

Efrem del Valle Puerto

SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DE SALS IMIDAZOLE-OXAZOLINA

TREBALL DE FI DE GRAU

dirigit per la Dra. Montserrat Diéguez Fernández

Grau de Química



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2016

Índex

1. Abstract.....	1
2. Introducció.....	3
2.1. Àmbit de treball	3
2.2. Introducció a la catàlisi asimètrica	3
2.3. Lligands.....	4
2.3.1. Lligands homodadors	4
2.3.2. Lligands heterodadors	7
3. Objectius	11
4. Discussió i anàlisi de resultats	13
4.1. Síntesi i caracterització del compost 4	14
4.2. Síntesi i caracterització dels imidazoles 5-7	19
4.2.1. Síntesi del 1-(benzil)-1 <i>H</i> -imidazole 5	19
4.2.2. Síntesi del 1-fenil-1 <i>H</i> -imidazole i del 1-(2,6-diisopropilfenil)-1 <i>H</i> -imidazole 6-7	19
4.3. Síntesi dels compostos 1-3	22
4.3.2. Caracterització del compost 1	23
4.3.3. Caracterització del compost 2	26
4.3.4. Caracterització del compost 3	29
5. Part experimental	31
5.1. Tècniques emparades.....	31
5.1.1. Tècniques utilitzades al laboratori	31
5.1.2. Espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear	31
5.2. Síntesi dels compostos imidazole-oxazolina.....	31
5.2.1. Síntesi de la 4-(<i>S</i>)-feniloxazolina 8	31
5.2.2. Preparació del compost 2-iodo-4-(<i>S</i>)-feniloxazolina 4	31
5.2.3. Síntesi dels Imidazoles 5-7	32
5.2.4. Preparació dels compostos 1-3	33
5.3. Toxicitat i manipulació dels compostos utilitzats.....	33
6. Gestió de residus	37

7. Aspectes economics.....	39
8. Conclusions.....	41
9. Referències	43

1. Abstract

Three new imidazolium-oxazoline salts have been synthesized for their future application in metal catalyzed asymmetric transformations. Two of them have been characterized by ^1H and ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR. The spectral assignments were based on information from $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ and $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ correlation experiments. The imidazolium salts are composed of an imidazole moiety and an oxazoline group coupled by a nucleophile addition.

2. Introducció

2.1. Àmbit de treball

El treball s'ha realitzat dintre el Departament de Química Física i Inorgànica de la Facultat de Química de la Universitat Rovira i Virgili, més concretament, dintre el centre TecaT-OMICH.

En el 2006 es va crear a la Universitat Rovira i Virgili el centre TecaT, un centre d'innovació tecnològica. El centre desenvolupa les seves activitats a partir de la recerca del grup d'Organometàl·lics i Catàlisi Homogènia (OMICH). Des de l'any 1986, aquest grup treballa en la preparació i l'aplicació de compostos organometàl·lics com a catalitzadors en processos de catàlisi homogènia.

Concretament, dins aquest gran grup de recerca he estat en un grup més reduït, on es treballa en el disseny i la selecció de lligandoteques modulars per la catàlisi asimètrica. Les línies d'investigació d'aquest es basen en el disseny sostenible, la síntesi i la selecció de catalitzadors quirals altament actius i selectius per a reaccions d'interès en la indústria farmacèutica, orgànica i nanotecnològica. Les àrees d'interès d'aquest grup inclouen la química organometàl·lica, la síntesi orgànica estereoselectiva i la catàlisi asimètrica utilitzant enfocaments combinatoris i biotecnològics.

2.2. Introducció a la catàlisi asimètrica

Els compostos quirals tenen un gran impacte en la societat, ja que molts dels productes utilitzats per a l'elaboració de insecticides, perfums, productes naturals i fàrmacs són compostos enantiomèricament purs. En aquests productes l'estereoquímica juga un paper molt important, ja que en molts casos un enantiòmer té les propietats desitjades i l'altre és inactiu o en el pitjor dels casos, pot provoca efectes secundaris. Per aquesta raó, la síntesi asimètrica ha esdevingut un camp de recerca important.¹

Una part molt important dins la síntesi asimètrica és la catàlisi asimètrica on s'utilitzen catalitzadors quirals que generalment proporcionen elevades activitats i selectivitats, a la vegada que és respectuosa amb el medi ambient.² Generalment, els catalitzadors quirals consten d'un complex de metall de transició que conté un lligand quiral que majoritàriament catalitza la transformació d'un substrat proquiral a un dels enantiòmers.

Per tal d'optimitzar les reaccions catalítiques s'han de tenir en compte molts paràmetres, ja sigui el catalitzador o les condicions de reacció. L'estratègia més utilitzada per l'optimització dels catalitzadors és la modificació de les propietats dels lligands, ja que són la peça clau en les catàlisis asimètriques. Per tant, el disseny i la síntesi de nous lligands quirals és essencial per al desenvolupament de nous sistemes catalítics que donin lloc a bons resultats en la catàlisi asimètrica.

2.3. Lligands

De forma general es poden distingir dos grans grups: els lligands homodadors i els lligands heterodadors.

2.3.1. Lligands homodadors

El desenvolupament de lligands per a l'ús en catàlisi asimètrica va començar a finals dels anys 60 després del descobriment del catalitzador de Wilkinson. Dins dels lligands homodadors, les difosfines han estat les més utilitzades.

Els primers lligands que es van aplicar amb èxit van ser els lligands difosfina amb simetria C_2 com el **DIOP**, reportat per Kagan³, i el **DIPAMP**, reportat per Knowles⁴ (Figura 2.1). Degut a la seva elevada eficiència, el **DIPAMP** es va utilitzar en la producció industrial de la **L-DOPA**, una medicina per tractar el Parkinson (Esquema 2.1).

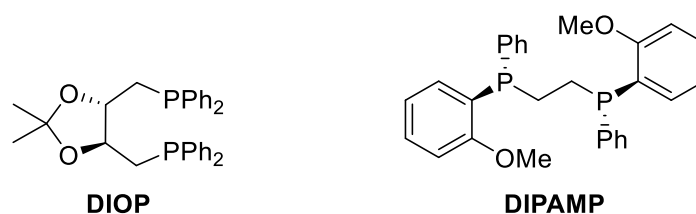
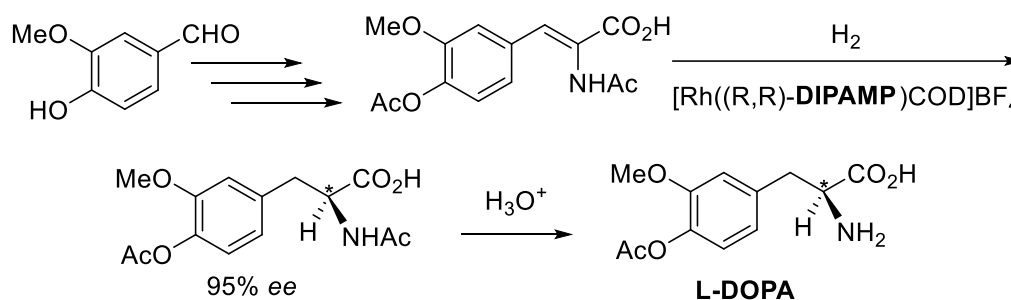


Figura 2.1. Lligands **DIOP** i **DIPAMP**.



Esquema 2.1. Aplicació de la **DIPAMP** en la síntesi de la **L-DOPA**³.

En base als descobriments de Kagan i Knowles, diferents lligands difosfina, majoritàriament amb simetria C_2 , han estat sintetitzats. És de destacar les excel·lents enantioselectivitats obtingudes amb la **BINAP**⁵ i amb lligands difosfolans com la **DUPHOS**⁶ en diversos processos enantioselectius (Figura 2.2, Esquema 2.2).

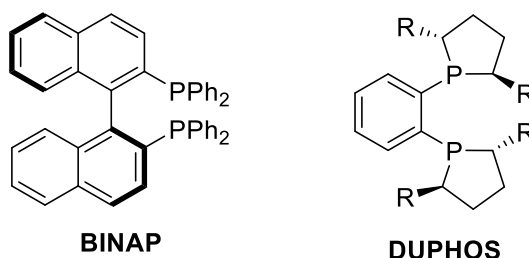
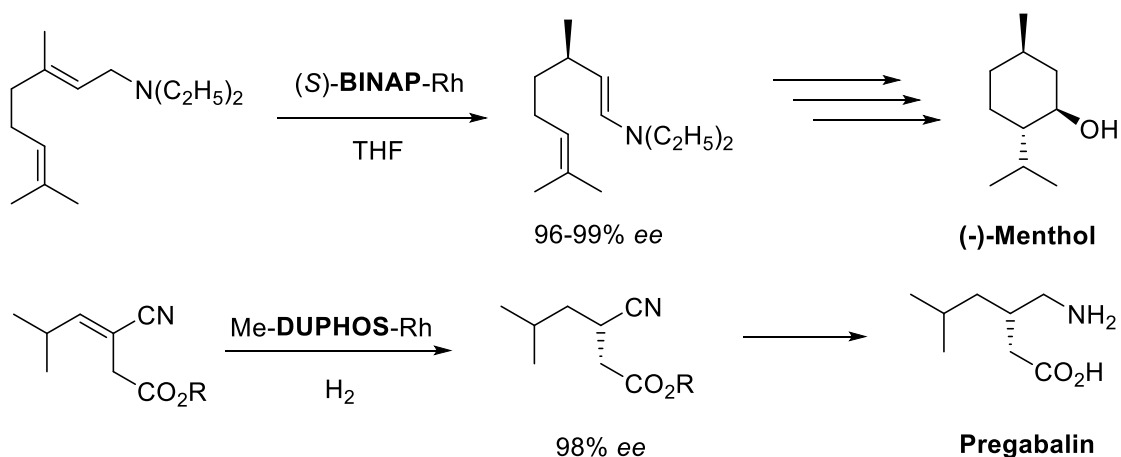


Figura 2.2. Lligands **BINAP** i **DUPHOS**.



Esquema 2.2. Aplicacions dels lligands **BINAP** i **DUPHOS** en la síntesi de compostos naturals.^{5,6}

Dins la catàlisi, les propietats electròniques i estèriques dels lligands tenen un efecte important en les activitats i enantioselectivitats. Amb l'objectiu de buscar lligands amb diferents propietats electròniques, els investigadors han dissenyat lligands fosfinit, fosforamidits, fosfins i, més recentment, carbens. A diferència dels lligands disfosfina, considerats lligands σ -dador, els fosfinit, fosforamidits i fosfins presenten propietats π -acceptores cada vegada més importants. Així, els lligands fosfit són els que presenten una capacitat π -acceptora més gran. En canvi els carbens presenten una propietat σ -dadora major que les fosfines.

Dins del lligands fosfinit, els compostos difosfinit **1** (Figura 2.3), amb esquelet glucopirànòsid, desenvolupats per Selke⁷ i RajanBabu⁸ es poden considerar els pioners en aquest camp. Aquests autors han sigut capaços de sintetitzar una ampla família de lligands difosfinit per variació dels substituents dels grups fosfinit així com en l'esquelet dels lligands. Aquests lligands han estat aplicat amb èxit en la reacció de hidrogenació asimètrica de dehidroaminoàcids (Esquema 2.3).

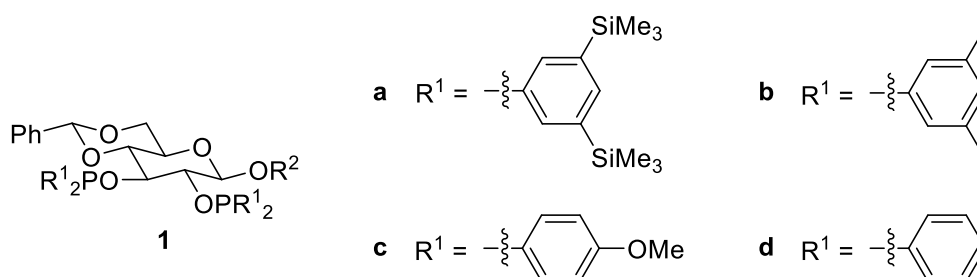
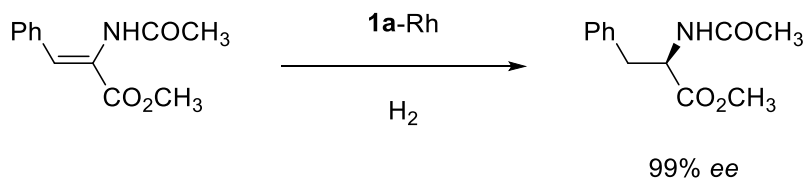


Figura 2.3. Difosfinit basats en l'esquelet glucopirànòsid.



Esquema 2.3. Exemple en hidrogenació asimètrica de dehidroaminoàcids.

Dins del lligands fosforoamidits es de destacar el lligand monodentat **2** desenvolupat per Feringa (Figura 2.4).⁹ Altres grups han introduït diferents modificacions en aquest lligand el que ha permès obtenir excel·lents enantioselectivitats en un elevat nombre de reaccions catalítiques. Entre les seves aplicacions es de destacar les excel·lents enantioselectivitats obtingudes en la reacció d'addició conjugada de compostos organometàl·lics a enones catalitzada per coure (Esquema 2.4).

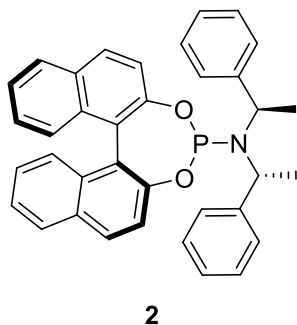
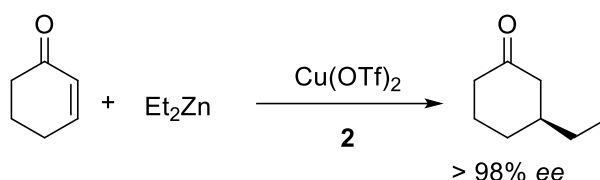


Figura 2.4. Lligand fosforamidit desenvolupat per Feringa.



Esquema 2.4. Exemple en d'addició conjugada de compostos organometàl·lics a enones catalitzada per coure.

En quan al lligands fosfits, els primers lligands van ser els lligands difosfit derivats del (2R,4R)-penta-2,4-diol desenvolupats per Babin i Whiteker (Figura 2.5).¹⁰ Aquests lligands han estat aplicats en hidroformilació asimètrica catalitzada per rodi obtenint enantioselectivitats de fins a un 90% en diversos tipus d'olefines (Esquema 2.5).

