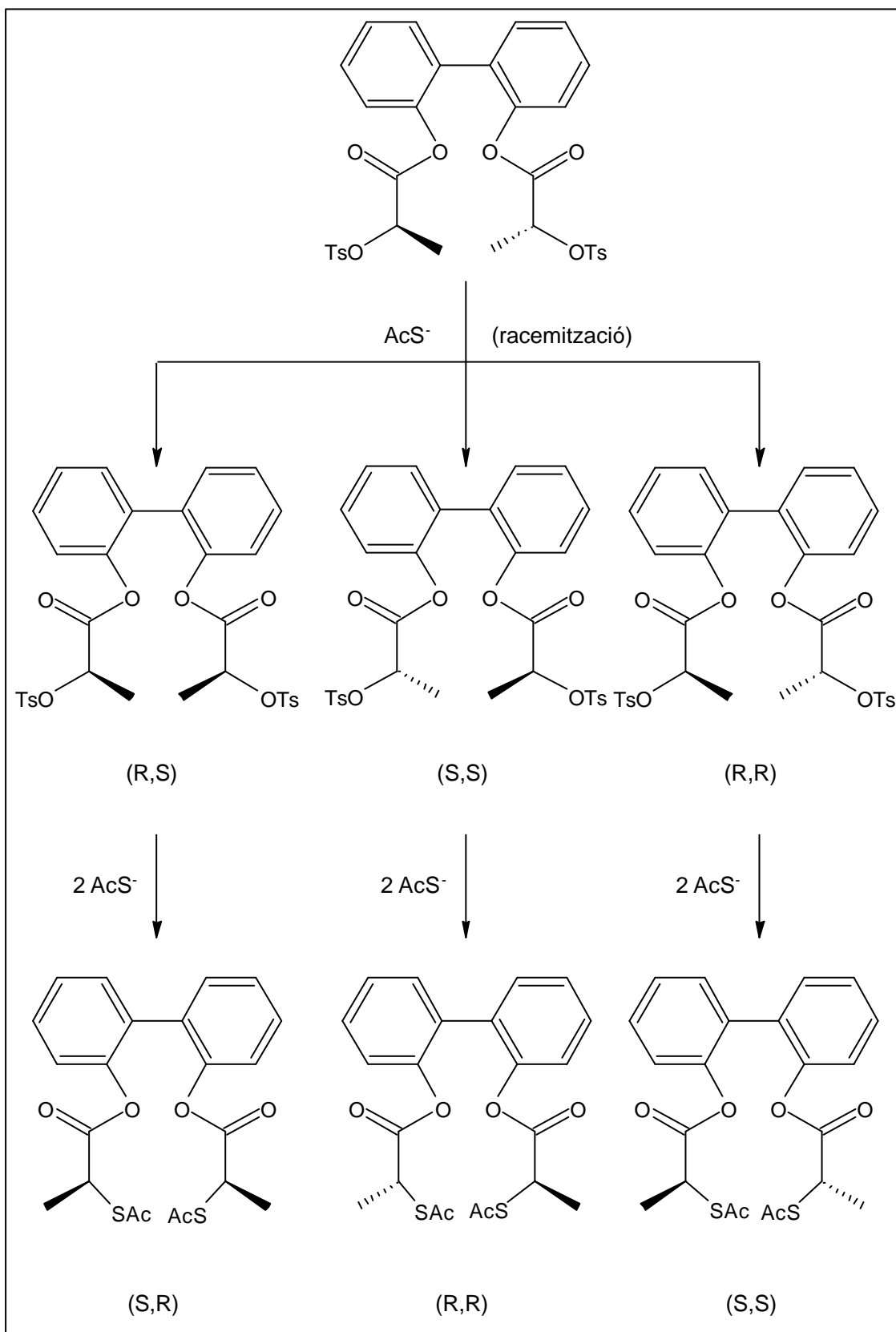
Una explicació més satisfactòria és la racemització, si més no parcial, del centre estereogènic derivat de l'L-(-)-làctic, ja que aquest té un hidrogen  $\alpha$ -carbonílic que és àcid. Com s'ha comentat anteriorment, quan s'escullen les condicions de reacció per tal d'afavorir el camí  $\text{S}_\text{N}2$  s'exalta l'activitat de l'anió. En aquestes condicions, el  $\text{AcS}^-$  es converteix en una base prou forta per arrencar l'hidrogen  $\alpha$ -carbonílic provocant la racemització del centre estereogènic, d'acord amb l'esquema 3.20.



