

**Tesi Doctoral**

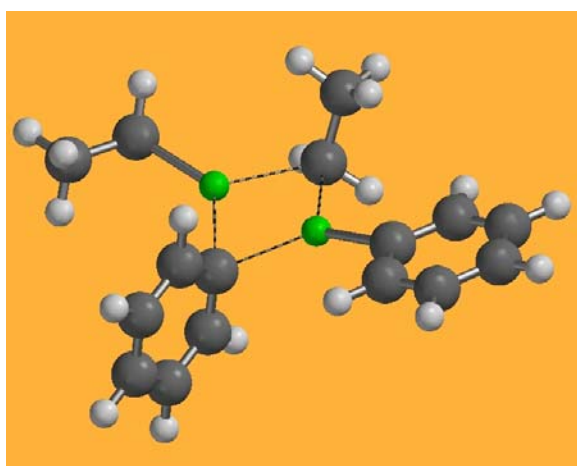
**SÍNTESI ALTAMENT ENANTIOSELECTIVA D'ALCOHOLS  
PROPARGÍLICS I DE DIARILCARBINOLS PER ADDICIÓ  
CATALÍTICA DE DIORGANOZINC A ALDEHIDS**

**Montserrat Fontes i Ustrell**

**Universitat de Barcelona  
Departament de Química Orgànica  
Parc Científic de Barcelona**



**SÍNTESI ALTAMENT ENANTIOSELECTIVA D'ALCOHOLS  
PROPARGÍLICS I DE DIARILCARBINOLS PER ADDICIÓ  
CATALÍTICA DE DIORGANOZINC A ALDEHIDS**



**Montserrat Fontes i Ustrell**

Programa de Doctorat de Química Orgànica. Bienni 1999-2001

Departament de Química Orgànica

Divisió de Ciències Experimentals i Matemàtiques

Universitat de Barcelona



Memòria presentada per a Montserrat Fontes i Ustrell per a optar  
al grau de DOCTOR EN CIÈNCIES QUÍMIQUES

Montserrat Fontes i Ustrell

Revisada per:

Dr. Miquel A. Pericàs i Brondo

Dr. Xavier Verdaguer i Espauella



Barcelona, març del 2003

*Aquest treball s'ha pogut realitzar gràcies al suport econòmic en part dels Ajuts de Suport a Grups de Recerca del CIRIT 2000SGR19 i 2001SGR50 i en part al Grup URSA a través de la Fundació Bosch i Gimpera. S'ha realitzat entre l'abril del 1999 i el novembre del 2003 al Dpt de Química Orgànica de la Facultat de Química de la UB i a les instal·lacions del PCB de la UB.*

*Vull agrair al Dr Pericàs la possibilitat que em va oferir d'incorporar-me al seu grup de recerca i de realitzar una Tesi Doctoral, així com la confiança que ha dipositat en mi durant tot aquest temps i el seu inesgotable optimisme. Als Drs Albert Moyano i Toni Riera el seu suport, excel·lent tracte i bon humor en tot moment. Al Dr Xavier Verdaguer la seva dedicació, il·lusió, sentit de l'humor i paciència. La seva bona disposició i la confiança que m'ha permès tenir-li han fet que des de la seva arribada no hagi deixat d'aprendre coses dia rera dia. Gràcies a tots quatre per a aquesta magnífica oportunitat.*

*Al Dr Lluís Solà de la Unitat de Química Fina dels SCT de la UB agraeixo la possibilitat de realitzar els experiments en el React-IR, així com l'interès mostrat al llarg d'aquest temps.*

*Al Dr Pere Cabot del Departament de Química Física agraeixo els seus consells i la seva supervisió en el tractament de les dades d'IR..*

*Al llarg d'aquests quatre anys en el grup de recerca ens n'han passat de tots colors. Vaig començar la tesi treballant a la vitrina de la planta sisena i vaig tenir el privilegi de treballar amb la Montse Alcón, qui sempre ha estat disposada a donar-me un cop de mà i a tenir una entretinguda conversa. També vaig treballar al laboratori que es va incendiar i al laboratori de pràctiques després de l'incendi. Sense cap mena de dubte aquells van ser els pitjors moments per a tots, però gràcies als "companys d'exili" va ser més planer i després d'un temps vam muntar i estrenar el laboratori nou. Vull agrair especialment als "Moyins" el seu bon humor : l'Agustí (el meu "nebot" preferit), la Rosa (la noia més "electritzant" i al·legre del món de l'espectacle), l'Anna, la Mònica, la Gousia i el Ramon , amb qui a més d'haver compartit la taula i la vitrina comparteixo una bona amistat. Moltes gràcies per la vostra companyia i per totes les inoblidables estones que em passat plegats, tant quan les coses anaven bé com quan no era així. Finalment una part del grup ens vam instal·lar al Parc, el meu darrer trasllat. No puc oblidar l'ajut i els consells que he rebut sempre de **tots** els companys del*

*grup al llarg de tot aquest temps: Al Ciril, al Rubén, al Xavi, al Dani, al David (que ens ha permès compartir amb ell el seu univers Roxette). A la Noe i al Jordi per a compartir la taula i l'ordinador. A la Gabi, la Cate i la Mireia per que sense fer gaire soroll ni esperar grans agraïments han fet més agradables les hores passades al laboratori. A les "nenes", la Belén i la Mònica, els he d'agraïr els bons moments que em compartit i la seva demostrada amistat. De tots vosaltres m'emporto molt bons records.*

*Vull recordar també als meus amics que sempre m'han donat el seu suport i m'han ajudat a superar els entrebancs compartint molt bones estones: la Sònia, el Toni, l'Anna, el Frank, el Miquel Àngel, el Pedro, el Javi, l'Eli, l'Edu, el Lluís.*

*Agraeixo al Ferran la seva disponibilitat per a ajudar amb el suport informàtic. Al Manel i a l'Alicia per a continuar sent els millors veïns que mai tindrem. A la resta de cunyats i cunyades pel seu interès i les bones estones que passem plegats: el Carles, la Mireia, l'Emili, la Montse, el Lluís i la Marina.*

*També he de donar les gràcies als meus germans, l'Olga i el Joan, per a estar en tot moment al meu costat i per tot el que ens uneix. A la iaia Luci per animar-me sempre a estudiar i a esforçar-me per tal de tenir una vida més fàcil que la seva. Als meus pares els he d'agraïr moltíssimes coses, però sobretot el seu amor per a nosaltres, el seu sacrifici i esforç per a tirar la família endavant en tot moment i donar-nos tot el que ens ha fet falta i més. Gràcies per a deixar-me la millor herència que es pot deixar a una filla: una educació basada en la integritat i l'honradesa i una bona formació acadèmica que em permeti tenir una vida més còmoda que la vostra.*

*Al Marc, per ser el meu passat, el meu present i el meu futur. Per a ajudar a aixecar-me cada cop que ensopego, per a fer-me riure inclús en els pitjors moments, per a no defallir i fer-me veure que la meva vida és plena,...*

*No sé què em portarà la vida en el futur. Del que estic segura és que estaré molt ben acompanyada.*

*Barcelona, abril del 2003*



## ABREVIATURES

<b>Abs:</b>	absorbància
<b>Ar:</b>	aril
<b>BINOL:</b>	2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil
<b>Bu:</b>	butil
<b>CAN:</b>	nitrat cèric (IV) amònic
<b>CCF:</b>	cromatografia en capa fina
<b>COMAs:</b>	organomagnesi amides quirals
<b>Conv.:</b>	conversió química
<b>DABCO:</b>	1,4-diazabícl[2.2.2.]octà
<b>(-)-DAIB:</b>	(2 <i>S</i> )-3-exo-dimetilaminoisoborneol
<b>DBNE:</b>	N,N'-dibutilnorefedrina
<b>DIBAL:</b>	hidrur de diisobutilalumini
<b>DMF:</b>	dimetilformamida
<b>DNA:</b>	àcid desoxirribonucleic
<b>DVB:</b>	divinilbenzè
<b>ee:</b>	excés enantiomèric
<b>EM:</b>	Espectometria de masses
<b>Et:</b>	etil
<b><i>f</i><sub>0</sub>:</b>	funcionalització
<b>GC:</b>	cromatografia de gasos
<b>HPLC:</b>	Cromatografia Líquida d'Alta Resolució
<b>HRMS:</b>	Espectometria de masses d'alta resolució
<b><sup>i</sup>PrOH:</b>	isopropanol
<b>IR:</b>	Infraroig
<b><i>m</i>:</b>	meta
<b>Me:</b>	metil
<b>min:</b>	minuts

<b><i>o</i>:</b>	orto
<b><i>p</i>:</b>	para
<b>Pf:</b>	punt de fusió
<b>Ph:</b>	fenil
<b>r.p.m.:</b>	revolucions per minut
<b>Rdt.:</b>	rendiment químic
<b>Rf:</b>	factor de retenció
<b>RMN:</b>	Ressonància Magnètica Nuclear
<b>t.a.:</b>	temperatura ambient
<b>TADDOL:</b>	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolà-4,5-dimetanols
<b><sup>t</sup>Bu:</b>	<i>tert</i> -butil
<b>THF:</b>	tetrahidrofurà
<b>t<sub>R</sub>:</b>	temps de retenció de l'enantiòmer <i>R</i>
<b>t<sub>S</sub>:</b>	temps de retenció de l'enantiòmer <i>S</i>

## CONTINGUTS

<b>CAPÍTOL 1: INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTOL 2: PRECEDENTS.....</b>	<b>13</b>
<b>CAPÍTOL 3: ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Et<sub>2</sub>Zn A ALDEHIDS PROPARGÍLICS COMPLEXATS AMB Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>.....</b>	<b>37</b>
<b>CAPÍTOL 4: ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Ph<sub>2</sub>Zn A CARBONILS.....</b>	<b>55</b>
<b>CAPÍTOL 5: ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Me<sub>2</sub>Zn A ALDEHIDS.....</b>	<b>131</b>
<b>CAPÍTOL 6: DESCRIPCIÓ DE L'EXPERIMENTAL.....</b>	<b>143</b>
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>205</b>
<b>ÍNDIX D'ESTRUCTURES.....</b>	<b>209</b>
<b>ÍNDIX GENERAL.....</b>	<b>215</b>



## **CAPÍTOL 1**

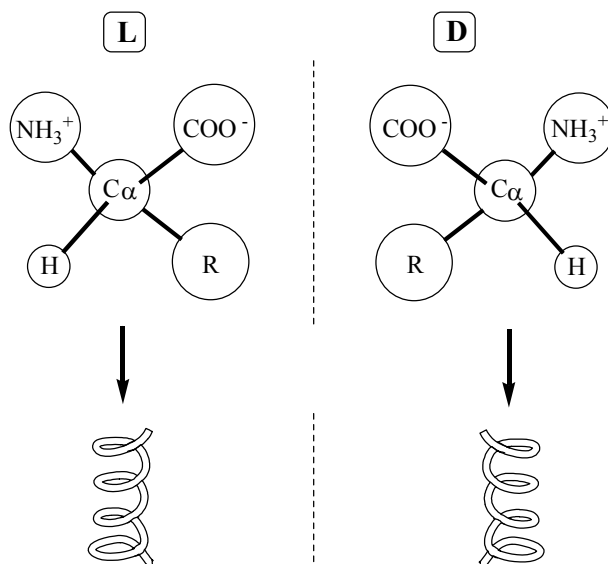
### **INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS**



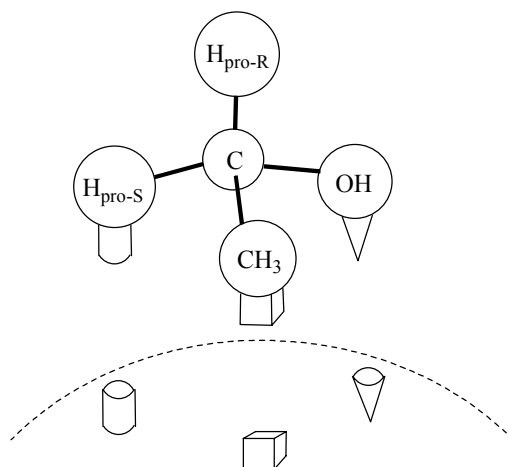
## 1. INTRODUCCIÓ

Si parem atenció i observem la natura que ens envolta ens adonarem que es tracta d'un món majoritàriament quiral. És més, si fixem l'atenció en nosaltres mateixos veurem clarament que també som estructures quirals. Per molt que el nostre cos sembli simètric a primer cop d'ull, tots sabem que no és així: els nostres òrgans no estan distribuïts de manera simètrica i les nostres aptituds són clarament diferents, per exemple, amb la mà dreta i amb l'esquerra. De la mateixa manera, el nostre metabolisme, com el de la resta d'éssers vius també és quiral: l'estructura del  $\beta$ -DNA, portador de la informació genètica és dextrògira, les proteïnes estan constituïdes exclusivament per *L*-aminoàcids (Esquema 1), els sucres que són oxidats pel nostre organisme són *D*-sucres i de la mateixa manera els enzims presenten estereoespecificitat de substrat, és a dir, reconeixen els substrats en les reaccions que catalitzen amb una determinada estereoquímica (Esquema 2). Així és fàcil entendre que quan administrem fàrmacs a un organisme mentre que els efectes d'un enantiòmer poden ser totalment beneficiosos, els de l'altre enantiòmer poden ser totalment oposats.

**Esquema 1:** Les proteïnes del nostre metabolisme estan constituïdes exclusivament per *L*-aminoàcids que donen lloc en el nostre organisme a hèlix- $\alpha$ , dextrògires.



**Esquema 2:** Representació de la unió específica d'un centre proquiral al lloc d'unió de l'enzim.



És en aquest punt que sorgeix la necessitat d'obtenir compostos quirals enantiomèricament purs. Tradicionalment s'havien sintetitzat els fàrmacs en forma racèmica i en alguns casos posteriorment s'havia procedit fent una separació cromatogràfica, una cristal·lització directa o bé una resolució de racemats (química o cinètica) per tal d'eliminar l'enantiòmer no desitjat. Però si aconseguim sintetitzar els productes enantiomèricament purs directament apostem per una química més sostenible, alhora que evitem els possibles efectes de l'enantiòmer no beneficiós.

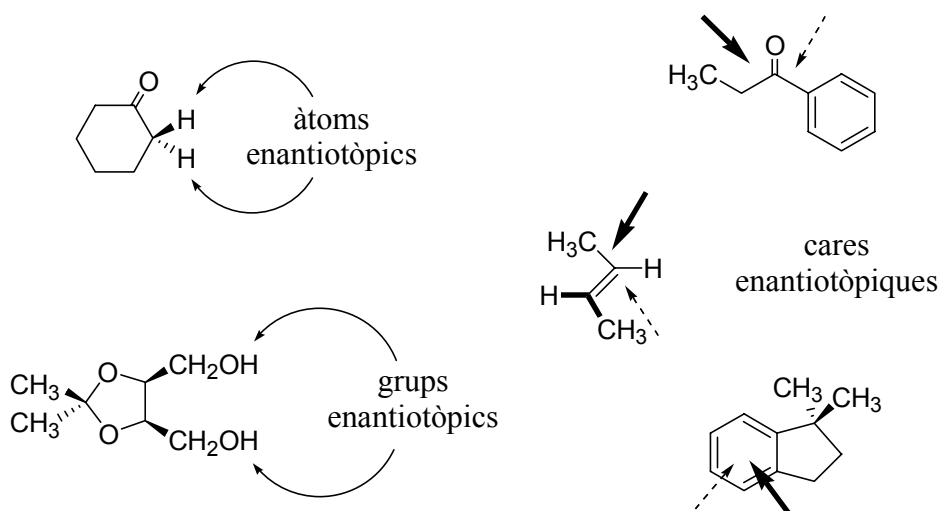
Les primeres vies de síntesi de compostos enantiomèricament purs van ser aquelles que empraven com a material de partida productes naturals quirals (també conegudes com a "chiral pool"), efectuant sobre ells les transformacions necessàries per tal d'arribar al producte desitjat. Moltes d'aquestes vies són emprades industrialment amb molt bons resultats, com la síntesi del (+)-tromboxà B<sub>2</sub> (Esquema 3). Amb aquesta finalitat s'han emprat com a materials de partida sucres, aminoàcids, hidroxiaàcids, terpens, alcaloides i altres productes quirals presents a la natura.





enantiòmers i els quals són indistingibles per a reactius aquirals però són distingibles per a reactius quirals.

**Esquema 5:** Exemples de molècules aquirals que presenten grups o cares enantiotòpiques.



En un procés de síntesi asimètrica la proporció entre els dos enantiòmers del producte final (C i ent-C en l'Esquema 4) dependrà de les diferències d'energies entre els estats de transició diastereomèrics. L'agent o modificador quiral és el responsable de la transmissió de la informació quiral al producte final. Hi ha diferents tipus d'agents quirals: el medi de reacció, un reactiu, un catalitzador enzimàtic, un catalitzador no enzimàtic o bé un auxiliar o lligand quiral. En aquest tipus de reaccions l'agent quiral, mitjançant la unió temporal amb el substrat aquiral, possibilita la discriminació entre grups o cares enantiotòpiques, obtenint-se majoritàriament un dels dos possibles enantiòmers del producte. És a dir, aquest modificador quiral presenta una estructura tridimensional que permet la diferenciació entre els dos estats de transició diastereomèrics.

Els primers tipus de processos que es van desenvolupar van ser aquells en els quals l'agent quiral era un auxiliar quiral o un lligand. L'auxiliar quiral és aquell que s'uneix covalentment al substrat, mentre que la unió del lligand amb el substrat és una unió coordinativa i temporal. L'auxiliar quiral s'empra en quantitat equimolar al substrat, mentre que el lligand es pot emprar en quantitat estequiomètrica o bé subestequiomètrica. Si aquest

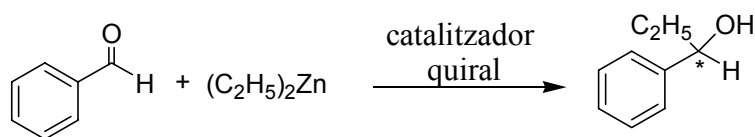
modificador quiral es recupera després d'un cicle podem dir que l'addició és catalitzada per un lligand, que controla l'estereoquímica alhora que catalitza la reacció. És a dir per una estructura quiral que genera estereoselectivitat en el producte a l'actuar com una plantilla, alhora que augmenta l'eficiència del procés incrementant la velocitat de reacció del procés global. Quan el lligand es recupera després d'un cicle ja no és necessari emprar-ne un equivalent, donat que una mateixa molècula pot donar lloc a més d'un cicle i per tant, a més d'una molècula de producte final. En aquest cas podem emprar una quantitat subestequiomètrica de lligand i parlem de catàlisi enantioselectiva.

Al llarg dels darrers anys els avenços obtinguts en el camp de la síntesi asimètrica són més que significatius, tant a nivell acadèmic com a nivell industrial. I dins d'aquest camp tenen un particular interès els processos catalítics que ens permeten obtenir productes d'elevada puresa enantiomèrica recuperant posteriorment el catalitzador responsable de la transferència de quiralitat, el que també presenta clars avantatges econòmics. Així ho constata el premi Nobel de Química de l'any 2001 atorgat a William S. Knowles i Ryoji Noyori pel seu treball en la hidrogenació asimètrica catalítica i a K. Barry Sharpless pel seu treball en l'oxidació asimètrica catalítica.

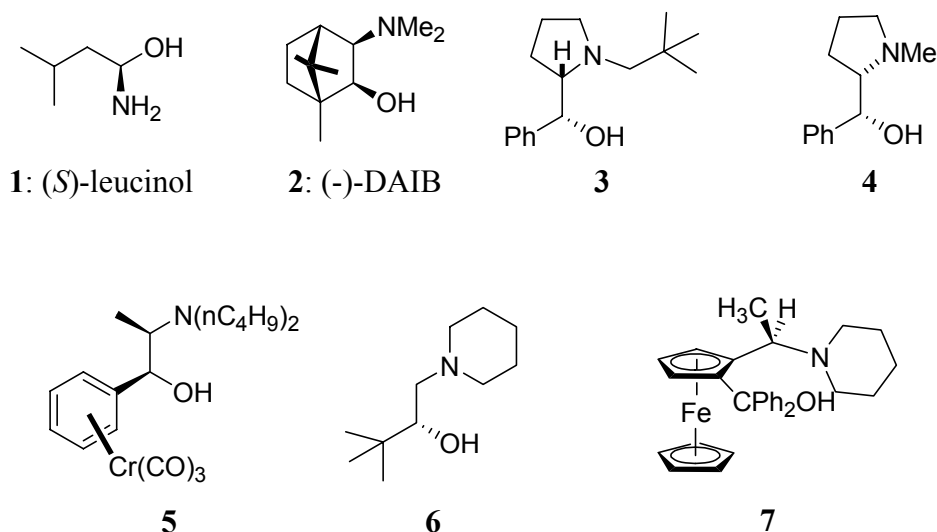
Dins de la catàlisi enantioselectiva es troben processos tan importants com l'epoxidació asimètrica de Sharpless, la dihidroxilació i la hidrogenació asimètriques d'olefines, les reaccions de Diels-Alder, les reduccions asimètriques de cetones proquirals o les addicions enantioselectives de nucleòfils sobre aldehids. I és en aquest darrer camp d'investigació que es centra el present treball, particularment en l'addició enantioselectiva de diorganozincs sobre aldehids.

Les addicions sobre carbonils permeten obtenir alcohols enantiomèricament purs, el que presenta gran interès sintètic. En un principi es van desenvolupar addicions de diferents espècies organometàl·liques, com organomagnèsics i organolítics sobre aldehids, però donat que aquests són molt reactius i s'addicionen sense necessitat de lligand, calia emprar el modificador quiral en quantitat estequiomètrica. En aquest sentit els dialquilzincs presentaven un clar avantatge, donat que són pràcticament inerts davant dels aldehids i per tant, permeten emprar el modificador quiral en quantitat catalítica.

**Esquema 6 :** Esquema general de l'addició de dietilzinc sobre el benzaldehyd emprant un catalitzador quiral.



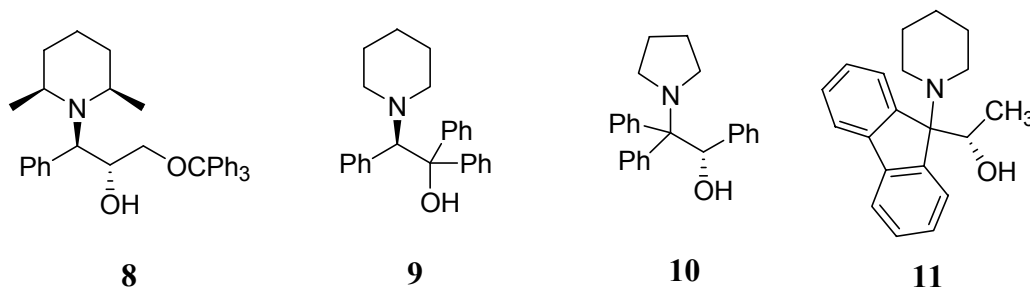
Des de que Oguni i Omi van publicar l'any 1984 la primera addició de dietilzinc sobre el benzaldehyd en presència d'una quantitat catalítica de (*S*)-leucinol (**1**) amb una enantioselectivitat del 49 %, <sup>1</sup> la recerca en l'addició enantioselectiva d'organozincs a carbonils ha avançat extraordinàriament. Al llarg de les passades dècades han estat desenvolupats gran nombre de catalitzadors quirals de diferents natures i estructures: aminoalcohols, aminotiols, disulfurs, amines, diols i complexes de Titani, entre d'altres. En molts d'ells s'han arribat a obtenir enantioselectivitats excel·lents, el que ha provocat que la reacció d'addició de dietilzinc sobre el benzaldehyd hagi esdevingut un clàssic en el disseny de nous lligands per a la catàlisi enantioselectiva. <sup>2</sup> Tot seguit podem veure alguns dels principals catalitzadors desenvolupats per a aquesta reacció i que han mostrat enantioselectivitats excel·lents en aquests tipus d'addicions.