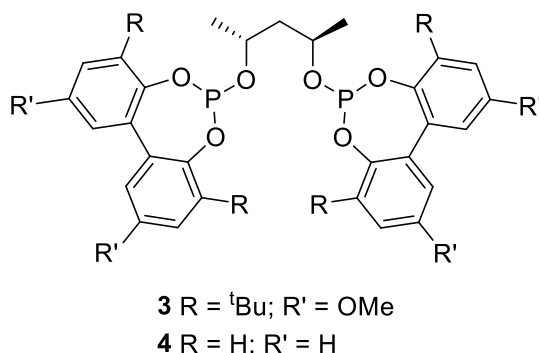
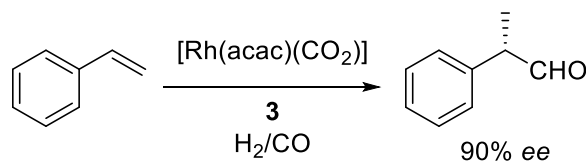


Figura 2.5. Lligands difosfit desenvolupats per Babin i Whiteker.



Esquema 2.5. Exemple en hidroformilació asimètrica catalitzada per rodi.¹⁰

En quan als carbens poden destacar el carbè sintetitzat per Hoveyda i els seus col·laboradors (Figura 2.6), el qual proporciona excel·lents en la reacció asimètrica de hidroboració d'olefines catalitzada per coure, obtenint excessos enantiomèrics de fins a un 93% (Esquema 2.6).¹¹

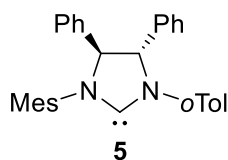
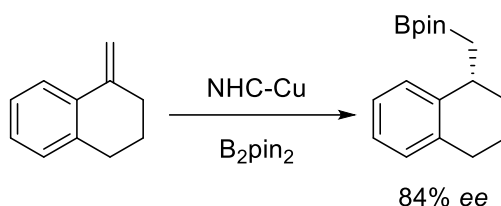


Figura 2.6. Lligand tipus carbè desenvolupat per Hoveyda.

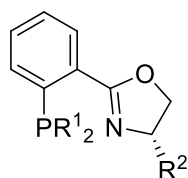


Esquema 2.6. Exemple d'aplicació en hidroboració asimètrica d'olefines catalitzada per coure.¹¹

2.3.2. Lligands heterodadors

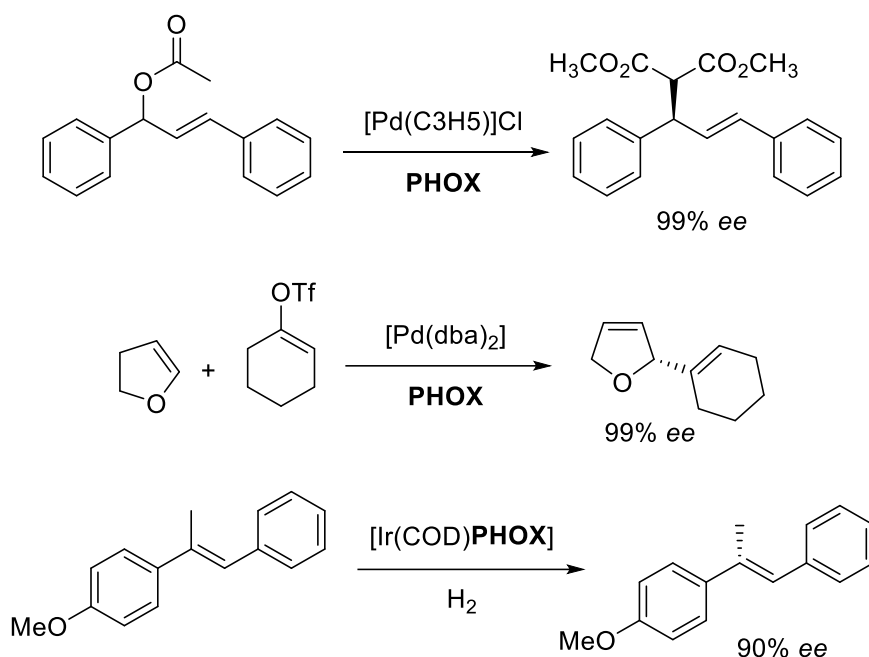
Els lligands heterodadors han tingut una gran influència en el camp de la catàlisi asimètrica, degut a la diferència electrònica entre els seus grups donadors. Les diferents propietats electròniques d'aquests grups donadors originen interaccions selectives metall-ligand que permeten controlar la reactivitat a l'entron del metall.

S'han desenvolupat diferents combinació de lligands heterodadors com P-N, P-S, P-P', etc. Dins dels lligands heterodadors, els lligands P-N han estat els més estudiats i dins d'aquests els fosfina-oxazolina han tingut un paper fonamental. Destacar els excel·lents resultats amb els lligands fosfina-oxazolina **PHOX**¹² (Figura 2.7) en diverses reaccions catalítiques, com són la substitució al·lílica i la reacció de Heck catalitzades per pal·ladi^{13,14} i la hidrogenació d'olefines mínimament funcionalitzades catalitzada per iridi¹⁵, que ha estat clau per la seva inclusió en la llista de lligands privilegiats (Esquema 2.7).



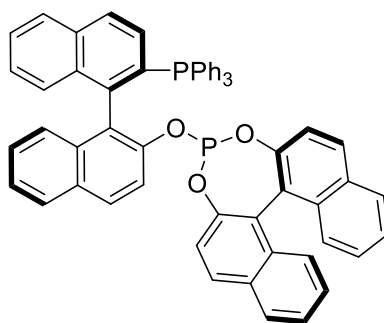
(S)-**PHOXa** $R^1 = \text{Ph}$ $R^2 = i\text{Pr}$
 (S)-**PHOXb** $R^1 = o\text{-Tol}$ $R^2 = t\text{Bu}$

Figura 2.7. Lligands **PHOX**.¹²



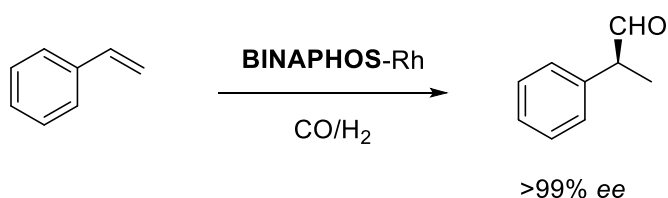
Esquema 2.7. Exemples d'aplicació en substitució al·lílica, la reacció de Heck catalitzades per pal·ladi i la hidrogenació d'olefines mínimament funcionalitzades catalitzada per iridi.

Un altre grup lligands heterodadors importants són els lligands fòsfin-fosfit. Destacar la família de lligands **BINAPHOS**¹⁶ (Figura 2.8), que ha proporcionat les millors enantioselectivitats en la hidroformilació asimètrica d'un gran nombre de substrats com l'estirè i els seus derivats, vinilesters, N-vinilftalimides, olefines que contenen sulfur i alguns tipus de diè (Esquema 2.8).



(R,S)-BINAPHOS

Figura 2.8. Lligand **BINAPHOS**.



Esquema 2.8. amb un exemple de la reacció de hidroformilació asimètrica amb l'excés enantiomèric.¹⁶

Els lligands P-tioèter també han mostrat resultats molt prometedors com a lligands en reaccions de catàlisi asimètrica. Fins ara els lligands desenvolupats per Evans (Figura

2.9) han esdevingut els lligands més eficients descrits en la bibliografia. Aquests lligands han estat aplicats amb gran èxit la hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi, obtenint enantioselectivitats de fins al 98%; així també en la hidrosililació catalitzada per rodi, obtenint enantioselectivitats de fins al 99%; i en la reacció de substitució al·lílica catalitzada per pal·ladi, presentant excessos enantiomèrics de fins al 99% (Esquema 2.9).

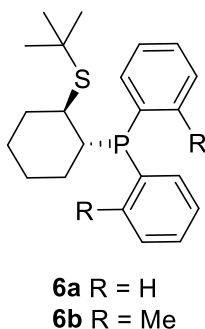
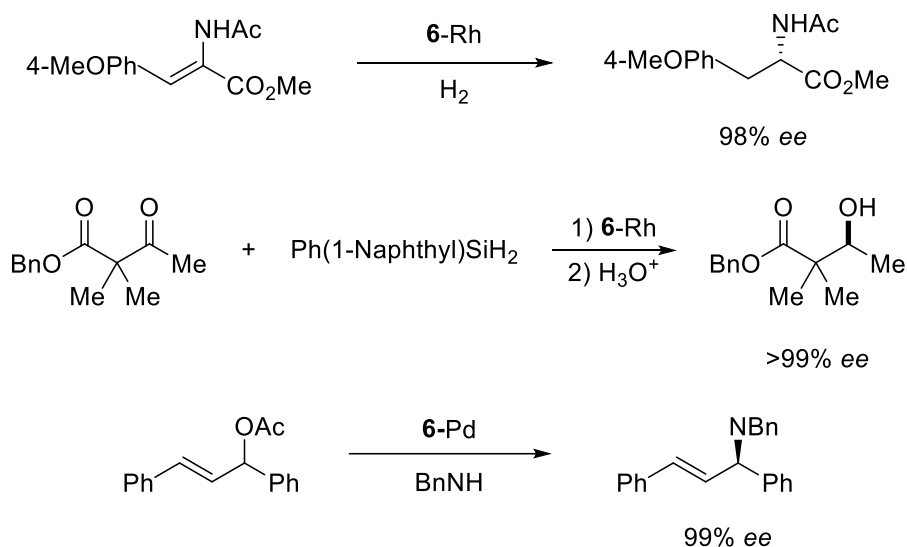
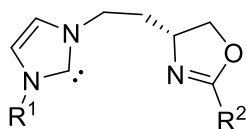


Figura 2.9. Lligands desenvolupats per Evans.

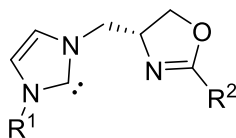


Esquema 2.9. Exemples d'aplicacions en hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi, hidrosililació catalitzada per rodi i substitució al·lílica catalitzada per pal·ladi.

Recentment, lligands heterodadors amb unitats carbè com són els carbè-piridina o carbè-oxazolina han mostrat excel·lents enantioselectivitats en diverses reaccions de catàlisi asimètrica. Així, els lligands carbè-oxazolina **7** i **8-9**, desenvolupats per Burgess i Pfaltz (Figura 2.10), respectivament, han estat aplicats amb èxit en reaccions de hidrogenació de olefines mínimament funcionalitzats catalitzada per iridi (Esquema 2.10).¹⁷



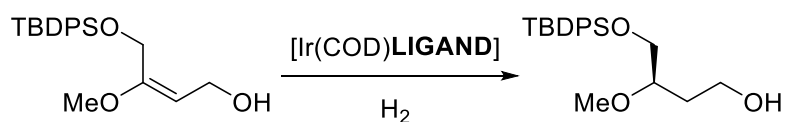
7 $R^1 = t\text{Bu}, \text{CHPh}_2, \text{Cy}, 1\text{-Ad}, 2,4,6\text{-Me}_3\text{-Ph}, 2,6\text{-}^i\text{Pr}_2\text{-Ph}$
 $R^2 = 1\text{-Ad}, t\text{Bu}, \text{Bn}, \text{Ph}$



8 $R^1 = ^i\text{Pr}$
 $R^2 = t\text{Bu}$

9 $R^1 = \text{Me}, ^i\text{Pr}, t\text{Bu}, 2,4,6\text{-Me}_3\text{-Ph}, \text{Neopentyl}$
 $R^2 = t\text{Bu}, \text{Ph}, 1\text{-Ad}, 2,6\text{-Me}_2\text{-Ph}$

Figura 2.10. Lligands carbè-oxazolina **7** i **8-9** desenvolupats per Burgess i Pfaltz.

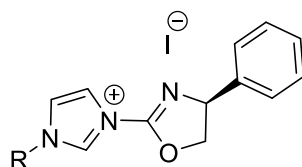


Esquema 2.10. Exemple d'aplicació en hidrogenació de olefines mínimament funcionalitzats catalitzada per iridi.¹⁷

En base amb aquests antecedents en aquest treball es proposa la síntesi de nous compostos quirals imidazole-oxazolina per a una futura aplicació en catàlisi asimètrica.

3. Objectius

L'objectiu d'aquest treball és la síntesi i caracterització dels compostos quirals d'imidazole-oxazolina **1-3** (Figura 3.1), sintetitzats a partir de reactius comercials. Aquests compostos es diferencien en els substituents de l'imidazole (Bn, Ph, 2,6-*i*Pr-C₆H₃).



1 R = Bn

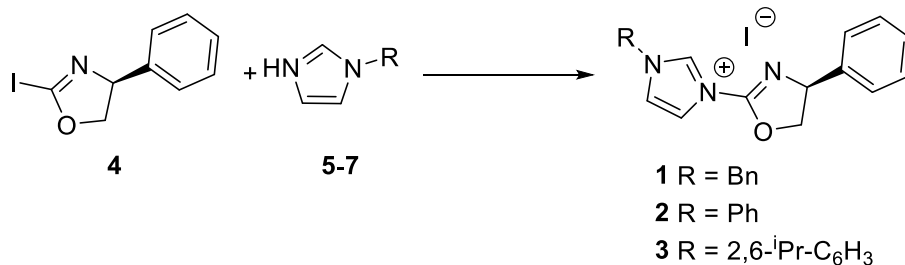
2 R = Ph

3 R = 2,6-*i*Pr-C₆H₃

Figura 3.1. Compostos imidazole-oxazolina quirals.

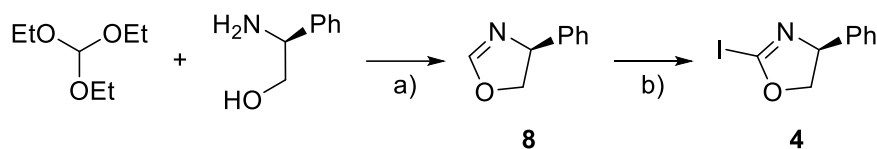
4. Discussió i anàlisi de resultats

Els compostos imidazole-oxazolina **1-3** s'han preparat per acoblament del 2-iodo-4-(S)-feniloxazolina (compost **4**) amb els corresponents imidazoles **5-7** (Esquema 4.1). La mateixa reacció amb el compost 2-bromo-4-(S)-feniloxazolina no ha funcionat.



