

Jordi Faiges Marcos

**SÍNTESI, CARACTERITZACIÓ I ESTUDI
COMPUTACIONAL DEL PRECURSOR DE
CATALITZADOR [Ir(cod)(carbè-tioèter)]BAr_F**

Dirigit per la Dra Montserrat Diéguez Fernández

TREBALL FI DE GRAU

Grau de Química



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2018

ÍNDIX DE CONTINGUTS

1. ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓ.....	2
2.1. ÀREA DE TREBALL	2
2.2. IMPORTÀNCIA DE LA CATÀLISI ASIMÈTRICA	2
2.3. IMPORTÀNCIA DE LA HIDROGENACIÓ ASIMÈTRICA D'OLEFINES	2
3. OBJECTIUS	6
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ	7
4.1. SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DE LA SAL QUIRAL D'IMIDAZOLI- TIOÈTER 1	7
4.1.1. Síntesi del derivat tioèter 3	7
4.1.2 Síntesi del derivat d'imidazole 4	10
4.1.3. Caracterització de la sal quiral d'imidazoli-tioèter 1	11
4.2. SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DEL COMPOST D'IRIDI 2 AMB EL LLIGAND QUIRAL CARBÈ-TIOÈTER	15
4.3. ESTUDIS COMPUTACIONALS SOBRE L'ESTRUCTURA DEL PRECURSOR DE CATALITZADOR 2	21
5. PART EXPERIMENTAL	23
5.1. CONSIDERACIONS GENERALS	23
5.2. PROCEDIMENTS DE SÍNTESI	23
5.2.1. Síntesi del derivat de tioèter 3	23
5.2.2 Síntesi del derivat d'imidazol 4	25
5.2.3 Síntesi de la sal quiral d'imidazoli-tioèter 1	26
5.2.4 Síntesi del compost d'iridi 2	26
5.3 LLISTAT DELS REACTIUS EMPRATS I MANIPULACIÓ.....	27
5.4 CÀLCULS COMPUTACIONALS	29
6. CONCLUSIONS	30
7. BIBLIOGRAFIA	31
8. ANNEXOS	32
8.1. Espectres de RMN ¹ H.....	32

1. ABSTRACT

S'ha sintetitzat i caracteritzat un nou lligand carbè-tioèter per a futures aplicacions en la hidrogenació d'olefines mínimament funcionalitzades. Aquest lligand s'ha coordinat amb èxit a iridi per donar lloc al precursor de catalitzador [Ir(cod)(carbè-tioèter)]BAr_F. A més a més, s'ha realitzat un estudi computacional sobre el precursor de catalitzador per determinar tant la configuració absoluta del sofre al coordinar-se, com la conformació més estable de l'anell quelat.

A new ligand carbene-thioether has been synthesized and characterized for its future application in the hydrogenation of minimally functionalized olefins. This ligand has been successfully coordinated to iridium to yield the catalyst precursor [Ir(cod)(carbene-thioether)]BAr_F. Moreover, a computational study of the catalyst precursor has been performed to determine both the absolute configuration of the sulfur atom upon coordination and the most stable conformation of the chelate ring.

2. INTRODUCCIÓ

2.1. ÀREA DE TREBALL

El treball s'ha realitzat al departament de Química Física i Inorgànica en el grup d'Organometàl·lics i Catàlisi Homogènia (OMICH) de l'àrea de química inorgànica. Concretament, el treball s'ha realitzat al grup dels Drs. M. Diéguez i O. Pàmies, on es treballa en el disseny, síntesi i aplicació sostenible de catalitzadors per a reaccions d'interès farmacèutic, orgànic i nanotecnològic.

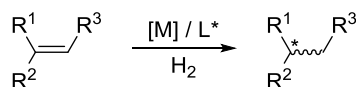
2.2. IMPORTÀNCIA DE LA CATÀLISI ASIMÈTRICA

La demanda creixent de compostos enantiomèricament purs, en sectors com la indústria farmacèutica o l'agroquímica, ha accelerat el desenvolupament de processos sostenibles per l'obtenció d'aquestes compostos, minimitzant el consum d'energia i la producció de residus. Això, ha conduït a un important desenvolupament de la catàlisi asimètrica, sobretot utilitzant compostos organometàl·lics. L'obtenció d'un sol dels enantiòmers és molt important quan parlem de química fina per aconseguir productes farmacèutics o productes naturals, ja que molts cops només un dels enantiòmers proporciona les característiques desitjades. S'ha donat inclús el cas que mentre un dels enantiòmers tenia propietats molt beneficioses, l'altre era tòxic i pernicios, essent famós el cas de la talidomida i les conseqüències que va comportar la venda del compost racèmic.¹

En l'àmbit de la catàlisi asimètrica s'ha de tenir en compte un gran nombre de factors (el mateix catalitzador, les condicions de reacció, etc.). L'eficiència dels catalitzadors organometàl·lics depèn tant de les propietats electròniques i estèriques del lligand, com del tipus de centre metàl·lic i substrat. En aquest complicat context l'estratègia més utilitzada en l'optimització del catalitzador ha estat modificar les propietats del lligand. Per tant, el disseny i la síntesi de nous lligands quirals és clau en el desenvolupament de sistemes catalítics eficaços en catàlisi asimètrica.²

2.3. IMPORTÀNCIA DE LA HIDROGENACIÓ ASIMÈTRICA D'OLEFINES

L'elevada eficiència, economia atòmica i simplicitat operativa, ha fet de la hidrogenació enantioselectiva d'olefines, una de les reaccions més importants en catàlisi asimètrica per la síntesi directa de compostos enantiomèricament purs. En general, en aquesta procés, un complex metàl·lic quiral catalitza l'addició d'hidrogen a un substrat proquiral amb un doble enllaç per donar lloc a un nou enllaç C-H quiral (Esquema 2.1).^{2,3,4}



Esquema 2.1. Esquema general per la hidrogenació asimètrica d'olefines

Quan es parla d'hidrogenació d'olefines, cal fer una distinció clara, entre la hidrogenació d'olefines funcionalitzades i la reducció d'olefines mínimament

funcionalitzades. Mentre la hidrogenació asimètrica d'olefines funcionalitzades té una llarga història, la hidrogenació asimètrica d'olefines mínimament funcionalitzades està molt menys desenvolupada, ja que aquests substrats no tenen un grup polar adjacent per dirigir la reacció.^{3,4} Un avenç important en la hidrogenació d'aquest tipus de substrats es va produir el 1997 quan Pfaltz i col·laboradors va utilitzar la fosfina-oxazolina **L1** (Figura 2.1) per dissenyar el catalitzador $[\text{Ir}(\text{L1})(\text{cod})]\text{PF}_6$ (cod = 1,5-ciclooctadiè), l'anàleg quiral del catalitzador de Crabtree ($[\text{Ir}(\text{py})(\text{PCy}_3)(\text{cod})]\text{PF}_6$), per la hidrogenació d'olefines mínimament funcionalitzades.⁵ Encara que aquest catalitzador proporcionava elevades enantioselectivitats, era inestable en les condicions de reacció. Pfaltz i col·laboradors van superar aquest problema canviant l'anió del catalitzador a $[(3,5-(\text{CF}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_3)_4\text{B}]^-$ (BAr_F).⁵ El resultat va ser $[\text{Ir}(\text{L1})(\text{cod})]\text{BAr}_F$ (Figura 2.1), un catalitzador actiu, estable i enantioselectiu. A partir d'aquí, els catalitzadors d'iridi modificats amb lligands heterodonadors P,N han esdevingut catalitzadors eficients en la hidrogenació d'olefines mínimament funcionalitzades,⁴ amb un abast complementari als catalitzadors de rodi i ruteni amb lligands difosfina,³ que requereixen de la presència d'un grup coordinant adjacent al doble enllaç (per exemple: dehidroaminoàcids o alcohols al·lílics) per tal d'aconseguir elevades enantioselectivitats.

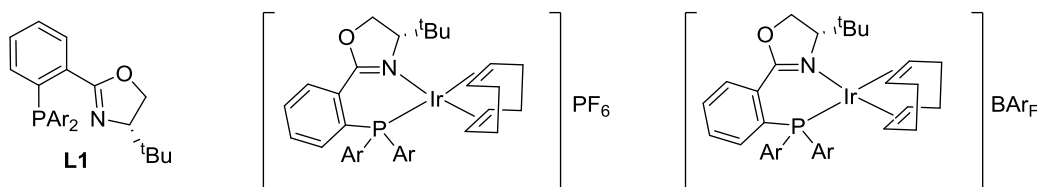


Figura 2.1. Lligand fosfina – oxazolina (**L1**) i els seus dos precursors de catalitzador.

En quan al mecanisme de reacció per la hidrogenació d'olefines mínimament funcionalitzades catalitzada per Ir, s'han proposat dos possibles cicles on les espècies intermèdies són d'Ir(III)/Ir(V),⁶ a diferencia de la hidrogenació d'olefines funcionalitzades catalitzada per Rh on intervenen intermedis de Rh(I)/Rh(III). Un dels mecanismes inclou una etapa d'inserció migratòria seguida per una eliminació reductora (mecanisme 3/5-MI, Figura 2.2), mentre que l'altre en primer lloc es produeix una σ -metàtesi seguida també per una eliminació reductora (mecanisme 3/5-Meta, Figura 2.2). En ambdós mecanismes l'enantioselectivitat es determina en la inserció del primer hidrur (ja sigui per inserció migratòria o σ -metàtesi).

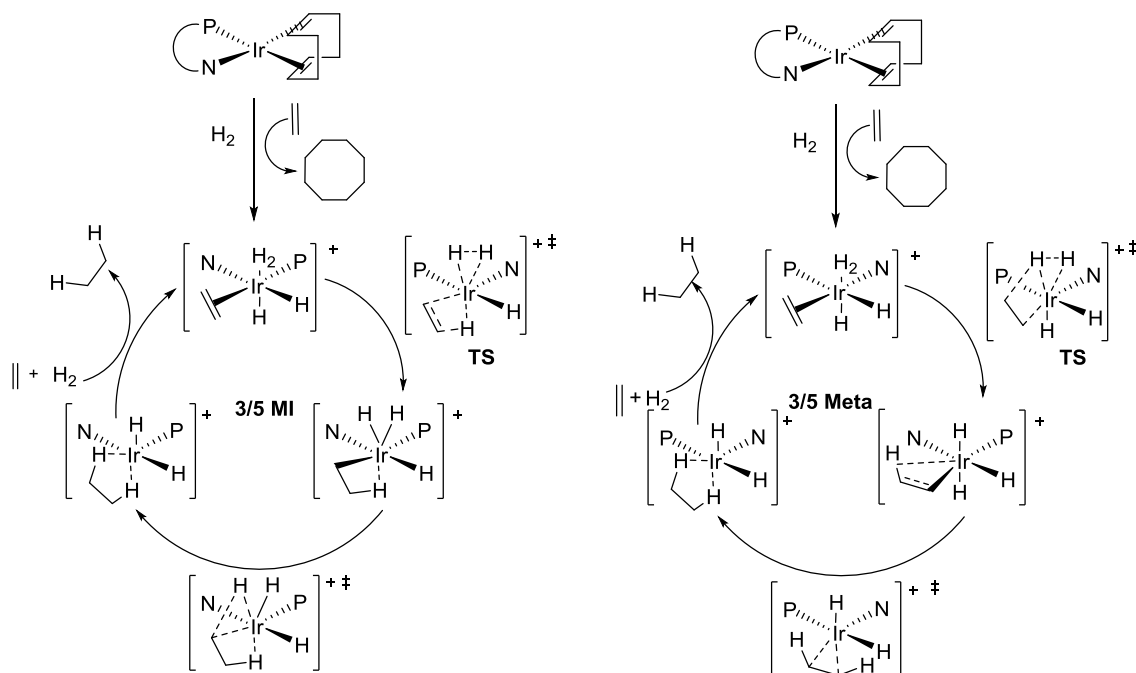


Figura 2.2. Mecanismes de reacció proposats per a la hidrogenació d'olefines mínimament funcionalitzades

A partir del descobriment del catalitzador de Pfaltz, la recerca s'ha centrat fonamentalment en el desenvolupament de nous lligands heterodonadors P,N quirals,^{4h} on el grup fosfina s'ha reemplaçat per grups fosfinit, fosfit i carbè, i l'oxazolina per altres grups nitrogenadors (piridina, oxazole, tiazole, ...). L'esquelet del lligand també s'ha modificat. Aquestes modificacions han donat lloc al descobriment de nous lligands que han ampliat l'abast de la hidrogenació d'olefines mínimament funcionalitzades. Així, s'han hidrogenat amb èxit un gran nombre d'olefines trisubstituïdes amb geometria *E* (enones, esters α,β -insaturats,...) i *Z*, i olefines disubstituïdes. En la Figura 2.3 es recullen els lligands més representatius.

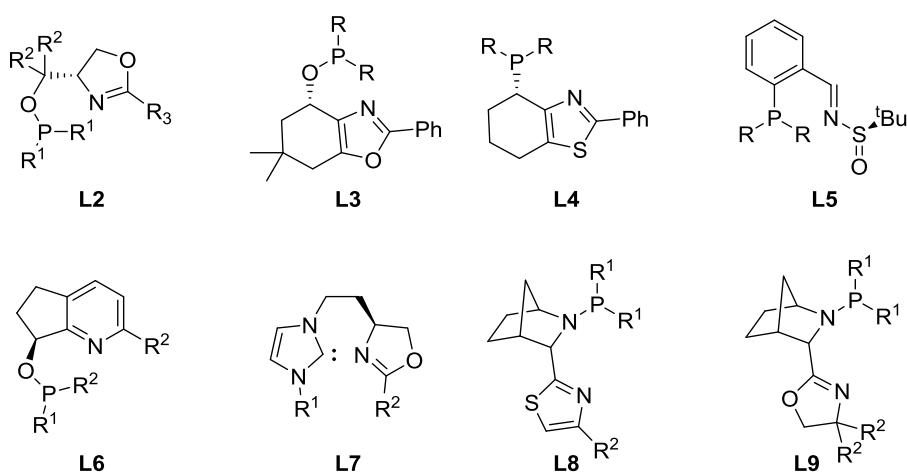


Figura 2.3. Selecció de lligands utilitzats en la hidrogenació d'olefines mínimament funcionalitzades

Recentment, el grup de la Dra. M. Diéguez ha aplicat amb èxit la primera família de lligand heterodador no nitrogenador per aquest procés.⁷ En aquest sentit, ha desenvolupat lligands P-tioèter, que han proporcionat resultats que superen als millors descrits en la bibliografia per la reacció d'hidrogenació asimètrica catalitzada per Ir

(Figura 2.4).^{7,8} Les principals avantatges del grup tioèter és que l'àtom de S es transforma en un centre quiral una vegada coordinat al centre metàl·lic i mou la quiralitat més a prop del metall. Per altra banda, el grup tioèter és més estable que els grups oxazolina o fosfina.

