

Lidia Soto García

**SÍNTESI I CHARACTERITZACIÓ DE DI- I TRI-
OLEFINES D'INTERÈS EN HIDROGENACIÓ
ASIMÈTRICA.**

Dirigit per la Dra. Montserrat Diéguez Fernández

TREBALL FI DE GRAU

Grau de Química



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

TARRAGONA

2024

Annex 3

Treball de Fi de Grau

AUTORITZACIÓ

per al dipòsit de la memòria del Treball de
Fi de Grau per a la seva avaluació i defensa

Nom de l'alumne/a: Lidia Soto García.

Títol del TFG: Síntesi i caracterització de di- i tri-olefines d'interès en hidrogenació asimètrica.

Nom del director/a del treball: Montserrat Diéguez Fernández.

Data: 12/06/2024

Signatura:

Montserrat Diéguez
Fernández (AUT) Date:
2024.06.12
08:45:54 +02'00'

Nom del/de la tutor/a acadèmic/a (si s'escau):

Data:

Signatura:

ÍNDEX DE CONTINGUTS

1. Resum	2
2. Introducció	3
2.1. Àmbit de treball.....	3
2.2. Importància, context i fonaments de la catàlisi asimètrica	3
2.3. Importància de la hidrogenació asimètrica	4
3. Objectiu	7
4. Resultats i discussió	8
4.1. Síntesi i caracterització de les di- i tri-olefines 1-2a-c	8
4.1.1. Síntesi de les di- i tri-olefines 1a-c	9
4.1.2. Síntesi i caracterització de les di- i tri-olefines 2a-c	12
5. Part experimental	20
5.1. Consideracions generals.....	20
5.2. Síntesi dels substrats 1a-c	20
5.3. Síntesi dels substrats 2a-c	20
5.4. Llistat dels reactius emprats amb la seva puresa, toxicitat i manipulació.....	21
6. Conclusions	23
7. Bibliografia	24

1. Resum

A partir de tres alcohols diferents com a productes de partida comercials, s'han sintetitzat i caracteritzat 6 olefines per la seva futura aplicació en la reacció d'hidrogenació asimètrica. Aquestes olefines es diferencien en el tipus de grup protector, la geometria i el nombre de dobles enllaços susceptibles d'hidrogenació. La caracterització de les olefines s'ha realitzat utilitzant la tècnica d'espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear (RMN).

Starting from three different commercially available alcohols, 6 olefins have been synthesized and characterized for their future application in asymmetric hydrogenation reaction. These olefins differ in the type of protecting group, geometry, and the number of double bonds to be hydrogenated. The characterization of the olefins has been carried out using nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy.

2. Introducció

2.1. Àmbit de treball

El treball s'ha dut a terme dintre el Departament de Química Física i Inorgànica de la Facultat de Química de la Universitat Rovira i Virgili, en el grup Innovation in Catalysis (Inncat). Específicament, el treball ha estat fet al grup de la Dra. M. Diéguez, on es treballa el disseny sostenible, la síntesi i el cribratge de catalitzadors quirals altament actius i selectius per a reaccions d'interès en la indústria. Les àrees d'interès inclouen la química organometàl·lica, la síntesi orgànica estereoselectiva i la catàlisi asimètrica mitjançant enfocaments combinatoris.

2.2. Importància, context i fonaments de la catàlisi asimètrica

La importància i la pràctica de la catàlisi asimètrica com a eina per obtenir compostos enantiomèricament purs ha estat reconeguda en diversos camps de la química, com ara la química farmacèutica, biològica, agrícola, medicinal, de fragàncies i de materials.¹

Els sistemes biològics, en la majoria dels casos, són capaços de reconèixer un parell d'enantiòmers com a substàncies diferents, de tal manera que aquests provoquen respostes diferents. Així, un enantiòmer pot actuar com un fàrmac terapèutic molt eficaç mentre que l'altre enantiòmer pot ser altament tòxic o inactiu. Un exemple, és el cas del Naproxè (Figura 2.1), l'enantiòmer (*S*)-Naproxè s'utilitza per alleujar el dolor i la inflamació, ja que és actiu com a antiinflamatori no esteroïdal, mentre que l'enantiòmer (*R*)-Naproxè és inactiu i pot causar efectes adversos renals.²

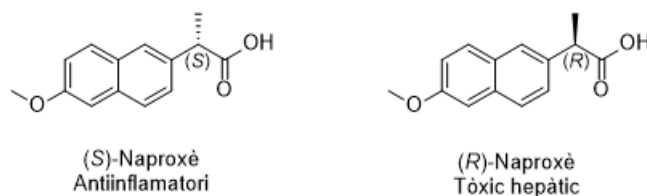


Figura 2.1. Estructura del (*S*)-Naproxè i del (*R*)-Naproxè.

També existeix el cas del Timolol (Figura 2.2), mentre que el (*S*)-Timolol és prescrit per a l'angina de pit i per a la pressió arterial alta, el (*R*)-Timolol s'utilitza per tractar el glaucoma.³

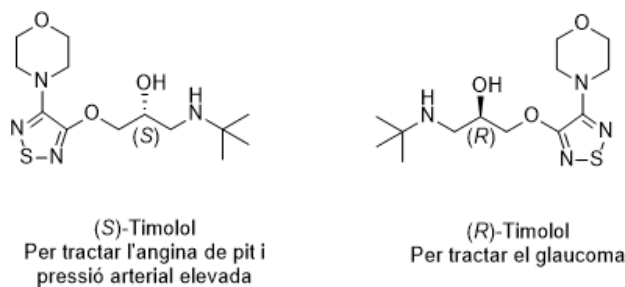


Figura 2.2. Estructura del (*S*)-Timolol i del (*R*)-Timolol.

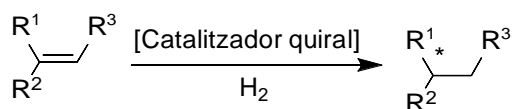
Aquests exemples demostren la importància de la síntesi d'enantiòmers específics per tal de maximitzar l'eficàcia terapèutica i minimitzar els efectes adversos. La separació enantioselectiva és crucial per a la producció de fàrmacs segurs i efectius. Per aquest motiu, la catàlisi asimètrica ha tingut un gran impacte en la síntesi de fàrmacs, permetent la producció de compostos enantioespecífics que han millorat l'eficàcia i la seguretat de molts medicaments. En comparació amb els processos no catalitzats, com la resolució de racemats, els catalítics poden proporcionar una major producció en menys passos de reacció, en condicions energètiques més favorables i generar menys subproductes.

La importància en la catàlisi asimètrica ha estat reconeguda amb diversos premis Nobels de química. Per exemple, l'any 2001, els científics R. Noyori, W. Knowles i B. Sharpless van rebre el premi per les seves contribucions al desenvolupament de mètodes en catàlisi asimètrica en reaccions d'hidrogenació i oxidació amb catalitzadors organometàl·lics quirals.⁴ Més recentment, el 2021, B. List amb D. MacMillan van ser guardonats pel seu treball en organocatàlisi asimètrica, que utilitza catalitzadors orgànics petits i simples per reaccions quirals.⁵

Els avenços en la catàlisi asimètrica han estat possibles gràcies a una millor comprensió dels mecanismes catalítics i el desenvolupament de nous catalitzadors.

2.3. Importància de la hidrogenació asimètrica

La hidrogenació asimètrica d'olefines és un dels mètodes més importants per la producció de productes enantiomèricament purs. És un procés molt econòmic, des del punt de vista atòmic, on els reactius (substrats a hidrogenar i hidrogen gas) acaben al producte final. A més, s'ha utilitzat amb èxit per produir productes enantiomèricament purs. En aquest procés, un complex metàl·lic, un enzim o un organocatalitzador catalitza l'addició d'hidrogen a un compost proquiral amb un doble enllaç per tal de formar un nou enllaç C-H quiral (Esquema 2.1).⁶



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

Aquest mètode va cridar molt la atenció des del punt de vista sintètic quan la seva enantioselectivitat va superar el 60% d'excés enantiomèric (% ee) a mitjans dels anys cinquanta. Molt més tard, Knowles⁷ i Horner⁸ van informar de manera independent d'una hidrogenació asimètrica homogènia amb complexos de rodi amb fosfines terciàries quirals.

El desenvolupament de catalitzadors de rodi-difosfina altament enantioselectius a la dècada de 1970 va suposar una revolució en la síntesi asimètrica. Per primera vegada, es van obtenir enantioselectivitats pràcticament útils amb catalitzadors quirals sintètics. El procés L-Dopa, creat per Monsanto⁹ en aquell moment, va produir un medicament per al tractament del Parkinson, demostrant que aquests catalitzadors poden ser utilitzats a escala industrial. Des de llavors, la hidrogenació asimètrica ha esdevingut fonamental en la catàlisi asimètrica industrial (Figura 2.3).

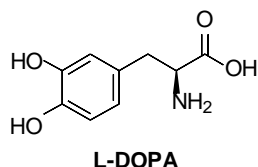


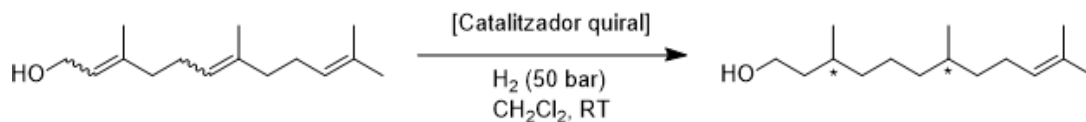
Figura 2.3. Estructura L-DOPA.