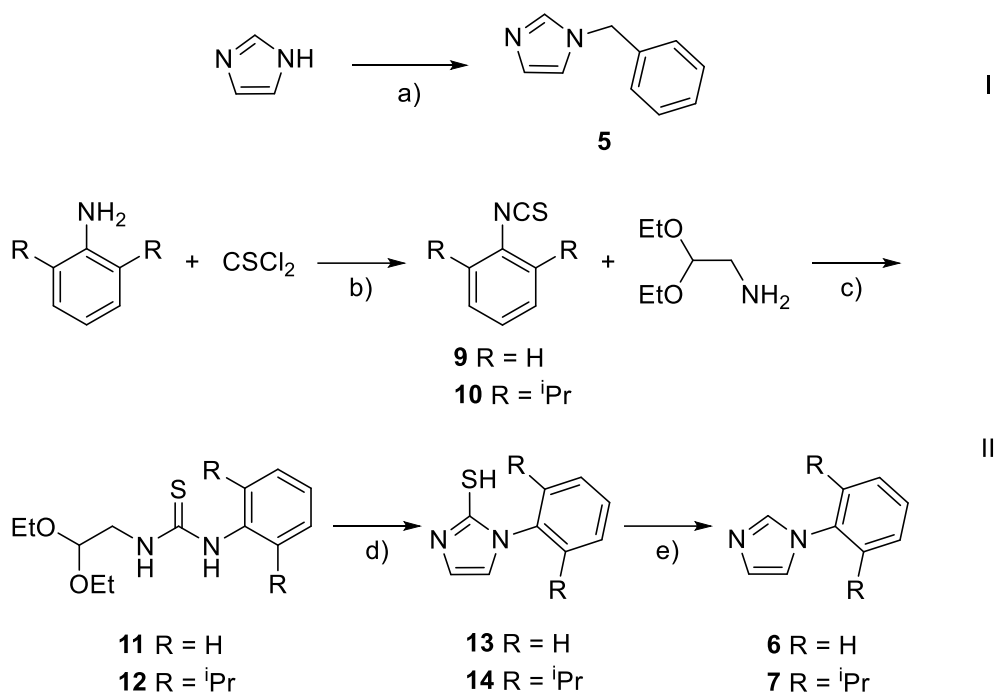
Esquema 4.1. Síntesi dels compostos **1-3**. Condicions de reacció: THF, 2 h, 50 °C.

La síntesi del compost **4** s'ha dut a terme en dos etapes a partir dels productes comercials l'ortoformiat d'etil i el (S)-fenilglicinol (Esquema 4.2).



Esquema 4.2. Síntesi del compost **4**. Condicions de reacció: a) CF₃COOH, THF, 6 h, 70 °C. b) ^tBuLi, THF, 30 min, -78 °C ; llavors I₂, THF, 16 h.

Per a la síntesi dels imidazoles **5-7** s'han utilitzat dues rutes diferents en funció del substituents de l'imidazole. La introducció del grup benzil té lloc en una sola etapa (Esquema 4.3I) mentre que la introducció dels substituents arílics s'ha dut a terme en quatre etapes (Esquema 4.3II).



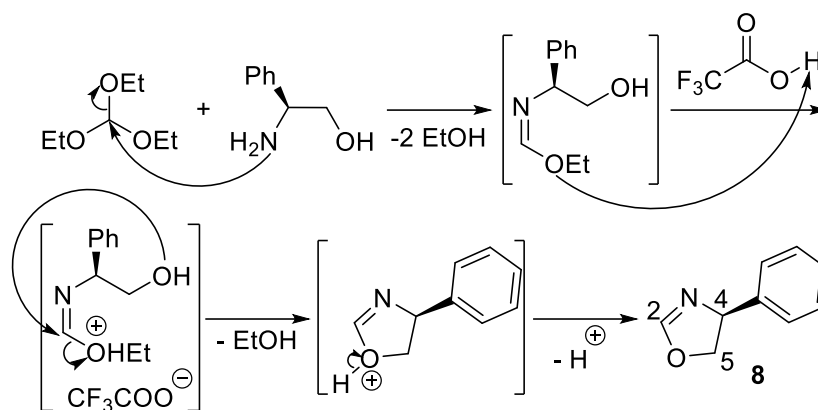
Esquema 4.3. Síntesi dels compostos **5-7**. Condicions de reacció a) NaH, DMF, 2 h; llavors BnBr 4 h. b) H₂O, 30 min, 0 °C. c) EtOH, 1 h, 78 °C. d) HCl/H₂O, 30 min, 100 °C. e) HNO₃/H₂O, 5 min, 100 °C.

A continuació s'explicaran les etapes més detalladament, com també la caracterització dels compostos. Els compostos **5-8** s'han sintetitzat seguint la bibliografia^{18,19,20} i la seva formació s'ha confirmat mitjançant la tècnica d'espectroscòpia magnètica nuclear (RMN) de ¹H i comparant-los amb els de la bibliografia.^{19,20,21,22} Els compostos **1-4** són nous i la seva formació s'ha confirmat per RMN de ¹H i ¹³C {¹H}. L'assignació dels senyals de ¹H i de ¹³C s'ha dut a terme mitjançant espectres bidimensionals de correlació COSY {¹H, ¹H} i HSQC {¹H, ¹³C}.

A continuació, es comentarà en primer lloc la síntesi del compost **4** (Apartat 4.1). En segon lloc, es comentarà la síntesi dels diferents imidazoles **5-7** (Apartat 4.2). Finalment, s'explicaran les dues etapes finals per a l'obtenció de les sals d'imidazole-oxazolina **1-3** (Apartat 4.3).

4.1. Síntesi i caracterització del compost 4

Tal com s'ha comentat anteriorment, la síntesi del compost **4** s'ha dut a terme en dues etapes (Esquema 4.2). La primera etapa (Esquema 4.2; etapa a) consisteix en la formació del 4-(S)-feniloxazolina (compost **8**) a partir del (S)-fenilglicinol i l'ortoformiat d'etil en presència d'àcid trifluoroacètic. En quan al mecanisme de la reacció (Esquema 4.4) primerament té lloc l'addició nucleòfila de l'amina sobre l'ortoformiat d'etil, produint-se l'eliminació de dos dels substituents etoxi en forma d'etanol. A continuació, l'àcid trifluoroacètic provoca el tancament de l'anell de l'oxazolina gràcies a la protonació del grup èter, cosa que el fa bon grup sortint.



Esquema 4.4. Mecanisme per a la formació del compost **8**. Condicions de reacció: CF_3COOH , THF, 6 h, 70 °C.

La formació del compost **8** s'ha confirmat mitjançant RMN de ^1H (Figura 4.1). D'esquerra a dreta veiem els protons corresponents a l'anell aromàtic a δ 7.40 - 7.21 ppm (m) que integren 5 protons. Després es veu un doblet a δ 7.04 ppm (d, $^4J_{\text{H}2-\text{H}4} = 2.0$ Hz), que integra 1, corresponent al protó de la posició 2. El senyal d'aquest protó surt molt desapantallat degut a la presència dels dos àtoms electroattractors nitrogen i oxigen. El següent senyal apareix a δ 5.20 ppm (ddd, $^3J_{\text{H}4-\text{H}5} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H}4-\text{H}5'} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H}4-\text{H}2} = 2.0$ Hz) integra 1 protó i correspon al protó en posició 4, ja que té dos substituents, la imina i el fenil, que desapantallen el senyal. Els senyals a δ 4.59 ppm (dd, $^3J_{\text{H}5-\text{H}4} = 10.4$ Hz, $^2J_{\text{H}5-\text{H}5'} = 8.4$ Hz) i a δ 4.06 ppm (t, $^3J_{\text{H}5'-\text{H}4} = ^2J_{\text{H}5'-\text{H}5} = 8.4$ Hz) que integren 1 protó cadascú corresponen als protons metilènics diastereotòpics en posició 5. L'espectre RMN ^1H és igual al descrit en la bibliografia.²²

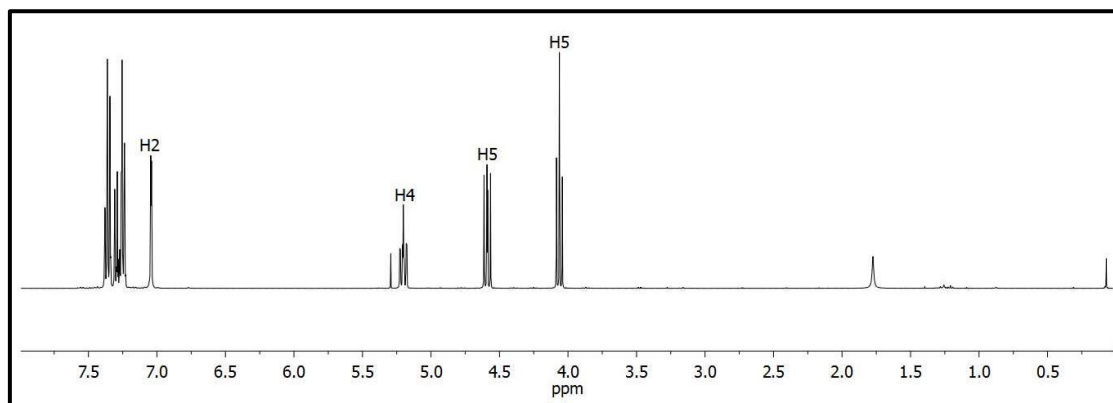
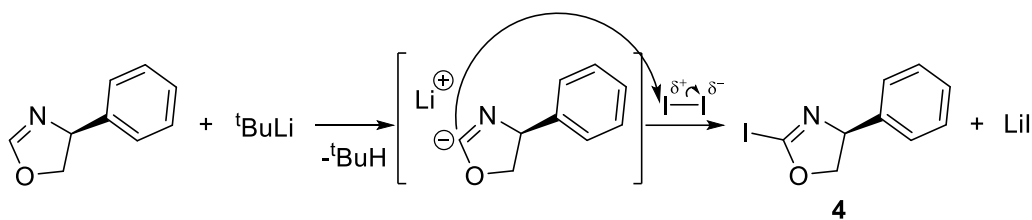


Figura 4.1. Espectre RMN ^1H producte **8** en CDCl_3 . Solvents: CH_2Cl_2 (δ 5.30 ppm), H_2O (δ 1.56 ppm).

La segona etapa per la síntesi del compost **4**, consisteix en la iodació de l'oxazolina **8** (Esquema 4.2; etapa b). Inicialment el $t\text{BuLi}$ arranca el protó en posició 2, que és el més àcid, donant lloc al carbaníon més estable, ja que té dos àtoms electroattractors a un enllaç de distància (Esquema 4.5). A continuació, es produeix la reacció entre el carbaníon i un dels dos àtoms del I_2 amb densitat de càrrega lleugerament positiva, formant la sal de iodur de liti i l'oxazolina iodada tal com es mostra a l'esquema 4.5. Després de la

purificació el compost encara queda impur amb una petita quantitat de l'oxazolina de partida (<10%).



Esquema 4.5. Mecanisme d'obtenció del compost **4** a partir de l'oxazolina **8**.

Un cop realitzada la síntesi del compost **4** es passa a fer la seva caracterització (Taula 4.1), ja que és un compost que no es troba a la bibliografia. Es fan els espectres RMN de ^1H (Figura 4.3) i de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (Figura 4.4). Per tal d'assignar els senyals s'ha utilitzat els espectres bidimensionals de correlació COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (Figura 4.5) i HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ (Figura 4.6). Els espectres indiquen que no s'ha aconseguit la completa purificació del compost **8**. Així que s'observen petits senyals corresponents a l'oxazolina de partida (<10%).

A l'espectre de protó (Figura 4.3) s'observen els senyals a δ 7.24 - 7.39 ppm que corresponen als protons aromàtics del grup fenil. A més, es veuen els protons metilènics diastereotòpics en posició 5 a δ 4.23 i δ 4.72 ppm. Aquests apareixen com a triplet i doble doblet, respectivament (veure taula 4.1). Finalment s'observa el senyal corresponent del protó en posició 4 com a doble doblet a δ 5.24 ppm. Per l'assignació dels protons en posicions 4 i 5 s'han comparat les constants d'acoblament. Dues de les constants són iguals, de 8.3 Hz, i l'altra és major, de 10.2 Hz. Ja que l'acoblament més gran el comparteixen H-5' i H-4 podem afirmar que aquests estaran en posició cis. Un cop assignats aquests dos senyals només en queda un per assignar i és el que es troba en posició trans a H-4. Aquestes assignacions s'han confirmat mitjançant l'espectre bidimensional COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (Figura 4.5).

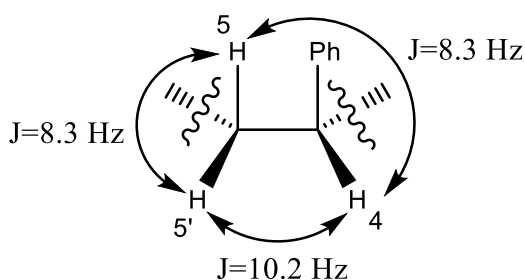


Figura 4.2. Assignació dels protons amb les seves constants d'acoblament.

Les senyal de l'espectre de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (Figura 4.4) s'han assignat amb l'ajuda de l'espectre HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ (Figura 4.6). Així, s'observa els senyal del carboni quaternari a δ 140.62 ppm, corresponent al C-2, ja que es tracta d'un carboni sp^2 i està unit directament a 3 àtoms electroattractors, fet que causa un desapantallament elevat. També s'observen els carbonis corresponents a l'anell aromàtic entre δ 126.5 - 116.7 ppm i els senyals a δ 76.7 i δ 71.1 ppm corresponents als carbonis C-5 i C-4, respectivament.

Taula 4.1. Dades RMN ^1H i ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ del compost **4** en CDCl_3 . Desplaçaments químics expressats en ppm respecte el tetrametilsilà. Constants d'acoblament expressades en Hz.

Posició	^1H	^{13}C
2	-	140.6
4	5.24 (dd); $^3J_{\text{H4-H5}'} = 10.2$, $^3J_{\text{H4-H5}} = 8.3$	71.1
5	4.72 (dd); $^3J_{\text{H4-H5}'} = 10.2$, $^2J_{\text{H5-H5}'} = 8.3$	76.7
5'	4.23 (t); $^3J_{\text{H4-H5}} = ^2J_{\text{H5-H5}'} = 8.3$	76.7
C_6H_5	7.24 - 7.39 (m)	128.8 - 116.7

t = triplet, dd = doblet, m = multiplet.

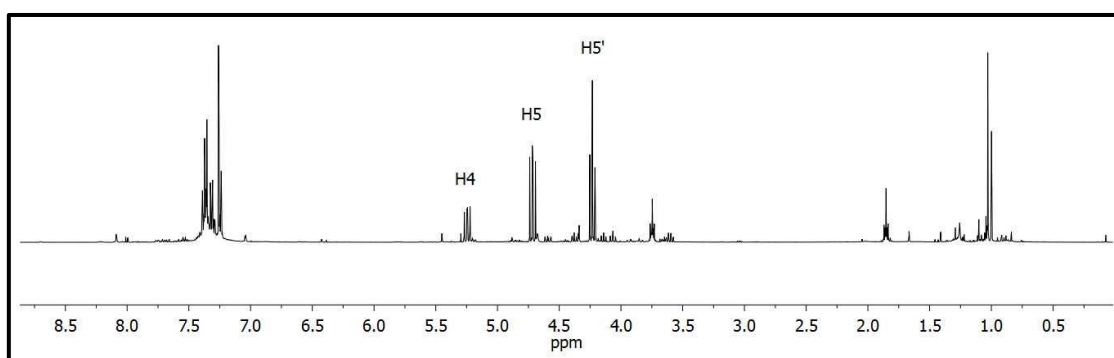


Figura 4.3. Espectre RMN ^1H producte **4** en CDCl_3 .