Un dels grups de lligands quirals que més s'han desenvolupat i millors resultats han proporcionat són els aminoalcohols, que al reaccionar amb dialquilzincs generen un complex

quiral àcid de Lewis el qual pot coordinar l'aldehid i el dialquilzinc per a conduir a l'addició enantioselectiva. Dins d'aquest grup cal destacar els aminoalcohols quirals sintetitzats per Noyori i col·laboradors, com el (-)-DAIB<sup>3</sup> (**2**), o els sintetitzats per Soai i col·laboradors<sup>4</sup> (**3,4**), entre d'altres.

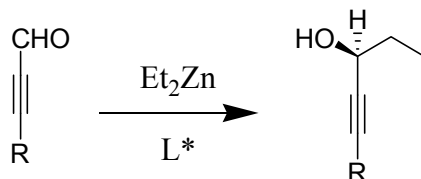
És en aquest darrer camp d'investigació en el qual el nostre grup de recerca també s'ha especialitzat en els darrers anys.<sup>5</sup> Així, s'han desenvolupat diferents famílies de lligands del tipus β-aminoalcohol (**8, 9, 10, 11**, entre d'altres). Aquests compostos han resultat ser uns excel·lents catalitzadors per a l'addició de dietilzinc a una àmplia gamma d'aldehids, presentant altes conversions i altes enantioselectivitats. En el cas de **11** fins i tot s'han aconseguit molt bons resultats en l'addició sobre fosfinoilimines.<sup>5g-h</sup>



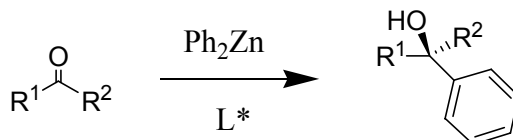
Així doncs, malgrat s'han obtingut molt bons catalitzadors per a l'addició de Et<sub>2</sub>Zn a aldehids, encara queda molt treball per fer per a resoldre satisfactòriament les addicions d'altres grups alquil, d'aril, vinil i alquínil, així com per a l'addició sobre cetones. I és en aquest context que el nostre grup de recerca, amb l'afany d'ampliar el camp d'aplicabilitat dels β-aminoalcohols sintetitzats amb anterioritat ens vàrem plantejar els objectius del present treball.

## 2. OBJECTIUS

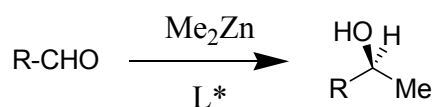
El primer objectiu del present treball és el desenvolupament d'un mètode altament enantioselectiu per a l'obtenció d'alcohols propargílics mitjançant l'addició de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a aldehids propargílics.



El segon objectiu és el desenvolupament d'una metodologia eficient per a l'addició enantioselectiva de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre aldehids i cetones emprant algun dels catalitzadors desenvolupats en el nostre grup de recerca i l'aprofundiment en la comprensió del mecanisme del procés.



El tercer objectiu és l'avaluació del (*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (**9**) com a lligand per a l'addició de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  a aldehids, comprovant si els resultats obtinguts per a l'addició de dietilzinc són extrapolables a l'addició de metil i estudiant l'efecte de diversos additius sobre la conversió i l'enantioselectivitat del procés.



<sup>1</sup> Oguni, N.; Omi, T.; *Tetrahedron Letters*, **1984**, 25, 2823.

<sup>2</sup> Pu, L.; Yu, H.B.; *Chemical Reviews*, **2001**, 101 (3), 757-824.

<sup>3</sup> Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 6071.

<sup>4</sup> Soai, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 7111.

<sup>5</sup> a) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.; Riera, A.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4970-4982. b) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Tet. Lett.* **1997**, 38, 8773. c) Vidal-Ferran, A.; Bampos, N.; Moyano, A.; Pericàs, M.; Riera, A.; Sanders, J.A.M.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6309. d) Solà L.; Reddy, K.S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7078-7082. e) Reddy, K.S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3969. f) Reddy, K.S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Synthesis*, **2000**, 165. g) Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Tet. Lett.* **1999**, 40, 777. h) Jimeno, C.; Reddy, K.S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 3157. i) Jimeno, C.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Synlett*, **2001**, 7, 1155-1157.

## **CAPÍTOL 2**

### **PRECEDENTS**



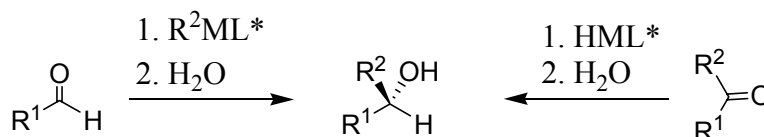


## 1. ADDICIONS D'ORGANOMETÀL·LICS CONVENCIONALS:

### ÚS DE LLIGANDS ESTEQUIOMÈTRICS

Els alcohols secundaris enantiomèricament purs són estructures d'elevat interès sintètic, donat que són presents en gran part de productes naturals amb activitat biològica, a més de ser intermedis d'elevat potencial sintètic. Així doncs, en els darrers anys s'han realitzat importants esforços a l'obtenció enantioselectiva d'aquests compostos a través de diferents vies sintètiques, basats principalment en l'addició enantiofacialment diferenciada de compostos organometàl·lics sobre compostos carbonílics (Esquema 7). És a dir, la reducció enantioselectiva de cetones proquirals i l'addició nucleofílica enantioselectiva sobre aldehids, sobretot en les seves versions catalítiques.<sup>1</sup> Aquest darrer procés presenta l'avantatge que es forma un enllaç C-C alhora que un centre quiral en el mateix pas de síntesi. És en aquest procés que es centra el present treball de recerca.

**Esquema 7:** Síntesi asimètrica d'alcohols quirals: addició enantioselectiva sobre aldehids i reducció enantioselectiva de cetones proquirals.

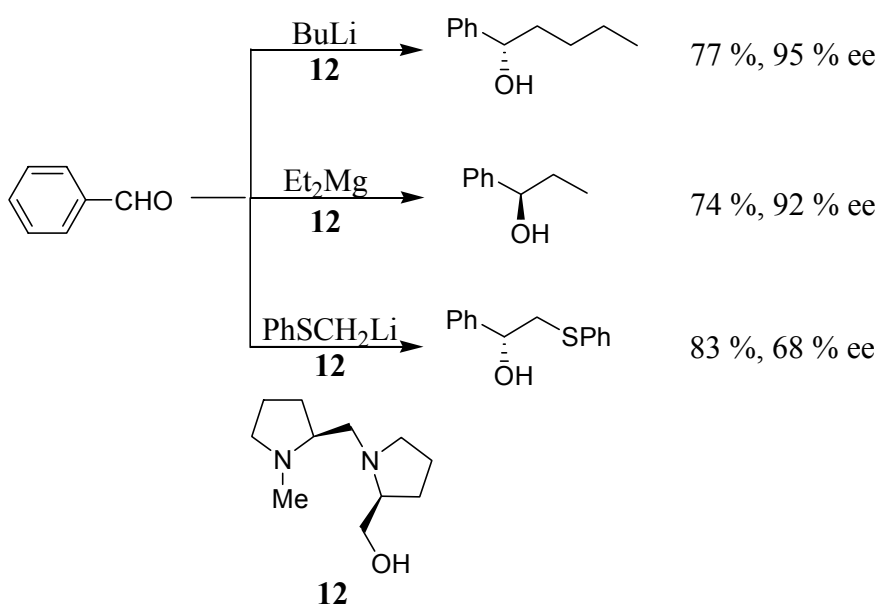


Per tal d'aconseguir amb èxit el reconeixement preferencial d'una de les dues cares enantiotòpiques del carbonil, s'ha de crear un entorn quiral en el compost organometàl·lic. Això s'aconsegueix emprant modificadors quirals que es coordinen amb el metall del reactiu organometàl·lic formant complexos quirals. Aquests són els responsables de la diferenciació

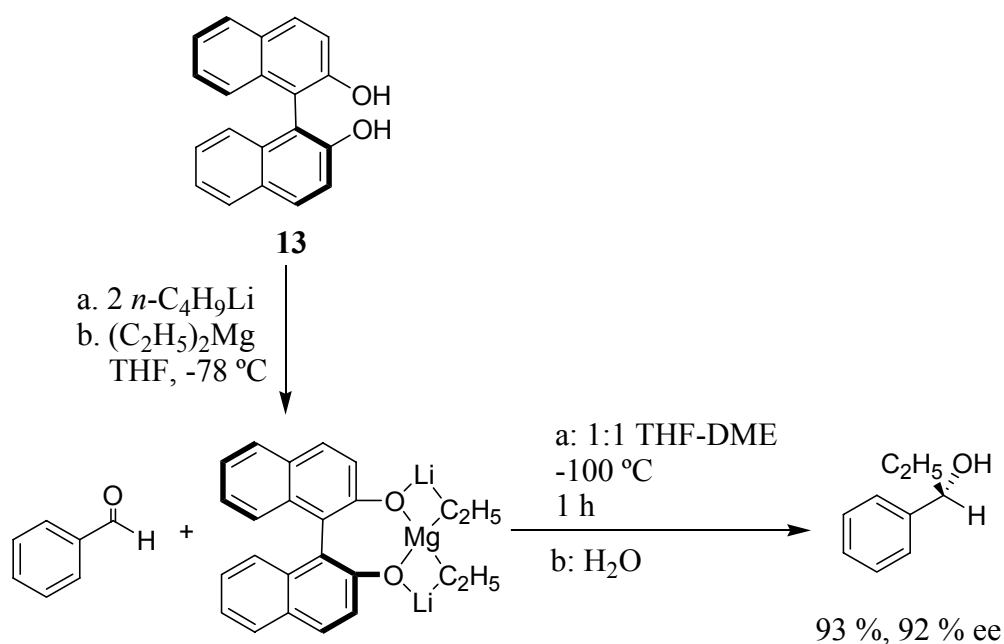
entre les dues cares enantiotòpiques del l'aldehid. S'han descrit un gran nombre de reaccions basades en modificadors quirals orgànics de liti, magnesi, titani o zinc, entre d'altres metalls, i han estat desenvolupats un gran nombre de modificadors quirals orgànics, tant pròtics com apròtics.

Mukaiyama i col·laboradors van publicar<sup>2</sup> a finals de la dècada dels setanta la primera addició enantioselectiva d'alquil lítics i alquilmagnèsics a aldehids en presència d'una sal de liti de l'aminoalcohol quiral **12**, derivat de la (*S*)-prolina, en quantitat estequiomètrica (Esquema 8). Més endavant s'empraren altres lligands quirals per a l'addició enantioselectiva d'alquil lítics, reactius de Grignard i alquiltitanats a aldehids. Per exemple, Noyori<sup>3</sup> va addicionar enantioselectivament un grup etil al benzaldehid a partir del corresponent reactiu de Grignard emprant una quantitat estequiomètrica de BINOL (**13**) i una sal de liti (Esquema 9). En molts casos el lligand podia ser recuperat i emprat repetides vegades.

**Esquema 8:**

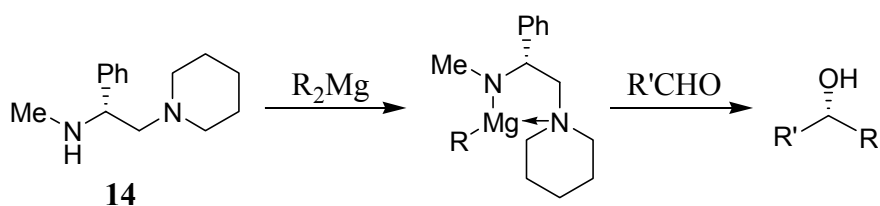


## Esquema 9:



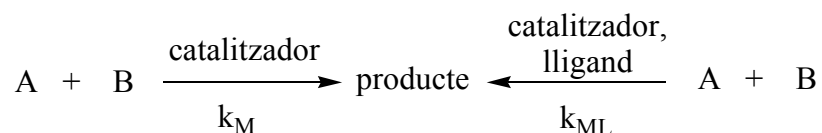
Darrerament Chong i col·laboradors<sup>4</sup> han aconseguit afegir diferents grups alquil i aril a partir de reactius de Grignard, convertint-los en els corresponents organoamides quirals (COMAs). Han emprat una quantitat estequiomètrica del modificador quiral **14**, seguint l'Esquema 10, aconseguint excessos enantiomèrics de fins el 82 %. Així doncs, una combinació adequada de substrats carbonílics i compostos organometàl·lics modificats per alcohols i amines quirals ha permès accedir a alcohols secundaris o terciaris quirals amb pureses òptiques acceptables. Però donada l'alta reactivitat d'aquest tipus d'espècies organometàl·liques calia emprar una quantitat estequiomètrica de lligand quiral, donat que aquests reactius s'addicionen per si sols sobre l'aldehid, donant alcohol racèmic. Això limita la seva aplicabilitat i fa que sigui important trobar alguna alternativa catalítica per a dur a terme aquest tipus d'addicions.

## Esquema 10:

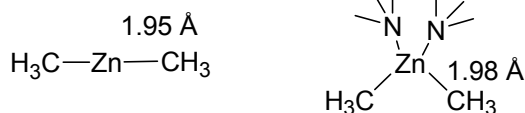


**2. ADDICIONS DE DIORGANOZINCS:****ÚS DE LLIGANDS CATALÍTICS**

Les reaccions catalítiques sempre són molt més atractives que les corresponents estequiomètriques per l'estalvi atòmic i econòmic que suposen. Dins de les reaccions catalítiques parlem de *catàlisi accelerada per lligand*<sup>5</sup> quan l'addició d'un lligand augmenta la velocitat de reacció d'una transformació catalítica ja existent. Ambdós processos, el procés bàsic catalitzat i l'accelerat pel lligand, competeixen entre ells (Esquema 11). En aquesta situació la velocitat de formació del producte quan el lligand està complexat al centre metàl·lic ( $k_{ML}$ ) pot ser més petita, més gran o bé igual que en el procés en absència de lligand ( $k_M$ ). Els casos en que  $k_{ML} > k_M$  s'anomenen processos accelerats pel lligand i la definició implica que l'addició de lligand augmenta la velocitat de reacció de la transformació catalítica que té lloc en absència de lligand. De la mateixa manera, si  $k_{ML} < k_M$  es parla de procés decelerat pel lligand.

**Esquema 11:**

En aquest sentit, els organozinics presenten un clar avantatge dins d'aquest grup de reaccions, donat que són pràcticament inerts davant dels compostos carbonílics en dissolvents no polars, però la seva reactivitat augmenta clarament en presència de bases de Lewis. Els derivats organozíncics són compostos monomèrics d'estructura lineal, però al coordinar-se amb compostos donadors d'electrons formen complexos amb estructura angular, molt més reactius envers l'addició sobre compostos carbonílics. A continuació podem veure les estructures lineal i tetraèdrica del dimetilzinc sol i coordinat amb un donador d'electrons. La distància C-Zn augmenta en aquesta estructura angular, disminuint l'energia d'enllaç C-Zn i augmentant la nucleofília del grup alquil. Aquest fet constitueix la base de la catàlisi promoguda per lligand, donat que els lligands són espècies donadores d'electrons.



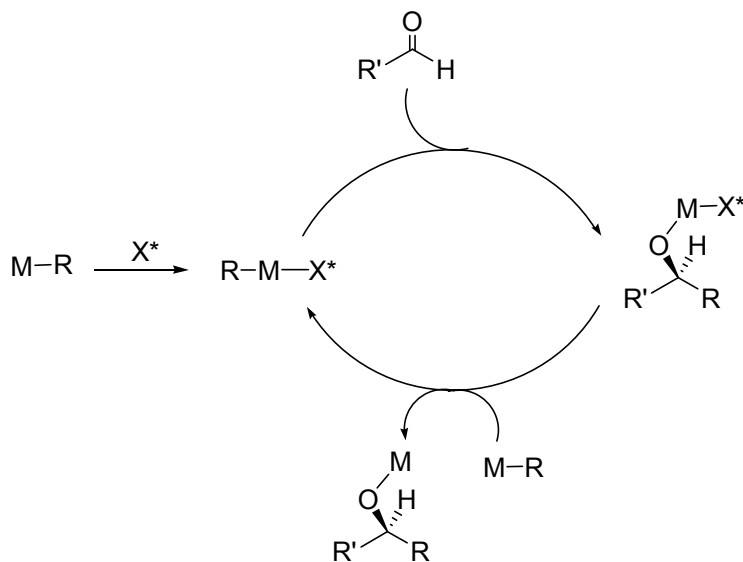
Els requeriments per que el sistema passi a ser catalític són:

- que la velocitat de l'addició del reactiu organometàl·lic modificat sigui superior a la velocitat d'addició del reactiu organometàl·lic sense modificar.
- que el modificador quiral es separi fàcilment de l'alcòxid metàl·lic originat en l'addició.

Aquests requeriments cinètics són els responsables de que sigui molt difícil aconseguir establir un cycle catalític emprant reactius organolítics o organomagnèsics convencionals donat que aquests són molt reactius davant dels compostos carbonílics. Malgrat això, s'han aconseguit alquilacions asimètriques catalítiques amb reactius organolítics.<sup>6</sup> En canvi els dialquilzincs compleixen perfectament aquests requeriments cinètics, el que els converteix en els reactius ideals per a aquests tipus d'addicions.

A continuació podem veure l'esquematització del cycle catalític en el que intervenen una espècie metàl·lica (M-R), el catalitzador quiral X\*, i l'aldehid (Esquema 12). Veiem com s'allibera el catalitzador després d'un cycle, el que li permet entrar en un de nou. Així una sola molècula de catalitzador pot intervenir en múltiples cycles, contribuint repetides vegades a la formació de producte quiral.

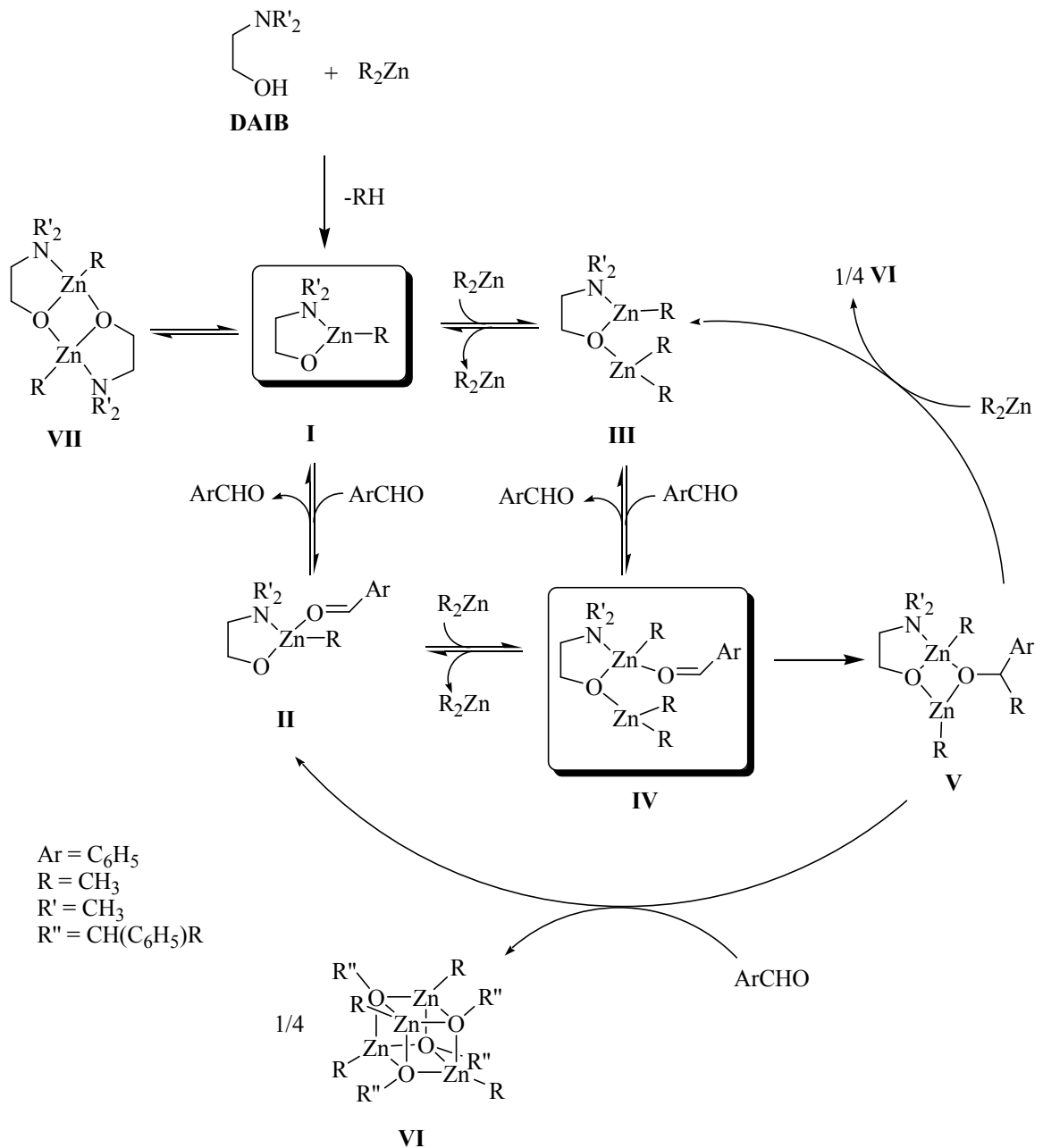
### Esquema 12:



### 3. MECANISME

Donada la gran importància d'aquest tipus d'addicions es van dedicar grans esforços a l'elucidació del seu mecanisme de reacció.<sup>7</sup> El mecanisme de reacció postulat per Noyori<sup>8</sup> per a aquest tipus d'addicions per un exemple senzill, com seria l'addició de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  sobre el benzaldehyd catalitzada pel DAIB es mostra representat a l'Esquema 13.