Aquesta transformació és atractiva per la seva elevada enantioselectivitat, les baixes càrreges de catalitzador, els rendiments quantitius, l'economia dels àtoms i les condicions suaus. Actualment, la hidrogenació asimètrica és una eina fonamental en la química moderna, especialment per la síntesi de compostos quirals. També s'ha de tindre en compte la seva gran versatilitat, ja que es pot aplicar a una àmplia gamma de substrats, inclosos alquins, alquens, cetones, imines o èsters.

Avui en dia, s'han reduït amb èxit olefines funcionalitzades utilitzant catalitzadors de Rh i Ru.¹⁰ Tot i això, la gamma d'olefines que es poden hidrogenar amb un elevat excés enantiomèric és limitada. Els catalitzadors de rodi i ruteni requereixen la presència d'un grup que es pugui coordinar al costat de l'enllaç C=C. Amb olefines no quelatants, aquests catalitzadors generalment mostren una baixa reactivitat i una enantioselectivitat insatisfactòria. En conseqüència, la seva aplicació es limita a determinades classes de substrats correctament funcionalitzats. Fa uns anys es va descobrir una nova classe de catalitzadors, complexos d'iridi amb lligands de fòsfor i nitrogen quirals, que superen aquestes limitacions. Per a una àmplia gamma d'olefines quelatants, es van aconseguir excel·lents enantioselectivitats, ja que aquests catalitzadors no requereixen la presència de cap grup funcional en el substrat. A més, van mostrar una activitat excepcionalment alta en la hidrogenació d'olefines di- i tri-substituïdes i fins i tot, algunes tetra-substituïdes no quelants. La selecció enantiofacial pels catalitzadors en aquest cas, resulta de la discriminació entre l'àtom d'hidrogen i un grup alquil estèricament més exigent en l'àtom del carboni olefínic monosubstituït. En conseqüència, les olefines *cis* i *trans* són convertides en productes de la configuració oposada. Per tant, la hidrogenació asimètrica pot controlar-se mitjançant l'adequada elecció de la geometria del doble enllaç. D'aquesta manera, dos o més centres estereogènics es poden introduir amb la configuració relativa i absoluta desitjada.¹¹

Tot i els avenços, per explorar plenament l'aplicació industrial de la hidrogenació asimètrica hi ha la necessitat d'ampliar els tipus d'olefines reduïdes amb èxit. Entre els substrats poc estudiats està la hidrogenació d'olefines amb més d'un doble enllaç.

El 2008 A. Pfaltz descriu la hidrogenació del farnesol (Esquema 2.2) que conté 3 dobles enllaços. Va mostrar dues estratègies eficients i flexibles per a la introducció de múltiples centres estereogènics per hidrogenació asimètrica. En primer lloc, utilitzant el mateix catalitzador amb diferents isòmers geomètrics del substrat, va poder preparar tots els possibles productes estereoisòmers amb una puresa enantiomèrica elevada. En segon lloc, si el substrat conté dos tipus d'enllaços C=C, un amb i l'altre sense un grup de coordinació adjacent, la hidrogenació consecutiva es va poder realitzar utilitzant primer un catalitzador quiral Rh o Ru, que no reacciona amb olefines no funcionalitzades, i posteriorment, fent ús d'un catalitzador d'Ir quiral. Amb aquestes dues estratègies va obrir noves possibilitats per a la síntesi de molècules complexes.



Esquema 2.2. Hidrogenació del farnesol.

D'acord amb aquests antecedents, proposem en aquest treball ampliar l'estudi de A.Pfaltz i sintetitzar els derivats del geraniol i nerol de cadena més curta, per una futura hidrogenació asimètrica.

Amb els substrats escollits, es pot comparar la reactivitat d'un i de dos enllaços C=C substituïts amb l'alcohol lliure o protegit. Els substrats proposats són d'un gran interès, ja que són antioxidants i estan relacionats amb la síntesi de feromones i tenen propietats insecticides i repel·lents. A més, en específic, el hexahidrofarnesol és un element bàsic per a la síntesi de la vitamina E i K, i va ser identificat com un precursor de molts compostos terpenoides en plantes i sediments geològics.¹²

3. Objectiu

L'objectiu d'aquest treball és la síntesi i caracterització de 6 olefines **1-2a-c** amb interès en hidrogenació asimètrica, a partir dels seus respectius alcohols de partida (Figura 3.1). Aquestes olefines es diferencien en el tipus de grup protector (acetat o silà), el nombre de dobles enllaços susceptibles de ser hidrogenats (dos o tres) i la geometria (*E* o *Z*).

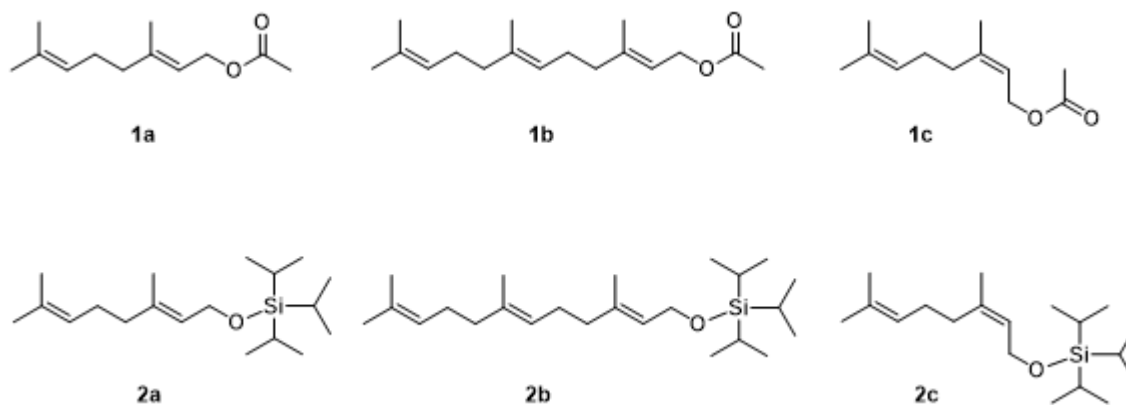
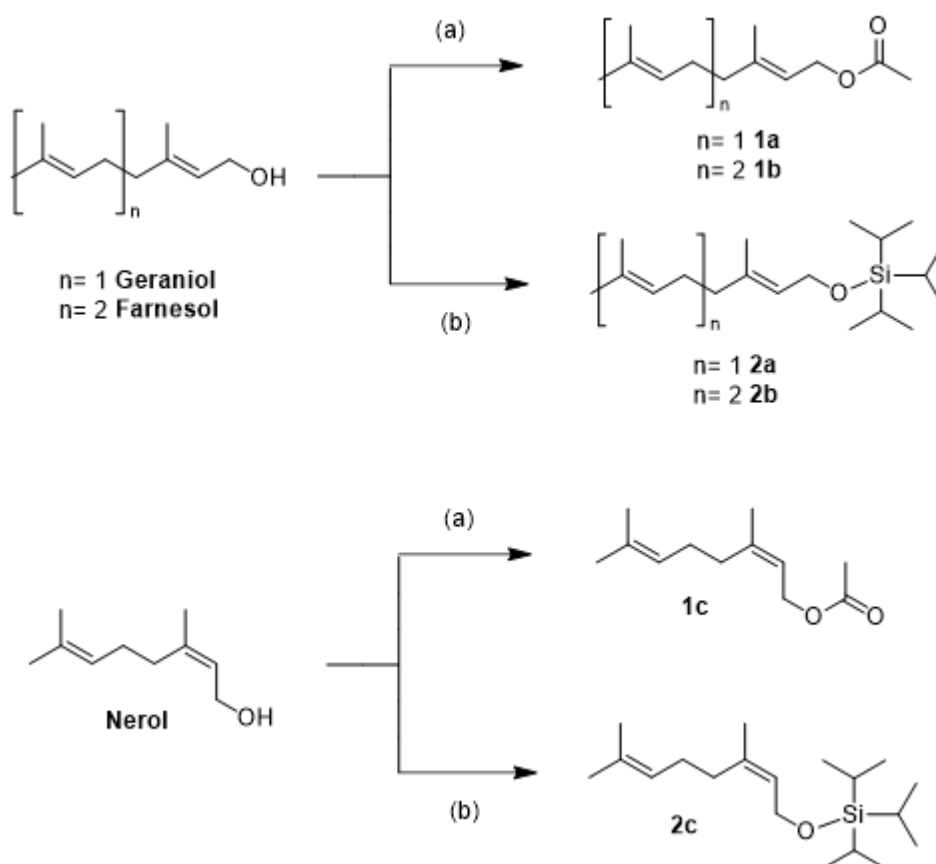


Figura 3.1. Olefines **1-2a-c** sintetitzades en aquest treball.

4. Resultats i discussió

4.1. Síntesi i caracterització de les di- i tri-olefines 1-2a-c

La síntesi de les olefines **1-2a-c** es mostra a l'esquema 4.1. La seva preparació s'ha realitzat en una sola etapa a partir de productes de partida comercials com són el geraniol, el farnesol i el nerol, respectivament.