**Esquema 3.20.**

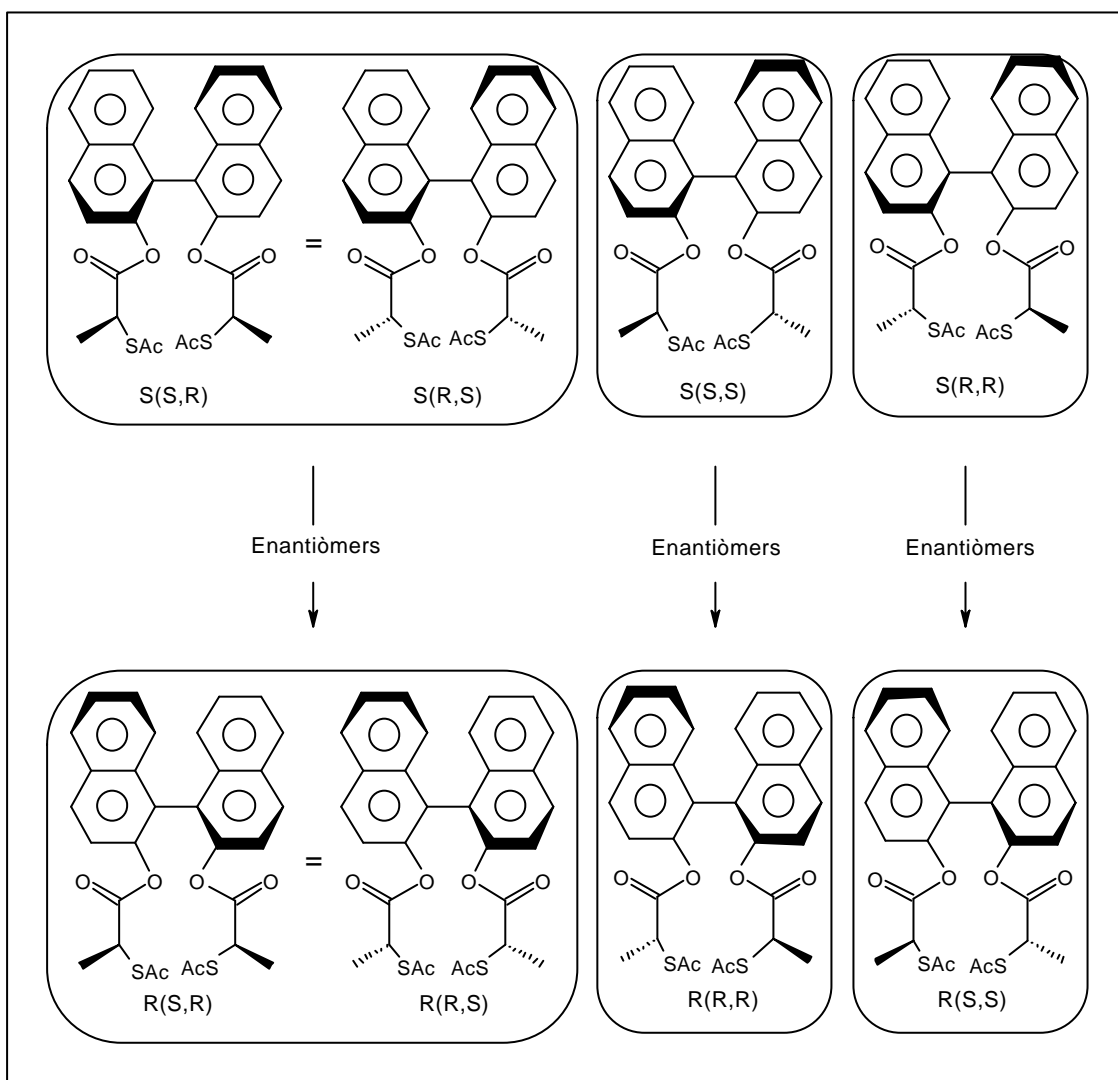
Així doncs, la reacció  $\text{S}_\text{N}2$  sobre el tosilat bifenílic pot donar-se sobre tres isòmers òptics de [7] per acabar donant tres isòmers òptics d'[1], com es mostra a l'esquema 3.21. Els estereoisòmers d'[1] són la parella d'enantiòmers (R,R)/(S,S) i (R,S), essent aquest darrer idèntic a (S,R). Els dos enantiòmers i (S,R) són diastereoisòmers entre ells. En els tres productes els carbonis i hidrògens dels substituents són equivalents. A la parella d'enantiòmers (R,R)/(S,S), els substituents estan relacionats per un eix  $\text{C}_2$  i a l'estereoisòmer (R,S) els relaciona un pla de simetria. Així doncs, s'han obtingut dos productes magnèticament diferents com queda palès als espectres de RMN (figura 3.4), un grup de senyals correspon a (S,R) i l'altre correspon a la parella d'enantiòmers (S,S) i (R,R). El di(acetilmercaptoester) [1] té una  $[\alpha]_{\text{D}} -6^\circ$  (conc. 0.7, toluè). Aquest valor