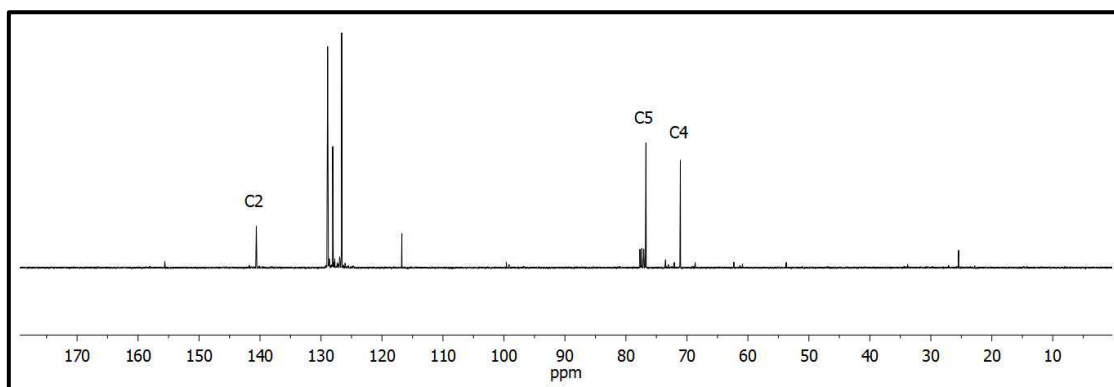


Figura 4.4. Espectre RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ del producte **4** en CDCl_3 .

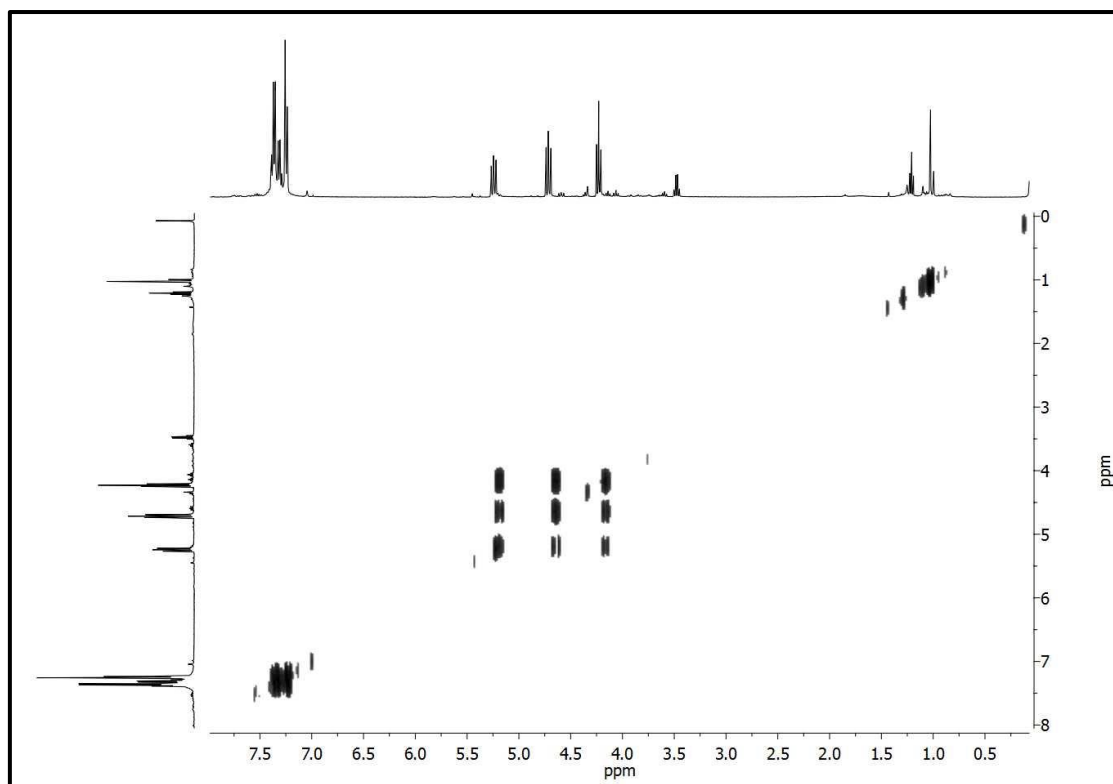


Figura 4.5. Espectre bidimensional COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ del producte 4 en CDCl_3 .

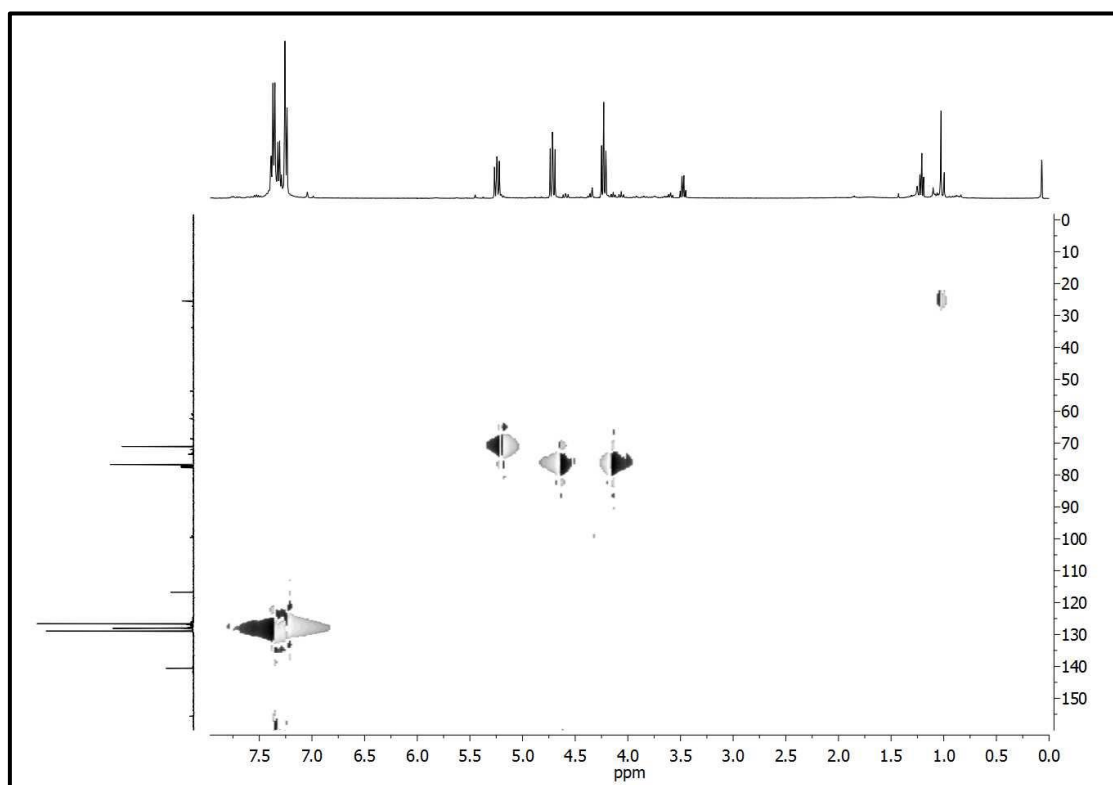
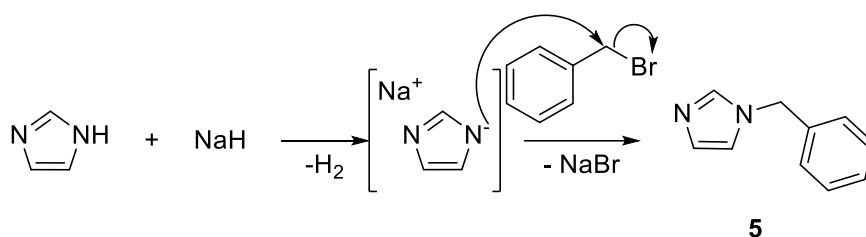


Figura 4.6. Espectre bidimensional HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ del producte 4 en CDCl_3 .

4.2. Síntesi i caracterització dels imidazoles 5-7

4.2.1. Síntesi del 1-(benzil)-1*H*-imidazole 5

La síntesi del compost **5** s'ha dut a terme en una sola etapa (Esquema 4.3I) per reacció de l'imidazole amb bromur de benzil. En quan al mecanisme de la reacció (Esquema 4.6) primerament l'hidrur de sodi arranca el protó de l'amina terciària formant la base corresponent. En aquest pas és important que l'addició de la base es dugui a terme a temperatura baixa. Un cop completada l'addició es deixa escalfar fins a temperatura ambient durant 2 hores agitant vigorosament. A continuació s'afegeix el bromur de benzil, i es produeix l'atac nucleòfil de l'amina.



Esquema 4.6. Mecanisme per a la formació del compost **5**. Condicions de reacció: NaH, DMF, 2 h; llavors BnBr, 4 h.

Per confirmar la formació del compost **5** es realitza un espectre RMN ^1H i es compara amb el de la bibliografia. A δ 7.57 - 6.87 ppm apareix un multiplet que integra 8 protons corresponents als protons dels anells aromàtics. També es pot identificar el singlet a δ 5.11 ppm que integra 2 protons corresponent als protons metilènics del grup benzil.

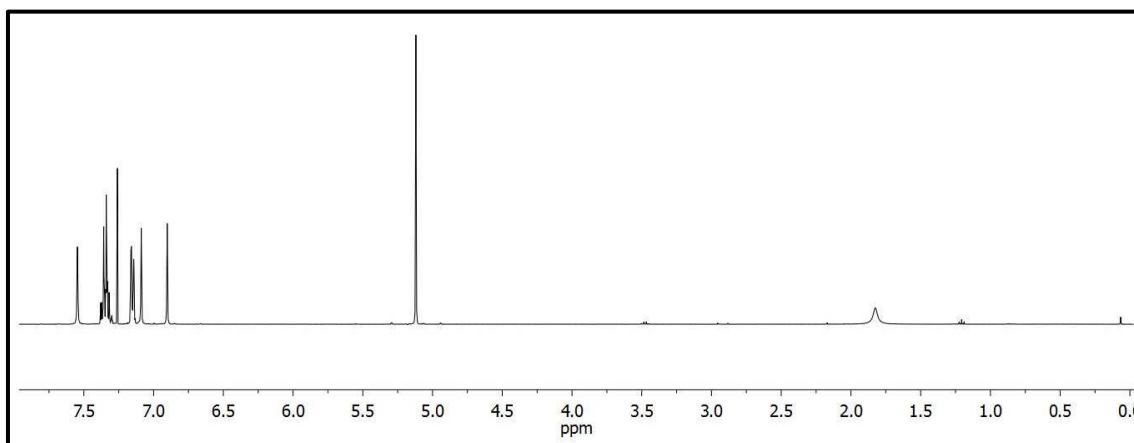


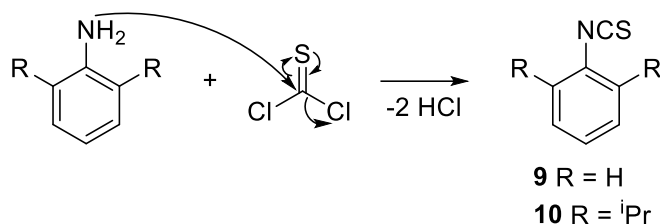
Figura 4.7. Espectre RMN ^1H producte **5** en CDCl_3 . Solvents: H_2O (δ 1.56 ppm).

4.2.2. Síntesi del 1-fenil-1*H*-imidazole i del 1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazole 6-7

La síntesi dels imidazoles **6** i **7** s'ha dut a terme en quatre etapes per tal de construir l'anell d'imidazole sobre l'amina corresponent (Esquema 4.3II).

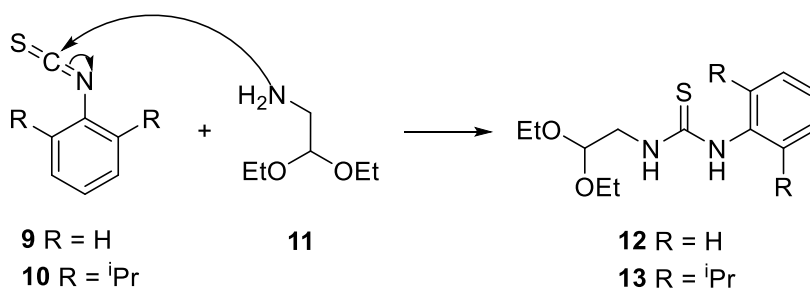
En la primera etapa té lloc la formació dels corresponents isotiocianats per reacció de l'anilina desitjada amb CSCl_2 . Com a subproducte s'obté l'àcid clorhídric, que es

solubilitza amb l'aigua o s'evapora gracies a la seva volatilitat. No es necessària una posterior purificació del producte.



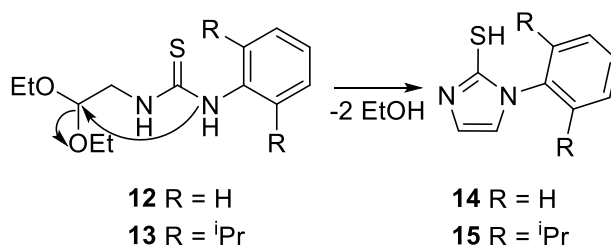
Esquema 4.7. Mecanisme de formació dels compostos **9-10**. Condicions de reacció: CSCl_2 , H_2O , 30 min, 0 °C.

En una segona etapa té lloc l'addició nucleòfila del nitrogen de l'aminoacetaldehid dietil acetal sobre el carboni dels isotiocianats corresponents **9-10**. La formació dels compostos **12-13** es segueix per cromatografia de capa fina. Després d'una hora de reacció no s'observa la presència de reactius de partida en la mescla.



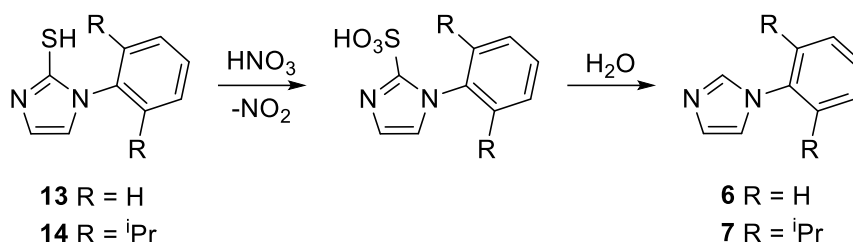
Esquema 4.8. Mecanisme de formació dels compostos **12-13**. Condicions de reacció: **11**, EtOH, 1 h, 78 °C.

La tercera etapa de reacció (Esquema 4.9) consisteix en el tancament de l'anell d'imidazole per addició nucleòfila de l'amina unida a l'anell aromàtic sobre el carboni acetal. Es produeix l'eliminació dels dos grups etoxi i la formació d'un doble enllaç. La tautomeria ceto-enòlica per formar el tiol es dona automàticament ja que el resultat és un anell aromàtic molt més estable que la tiocetona. Els compostos **14-15** precipiten en el medi de reacció facilitant l'etapa de purificació.



Esquema 4.9. Mecanisme de formació dels compostos **14-15**. Condicions de reacció: $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$, 30 min, 100 °C.