Esquema 13:



La reacció de l'aminoalcohol amb el diorganozinc condueix a un complex tricoordinat de zinc (**I**) que és en realitat l'espècie catalítica de la reacció i no l'aminoalcohol per ell mateix. Aquesta espècie **I** es troba en equilibri amb la corresponent forma dimèrica **VII** (més estable que **I**), que es trenca per la presència de l'aldehid. L'espècie **I** que actua com a catalitzador, conté alhora un punt àcid (l'àtom de zinc) i un punt bàsic (l'oxigen) que poden coordinar una molècula de compost carbonílic i una molècula de dimetilzinc. Tant pot ser que es coordini primer l'aldehid, com que ho faci el dimetilzinc, tots dos mecanismes ens portarien a la mateixa espècie **IV**. Les espècies **I-IV** existeixen en un equilibri ràpid. Es forma així el complex mixt (**IV**) que conté una molècula d'aldehid i una de  $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$  i que condueix al producte d'addició. El pas de transferència del metil (de **IV** a **V**) és el responsable de l'estereoselectivitat del procés i l'etapa limitant de la reacció. L'espècie **V** descompon instantàniament en presència d'aldehid o de  $\text{R}_2\text{Zn}$  fent l'alcòxid tetramèric d'estructura cúbica **VI** i permetent el reciclatge del catalitzador.

En resum, hi ha dos aspectes importants del cicle catalític a destacar:

- 1- En primer lloc, la formació d'un tetràmer de Zinc (**VI**) que facilita l'alliberament del catalitzador i permet que el procés sigui catalític. Aquest pas és el motor de la reacció.
- 2- En segon lloc, la possibilitat de que es formin dímers (**VII**). Aquest fet és clau, com veurem més endavant, en l'aparició dels efectes no lineals en la catàlisi.

#### **4. PREDICCIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA DEL PRODUCTE: REGLES DE NOYORI**

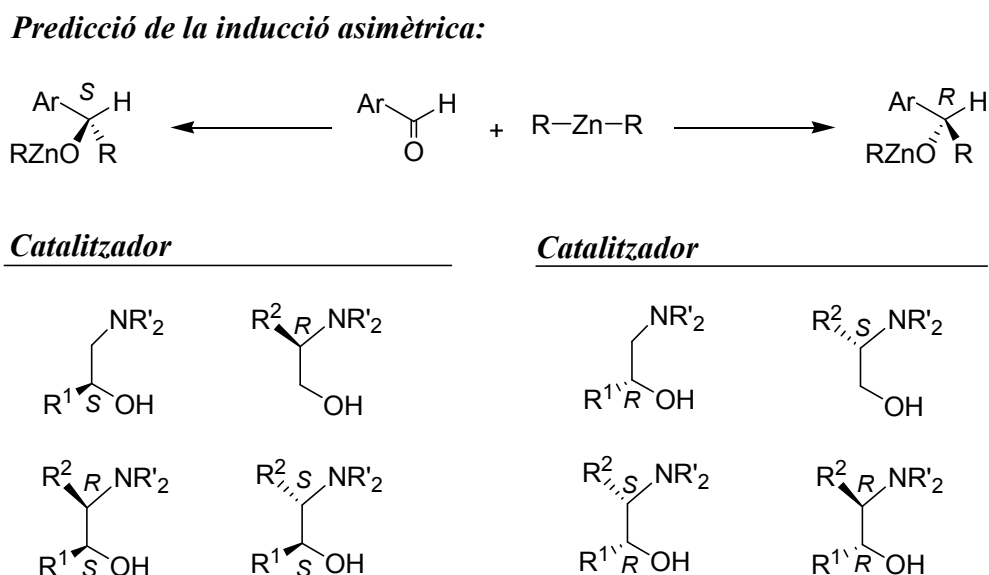
L'estudi de les dades d'enantioselectivitat i configuració obtingudes en el procés d'addició de dialquilzincs sobre aldehids aromàtics amb diferents aminoalcohols ha permès establir una sèrie de regles empíriques per tal de predir l'enantiòmer que s'obté majoritàriament amb cada aminoalcohol utilitzat (conegudes amb el nom de regles empíriques



de Noyori).<sup>8</sup> Cal dibuixar l'aminoalcohol amb el grup amino a la part superior dreta de la figura i el grup hidroxil a la part inferior dreta, amb la part carbonada sobre el pla del paper. S'ha de considerar en primer lloc la configuració del carboni que suporta l'hidroxil i si aquest no és quiral haurem de considerar la configuració del carboni que suporta l'amina. Aleshores, si el carboni que suporta l'hidroxil té estereoquímica *S*, o bé aquest centre no és quiral i el carboni que suporta l'amina té estereoquímica *R*, s'obindrà l'alcohol amb estereoquímica *S*. De la mateixa manera, si el carboni que suporta l'hidroxil té estereoquímica *R*, o bé aquest centre no és quiral i el carboni que suporta l'amina té estereoquímica *S* s'obindrà l'alcohol amb estereoquímica *R* (Esquema 14).

S'ha observat que quan els dos substituents de l'aminoalcohol estan en *anti* millora l'estereoselectivitat del procés. D'aquesta manera també s'ha observat que l'enantioselectivitat depèn del volum del substituent en  $\alpha$  de l'hidroxil i en menor grau del volum del substituent en  $\alpha$  del grup amino.

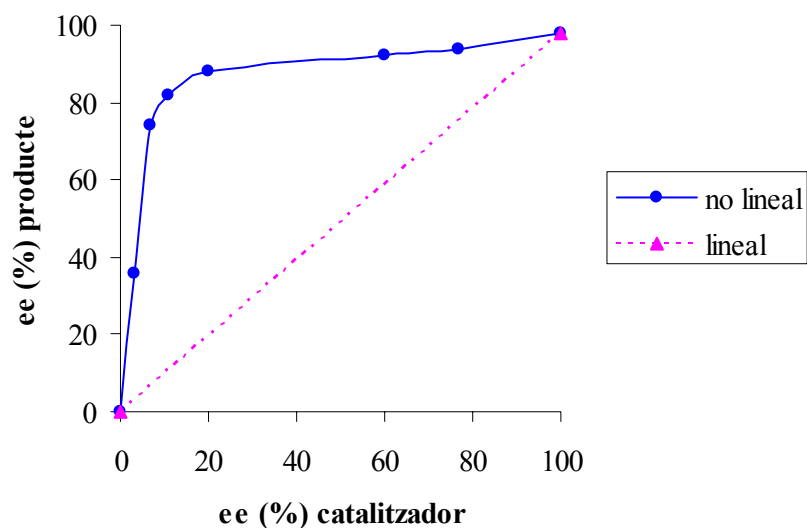
**Esquema 14:** Esquematització de les regles de Noyori.



## 5. AMPLIFICACIÓ QUIRAL

Oguni i col·laboradors,<sup>9</sup> en estudiar el procés d'etilació del benzaldehid emprant com a catalitzador aminoalcohols de diferents pureses enantiomèriques, van observar que l'excés enantiomèric del lligand emprat i el del producte obtingut presentaven una relació no lineal (Gràfica 1). Aquest fet, conegut amb el nom d'amplificació quiral o efectes no lineals ja havia estat descrit per Kagan i col·laboradors<sup>10</sup> en processos d'epoxidació de Sharpless, entre d'altres reaccions estereoselectives catalitzades amb modificadors quirals. Noyori i col·laboradors,<sup>11</sup> en estudiar el mecanisme de la reacció d'addició de dialquilzincs a aldehids, també van observar aquest efecte no lineal en l'addició de dietilzinc emprant (-)DAIB (**2**) com a catalitzador. El grau d'aquesta no linealitat és influenciat, no només per l'enantioselectivitat del catalitzador, si no que també ho pot estar per molts altres paràmetres de reacció com la concentració dels reactius.

**Gràfica 1:** Amplificació quiral.

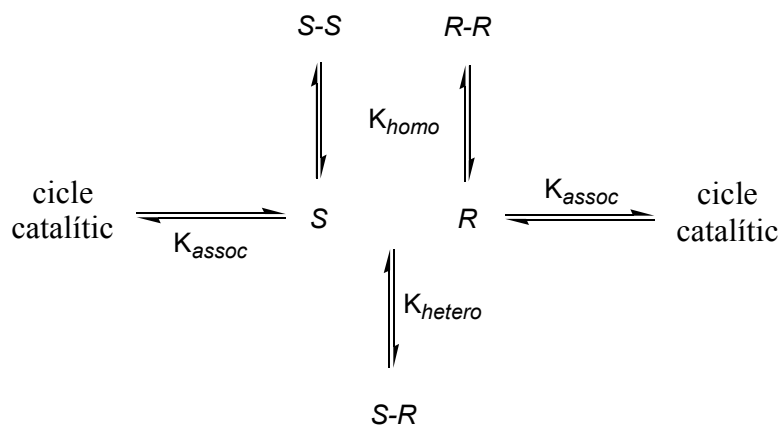


Per tal de trobar l'origen d'aquest fenomen hem de centrar-nos en l'estructura del procés catalític a nivell molecular. L'espècie catalítica que indueix el procés d'addició és un alcòxid de zinc que forma un anell de cinc baules, el qual és més estable en forma de dímer

(Esquema 13, espècie **VII**), com ja s'ha comentat en l'apartat relatiu al mecanisme de reacció. Si l'aminoalcohol no es troba en forma enantiomèricament pura es podran formar diferents dímers: *S-S*, *R-R*, i *S-R*. Els dos primers provenen de la dimerització homoquiral, mentre que el darrer prové de la interacció heteroquiral. Noyori va justificar<sup>8</sup> que quan es presenta una relació no lineal, entre l'excés enantiomèric de l'aminoalcohol emprat i el del producte d'addició, aquests complexos diastereomèrics presenten propietats clarament diferents: El dímer heteroquiral és termodinàmicament molt estable, el que fa que sigui pràcticament inactiu, mentre que el dímer homoquiral és molt menys estable i entra fàcilment en el cicle catalític ( $K_{homo} \ll K_{hetero}$ ). Així doncs, quan s'empen com a catalitzadors de la reacció aminoalcohols de baixa puresa enantiomèrica l'enantiòmer minoritari es converteix en el dímer heteroquiral, emprant la mateixa quantitat de l'altre enantiòmer, mentre que la resta de l'enantiòmer majoritari forma el dímer menys estable que, en equilibri amb la forma monomèrica, entra a formar part del cicle catalític ( $K_{assoc}$ ).

Més endavant, l'any 2001, Walsh i col·laboradors<sup>12</sup> van observar que l'amplificació quiral en aquests tipus d'addicions també depenia de les propietats electròniques del substrat emprat. Així, els aldehids aromàtics amb substituents electrodonadors presentaven un major efecte no lineal que els anàlegs amb substituents electroattractors. Això indica que la interacció entre l'aldehid i l'espècie catalítica també influeix aquesta no linealitat. Ho van justificar a partir de les constants d'equilibri  $K_{homo}$ ,  $K_{hetero}$  i  $K_{assoc}$  (Esquema 15). Les dues primeres són independents de la tercera, que és la que es troba afectada per les propietats electròniques de l'aldehid. Així doncs en el cas extrem en que  $K_{assoc}$  fos molt alta tot el lligand es trobaria en forma monomèrica i no s'observaria amplificació quiral. Però aquestes conclusions estaven en desacord amb les de Noyori.

**Esquema 15:**



Recentment, el mateix Walsh<sup>13</sup> i col·laboradors van aconseguir racionalitzar aquestes conclusions extenent la teoria de Noyori des d'un punt de vista cinètic. El model de Noyori assumeix que la unió amb el substrat és instantània i que la situació d'equilibri de l'Esquema 15 dependrà de les constants  $K_{homo}$  i  $K_{hetero}$ . En canvi, si considerem que el sistema pot ser pertorbat per la natura electrònica del substrat la situació ja no dependrà només de l'equilibri entre les formes monomèriques i les dimèriques, sinó que dependrà en més gran mesura de la  $K_{assoc}$ . Així, podem concloure que l'amplificació quirals en cada cas dependrà de totes tres constants d'equilibri.

## **6. LLIGANDS EMPRATS PER A L'ADDICIÓ DE DIALQUILZINCS**

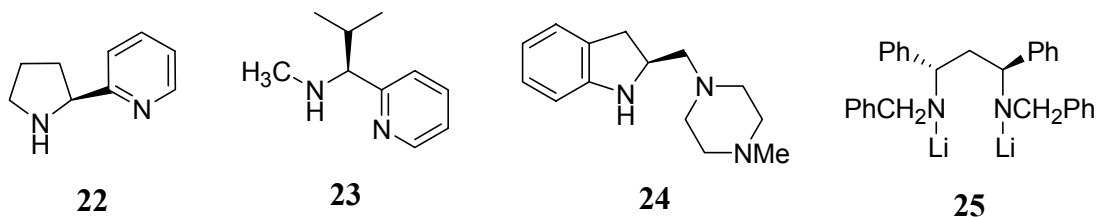
### **A ALDEHIDS**

Com ja s'ha comentat a la introducció del present treball, tot això ha permès que l'estudi de l'addició de  $Et_2Zn$  sobre aldehyds hagi esdevingut un clàssic en el disseny de nous lligands per a la síntesi catalítica enantioselectiva i que s'hagin desenvolupat gran nombre de catalitzadors quirals de diferents natures i estructures: amines, tioalcohols, diols, disulfurs, diseleniurs, complexos metàl·lics i aminoalcohols.<sup>14</sup>

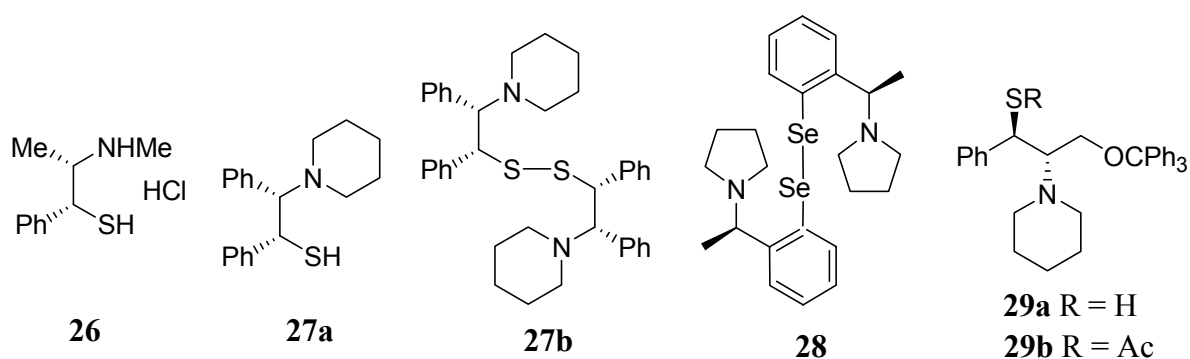
Dins del grup de complexos metàl·lics que actuen com a catalitzadors d'aquests tipus de reaccions destaquen els complexos de Titani derivats del  $Ti(O^iPr)_4$ , que poden catalitzar la reacció d'addició d'alquilzincs funcionalitzats sobre gran varietat d'aldehyds amb excel·lents enantioselectivitats. Alguns fins i tot han catalitzat l'addició sobre cetones amb bons resultats. Destaquen els de tipus fosforamida i sobretot les sulfonamides, que podem veure a continuació. La sulfonamida **15** va ser la primera en emprar-se complexada amb  $Ti(O^iPr)_4$  i va ser sintetitzat per Ohno<sup>15</sup>. La sulfonamida **16** va ser sintetitzada per Walsh<sup>16</sup> i col·laboradors i ha de ser emprada en presència de  $Ti(NMe)_2(O^iPr)_2$ , ja que amb  $Ti(O^iPr)_4$  no s'observa reacció. Els compostos **17** van ser sintetitzats per Paquette i Zhou<sup>17</sup> i el **18** per Zhang<sup>18</sup>.



addicions de dialquilzincs a aldehyds. La (*S*)-2-(2'-pirrodinil)-piridina (**22**) sintetitzada per Falorni<sup>24</sup> ha resultat ser un excel·lent catalitzador per a les addicions sobre aldehyds aromàtics. S'han sintetitzat triamines quirals que també han donat molt bons resultats, en canvi en assajar amb sals de liti i piperazines els resultats han estat mediocres. A continuació veiem alguns d'aquests lligands de tipus diamina sintetitzats per Falorni<sup>23</sup> (**22**, **23**), Asami<sup>25</sup> (**24**) i Salvadori<sup>26</sup> (**25**).

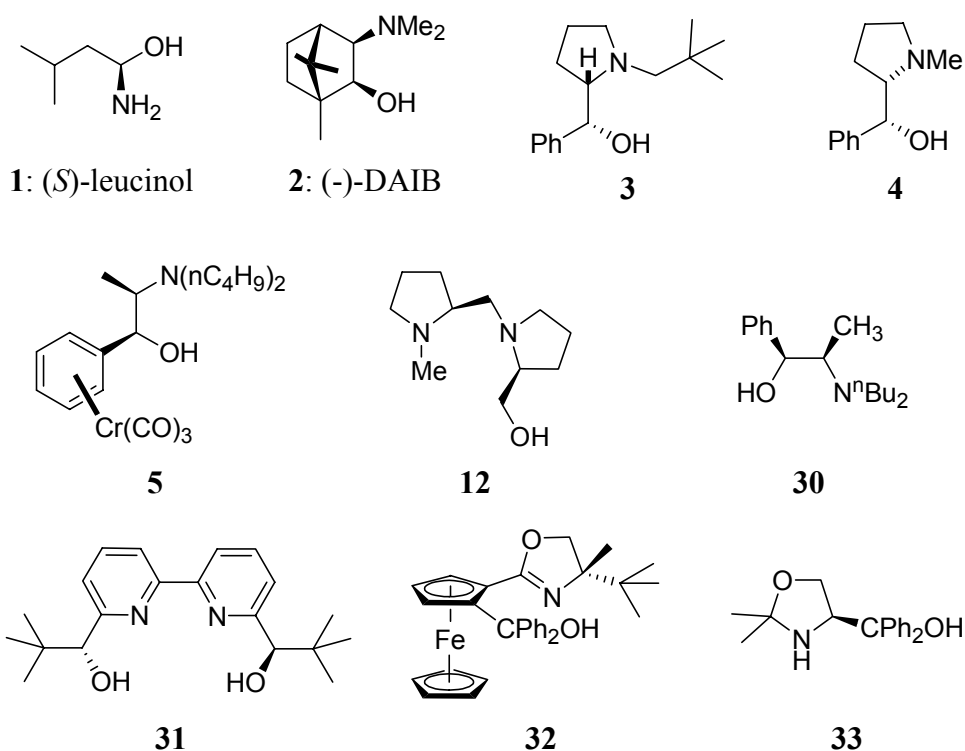


Altres productes quirals quelants també han donat uns resultats excel·lents com a catalitzadors en l'addició de dialquilzincs a aldehyds. Amb aquesta finalitat s'han sintetitzat aminotiols acíclics, cíclics, fosforilats,  $\beta$ -hidroxisulfoximines, aminotioacetats, disulfurs i diseleniurs, entre d'altres. Tot seguit podem veure alguns lligands del tipus calcògen-amina sintetitzats per Kellogg<sup>27</sup> (**26**), Kang<sup>28</sup> (**27a** i **27b**) i Wirth<sup>29</sup> (**28**). Els darrers (**29a** i **29b**) han estat sintetitzats en el nostre grup de recerca<sup>30</sup> pel Dr Ciril Jimeno i han donat uns resultats excel·lents en l'addició de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sobre aldehyds aromàtics.

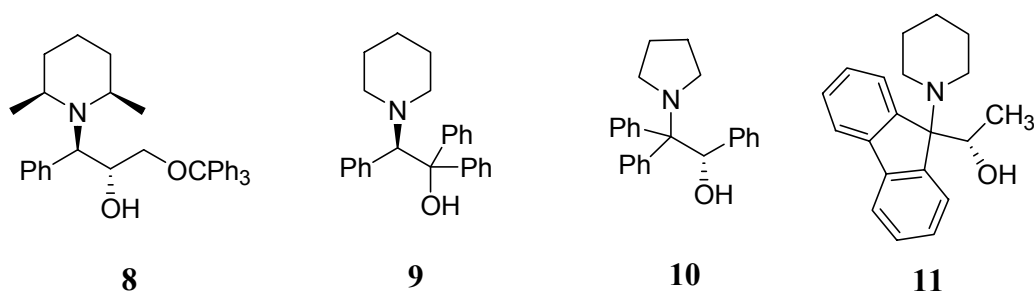


Però el grup de lligands que més s'ha desenvolupat, donant excel·lents resultats, ha estat el dels aminoalcohols. S'han estudiat moltes famílies diferents d'aquests tipus de compostos: amb amines acíclics, cíclics, amb grups piridini, imini, ferrocens, en forma de complexos de crom o oxazolines<sup>14</sup>. El primer catalitzador emprat per a l'addició de

dialquilzincs a aldehids per Oguni i col·laboradors<sup>31</sup> va ser un aminoalcohol, l'(*S*)-leucinol (**1**). Molts altres s'han dedicat a l'estudi d'aquests compostos aconseguint resultats excel·lents, en alguns casos fins i tot a temperatura ambient. Alguns dels més importants els podem veure a continuació. El (-)-DAIB (**2**) va ser sintetitzat per Noyori i col·laboradors<sup>32</sup> i és el primer lligand altament enantioselectiu per a l'addició de dialquilzincs a aldehids. L'estructura **30** ha estat sintetitzada per Soai,<sup>33</sup> les **31** i **32** per Bolm<sup>34</sup> i la **33** per Falorni<sup>35</sup>.



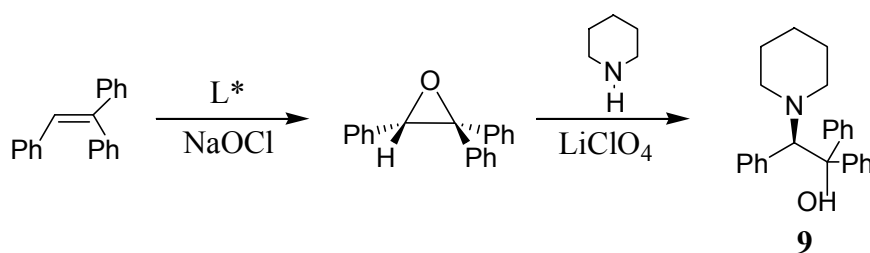
Dins del grup de lligands catalítics del tipus  $\beta$ -aminoalcohol, els obtinguts en el nostre grup de recerca són d'interès remarcable, donada la seva alta activitat i les excel·lents enantioselectivitats obtingudes en l'addició de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a una àmplia gamma d'aldehids.<sup>36</sup>



En línees generals, el seu procés d'obtenció consta de dos passos importants: epoxidació asimètrica (de Sharpless<sup>37</sup> o bé de Jacobsen<sup>38</sup>) d'una olefina i posterior obertura regio i estereoespecífica de l'epòxid amb una amina (primària, secundària o terciària). Així doncs, partint d'una mateixa olefina comercial podem obtenir diferents aminoalcohols d'elevada puresa enantiomèrica el que ha permès estudiar l'efecte de les diferents amines i els diferents substituents en el procés d'addició de l'etil.<sup>36</sup>

Un dels lligands més atractius des del punt de vista de la seva síntesi és l'aminoalcohol **9** que s'obté a partir de l'epoxidació de Jacobsen del trifeniletilè, seguida de recristal·lització per tal d'obtenir l'òxid d'(*S*)-trifeniletilè amb un excés enantiomèric superior al 99.9 % i posterior obertura d'aquest amb piperidina catalitzada per LiClO<sub>4</sub>.<sup>36d</sup>

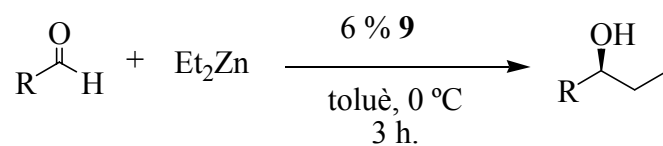
**Esquema 16:** Síntesi de l'(*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (**9**).