indica que la racemització del centre estereogènic derivat de l'L-(-)-làctic no ha estat total.



Esquema 3.21.

Quan es parteix de la mescla de diastereoisòmers de [8] per sintetitzar [2], la racemització del centre estereogènic  $\alpha$ -carbonílic dóna lloc a 6 estereoisòmers de [8]. Mitjançant la reacció  $S_N2$  sobre aquests, s'obtenen els 6 estereoisòmers de [2] que es mostren a l'esquema 3.22.



**Esquema 3.22:** La configuració del centre atropoisomèric queda reflectida fora del parèntesi, mentre que la configuració dels substituents s'expressa, d'esquerra a dreta, entre parèntesi.

Així doncs, s'han format tres parelles d'enantiòmers que són diastereoisòmers entre ells. A diferència del cas del 2,2'-bifenildiòl, la parella d'enantiòmers S(S,R)/R(S,R) no té un  $C_2$  ni tampoc un pla de simetria que relacioni els substituents i, per tant, els seus àtoms són tots magnèticament diferents. A l'espectre de  $^1H$ -RMN d'aquesta parella d'enantiòmers podrien aparèixer dos senyals (doblets) corresponents a  $CH_3CH$ , dos més (quadruplets) corresponents a  $CH_3CH$  i uns altres dos (singlets) corresponents a

$\text{CH}_3\text{COS}$ . Per altra banda, a les parelles d'enantiòmers S(S,S)/R(R,R) i S(R,R)/R(S,S) els substituents són equivalents i per tant apareixerien dos senyals més corresponents a  $\text{CH}_3\text{CH}$ , unes altres dos corresponents a  $\text{CH}_3\text{CH}$  i dos més corresponents a  $\text{CH}_3\text{COS}$ . Cada un dels grups de senyals correspon a una de les parelles d'enantiòmers. Així doncs a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de [2] apareixen un total de 4 doblets, 4 singlets i 4 quadruplets.

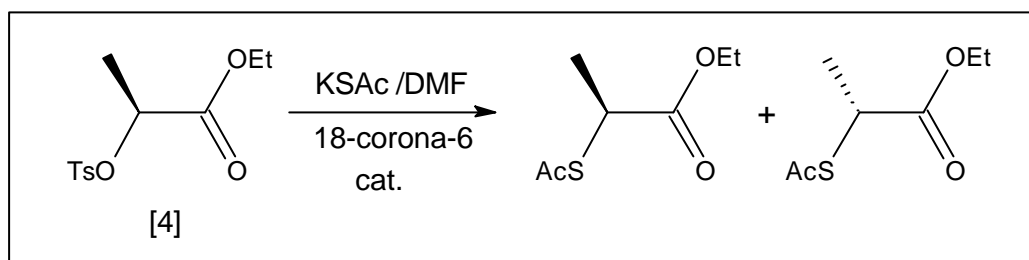
El di(acetilmercaptoester) [2] té una  $[\alpha]_{\text{D}} 32^\circ$  (conc. 5.1, toluè). Aquest valor indica que la racemització del centre estereogènic derivat de l'L-(-)-làctic no ha estat total.

Quan es parteix d'un únic diastereoisòmer de [8] (en concret de l'R(S,S)) per sintetitzar [2], la racemització del centre estereogènic  $\alpha$ -carbonílic dóna lloc a 3 estereoisòmers de [8]. Mitjançant la reacció  $\text{S}_{\text{N}}2$  sobre aquests, s'obtenen 3 estereoisòmers de [2] (en concret R(S,S), R(R,R) i R(S,R)), que són diastereoisòmers entre ells. L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN d'aquests és exactament igual a l'obtingut quan es partia de la mescla diastereoisomèrica de [8], ja que s'ha obtingut un dels membres de cada parella d'enantiòmers i, com és conegut, dos enantiòmers mostren el mateix RMN.