L'última etapa (Esquema 4.10) consisteix en una oxidació del grup tiol amb àcid nítric donant lloc a la formació dels imidazoles desitjats **6** i **7**. En aquesta reacció es desprèn NO_2 com a subproducte.



Esquema 4.10. Mecanisme de formació dels compostos **6-7**. Condicions de reacció: $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}$, 5 min, 100°C .

Per tal d'assegurar que s'ha obtingut els dos compostos es fan els espectres RMN ^1H i es comparen amb els de la bibliografia. Al ser dos compostos amb RMN diferents es comentaran en dos apartats.

4.2.2.2. Espectre RMN ^1H del 1-fenil-1*H*-imidazole **6**

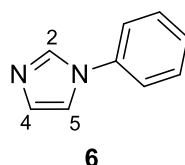


Figura 4.8. Numeració dels protons del compost **6**.

Al RMN ^1H del compost **6** (Figura 4.8) es pot veure un singlet a δ 7.87 ppm que integra 1 protó i correspon al protó en posició 2 (Figura 4.9). També es poden veure diversos multiplets entre δ 7.51 - 7.20 ppm que integren 7 protons corresponents a tots els protons aromàtics del grup fenil i els protons en posicions 4 i 5. Aquest espectre concorda amb el descrit en la bibliografia.²²

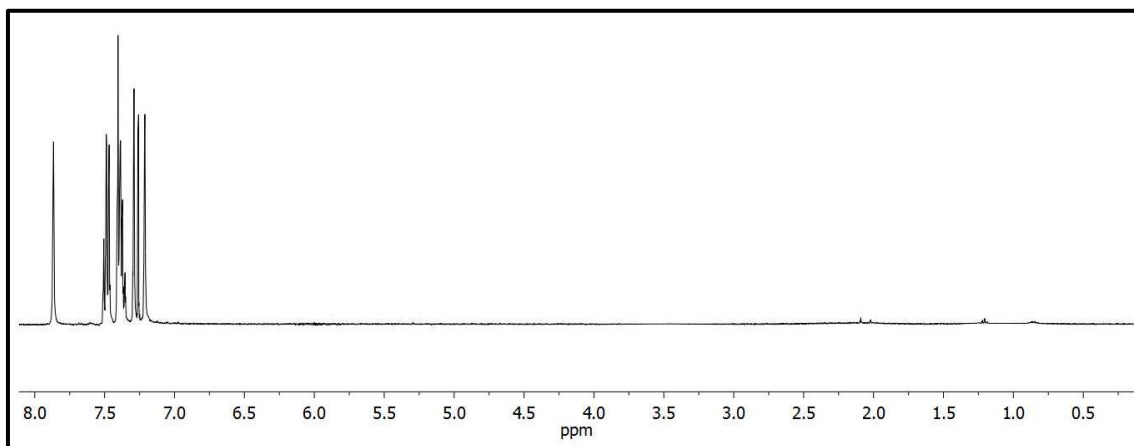


Figura 4.9. Espectre RMN ^1H producte **6** en CDCl_3 .

4.2.2.3. Espectre RMN ^1H del 1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazol 7

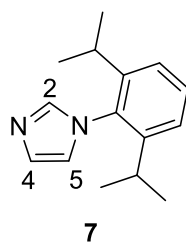


Figura 4.10. Numeració dels protons del compost 7.

En l'espectre de RMN ^1H del compost 7, començant des de l'esquerra de l'espectre, es veu un multiplet entre δ 7.41 - 7.48 ppm que integra 2 protons. El següent senyal correspon a δ 7.26 ppm (s) integra 2 protons. Després, es veu un singlet a δ 7.24 ppm que integra 1 protó. Tota aquesta zona correspon a la dels protons de l'anell aromàtic i H-4 i H-5. Tot seguit hi ha el singlet del H-2 a δ 6.94 ppm que integra 1 protó. A δ 2.39 ppm es troba un septuplet que integra 2 protons corresponent al protó metínic del grup isopropil. Per a acabar, hi ha un doblet a δ 1.13 ppm (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz) que integra 12 protons i que corresponen a tots el protons isòcrons metilènics. Aquest espectre RMN ^1H concorda amb el descrit en la bibliografia.¹⁹

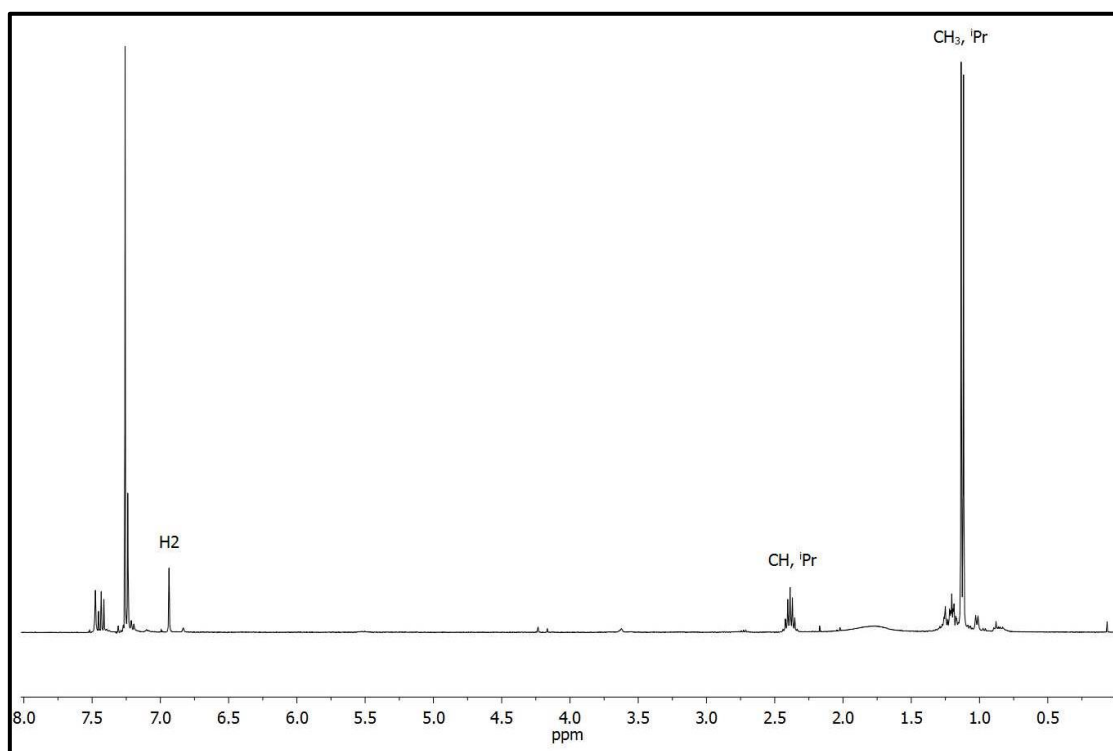
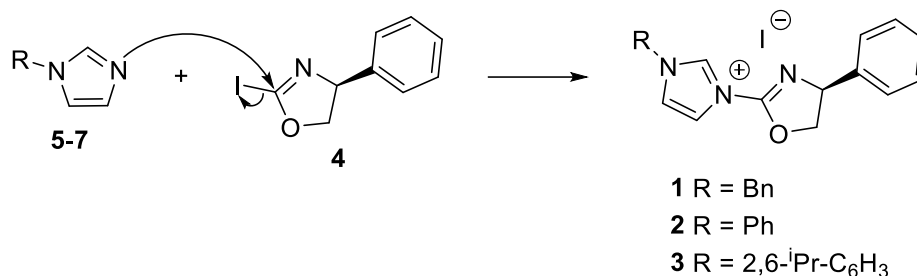


Figura 4.11. Espectre RMN ^1H producte 7 en CDCl_3 .

4.3. Síntesi dels compostos 1-3

La síntesi dels compostos imidazole-oxazolines 1-3 s'ha preparat en una etapa tal com es mostra a l'esquema 4.11. Es tracta d'un atac nucleòfil del nitrogen de l'imidazole amb dos electrons lliures al carboni electròfil corresponent al carboni lligat al iode, amb tres àtoms electroattractors a un enllaç de distància, per tant es tracta d'un carboni amb una gran manca electrònica.



Esquema 4.11. Mecanisme de formació dels compostos **1-3**. Condicions de reacció: THF, 2 h, 50 °C.

La formació dels tres compostos **1-3** es confirma mitjançant RMN. Es fan els espectres RMN de ¹H i de ¹³C {¹H} i a més els espectres bidimensionals de correlació COSY {¹H, ¹H} i ASAPHMQC {¹H, ¹³C}. Tot seguit es passarà a comentar els espectres de cada compost per separat.

4.3.2. Caracterització del compost **1**

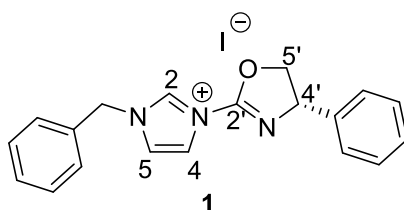


Figura 4.12. Numeració dels carbonis del compost **1**.

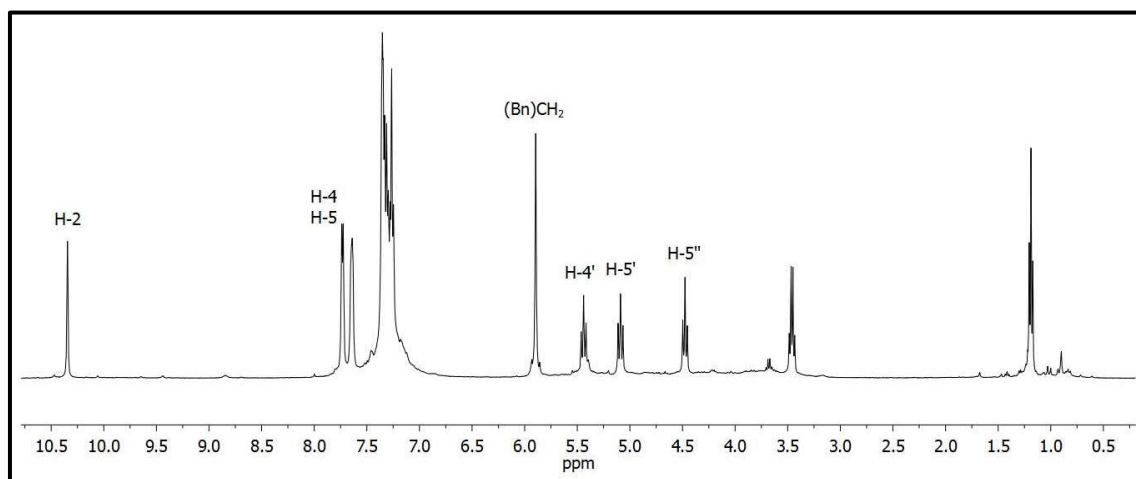
El primer espectre a comentar és el RMN ¹H (Taula 4.2, Esquema 4.12). Amb l'ajuda de l'espectre bidimensional de correlació COSY {¹H, ¹H} (Figura 4.14) es poden identificar els senyals dels protons. Començant pel desplaçament químic més elevat, s'observa un singlet a δ 10.34 ppm que integra 1 protó i correspon a H-2. Seguint, hi ha un multiplet que integra 2 protons a δ 7.73 ppm que correspon a dues senyals parcialment solapades corresponents a H-4 i H-5, ja que en l'espectre COSY {¹H, ¹H} només s'observa l'acoblament entre elles. Seguint, hi ha un multiplet a δ 7.64 ppm i un altre entre δ 7.36 - 7.25 ppm que integren 10 protons en total que corresponen als protons aromàtics dels anells fenílics. Per a acabar, s'observen tres pics que integren 1 protó cadascun en forma de triplets, corresponents a H-4' a δ 5.44 ppm (t, ³J_{H4'-H5'} = ³J_{H4'-H5''} = 9.2 Hz), H-5' a δ 5.09 ppm (t, ³J_{H4'-H5'} = ³J_{H5'-H5''} = 9.2 Hz) i H-5'' a δ 4.48 ppm (t, ³J_{H4'-H5''} = ³J_{H5'-H5''} = 9.2 Hz).

El segon espectre a comentar és el RMN ¹³C (Taula 4.2, Figura 4.13). Amb l'ajuda de l'espectre bidimensional de correlació ASAPHMQC {¹H, ¹³C} (Figura 4.15) es poden identificar els senyals dels carbonis. Començant per l'esquerra, es veu un pic a δ 150.5 ppm corresponent a C-2', ja que es tracta d'un carboni sp² i està unit directament a 3 àtoms electroattractors, fet que causa un desapantallament elevat. A δ 136.0 ppm hi ha un senyal corresponent a C-2. De δ 139.3 - 126.7 ppm hi ha els 8 pics corresponents als dos anells aromàtics. Els següents senyals a δ 123.9 i 119.8 ppm són els de C-4 i C-5. Els altres senyals a δ 78.5 i 68.7 ppm corresponen a C-5 i C-4 respectivament. L'últim senyal a δ 54.1 ppm correspon al carboni metilènic del grup benzil.

Taula 4.2. Dades RMN ^1H i ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ del compost **1** en CHCl_3 . Desplaçaments químics expressats en ppm respecte el tetrametilsilà. Constants d'acoblament expressades en Hz.

1	^1H	^{13}C
2'	-	150.5
4'	5.44 (t); $^3J_{\text{H4}'-\text{H5}'} = ^3J_{\text{H4}'-\text{H5}''} = 9.2$	68.7
5'	5.09 (t); $^3J_{\text{H4}'-\text{H5}'} = ^3J_{\text{H5}'-\text{H5}''} = 9.2$	78.5
5''	4.48 (t); $^3J_{\text{H4}'-\text{H5}''} = ^3J_{\text{H5}'-\text{H5}''} = 9.2$	78.5
2	10.34 (s)	136.0
4, 5	7.73 (m)	123.9, 119.8
(Bn)CH ₂	5.90 (m)	54.1
2 C ₅ H ₆	7.64 - 7.15 (m)	139.3 - 126.7

s = singlet, t = triplet, m = multiplet



Esquema 4.12. Espectre RMN ^1H producte **1** en CHCl_3 . Solvents: Et_2O (δ 3.38, 1.09 ppm).