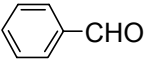
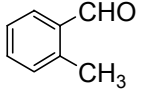
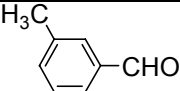
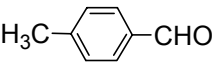
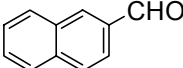
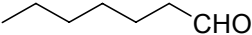
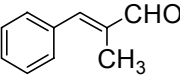
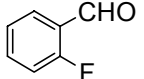


Aquest mateix aminoalcohol **9** ha donat resultats excel·lents en l'addició de Et<sub>2</sub>Zn a diferents aldehids,<sup>36d</sup> com podem veure en la Taula 1. Tant en aldehids aromàtics com alifàtics i α,β-insaturats els excessos enantiomèrics obtinguts emprant un 6 % de lligand, a 0 °C, han estat sempre superiors al 92 %. Els rendiments químics obtinguts han estat pràcticament quantitius, el que indica l'elevada activitat del lligand.



**Taula 1:** Addició de Et<sub>2</sub>Zn a diferents aldehids emprant **9** com a catalitzador.



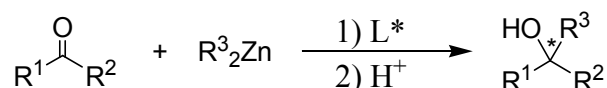
Entrada	aldehid	alcohol	Rdt (%)	ee (%)
a		(S)	99	98
b		(S)	97	97
c		(S)	98	97
d		(S)	99	98
e		(S)	98	98
f		(S)	99	92
g		(S)	87	95
h		(S)	98	96

## 7. RANG D'APLICABILITAT D'AQUEST TIPUS D'ADDICIONS

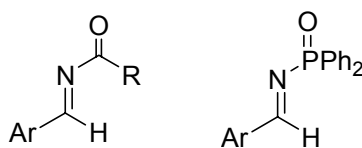
### 7.1. EN FUNCIO DELS SUBSTRATS

Les addicions de diorganozincs a carbonils no són exclusives dels aldehids, tot i que aquests són els millors substrats per a aquests tipus de reaccions. També s'han estudiat les addicions sobre cetones, en les quals s'obtenen alcohols terciaris (Esquema 17). Però aquestes no han estat tan explorades donat que les cetones són molt menys reactives que els aldehids, fins i tot en presència de catalitzadors. Aquests substrats han estat més emprats en l'addició de diarilzincs que en la de dialquilzincs, donat que els primers són molt més reactius que els segons. També val a dir que les enantioselectivitats aconseguides no són tan bones, ja que els dos grups units al carbonil són de volum més similar que en el cas dels aldehids (on un dels substituents és un hidrogen). L'addició de difenilzinc sobre cetones s'explora en el Capítol 4 de la present Tesi.

#### Esquema 17:



Les imines també són susceptibles d'aquest tipus d'addicions, donant amines quirals, però aquest tema ha estat comparativament menys estudiat, ja que les imines són molt menys reactives que els aldehids al ser poc electròfiles. Per tal que es pugui donar l'atac nucleofilic amb més facilitat cal activar la imina en forma de N-acil imines o, més habitualment de N-difenilfosfinoil imines (estructures que podem veure a continuació).



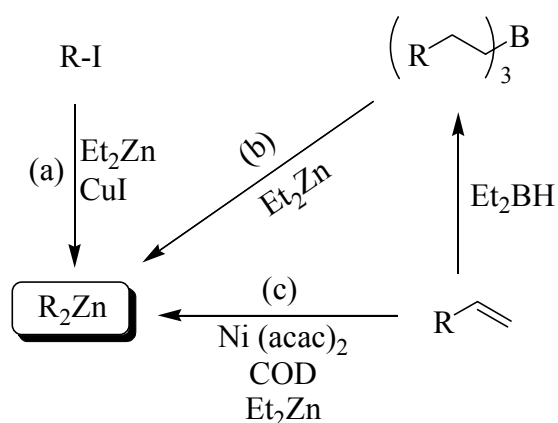
Una alternativa per tal de solventar aquest problema va ser l'activació de fosfinoilimines mitjançant àcids de Lewis del tipus trialquilsilils, que s'ha desenvolupat en el nostre grup de recerca.<sup>39</sup>

Tomioka i col·laboradors van aconseguir l'addició d'organolòtics a metoxi-arilimines emprant un excés de lligand del tipus aminoéter.<sup>40</sup> Continuant en la mateixa línia de recerca, han aconseguir l'addició de dialquilzincs a tosylimines emprant lligands del tipus amidofosfina catalíticament (1.3 %) en presència de triflat de Coure (II), aconseguint enantioselectivitats de fins al 94 % i rendiments pràcticament quantitius.<sup>41</sup> També han estudiat com afectava la modificació dels substituents del lligand en els resultats obtinguts, per tal de trobar el lligand més eficient per a aquest tipus de reaccions.<sup>42</sup>

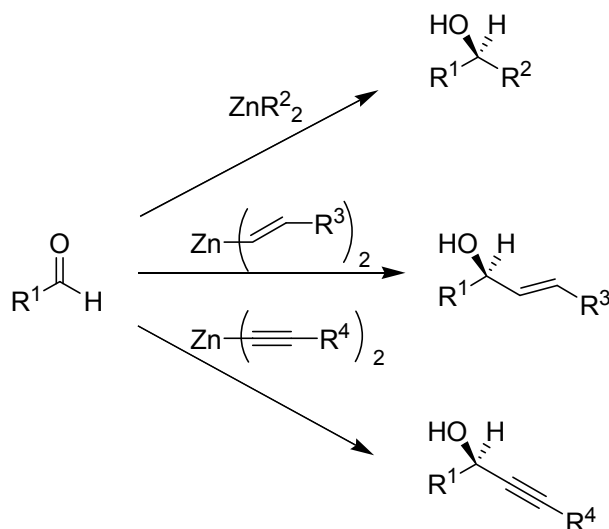
Hoveyda i col·laboradors<sup>43</sup> han aconseguit l'addició enantioselectiva de dialquilzincs a metoxi arilimines emprant un 10 % de lligand quiral de tipus peptídica mediada per sals de Zr, obtenint excessos enantiomèrics entre el 84 i el 98 % i rendiments d'entre el 60 i el 98 %.

## **7.2. EN FUNCIO DE L'ESPÈCIE DE R<sub>2</sub>Zn:**

L'organozinc més explorat per a aquestes addicions a carbonils ha estat el dietilzinc, donada la seva reactivitat i la facilitat amb què s'aconsegueix comercialment. Altres dialquilzincs estudiats són el dimetilzinc (que nosaltres explorem en el darrer capítol d'aquest treball), el diisopropilzinc i el dibutilzinc, entre d'altres. Els dos primers són comercials, mentre que la resta han de ser obtinguts al laboratori, normalment a partir del corresponent reactiu de Grignard i ZnCl<sub>2</sub> o ZnBr<sub>2</sub> i posterior destil·lació. També poden obtenir-se per una reacció de bescanvi entre un dialquilzinc i un iodur (a) o bé un borà (b) i per una hidrozincació d'olefines catalitzada per níquel (II) (c) (Esquema 18a).<sup>44</sup>

**Esquema 18a:**

De la mateixa manera es generen divinilzincs i dialquinilzincs que, un cop s'addicionen, ens porten a l'obtenció d'alcohols al·lílics i propargílics respectivament, estructures molt interessants sintèticament. L'addició de diarilzincs és molt interessant des del punt de vista sintètic, però presenta el problema de la seva elevada reactivitat. L'addició de difenilzinc a aldehids, l'únic dels diarilzincs comercial, és explorada en el Capítol 4 del present treball de recerca.

**Esquema 18b:** addició de diferents diorganozincs sobre aldehids.

- <sup>1</sup> Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**.
- <sup>2</sup> Soai, K.; Mukaiyama, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, **1979**, 52, 3371.
- <sup>3</sup> Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; *Pure Appl. Chem.*; **1988**, **60**, 1597.
- <sup>4</sup> Yong, K.H.; Taylor, N.J.; Chong, J.M.; *Organic Lett.*, **2002**, **4**, 21, 3553-3556.
- <sup>5</sup> Berrisford, D.J.; Bolm, C.; Sharpless, K.B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1995**, **34**, 1059-1070.
- <sup>6</sup> a) Eleveld, M.B.; Hogeveen, H.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, **25**, 5187. b) Mazaleyrat, J.P.; Cram, D.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, **103**, 4585.
- <sup>7</sup> a) Mitsunobu, O.; *Synthesis*, **1981**, 1-28. b) Robinson, P.L.; Barry, C.N.; Bass, S.W.; Jarns, S.E.; Evens, S.A.; *J. Org. Chem.*, **1983**, **48**, 5396-5398.
- <sup>8</sup> Noyori, R., *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; **1994**, Wiley-Interscience Publication (Chapter 5).
- <sup>9</sup> Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, **110**, 7877-7878.
- <sup>10</sup> Girard, C.; Kagan, H.B.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, **37**, 2922-2959.
- <sup>11</sup> a) Kitamura, M.; Okada, S.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, **111**, 4028. b) Noyori, R.; Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, **120**, 9800-9809. c) Noyori, R.; Yamakawa, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, **117**, 6327-6335.
- <sup>12</sup> Chen, Y.K.; Costa, A.M.; Walsh, P.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, **123**, 5378-5379.
- <sup>13</sup> Buono, F.; Walsh, P.J.; Blackmond, D.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, **124**, 13652-13653.
- <sup>14</sup> Pu, L.; Yu, H.B.; *Chemical Reviews*, **2001**, **101** (3), 757-824.
- <sup>15</sup> a) Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, **30**, 1657. b) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, **30**, 7095. c) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.; *Tetrahedron*, **1992**, **48** 5691.
- <sup>16</sup> Pritchett, S.; Woodmansee, D.H.; Gantzel, P.; Walsh, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, **120**, 6423-6424.
- <sup>17</sup> Paquette, L.A.; Zhou, R.J.; *J. Org. Chem.*; **1999**, **64**, 7929-7934.
- <sup>18</sup> a) Zhang, X.; Guo, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, **36**, 4947-4950. b) Qiu, J.; Guo, C.; Zhang, X.; *J. Org. Chem.*; **1997**, **62**, 2665-2668.
- <sup>19</sup> a) Schimdt, B.; Seebach, D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1991**, **30**, 99-101. b) Schimdt, B.; Seebach, D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1991**, **30**, 1321-1323. c) Seebach, D.; Plattner, D.A.; Beck, A.K.; Wang, W.M.; Hunkizer, D.; *Helvetica Acta*, **1992**, **75**, 2171-2209. d) Schimdt, B.; Seebach, D.; Beck, A.K.; *Tetrahedron*, **1994**, **50**, 7473-7478. e) Schimdt, B.; Seebach, D.; Beck, A.K.; Wang, W.M.; *Tetrahedron*, **1994**, **50**, 4363-4384. f) Ito, Y.N.; Ariza, X.; Beck, A.K.; Bohác, A.; Ganter, C.; Gawley, R.E.; Kühnle, F.N.; Tuleja, J.; Wang, Y.; Seebach, D., *Helvetica Chimica Acta*, **1994**, **77**, 2071-2210.
- <sup>20</sup> Mori, M.; Nakai, T.; *Tetrahedron Lett.*; **1997**, **38**, 6233-6236.

- <sup>21</sup> A) Zhang, F.-Y.; Yip, C.-W.; Cao, R.; Chan, A.S.; *Tetrahedron Assymmetry*, **1997**, *8*, 585-589. b) Zhang, F.-Y.; Chan, A.S.C., *Tetrahedron Assymmetry*, **1997**, *8*, 3651-3655.
- <sup>22</sup> a) Kitajima, H.; Ho, K.; Aoki, Y.; Katsuki, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207-217. b) Kitajima, H.; Katsuki, T.; Ito, K.; *Chemistry Lett.*; **1996**, 343-344.
- <sup>23</sup> Huang, W.-S.; Hu, Q.S.; Pu, L.; *J. Org. Chem.*; **1998**, *63*, 1364.
- <sup>24</sup> A) Chelucci, G.; Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 8251-8258. b) Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Soccolini, F.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8993-9000.
- <sup>25</sup> Asami, M.; Watanabe, H.; Honda, K.; Inoue, S.; *Tetrahedron: Assymmetry*, **1998**, *9*, 4165-4173.
- <sup>26</sup> Pini, D.; Mastantuono, A.; Uccello-Barretta, G.; Iuliano, A.; Salvadori, P.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 9613-9624.
- <sup>27</sup> a) Poelert, M.A.; Hof, R.P.; Peper, N.C.; Kellog, R.M.; *Tetrahedron: Assymmetry*, **1994**, *5*, 31-34. b) Poelert, M.A.; Hof, R.P.; Peper, N.C.; Kellog, R.M.; *Heterocycles*, **1994**, *37*, 461-475.
- <sup>28</sup> Kang, J.; Lee, J.W.; Kim, J.I.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2009-2010.
- <sup>29</sup> a) Wirth, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7849-7852. b) Wirth, T.; Kullicke, K.J.; Fragale, G.; *Helvetica Chimica Acta*, **1996**, *79*, 1957-1966.
- <sup>30</sup> Jimeno, C.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Synlett*, **2001**, *7*, 1155-1157.
- <sup>31</sup> Oguni, N.; Omi, T.; *Tetrahedron Letters*, **1984**, *25*, 2823.
- <sup>32</sup> Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1986**, *108*, 6071.
- <sup>33</sup> Soai, K.; Niwa, S.; *Chem Rev.*; **1992**, *92*, 833.
- <sup>34</sup> Bolm, C.; Fernández, K.M.; Seger, A.; Raabe, G.; *Synlett*, **1997**, 1051-1052.
- <sup>35</sup> Falorni, M.; Collu, C.; Conti, S.; Giacomelli, G.; *Tetrahedron Assymmetry*, **1996**, *7*, 293-299.
- <sup>36</sup> a) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.; Riera, A.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4970-4982. b) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 8773. c) Vidal-Ferran, A.; Bampos, N.; Moyano, A.; Pericàs, M.; Riera, A.; Sanders, J.A.M.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6309. d) Solà L.; Reddy, K.S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7078-7082. e) Reddy, K.S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3969. f) Reddy, K.S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Synthesis*, **2000**, 165.
- <sup>37</sup> a) Katsuki, T.; Martín, V.S.; *Org. React.*, **1996**, *48*, 1-299. b) Johnson, R.A.; Sharpless, K.B.; *Catalytic Assymmetric Synthesis*; Ojima, I. Ed; VCH Publishers. New York, **1993**, pp 101-158.
- <sup>38</sup> Jacobsen, E.N.; *Catalytic Assymmetric Synthesis*; Ojima, I. Ed; VCH Publishers. New York, **1993**, pp 159-202.
- <sup>39</sup> a) Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 777. b) Jimeno, C.; Reddy, K.S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3157.

- 
- <sup>40</sup> a) Hasegawa, M., Taniyama, D.; Tomioka, K.; *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 10153-10158. b) Hasegawa, M., Taniyama, D.; Tomioka, K.; *Tet. Lett.*, **2000**, *41*, 5533-5536. c) Kambara, T.; Tomioka, K.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9282-9285.
- <sup>41</sup> Fujihara, H., Nagai, K.; Kuriyama, M.; Yamada, K.; Tomioka, K.; *Chem. Lett.*; **2002**, 8-9.
- <sup>42</sup> Fujihara, H., Nagai, K.; Tomioka, K.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2000**, *122*, 12055-12056.
- <sup>43</sup> Porter, J.R.; Traverse, J.F.; Hoveyda, A.H.; Snapper, M.L.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2001**, *123*, 984-985.
- <sup>44</sup> a) Knochel, P.; Jones, P.; *Organozinc Reagents. A practical Approach*. **1999**, Series Editors. Oxford University Press. b) Knochel P.; Millot, N.; Rodríguez, A.L.; *Organic Reactions*, **2001**, *58*, 417.

## **CAPÍTOL 3**

# **ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Et<sub>2</sub>Zn A ALDEHIDS PROPARGÍLICS COMPLEXATS AMB DICOBALTHEXACARBONIL**

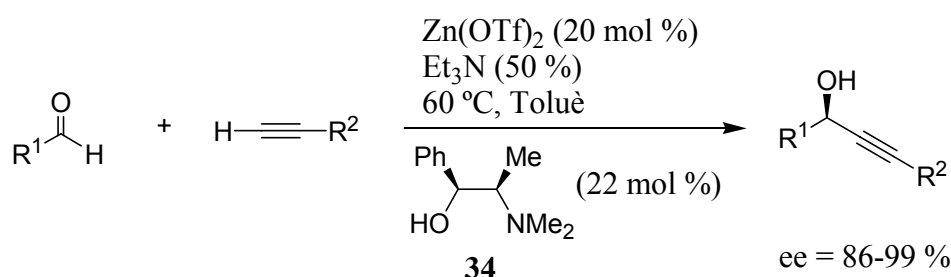




## 1: ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE $Et_2Zn$ AL 3-FENIL-PROPARGILALDEHID (35a) I AL SEU COMPLEX DE DICOBALTHEXACARBONIL (39a)

Els alcohols propargílics enantiomèricament purs constitueixen un grup de substàncies d'important interès sintètic i poden obtenir-se a través de diferents vies de síntesi.<sup>1</sup> D'entre aquestes destaca l'addició catalítica enantioselectiva d'acetilens sobre aldehids estudiada, entre d'altres, per Carreira.<sup>1b</sup> A través de la seqüència de l'Esquema 19 van aconseguir excessos enantiomèrics d'entre un 86 i un 99 % sobre diferents aldehids. Presenta la particularitat que la reacció també és catalítica respecte al Zinc i l'acetilè s'activa per a l'atac nucleofílic mitjançant el complex actiu format per Zn, l'amina i el lligand. També van optimitzar aquest mateix procés en absència de solvent, el que suposa una millora des del punt de vista de l'economia dels àtoms, alhora que es redueix el temps de reacció.

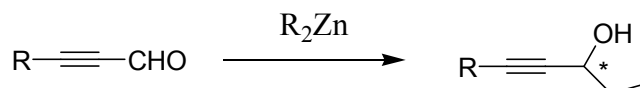
### Esquema 19:



El primer objectiu del present treball ha estat l'obtenció d'alcohols propargílics a partir de la reacció d'addició de dialquilzincs als corresponents aldehids  $\alpha,\beta$ -acetilènics. Aquesta és una reacció interessant però, malgrat els esforços dedicats des de diferents grups de recerca,

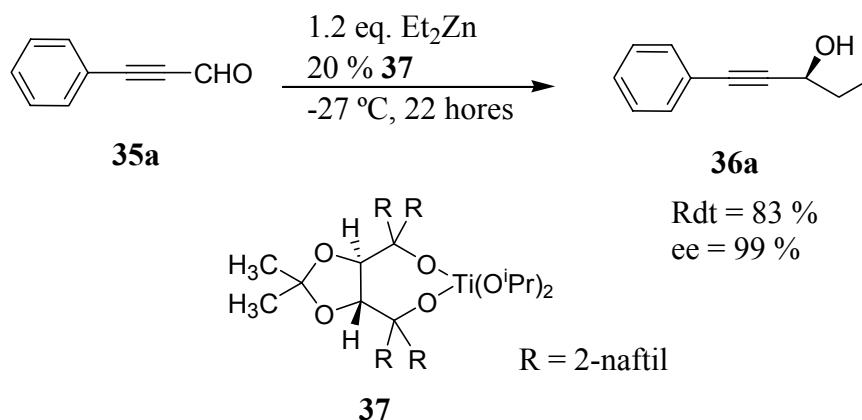
els resultats obtinguts en general, a diferència dels obtinguts per a altres tipus d'aldehids, no són del tot satisfactoris.<sup>2</sup> Aquests resultats són deguts a que la manca d'impediment estèric entre els substituents del carbonil (donada l'estructura plana i petita del triple enllaç) fa molt més difícil l'estereodiferenciació entre ambdues cares enantiomèriques de l'aldehyd.

**Esquema 20:**

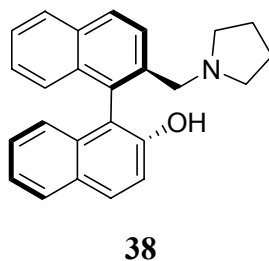


El millor resultat, aparegut l'any 1994,<sup>3</sup> presenta un excés enantiomèric del 99 % en l'addició de Et<sub>2</sub>Zn al 3-fenilpropinal (**35a**) en un procés que emprava un 20 % del catalitzador de titani **37** (Esquema 21). En aquesta mateixa publicació també es descriu l'addició de dial·lilzinc sobre **35a**, propinal i butinal amb bones enantioselectivitats.

**Esquema 21:**

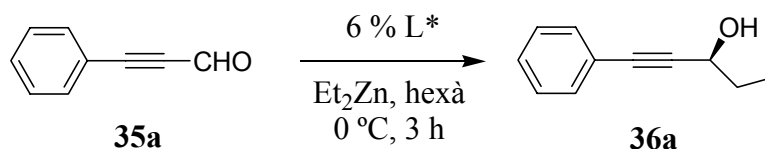


Recentment ha aparegut un treball de Ha i col·laboradors.<sup>4</sup> on emprant un 3 % molar de l'aminoalcohol **38** obtenen excessos enantiomèrics del 76 % en l'addició de Et<sub>2</sub>Zn sobre **35a**.



Per tal de començar el nostre estudi calia fer un primer assaig d'aquest tipus de reaccions emprant alguns dels catalitzadors desenvolupats al nostre grup de recerca. Es van seleccionar els aminoalcohols **8-11**, donat que eren aquells que havien presentat els millors resultats en l'addició de Et<sub>2</sub>Zn a aldehyds d'estructures diferents, inclosos els saturats sense substitució en α i els α,β-insaturats.<sup>5</sup> El primer pas de l'estudi era l'addició de Et<sub>2</sub>Zn al 3-fenilpropinal (**35a**) que s'abordà realitzant les reaccions a 0 °C durant 3 hores, emprant un 6 % de catalitzador. Els resultats són a la Taula 2 i com es pot veure tots quatre lligands presenten unes enantioselectivitats moderades, no superiors al 50 % en cap cas.

**Taula 2:** Avaluació del lligand per a l'addició enantioselectiva de Et<sub>2</sub>Zn al 3-fenilpropinal (**35a**).

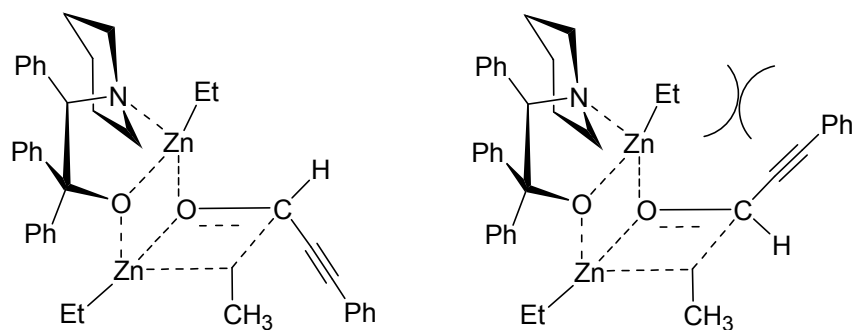


<b>Lligand</b>				
<b>n° producte</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>ee (%)<sup>a</sup></b>	38	43	31	51

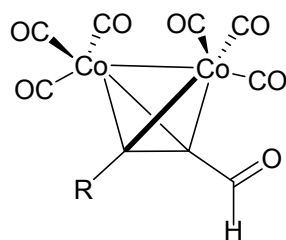
<sup>a</sup> Excessos enantiomèrics determinats per CG.