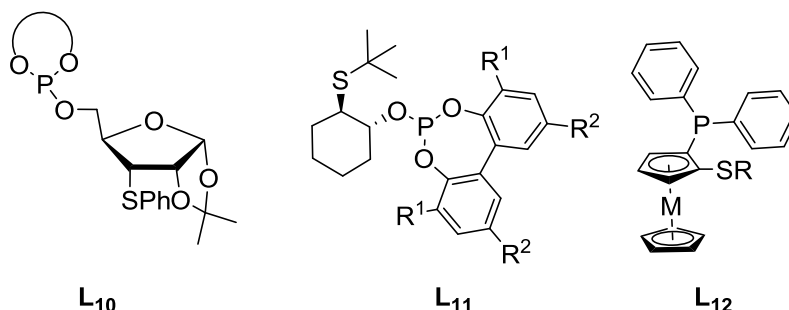


Figura 2.4. Lligands quirals P-S desenvolupats pel grup de recerca de la Dra. M. Diéguez

En base amb aquests antecedents en aquest treball es proposa la síntesi d'un nou tipus de compostos -els lligands carbè-tioèter- per la seva futura aplicació en la hidrogenació asimètrica d'olefines mínimament funcionalitzades. En les últimes dues dècades, els carbens N-heterocíclics han sorgit com una nova classe de lligands aplicats amb èxit en catàlisi. A causa de la seva elevada capacitat sigma dadora, la seva estabilitat a l'aire i la seva baixa toxicitat, els carbens s'han considerat alternatives pràctiques a les més comunament utilitzades fosfines.^{9,10} A causa d'aquestes característiques úniques, l'exploració de noves classes de lligands carbens ha estat un objectiu atractiu de la química organometàl·lica.

3. OBJECTIUS

1. Síntesi i caracterització de la sal d' imidazoli-tioèter quirals **1**.

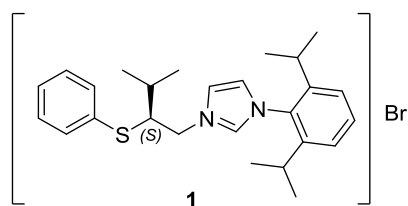


Figura 3.1. Sal d'imidazoli-tioèter quiral **1**

2. Síntesi i caracterització del compost d'iridi **2** que conté el lligand quiral carbè-tioèter.

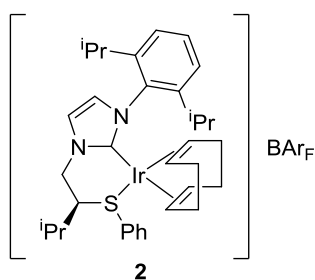


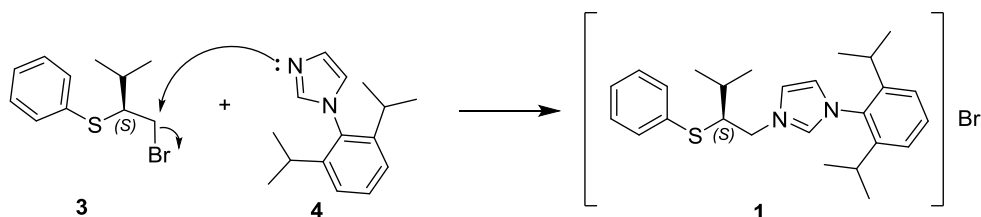
Figura 3.2. Complex d'iridi **2** que conté la sal quiral d'imidazoli-tioèter

3. Estudi de modelització teòrica (DFT) del compost d'iridi **2**. L'objectiu és estudiar la disposició del grup tioèter, així com trobar la conformació més estable de l'anell quelat de 6 membres resultant de la coordinació del lligand carbè-tioèter a l'iridi.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

4.1. SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DE LA SAL QUIRAL D'IMIDAZOLI-TIOÈTER 1

La sal d'imidazoli-tioèter **1** s'ha preparat per acoblament del derivat tioèter **3** amb el corresponent derivat d'imidazole **4**. Es tracta d'una clàssica reacció de substitució nucleòfila, on el derivat d'imidazole **4** actua com a nucleòfil atacant el carboni electròfil del derivat de tioèter **3** (Esquema 4.1). El grup sortint (bromur) queda de contra-ió en la sal formada.

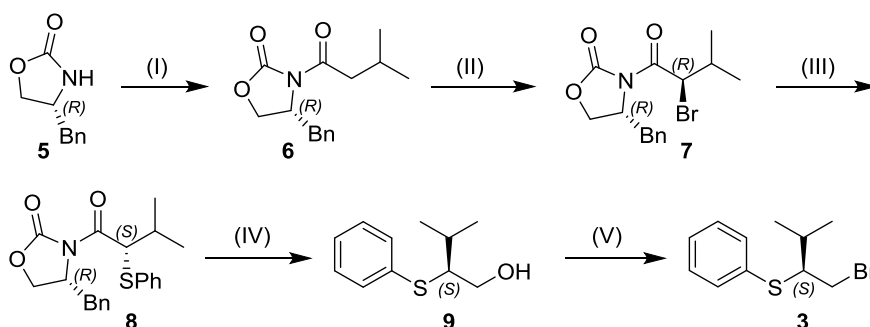


Esquema 4.1. Síntesi de la sal quiral d'imidazoli-tioèter **1**. Condicions de reacció: Acetonitril, 1.5 dies a reflux

A continuació s'explicarà, en primer lloc, les etapes implicades per la síntesi del compost **3** (apartat 4.1.1). En segon lloc, es comentarà les etapes implicades en la síntesi del compost **4** (apartat 4.1.2). Finalment, a l'apartat 4.1.3 es discutirà la caracterització de la sal **1**.

4.1.1. Síntesi del derivat tioèter 3

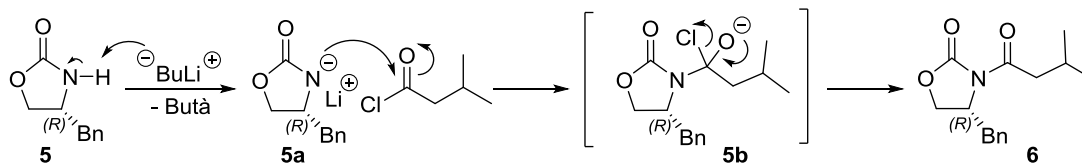
La preparació del derivat tioèter **3**, s'ha dut a terme en cinc etapes (Esquema 4.2). S'ha sintetitzat a partir de productes de partida comercials i seguint la metodologia publicada en la bibliografia.¹⁰⁻¹³ La confirmació dels compostos **3** i **6-9** s'ha fet mitjançant l'espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear (RMN) de ^1H comparant-los amb els de la bibliografia (els espectres de protó es troben a l'annex 1). Comentar que es tracta d'una síntesi asimètrica per obtenir solament l'enantiòmer amb configuració *S* del carboni quiral del compost **3**. Per tal de fer-ho, hem partit d'un auxiliar quiral (compost **5**).



Esquema 4.2. Etapes en la síntesi del derivat tioèter **3**. Condicions de reacció: (I) $^n\text{BuLi}$, clorur d'isovarellil, tetrahidrofurà (THF), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h. (II) *N,N*-Diisopropiletilamina (DIPEA), $^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$, *N*-bromosuccinimida (NBS), diclorometà (DCM), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h. (III) PhSH , 1,8-diazabicycle[5.4.0]undeca-7-è (DBU), THF, $-10\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h. (IV) LiBH_4 , H_2O , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h. (V) CBr_4 , PPh_3 , DCM, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h.

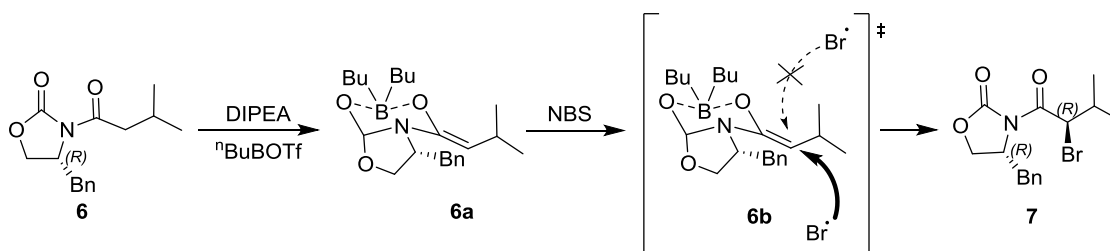
La primera etapa consisteix en una substitució nucleòfila acílica (Esquema 4.2, etapa (I)).¹¹ Mecanísticament, la primera reacció (àcid-base) comença amb la desprotonació

de l'oxazolidona utilitzant *n*-butil liti a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, augmentant així la nucleofília del nitrogen i fent la reacció quimiosselectiva davant d'una possible *O*-alquilació (Esquema 4.3.). A continuació, el compost **5a** reacciona amb el clorur d'àcid per formar el compost desitjat **6** (Esquema 4.3). L'espectre de RMN ^1H es pot trobar a l'annex 1 (Figura 8.1).



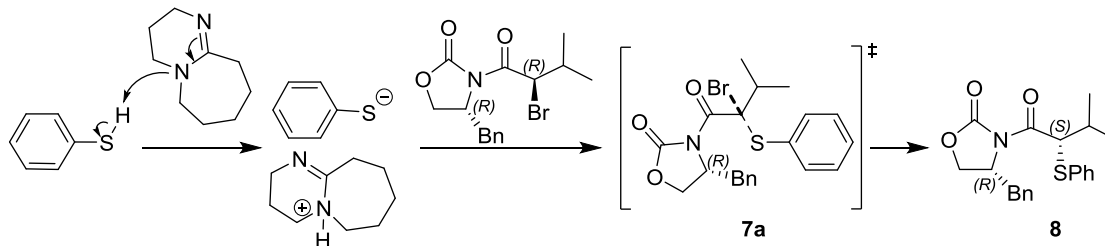
Esquema 4.3. Reacció àcid-base i posterior substitució nucleòfila acíclica

La següent etapa consisteix en la bromació en alfa al grup carbonil (Esquema 4.2, etapa (II)).¹² El primer pas és la formació de l'enolat **6a** (Esquema 4.4) de forma selectiva ja que només hi ha una posició enolitzable. Destaca, que a més a més de la base, s'addiciona un compost de bor, $^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$. Aquest juga un paper clau en la selectivitat final de la reacció. El bor es coordina amb els dos carbonils, formant un anell de sis membres. Aleshores, es genera l'intermedi **6a** on una de les cares de l'alquè queda completament impedita pel grup benzil. La posterior addició del *N*-bromosuccinimida (NBS, agent dador de radicals bromoni) té lloc per la cara menys impedita **6b** i s'obté una selectivitat mesurada per RMN ^1H de $>95\%$ del compost desitjat **7**. El producte s'utilitza en la següent etapa sense purificació. L'espectre de RMN ^1H es pot trobar a l'annex 1 (Figura 8.2).



Esquema 4.4. Mecanisme proposat per l'addició en α al carbonil del grup Br

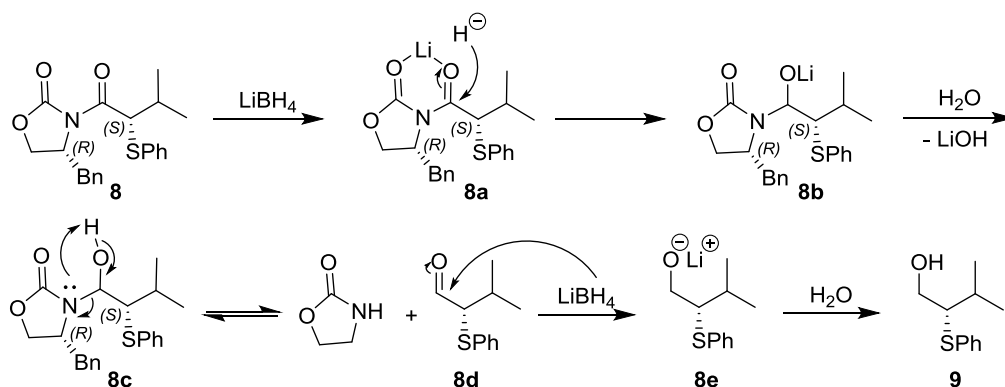
La tercera etapa és la substitució nucleòfila del brom addicionat en l'etapa anterior pel tiofenol (Esquema 4.2, etapa (III)).¹³ En quan al mecanisme de reacció (Esquema 4.5.) es tracta d'una substitució nucleòfila $\text{S}_{\text{N}}2$, per tant, és dona una inversió de la configuració. Per augmentar la nucleofília del tiol, es fa en presència d'una base com és la 1,8-diazabicycle[5.4.0]undeca-7-è (DBU). L'espectre de RMN ^1H es pot trobar a l'annex 1 (Figura 8.3).



Esquema 4.5. Mecanisme de la reacció $\text{S}_{\text{N}}2$

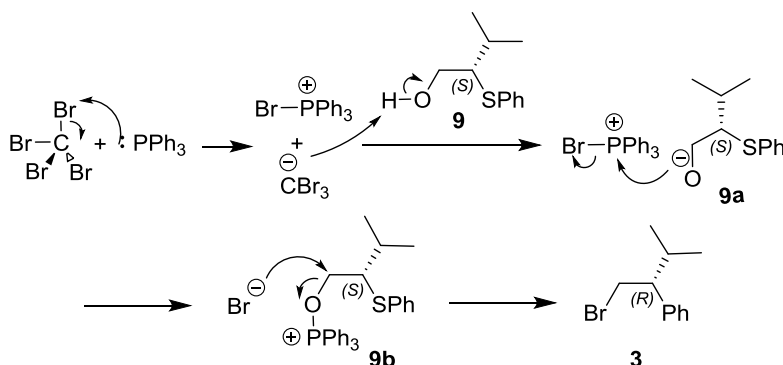
Un cop aconseguit introduir de forma selectiva el tiol quirals, la etapa (IV) es basa en la reducció de l'auxiliar quirals per l'obtenció del compost **9** (Esquema 4.2, etapa (IV)).¹³

Mencionar que les condicions de reacció no són les convencionals ja que s'utilitza al mateix temps un hidrur metàl·lic (LiBH_4) i aigua (Esquema 4.6). Mecanísticament, primer té lloc l'atac del borohidrur de liti sobre el carbonil més electròfil, que és el que es troba en alfa al tioèter, ja que només té un àtom dador en front al de l'oxazolidona que en té dos. Aleshores, s'obté un imido hemiacetal, on l'oxigen té la càrrega compensada pel liti, que està actuant com a contraió (**8a**). Perquè la reacció continuï, és necessària la protonació de l'imido hemiacetal (**8b**), on l'aigua actua de forma crucial. L'imido hemiacetal està en equilibri tautomèric amb la seva forma d'aldehid, esdevenint un centre electròfil ideal per a un segon atac de l'hidrur (**8d**). A continuació es mostra el mecanisme proposat per l'obtenció del compost **9**. L'espectre RMN ^1H del compost **8** es troba adjunt a l'annex 1 (Figura 8.4).