En el cas dels ditiolats obtinguts a partir del binaftol homoquiral, una racemització total del centre estereogènic derivat de l'L-(-)-làctic no provocaria una  $[\alpha]_{\text{D}} 0^\circ$ . El valor obtingut és  $[\alpha]_{\text{D}} 51^\circ$  (conc. 0.7, toluè).

En resum, es pot concloure que l'espectre de RMN dels ditioacetats indica de forma prou convincent que s'ha produït una racemització del centre estereogènic en l'últim pas de la síntesi. Cal remarcar aquí que la racemització d'aquest centre no es produeix en etapes anteriors tot i treballar amb  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  i  $\text{NaH}$ , que són bases fortes. La inesperada basicitat de l'anió  $\text{AcS}^-$  en el medi de reacció emprat és la responsable d'aquesta racemització, que invalida l'estratègia sintètica dissenyada per a l'obtenció dels lligands [1] i [2] òpticament purs.

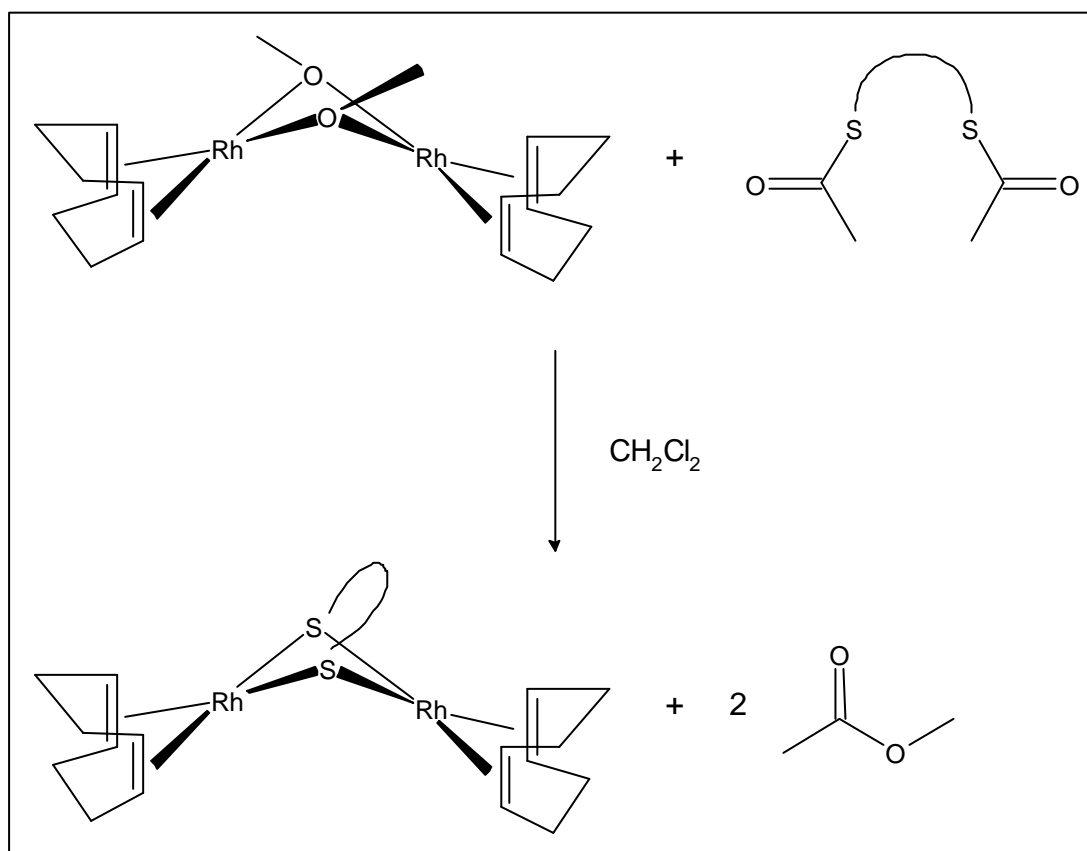
Per corroborar la bondat de la hipòtesi de la racemització dels esters en presència de l'anió  $\text{AcS}^-$ , s'ha escollit un substrat molt més senzill però estructuralment relacionat amb els esters objecte d'aquest estudi. Així, s'ha fet reaccionar el (2S)-tosiloxipropanoat d'etil [4] amb  $\text{KSAc}$  en les condicions de reacció anteriors (esquema 3.23). L'anàlisi del producte tractat mitjançant un cromatògraf equipat amb una columna quiral indica l'existència de dos enantiòmers. Aquest fet confirma la racemització parcial dels centres estereogènics dels diesters [7] i [8] com a conseqüència de la basicitat de l'anió  $\text{AcS}^-$  en aquestes condicions.