Esquema 4.1. Síntesi dels substrats **1-2a-c**. Condicions de reacció: (a) Anhídrid acètic, alcohol, piridina, temperatura ambient (t.a.), 12 h; (b) N,N-dimetilformamida, imidazole, clorotriisopropilsilà (TIPS-Cl), t.a., 12 h.

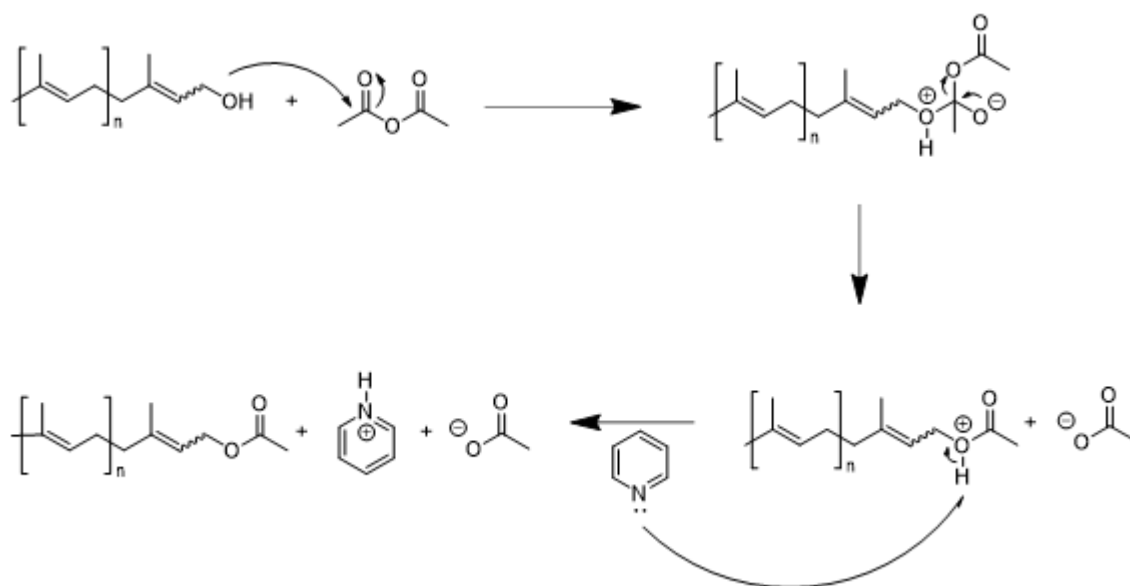
Els compostos **1a-c** i **2b** s'han sintetitzat seguint les metodologies descrites prèviament a la bibliografia.¹² La seva síntesi s'ha confirmat mitjançant la tècnica d'espectroscòpia magnètica nuclear (RMN) de ^1H i comparant-los amb els espectres de la bibliografia.^{12,13} Els compostos **2a** i **2c** no han estat sintetitzats prèviament i la seva obtenció s'ha confirmat mitjançant RMN de ^1H i ^{13}C . L'assignació dels senyals de ^1H i de ^{13}C s'ha dut a terme mitjançant espectres bidimensionals de correlació COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ i HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$.

A continuació s'explicaran de forma més detallada les etapes implicades en la síntesi de les olefines **1-2a-c**, com també les seves caracteritzacions. En primer lloc, en l'apartat 4.1.1, s'explicarà la síntesi i caracterització de les di- i tri-olefines que contenen el grup acetat (**1a-c**) i seguidament, a l'apartat 4.1.2 es comentarà la síntesi de les olefines que contenen el grup silà (**2a-c**).

4.1.1. Síntesi de les di- i tri-olefines 1a-c

La síntesi dels derivats acetats **1a-c**, s'ha dut a terme en una única etapa, tal com es mostra a l'esquema 4.1 (etapa a), per reacció dels alcohols corresponents amb l'anhidrid acètic i en presència de piridina.

Es tracta d'una substitució nucleofílica acílica (Esquema 4.2). En primer lloc, l'oxigen del grup hidroxil de l'alcohol actua com a nucleòfil i ataca un dels carbonis electrofílics del grup carbonil de l'anhidrid acètic. Aquest atac provoca la formació d'un intermediari tetraèdric, que elimina un dels dos substituents units originalment al carboni del grup carbonil, donant una reacció de substitució nucleofílica en el grup acil. Tan aviat com es forma l'intermediari tetraèdric, s'expulsa el grup sortint, en aquest cas s'allibera l'anió acetat i es genera el nou compost carbonílic d'interès.



Esquema 4.2. Mecanisme per a la formació de les olefines **1a-c**.

La formació de les olefines **1a-c** s'ha confirmat mitjançant RMN de ^1H (Figura 4.1, 4.2 i 4.3), comparant-los amb els descrits a la literatura.¹³

Pel compost **1a** (Figura 4.1), començant pels desplaçaments químics més elevats, s'observen dos senyals que corresponen als protons vinílics, els quals estan directament units als dobles enllaços a δ 5.27 ppm i 5.01 ppm, aquests senyals apareixen com a triplets i cadascun d'ells integra un protó. A continuació, es veu un doblet a δ 4.52 ppm (d, $J = 7.1$ Hz), que integra dos protons i que correspon als protons del carboni adjacent a l'oxigen. El senyal del protó surt desapantallat a causa de la presència d'un àtom electroattractor com és l'oxigen. Entre 2.07 – 2.00 ppm apareixen els senyals dels protons corresponents als protons metilens de la cadena alquílica i que integren quatre protons. Després es veu un senyal a δ 1.98 ppm que fa referència als tres protons del grup acetat que surt en forma de singlet. Per acabar, els senyals a δ 1.63 ppm, 1.61 ppm i 1.53 ppm que apareixen com a singlets i que integren tres protons cadascun, els quals corresponen als tres protons metilènics.

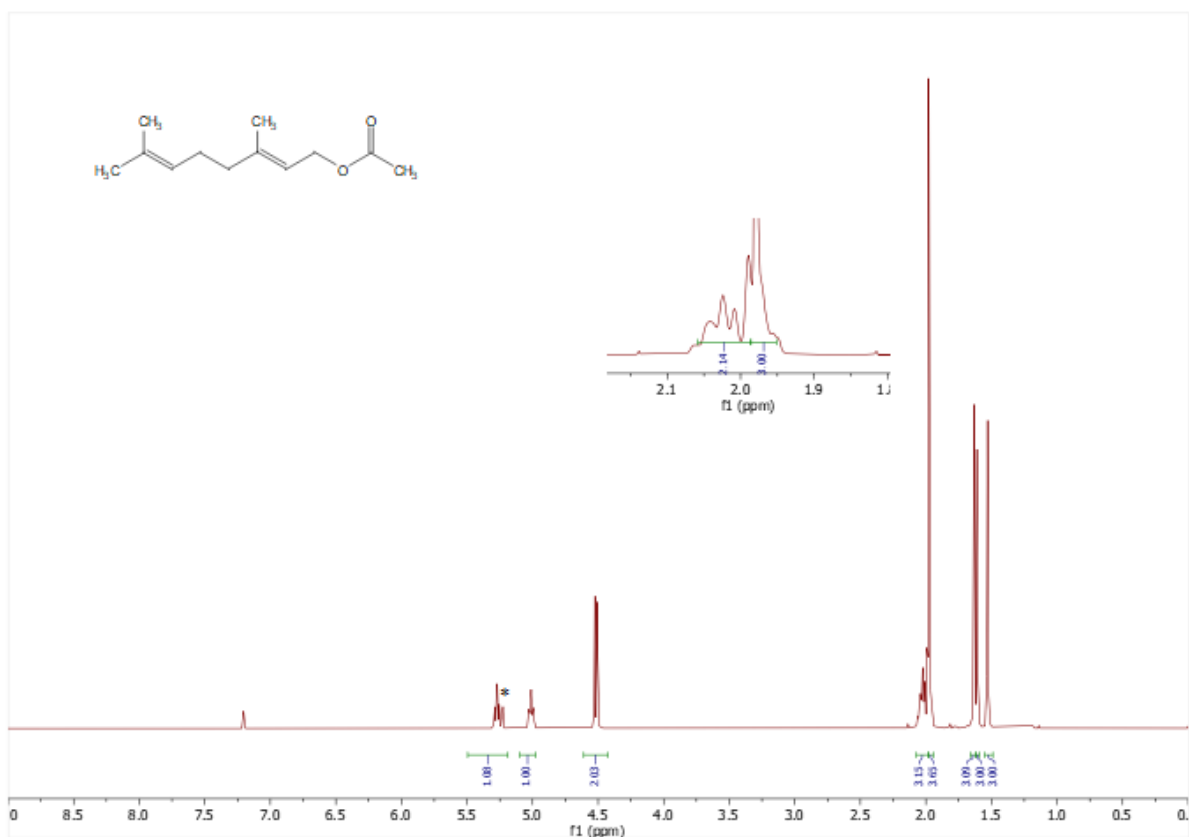


Figura 4.1. RMN ^1H del substrat **1a** en CDCl_3 . *= Dissolvent: CH_2Cl_2 (δ 5.30 (s) ppm).