Esquema 4.6. Mecanisme de reducció de l'oxazolidona per obtenir el compost **9**

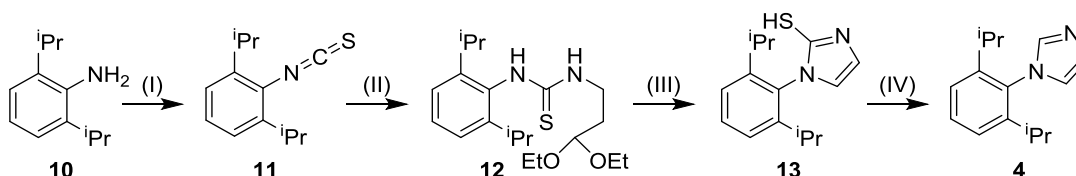
L'última etapa per la síntesi del compost **3** (Esquema 4.2, etapa (V)) consisteix en transformar el grup alcohol del compost obtingut en l'etapa anterior en un bon grup sortint (bromur) mitjançant la reacció d'Apple.¹⁰ Mecanísticament, primer la trifenilfosfina reacciona amb el tetrabromur de carboni mitjançant una substitució nucleòfila. El carbaníon generat actua com a base, captant el protó de l'alcohol (Esquema 4.7). Un cop generat l'alcòxid (**9a**), pot fer un atac nucleòfil sobre el compost de fòsfor que té una càrrega formal positiva i es produeix l'òxid de trifenilfosfoni (bon grup sortint) (**9b**) i s'allibera l'ió bromur que s'acaba incorporant a la molècula, mitjançant una $\text{S}_{\text{N}}2$, produint-se la formació del compost desitjat **3**. L'espectre RMN ^1H del compost **3** es pot trobar a l'annex 1 (Figura 8.5).



Esquema 4.7. Mecanisme de la reacció d'Apple

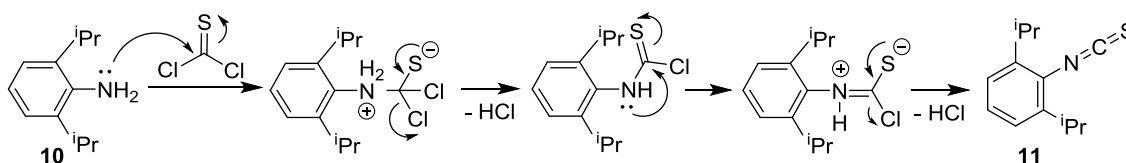
4.1.2 Síntesi del derivat d'imidazole 4

La síntesi del derivat d'imidazole **4**, s'ha dut a terme en 4 etapes tal com es mostra a l'Esquema 4.8. S'ha partit de productes comercials i seguint la metodologia prèviament descrita a la bibliografia.¹⁴ L'espectre de RMN de ^1H del compost **4** està inclòs a l'annex 1 (Figura 8.6).



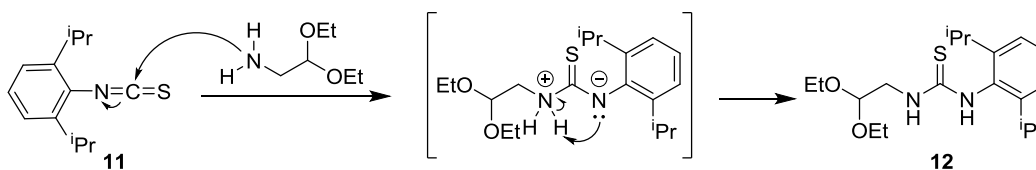
Esquema 4.8. Via sintètica del compost **4**. Condicions de reacció. (I) Tiofosgè, H_2O , 30 min, 0°C . (II) dietil acetal aminoacetaldehid, EtOH , 1 h, reflux. (III) $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$, 30 min a reflux. (IV) $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}$, 1 h a reflux

El primer pas de la síntesi és la formació del isotiocianat **11** per reacció amb el corresponent derivat d'anilina **10** (Esquema 4.8, etapa (I)). La reacció és una doble substitució nucleòfila acílica per part del compost **10** sobre el tiofosgè, alliberant dos equivalents d'àcid clorhídric (Esquema 4.9). El producte s'utilitza en la següent etapa sense aïllar.



Esquema 4.9. Reacció de formació del isotiocianat

La segona etapa consisteix en una addició nucleòfila del nitrogen del dietil acetal aminoacetaldehid sobre el carboni del isotiocianat (Esquema 4.10). La reacció es segueix per cromatografia de capa fina. Després d'una hora de reacció no s'observa la presència de reactius de partida.

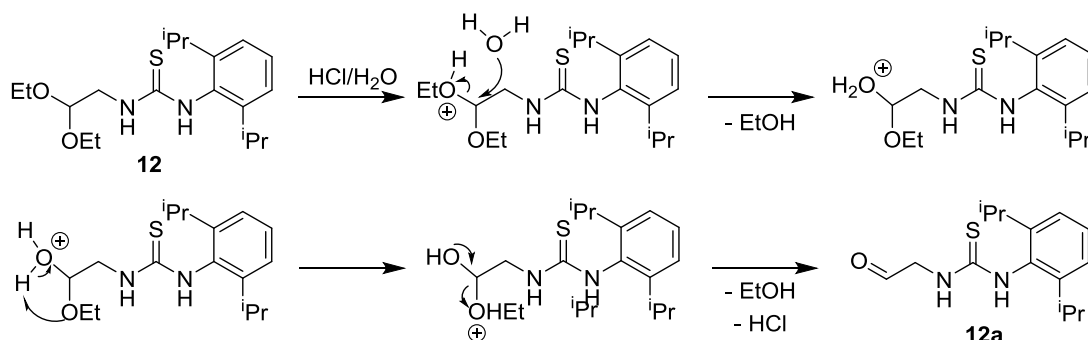


Esquema 4.10. Formació de la tiourea

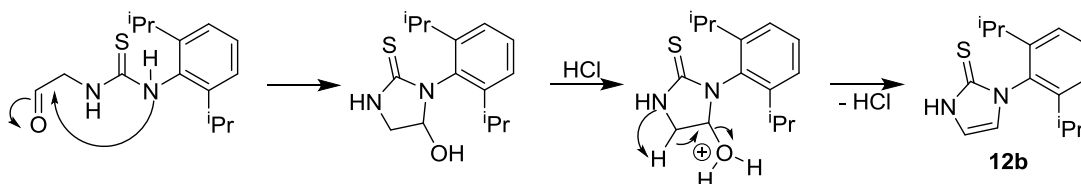
La següent etapa consisteix en el tancament de l'anell d'imidazole per addició nucleòfila d'un dels nitrògens de la tiourea unida a l'anell aromàtic sobre el carboni acetal (Esquema 4.8, etapa (III)). Té lloc l'eliminació de dos grups etoxi i la formació d'un doble enllaç. Mecanísticament, l'intermedi **12**, quan és tractat en medi àcid aquós, hidrolitza l'acetal i forma un aldehid (**12a**) que reacciona *in situ* mitjançant dos reaccions consecutives (Esquema 4.11). La primera és la formació d'una enamina, tot i que hi ha dos nitrògens que electrònicament són molt similars, atacarà el que doni el cicle més estable que en aquest cas és el de 5 membres (**12b**). Finalment, és dona

l'equivalent a una tautomeria “ceto-enòlica”, molt afavorida en aquest cas ja que genera aromaticitat en la molècula.

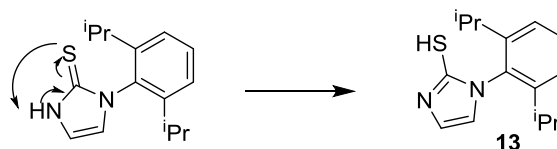
Hidròlisi de l'acetal



Formació enamina

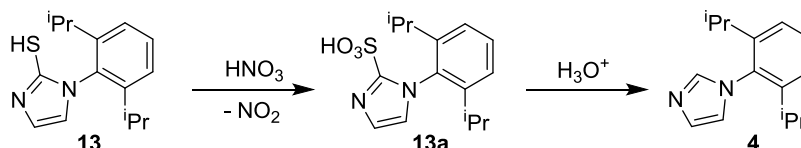


Tautomerització



Esquema 4.11. Mecanismes de les reaccions que succeeixen *in situ* durant l'etapa (III). Formació del compost **13**

L'última etapa consisteix en una oxidació del grup tiol amb àcid nítric per donar el compost desitjat **4** (Esquema 4.8, etapa (IV)). En aquesta reacció es desprèn NO₂ com a subproducte (Esquema 4.12). Mecanísticament, l'àcid nítric realitza dues funcions. Primerament, s'encarrega d'oxidar el tiol a àcid sulfònic i posteriorment catalitza la reacció de desulfonació. La reacció s'acaba en el moment que no s'observa formació de vapors vermells (NO₂).



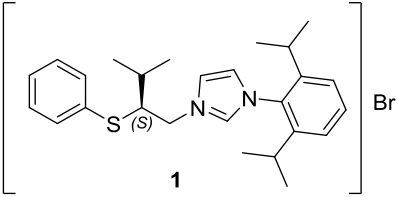
Esquema 4.12. Síntesi del compost **4**

4.1.3. Caracterització de la sal quiral d'imidazoli-tioèter **1**

A diferència de tots els compostos presentats anteriorment, el compost desitjat final **1** no estava caracteritzat prèviament. Per tant, es porta a terme una caracterització per RMN de ¹H i ¹³C{¹H}. L'assignació dels senyals de ¹H i ¹³C s'ha dut a terme mitjançant espectres bidimensionals de correlació COSY{¹H, ¹H} i HSQC{¹H, ¹³C}.

A l'espectre de RMN de ^1H (Figura 4.1, Taula 4.1) es distingeixen quatre grups de senyals (els de l'imidazole, els aromàtics, els de l'esquelet del lligand i els dels grups isopropils). Així, es pot observar el senyal a 10.08 ppm del protó més àcid del grup imidazole, que acabarà donant el carbè. A 8.40 i 7.13 ppm apareixen els senyals dels altres dos protons del grup imidazole. Entre 7.20 i 7.35 ppm s'observen dos grups de senyals corresponents als protons dels dos grups aromàtics de la molècula. Entre 3.80 i 5.37 ppm s'observen tres senyals que integren un protó cadascun corresponents als protons metínics i metilènics de l'esquelet del lligand. Concretament, els senyals a 5.37 i 4.61 ppm corresponen als protons metilènics diastereotòpics que apareixen com a doble doblets. Finalment, entre 0.92 i 2.28 ppm apareixen els senyals dels protons dels tres grups isopropils. L'assignació concreta de cada grup isopropil s'ha fet mitjançant l'espectre bidimensional de COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (veure ampliació, Figura 4.3).

Taula 4.1. Dades de RMN de ^1H i ^{13}C del compost **1** en cloroform deuterat. Desplaçaments químics (δ) expressats en ppm respecte al tetrametilsilà. Constants d'acoblament expressades en Hz.

		
Posició	^1H (δ , ppm)	^{13}C (δ , ppm)
CH_3 ^iPr -Ar	0.92 (m)	18.2
	0.99 (m)	20.2
	1.01 (m)	24.2
	1.02 (m)	24.5
CH_3 ^iPr -CH-S	1.05 (m)	20.6
	1.07 (m)	24.2
CH ^iPr -Ar	2.04 (m)	28.6
		28.6
CH ^iPr -CH-S	2.28 (m)	31.6
CH-S	3.80 (m)	58.7
CH_2 -N	5.37 (dd)	53.1
	$^2J = 14 \text{ Hz}$	
	$^3J = 3.6 \text{ Hz}$	
	4.61 (dd)	
	$^3J = 14 \text{ Hz}$ $^3J = 11.3 \text{ Hz}$	
CH; Ar	7.20-7.35 (m)	124.7-129.9
N-CH=CH-N	8.40 (ps)	124.5
	7.13 (ps)	123.4
N-CH-N	10.08 (ps)	138.7
C quaternaris	-	131.8, 135.4
		145.6, 147.7

ps= pseudosinglets, m = multiplet, dd = doble doblet

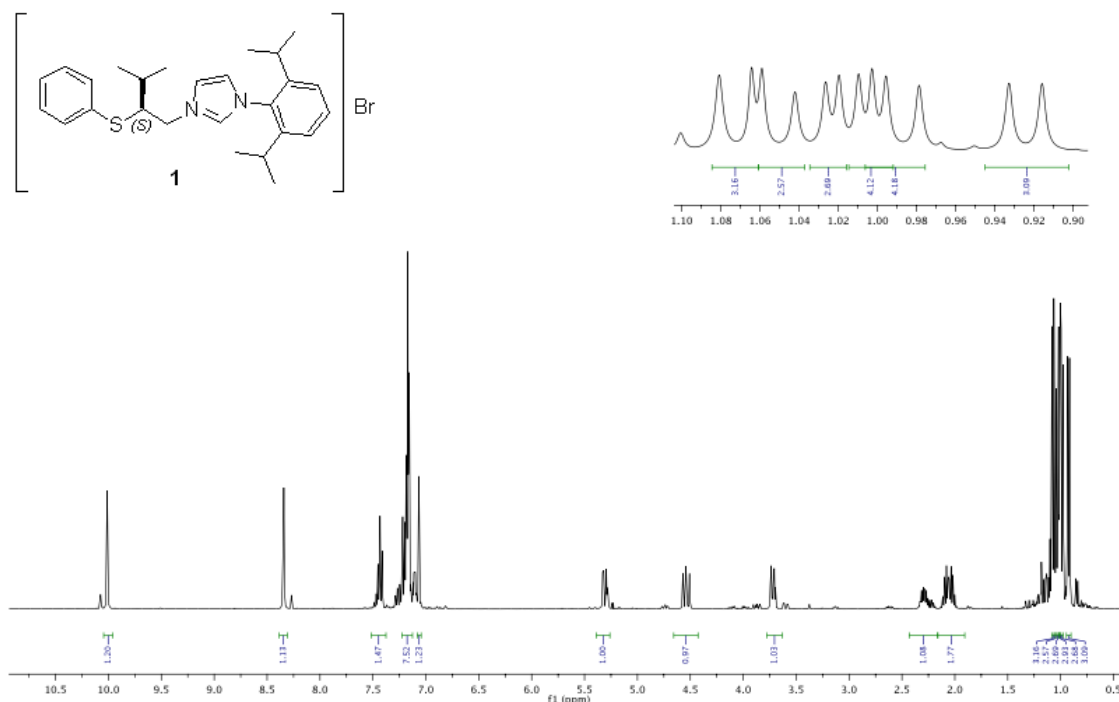


Figura 4.1. RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de la sal quirals d'imidazoli-tioèter **1**

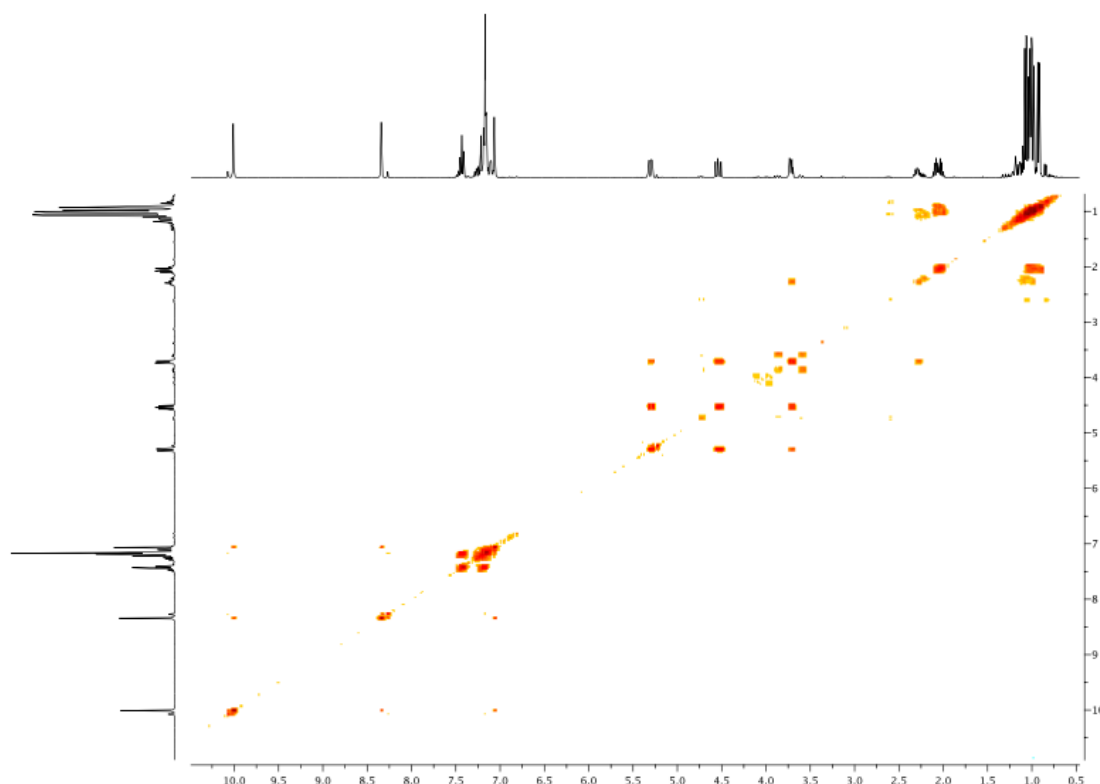


Figura 4.2. Espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$, de la sal quirals d'imidazoli-tioèter **1**