Esquema 3.23.

### 3.2. SÍNTESI DELS COMPLEXOS METÀL·LICS.

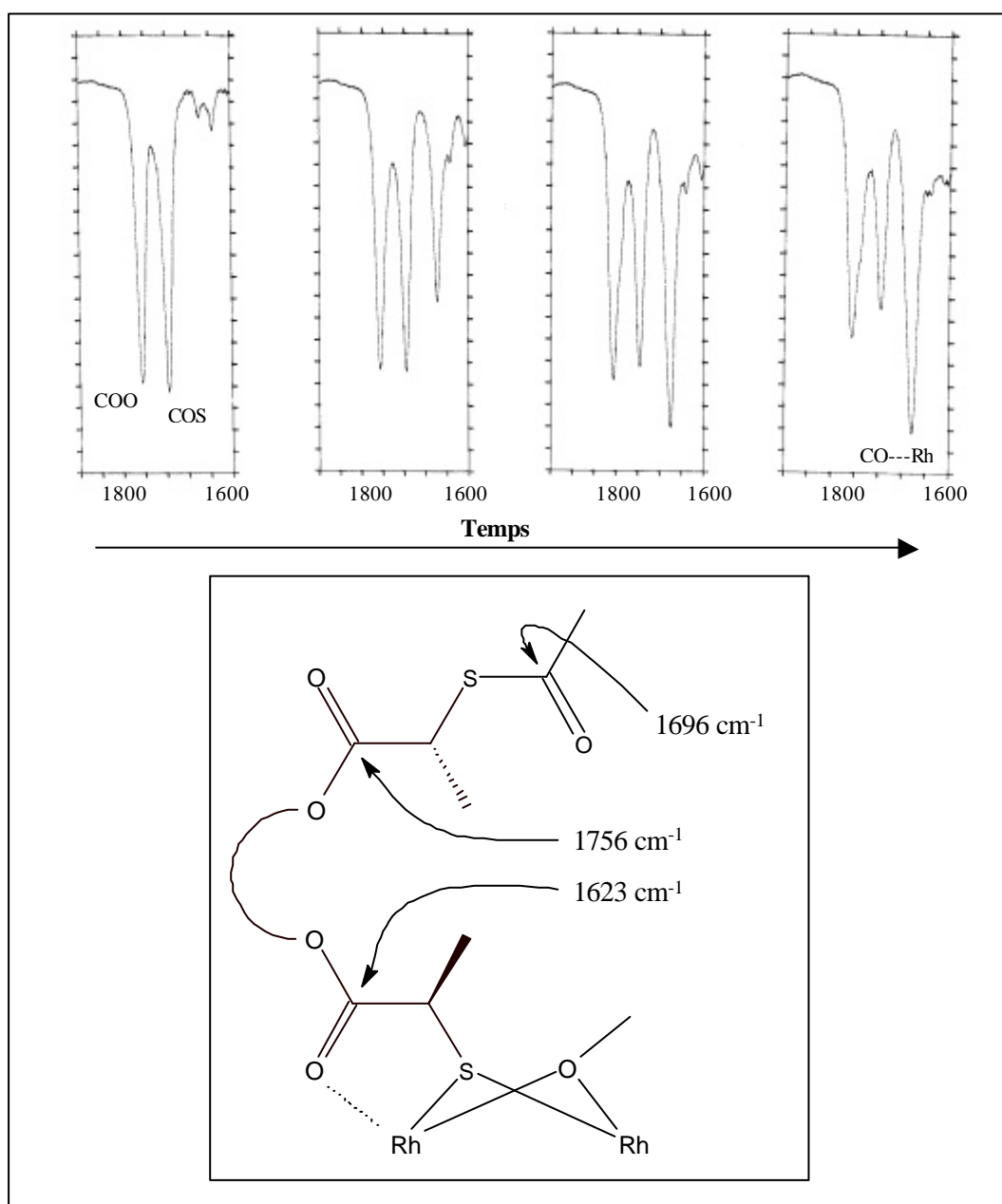
Els complexos de rodi sintetitzats s'obtenen a partir dels lligands [1] i [2] seguint el procediment desenvolupat en el nostre grup de recerca (esquema 3.24),<sup>16,29</sup> que consisteix en fer reaccionar, en atmosfera inert, quantitats estequiomètriques dels di(acetilmercaptoesters) i el complex  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$  usant com a dissolvent diclorometà sec i desgasat. En els precedents descrits, el rendiment és pràcticament quantitatiu i quan el lligand conté un grup ester la reacció es quimiosselectiva en la hidròlisi del tioacetat. L'origen de la selectivitat és l'estabilitat de l'enllaç S–Rh.