El compost **1b** (Figura 4.2) es diferencia de l'anterior, per tenir un doble enllaç extra. Començant pels desplaçaments químics més elevats, s'observen els senyals dels tres protons vinílics que apareixen com a dos senyals a δ 5.36 i 5.02 ppm, que integren un i dos protons respectivament. També s'observa l'esperat doblet a δ 4.51 ppm (d, $J = 7.1$ Hz) corresponents als protons del carboni adjacent a l'oxigen i els senyals dels vuit protons metilens de la cadena alquílica a δ 2.10 – 1.90 ppm, que també inclou un singlet a δ 1.98 ppm del grup acetat. Per acabar, els senyals a δ 1.63 ppm, 1.61 ppm i 1.53 ppm que apareixen com a singlets, integren tres protons els dos primers i l'últim sis, corresponen als protons metilènics.

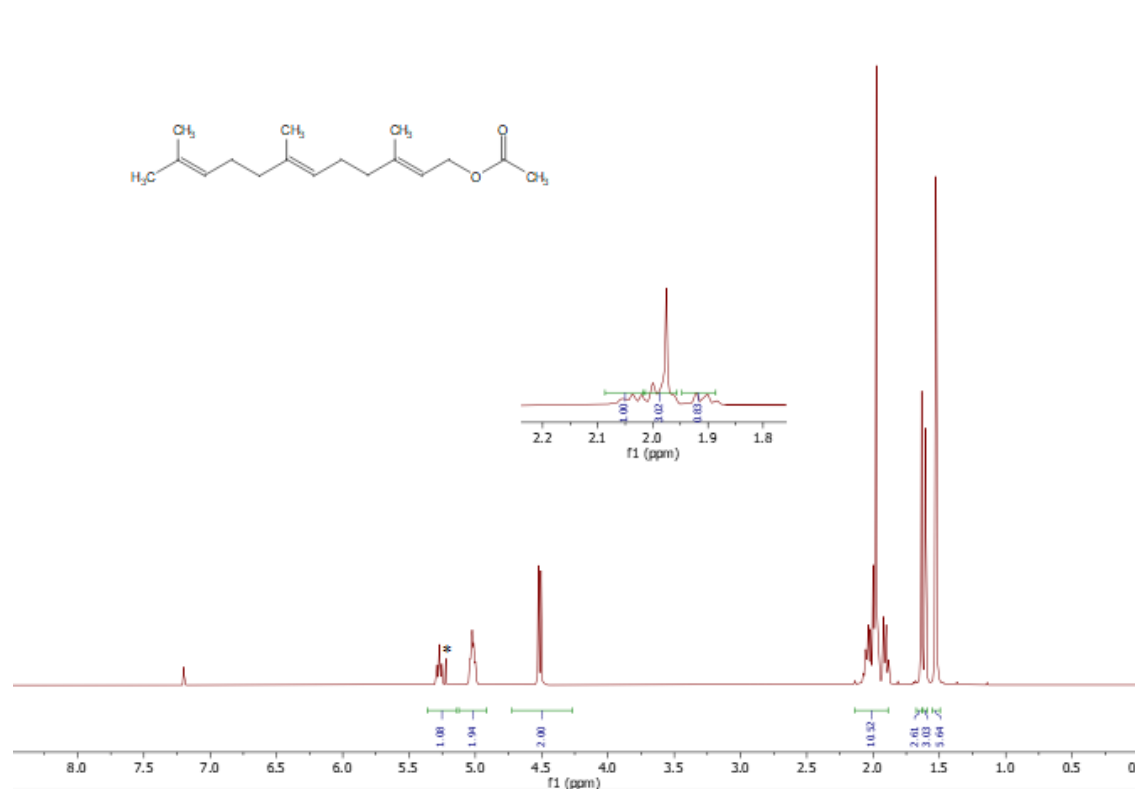


Figura 4.2. RMN ^1H del substrat **1b** en CDCl_3 . *= Dissolvent: CH_2Cl_2 (δ 5.30 (s) ppm).

De la mateixa manera pel compost **1c** (Figura 4.3), que es diferencia del compost **1a** en la geometria del doble enllaç del grup acetat. D'esquerra a dreta, s'observen els dos senyals que corresponen als protons vinílics (δ 5.29 ppm i 5.15 ppm), el doblet a δ 4.49 ppm (d , $J = 7.3$ Hz), els senyals dels protons metilens de la cadena alquílica (δ 2.07 – 2.00 ppm), així com el singlet a δ 1.97 ppm del grup acetat. Per acabar, els senyals a δ 1.63 ppm, 1.61 ppm i 1.53 ppm que apareixen com a singlets i que integren tres protons cadascun. En aquests protons metilènics es pot observar la diferència entre els dos isòmers (**1a** i **1b**). Així, en l'isòmer *Z* podem observar els senyals clarament separats, en canvi, en el cas de l'isòmer *E* (Figura 4.1) es veu com els dos primers senyals dels protons metilènics apareixen més propers entre si.

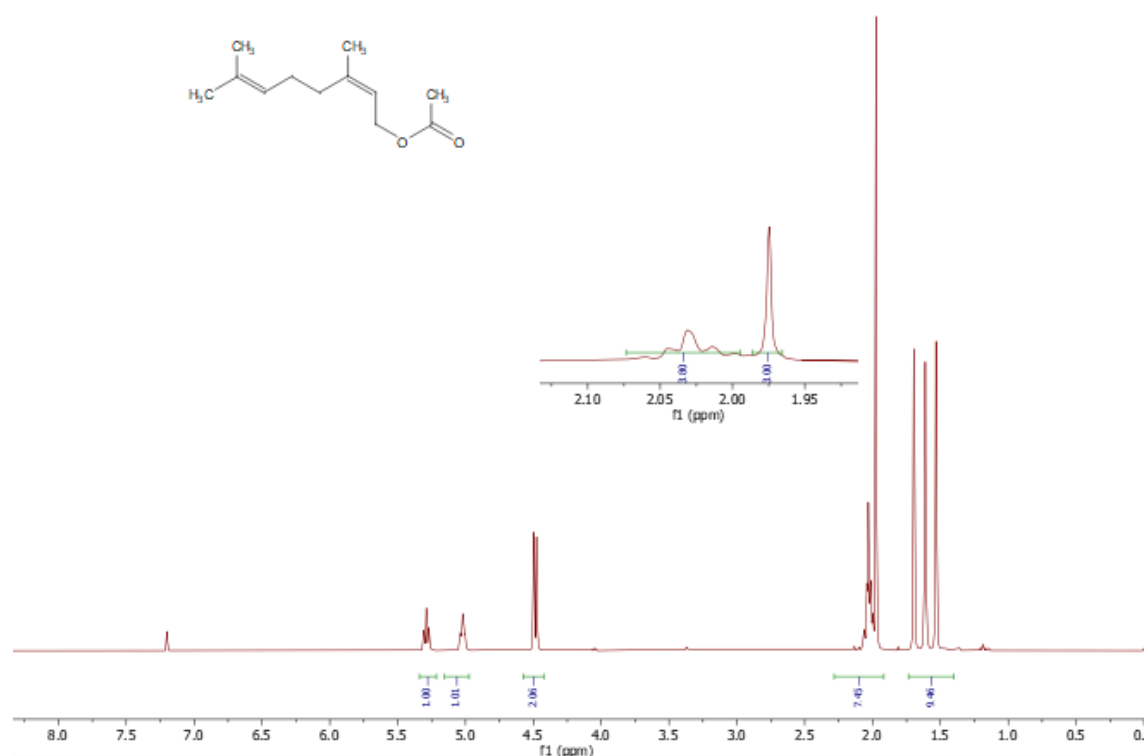
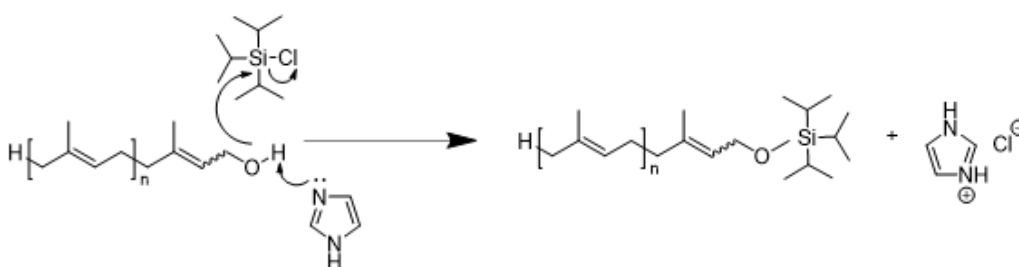


Figura 4.3. RMN ^1H del substrat **1c** en CDCl_3 .

4.1.2. Síntesi i caracterització de les di- i tri-olefines **2a-c**

L'obtenció de les di i tri-olefines **2a-c** també s'ha dut a terme en una sola etapa (Esquema 4.1, etapa b), per reacció dels corresponents alcohols de partida amb el clorotriisopropilsilà (TIPS-Cl) en presència de l'imidazole i utilitzant N,N-dimetilformamida (DMF) com a dissolvent.