A l'espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (Figura 4.2) s'observa que els senyals a 10.08, 8.40 i 7.13 ppm, estan correlacionats entre sí i per tant corresponen als protons de l'imidazole. En quan als dos multiplets que completen la zona d'aromàtics, també és veu que estan correlacionats entre sí, i per tant són els protons dels grups fenils (la integració d'aquests no quadra degut al pic residual de cloroform que apareix a 7.26 ppm i queda

solapat). Si analitzem els senyals entre 5.37 i 3.80 ppm veiem que els tres estan acoblats i corresponen al protó en α i als dos protons en β al grup tioèter, ja que tota la resta de senyals les tenim ubicades a l'espectre. El senyal a 3.80 ppm mostra acoblament amb el protó del grup isopropil i per tant correspon al protó en α . A part, ens permet saber que el protó de l'isopropil adjacent al tioèter és el que apareix a 2.28 ppm. Per tant, les senyals a 4.61 i 5.37 corresponen als protons en β al grup tioèter. Finalment, per l'assignació dels metils dels grups isopropils utilitzem l'ampliació que es mostra a la Figura 4.3. A partir dels senyals dels protons dels carbonis terciaris dels isopropils ja assignats correlacionem amb el seus corresponents grups metils. Tot i que no arribem a una precisió perfecta, si que es veu com certs senyals estan més correlacionats amb un isopropil o amb un altre (els més desapantallats, amb l'isopropil adjacent al tioèter i els més apantallats amb els del fenil).

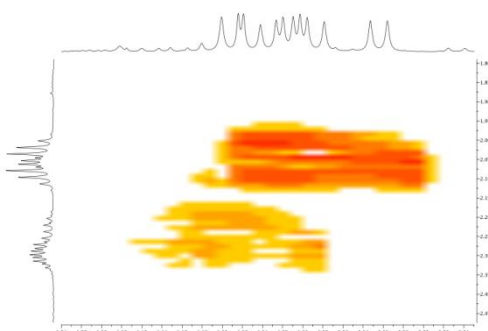


Figura 4.3. Ampliació de la zona dels grups isopropils en l'espectre de correlació COSY $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ de la sal quiral d'imidazoli-tioèter **1**

A l'espectre de RMN de ^{13}C (Figura 4.4. Taula 4.1) es poden observar els senyals dels carbonis del grup imidazole a 138.7, 124.5 i 123.4 ppm. També s'observa els senyals dels carbonis dels grups aromàtics entre 124.7-129.9 ppm (pels carbonis terciaris) i a 131.8, 135.4, 145.6 i 147.7 ppm (pels carbonis quaternaris). A 53.1 i 58.7 ppm s'observa els senyals dels C del grup metínic i metilènic de l'esquelet del lligand. Finalment s'observen els carbonis corresponents als tres grups isopropils. Aquesta assignació s'ha realitzat utilitzant l'espectre bidimensional $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ (Figura 4.5).

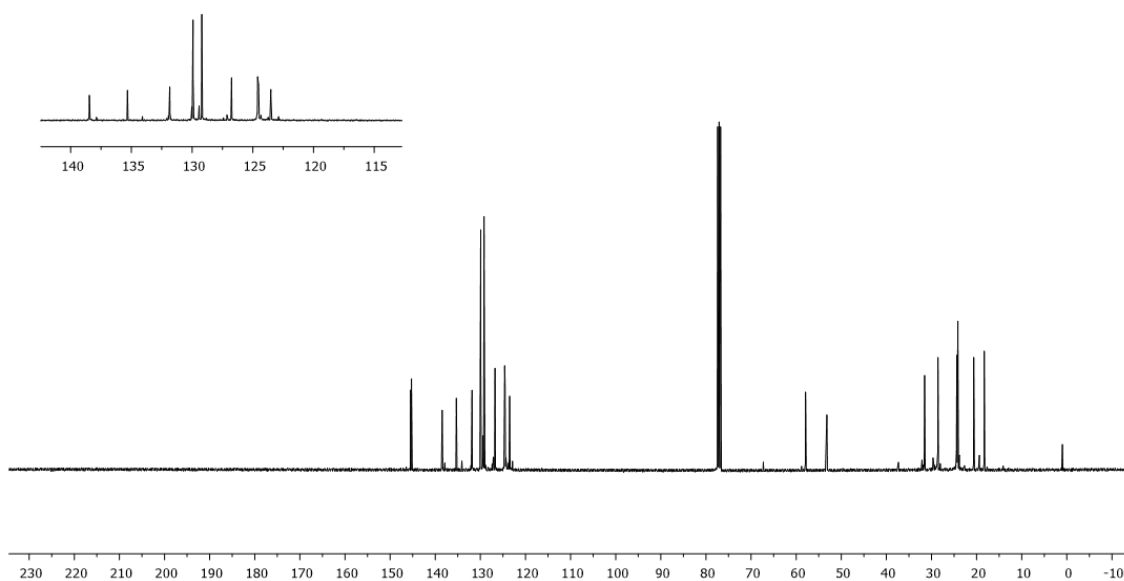


Figura 4.4. RMN ^{13}C (106 MHz, CDCl_3) de la sal quiral d'imidazoli-tioèter **1**

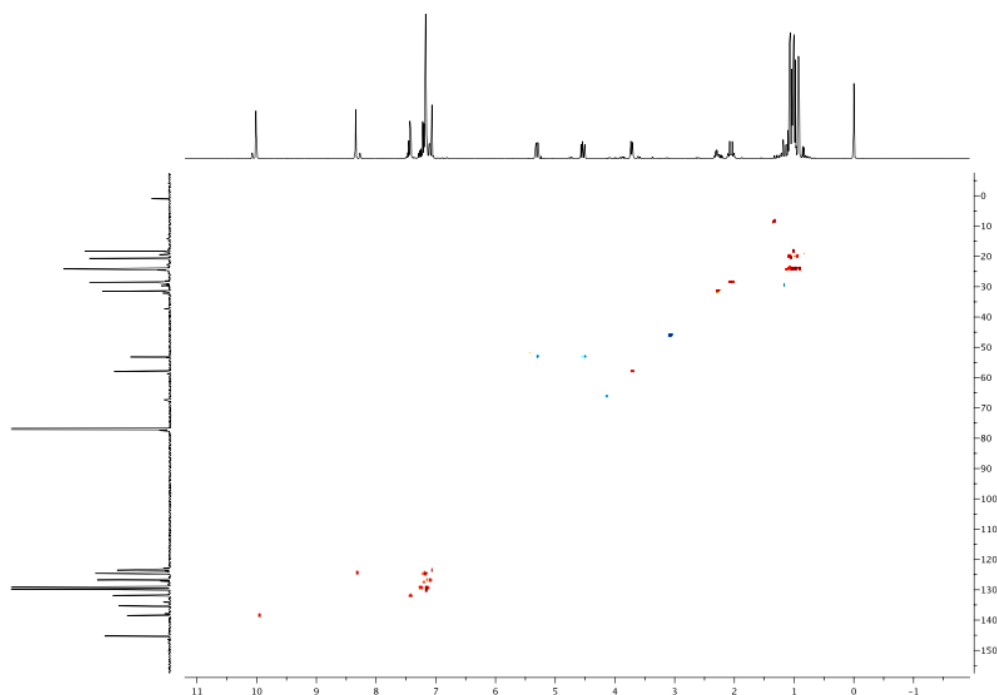


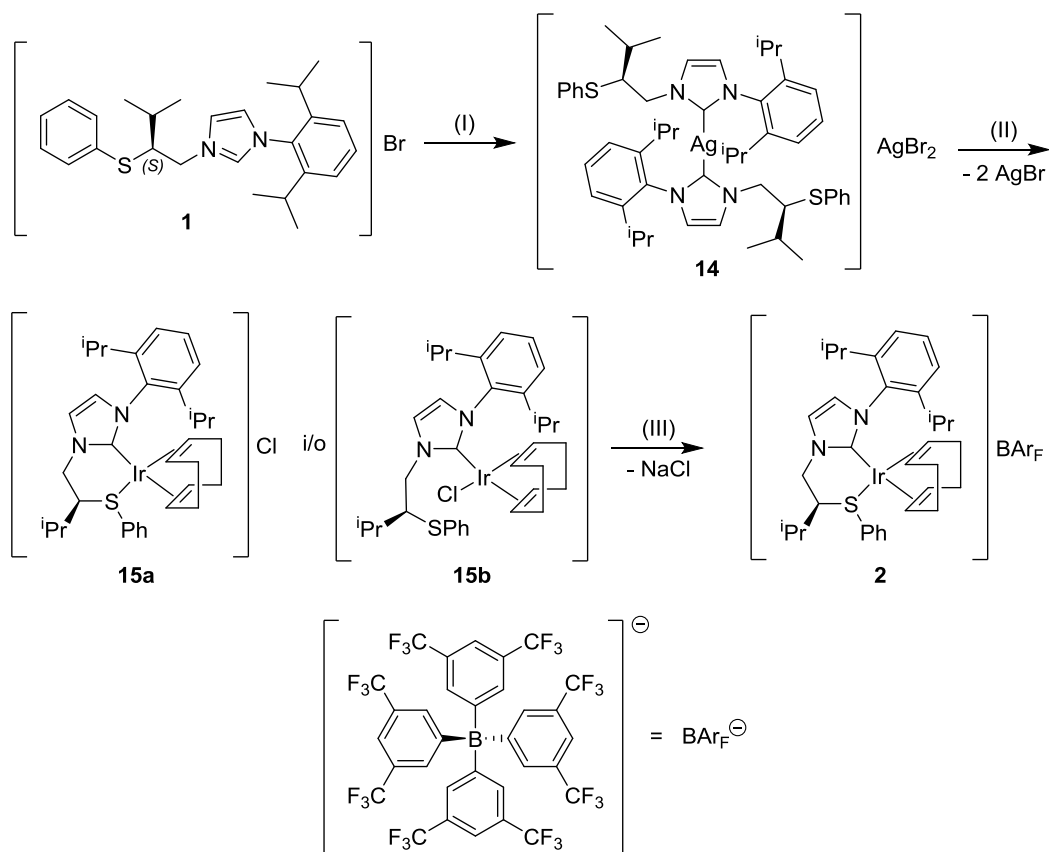
Figura 4.5. Espectre HSQC{¹H-¹³C} de la sal quiral d'imidazoli-tioèter **1**

4.2. SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DEL COMPOST D'IRIDI 2 AMB EL LLIGAND QUIRAL CARBÈ-TIOÈTER

En la bibliografia s'han utilitzat dos mètodes per coordinar carbens.⁹ Un dels mètodes consisteix en desprotonar el protó àcid amb una base tipus *tert*-butòxid de sodi i després afegir el precursor del metall. L'altre mètode, consisteix en una transmetal·lació, generant primer un intermedi coordinat a un altre metall, normalment plata, que s'encarrega de la desprotonació. En el nostre cas s'ha escollit el segon mètode, sent la via sintètica la mostrada en l'Esquema 4.13.

El primer pas consisteix en coordinar el carbè, mitjançant una desprotonació catalitzada per l'òxid de plata, generant el compost organometàl·lic **14** (Esquema 4.13, etapa (I)). En quan al mecanisme de reacció, l'òxid de plata desprotona la sal d'imidazoli alliberant aigua. De fet s'ha provat que l'addició de tamís molecular accelera la reacció.¹⁵

En l'espectre de ¹H (Figura 4.6) s'observen els senyals dels protons aromàtics, els senyals dels grups isopropils, i pel que fa als senyals del grup imidazole la coordinació a Ag causa la desaparició del protó àcid del grup imidazole. A més a més, també s'observa que els senyals corresponents al grup imidazole s'apantallen i un d'ells es solapa amb els protons aromàtics. Finalment, també s'observen tres senyals pels protons del carboni terciari dels grups isopropils en lloc de les dos senyals que apareixien en el compost **1**.



Esquema 4.13. Síntesi del complex 2. Condicions de reacció: (I) Ag₂O, diclorometà, 2,5 h. (II) [Ir(μ-Cl)(cod)]₂, diclorometà, 4,5 h. (III) NaBAR_F, 30 min, H₂O

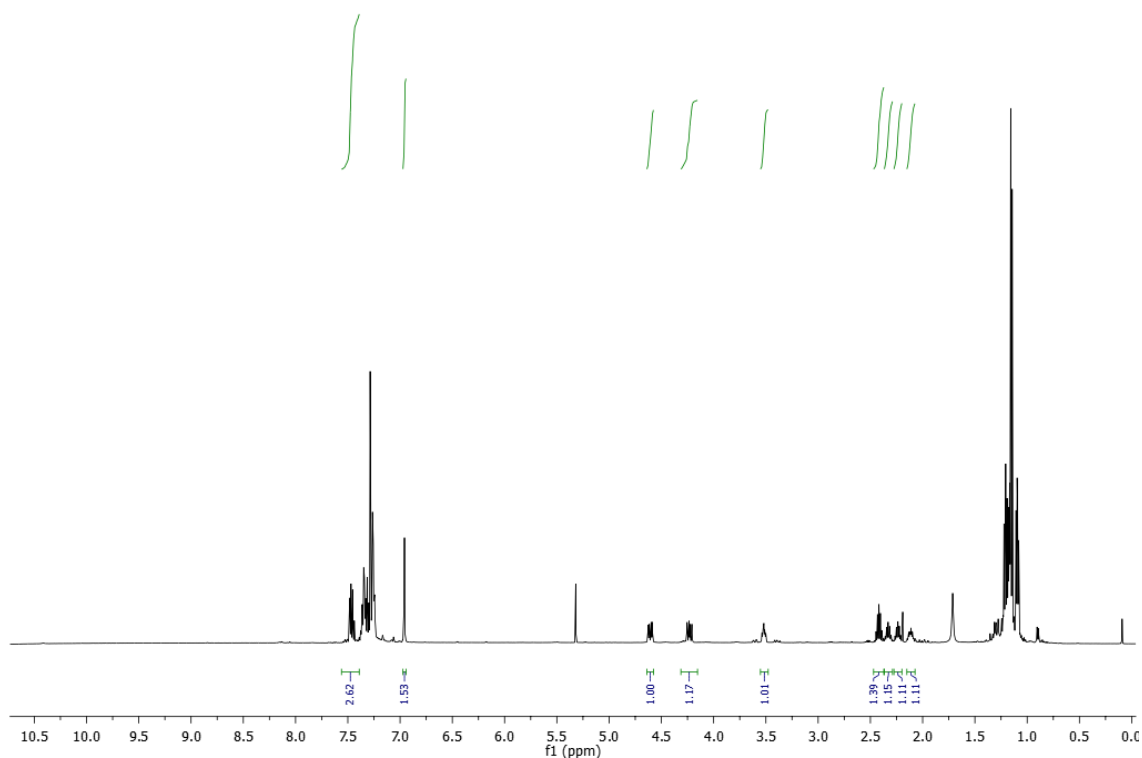


Figura 4.6. RMN ¹H (400MHZ, CDCl₃) del producte 14

El següent pas és la transmetal·lació per formar el complex d'iridi 15. La reacció està afavorida per la precipitació de AgBr (Esquema 4.12. etapa (II)). El producte no és

caracteritza, ja que sense més purificació es porta a terme la següent reacció, que és el bescanvi del contraió.