Esquema 3.24.



S'ha fet un seguiment per espectroscòpia IR de la reacció entre el lligand [2] i  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$  (figura 3.6). Com caldria esperar, quan evoluciona la reacció s'observa la disminució de la intensitat de la banda corresponents al grup COS ( $1696\text{ cm}^{-1}$ ), però també, inesperadament, la del grup COO del lligand ( $1756\text{ cm}^{-1}$ ), simultàniament a l'aparició d'una banda a  $1623\text{ cm}^{-1}$ . La banda corresponent a la vibració de l'enllaç C=O de l'acetat de metil apareix a  $1740\text{ cm}^{-1}$  i s'observa com una espatlla en l'absorció del grup carboxilat.



**Figura 3.6:** Seguiment per espectroscòpia IR de la reacció entre [2] i  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$  (la seqüència segueix l'ordre cronològic).

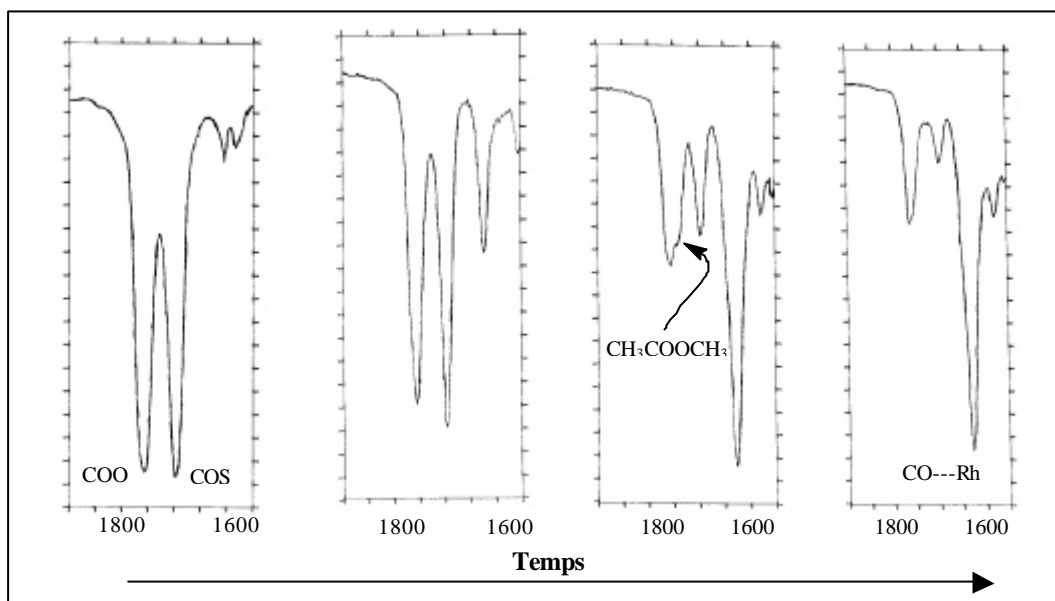
La disminució de la banda de l'èster i l'aparició de la banda a  $1623\text{ cm}^{-1}$  es poden explicar per la formació d'un enllaç o interacció entre el metall i el C=O del grup carboxilat, un cop s'ha format l'enllaç S-Rh. En els precedents estudiats al nostre grup no es va observar aquest fenomen i, conseqüentment, la posició de la banda corresponent al grup COO no es veia afectada per la coordinació del sofre al metall. El diferent comportament del lligand [2] està relacionat, molt probablement, amb la proximitat entre el grup C=O i el tiolat, de forma que aquest fragment pot formar un anell quelat de cinc membres. En la reacció entre el lligand [2] i  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$  no s'observa una desaparició total de la banda corresponent al COS, ni tampoc una desaparició total de la banda corresponent al COO del lligand. Aquest fet sembla indicar que la reacció no ha tingut lloc completament, a diferència dels precedents esmentats en els que el rendiment va ser quantitatiu.