Aquests resultats corroboren el que ja hem comentat anteriorment, és a dir, que l'aminoalcohol troba serioses dificultats per a diferenciar eficientment entre les dues cares enantiotòpiques de l'aldehyd, ja que el triple enllaç és linial i no suposa un important impediment estèric. Una bona manera d'entendre aquest fet és observar l'estat de transició que ens condueix al producte d'addició per al cas concret que ens interessa, i que és considerat el responsable de la transmissió de la informació quiral. Com podem veure, l'estat

de transició de l'esquerra serà més favorable, tot i que no hi haurà una gran diferència amb el de la dreta.



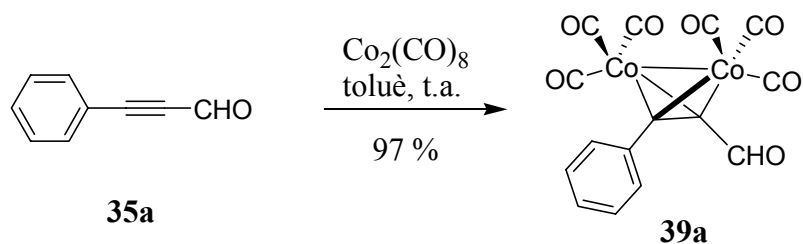
A la vista d'això varem pensar en modificar el substrat de tal manera que s'incrementés la diferència de volum entre els grups units al carbonil, afavorint l'estereodiferenciació en l'atac de l'espècie organometàlica. Amb aquest propòsit decidírem formar el corresponent complex de dicobalthexacarbonil (**39**) i assajar la reacció damunt d'aquest. Els acetilens reaccionen amb  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  actuant com a donadors de 4 electrons  $\pi$ , formant uns complexos de color grana força estables on el triple enllaç ha perdut tot el seu caràcter insaturat i la seva nucleofília. L'acetilè pot regenerar-se després mitjançant l'addició d'un oxidant suau. Aquest tipus de complexos han estat àmpliament utilitzats per a la protecció del triple enllaç<sup>6</sup> i també se'ls hi ha trobat utilitat per a augmentar l'estereodiferenciació en processos de reducció de cetones mediatos amb oxazaborolidines.<sup>7</sup>



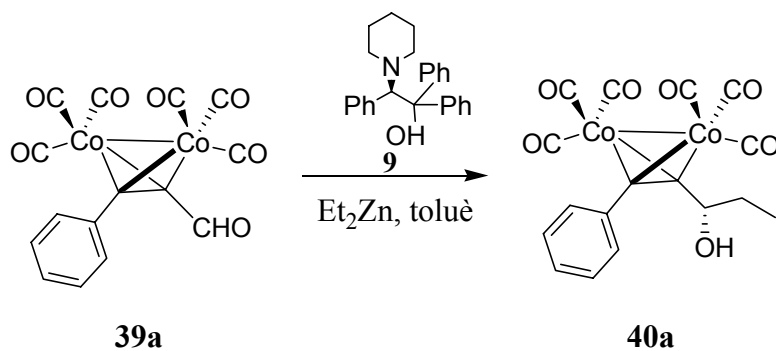
**39**

En primer lloc, varem preparar el complex de dicobalthexacarbonil del 3-fenilpropargilaldehyd (**39a**) de manera pràcticament quantitativa (Esquema 22).

**Esquema 22:** Formació del complex de dicobalthexacarbonil **39a**.



**Taula 3:** Optimització dels paràmetres de la reacció d'addició de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  al complex de dicobalthexacarbonil del 3-fenilpropargilaldehyd (**39a**).



entrada	T <sup>a</sup> (°C)	9 (%)	Et <sub>2</sub> Zn (eq.)	Temps (h)	Rend.(%)	ee (%)
a	0	6	2	4	13	94
b	0	20	2	24	35	97
c	0	20	2	4	39	97
d	0	20	2	1	33	97
e	-20	20	2	4	58	97
f	-20	20	2	3	49	98
g	-20	20	3	6	52	96
h	-20	20	3.5	4	47	97
i	-20	20	3	4	54	97
j	-20	20	3	5.5	33	93
k	-20	10	2	4	74	97
l	-10	20	2	4.5	42	98
m	-10	20	2	3	63	99
n	-10	20	2	3.5	58	98

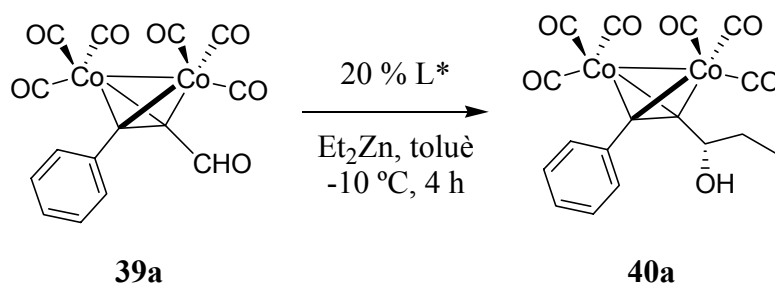
A continuació es varen buscar les condicions òptimes per a aquesta reacció emprant l'aminoalcohol **9** com a lligand i modificant els diferents paràmetres de la reacció: la temperatura, el temps, el dissolvent, els equivalents de catalitzador i l'ordre d'addició dels reactius. Els resultats més significatius del procés d'optimització els podem veure a la Taula 3.

Les reaccions es seguien fàcilment per CCF, ja que aquest tipus de complexos es poden veure a cop d'ull donat el seu intens color grana, sense necessitat de làmpades ni de reveladors. En cap cas es va observar la desaparició completa de la taca corresponent a l'aldehid complexat i la reacció es va aturar quan es cregué que ja no evolucionava més. Pensem que el fet que no hi hagi conversió total pot ser degut a que el catalitzador s'inactivi substituint lligands CO de l'esfera de coordinació del complex de cobalt.<sup>8</sup> En aquells casos en que s'intentà augmentar el temps de reacció, esperant veure la desaparició del material de partida, es va observar que augmentava la descomposició sense desaparèixer el producte de partida (Entrada b, Taula 3). Per tal de minimitzar la descomposició es va haver de treballar a una temperatura més baixa i amb una proporció més alta de lligand.

Les condicions determinades com a òptimes foren: temperatura de -10 °C, 20 % de lligand, 2.0 equivalents de Et<sub>2</sub>Zn, toluè com a solvent i 4 hores de temps de reacció (Entrada m, Taula 3). Amb aquestes condicions es van assajar la resta de lligands (**8**, **10** i **11**) i els resultats obtinguts es poden veure a la Taula 4.

L'increment de l'enantioselectivitat fou espectacular des del primer moment. En tots els casos l'estereoquímica del centre quiral del producte obtingut fou *S*, tal i com s'esperava a partir de les regles de Noyori de predicció de la inducció asimètrica. Els lligands **8**, **9** i **11** donen molt bones enantioselectivitats i els rendiments químics van ser del 64 % pel lligand **9** i del 56 % pel lligand **11**. En els casos de **8** i **10** els rendiments químics no van arribar al 10 %. A la vista dels resultats, es va seleccionar l'aminoalcohol **9** com el més indicat per tal de procedir amb l'estudi d'aquest tipus de reaccions.

**Taula 4:** Avaluació del lligand per a l'addició enantioselectiva de Et<sub>2</sub>Zn al complex de dicobalthexacarbonil del 3-fenilpropinal (**39a**).



<b>Lligand</b>				
<b>n° producte</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>ee (%)<sup>a</sup></b>	88	98	79	98

<sup>a</sup> Excessos enantiomèrics determinats per HPLC.

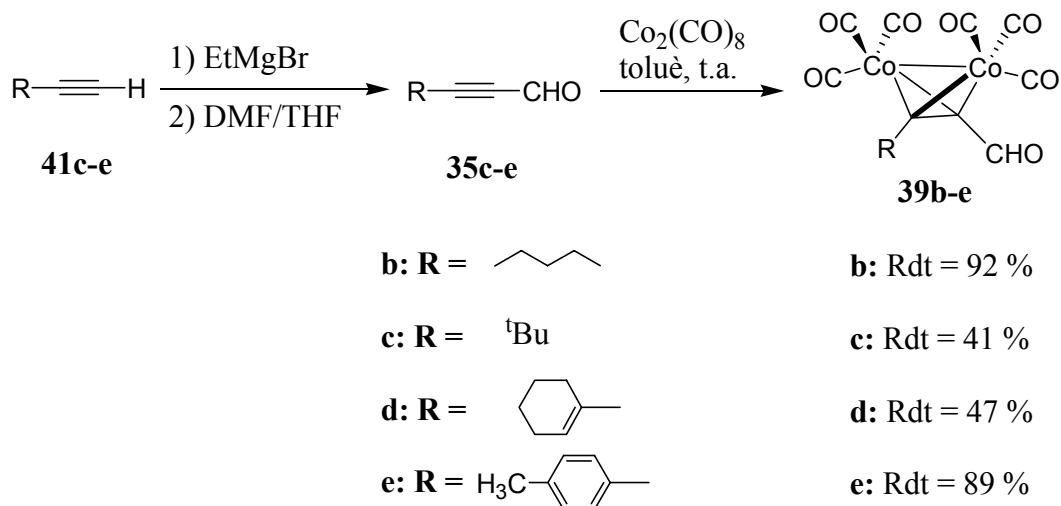
## 2. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Et<sub>2</sub>Zn A DIFERENTS ALDEHIDS PROPARGÍLICS COMPLEXATS AMB DICOBALTHEXACARBONIL

Un cop solventats els problemes experimentals, i a la vista de les excel·lents enantioselectivitats obtingudes emprant l'aminoalcohol **9** com a catalitzador de la reacció, vàrem pensar que seria interessant assajar aquesta mateixa reacció sobre altres aldehids propargílics cobrint diferents substitucions i diferents natures del grup α al triple enllaç.



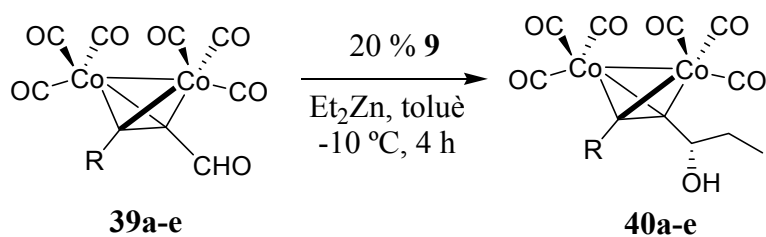
Els aldehids propargílics seleccionats varen ser aquells que en  $\alpha$  al triple enllaç presentaven grups *n*-pentil (**35b**), *tert*-butil (**35c**), 1-ciclohexen-1-il (**35d**) i *p*-tolil (**35e**). D'aquests només era comercial el primer. Els altres els haguérem d'obtenir per formilació de l'alquí terminal corresponent, tal i com s'indica a l'Esquema 23, seguint una metòdica emprada anteriorment al nostre grup de recerca i posterior complexació dels aldehids propargílics, tal i com es feu pel cas del fenilpropargilaldehid (**39a**). En els casos **35c-e** es va continuar treballant amb els crús que s'obtingueren en el pas de la formilació. A l'Esquema 23 es poden veure els rendiments químics globals obtinguts (en el cas de **39b** el rendiment correspon exclusivament al procés de complexació).

**Esquema 23:** Formació de l'aldehid propargílic **35c-e** i posterior complexació (**39b-e**).



Tot seguit es realitzà l'addició enantioselectiva de Et<sub>2</sub>Zn, amb l'aminoalcohol (*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (**9**) com a catalitzador, sobre els aldehids propargílics complexats **39a-e**. Els resultats obtinguts es poden veure a la Taula 5.

**Taula 5:** Addició enantioselectiva de Et<sub>2</sub>Zn a diferents aldehyds propargílics complexats amb dicobalthexacarbonil (**39a-e**) emprant l'aminoalcohol **9** com a catalitzador.



Entrada	R	Rdt. (%)	ee (%)
<b>a</b>	Ph	63	99
<b>b</b>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	82	99
<b>c</b>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	51	96
<b>d</b>	1-ciclohexen-1-il	83	98
<b>e</b>	<i>p</i> -tolil	72	99

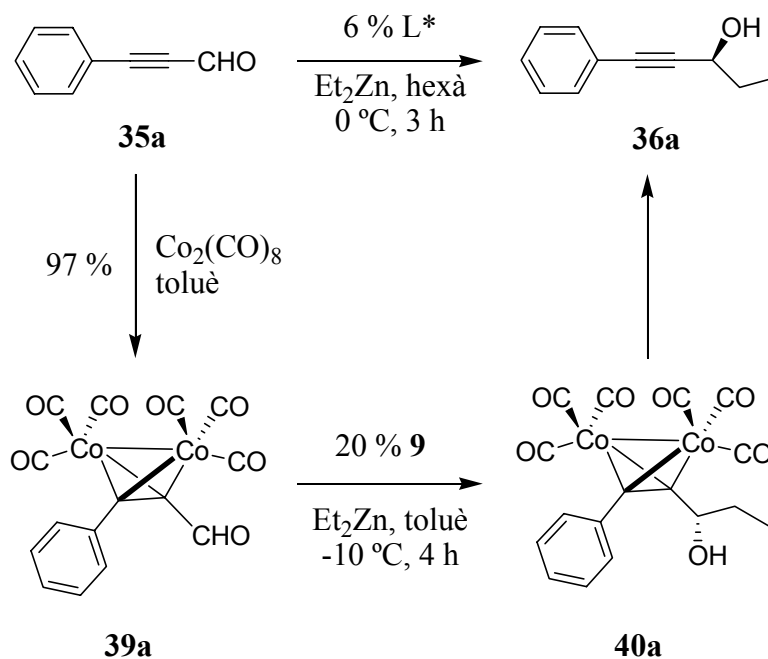
Les conversions obtingudes en tots els casos eren superiors al 90%. Tant aquestes com els rendiments químics han estat determinats per anàlisi de RMN <sup>1</sup>H del cru obtingut, després del tractament aquós amb solució de HCl 0.1 M. Com podem observar, els rendiments químics són bons, exceptuant el cas de l'entrada **c**. Això és degut a que tant l'aldehyd **39c** com l'alcohol **40c** han resultat ser més inestables que els altres productes assajats. El control de l'enantioselectivitat obtinguda ha estat excel·lent en tots els casos, sent sempre superior al 96 % i en tres casos del 99 %, és a dir, pràcticament total. L'estereoquímica del centre quiral format en el procés d'addició en tots els casos és *S*, tal i com era d'esperar per les regles empíriques de Noyori i per la nostra prèvia experiència amb aquest mateix lligand.

A la vista d'aquests resultats doncs, és d'esperar que aquesta estratègia sigui vàlida per a qualsevol tipus d'aldehyd propargílic, obrint així pas a l'obtenció d'altres tipus d'alcohols propargílics.

### 3. OBTENCIÓ DELS ALCOHOLS PROPARGÍLICS 36a-e: DESCOMPLEXACIÓ DELS CORRESPONENTS COMPLEXOS DE DICOBALTHEXACARBONIL 40a-e

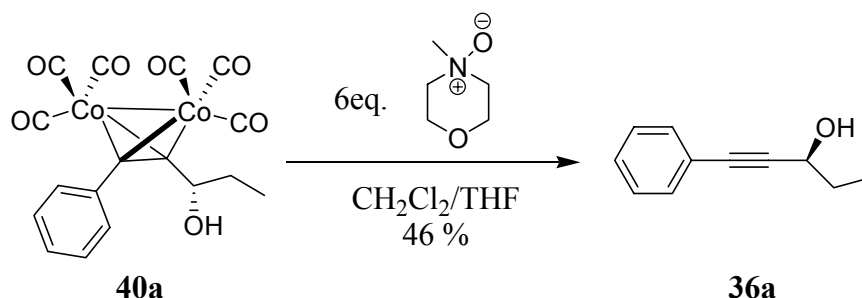
L'objectiu del treball descrit en el present capítol és l'obtenció d'alcohols propargílics enantiomèricament purs. Fins al moment hem exposat l'estratègia que ens ha portat a aconseguir un procés d'addició amb alta enantioselectivitat, i aquest no ha estat altre que la formació del corresponent complex de dicobalthexacarbonil de l'aldehid  $\alpha,\beta$ -acetilènic i l'addició de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sobre aquest. A continuació, per tal d'aconseguir el nostre objectiu inicial és necessària la transformació del complex de dicobalthexacarbonil de l'alcohol (**40**) en l'alcohol propargílic corresponent (**36**) (Esquema 24). Aquesta transformació ja es trobava descrita a la bibliografia emprant diferents agents oxidants<sup>9-12</sup> suaus que permeten recuperar l'acetilè, per tant calia trobar aquell reactiu que fos més adequat per als nostres complexos de cobalt.

Esquema 24:



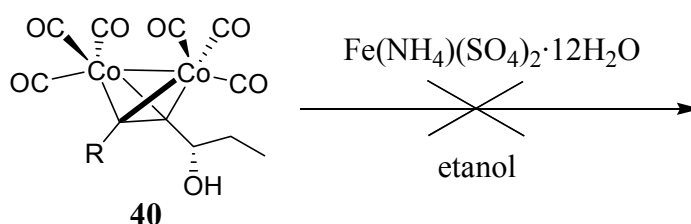
Vàrem començar la nostra exploració emprant com a agent oxidant l'òxid de N-metilmorfolina<sup>9</sup>, donat que aquest ja s'havia emprat anteriorment en el nostre grup de recerca en reaccions de Pauson-Khand. S'utilitzaren 6 equivalents d'aquest reactiu en una mescla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{THF}$  per a la descomplexació de l'alcohol **40a**. Després de 15 minuts ja no s'observava material complexat en la CCF i s'aturà la reacció. El rendiment químic obtingut després de la cromatografia en columna fou del 46 %. Per tal de millorar el rendiment químic decidírem provar altres agents oxidants.

**Esquema 25:** Descomplexació de **40a** emprant òxid de N-metilmorfolina.



Es va provar el mètode de degradació oxidativa que havien utilitzat Nicholas i Pettit<sup>10</sup> quan van descriure els complexos de dicobalthexacarbonil com a grup protector de triples enllaços. Aquests autors van emprar  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  en etanol aconseguint l'oxidació del complex amb èxit. Com que l'espècie oxidant del procés era el  $\text{Fe}^{+3}$  nosaltres vam emprar una altra sal, el  $\text{Fe}(\text{NH}_4)(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ , donat que era la forma de la que disposàvem al laboratori. En assajar la descomplexació de l'alcohol complexat amb 2 equivalents d'aquest reactiu en etanol no observàrem gens de descomplexació.

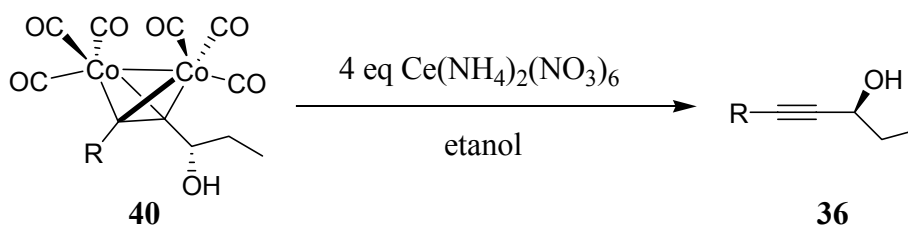
**Esquema 26:** No s'observà descomplexació en emprar  $\text{Fe}(\text{NH}_4)(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ .



L'aparició a la bibliografia<sup>11</sup> d'un mètode de desprotecció de complexos acetilènics de dicobalthexacarbonil basat en el CH<sub>3</sub>SNa ens feu decidir a provar aquest reactiu amb els nostres productes. Malgrat els resultats que allí es donaven eren excel·lents, els nostres intents de desprotecció emprant aquest reactiu no foren els esperats. En emprar 2 equivalents del reactiu (tal i com allí es descrivia) no aconseguírem gens de desprotecció. En anar augmentant els equivalents fins a 7 observàrem una mica de desprotecció però el producte complexat era encara el majoritari.

L'últim mètode d'oxidació assajat fou el Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> (també anomenat CAN), conegut agent oxidant<sup>12</sup>. Empràrem 4 equivalents d'aquest reactiu en metanol. Realitzàrem la reducció sobre alguns dels nostres alcohols propargílics complexats i després d'uns 30 minuts el material de partida havia desaparegut en tots els casos. Els resultats es poden observar a la Taula 6.

**Taula 6:** Descomplexació dels complexos de dicobalthexacarbonil dels alcohols propargílics emprant CAN.



Entrada	R	Rendiment 36 (%)
<b>b</b>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	65
<b>c</b>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	47
<b>e</b>	<i>p</i> -tolil	87

Com podem veure, el rendiment més baix correspon a l'alcohol que té com a grup R el *t*-butil. Això probablement no és del tot cert. El que passa és que l'alcohol descomplexat és un

producte molt volàtil i és possible que es perdés part del producte en el tractament i en el procés d'assecat. Per tant, podem considerar aquest mètode com el més útil de tots per a la descomplexació dels nostres productes.

Arribats a aquest punt, calia comprovar que durant el procés d'oxidació del triple enllaç no es veia afectada l'estereoquímica del centre quiral adjacent. Així que es comprovà l'excés enantiomèric de l'alcohol descomplexat **36e** per HPLC, emprant la columna Chiralcel-OD. Aquest coincidia amb el de l'alcohol complexat **40e**, pel que podem doncs concloure que el procés de descomplexació transcorre sense cap pèrdua d'enantioselectivitat. Per tant, podem finalment obtenir als alcohols propargílics enantiomèricament purs mitjançant aquesta estratègia.