L'etapa final consisteix en bescanviar el contraió del complex, per substitució de l'ió clorur per BAR_F (Esquema 4.13, etapa (III)). El bescanvi d'ió és necessari per assegurar que el grup tioèter estigui també coordinat a l'iridi, assegurant la formació de l'anell quelat de 6 membres que aportarà rigidesa al catalitzador. Mentre els halurs tenen una capacitat important de coordinar-se, el BAR_F té una capacitat coordinativa molt baixa. La reacció està afavorida pel fet que es fa amb dues fases immiscibles (aigua i diclorometà). El compost organometàl·lic es troba dissolt en la fase orgànica, però a mesura que la reacció avança el clorur sòdic format va passant a la fase aquosa, desplaçant l'equilibri (Figura 4.7).

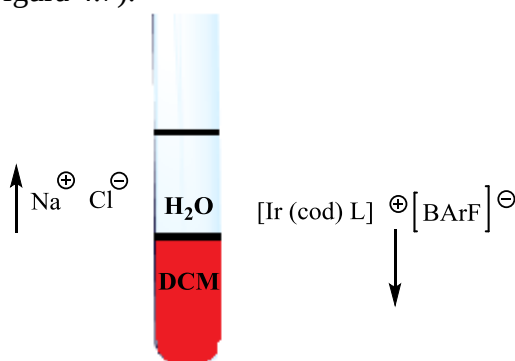
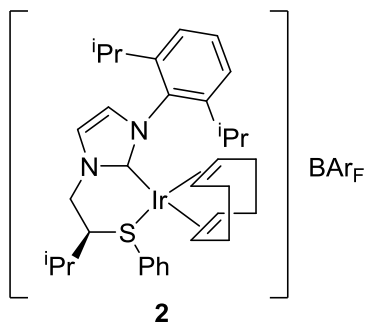


Figura 4.7. Representació de la reacció. El color vermell de la fase orgànica és deu al complex d'iridi **2** amb el lligand carbè-tioèter.

El compost final es caracteritza per RMN de ¹H i ¹³C{¹H}. A l'espectre de RMN de ¹H (Figura 4.8, Taula 4.2) es distingeixen tres grups de senyals (els protons del ciclooctadiè (cod), els protons del lligand carbè-tioèter i els del contraió BAR_F). En quan als protons de l'anió BAR_F, apareixen dos senyals a 7.73 i 7.55 ppm corresponent als protons en *orto* i *para* de l'anell aromàtic, respectivament. Pel que fa als senyals del ciclooctadiè, entre 4.12-3.67 ppm apareixen els protons vinílics del cod, com a senyals amples que s'acoblen entre sí i amb els protons metilènics del cod (veure COSY, Figura 4.9). Els protons metilènics del cod apareixen com a senyals amples a 1.85 i 2.01 ppm. Pel que fa els senyals del lligand carbè-tioèter s'observen els protons metilènics i metínics de l'esquelet del lligand a 4.57, 4.82 i 3.21 ppm, respectivament. També s'observa els protons de l'imidazole (7.01 i 7.15 ppm). La coordinació del lligand a Ir fa que els protons de l'imidazole, que abans sortien com a pseudosinglets, apareixin ara com a doblets. Finalment, també s'observa les senyals corresponents als grups isopropils i els senyals dels protons aromàtics del lligand carbè-tioèter.

Taula 4.2. Dades de RMN de ¹H i ¹³C del complex d'iridi **2** amb el lligand carbè-tioèter en cloroform deuterat. Desplaçaments químics (δ) expressats en ppm respecte al tetrametilsilà. Constants d'acoblament expressades en Hz.



Posició	¹ H (δ. ppm)	¹³ C (δ. ppm)
CH ₃ ⁱ Pr -Ar	1.02 (m), 1.03 (m) 1.08 (m), 1.10 (m)	25.3, 25.1 23.4, 23.9
CH ₃ ⁱ Pr -CH-S	1.03 (m), 1.05 (m)	20.4
CH ⁱ Pr -CH-S	1.85 (m)	29.7
cod (metilènics)	1.85 (a), 2.01 (a)	29.4, 32.0, 32.6
CH ⁱ Pr -Ar	2.32 (m), 2.39 (m)	28.7, 28.7
CH - S	3.21 (m)	57.9
cod (vinílics)	4.12 (a), 3.86 (a), 3.67 (a)	71.4, 83.4, 83.9
CH ₂ - N	4.82 (a) 4.57 (dd) ³ J = 14 Hz ³ J = 6.8 Hz	54.7
CH ; Ar	7.43 (m), 7.28 (m)	124.4, 124.5, 128.7, 129.5 130.4, 130.9, 131.0, 131.3
N -CH = CH - N	7.01(d), ³ J = 2.9 Hz 7.15 (d), ³ J = 2.9 Hz	122.1 126.0
BAr _F	7.73 (s), 7.55 (s)	134.8, 117.5
C quaternaris	-	169.6 161.5(q) (¹ J _{C-B} = 49.6 Hz)* 145.9, 145.3, 133.9, 122.0

a=senyal ampla, d=doublet, dd = doublet de doublets, s=singulet, m=multiplet, q=quadruplet *Apareixen quatre senyals de igual intensitat degut al acoblament amb el bor.

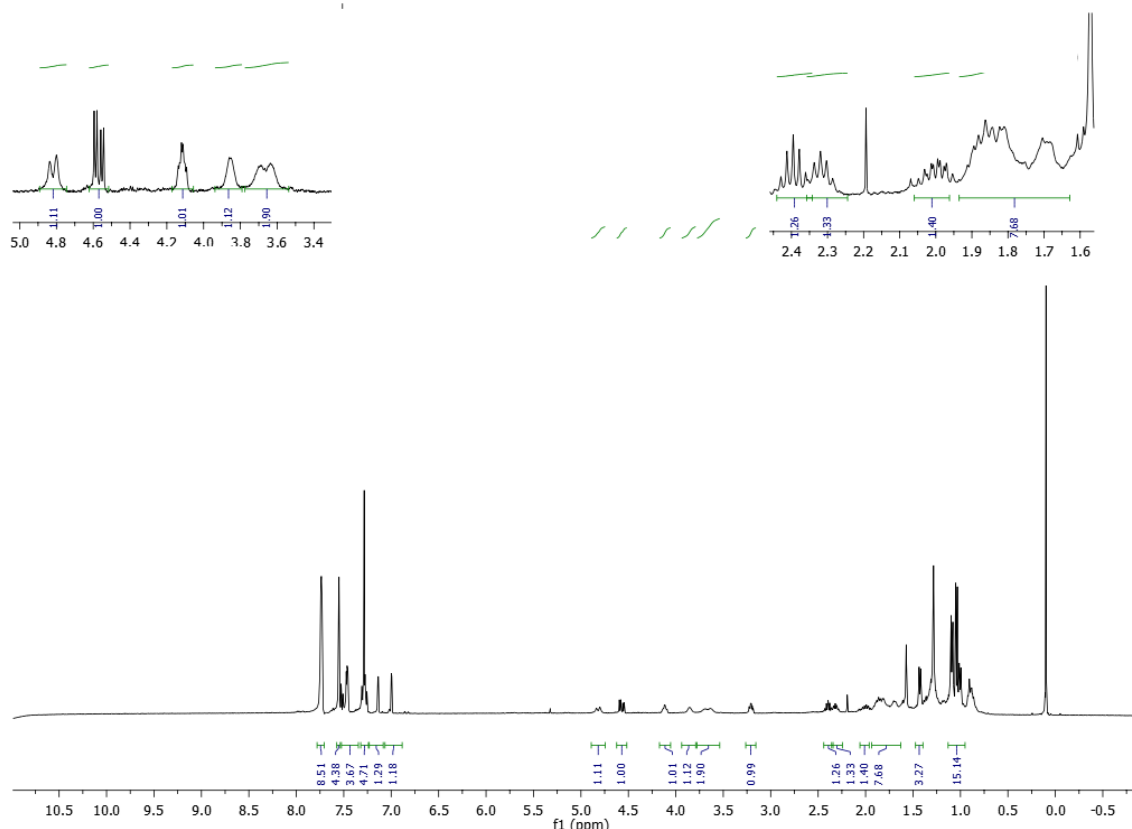


Figura 4.8. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del complex d'iridi 2 amb el lligand carbè-tioèter, amb les ampliacions necessàries per facilitar visualització de senyals. Els senyals 1.56 i 0.95 ppm corresponen a dissolvents H_2O i hexà, respectivament.

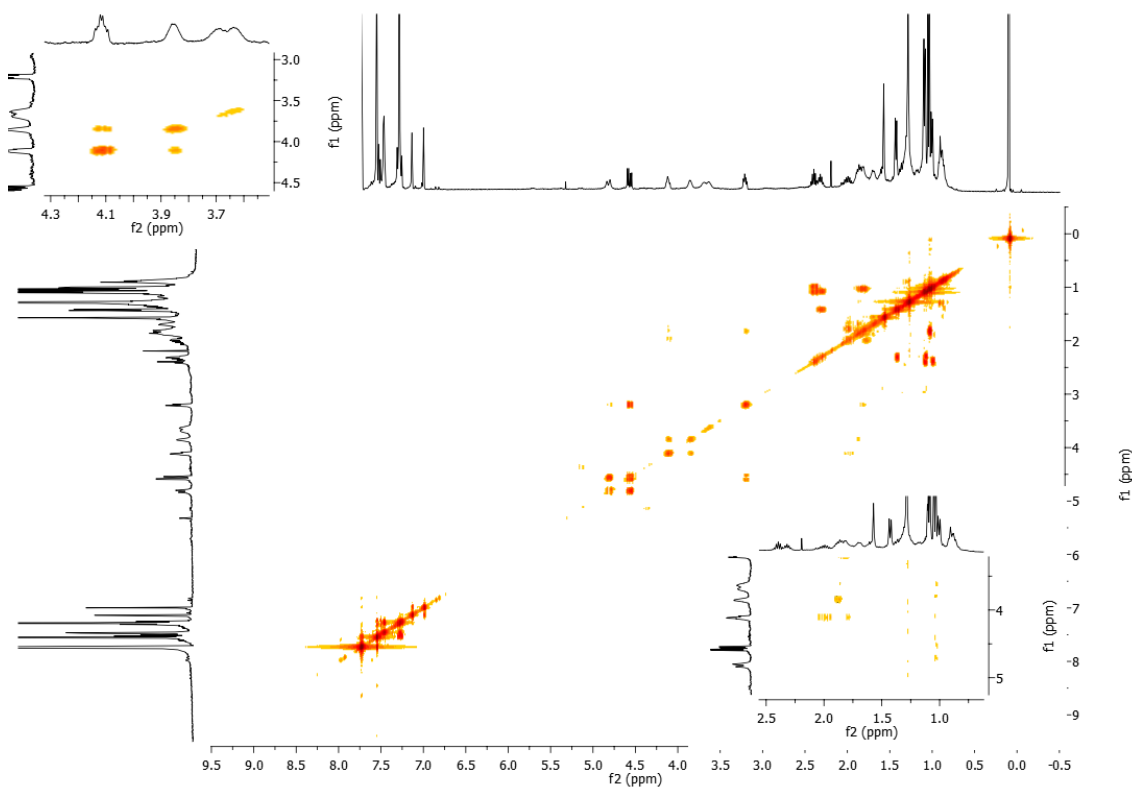


Figura 4.9. COSY $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ del complex d'iridi 2 amb el lligand carbè-tioèter amb les ampliacions corresponents per facilitar l'assignació

A l'espectre de RMN de ^{13}C (Figura 4.10, Taula 4.2), també s'observen els tres grups de senyals. En quan a l'anió BAR_F apareixen clarament els dos senyals del carbonis metínics de les posicions *orto* i *para* de l'anell aromàtic (117.5 i 134.8 ppm), així com els senyals del carboni quaternari unit a B a 161.5 ppm. Els senyals del ciclooctadiè apareixen entre 71.4-83.9 ppm com senyals amples (pels vinílics) i entre 29.4-32.6 ppm (pels grups CH₂). També apareixen els senyals corresponents al lligand carbè-tioèter. Destacar que el senyal del carboni quaternari del grup imidazole es desapareix per coordinació a l'Ir, confirmant la seva coordinació.