La reacció és una substitució nucleofílica bimolecular, on l'alcohol reacciona amb el clorotriisopropilsilà en presència de la base, en aquest cas una amina terciària com és l'imidazole. La reacció es porta a terme en un dissolvent polar apròtic com és la DMF. Pel que fa al mecanisme de reacció (Esquema 4.3), l'alcohol actua com a nucleòfil i ataca al clorotriisopropilsilà, desplaçant l'ió clorur, que és captat per la base.



Esquema 4.3. Mecanisme de reacció per la formació dels substrats **2a-c**.

Els compostos **2a** i **2c** són nous, per tant, la seva formació s'ha confirmat per RMN de ^1H i també de ^{13}C . L'assignació dels senyals de ^1H i de ^{13}C s'ha dut a terme mitjançant espectres bidimensionals de correlació COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ i HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$. El compost **2b** sí que estava prèviament descrit i s'ha confirmat la seva formació comparant el seu espectre amb el de la bibliografia.¹²

Observant l'espectre de ^1H (Figura 4.4, Taula 4.1) del compost **2a** i amb l'ajuda de l'espectre bidimensional de correlació COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (Figura 4.5), es poden identificar els senyals. Començant d'esquerra, s'observen dos multiplets, el primer a δ 5.42 ppm i el segon a δ 5.20 ppm tots dos integren un protó cadascú i corresponen als protons del doble enllaç. A continuació, a δ 4.26 ppm (d, $J = 6.1$ Hz) s'observa un doblet amb integració igual a dos que correspon als protons que es troben al carboni adjacent a l'oxigen. Es poden observar dos multiplets a δ 2.09 i 2.02 ppm que integren dos protons cadascun i que corresponen als protons metilens de la cadena alifàtica. Els protons metílics units al doble enllaç apareixen com a tres singlets a δ 1.67, 1.61 i 1.60 ppm (cada senyal integra tres protons). Finalment, a δ 1.08 ppm apareix un singlet i un multiplet (21 protons) dels protons del grup isopropil unit al silici.

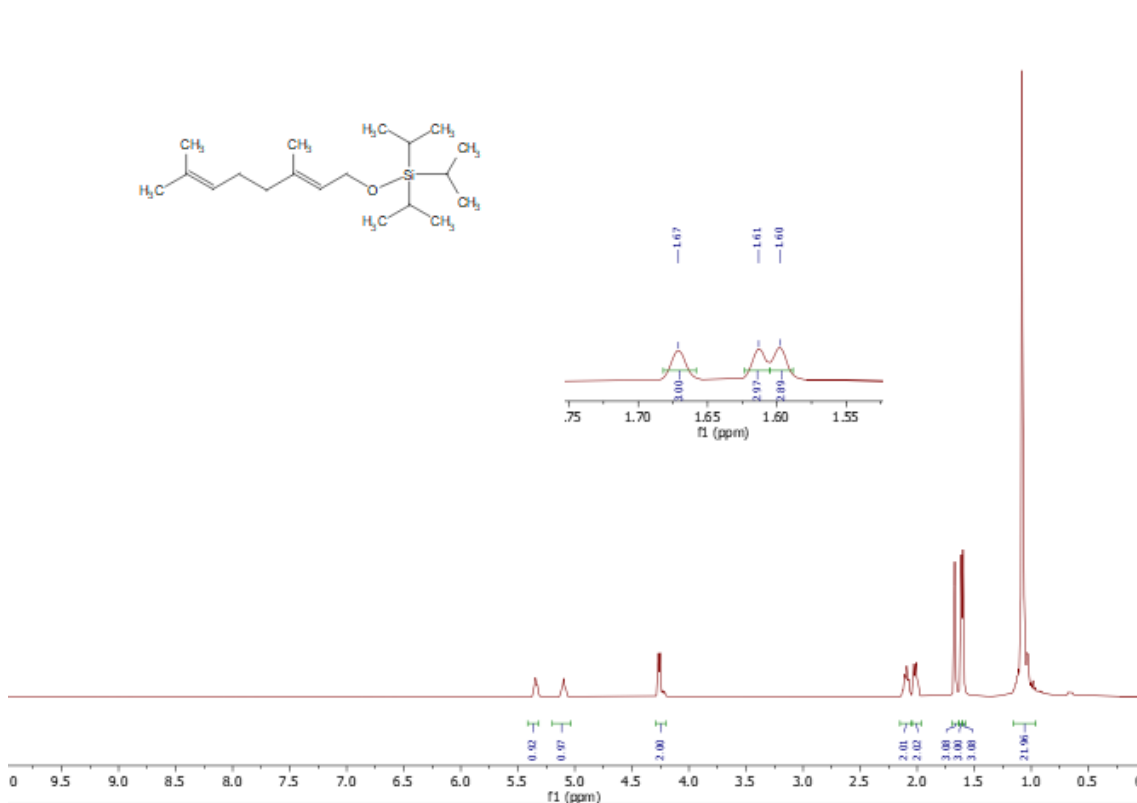


Figura 4.4. RMN ^1H del substrat **2a** en CDCl_3 .

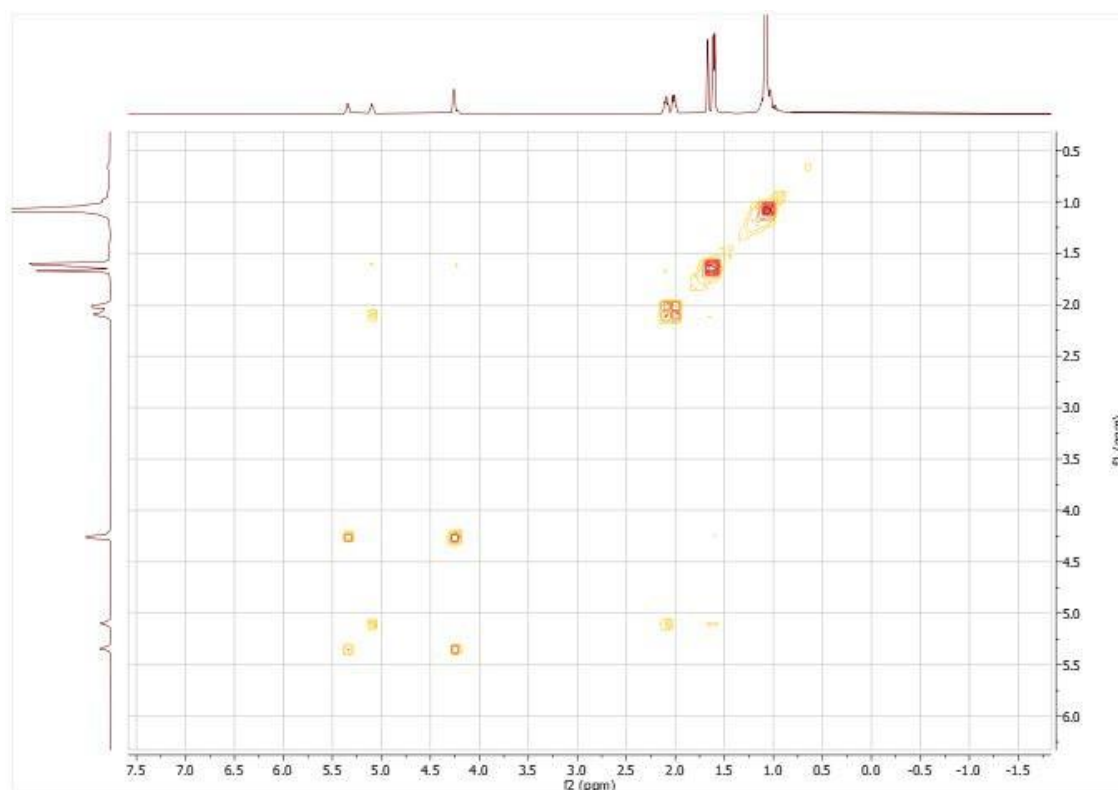
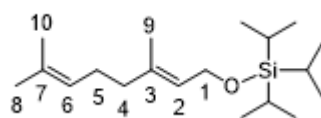


Figura 4.5. Espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$, del substrat **2a**.

A l'espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (Figura 4.5) s'observa com els senyals dels protons vinílics a δ 5.42 i 5.20 ppm mostren les seves correlacions amb els seus respectius protons alifàtics adjacents. Així, hem pogut assignar el senyal a δ 5.42 ppm al protó 2, ja que, mostra correlació amb el doblet a δ 4.26 ppm. De la mateixa manera, el senyal a δ 5.20 ppm mostra correlació amb el multiplet a δ 2.02 i, per tant, correspon al protó 6. Per acabar, a δ 1.08 ppm apareix com s'acoblen els protons metilènics i els metins del grup triisopropilsilil.

Taula 4.1. Dades RMN ^1H i ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ del compost **2a** en CDCl_3 . Desplaçaments químics expressats en ppm. Constants d'acoblament expressades en Hz.