En treballs d'investigació realitzats anteriorment en el nostre grup de recerca, el seguiment de la reacció de formació de tiolats metàl·lics mitjançant la tècnica HPLC amb una columna d'exclusió GPC, havia permès extreure informació sobre la nuclearitat dels compostos metàl·lics formats al llarg de la reacció. Quan es fa un seguiment de la reacció entre un dels di(acetilmercaptoesters) ([1] ó [2]) i el complex  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$  s'observa com el pic inicial corresponent al lligand lliure s'eixampla però no veu alterada la seva posició. Tampoc apareixen nous pics a temps de retenció més baixos, la qual cosa podria indicar que no es formen polímers contràriament al que s'havia observat en treballs realitzats amb lligands similars.<sup>16,29</sup>

Quan es va dur a terme una reacció entre el lligand [1] ó [2] i  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$  a escala preparativa es va obtenir una dissolució taronja, de la que es va obtenir un sòlid del mateix color per precipitació amb MeOH. Les dades espectroscòpiques de que es disposa (IR,  $^1\text{H-RMN}$  i  $^{13}\text{C-RMN}$ ) indiquen que es tracta d'una mescla de productes. La purificació per recristal·lització en diferents dissolvents no ha donat resultats satisfactoris. Per tant es disposa de dos mescles de complexos metàl·lics, que anomenarem [1a] i [2a] i amb les que s'han realitzat experiments catalítics preliminars, que es descriuen en el següent apartat.

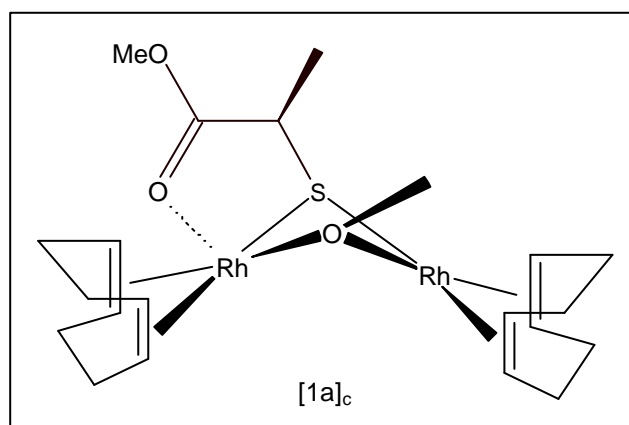
En un segon intent, i per tal d'afavorir la hidròlisi del grup tioacetat, es fa reaccionar [1] amb un excés de  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ . El seguiment per espectroscòpia IR de la reacció (figura 3.7) mostra també la banda a  $1623\text{ cm}^{-1}$  corresponent al COO del lligand coordinat i es constata la desaparició gairebé total de la banda corresponent al COS i de

la banda corresponent al COO del lligand lliure, la qual cosa permet observar clarament l'aparició de l'absorció de l'acetat de metil.



**Figura 3.7:** Seguiment per espectroscòpia IR de la reacció entre [1] i un excés de  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$  (la seqüència segueix l'ordre cronològic).

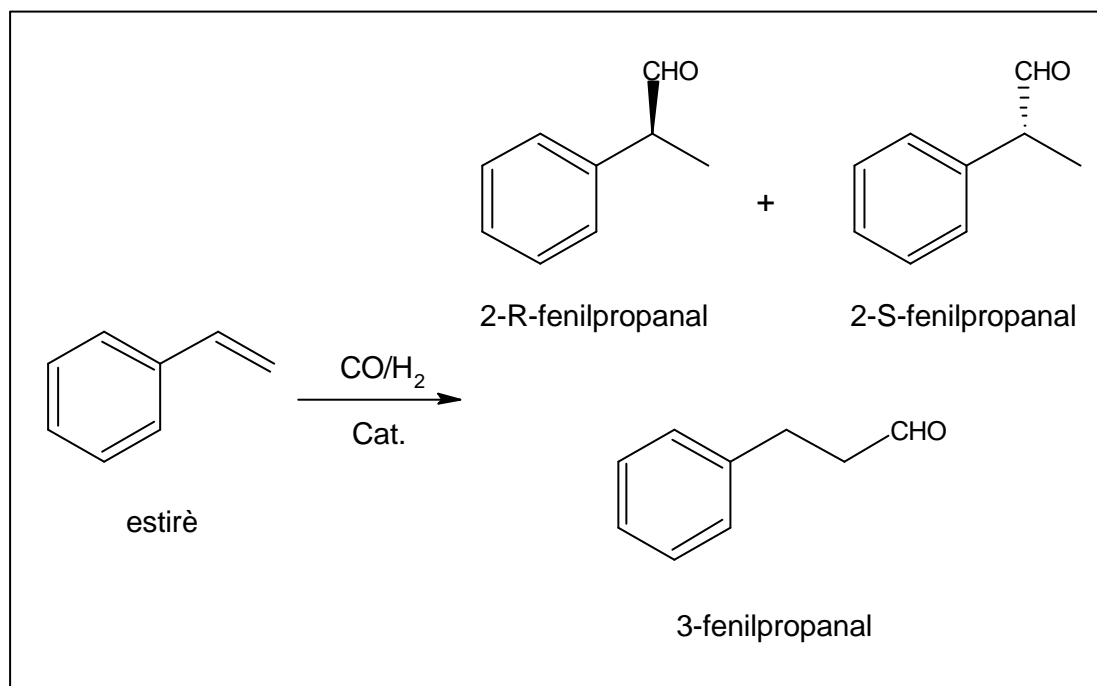
L'addició de MeOH a la dissolució final produeix un sòlid taronja cristal·lí [1a]<sub>c</sub>. El tret més característic de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del producte és que no mostra senyals corresponents als hidrogens aromàtics. Això indica que l'excés de  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$  provoca una hidròlisi de l'ester del lligand. Aquest procés està molt probablement activat per la coordinació al metall de l'oxigen carbonílic. L'anàlisi elemental del sòlid i les dades espectroscòpiques permeten proposar una estructura com la que es mostra a continuació.