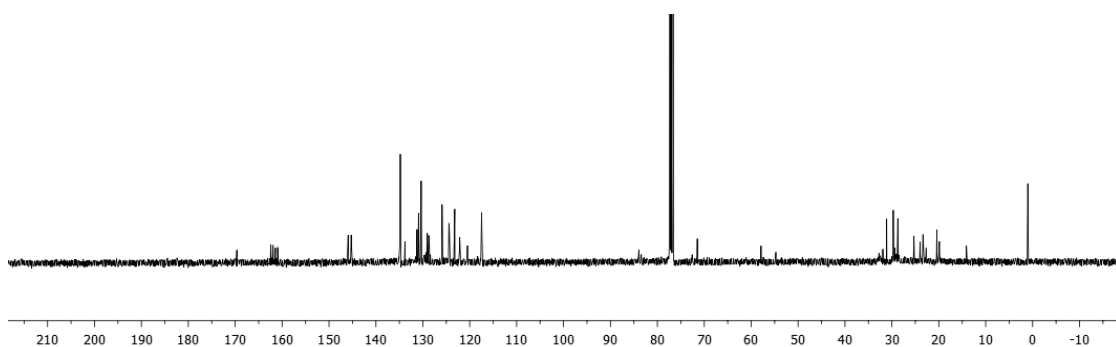


Figura 4.10. RMN C^{13} (106MHz, CDCl_3) del complex d'iridi **2** amb el lligand carbè-tioèter

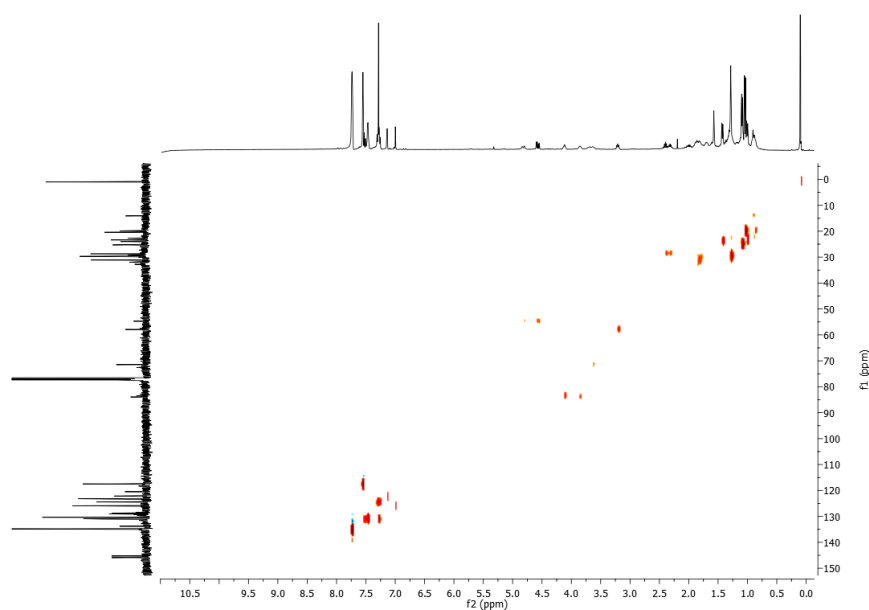


Figura 4.11. HSQC $\{\text{H}^1 - \text{C}^{13}\}$ del complex d'iridi **2** amb el lligand carbè-tioèter

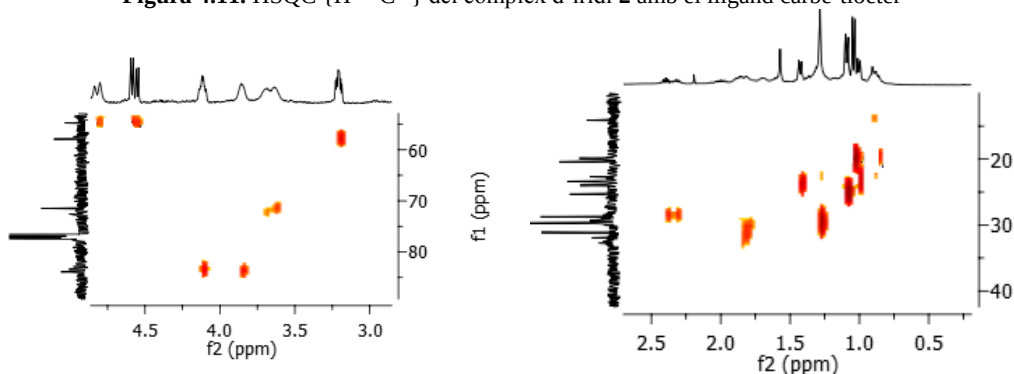


Figura 4.12 Ampliacions del HSQC $\{\text{H}^1 - \text{C}^{13}\}$, on s'observen les assignacions dels nous pics apareguts. Els del cod. a l'esquerra, els carbonis vinílics que apareixen entre 70-80 ppm, i a la dreta els carbonis alifàtics que apareixen sobre 30 ppm.

4.3. ESTUDIS COMPUTACIONALS SOBRE L'ESTRUCTURA DEL PRECURSOR DE CATALITZADOR 2

Amb l'objectiu d'estudiar la disposició del grup tioèter, així com trobar la conformació més estable de l'anell quelat de 6 membres resultant de la coordinació del lligand carbè-tioèter a l'iridi, s'ha dut a terme un estudi computacional del compost [Ir(cod)(1)]BAr_F 2. Per aquest estudi, s'han tingut en compte dotze possibles estructures que provenen de variar:

- la configuració del grup tioèter (*R* o *S*).
- la rotació del grup isopropil de l'esquelet del lligand. Concretament, s'han tingut en compte les tres rotacions més representatives del grup isopropil (Figura 4.13).

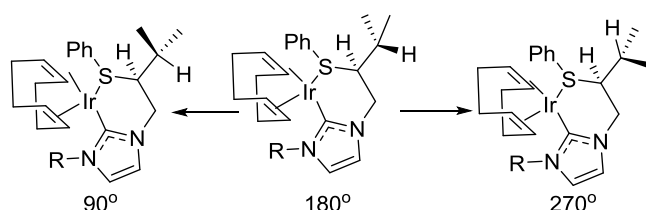


Figura 4.13. Possibles rotacions dels grups isopropils. La disposició relativa del protó metínic del grup isopropil respecte al protó del centre quiral pot girar 90° en els dos sentits.

- les conformacions de l'anell quelat de 6 baules. Un anell de 6 baules no simètric, pot adoptar 8 conformacions (Figura 4.14). Degut a la rigidesa del enllaç C-N del carbè, només s'estabilitzen dues conformacions (barca i barca invertida).

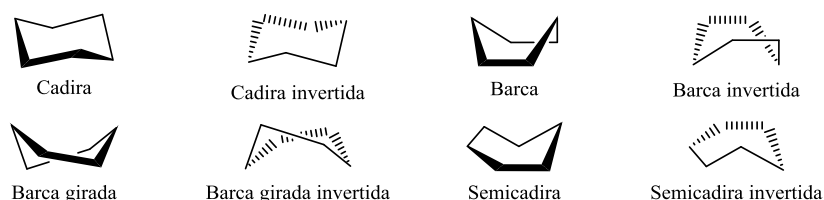
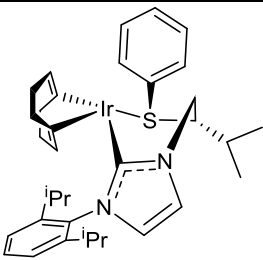
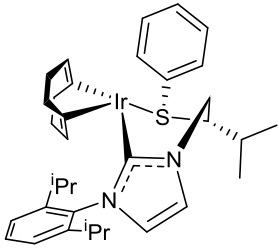
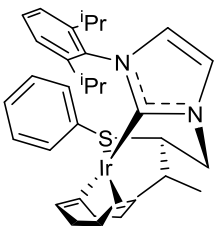
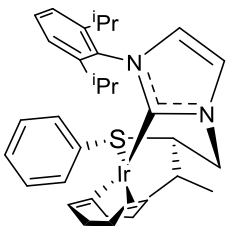


FIGURA 4.14. Possibles conformacions d'un anell de 6 baules.

A continuació es mostra a la Taula 4.3 les diferències energètiques calculades per les dotze possibles estructures que provenen de variar els tres paràmetres anteriorment esmentats.

Taula 4.3. Diferències energètiques calculades entre les diferents estructures. Les energies es mostren en Kcal/mol

Conformació de l'anell i configuració del S	Isopropil	ΔE
 Barca, S	180 °	5.6
	90 °	8.9
	270 °	7.7
 Barca, R	180 °	1.1
	90 °	2.3
	270 °	1.0
 Barca invertida, S	180 °	4.6
	90 °	8.0
	270 °	8.3
 Barca invertida, R	180 °	0.0
	90 °	2.0
	270 °	0.4

En base al resultats obtingut podem concloure que el lligand **1** és capaç de controlar la configuració del grup tioèter. Els isòmers amb la configuració *R* en el grup tioèter són molt més estables que els corresponents isòmers amb la configuració *S*. Pel que fa a les diferents rotacions del grup isopropil, les diferències energètiques són petites. Respecte els resultats obtinguts quan s'estudien les dues conformacions possibles per l'anell de sis baules (Figura 4.14), també s'observa que les diferències energètiques són petites. Tot això, ens indica la presència de diferents isòmers en solució on les dues

conformacions de l'anell barca i barca invertida amb configuració *R* del sofre es troben en equilibri (Figura 4.15).

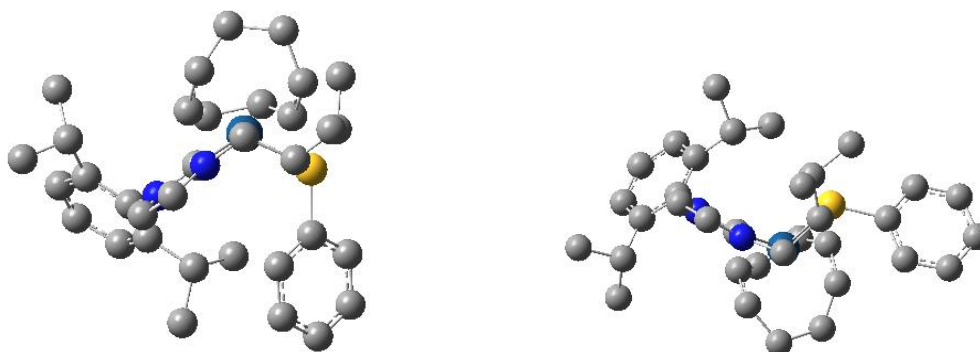


Figura 4.15. Estructures de barca i barca invertida amb configuració *R* del sofre més estables. Els àtoms d'hidrogen s'han omès per claredat.

5. PART EXPERIMENTAL

5.1. CONSIDERACIONS GENERALS

Totes les etapes de síntesi fins arribar al compost **1**, així com la preparació del complex d'Ir **2**, s'han realitzat en atmosfera inert d'argó utilitzant la tècnica Schlenck en una línia buit/argó. Els dissolvents s'obtenien secs d'un equip purificador de dissolvents i eren guardats sota atmosfera d'argó, exceptuant l'acetonitril (MeCN), assecat sobre tamís molecular de 4 Å. Tots els reactius s'empraven tal i com arribaven. Per a la caracterització dels productes, s'ha emprat un espectròmetre de 400 MHz.

5.2. PROCEDIMENTS DE SÍNTESI

5.2.1. Síntesi del derivat de tioèter **3**

(*R*)-4-Benzil-3-((*R*)-3-metilbutanoïl)oxazolid-2-ona **6.** A una solució del compost **5** (3.5 g, 20 mmol) en THF anhidre (100 mL), prèviament refredada a -78 °C, s'addiciona gota a gota una solució de ⁿBuLi (1.6 M en THF, 13.1 mL, 20 mmol). Es deixa agitant durant 30 min. Aleshores s'afegeix el clorur d'isovarenil (2.7 mL, 22 mmol), gota a gota, i es deixa una hora en agitació. Posteriorment la reacció es porta a temperatura ambient i es para la reacció addicionant NH₄Cl (50 mL). A continuació, s'extrau el producte amb acetat d'etil (AcOEt) (3 x 25 mL), es renta la fase orgànica un cop amb aigua (25 mL) i un cop amb una solució saturada de NaCl (25 mL) i es deixa assecat sobre MgSO₄. Es filtra i s'evapora el solvent al rotavapor. El producte es purifica per cromatografia en columna de SiO₂ (hexà/AcOEt = 8:2). S'obté un sòlid blanc (4.9 g, 94% rendiment). ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ: 1.01-1.03 (m, 6H, CH₃ⁱPr), 2.23 (m, 1H, CHⁱPr), 2.75 (m, 1H, CH₂Ph), 2.77 (m, 1H, CH₂ en alfa al ⁱPr), 2.87 (dd, 1H, ²J_{H-H} =

12.0 Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.4$ Hz, CH₂ en alfa al ^1Pr), 3.32 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.3$ Hz, CH₂Ph), 4.2 (m, 2H, OCH₂), 4.69 (m, 1H, NCH), 7.20-7.35 (m, 5H, CH=).

(R)-4-Benzil-3-((R)-2-bromo-3-metilbutanoil)oxazolid-2-ona 7. S'addiciona, gota a gota, *N,N*-diisopropiletilamina (2.3 mL, 11.5 mmol), recentment destil·lada amb KOH, a una solució prèviament refreda a -78 °C del compost **6** (2.5 g, 9.6 mmol) en DCM anhidre (10 mL). Mantenint la temperatura, s'addiciona, gota a gota, una solució de ⁿBu₂BOTf (1.0 M en DCM, 10.1 mL, 10.1 mmol). La mescla es deixa agitant durant 15 min. Després es deixa arribar fins a 0 °C i és manté en agitació una hora més. Posteriorment, la mescla resultant s'addiciona sobre una solució a -78 °C de NBS (1.88g, 10.6 mmol), en DCM (10 mL) secada prèviament amb toluè anhidre. És deixa en agitació durant 1 hora i 15 minuts. Per parar la reacció, s'addiciona una solució saturada de Na₂S₂O₃ (25 mL) i s'extreu la fase aquosa amb AcOEt (3 x 25 mL). És produeix un rentat amb una solució saturada de Na₂S₂O₃ (20 mL) i amb una de NaCl (20 mL) i s'asseca el producte sobre MgSO₄. Es filtra i es deixa evaporar el solvent al rotavapor. S'obté un oli marro (3 g, 94% rendiment). ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ: 1.05 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, CH₃- ^1Pr), 1.18 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, CH₃- ^1Pr), 2.37 (m, 1H, CH- ^1Pr), 2.80 (m, 1H, CH₂Ph), 3.32 (m, 1H, CH₂Ph), 4.15 (m, 2H, OCH₂), 4.70 (m, 1H, NCH), 5.50 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, CHBr) 7.20-7.35 (m, 5H, CH=).

(R)-4-Benzil-3-((S)-3-metil-2-(tiofenil)butanoil)oxazolid-2-ona 8. S'addiciona DBU (5.2 mmol, 1.3 mL) a una solució, prèviament refredada a -10 °C, del tiofenol (5.2 mmol, 0.5 mL) en THF anhidre (30 mL). Després de 20 minuts és forma una suspensió blanca. Sobre la suspensió s'addiciona una solució de **7** (4.3 mmol, 1.5 g). És deixa 1 h i 30 min en agitació a la mateixa temperatura. Posteriorment, la reacció es porta a temperatura ambient i és deixa agitar durant 2 h i 30 min. La reacció s'atura per addició d'aigua (20 mL). El producte s'extreu amb dietil èter (Et₂O) (3 x 20 mL), es renta la fase orgànica amb aigua (2 x 25 mL) i una solució saturada de NaCl (25 mL) i es deixa assecar sobre MgSO₄. Es filtra i s'evapora el solvent al rotavapor. El producte es purifica per recristal·lització en hexà. S'obté un sòlid blanc (782 mg, 43% rendiment). ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ: 1.08 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, CH₃- ^1Pr), 1.20 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, CH₃- ^1Pr), 2.37 (m, 1H, CH- ^1Pr), 2.69 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, CH₂Ph), 3.30 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.0$ Hz, CH₂Ph), 3.87 (m, 1H, OCH₂), 4.04 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 2.7$ Hz OCH₂), 4.50 (m, 1H, NCH) 5.10 (d, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, CHSPh), 7.19-7.53 (m, 11H, CH=).

(S)-3-Metil-2-(tiofenil)butan-1-ol 9. A una solució a -10 °C de **8** (0.5 mmol, 200 mg) en THF anhidre (8 mL), s'addiciona una solució de borohidrur de liti (LiBH₄) (2 M en THF, 2.1 mL, 4.2 mmol) i H₂O (4.2 mmol, 0.08 mL). És deixa agitar la mescla durant 3 h. Per parar la reacció s'addiciona HCl 1M (15 mL), observant-se un bombolleig per la formació d'hidrogen, i és dilueix amb AcOEt (15 mL). La fase orgànica és renta amb HCl 1M (20 mL), posteriorment amb aigua (20 mL) i finalment amb una solució saturada de NaCl (20 mL). Finalment s'asseca sobre MgSO₄, es filtra i s'evapora el solvent al buit. El producte es purifica per cromatografia en columna de SiO₂ (hexà/AcOEt = 9:1). S'obté un oli groc clar (98 mg, 92% rendiment). ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ: 1.06 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, CH₃- ^1Pr), 1.08 (d, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, CH₃- ^1Pr), 2.01 (m, 1H, CH- ^1Pr), 2.11(a, 1H, OH), 3.06 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, 6.0 Hz, 5.0 Hz, CHSPh), 3.60 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, CH₂OH), 3.74 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz, CH₂OH), 7.21-7.47 (m, 5H, CH=).