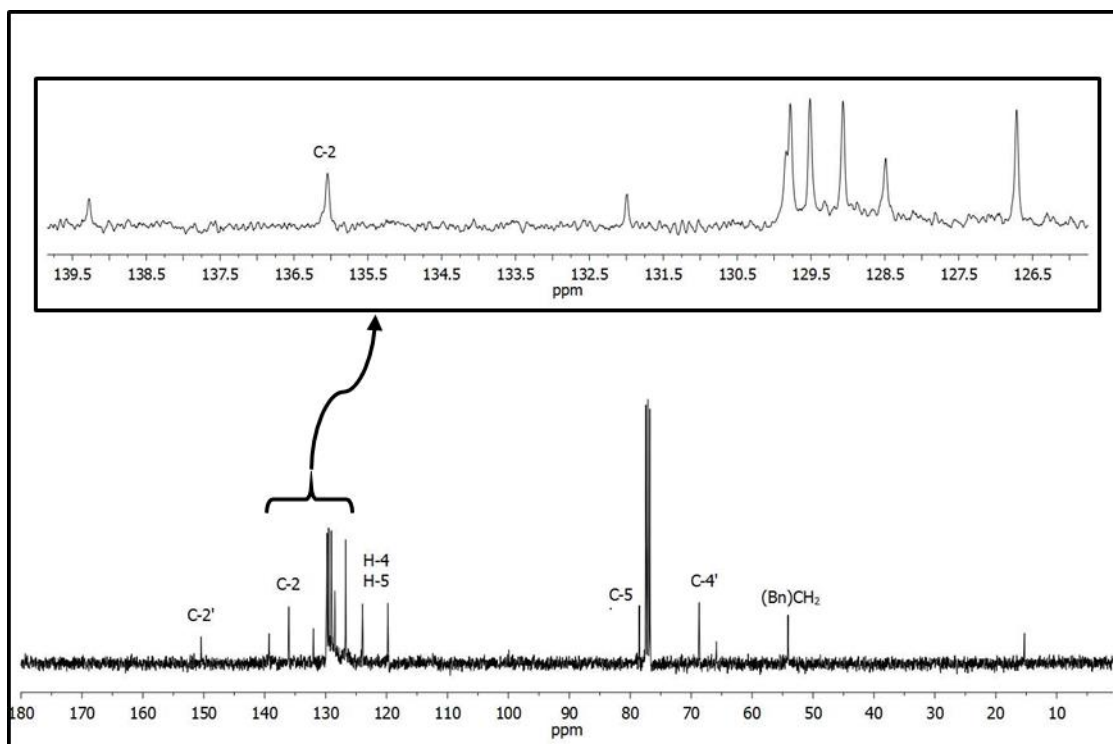


Figura 4.13. Espectre RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ del producte **1** en CHCl_3 . Solvents: CHCl_3 (δ 77.16 ppm), Et_2O (δ 65.91, 15.20 ppm).

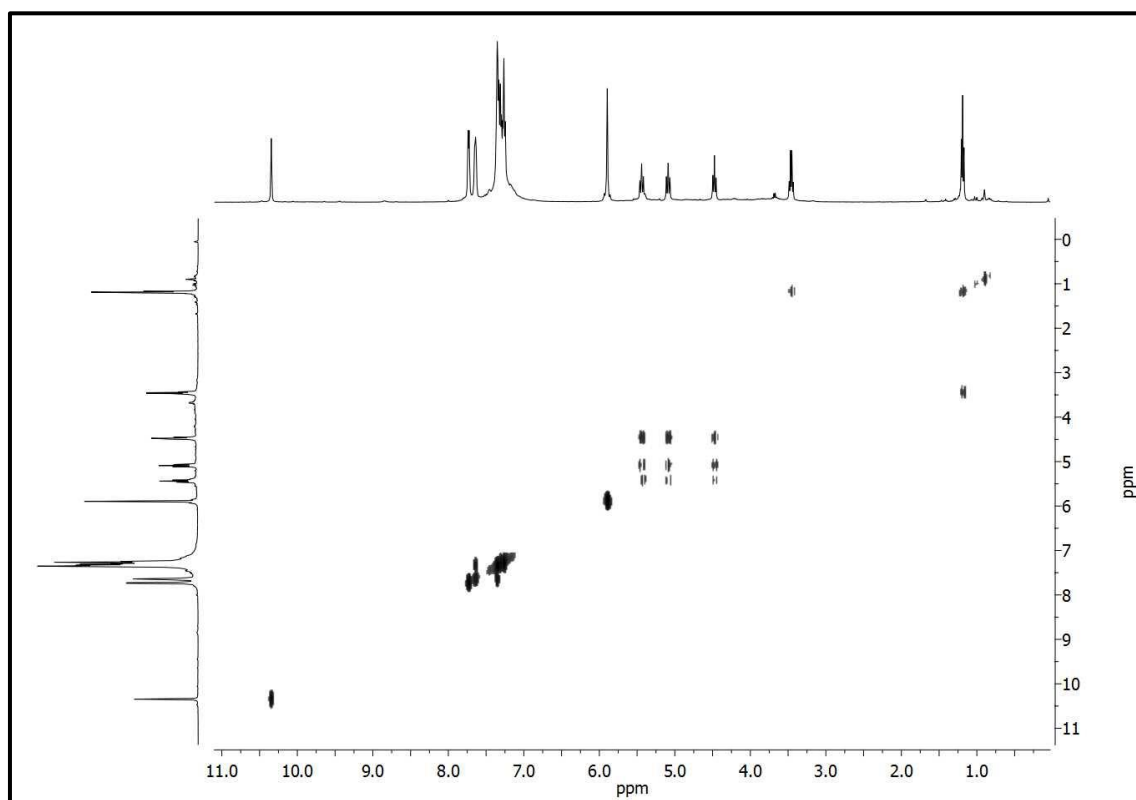


Figura 4.14. Espectre bidimensional COSY $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ del producte **1** en CHCl_3 .

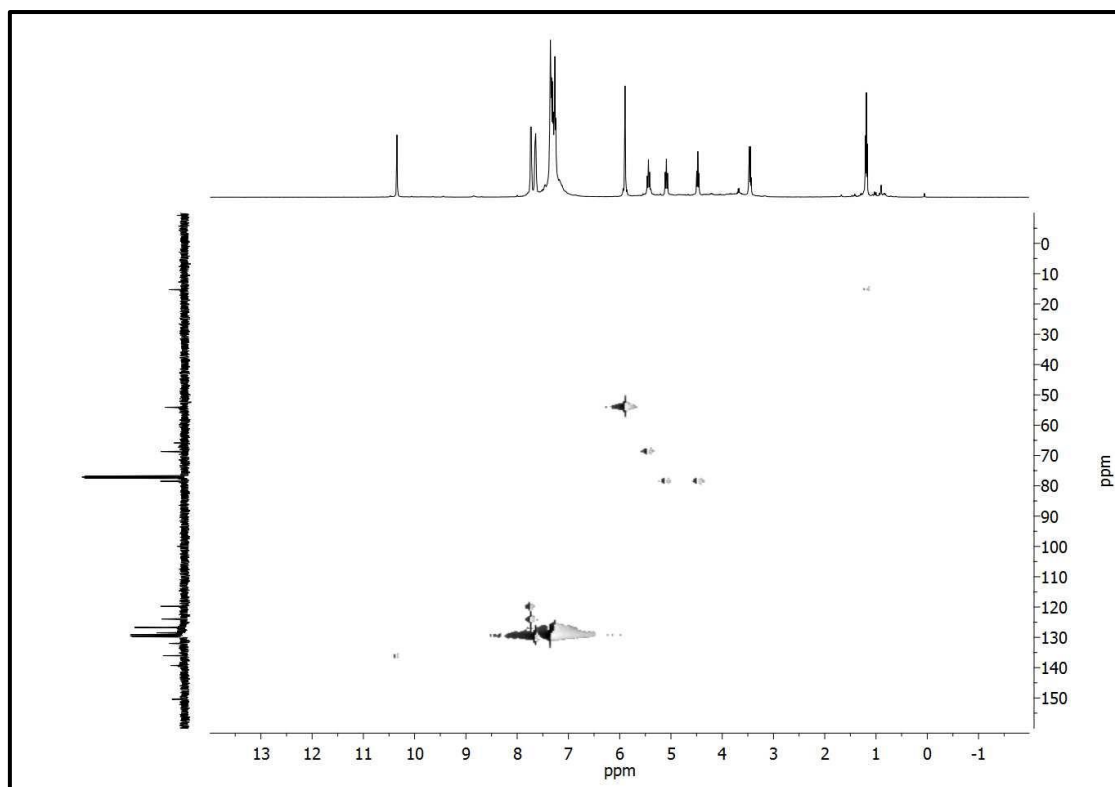


Figura 4.15. Espectre bidimensional ASAPHMQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ del producte **1** en CHCl_3 .

4.3.3. Caracterització del compost **2**

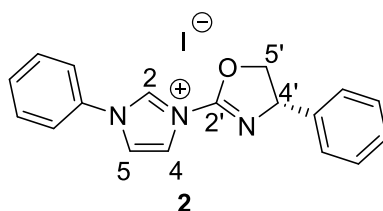


Figura 4.16. Numeració dels àtoms del compost **2**.

Observant l'espectre de ^1H (Taula 4.3, Figura 4.17) i amb l'ajuda de l'espectre bidimensional de correlació COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (Figura 4.19), es poden identificar els senyals dels protons. Començant pel senyal amb el desplaçament químic més elevat s'observa un singlet a δ 10.56 ppm que integra 1 protó corresponent al senyal H-2. A δ 8.56 i 8.52 ppm s'observen dos multiplets que integren 1 protó cadascú que corresponen a H-4 i H-5, ja que en l'espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ només s'observa l'acoblament entre elles. Els multiplets entre δ 7.92 - 7.27 ppm que integren 10 protons, corresponen als protons fenílics. A δ 5.65 ppm (dd, $^3J_{\text{H}4'-\text{H}5'} = 8.2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}4'-\text{H}5''} = 9.2 \text{ Hz}$) hi ha un doblet que integra 1 protó corresponent al H-4'. Els següents senyals a δ 5.28 (t, $^3J_{\text{H}4'-\text{H}5''} = 9.2 \text{ Hz}$) i 4.61 ppm (t, $^3J_{\text{H}4'-\text{H}5'} = 8.2 \text{ Hz}$) corresponen a H-5' i H-5'', respectivament.

Utilitzant l'espectre de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 4.18) i amb l'ajuda de l'espectre ASAPHMQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ (Figura 4.20) es poden assignar els senyals als carbonis corresponents. El senyal a δ 151.2 ppm és un carboni quaternari corresponent a C-2'. El senyal a δ 137.0 ppm correspon al C-2 ja que en l'espectre ASAPHMQC es veu un acoblament amb el protó H-2. Els senyals entre δ 141.0 - 121.5 ppm corresponen als carbonis aromàtics. El

senyal que va a continuació es troba a δ 78.5 ppm i correspon al C-o5. L'últim senyal apareix a δ 68.2 ppm i correspon al C-o4.

Taula 4.3. Dades RMN ^1H i ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ del compost **2** en DMSO deuterat. Desplaçaments químics expressats en ppm respecte el tetrametilsilà. Constants d'acoblament expressades en Hz.

11b	^1H	^{13}C
o2	-	151.2
o4	5.65 (dd); $^3J_{\text{H4}'\text{-H5}'} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{H4}'\text{-H5}''} = 9.2$	68.2
o5	5.28 (t); $^3J_{\text{H4}'\text{-H5}''} = 9.2$	78.5
o5'	4.61 (t); $^3J_{\text{H4}'\text{-H5}'} = 8.2$	78.5
i2	10.56 (s)	137.0
i4, i5	8.56 (m), 8.52 (m)	123.2, 121.5
2 C ₅ H ₆	7.92 - 7.27 (m)	141.0 - 123.1

s = singlet, t = triplet, dd = doblet, m = multiplet

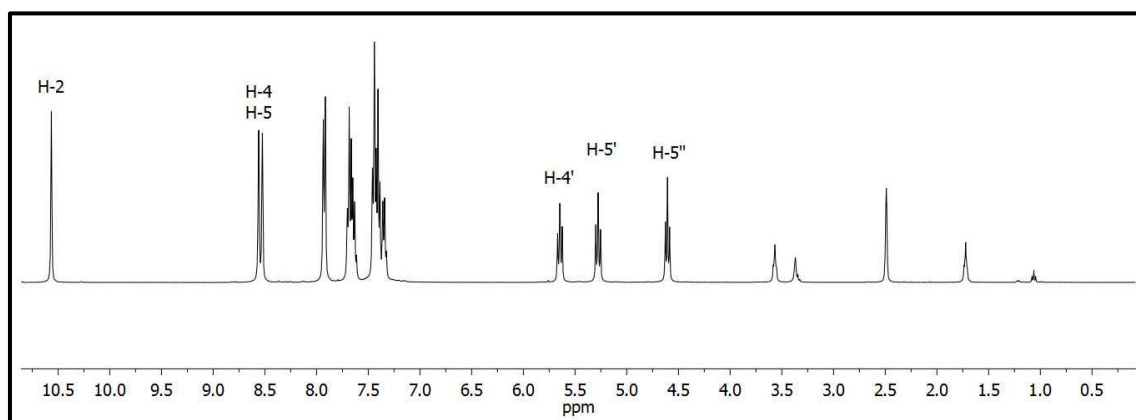


Figura 4.17. Espectre RMN ^1H producte **2** en DMSO deuterat. Solvents: THF (δ 3.60, 1.76 ppm), DMSO (δ 2.49 ppm), Et₂O (δ 3.38, 1.09 ppm).

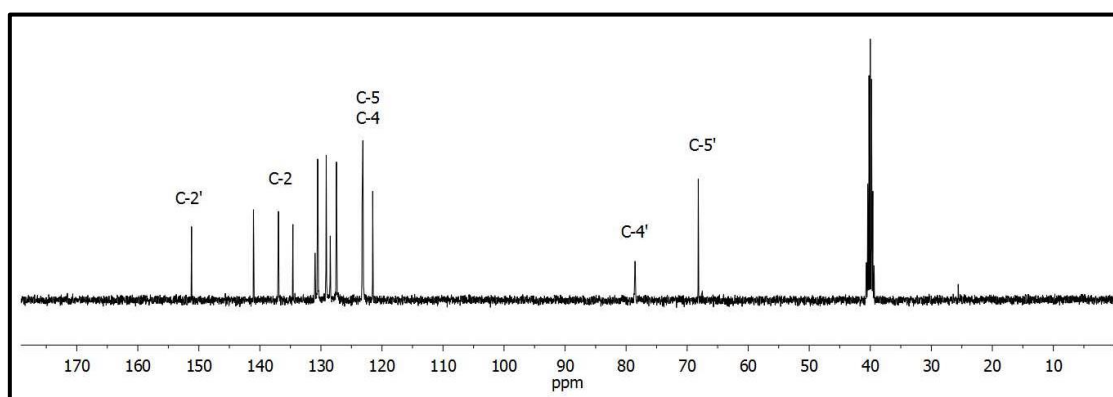


Figura 4.18. Espectre RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ del producte **2** en DMSO deuterat.