En resum, la reacció de formació del complex per hidròlisi del grup tioacetat, contràriament als precedents coneguts, no és completa i quan s'afegeix un excés del reactiu  $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$  s'observa la hidròlisi del grup ester del lligand.

### 3.3. EXPERIMENTS D'HIDROFORMILACIÓ.

La reacció d'hydroformilació asimètrica (esquema 3.25) és útil per sintetitzar àcids 2-àrilpropanoics òpticament actius a partir d'aril alquens. Atès que l'estirè és una olefina d'aquest tipus, s'ha utilitzat com a substrat a les hydroformilacions assajades en aquest treball. Hi ha dos productes d'hydroformilació de l'estirè, el 3-fenilpropanal i el 2-fenilpropanal. Aquest últim posseeix un centre estereogènic, que dóna lloc a dos enantiòmers.



**Esquema 3.25.**

Tot i que en les condicions de reacció es poden formar etilbencè i els alcohols derivats dels productes d'hydroformilació com a subproductes, els sistemes estudiats han resultat ser completament quimiosselectius, és a dir només s'obtenen aldehids.

A la taula 3.1 es presenten els assaigs catalítics preliminars realitzats amb la mescla de complexos [1a] i [2a]. El comportament dels dos sistemes és anàleg i similar a l'observat en sistemes semblants estudiats anteriorment al nostre grup de recerca.<sup>16,29</sup> S'ha mesurat la selectivitat a conversions no complertes i s'ha observat que és idèntica a

la mesurada al final de la reacció, la qual cosa indica que l'espècie catalítica o mescla d'espècies és la mateixa al llarg de la reacció.

**Taula 3.1:** Resultats de la reacció d'hidroformilació de l'estirè amb els precursors catalítics [1a] i [2a].

entrada	precursor	T(°C)	P(bar)	t(min)	conv.(%)	regio.(%)	ee(%)
1	1a	60	6	356	>99	88	<5
2	1a	80	6	120	93	60	<5
3	2a	60	6	310	98	86	<5

**conv.** és la conversió, **regio.** la regioselectivitat i **ee** l'enantioselectivitat calculades com s'explica a la part experimental. Les condicions de reacció són: Rh, 0.025 mmol; PPh<sub>3</sub>, 0.050 mmol; estirè, 5 mmol; P(CO)=P(H<sub>2</sub>)=3 bar; s'empren 7.5 mL de toluè com a dissolvent.

Els resultats indiquen que un augment de la temperatura (entrada 2) provoca un augment de l'activitat, però una disminució de la regioselectivitat. Els valors d'enantioselectivitat han estat inferiors a l'error intrínsec de la determinació (<5%). Aquest fet no és sorprenent ja que els lligands emprats eren una mescla d'estereoisòmers i els precursors eren una mescla de complexos. A més, com s'ha esmentat al principi d'aquest capítol, resultats molt recents semblen indicar que no són les espècies amb el lligand tiolat coordinat les que catalitzen el procés.<sup>13</sup> Així, la presència de lligands tiolats quirals no hauria de tenir cap efecte sobre l'estereoselectivitat de la reacció.