#### **4. APLICACIONS SINTÈTIQUES.**

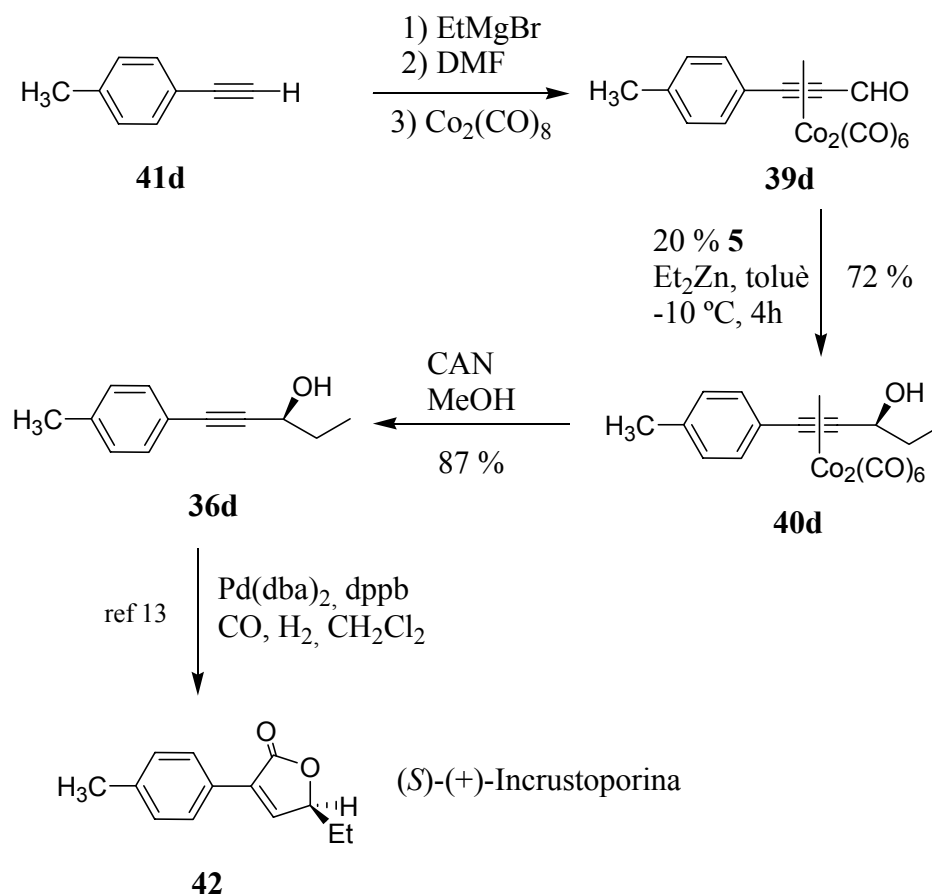
El que s'ha descrit fins ara constitueix un mètode eficaç per a l'obtenció d'alcohols propargílics enantiomèricament purs. Addicionalment, ens proposarem mostrar que aquesta metodologia presenta un important potencial per a l'obtenció d'altres tipus de compostos.

Com un exemple d'aplicació sintètica presentem una síntesi formal de la (*S*)-(+)-Incrustoporina, l'enantiòmer de l'antibiòtic i antifúngic aïllat de la *Incrustoporia carneola*<sup>13</sup>. La millor síntesi d'aquest producte aconseguida per Rossi i Bellina<sup>14</sup> l'any 1999, implica la formació de l'1-(*p*-toluïl)-1-pentí-3-ona, posterior reducció d'aquesta i, mitjançant un complex de Ruteni(II), la posterior ciclocarbonilació estereoespecífica de l'alcohol propargílic emprant un catalitzador de Pal·ladi.

A l'Esquema 27 s'observa una proposta de síntesi formal que milloraria l'explicada anteriorment. Es tractaria d'aprofitar el procés d'obtenció d'alcohols propargílics anteriorment desenvolupat i tot seguit realitzar la ciclocarbonilació estereoespecífica descrita per Rossi i Bellina. La diferència es troba en el fet que l'alcohol propargílic que ells obtenen

després de la reducció de la cetona presenta un excés enantiomèric del 96.8 %, inferior al que presenta l'alcohol producte de la nostra addició ( 99 %). És clar que si nosaltres empréssim l'enantiòmer de **9** com a catalitzador de l'addició de Et<sub>2</sub>Zn obtindríem l'alcohol propargílic de configuració *R*, i per tant podríem arribar a la (*R*)-(-)-Incrustoporina natural amb un excés enantiomèric del 99 %. D'aquesta manera podríem aconseguir l'obtenció d'altres 5H-furan-2-ones 3,5-disubstituídes emprant aquesta mateixa metodologia.

**Esquema 27.** Síntesi formal de la (*S*)-(+)-Incrustoporina, aplicant la nostra metodologia d'obtenció d'alcohols propargílics enantiomèricament purs.



Fruit d'aquesta recerca s'ha publicat un article on es mostren de forma resumida els resultats presentats en aquest capítol<sup>15</sup>.

- <sup>1</sup> a) El Sayed, E.; Anaud, N.K.; Carreira, E.; *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3017-3020. b) Anaud, N.K.; Carreira, E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9687-9688. c) Lutjens, H.; Nowotny, S.; Knochel, P.; *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 2675-2678.
- <sup>2</sup> a) Niwa, S.; Soai, K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1990**, *1*, 937-943. b) Kitajima, H.; Ito, K.; Aoki, Y.; Katsuki, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, *70*, 207-217. c) Huang, W-S.; Hu, Q-S.; Pu, L.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1364-1365.
- <sup>3</sup> Seebach, D.; Bech, A.K.; Schmidt, B.; Wang, Y.M.; *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4363-4384.
- <sup>4</sup> Ko, D.; Kim, K.; Ha, D.; *Organic Letters*, **2002**, *4*, 21, 3759-3762.
- <sup>5</sup> a) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.; Riera, A.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4970-4982. b) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 8773. c) Vidal-Ferran, A.; Bampos, N.; Moyano, A.; Pericàs, M.; Riera, A.; Sanders, J.A.M.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6309. d) Solà L.; Reddy, K.S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7078-7082. e) Reddy, K.S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3969. f) Reddy, K.S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A.; *Synthesis*, **2000**, 165.
- <sup>6</sup> Nicholas, K.M.; Pettit, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *37*, 3475-3478.
- <sup>7</sup> a) Corey, E.J.; Helal, C.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9153-9156. b) Corey, E.J.; Helal, C.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5675. c) Corey, E.J.; Helal, C.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4837. d) Bach, J.; Berenguer, R.; García, J.; Loscertales, T.; Vilarrassa, J.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9021-9025.
- <sup>8</sup> Sugihara, T.; Yamada, K.; Ban, H.; Yamaguchi, M.; Kaneko, C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1997**, *36*, *24*, 2801-2804.
- <sup>9</sup> Crowe, W.; Shambayati, S.; Schreiber, S.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, *37*, 5289-5292.
- <sup>10</sup> Nicholas, K.M.; Pettit, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *37*, 3475-3478.
- <sup>11</sup> Davis, D.S.; Shadinger, S.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7749-7752.
- <sup>12</sup> Paquette, L.A.; *Encyclopedia of reagents for Organic Synthesis*, vol.2, Ed. Wiley, New York, **1995**, p. 1027.
- <sup>13</sup> Zapf, S.; Anke, T.; Sterner, O.; *Acta Chem. Scand.*, **1995**, *49*, 233-234.
- <sup>14</sup> Rossi, R.; Bellina, F.; Biagotti, M.; Mannina, L.; *Tetrahedron Asym.*, **1999**, *10*, 1163-1172.
- <sup>15</sup> Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Vidal-Ferran, A.; Reddy, K.S.; Riera, A.; Pericàs, M.A.; *Organic Lett.*; **2002**, *vol 4*, *n°14*, 2381-2383.



## **CAPÍTOL 4**

### **ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE**

### **Ph<sub>2</sub>Zn A CARBONILS**



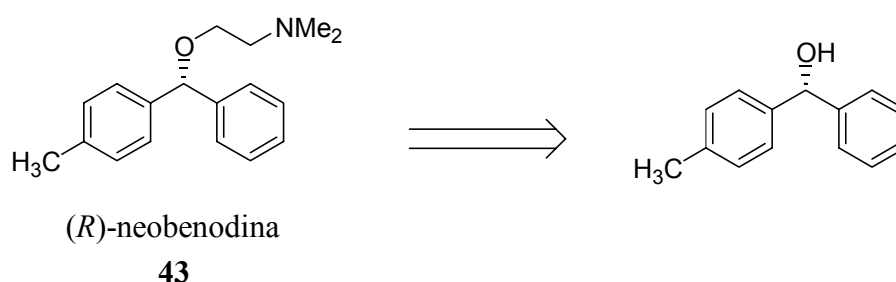
# 1. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE $\text{Ph}_2\text{Zn}$ A ALDEHIDS

## 1.1. RELLEVÀNCIA DEL PROCÉS

Des de fa alguns anys l'addició enantioselectiva de reactius organozíncics a aldehids és un procés ben conegut, com hem explicat en el capítol dels precedents, en el qual el grup transferit és, generalment, un grup de natura alifàtica com l'etil, el metil o l'isopropil. Ja hem vist anteriorment que gran varietat de compostos quirals catalitzen aquest procés donant l'alcohol secundari amb excel·lents enantioselectivitats. En canvi, l'addició de grups aril a aldehids a partir del corresponent reactiu organozíncic no ha estat tan explorat. Encara actualment la quantitat de treballs apareguts a la bibliografia sobre l'addició de diarilzincs sobre aldehids és molt reduïda si ho comparem amb el nombre de treballs apareguts en relació a l'addició de dialquilzincs.

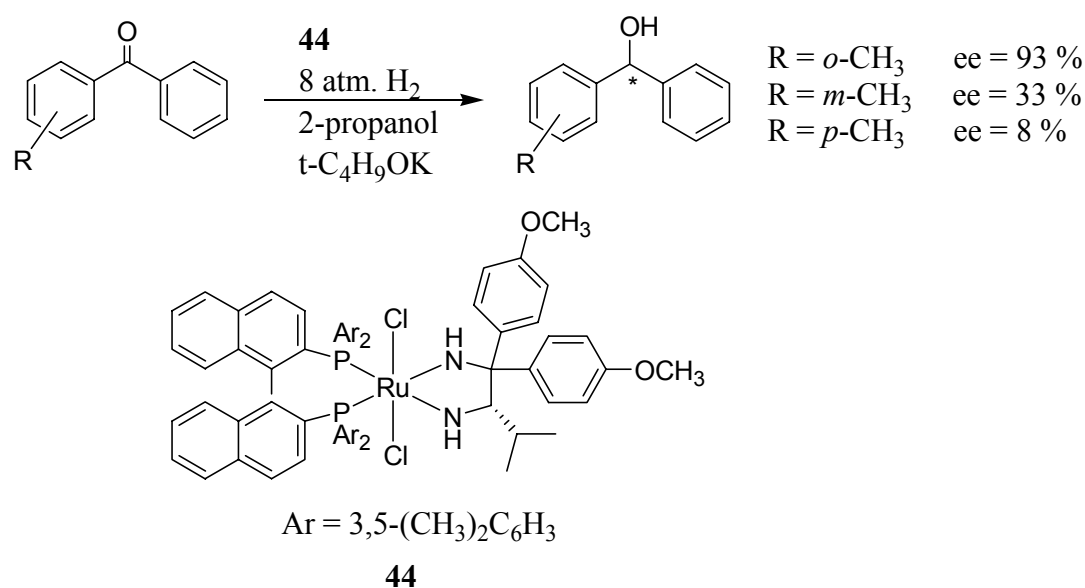
Aquesta reacció realitzada sobre aldehids aromàtics ens condueix a la formació de diarilcarbinols que són importants intermedis per a la síntesi de substàncies d'interès farmacològic però que són difícils d'obtenir per altres vies de síntesi asimètrica. Per exemple, l'(*R*)-fenil-(*p*-tolil)metanol és un precursor directe de l'(*R*)-neobenodina (**43**) que és un fàrmac de propietats antihistamíniques (Esquema 28).

**Esquema 28:**

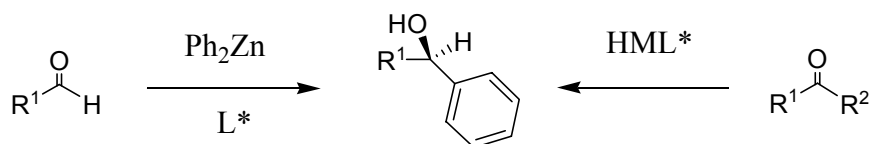


Els alcohols secundaris generalment es preparen per reducció de les cetones corresponents o per addició d'organometàl·lics a aldehids. A causa de les similars propietats electròniques i estèriques entre els dos grups aril presents en una diaril cetona proquiral es fa molt difícil aconseguir diarilcarbinols d'alta puresa enantiomèrica a partir de processos de reducció. En Corey i col·laboradors<sup>1</sup> van aconseguir reduir amb bones enantioselectivitats diaril cetones proquirals que presentaven importants diferències electròniques i estèriques en tots dos grups aril emprant com a catalitzadors de la reacció oxazaborolidines quirals. En Noyori<sup>2</sup> va descriure la formació de diarilmetanols a partir de la hidrogenació enantioselectiva de benzofenones emprant el catalitzador de Ruteni **44**. Les enantioselectivitats obtingudes per a substrats *orto* substituïts foren molt bones (entre 93 i 99 %), mentre que per a substrats *meta* i *para* substituïts disminuïren significativament (entre 8 i 35 % per als mateixos substituents). A l'Esquema 29 en podem veure un exemple. Malgrat podem pensar que l'addició d'organometàl·lics sobre aldehids aromàtics hauria de ser més selectiva, donada la diferència entre el grup aril i l'hidrogen, no ha estat fins molt més tard que s'ha començat a explorar aquesta via.

**Esquema 29:**

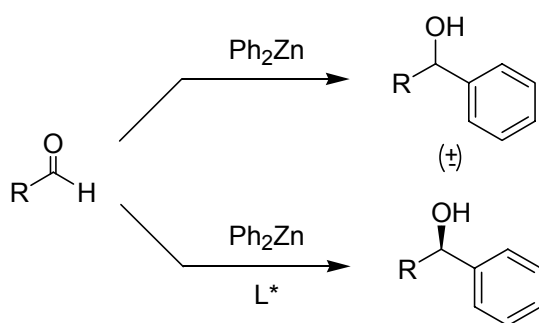


**Esquema 30:** Principals vies d'obtenció de diarilcarbinols.



En principi, podríem pensar que aquesta reacció ha de tenir una problemàtica semblant a la dels processos d'addició de dialquilzincs, àmpliament estudiats en els darrers anys. En canvi, aquests dos tipus d'addicions presenten una important diferència: els dialquilzincs són pràcticament inactius davant dels aldehids, mentre que els diarilzincs, molt més reactius, són perfectament capaços d'addicionar-se per si sols als aldehids. Aquest fet és el responsable que sigui molt més difícil tenir control sobre el procés d'addició d'aril catalitzat, donat que en realitat tenim dues reaccions competitives: el procés d'addició del diarilzinc sobre l'aldehid en absència de catalitzador i el procés d'addició catalitzat (Esquema 31). El producte obtingut de la primera reacció serà racèmic, mentre que el producte de la segona tindrà una enantioselectivitat en diferent grau, depenent de l'eficiència del catalitzador. Així l'excés enantiomèric del producte final depèn, no només del catalitzador seleccionat, si no que en gran mesura dependrà del grau en que s'hagi pogut minimitzar la reacció no catalitzada.

**Esquema 31:** Esquema on es mostren les dues addicions de fenil competitives.

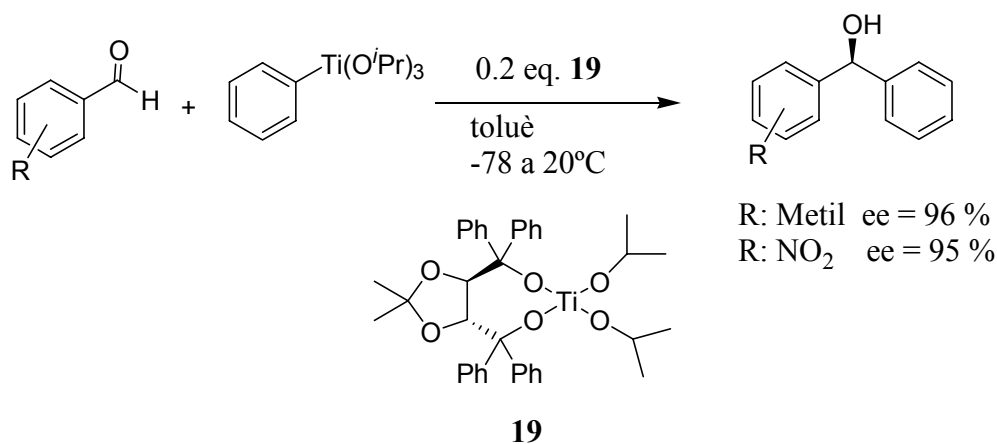


Malgrat aquesta reacció d'addició no catalitzada és d'esperar que el procés catalitzat transcorri amb un mecanisme similar al de l'addició de dialquilzincs i que es compleixin també les regles de Noyori per a les reaccions catalitzades per aminoalcohols.

## 1.2. PRECEDENTS

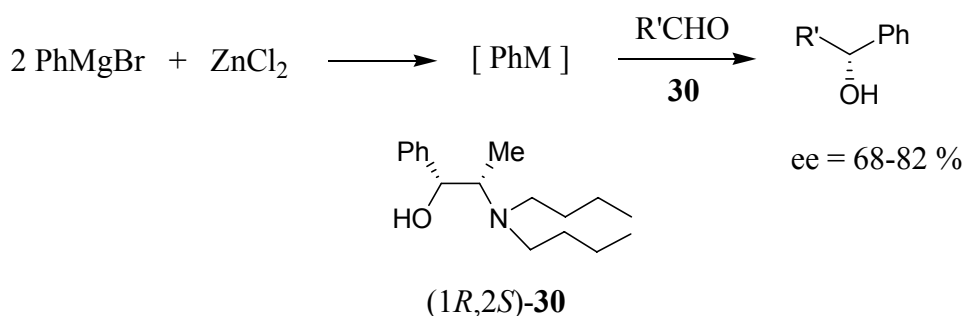
L'any 1985, Seebach i col·laboradors<sup>3</sup> van aconseguir la primera addició estequiomètrica enantioselectiva d'un grup aril a un aldehyd. Però no va ser fins a l'any 1994 que aquest mateix grup de recerca va aconseguir la versió catalítica d'aquesta reacció<sup>4</sup> que emprava un complex de TADDOL i Titani (**19**) com a catalitzador quiral (Esquema 32). Però aquesta reacció presenta alguns desavantatges com la necessitat d'emprar una quantitat relativament alta de catalitzador (20 mol %) i les dificultats experimentals que comporta.

**Esquema 32:** Primera addició catalítica enantioselectiva d'un grup aril a un aldehyd.



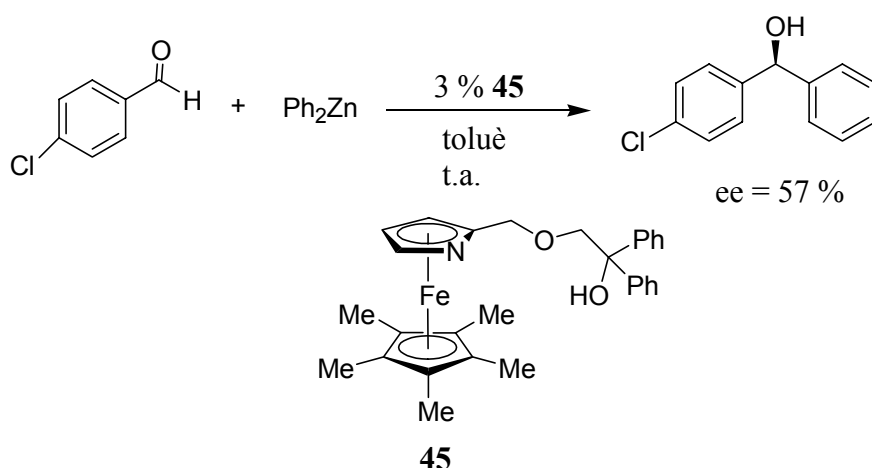
Una alternativa a aquesta reacció la van trobar Soai i col·laboradors.<sup>5</sup> Aquests van ser els primers en addicionar reactius de Zinc emprant un arilzinc generat *in situ* (amb  $\text{ZnCl}_2$  i bromur de fenilmagnesi) i quantitats estequiomètriques de l'(*1R,2S*)-*N,N*-dibutilnorefedrina ((+)-DBNE) com a lligand quiral amb excessos enantiomèrics d'entre el 68 i el 82 %.

**Esquema 33:** Addició enantioselectiva estequiomètrica amb DBNE (**30**).



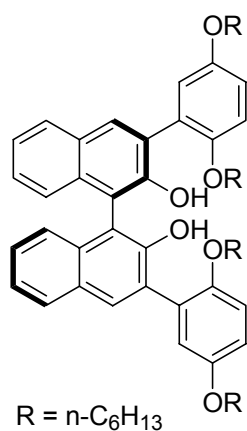
L'any 1997 Fu i col·laboradors<sup>6</sup> van aconseguir la primera addició catalítica enantioselectiva de difenilzinc sobre un aldehyd, el *p*-clorobenzaldehyd, amb un excés enantiomèric del 57 % (Esquema 34). Empraven  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  directament i un lligand del tipus azaferrocè (**45**) en quantitat catalítica (3 mol %) i la reacció es donava en toluè i a temperatura ambient.

**Esquema 34:** Primera addició de difenilzinc catalítica enantioselectiva.

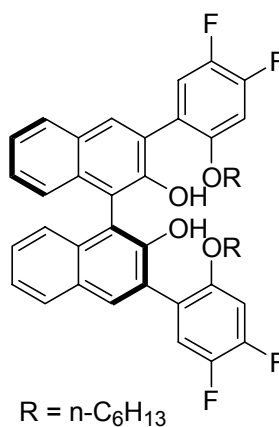


A partir de l'aparició d'aquesta publicació de Fu i col·laboradors es va iniciar una intensa recerca en aquest camp des de diferents grups de recerca emprant gran varietat de lligands quirals. Un dels aspectes que ha centrat aquesta recerca ha estat el de minimitzar els efectes de la reacció no catalitzada, afavorint al màxim la reacció catalitzada.

L'any 1999 Pu i col·laboradors<sup>7</sup> van obtenir molt bons resultats (fins un 94 % d'excés enantiomèric) en assajar l'addició de difenilzinc a aldehids emprant com a catalitzadors substàncies quirals del tipus binaftil (BINOL) (**21**). Comparant la configuració absoluta obtinguda en l'addició de dietilzinc emprant els mateixos catalitzadors es va deduir que el curs estereoquímic de la reacció era el mateix en ambdues transformacions. També van observar una clara dependència de l'enantioselectivitat amb la concentració de l'aldehid en el cru de reacció. Els excessos enantiomèrics augmentaven molt en augmentar la dilució dels reactius. Aquest fet el van justificar pel fet que sota aquestes condicions la reacció no catalitzada (responsable de l'alcohol racèmic) era menys competitiva. Les condicions de reacció van ser optimitzades per a cada substrat individualment i es van trobar significants diferències per a cadascun d'ells, com podem veure a la Taula 7. També es va observar que l'addició de dietilzinc al lligand generava una espècie catalítica més activa i augmentaven significativament les enantioselectivitats obtingudes. Per al cinnamaldehyd es va addicionar metanol com a additiu en el medi de reacció, el que va provocar un augment considerable en l'enantioselectivitat del procés. Es pensa que el metanol modifica l'estructura del catalitzador, augmentant molt l'excés enantiomèric per als aldehids  $\alpha,\beta$ -insaturats.