2a	^1H	^{13}C
1	4.26 (d, $J=6.1$ Hz)	60.4
2	5.42 (m)	124.9
3	-	135.9, 131.1
4	2.09 (m)	26.6
5	2.02 (m)	39.5
6	5.20 (m)	124.1
7	-	135.9, 131.1
8+9+10	1.67 (s), 1.61 (s), 1.60 (s)	25.6, 17.5, 16.3
^iPr , TIPS	1.08 (m)	17.9, 12.0

d = doblet, m= multiplet, s = singlet

Pel compost **2b** (Figura 4.8), començant pels desplaçaments químics més elevats, s'observen els senyals dels tres protons vinílics que apareixen com a dos senyals a δ 5.27 i 5.23 ppm i que integren un i dos protons respectivament. També es veu el doblet a δ 4.38 (d, $J = 7.0$ Hz) i el senyal dels 8 protons metilens de la cadena alquíllica a δ 2.17 ppm. Els protons metílics, s'observen a δ 1.66 - 1.51 ppm, apareix com a multiplet i integra 12 protons. Finalment, a δ 1.14 ppm apareix un multiplet que integra 21 protons que fa referència als protons metílics i metínics del grup silà.

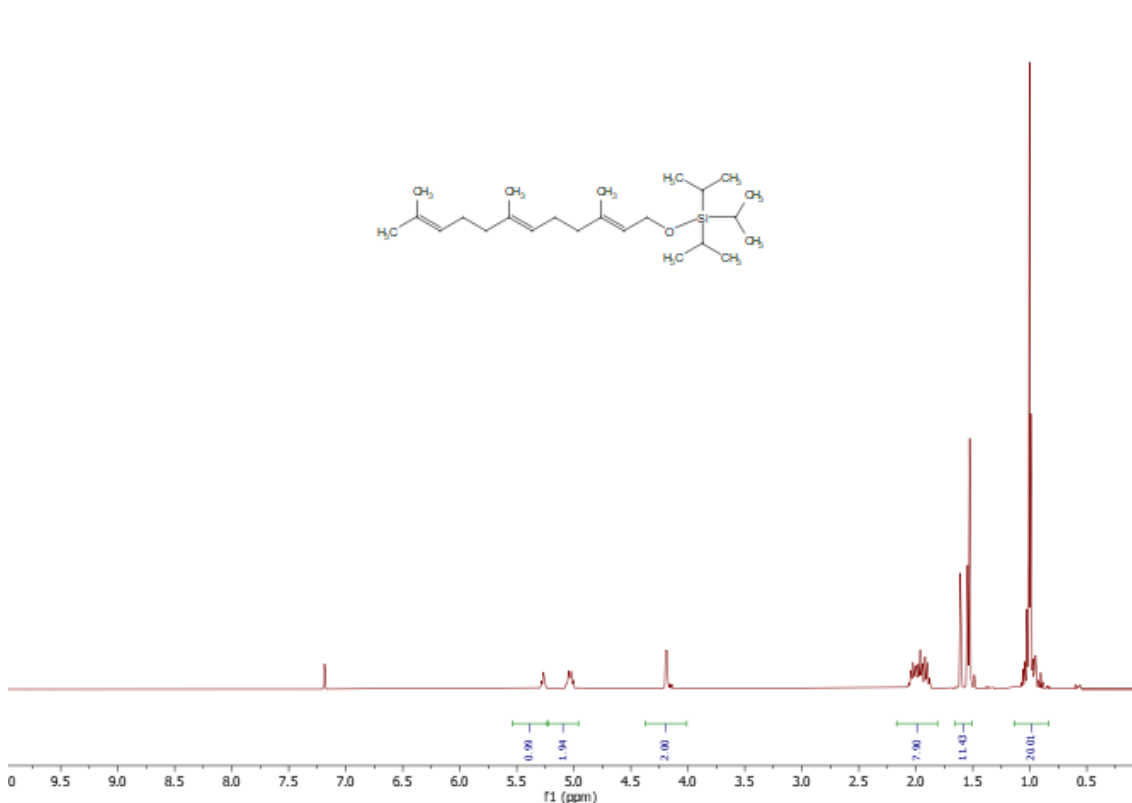


Figura 4.8. RMN ^1H del substrat **2b** en CDCl_3 .

Per acabar, observant l'espectre de ^1H (Figura 4.9, Taula 4.2) del compost **2c** amb l'ajuda de l'espectre bidimensional de correlació COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (Figura 4.10), es poden identificar els senyals. Començant pels desplaçaments química més elevats s'observen els dos senyals que corresponen als protons vinílics a δ 5.34 ppm i 5.09 ppm, el doblet que integra dos protons surt a δ 4.23 ppm (d, $J = 6.3$ Hz) i correspon als protons que es troben adjacent a l'oxigen, els senyals dels protons metilens de la cadena alquíllica apareixen a δ 2.04 ppm, així com els senyals a δ 1.72 ppm, 1.67 ppm i 1.60 ppm que apareixen com a singlets i que integren tres protons cadascun. Finalment, a δ 1.13 ppm apareix un multiplet i un singlet (21 protons) dels protons del grup isopropil units al silici.

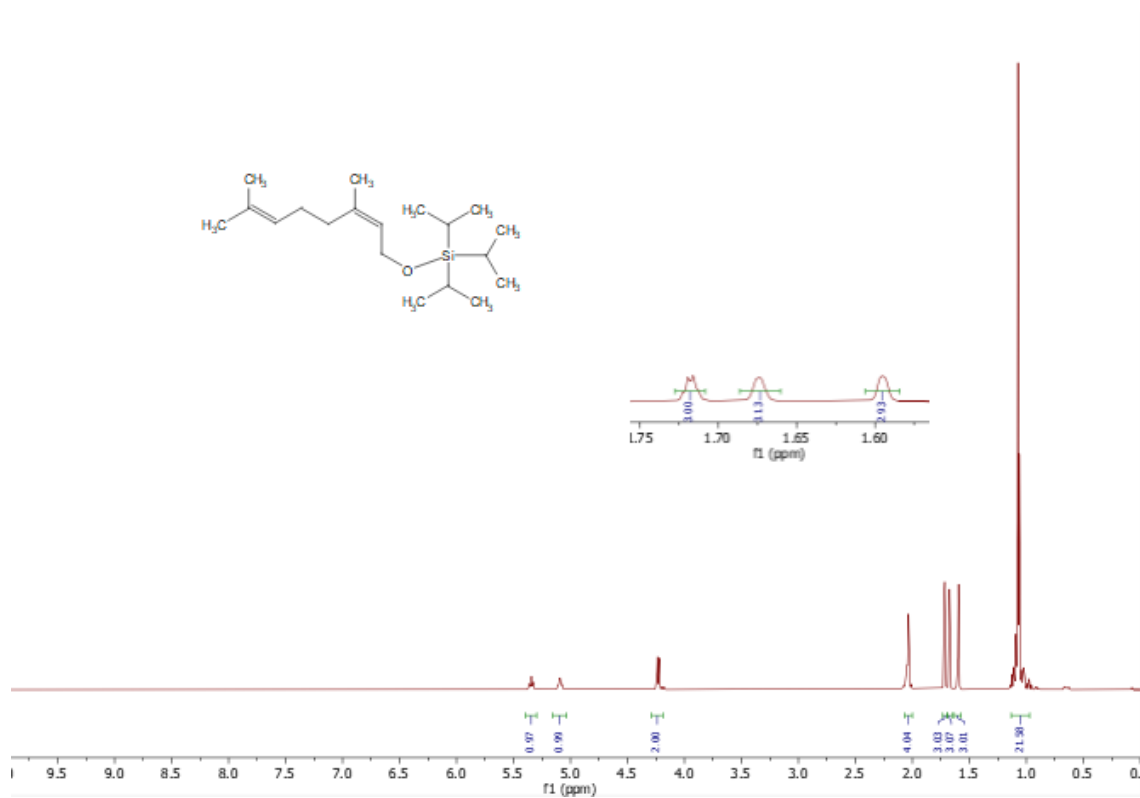


Figura 4.9. RMN ^1H del substrat **2c** en CDCl_3 .

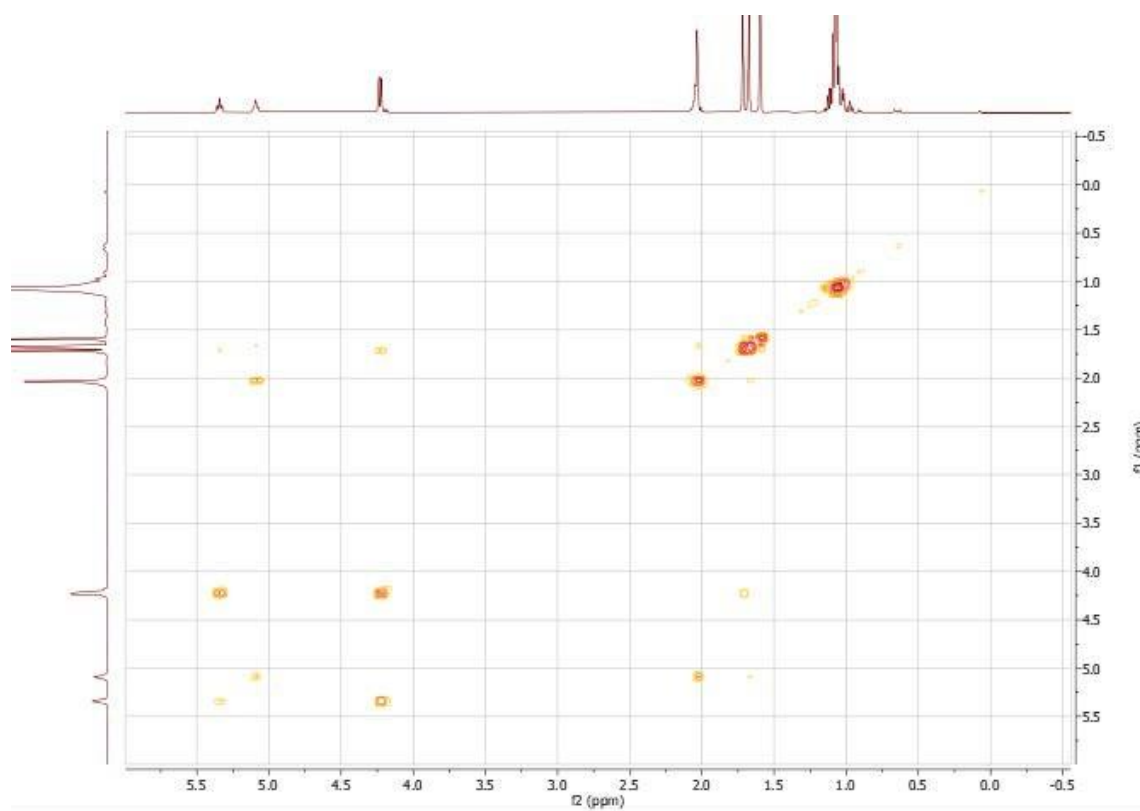
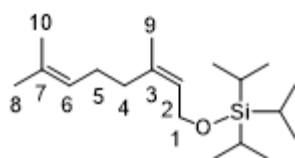