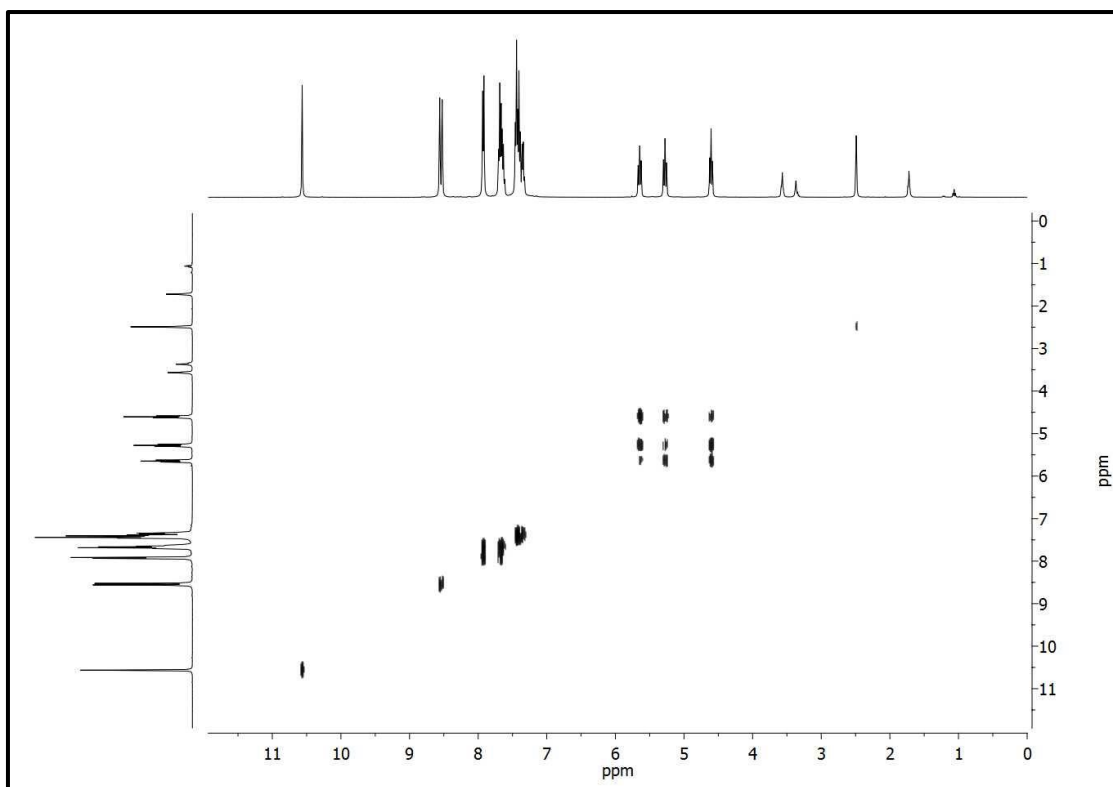


Figura 4.19. Espectre bidimensional COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ del producte **2** en DMSO deuterat.

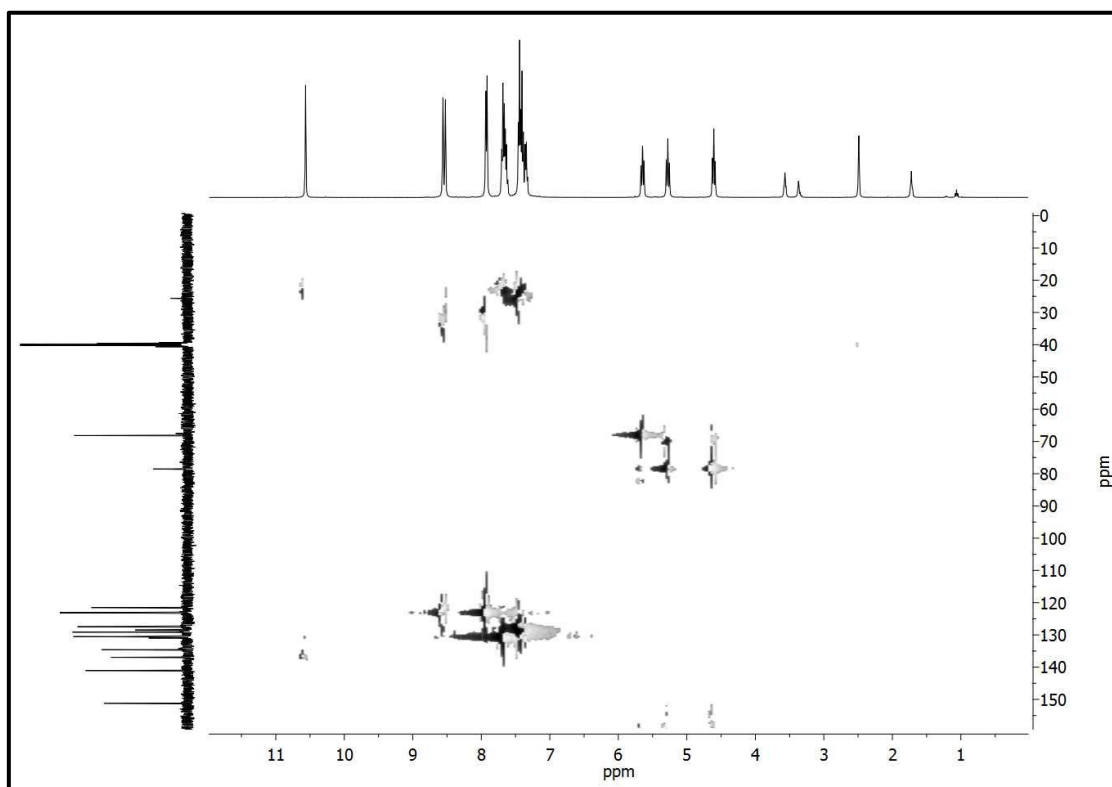


Figura 4.20. Espectre bidimensional ASAPHMQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ del producte **2** en DMSO deuterat.

4.3.4. Caracterització del compost 3

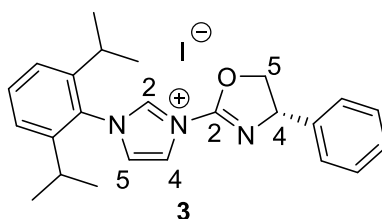


Figura 4.21. Numeració dels àtoms del compost **3**.

El compost **3** es va fer a petita escala ja que es pretenia saber si les condicions de síntesi utilitzades en els altres compostos servien per fer aquest. A continuació es comenta i es mostra l'espectre RMN ^1H del cru de la reacció (Figura 4.22) ja que degut a l'escassa quantitat de producte final obtingut no s'ha pogut dur a terme la purificació.

En aquest espectre es veuen els senyals a desplaçaments químics similars als de les anteriors sals (compost **1** i **2**). El més representatiu és el senyal a δ 9.82 ppm, que correspon a H-i2. Com en les altres sals, aquest senyal es troba al voltant de δ 10.0 ppm i indica que la sal possiblement s'ha format. A més, es veuen els senyals a δ 5.62 ppm, δ 5.34 ppm i δ 4.82 ppm que són els senyals de l'oxazolina que es troben a desplaçament químic més elevat que les de partida, ja que està enllaçat al grup imidazol.

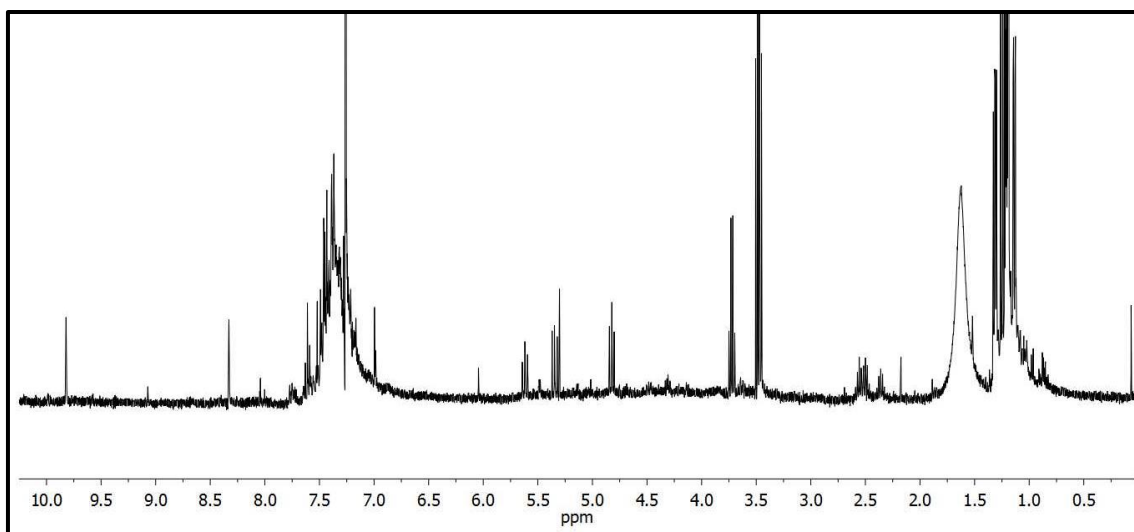


Figura 4.22. Espectre RMN ^1H producte **3** en CHCl_3 . Solvents: CHCl_3 , Et_2O (δ 3.38, 1.09 ppm), H_2O (δ 1.56 ppm).

5. Part experimental

5.1. Tècniques emparades

5.1.1. Tècniques utilitzades al laboratori

Les etapes corresponents als esquemes 4.1, 4.2 (etapes a i b) i 4.3I de la síntesi s'han realitzat sota atmosfera inert d'argó utilitzant la tècnica Schlenck en una línia de buit/argó.

Els dissolvents utilitzats en les etapes anteriorment anomenades s'han assecat utilitzant un equip purificador de dissolvents MBRAUN-SPS-800 Manual. Per purificar els compostos finals **1-2** també s'han utilitzat dissolvents secs. El 1,2-dicloroetà s'ha assecat amb hidrur de calci.

5.1.2. Espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear

Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) han estat enregistrats amb l'aparell Variant Germini 400 MHz. Les dades de desplaçaments químic de RMN ^1H i ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ es donen en parts per milió respecte al tetrametilsilà (TMS) com a referència interna i utilitzant cloroform deuterat o DMSO deuterat com a dissolvents. Els senyals de RMN de ^1H i ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ s'han assignat amb l'ajuda de les tècniques COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$, HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ per caracteritzar el compost **4** i ASAPHMQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ per caracteritzar els compostos **1** i **2**.

5.2. Síntesi dels compostos imidazole-oxazolina

5.2.1. Síntesi de la 4-(S)-feniloxazolina **8**

Una solució de (S)-(+)-fenilglicinol (3.00 g, 21.90 mmol), trietil ortoformiat (3.80 mL, 23.00 mmol) i àcid trifluoroacètic (0.34 mL, 4.38 mmol) en 66 mL de 1,2-dicloroetà s'escalfa a reflux durant 6 hores sota atmosfera inert. Un cop passat el temps de reacció, es deixa refredar i la mescla es vessa amb agitació sobre una solució de KHCO_3 al 20% de concentració refredada amb un bany de gel. Es separa la capa orgànica i la capa aquosa s'extreu tres cops amb CH_2Cl_2 . Es combinen les capes orgàniques, s'assequen amb MgSO_4 , es filtren i s'evaporen al buit. Per purificar el producte es sotmet a una destil·lació al buit (100 °C). S'obté un oli incolor. S'obtenen 2.00 g (62%): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.40 - 7.21 (m, 5H), 7.04 (d, $^4J_{\text{H}_2-\text{H}_4} = 2.0$ Hz, 1H), 5.20 (ddd, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5'} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H}_4-\text{H}_2} = 2.0$ Hz, 1H), 4.59 ppm (dd, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 10.4$ Hz, $^2J_{\text{H}_5-\text{H}_5'} = 8.4$ Hz, 1H), 4.06 ppm (t, $^3J_{\text{H}_5'-\text{H}_4} = ^2J_{\text{H}_5'-\text{H}_5} = 8.4$ Hz, 1H).

5.2.2. Preparació del compost 2-iodo-4-(S)-feniloxazolina **4**

Una solució de 4-(S)-feniloxazolina (963 mg, 6.54 mmol) en 50 mL de THF es refreda a una temperatura de -78 °C. Un cop fred, se li afegeix $^t\text{BuLi}$ (4.50 mL, 1.6M, 7.20 mmol) gota a gota durant 30 minuts. Un cop afegit, es deixa reaccionar 20 minuts a la mateixa temperatura i un cop han passat, s'afegeix gota a gota una solució de iode (2.00 g, 7.85 mmol) en 10 mL de THF. Tot seguit, es deixa reaccionar durant 16 hores deixant escalfar

fins a temperatura ambient. Posteriorment, es renta la mescla amb una solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ i es renta 3 cops amb solució saturada de NaCl . La capa orgànica, s'asseca amb MgSO_4 , es filtra i s'evapora al buit. El producte és un oli de color marró groguenc que es porta a la següent etapa sense purificar. S'obtenen 1.60 g (90%): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.24 - 7.39 (m, 5H), 5.24 (dd, $^3J_{\text{H4-H5}'} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5}} = 8.3$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $^3J_{\text{H4-H5}'} = 10.2$ Hz, $^2J_{\text{H5-H5}'} = 8.3$ Hz, 1H), 4.23 (t, $^3J_{\text{H4-H5}} = ^2J_{\text{H5-H5}'} = 8.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 140.6, 128.9, 128.1, 126.6, 116.7, 76.7, 71.1.

5.2.3. Síntesi dels Imidazoles 5-7

5.2.3.1. Síntesi del 1-(benzil)-1*H*-imidazole 5

Es prepara una solució d'imidazole (4.31 g, 63.29 mmol) en 10 mL de THF. Es prepara una altra solució de NaH (2.67 g, 60% en oli, 66.46 mmol) en 10 mL de THF. La solució de NaH es refreda amb un bany de gel i s'hi afegeix gota a gota la solució d'imidazole. La solució resultant s'agita a temperatura ambient durant 2 hores. Posteriorment, el bromur de benzil (10.82 g, 63.29 mmol) s'afegeix a la mescla i la solució resultant s'agita durant 4 hores. A continuació, s'elimina el solvent amb l'ajuda del buit. S'afegeix aigua i s'extreu 3 cops amb 10 mL de CH_2Cl_2 . Un cop extret, s'evapora el solvent amb ajuda del buit i el producte es fa precipitar amb èter de petroli. El producte és un sòlid blanc. S'obtenen 8.30 g (83%): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.57 - 6.87 (m, 8H), 5.11 (s, 2H).

5.2.3.2. Mètode de síntesi compostos 6 i 7

A 75 mL d'aigua s'afegeix tiofosfè (9.00 g, 78.26 mmol), amb agitació vigorosa. Llavors, s'afegeix l'amina aromàtica (65.22 mmol) gota a gota durant 30 minuts. La mescla s'agita durant 30 minuts més. Un cop passats, es separa la capa orgànica i s'extreu la capa aquosa amb èter dietílic. S'asseca la capa orgànica amb MgSO_4 , es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor. Els isotiocianats s'utilitzen en l'etapa següent sense purificar.

Els isotiocianats es dissolen en 85 mL d'etanol i s'afegeix l'aminoacetaldehid dietil acetal (8.10 mL, 65.22 mmol) durant 30 minuts gota a gota. La mescla s'escalfa a reflux amb agitació. La reacció es segueix per cromatografia de capa fina, aproximadament 1 hora després la reacció ha acabat. S'evapora el solvent per obtenir les dioxietiltiourees. Els productes s'utilitzen en el següent pas sense purificar.