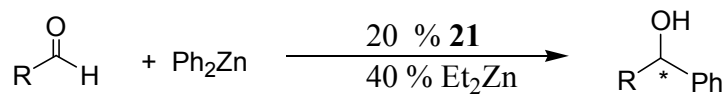


**21**



**46**



**Taula 7:** Addició enantioselectiva de Ph<sub>2</sub>Zn a aldehids.

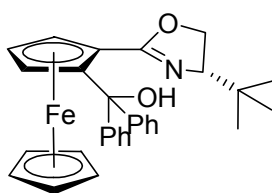
Catalitzador	Aldehid	Dissolvent	Temperatura	Additiu	ee (%)
<b>21</b>	<i>p</i> -clorobenzaldehid	Et <sub>2</sub> O	t.a.	--	94
<b>21</b>	<i>p</i> -anisaldehyd	Toluè	-30 °C	--	93
<b>21</b>	<i>trans</i> -cinnamaldehyd*	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	MeOH	83
<b>21</b>	<i>trans</i> -cinnamaldehyd*	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	--	50
<b>46</b>	<i>p</i> -clorobenzaldehid	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	--	95

\*experiments realitzats amb un 80 % de Et<sub>2</sub>Zn

Més endavant també van aconseguir molt bons resultats incorporant el monòmer de tipus **21** en un suport polimèric.<sup>8</sup> Obtingueren així un catalitzador quiral ancorat que presentava uns resultats comparables als obtinguts pel corresponent monòmer.

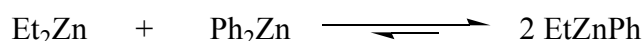
Amb l'intent de minimitzar els efectes de la reacció no catalitzada Pu i col·laboradors<sup>9</sup> es van plantejar activar el catalitzador afegint alguna modificació al BINOL que empraven. Varen pensar que una bona estratègia podia ser la introducció de grups atractors d'electrons en l'estructura del catalitzador per tal d'augmentar el caràcter d'àcid de Lewis dels àtoms de zinc de l'espècie catalítica, el que activa més el carbonil de l'aldehyd. Així a l'introduir àtoms de fluor en l'estructura del catalitzador (**46**) van aconseguir un lleuger augment en l'enantioselectivitat del procés.

Al mateix temps, Bolm i Muñiz<sup>10</sup> van descriure un sistema catalític basat en una ferrocenil oxazolona quiral (**32**), que podem veure a continuació. Emprant un 5 % d'aquest catalitzador i difenilzinc (1.5 equivalents) en toluè a 0 °C varen aconseguir l'addició de fenil a diferents aldehids amb enantioselectivitats entre bones i moderades. Per exemple, l'excés enantiomèric en l'addició al *p*-clorobenzaldehyd va ser del 82 %. Estudis d'amplificació quiral van demostrar que l'espècie catalítica que intervenia en el procés era monomèrica i de nou es va comprovar que la configuració absoluta del producte format indicava que el camí de reacció era idèntic al que presentava l'addició de dietilzinc amb aquest mateix catalitzador.

**32**

Per tal de compensar l'efecte de la reacció no catalitzada, responsable de la disminució d'enantioselectivitat del producte final, Bolm i col·laboradors<sup>11</sup> es van plantejar l'ús d'espècies de Zinc modificades que fossin menys reactives que el Ph<sub>2</sub>Zn (donat que ja era acceptat que només un dels fenils del difenilzinc era transferit). Per tal de comprovar-ho van emprar espècies de zinc generades *in situ* mesclant Ph<sub>2</sub>Zn i Et<sub>2</sub>Zn en una relació 1:2 per a l'addició de fenil sobre diferents aldehids (Esquema 35).

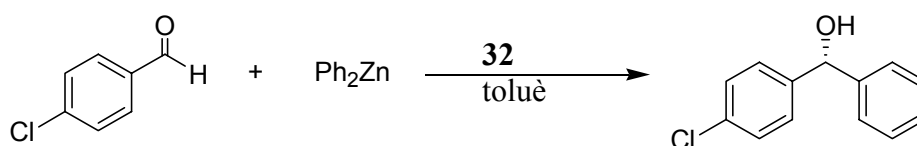
**Esquema 35:** Formació de l'espècie de Zinc modificada



Els resultats obtinguts foren excel·lents i en tots els casos resultaren ser millors als obtinguts per a l'addició realitzada amb Ph<sub>2</sub>Zn sol. A la Taula 8 podem veure algun d'aquests resultats per a l'addició al *p*-clorobenzaldehyd. En aquesta nova estratègia els aldehids

aromàtics amb substituents en *orto* eren molt millors substrats que en l'addició només amb Ph<sub>2</sub>Zn. Semblava demostrat que la mescla Ph<sub>2</sub>Zn/Et<sub>2</sub>Zn aconseguia minimitzar al màxim els efectes de la reacció no catalitzada, alhora que suposava un estalvi econòmic en permetre reduir la quantitat de difenilzinc necessària, ja que aquest reactiu té un preu força elevat.

**Taula 8:** Addició enantioselectiva de fenil al *p*-clorobenzalhid.

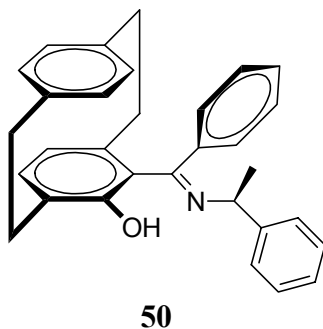


<b>32 (mol %)</b>	<b>ZnPh<sub>2</sub>/ZnEt<sub>2</sub> (eq.)</b>	<b>Temperatura (°C)</b>	<b>ee (%)</b>
10	1.2/--	0 °C	88
10	0.65/1.3	10 °C	97
2.5	0.65/1.3	0 °C	93

Els mateixos autors,<sup>12</sup> per tal de millorar l'activitat i l'enantioselectivitat del catalitzador, es varen plantejar el desenvolupament de nous metal·locens amb diferents metalls. Però els resultats eren similars als obtinguts amb la ferrocenil oxazolina anterior, exceptuant el catalitzador de Reni (**49**), que ha resultat ser el millor catalitzador desenvolupat per aquest grup de recerca per a l'addició de fenil a aldehyds.<sup>13</sup>

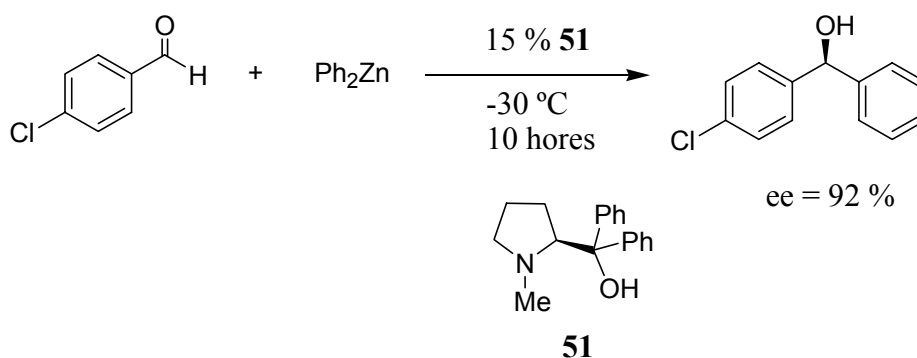


Darrerament han aparegut a la literatura nous estudis d'aquest grup de recerca ampliant l'aplicabilitat d'aquest tipus de química. Així han aconseguit transferir fenil a imines<sup>15</sup> a partir de la mescla  $\text{Ph}_2\text{Zn}/\text{Et}_2\text{Zn}$  1:2 emprant un nou catalitzador (**50**) i obtenint diarilmetilamines amb molt bones enantioselectivitats (fins al 97 %).



També han aparegut a la literatura recentment estudis d'altres grups de recerca que han centrat el seu interès en aquesta reacció. Zhao i col·laboradors<sup>16</sup> van aconseguir bones enantioselectivitats (no superiors al 92 %) a l'addicionar difenilzinc sobre diferents aldehids emprant com a lligands aminoalcohols derivats de la (*S*)-prolina (entre un 15 i un 20 mol %).

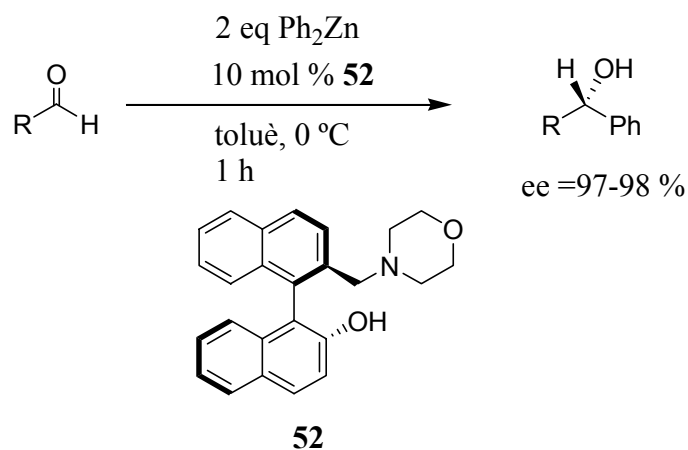
**Esquema 36:** Addició enantioselectiva catalitzada de difenilzinc.



Ha i col·laboradors<sup>17</sup> han sintetitzat nous catalitzadors de tipus 2-dialquil-aminometil-2'-hidroxi-1,1'-binaftils (**52**) que han resultat ser uns bons catalitzadors per a l'addició de

dietilzinc i difenilzinc a diferents aldehyds (Esquema 37). Emprant un 10 % molar de catalitzador **52** per a l'addició de fenil han obtingut excessos enantiomèrics de fins el 98 % (per al 2-naftaldehyd) i de 97 % per a altres aldehyds aromàtics com el *p*-tolualdehyd, el *p*-anisaldehyd, el *p*-clorobenzaldehyd o el ciclohexilcarbaldèhid. Quan han assajat aquesta mateixa reacció emprant la mescla Ph<sub>2</sub>Zn/Et<sub>2</sub>Zn 1:2 les enantioselectivitats obtingudes han estat similars, en canvi han notat un important descens en el rendiment químic de la reacció.

**Esquema 37:** Addició catalítica enantioselectiva de difenilzinc emprant el catalitzador **52**.

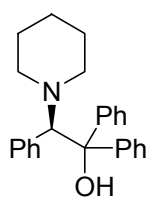


### **1.3. ESTUDI DE L'ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE DIFENILZINC A ALDEHIDS EN CONDICIONS D'ALTA DILUCIÓ**

Com ja s'ha comentat, des de diferents grups de recerca s'han emprat diferents estratègies per tal de disminuir al màxim els efectes de la reacció d'addició de fenil no catalitzada. La primera que ens proposàrem estudiar fou la de treballar a condicions d'alta dilució, donat que havia donat una millora significativa en els resultats de Pu i col·laboradors.<sup>6</sup>

#### **1.3.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE REACCIÓ**

Per a començar el nostre estudi decidírem estudiar el comportament de l'(*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (**9**) en la transferència de grups aril, donat que aquest aminoalcohol sempre ha donat excel·lents resultats en l'addició de dietilzinc a aldehids, alhora que la seva obtenció és senzilla i permet preparar-ne en gran quantitat. El diarilzinc seleccionat per al nostre estudi ha estat el difenilzinc, donat que aquest és un producte comercial.



**9**

Abans de començar el nostre estudi calia seleccionar un aldehid aromàtic que fos econòmic, d'estructura senzilla i que ens permetés avaluar d'una manera ràpida l'enantioselectivitat del procés. El substrat seleccionat fou el *p*-tolualdehid, que s'utilitzà sempre prèviament destil·lat. Vàrem addicionar-li bromur de fenilmagnesi per tal de tenir una mostra de l'alcohol racèmic producte de l'addició de fenil i trobar unes bones condicions de

separació. S'aconseguí fàcilment per HPLC en fase normal i emprant la columna Chiralcel-OD. Donat els baixos temps de retenció i la bona separació dels pics decidírem que aquest seria un bon substrat per al nostre estudi.

**Esquema 38:** Formació de l'alcohol racèmic.



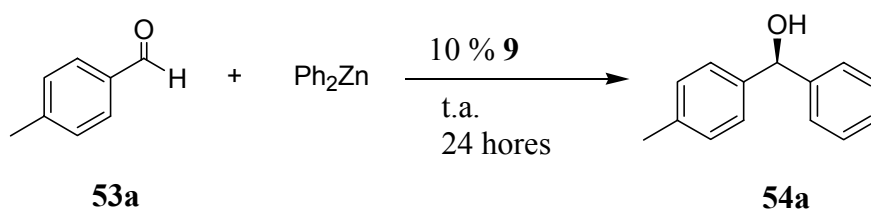
Amb la intenció d'optimitzar les condicions de reacció d'aquest tipus d'addicions hi havia una sèrie de paràmetres a estudiar. Aquests eren: el dissolvent, la temperatura, el temps, la concentració de l'aldehid i la presència o absència de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en el medi.

Vàrem començar el nostre estudi cercant el dissolvent més adequat, donat que en treballar en condicions molt diluïdes respecte l'aldehid (10 mM) el dissolvent podria modificar molt l'entorn de la reacció i els seus resultats. Així que realitzàrem l'addició de difenilzinc (1 equivalent) amb un 10 mol % del catalitzador **9**, tractat prèviament amb un 10 mol % de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , a temperatura ambient durant 24 hores, amb una concentració de l'aldehid de 10 mM, utilitzant cinc dissolvents ben diferents: hexà, toluè, THF, èter dietílic i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . En aquesta primera exploració buscàvem aquell dissolvent que ens donés el màxim excés enantiomèric, donat que les condicions eren triades sense previ coneixement i per tant, les altres variables ens permetrien millorar el rendiment químic. Els resultats obtinguts es poden veure a la Taula 10 i és evident que en funció del dissolvent seleccionat els resultats obtinguts són força diferents. És important fixar-nos en que els dissolvents emprats tradicionalment per a l'addició de dietilzinc són l'hexà i el toluè (els menys polars), que en aquesta ocasió donen resultats força diferents. És evident que el THF és el dissolvent menys apropiat (Taula 10, Entrada c), ja que la reacció no avança pràcticament gens (curiosament



l'enantiòmer majoritari és l'altre, però això és pràcticament anecdòtic donat que l'enantioselectivitat és molt baixa). Aquest resultat sembla lògic si pensem que el THF és molt coordinant i deu dificultar molt la interacció entre les molècules de reactiu i les de l'espècie catalítica. Els millors resultats s'obtenen amb hexà i èter dietílic (Taula 10, Entrades a, d), encara que els rendiments són baixos. Aquest fet és probablement degut a l'alta dilució en que es dona la reacció. L'estereoquímica del centre format s'ha pogut assignar per comparació amb la literatura.

**Taula 10:** Estudi del dissolvent en l'addició de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  en condicions diluïdes.

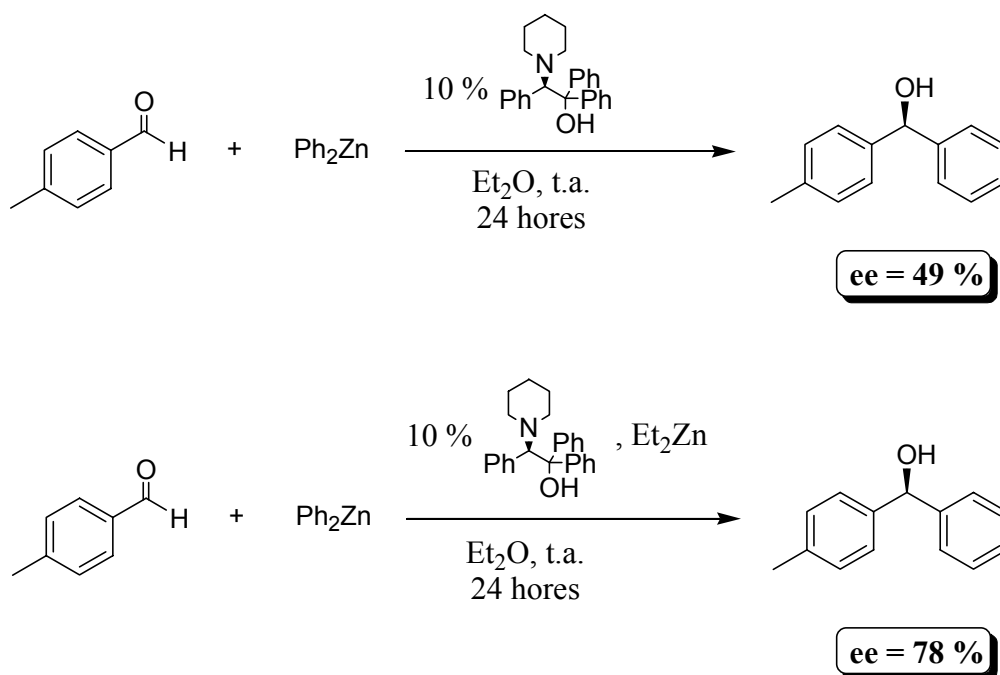


Entrada	Dissolvent	Rendiment (%)	ee (%)	configuració
<b>a</b>	Hexà	57	73	( <i>S</i> )
<b>b</b>	Toluè	29	50	( <i>S</i> )
<b>c</b>	THF	2	10	( <i>R</i> )
<b>d</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	29	78	( <i>S</i> )
<b>e</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	16	13	( <i>S</i> )

A continuació vam comprovar la importància de la presència de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en el si de la reacció, afegint-lo en quantitat equimolar al lligand. A l'igual que Pu també vàrem comprovar que la presència d'aquest reactiu fa augmentar significativament l'enantioselectivitat del procés. Així, com podem veure a l'Esquema 39, l'excés enantiomèric del carbinol augmenta d'un 49 % a un 78 % en afegir-lo en quantitat equimolar al lligand. Aquesta diferència es pot interpretar suposant que el lligand amb el  $\text{Et}_2\text{Zn}$  forma una espècie catalítica més eficaç que la que forma amb el  $\text{Ph}_2\text{Zn}$ . És important tenir en compte l'ordre d'addició dels reactius. Primer dissolem el lligand amb el dissolvent i li adicionem el dietilzinc. Ho deixem en agitació

durant uns 20 minuts per tal que es formi l'espècie lligand-dietilzinc i a continuació afegim el difenilzinc. Per últim i després de 15 minuts, adicionem l'aldehid al medi de reacció.

### Esquema 39:

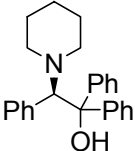
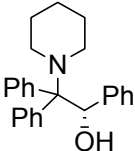
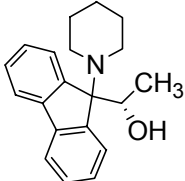


Es realitzaren algunes proves a 0 °C, pensant que potser així augmentaria l'enantioselectivitat del procés, però es va observar que l'avanç de la reacció era molt més lent i es va descartar aquesta possibilitat. Així doncs, vàrem continuar la nostra investigació realitzant les proves a temperatura ambient.

També es varen estudiar altres catalitzadors del tipus aminoalcohol desenvolupats amb anterioritat en el nostre grup de recerca (Taula 11). Tot i que els rendiments milloraren, les enantioselectivitats no foren tant bones. En tots els casos l'enantiòmer majoritari obtingut fou l'S, el que ens indica que el curs de la reacció és el mateix que es suposa par a l'addició d'etil amb aquests mateixos aminoalcohols. Així que es decidí continuar la recerca amb el catalitzador **9**, que era el que donava la millor enantioselectivitat i alhora el que presentava el

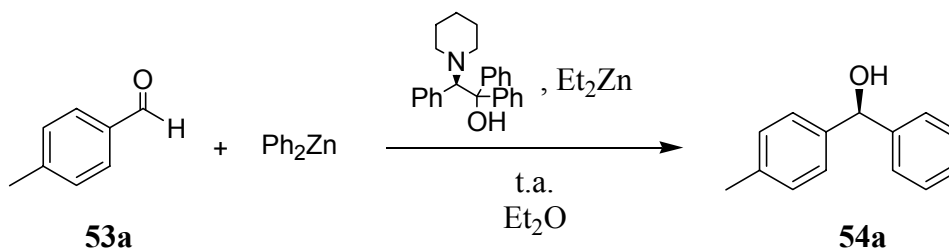
procés d'obtenció més senzill. Les reaccions es realitzaren amb èter dietílic, a una concentració 10 mM, durant 24 hores a temperatura ambient.

**Taula 11:** Addició de difenilzinc en condicions diluïdes emprant diferents catalitzadors (10 %).

Lligand	n° producte	Rdt (%)	ee (%)	configuració
	<b>9</b>	29	78	(S)
	<b>54</b>	57	73	(S)
	<b>11</b>	49	52	(S)

Es va continuar l'optimització de les condicions de reacció efectuant altres proves modificant la concentració de l'aldehid i doblant la quantitat de catalitzador. Els resultats es poden veure a la Taula 12. L'Entrada a ens indica que l'augment de la concentració pràcticament elimina la reacció catalitzada del medi de reacció. Si comparem les entrades b-c i d-e deduïm que la concentració més adequada és 10 mM i que l'enantioselectivitat augmenta fins al 92 % doblant la quantitat de catalitzador (Entrada d). Les reaccions s'han realitzat emprant la mateixa quantitat de dietilzinc que de catalitzador i amb un equivalent de difenilzinc (exceptuant l'Entrada c que s'ha obtingut amb 1.1 equivalents).

**Taula 12:** Efecte de la concentració en l'addició de difenilzinc al *p*-tolualdehid (**53a**) catalitzada per **9**.



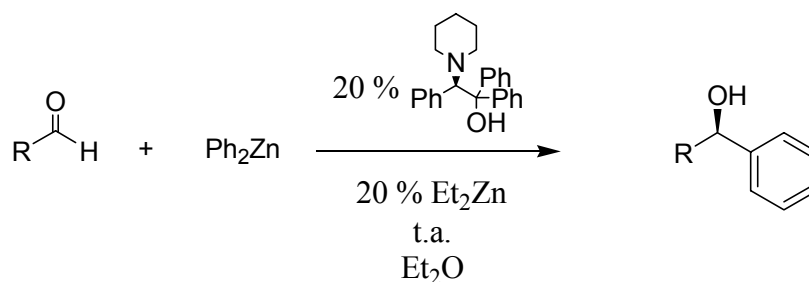
entrada	Concentració (mM)	<b>9</b> (%)	ee (%)
<b>a</b>	500	10	8.3
<b>b</b>	10	10	79
<b>c</b>	5	10	59
<b>d</b>	10	20	92
<b>e</b>	5	20	77

Arribats a aquest punt vam donar per acabat el procés d'optimització de les condicions de reacció i les condicions considerades com a òptimes varen ser: l'èter dietílic com a dissolvent, una concentració 10 mM de l'aldehid, un 20 % de catalitzador **9**, addicionant dietilzinc equimolar al lligand, un equivalent de difenilzinc i deixant la reacció durant 24 hores a temperatura ambient.

### 1.3.2. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE $\text{ZnPh}_2$ A DIFERENTS ALDEHIDS EN CONDICIONS D'ALTA DILUCIÓ

Un cop trobades quines eren les condicions òptimes per a aquest tipus d'addicions amb el model de l'addició al *p*-tolualdehid, calia comprovar si el mètode desenvolupat era aplicable a altres aldehids aromàtics i també alifàtics. Així, amb les condicions anteriorment comentades es va realitzar l'addició de fenil sobre una família d'aldehids (Taula 13).