Figura 4.10. Espectre COSY $\{^1\text{H},^1\text{H}\}$, del substrat **2c**.

A l'espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (Figura 4.10) s'observa com els senyals dels protons vinílics a δ 5.34 i 5.09 ppm mostren les seves correlacions amb els seus respectius protons alifàtics adjacents. Així, hem pogut assignar el senyal a δ 5.34 ppm al protó 2, ja que, mostra correlació amb el doblet a δ 4.23 ppm. De la mateixa manera, el senyal a δ 5.09 ppm mostra correlació amb el multiplet a δ 2.04 i, per tant, correspon al protó 6. Per acabar, a δ 1.13 ppm apareix com s'acoblen els protons metilènics i els metins del grup triisopropilsilil.

Taula 4.2. Dades RMN ^1H i ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ del compost **2c** en CDCl_3 . Desplaçaments químics expressats en ppm. Constants d'acoblament expressades en Hz.



2a	^1H	^{13}C
1	4.23 (d, $J= 6.3$ Hz)	60.1
2	5.34 (m)	125.7
3	-	136.5, 131.6
4 + 5	2.04 (m)	32.3, 26.5
6	5.09 (m)	123.9
7	-	136.5, 131.6
8 + 9 + 10	1.71 (s), 1.67 (s), 1.59 (s)	25.6, 23.2, 17.6
^iPr , TIPS	1.13 (m)	17.9, 12.0

d = doblet, m= multiplet, s = singlet

Els senyals de l'espectre de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (Figura 4.11), s'han assignat amb l'ajuda de l'espectre HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ (Figura 4.12). Així, els senyals que apareixen a δ 136.5 i 131.6 ppm, corresponen als dos carbonis quaternaris del compost, i es pot comprovar perquè no s'observa cap correlació a l'espectre de HSQC. En canvi, es mostra correlació dels carbonis terciaris del doble enllaç 2 i 6, amb els seus protons a δ 5.34 i 5.09 ppm respectivament. De la mateixa manera, podem assignar que el senyal a δ 60,1 ppm correspon al carboni 1, ja que, mostra correlació amb el doblet a δ 4.23 ppm. També s'observa la correlació del senyal a δ 32.3 i 26.5 ppm amb els seus respectius carbonis alifàtics. A δ 25.6, 23.2 i 17.6 ppm apareixen els carbonis primaris. Per acabar, a δ 17.9 i 12.0 ppm observem els carbonis corresponents al grup silà.

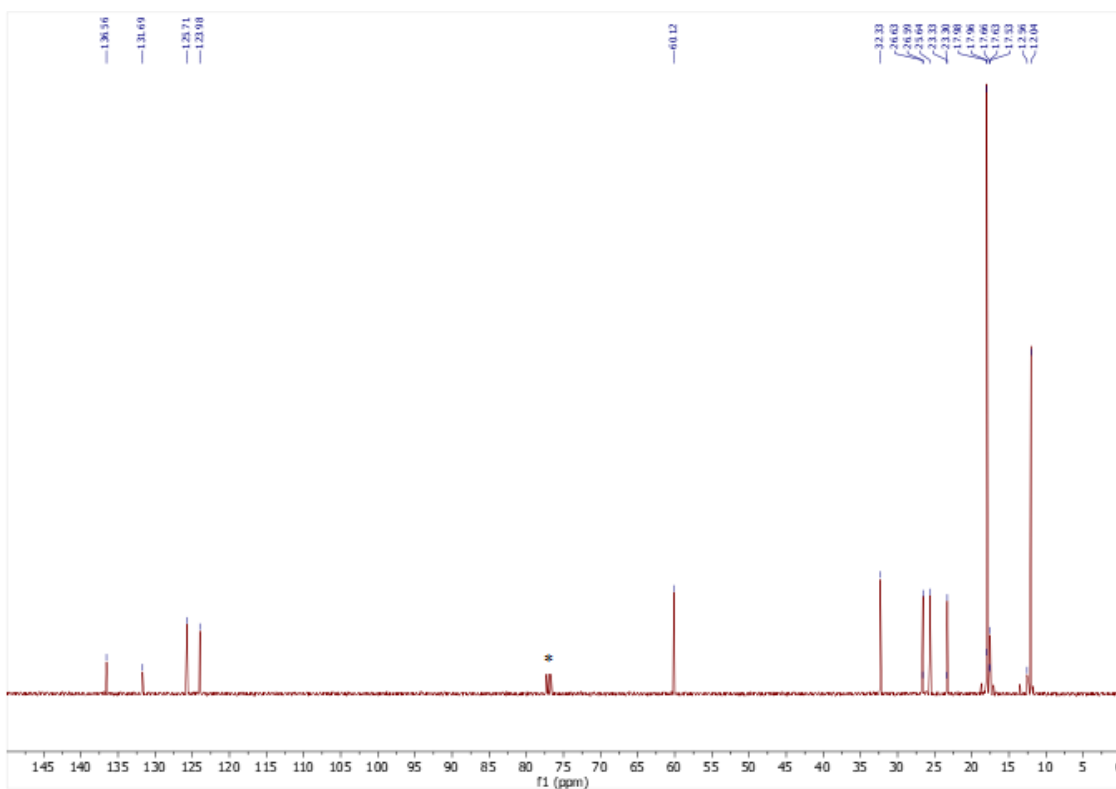


Figura 4.11. Espectre RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ del producte **2c** en CDCl_3 . *= Solvent: CDCl_3 (δ 77.4 ppm).

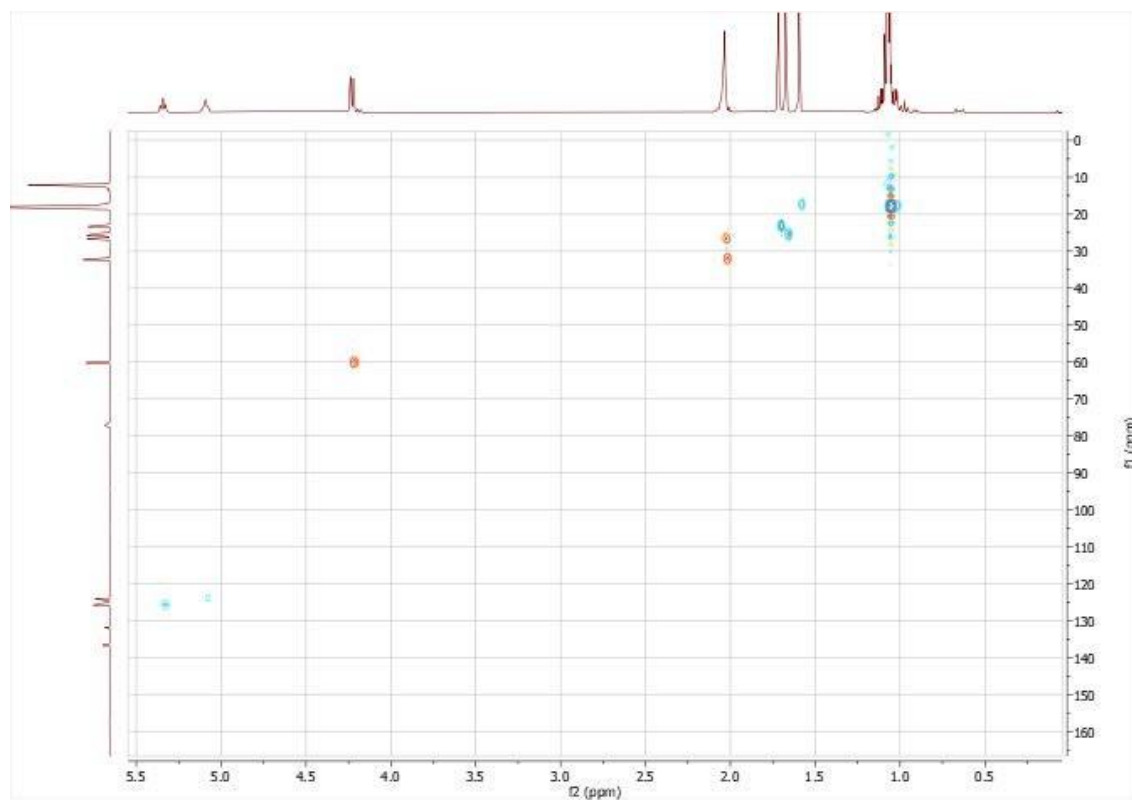


Figura 4.12. Espectre bidimensional HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ del producte **2c** en CDCl_3 .