Els productes de les etapes anteriors es mesclen amb 85 mL d'una solució aquosa 1N de HCl . La mescla s'escalfa a reflux durant 30 minuts. Posteriorment, es deixa refredar i apareix un precipitat. El precipitat es filtra i s'utilitza en el següent pas sense purificar.

Els 1-aril-2-mercaptoimidazoles obtinguts es mesclen amb 8 mL d'una solució aquosa al 20% de HNO_3 . La solució s'escalfa fins a 100 °C i es desprèn un gas taronja corresponent al NO_2 . Quan es deixa de desprendre gas, la reacció ha acabat (la reacció dura 5 minuts més o menys). La solució resultant es tracta amb NH_3 aquós (28%) fins que resulta un pH proper a 10. Quan el pH es torna bàsic apareix un precipitat que es recull per filtració. El líquid filtrat s'extreu tres cops amb 10 mL de CH_2Cl_2 . Les capes

orgàniques s'assequen amb MgSO_2 i s'evapora amb l'ajuda del rotavapor. El producte es recristalitza amb èter de petroli.

- 1-fenil-1*H*-imidazole **6**. 2.236 g (24%): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.51 - 7.20 (m, 7H).
- 1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazol **7**. 422 mg (22%): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.39 (m, 2H), 1.13 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, 12H).

5.2.4. Preparació dels compostos 1-3

A l'imidazole (1.0 mmol) s'afegeix el compost **4** (1.15 mmol) i es dilueix amb 0.2 mL de THF. La solució es porta a 50 °C durant 2 hores. A continuació, s'evapora tot el solvent fins que apareix un sòlid. Aquest sòlid no es soluble en èter dietílic, però si ho són les impureses, així que es neteja amb èter dietílic sec. Els productes són sòlids blancs:

- Compost **1**. 420 mg (60%): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.34 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.64 - 7.25 (m, 10H), 5.90 (s, 2H), 5.44 (t, $^3J_{\text{H4'-H5'}} = ^3J_{\text{H4'-H5''}} = 9.2$ Hz, 1H), 5.09 (t, $^3J_{\text{H4'-H5'}} = ^3J_{\text{H5'-H5''}} = 9.2$ Hz, 1H), 4.48 (t, $^3J_{\text{H4'-H5'}} = ^3J_{\text{H5'-H5''}} = 9.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 150.5, 139.3, 136.0, 132.0, 129.8, 129.8, 129.5, 129.1, 128.5, 126.7, 123.9, 119.8, 78.5, 68.7, 54.1.
- Compost **2**. 400 mg (61%): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.56 (s, 1H), 8.54 (m, 2H), 7.92 - 7.27 (m, 10H), 5.65 (dd, $^3J_{\text{H4'-H5'}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{H4'-H5''}} = 9.2$ Hz, 1H), 5.28 (t, $^3J_{\text{H4'-H5''}} = 9.2$ Hz, 1H), δ 4.61 (t, $^3J_{\text{H4'-H5'}} = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.2, 141.0, 137.0, 134.6, 131.0, 130.5, 129.1, 128.5, 127.5, 123.2, 123.12, 121.5, 78.5, 68.2.

5.3. Toxicitat i manipulació dels compostos utilitzats

En aquest subapartat es presenta una llista amb els reactius i subproductes més representatius que s'han emprat per dur a terme la part experimental, juntament amb la seva puresa, toxicitat i manipulació. Les dades de toxicitat i manipulació han estat cercades a la bibliografia.²³

Taula 5.1. Puresa, toxicitat i manipulació dels compostos utilitzats

Producte	Puresa (%)	Toxicitat	Manipulació
Àcid clorhídric (solució)	1M		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Àcid nítric (solució)	70		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina

Producte	Puresa (%)	Toxicitat	Manipulació
Àcid trifluoroacètic	99		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Aminoacetaldehid dietil acetal	95		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Benzilbromat	98		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
1,2-Dicloroetà	99.9		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Diclorometà	99.9		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
2,6-Diisopropilanilina	97	-	Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
N,N-Dimetilformamida dimetil acetal	>95		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Diòxid de nitrogen	-		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Èter dietílic	99.9		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
4-(S)-Feniloxazolina	98	-	Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Hexà	99.9		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Hidròxid d'amoni	28 - 30		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina

Producte	Puresa (%)	Toxicitat	Manipulació
Hidrur de sodi	60		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Imidazole	>99	  	Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Iode	>99.9	  	Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Tert-butil liti	1.7M	    	Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Tetrahidrofurà	99.9	  	Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Tiofosgè	■		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Trietil ortoformat	98		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
(S)-Valinol	96		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina

6. Gestió de residus

El tractament correcte dels residus és essencial, tan pel seu aprofitament com per la seva eliminació amb el mínim impacte en el medi ambient. Els residus químics que es generen en els laboratoris, degut a les seves propietats físico-químiques poden tenir associada una elevada perillositat. Com succeeix amb qualssevol tipus de residus, també la gestió dels residus químics del laboratori ha d'incloure operacions enfocades a la minimització de la producció d'aquests, a la promoció de la recollida selectiva i a l'optimització dels mètodes d'eliminació.

En el laboratori on he realitzat el treball, els residus no es tracten de forma directa sinó que, en funció de la seva naturalesa, propietats físico-químiques, possibles reaccions d'incompatibilitat i tractament final, els residus es separen en diferents bidons i després aquests són enviats a l'empresa corresponent perquè dugui a terme el seu tractament. A continuació, es mostra una taula (Taula 5) dels diferents tipus de bidons que es poden trobar al laboratori per la separació dels residus pertinents.

Bidó	Tipus de residus
Dissolucions aquoses	En aquest bidó podem introduir qualsevol solució en la qual el dissolvent majoritari sigui aigua.
Dissolucions de compostos no halogenats	Aquest bidó engloba totes aquelles dissolucions les quals el dissolvent utilitzat es dissolvent diferent a l'aigua i no conté en la seva estructura halògens.
Dissolucions de compostos halogenats	Les dissolucions de compostos halogenants constitueixen totes aquelles solucions que continguin com a dissolvent un compost halogenat com el CH_2Cl_2 o bé algun reactiu que contingui halògens en la seva estructura.
Dissolucions de metalls pesants	Els metalls pesants són elements amb una determinada toxicitat, per tant és important la seva separació. Les dissolucions que contenen qualsevol tipus d'aquest elements es dipositen en aquest bidó.
Dissolucions de permanganat	Com els seu propi nom indica, en aquest bidó es dipositen totes les dissolucions que continguin permanganat.
Sòlids	En aquest bidó s'introdueix qualsevol tipus de residu que el seu estat físic sigui sòlid, ja pot ser un reactiu o un paper de filtre.
Vidre contaminat	Qualsevol objecte de vidre que s'hagi trencat o esquerdat durant una operació al laboratori, s'ha de dipositar en aquest bidó

Xeringues	S'introdueixen en aquest bidó les xeringues que ja no serveixen per a l'ús en el laboratori degut a qualsevol defecte ocasionat en elles.
Agulles	Les agulles es separen de la xeringa i es dipositen en aquest bidó.
Paper	Aquest bidó serveix per recollir tota classe de residu de paper que no hagi estat contaminat per cap producte o reactiu.

A continuació es citen els residus generats en aquest treball, juntament amb la quantitat estimada que s'ha generat i amb el nom del bidó on s'han separat:

- 500 mL d'èter de petroli - Dissolucions de compostos no halogenats
- 2 L de diclorometà - Dissolucions de compostos halogenats
- 500 mL de THF - Dissolucions de compostos no halogenats
- 1 L de èter dietílic - Dissolucions de compostos no halogenats
- 1 L acetona (utilitzat en la neteja del material) - Dissolucions de compostos no halogenats

7. Aspectes economics

En aquest apartat del treball es tracten els aspectes econòmics, un tema al qual molts cops no se li dona importància però, que juga un paper crucial en el desenvolupament de qualsevol experiment al laboratori. En aquest punt no hem tingut en compte la despesa energètica associada a la experimentació. Amb la finalitat de trobar el preu més econòmic per cadascun dels reactius utilitzats en la part experimental, i a la vegada, també adquirir consciència sobre el cost que té realitzar una operació al laboratori, s'ha realitzat una cerca de diferents cases comercials dels reactius emprats. Tot seguit, es presenta una taula comparativa de les diferents cases comercials i preus cercats (Taula 7.1). En tots els casos, s'han escollit, per la compra dels reactius, les cases comercials amb un preu més baix.

Taula 7.1. Comparativa de preus/cases comercials.

Casa comercial	Sigma-Aldrich	Alfa Aesar	Acros Organics
Producte	(€/g o €/mL)	(€/g o €/mL)	(€/g o €/mL)
(S)-Fenilglicinol	52	29.5	29.4
Ortoformiat d'etil	0.055	0.14	0.51
Imidazole	0.682	0.146	0.332
Bromobenzè	0.832	0.284	0.367
Anilina	0.047	0.175	0.134
2,6-isopropilanilina	16.68	0.194	0.26
Tiofosgè	4.64		0.822
Aminoacetaldehid dietil acetal	2.124	1.392	1.196

Altres compostos a tenir en compte, a l'hora de dur a terme una valoració econòmica, són els dissolvents utilitzats. Els solvents que han d'estar secs tenen un cost addicional. Com s'ha dit anteriorment, aquests es treuen d'un equip purificador de dissolvents que incorpora bidons retornables de 20 L comprats a Panreac. El cost de cada bidó segons el dissolvent és:

- THF: 356,6 € (17.83 €/L)
- Èter dietílic estabilitzat amb etanol: 295.2 € (14.76 €/L)
- Diclorometà: 226.2 € (11.31 €/L)

Durant la realització de la part experimental també s'utilitzen xeringues i agulles de xeringa, les quals han de ser tractades. El cost del tractament de les xeringues contaminades, que es consideren com plàstic contaminat, és de 1 €/kg. Les agulles no es comptabilitzen per kilograms sinó que un contenidor que pot contenir moltes

d'aquestes té un cost de aproximadament de 5 €. El pes dels recipients que contenen els residus també es té en compte alhora de comptabilitza el pes total de cada residu.

En el cost total del tractament de residus també se li ha d'afegir el cost del transport d'aquest residus a l'empresa pertinent i el cost de la documentació oficial que s'ha de realitzar. A més a més, aquests residus han d'anar en els recipients adequats, els quals també es sumen al cost del tractament. Un recipient de 25 L té un cost de 6.05 € i un bidó té un cost de 8 €.

Per a acabar, els estudis RMN fets als compostos sintetitzats també tenen un cost que comptabilitza. Aquest cost és 5.50 €/h. Dur a terme un espectre de protó dura 5 minuts, així que més o menys cada espectre de protó costa 0.46€. Fer els altres espectres té una durada més llarga però es veuen molt afectats per la quantitat de compost en la mostra, així que és difícil establir un preu únic per tots els demés assaigs.

8. Conclusions

In this work, the synthesis of three imidazolium-oxazoline compounds **1-3** have been presented. The difference between the ligands is in the imidazolium group, where three different substituents are present, Bn, Ph, 2,6-*i*Pr-C₆H₃, in order to test their effect on catalytic performance.

New imidazolium-oxazoline salts **1-2** and oxazoline **4** have been satisfactory characterized by ¹H and ¹³C {¹H} NMR spectra. ¹H and ¹³C spectral assignments have been made on the basis of {¹H,¹H} and {¹H,¹³C} correlation experiments. The compound **3** have been synthetized in small scale in order to know if the reaction conditions used to make compound **1** and **2** could be applied to the synthesis of the compound **3**. The synthesis of imidazoles **5-7** and the oxazoline **8** have been confirmed by ¹H NMR according to the bibliography.

New imidazolium-oxazoline salts **1-2** have been synthesized by reaction of the desired oxazoline **4** with the corresponding imidazole in good yields 60% and 61%, respectively.

9. Referències

- ¹ Walsh, P. J.; Kozlowski, M. C.; Fundamentals of asymmetric catalysis; University Science Books: USA, 2009.
- ² Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. Green chemistry and catalysis; Wiley: Germany, 2007.
- ³ Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.
- ⁴ Knowles, W. S. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222.
- ⁵ a) Tani, K.; Yamagata, T.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Takaya, H.; Miyashita, A.; Noyori, R.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208. b) Inoue, S.; Takaya, H.; Tani, K.; Otsuka, S.; Sato, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4897.
- ⁶ Burk, A. M. J.; de Koning, P. D.; Grote, T. M.; Hoekstra, M. S.; Hoge, G.; Jennings, R. A.; Kissel, W. S.; Le, T. V.; Lennon, I. C.; Mulhern, T. A.; Ramsden, J. A.; Wade, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5731.
- ⁷ a) Selke, R. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1978**, 1635. b) Selke, R.; Pracejus, H. *J. Mol. Catal.* **1986**, *37*, 213. c) Selke, R. *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 717. d) Selke, R. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 249. e) Selke, R.; Schwarze, M.; Baudisch, H.; Grassert, I.; Michalik, M.; Oehme, G.; Stoll, N.; Costisella, B. *J. Mol. Catal.* **1993**, *84*, 223.
- ⁸ a) RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Casalnuovo, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4101. b) RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Halliday, G. A.; You, K. K.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6012. c) Ayers, T. A.; RajanBabu, T. V. US Patent 5510507, **1996**.
- ⁹ a) Teichert, J. F.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486. b) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346. c) Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Lefort, L.; De Vries, J. G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267. d) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, No. 23.
- ¹⁰ a) Babin, J. E.; Whiteker, G. T. (Union Carbide Chem. Plastics Technol. Co.) WO 93/03839, **1993**; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, P159872h; b) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2113.
- ¹¹ Corberán, R.; Mszar, N. W.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7079.
- ¹² Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
- ¹³ a) Von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566. b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769. c) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149. d) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
- ¹⁴ a) Loiseleur, O.; Meier, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 200. b) Loiseleur, O.; Hayashi, M.; Schmees, N.; Pfaltz, A. *Synthesis* **1997**, 1338.
- ¹⁵ Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.
- ¹⁶ Sakai, N.; Satoshi, M.; Nazaki, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033.
- ¹⁷ Zhao, J.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13236. b) Zhu, Y.; Burgess, K. *RSC Advances* **2012**, *2*, 4728. c) Schumacher, A.; Bernasconi, M.; Pfaltz, A. **2013**, *52*, 7422.
- ¹⁸ Zhuo, L.; Zhang, C.; Ying, J.Y.; Golapan, B.; Ke, Z.; Ding, Z. US Patent 0178040, Juliol 21, 2011.
- ¹⁹ Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D. R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113.
- ²⁰ Kamata, K.; Agata, I.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3113.
- ²¹ Owen, C. P.; Dhanani, S.; Patel, C. H.; Shahida, I.; Ahmeda, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4011.
- ²² Tao, C. Z.; Liu, W. W.; Sun, J. Y.; Cao, Z. L.; Li, H.; Zhanga, Y. F. *SYNTHESIS* **2010**, *8*, 1280.
- ²³ Sigma-Aldrich Co. LLC. Sigma-Aldrich® <http://www.sigmaaldrich.com/safety-center.html> (22/05/2016).