(S)-(1-Bromo-3-metilbut-2-il)(fenil)sulfur 3. A una solució freda (0 °C) de **9** (0.5 mmol, 98 mg) en DCM sec (10 mL) s'addiciona el tetrabromur de carboni (0.6 mmol, 190 mg) i la trifenilfosfina (0.6 mmol, 160 mg). Aleshores és manté la mescla en agitació a la mateixa temperatura durant 6 h. Passat aquest temps, és dilueix la mescla amb DCM (15 mL) i és renta amb aigua (20 mL) i una solució saturada de NaCl (20 mL), s'asseca amb MgSO₄ i es filtra. Finalment s'evapora el solvent al rotavapor. El producte es purifica per cromatografia en columna de SiO₂ (hexà/AcOEt = 10:2.5). S'obté un oli groc (100 mg, 77% rendiment). ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ: 0.89 (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, CH₃-ⁱPr), 0.98 (d, 3H, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, CH₃-ⁱPr), 2.12 (m, 1H, CH-ⁱPr), 3.29 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 14.0 Hz, ³J_{H-H} = 8.7 Hz CH₂Br), 3.44 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 14.0 Hz, ³J_{H-H} = 6.0 Hz, CH₂Br), 4.08 (m, 1H, CHSPh), 7.17-7.39 (m, 5H, CH=).

5.2.2 Síntesi del derivat d'imidazol 4

1,3-Diisopropil-2-isotiocianatbenzè 11. S'addiciona 2,6-diisopropilanilina (**10**) (5.3 mL, 30 mmol) a una dispersió de tiofosgè (3 mL, 34 mmol) en aigua (12 mL). S'agita durant 30 min a temperatura ambient. Es segueix per cromatografia de capa fina (TLC). Quan no s'observa producte de partida, s'extreu el producte de la solució amb Et₂O (3 x 50 mL). La fase orgànica és renta amb una solució saturada de NaCl (30 mL) i s'asseca amb MgSO₄. Es filtra i s'evapora l'èter al rotavapor. S'obté un oli groc (6 g, 86% de rendiment) que s'empra en la següent etapa sense més purificació.

N-(2,2-Diethoxietil)-N'-(2,6-diisopropilfenil)tiourea 12. És mescla **11** (6g, 27.4 mmol) es mesclen amb una solució del dietil acetal aminoacetaldehid (4.9 mL, 33.8 mmol) en 20 mL d'etanol (EtOH). Es refluxa durant 1 h i es segueix per cromatografia de capa fina (TLC). Quan no s'observa producte de partida, s'evapora l'etanol al rotavapor. S'obté un oli marró fosc (8.1 g, 92% de rendiment). No es requereix major purificació per a portar a terme la següent etapa.

1-(2,6-Diisopropilfenil)-1H-imidazole-2tiol 13. S'addiciona HCl (1.0 M, 26 mL, 26 mmol) sobre **12** (8.1 g, 26 mmol) i és deixa refluxant durant 45 minuts. Apareix un sòlid marró (6.5g, 96% de rendiment), que es filtra, obtenint el producte, que no necessita més purificació per a dur a terme la següent etapa.

1-(2,6-Diisopropilfenil)-1H-imidazole 4. 6.5 g (25 mmol) de **13** es mesclen amb una solució al 20% de HNO₃ (30 mL) i es porta a reflux. Durant la reacció apareix un gas d'un color vermell (NO₂ que és desprèn). Quan ja no s'observa cap despreniment gasos, es para la reacció. S'afegeix gota a gota una solució al 28% de NH₃ fins assolir un pH ≈ 10. S'extrau amb AcOEt (3 x 50 mL) i es recristal·litza el producte amb hexà (3 mL). S'obté un sòlid d'un color groc molt pàl·lid (4g, 70% de rendiment) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,16 (d, 12 H, ³J_{H-H} = 6.80 Hz, CH₃-ⁱPr), 2.22 (septuplet, 2H, ³J_{H-H} = 6,80 Hz), 7.14 (ps, 1H, NCH=CHN), 7.34 (d, 2H, ³J_{H-H} = 8.65 Hz, CH *o*- ⁱPr), 7.57 (t, 1H, ³J_{H-H} = 8.65 Hz, 2 H, CH *m*- ⁱPr), 7.65 (ps, 1H, NCH=CHN), 8.30 (s, 1H, N-CH-N).

5.2.3 Síntesi de la sal quiral d'imidazoli-tioèter 1

Bromur de (S)-1-(2,6-diisopropilfenil)-3-(3-metil-2-(tiofenil)butil)-1H-imidazoli 1. A una solució de **3** (200 mg, 0.4 mmol) en MeCN anhidre (3 mL), s'addiciona **4** (100 mg, 0.5 mmol). La mescla es deixa a reflux durant 1.5 dies. Posteriorment es porta la reacció a temperatura ambient i s'evapora el solvent al buit. El producte és purifica per una columna cromatogràfica amb SiO₂ emprant un gradient com a eluent (DCM/MeOH – 20:1 fins a 10:1). S'obté un oli taronja (50 mg, 20% de rendiment). La caracterització del producte, amb les assignacions de protó i carboni, és troba a la discussió de resultats amb els corresponents espectres.

5.2.4 Síntesi del compost d'iridi 2

Dibromo argentat de bis((S)-1-(2,6-diisopropilfenil)-3-(3-metil-2-(tiofenil)butil)-1H-imidazol-2-ilidè)plata(I) 14. Es requereixen unes condicions específiques per evitar l'oxidació de la plata. Cal que la reacció es doni en medi anhidre i estigui en tot moment protegida de la llum solar, pel que el matràs de reacció es cobreix amb paper d'alumini. A una dissolució de **1** (36 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de DCM, s'afegeix Ag₂O (8.9 mg, 0.038 mmol) i es deixa agitant a temperatura ambient durant 2 hores i 30 minuts. Un cop passat aquest temps, es filtra sobre celita i s'evapora el disolvent al buit. S'obté un sòlid d'un color marró fosc (13.1 mg 29% de rendiment) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.07-1.23 (m, 18H, CH₃-ⁱPr), 2.11 (m, 1H, CH-ⁱPr-CH-S), 2.24 (m, 1H, CH-ⁱPr-Ar), 2.33 (m, 1H, CH-ⁱPr-Ar), 3.52 (m, 1H, CH-S), 4.23 (dd, 1H, ²J=14.5 Hz, ³J=9.5 Hz, CH₂-N), 4.61 (dd, 1H, ²J=14.5 Hz, ³J=5.6 Hz CH₂-N), 6.95 (ps, 1H, N –CH = CH – N), 7.2–7.35(m, 1H, N –CH = CH – N), 7.2–7.35 (8H, CH=)

Tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)fenil) borat de ciclooctadié(S)-N-(2,6-diisopropilfenil)-N-(3-metil-2-(tiofenil)butil)-1H-imidazol-2-ilidèiridi(I) 2.

A una solució de **14** (13.1 mg 0.01 mmol) en 0.5 mL de DCM, se li afegeix [Ir(μ-Cl)(cod)]₂ (13 mg, 0.02 mmol) i és deixa agitant durant 4 h. Un cop passat aquest temps, s'afegeix el NaBAr_F (20 mg, 0.02 mmol) i també 0.5 mL d'aigua, que prèviament hem desoxigenat durant 30 minuts fent passar argó. Es deixa agitant durant 30 min a temperatura ambient. Passat aquest temps, s'extreu el producte amb DCM (3 x 2 mL) l'assequem amb MgSO₄ i evaporem el solvent al buit. Per purificar cal una columna cromatogràfica de SiO₂ amb DCM. S'obté un sòlid de color vermell (10 mg, rendiment 32%). La caracterització del producte, amb les assignacions de protó i carboni, és troba a la discussió de resultats amb els corresponents espectres.

5.3 LLISTAT DELS REACTIUS EMPRATS I MANIPULACIÓ

Taula 5.1. Llistat dels diferents reactius emprats, dades de la seva perillositat i la manipulació recomanada

Reactiu	Puresa i Casa Comercial	Perillositat (Pictogrames)	Manipulació
Àcid clorhídric (solució aquosa)	Scharlau 36.5%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Àcid nítric (Solució aquosa)	Scharlau 68-70%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Amoníac (solució aquosa)	Scharlau 28%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
(R) 4-Benzil-oxazolid-2-ona	CarboSynth >99%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Borohidrur de liti (2 M en THF)	Sigma Aldrich		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Clorur d'isovarenil	Across > 98%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Dietil acetal aminoacetaldehid	Across 95%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
1,8-Diazabicyclo (5.4.0)undec-7-ene	Fluka 99%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Hidròxid potàssic	Scharlau > 85%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
$[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$	Sigma Aldrich 97%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
NaBAr_F	Sigma Aldrich >99%	-	Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina

N-Bromosuccinimida	Sigma Aldrich 99%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
n-Butil liti (1,6 M en THF)	Across		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
N,N-Diisopropiletilamina	Sigma Aldrich 99%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
O-Triflat dibutilborà (1 M en DCM)	Across		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Òxid de plata (I)	Sigma Aldrich 99%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Tetrabromur de carboni	Across 98%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Tiofenol	Across 99%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Tiofosgè	Sigma Aldrich 98%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Trifenilfosfina	Sigma Aldrich 99%		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina

5.4 CÀLCULS COMPUTACIONALS

Tots els càlculs s'han realitzat amb el programa Gaussian 09. Les optimitzacions de les geometries s'han realitzat emprant el funcional B3LYP-d3. En quan a les bases, és va utilitzar la base 6-31G(d) per a tots els àtoms, excepte per a l'iridi on s'ha emprat la base LANL2DZ. Totes les energies que es mostren, han estat corregides mitjançant càlculs puntuals emprant una base més gran 6-311+G (d,p) per a tots els àtoms, excepte per a l'Ir, on s'ha emprat la mateixa base. Cada energia ve donada per l'expressió: $\Delta G_{\text{reportat}} = \Delta G_{\text{B3LYP/6-31G(d)}} + (\Delta E_{\text{6-311+G (d,p)}} - \Delta E_{\text{6-31G(d)}})$.

Taula 5.2. Resum de totes les energies calculades

Molècula	G B3LYP/6-31G(d) (Kcal/mol)	E 6-31G(d) (Kcal/mol)	E 6-311+G (d,p) (Kcal/mol)	G reportat (Kcal/mol)
Barca S(R) Isopropil 180°	-1214270.1	-1214688.6	-1214949.8	-1214531.3
Barca S(S) Isopropil 180°	-1214266.1	-1214685.9	-1214946.5	-1214526.6
Barca inv. S(R) Isopropil 180°	-1214269.4	-1214688.3	-1214949.0	-1214530.1
Barca inv. S(S) Isopropil 180°	-1214264.6	-1214683.7	-1214944.9	-1214525.7
Barca S(R) Isopropil 90°	-1214268.2	-1214687.9	-1214948.9	-1214529.3
Barca S(S) Isopropil 90°	-1214262.4	-1214682.1	-1214943.0	-1214523.3
Barca inv. S(R) Isopropil 90°	-1214268.1	-1214687.6	-1214948.5	-1214529.0
Barca inv. S(S) Isopropil 90°	-1214261.3	-1214682.1	-1214943.2	-1214522.3
Barca S(R) Isopropil 270°	-1214269.8	-1214688.8	-1214949.8	-1214530.9
Barca S(S) Isopropil 270°	-1214262.5	-1214682.3	-1214942.9	-1214523.0
Barca inv. S(R) Isopropil 270°	-1214269.4	-1214689.1	-1214950.0	-1214530.3
Barca inv. S(S) Isopropil 270°	-1214262.7	-1214682.2	-1214943.2	-1214523.6

6. CONCLUSIONS

S'ha sintetitzat i caracteritzat amb èxit un nou lligand carbè-tioèter, amb un rendiment del 5 %. Aquest lligand s'ha coordinat amb èxit a iridi per donar lloc al precursor de catalitzador [Ir(cod)(carbè-tioèter)]BAr_F com a sòlid vermell estable a l'aire (6 % rendiment). Tant el lligand com el precursor de catalitzador s'han caracteritzat per RMN ¹H i ¹³C{¹H}. Les assignacions dels senyals, s'han realitzat mitjançant espectroscòpia bidimensional COSY, {¹H, ¹H} i HSQC {¹H i ¹³C}. També s'ha realitzat un estudi computacional sobre el precursor de catalitzador per determinar tant la configuració absoluta del sofre al coordinar-se, com la conformació més estable de l'anell quelat. Els resultats indiquen la presència de diferents isòmers en solució on les dues conformacions de l'anell barca i barca invertida amb configuració *R* del sofre es troben en equilibri.

Tot i que s'han assolit els objectius plantejats, cal mencionar que algunes de les etapes de síntesi haurien de ser optimitzades. Per exemple, en la síntesi del lligand carbè-tioèter en la etapa de formació del compost **1** el rendiment ha estat només del 20 %. De la mateixa manera, la coordinació a l'iridi té un rendiment global molt baix del 6 %.

A new carbene-thioether ligand has been successfully synthesized and characterized, with an overall yield of 5 %. This ligand has been successfully coordinated to iridium to give rise to the catalyst precursor [Ir(cod)(carbene-thioether)]BAr_F as a red and air stable solid (6 % yield). Both the ligand and the catalyst precursor have been characterized by ¹H NMR and ¹³C{¹H}. The assignments of the signals were performed by means of two-dimensional COSY {¹H, ¹H} and HSQC {¹H and ¹³C} spectroscopy. A computational study of the catalyst precursor has also been performed to determine the absolute configuration of sulfur upon coordination, as well as the more stable conformation of the chelate ring. The results indicate the presence of different isomers in solution where the two conformations of the chelate ring (boat and inverted boat) with *R*-configuration of sulfur are in equilibrium.