5. Part experimental

5.1. Consideracions generals

Les reaccions i manipulacions de compostos sensibles a l'aire i a la humitat (**1-2a-c**) s'han realitzat sota atmosfera inert d'argó utilitzant la tècnica Schlenk en una línia buit/argó. Tots els reactius s'empraven tal com arribaven. Pels espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) s'ha fet ús d'un espectròmetre de 400 MHz. Les dades dels desplaçaments químics de RMN $\{^1\text{H}\}$ i $\{^{13}\text{C}\}$ es donen amb parts per milió respecte al pic residual del cloroform deuterat fet servir com a dissolvent.

5.2. Síntesi dels substrats 1a-c

En un Schlenk, si es tracta del geraniol o del nerol s'afegeix (0.33 mL, 1.2 mmol) de l'alcohol corresponent, anhídrid acètic (0.31 mL, 3.3 mmol) i piridina (0.30 mL, 3,9 mmol). En canvi, si es tracta del farnesol s'afegeix (0.3 mL, 1.3 mmol), anhídrid acètic (0.22 mL, 2.3 mmol) i piridina (0.21 mL, 2.7 mmol). En els dos casos, la mescla es deixa agitant a temperatura ambient durant 24 h. Un cop passat el temps de reacció, es dilueix amb dietilèter (100 mL). La fase orgànica es renta un cop amb aigua (30 mL), dos cops amb HCl 1M (30 mL) i un cop amb una solució saturada de clorur de sodi (30 mL). S'asseca la fase orgànica amb MgSO_4 , es filtra i s'evapora el solvent al buit. El producte es purifica per cromatografia en columna de SiO_2 (èter de petroli /acetat d'etil = 9:1) per a obtenir els productes desitjats.

- **(E)-3,7-Dimetil-2,6-octadien-1-ol acetat (1a)**. S'obté un oli incolor (0.32 g, 84%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.27 (t, 1H), 5.01 (t, 1H), 4.52 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) ppm.
- **3,7,11-Trimetil-2,6,10-dodecatrienil acetat (1b)**. S'obté un oli incolor (0.31 g, 86%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.36 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.51 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 - 1.90 (m, 8H), 1.98 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 6H) ppm.
- **(Z)-3,7-Dimetil-2,6-octadien-1-ol acetat (1c)**. S'obté un oli incolor (0.33 g, 87%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.29 (t, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) ppm.

5.3. Síntesi dels substrats 2a-c








Si el producte de partida és el geraniol o el nerol, s'afegeix a un Schlenk, l'alcohol corresponent (0.3 mL, 1.9 mmol), clorotriisopropilsilà (0.5 mL, 2.3 mmol), imidazole (0.3 g, 4.8 mmol) i DMF (1.5 mL). En canvi, si es fa servir el farnesol s'afegeix l'alcohol (0.3 mL, 1.3 mmol), clorotriisopropilsilà (0.3 mL, 1.5 mmol), imidazole (0.2 g, 3.3 mmol) i DMF (1.5 mL). La mescla es deixa agitant a temperatura ambient durant 2.5 dies. Un cop la reacció ha finalitzat, s'aboca en aigua (50 mL). La barreja s'extrau tres cops amb éter de petroli (50 mL) i les fases orgàniques combinades es renten un cop amb aigua (50 mL). S'asseca la fase orgànica amb MgSO_4 , es filtra i s'evapora el solvent al buit. El producte es purifica per cromatografia en columna de SiO_2 (èter de petroli /acetat d'etil = 40:1) per a obtenir els productes desitjats.





- **(E)-Geranil triisopropilsilil éter (2a).** S'obté un oli incolor (0.55 g, 91%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 5.42 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.08 (m, 21H) ppm.
- **Farnesil triisopropilsilil éter (2b).** S'obté un oli incolor (0.47 g, 92%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 5.27 (m, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.38 (d, J = 7.0, 2H), 2.17 (m, 8H), 1.66 -1.51 (m, 12H), 1.14 (m, 21H) ppm
- **(Z)-Neril triisopropilsilil éter (2c).** S'obté un oli incolor (0.54 g, 90%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.23 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.13 (m, 21H) ppm.

5.4. Llistat dels reactius emprats amb la seva puresa, toxicitat i manipulació

A continuació, es mostra una taula amb la llista dels reactius utilitzats a la part experimental, s'especifica la seva puresa, les dades de la seva perillositat i la manipulació recomanada.

Taula 5.1. Puresa, toxicitat i manipulació dels compostos utilitzats.

Reactiu	Puresa (%) Casa Comercial	Perillositat (Pictogrames)	Manipulació
Acetat d'etil	>99.8% Thermofisher		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Àcid clorhídric (solució aquosa)	>99.9% Thermofisher		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Anhidrid acètic	≥99% Scharlau		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Clorotriisopropilsilà	97% Thermoscientific		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
N,N-Dimetilformoamida	≥99.8% Thermoscientific		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Éter de petroli	≥99.9% Carlo Erba		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Farnesol	98.5% BLD Pharmatech		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina

Geraniol	99.19% BLD Pharmatech		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Imidazole	99% Across Organics		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Nerol	95% BLD Pharmatech		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Piridina	99% Across Organics		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Sulfat de magnesi	≥98% Thermofisher	-	Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina

6. Conclusions

En aquest treball, s'han sintetitzat i caracteritzat les 6 olefines **1-2a-c** amb rendiments del 84%, 86%, 87% i 91%, 92%, 90% respectivament. La síntesi dels compostos **1a-c** i **2b** s'ha confirmat mitjançant la tècnica d'espectroscòpia magnètica nuclear (RMN) de ^1H i comparant-los amb els espectres de la bibliografia. Els compostos **2a** i **2c** són nous i la seva obtenció s'ha confirmat mitjançant RMN de ^1H i ^{13}C . L'assignació dels senyals de ^1H i de ^{13}C s'ha dut a terme mitjançant espectres bidimensionals de correlació COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ i HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$.

In this work, 6 olefins **1-2a-c** have been synthesized and characterized with yields of 84%, 86%, 87%, and 91%, 92%, 90% respectively. The synthesis of compounds **1a-c** and **2b** was confirmed using nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy of ^1H and comparing them with the spectra in the literature. Compounds **2a** and **2c** have not been synthesized previously, and their synthesis was confirmed using ^1H and ^{13}C NMR. The assignment of the ^1H and ^{13}C signals was carried out using two-dimensional correlation spectra COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ and HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$.

7. Bibliografia

- ¹ Akiyama, T., & Ojima, I. (2022). *Catalytic Asymmetric Synthesis*. Wiley & Sons, Incorporated, John.
- ² Barazandeh, A., Najafpour-Darz, G., Alihossein, A., & Kazemi, S. (2023). Synthesizing of Alginate Coated-Silver Nanoparticles Core-Shell for Detecting of S-naproxen Enantiomer in Pharmaceutical Formulation. *Karbala International Journal of Modern Science*, 9(3). <https://doi.org/10.33640/2405-609x.3314>.
- ³ Thall, E. When Drug Molecules Look in the Mirror. *J. Chem. Educ.* **1996**, 73, 481-484.
- ⁴ Colacot, T. J. (2002). 2001 Nobel Prize in Chemistry. *Platinum Metals Review*, 46(2), 82–83. <https://doi.org/10.1595/003214002x4628283>.
- ⁵ Leigh Krietsch Boerner. (2021). 2021 Nobel Prize in Chemistry. *C&EN Global Enterprise*, 99(37), 5. <https://doi.org/10.1021/cen-09937-leadcon>.
- ⁶ Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1994**.
- ⁷ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* (London) **1968**, 1445-1446.
- ⁸ L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942-943
- ⁹ Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998.
- ¹⁰ Noyori, R.; Hashiguchi, S. Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by chiral ruthenium complexes. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97–102
- ¹¹ Roseblade, S. J., & Pfaltz, A. (2007). Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Olefins. *Accounts of Chemical Research*, 40(12), 1402-1411. <https://doi.org/10.1021/ar700113g>.
- ¹² Wang, A., Wüstenberg, B., & Pfaltz, A. (2008). Enantio- and Diastereoselective Hydrogenation of Farnesol and O-Protected Derivatives: Stereocontrol by Changing the C=C Bond Configuration. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(12), 2298–2300. <https://doi.org/10.1002/anie.200705521>.
- ¹³ Cao, W.; Chen, P.; Tang, Y. (2020). Total Synthesis of Isohericenone J via a Stille Coupling Reaction. *J. Nat. Prod.*, 83 (5), 1701–1705. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01251.