Although the objectives have been achieved, it should be mentioned that some of the synthetic steps should be further optimized. For example, in the synthesis of the carbene-thioether ligand, compound **1** was achieved in only 20 % yield. In the same way, coordination with iridium has a very low overall yield of 6 %.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Papaseit, E.; García-Algar, O.; Farré, M. *An. Pediatria* **2013**, 78, 283–287.
- (2) a) Blaser, H. U.; Federsel, H. J. *Asymmetric Catalysis in Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, 2nd ed. Eds.; John Wiley & sons: Weinheim, **2010**; b) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3rd ed. Eds.; John Wiley & sons: Hoboken, **2010**; c) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Eds.; Springer–Verlag: Berlin, **1999**; d) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. Eds.; John Wiley & sons: Nova York, **1994**.
- (3) a) Wang, D. S.; Chen, Q. A.; Lu, S. M.; Zhou, Y. G. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2557–2590; b) Knowles, W. S.; Noyori, R. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1238–1239
- (4) a) Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3272–3296; b) Källström, K.; Munslow, I.; Adersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3194–3200; c) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1402–1411; d) Church, T. L.; Andersson, P. G. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 513–531; e) Pàmies, O.; Andersson, P. G.; Diéguez, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 14232–14240; f) Woodmansee, H.; Pfaltz, A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7912–7916; g) Zhu, Y.; Burgess, K. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1623–1636; h) Verendel, J. J.; Pàmies, O.; Diéguez, M.; Andersson, P. G. *Chem. Rev.* **2014**, 144, 2130–2169; i) Margarita, C.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1346–1356.
- (5) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2897–2899
- (6) a) Cui, X.; Fan, Y.; Hall, M. B.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6859–6868; b) Fan, Y.; Cui, X.; Burgess, K.; Hall, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16688–16689; c) Brandt, P.; Hedberg, C.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 339–347; d) Church, T. L.; Rasmussen, T.; Andersson, P. G. *Organometallics* **2010**, 29, 6769–6781.
- (7) Coll, M.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9215–9217.
- (8) a) Coll, M.; Pàmies, O.; Diéguez, M.; *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 143–160; b) Margalef, J.; Caldentey, X.; Karlsson, E. A.; Coll, M.; Mazuela, J.; Pàmies, O.; Diéguez, M.; Pericàs, M. A.; *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12201–1221; c) Borràs, C.; Biosca, M.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Organometallics*, **2015**, 34, 5321–5334; d) Biosca, M.; Coll, M.; Langarde, F.; Brémond, E.; Routaboul, L.; Manoury, E.; Pàmies, O.; Poli, R.; Diéguez, M. *Tetrahedron*, **2016**, 72, 2623–2631
- (9) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3122–3172.
- (10) Iglesias-Sigüenza, J.; Ros, A.; Díez, E.; Magriz, A.; Vázquez, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Dalton Trans.* **2009**, 40, 8485–8488.
- (11) Ohtaka, J.; Hamajima, A.; Nemoto, T.; Hamada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, 61, 245–250.
- (12) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4011–4030.
- (13) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7905–7920.
- (14) Kumar, M. R.; Park, K.; Lee, S. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3255–3266.
- (15) Furuta, T.; Takahashi, H.; Kasuya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3633–3636.

8. ANNEXOS

8.1. Espectres de RMN ^1H

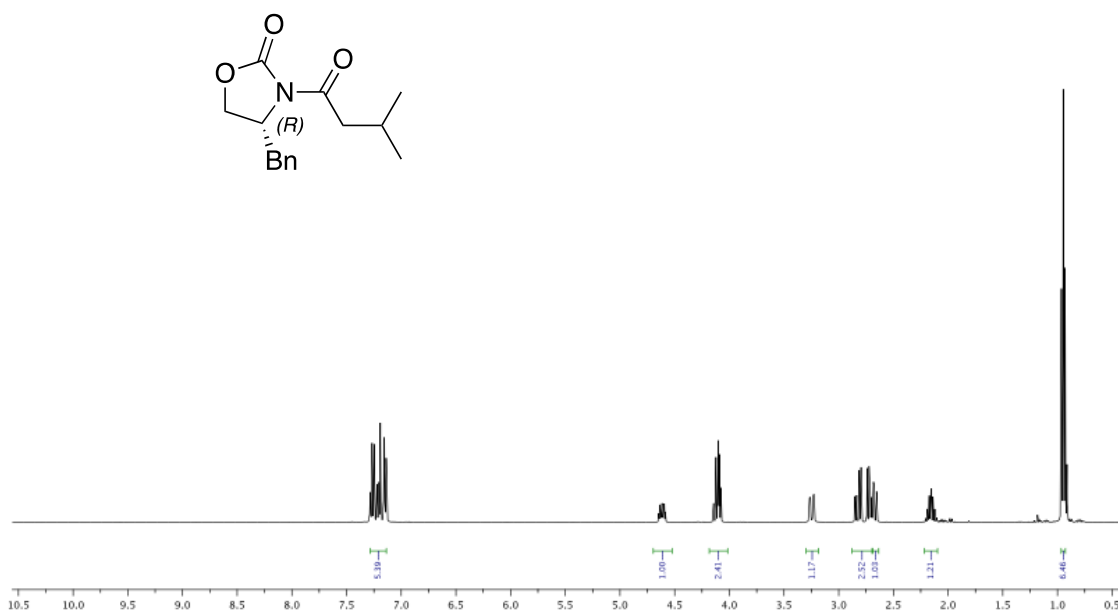


Figura 8.1. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compost 6

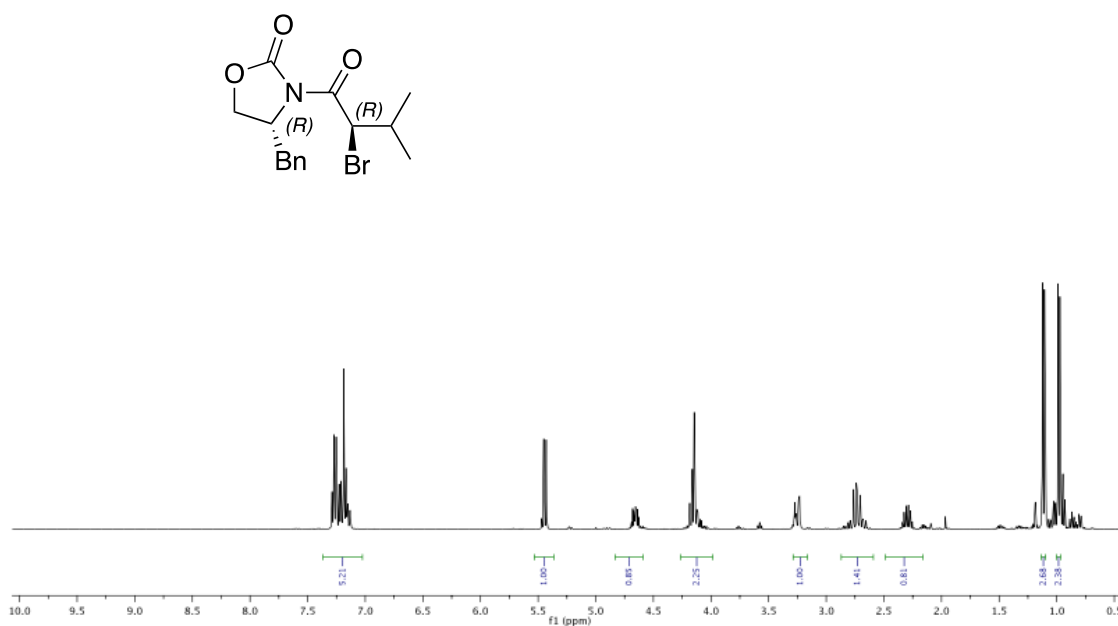


Figura 8.2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compost 7

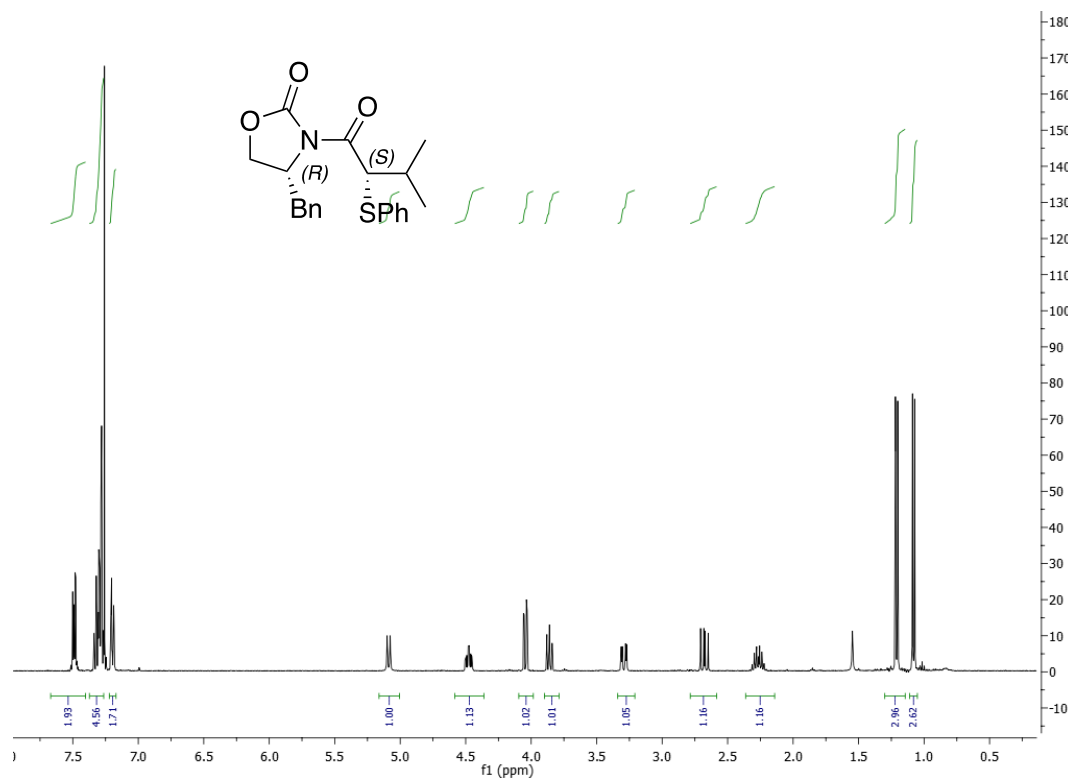


Figura 8.3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compost 8

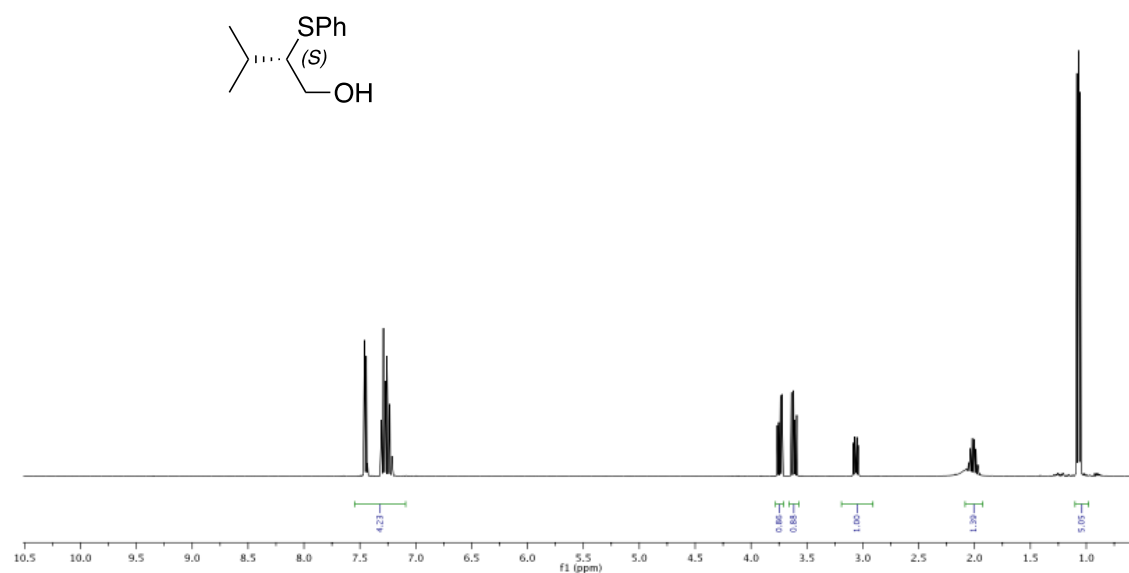


Figura 8.4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compost 9

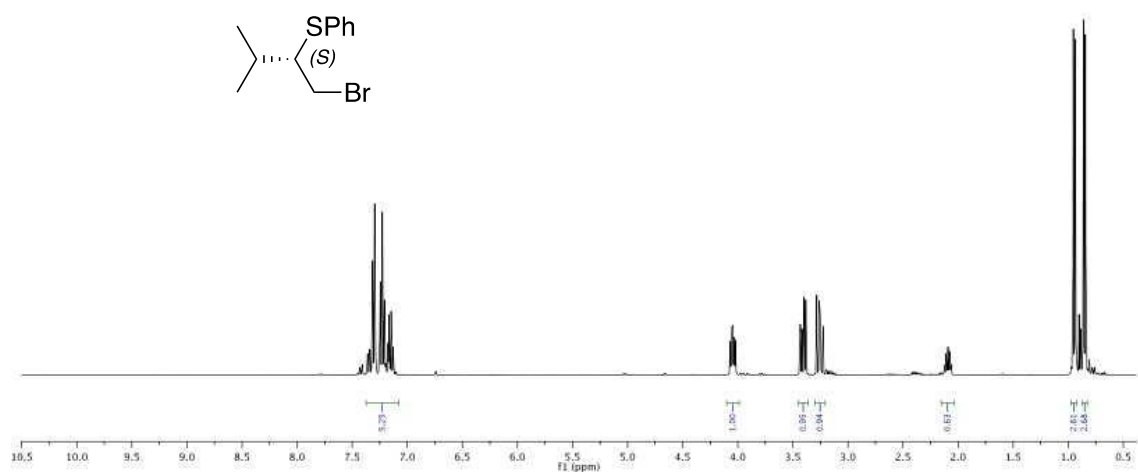


Figura 8.5. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compost 3

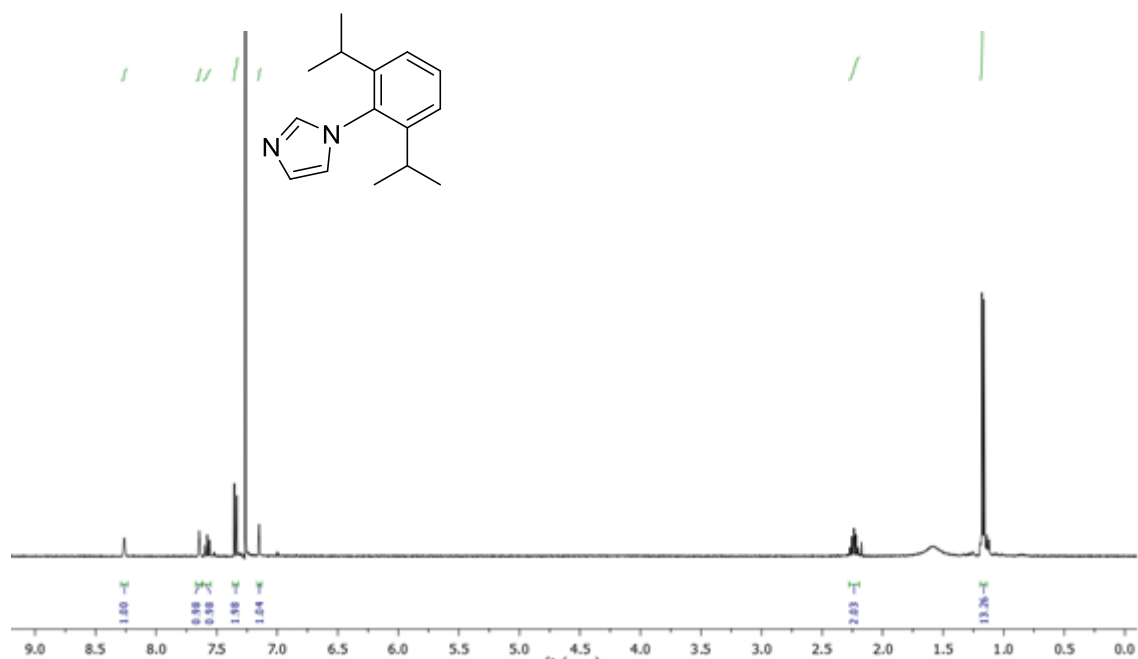


Figura 8.6. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compost 4