**Taula 13:** addició enantioselectiva de difenilzinc a diferents aldehids en condicions d'alta dilució.



entrada	aldehid	Temps (h)	Conc.(mM)	ee (%)	configuració
<b>a</b>		24	10	92	(S)
		48	10	92	(S)
		22	5	77	(S)
<b>b</b>		14	5	81	(S)
		96	5	82	(S)
<b>c</b>		24	5	88	(S)
<b>d</b>		24	5	60	(S)
<b>e</b>		18	5	74	(S)
		48	5	78	(S)

Els aldehids seleccionats són, a més del *p*-tolualdehid, el 2-naftaldehid, el *p*-anisaldehyd, el *p*-clorobenzaldehid i l'heptanal. En alguns casos s'ha realitzat més d'una addició, modificant el temps de reacció i la concentració de l'aldehyd, en un intent de millorar els resultats. A l'augmentar el temps de reacció hem observat que pràcticament no hi ha variació en els resultats obtinguts (Taula 13, Entrades a, b, e). Aquest fet ens porta a pensar que aquestes reaccions queden estancades quan arriben a un punt determinat i ja no avancen més. Com podem veure, les enantioselectivitats obtingudes són en general força bones per als aldehids aromàtics, tot i que encara queden lluny dels resultats obtinguts per a l'addició d'etil amb aquest mateix catalitzador. Val a dir, però, que en cap cas no ha estat possible observar la desaparició del material de partida en seguir l'evolució de la reacció per CCF i que les conversions han estat sempre molt baixes. En tots els casos el rendiment químic del producte aïllat per cromatografia en columna ha estat inferior al 50 %.

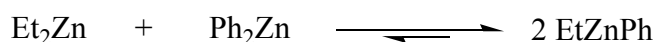
Així doncs, havíem aconseguit tenir un control estereoquímic força bo sobre l'addició catalitzada, minimitzant els efectes de la no catalitzada. El nostre principal problema però, eren les baixes conversions que obteníem. Probablement aquest fet és degut a les condicions d'alta dilució emprades, el que dificultava molt la trobada dels diferents reactius en el si de la reacció. També és possible que la baixa concentració del diorganozinc afavoreixi que petites traces d'humitat i d'àcid en el dissolvent destrueixin part d'aquest reactiu. A partir d'aquest punt es va donar per acabat l'estudi d'aquesta estratègia per tal de buscar aproximacions alternatives.

#### 1.4. ESTUDI DE L'ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE $\text{Ph}_2\text{Zn}$ A ALDEHIDS EN PRESENCIA D'EXCÉS DE $\text{Et}_2\text{Zn}$

Amb la intenció de desenvolupar una metodologia adequada per tal d'aconseguir l'addició enantioselectiva de difenilzinc a aldehyds catalitzada per aminoalcohols desenvolupats en el nostre grup de recerca, i havent comprovat que el treball a condicions diluïdes no ens portava a resultats prou satisfactoris, vàrem decidir explorar una nova estratègia que disminuís els efectes de l'addició no catalitzada.

Com ja s'ha explicat a l'apartat dels precedents, és acceptat que en el procés d'addició des del difenilzinc a l'aldehyd un dels grups fenil no és transferit. Bolm i col·laboradors raonen que l'ús d'una espècie modificada de fenilzinc podria afavorir la reacció catalitzada davant la no catalitzada. Amb aquest propòsit empren espècies mixtes d'organozinc formades *in situ* barrejant difenilzinc i dietilzinc en una relació 1:2, tal i com es mostra a l'Esquema 40. L'ús d'aquesta espècie mixta els porta a importants augments en l'enantioselectivitat del procés.<sup>11</sup>

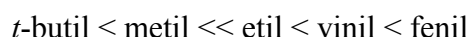
**Esquema 40:** Formació de l'espècie mixta; l'equilibri es suposa totalment desplaçat a la dreta per l'excés de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ .



Tenim així una reacció d'equilibri que ens porta a la formació de l'espècie mixta  $\text{EtZnPh}$ , que és menys reactiva que el  $\text{Ph}_2\text{Zn}$ . L'excés de dietilzinc fa desplaçar l'equilibri cap a la forma mixta  $\text{EtZnPh}$ , evitant que quedi  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  lliure, el responsable de l'addició no catalitzada. Aquesta espècie mixta no és prou reactiva com per addicionar-se per si sola i només ho fa a través del cicle catalític. Així pràcticament es poden eliminar els efectes de l'addició no catalitzada del medi de reacció. També juga un paper important el fet que quan hi

ha dos grups de natura diferent units al Zinc aquests es transfereixen segons l'ordre que apareix a l'Esquema 41. Ja és conegut<sup>18</sup> que els grups amb hibridació  $sp^2$  es transfereixen millor que els  $sp^3$ . Especialment interessant és el treball de Knochel<sup>18b</sup> on es plantejava la generació d'espècies mixtes de diorganozinc on un dels grups era un  $(-CH_2SiMe_3)$ , que actuava com a grup no transferible en el procés d'addició sobre aldehids, disminuint així la quantitat de  $R_2Zn$  necessària per tal que tingués lloc la reacció. La millor manera d'obtenir aquests tipus de compostos és a partir de la reacció entre  $(Me_3SiCH_2)_2Zn$  i el  $R_2Zn$  d'interès. Així doncs, seguint aquest mateix plantejament, el grup etil actua com a grup no transferible davant del fenil i permet que la totalitat dels grups aril acabin transferint-se al producte final.

**Esquema 41:** Ordre de migració dels grups units al Zinc.



### 1.4.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE REACCIÓ

A l'igual que hem fet amb l'estratègia anterior, hem simplificat el plantejament del problema optimitzant les condicions de reacció per al cas concret de l'addició de fenil al *p*-tolualdehid (**53a**) catalitzada pel lligand **9**. Hem seleccionat directament aquest lligand per les mateixes raons que ho férem en l'apartat anterior i a més, els resultats obtinguts anteriorment l'indicaven com un catalitzador adequat per a aquests tipus d'addicions. Calia així trobar les variables de reacció més adequades per a desenvolupar amb èxit aquesta metodologia. Aquesta vegada, però, era d'esperar que la concentració no fos tant important i suposàrem d'entrada que aquesta metodologia ens havia de permetre treballar a condicions de concentració normals.



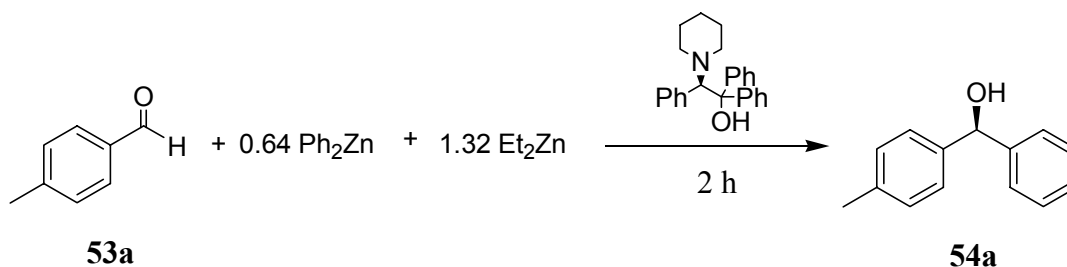
Una altra diferència que presenta amb l'estratègia desenvolupada anteriorment és que, tenint en compte les suposicions que fem respecte el mecanisme, l'ordre d'addició ha de ser diferent. Les reaccions del procés d'optimització s'han realitzat amb una mescla formada pel lligand (10 % molar), Et<sub>2</sub>Zn (1.32 equivalents) i Ph<sub>2</sub>Zn (0.64 mmol). L'ordre d'addició dels reactius ha estat el següent: sobre una dissolució de difenilzinc hem afegit el dietilzinc, per tal que es formi l'espècie mixta, i després de 20 minuts en agitació a temperatura ambient hem addicionat el lligand. Després d'uns 15 minuts, en que la mescla ha continuat en agitació a aquesta mateixa temperatura, hem portat la mescla a la temperatura desitjada per a cada experiment i per últim hem afegit l'aldehid.

Per a començar, vàrem fer un seguit de proves idèntiques canviant només el dissolvent. Vam provar tres dissolvents: l'èter dietílic (per ser aquell que millors resultats ens havia donat anteriorment), l'hexà i el toluè (per ser els dissolvents emprats tradicionalment amb les addicions de dietilzinc). A la Taula 14 apareixen els resultats obtinguts. Els rendiments químics corresponen a producte aïllat per cromatografia en columna i els excessos enantiomèrics estan determinats per HPLC. Veiem que no hi ha gaire diferència en emprar hexà o toluè, però el primer dona resultats una mica millors (Entrades b, c). A l'Entrada a, donat que encara s'observava bastant material de partida no es va procedir amb la separació per cromatografia en columna i es va descartar aquest dissolvent per a continuar l'estudi.

La concentració de treball ha estat de 83 mM, exceptuant l'entrada i que s'ha efectuat a una concentració de 250 mM. Aquest cop hem comprovat que podíem treballar perfectament a concentracions elevades sense cap problema i a l'augmentar la concentració els resultats pràcticament no varien.

Així com amb la metodologia anterior els rendiments químics no eren superiors al 50 %, amb aquesta les reaccions presenten excel·lents rendiments en només dues hores de reacció. També veiem que en realitzar la reacció a 0 °C (Entrades b, c) l'enantioselectivitat millora només un punt respecte el valor obtingut a temperatura ambient (Entrades d, f), i el rendiment químic no disminueix gaire.

**Taula 14:** Addició enantioselectiva de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  al *p*-tolualdehid (**53a**) en presència d'excés de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  i catalitzada per **9**.



entrada	dissolvent	T (°C)	9 (%)	Rend.(%)	ee (%)
<b>a</b>	Et <sub>2</sub> O	0	10	-	96
<b>b</b>	toluè	0	10	85	97
<b>c</b>	hexà	0	10	90	98
<b>d</b>	toluè	t.a.	10	98	96
<b>e</b>	toluè	0	2.5	73	79
<b>f</b>	hexà	t.a.	10	94	97
<b>g</b>	hexà	t.a.	5	-	97
<b>h</b>	hexà	t.a.	2.5	91	96
<b>i</b>	hexà*	t.a.	2.5	-	95

\* concentració de l'aldehid 250 mM

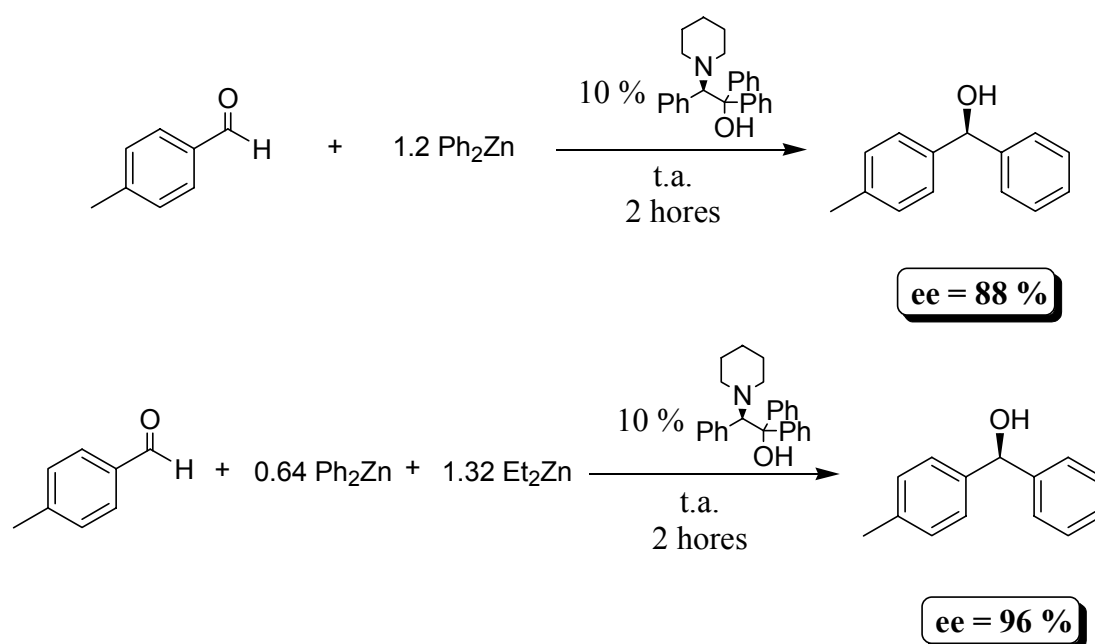
Donats els excel·lents resultats obtinguts, tant en enantioselectivitat com en conversió, ens atrevírem a disminuir la quantitat de catalitzador fins al 2.5 % i hem observat que en hexà pràcticament no s'observa descens de l'enantioselectivitat (Entrades f-h). Hem trobat doncs un mètode molt eficaç i ràpid, donat que les reaccions han acabat abans de les dues hores. Veiem, sense cap mena de dubte, que aquest catalitzador és molt actiu en aquest tipus de reaccions.

Per tal d'avaluar la importància de la presència del dietilzinc realitzàrem una prova en absència d'aquest reactiu. Com podem veure a l'Esquema 42, amb unes mateixes condicions

de reacció però en absència de dietilzinc l'excés enantiomèric disminueix significativament d'un 96 a un 88 % (hem de pensar que aquests resultats no es poden comparar amb els obtinguts a l'Aparta 1.3.1 donat que el solvent i la concentració són diferents). Veiem doncs, que l'addició d'aquest reactiu en excés fa millorar molt l'enantioselectivitat del procés. Cal remarcar que, malgrat estar treballant amb excés de dietilzinc, en cap cas no s'ha observat addició d'etil. Les reaccions han estat molt netes i l'únic producte obtingut ha estat el de l'addició de fenil.

A la vista dels resultats obtinguts en el procés d'optimització de l'addició de difenilzinc en presència d'excés de dietilzinc, vam considerar com a les condicions més pràctiques de treball les següents: hexà com a dissolvent, un 10 % de catalitzador **9** 1.32 equivalents de dietilzinc, 0.64 equivalents de difenilzinc i com a temperatura de reacció temperatura ambient.

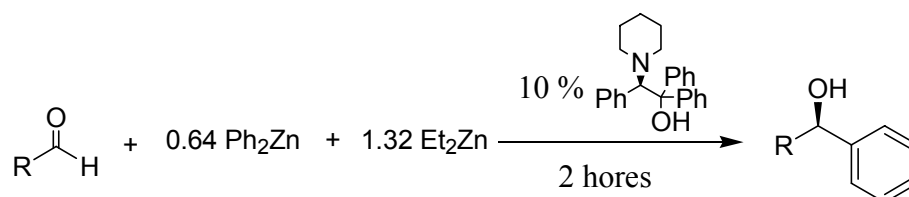
**Esquema 42:**



### 1.4.2. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE $\text{Ph}_2\text{Zn}$ EN EXCÉS DE $\text{Et}_2\text{Zn}$ SOBRE DIFERENTS FAMÍLIES D'ALDEHIDS

Donats els excel·lents resultats obtinguts en l'addició sobre el *p*-tolualdehid pensàrem que seria interessant comprovar si aquesta metodologia era aplicable a altres aldehids, explorant diferents famílies, i veure quines limitacions podia presentar. Es seleccionaren diferents famílies d'aldehids segons la natura del grup  $\alpha$  al carbonil: aromàtics (amb diferents grups i posicions de substitució en l'anell), alifàtics (primaris, secundaris i terciaris) i  $\alpha,\beta$ -insaturats. Per efectuar aquestes proves teníem com a punt de partida les condicions de reacció esmentades anteriorment i en algun cas es realitzaren altres proves canviant alguna de les condicions per tal d'intentar millorar el resultat.





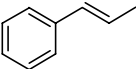
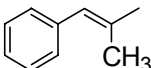
#### Esquema 43:



La Taula 15 presenta els resultats obtinguts en l'addició a aldehids alifàtics i  $\alpha,\beta$ -insaturats. Com podem veure, els resultats milloren en augmentar la ramificació del grup  $\alpha$  al carbonil (Entrades a, c, d). Cal destacar l'alta enantioselectivitat obtinguda per a l'addició sobre el 2,2-dimetilpropancarbaldehid (**53p**) que és del 97 %. Amb les Entrades b i c veiem que quan el grup és més restringit conformacionalment l'enantioselectivitat disminueix (el ciclohexancarbaldehid pot considerar-se com un anàleg conformacionalment restringit del 2-etilbutiraldehid). Malgrat els intents d'optimització, els resultats obtinguts per a aldehids alifàtics no ramificats no són massa bons. El millor resultat obtingut és d'un 63 % d'excés enantiomèric (Entrada a). Cal remarcar la no observació de que l'excés enantiomèric augmenti en disminuir la temperatura de l'addició. Més aviat sembla que hi ha un òptim de temperatura per a cada cas. Per a l'heptanal veiem que l'enantioselectivitat millora en baixar de t.a. a 0 °C, en canvi disminueix en baixar la temperatura a -20 °C. Aquest fet s'analitzarà en detall en el següent apartat.

Per als aldehids  $\alpha,\beta$ -insaturats (Entrades e, f) també observem que l'enantioselectivitat millora en augmentar la ramificació del grup en posició  $\alpha$ . Per exemple, per a la reacció en toluè a 0 °C augmenta d'un 82 a un 94 % amb la presència del grup metil. Igualment hem observat que per a aquest tipus d'aldehids el toluè és millor solvent que no pas l'hexà.

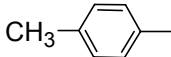
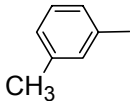
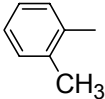
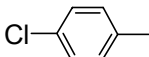
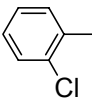
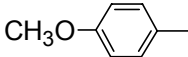
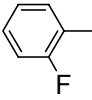
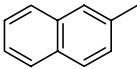
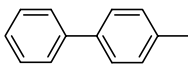
**Taula 15:** Addició enantioselectiva de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre aldehids alifàtics i  $\alpha,\beta$ -insaturats emprant 10 % molar del catalitzador **9**.

entrada	R	dissolvent	T <sup>a</sup> (°C)	Rdt (%)	ee (%)	Config.
<b>a</b>		hexà	t.a.	-	54	(R)
		hexà	0	84	63	(R)
		hexà	-20	-	55	(R)
<b>b</b>		hexà	0	96	60	(R)
<b>c</b>		hexà	0	80	83	(R)
<b>d</b>		hexà	t.a.	-	92	(R)
		hexà	0	91	97	(R)
<b>e</b>		hexà	t.a.	77	78	(R)
		hexà	0	78	79	(R)
		toluè	0	84	82	(R)
<b>f</b>		hexà	0	95	87	(R)
		toluè	0	98	94	

Per als aldehids aromàtics les enantioselectivitats obtingudes són excel·lents, com podem observar a la Taula 16. El dissolvent emprat en tots els casos ha estat l'hexà. Quan comparem els resultats obtinguts amb els tres tolualdehids regioisomèrics (Taula 16, Entrades

a, b, c) observem que els resultats són sempre molt bons, baixant una mica l'excés enantiomèric quan els substituents es troba en *meta*. Els rendiments són molt bons, exceptuant les entrades g i h que haguessin necessitat augmentar el temps de reacció ja que la conversió no va ser completa. Creiem que alguns d'aquests resultats podrien ser optimitzats de nou per tal de millorar encara més els resultats obtinguts, però l'objectiu del present treball no és aquest, si no el fet de comprovar que el catalitzador emprat és molt adequat per a aquest tipus d'addicions sobre diferents aldehids.

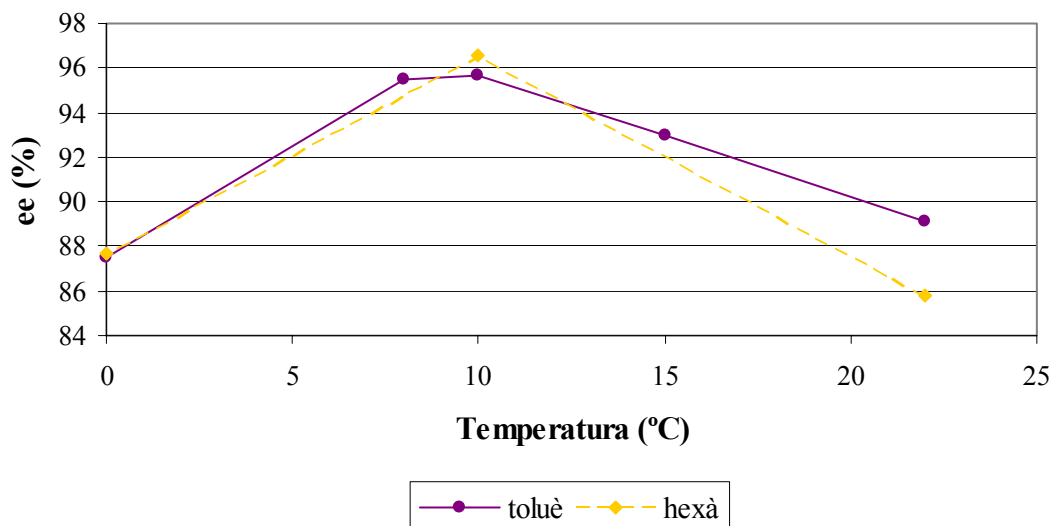
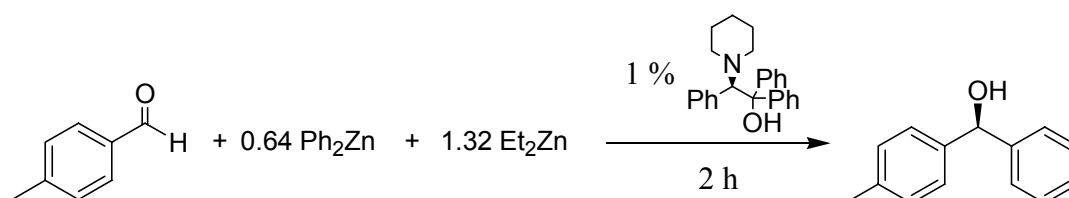
**Taula 16:** Addició enantioselectiva de Ph<sub>2</sub>Zn sobre aldehids aromàtics emprant 10 % molar del catalitzador **9**.

entrada	R	T <sup>a</sup> (°C)	Rdt (%)	ee (%)	Config.
<b>a</b>		0	90	98	( <i>S</i> )
<b>b</b>		0	99	96	( <i>S</i> )
<b>c</b>		0	84	99	( <i>S</i> )
<b>d</b>		t.a.	82	95	( <i>S</i> )
<b>e</b>		0	91	93	( <i>S</i> )
<b>f</b>		t.a.	91	95	( <i>S</i> )
<b>g</b>		0	61	98	( <i>S</i> )
<b>h</b>		t.a.	70	96	( <i>S</i> )
<b>i</b>		0	89	97	( <i>S</i> )

### 1.4.3. ESTUDI DE L'EFECTE DE LA TEMPERATURA EN EL PROCÉS D'ADDICIÓ DE FENIL CATALITZAT PER 9

A la vista dels resultats obtinguts en canviar la temperatura de reacció en el procés d'optimització de les condicions sobre diferents aldehids (Taula 15, Entrades a, d), pensàrem que seria interessant estudiar d'una forma més acurada com afecta aquesta variable a l'enantioselectivitat del procés d'addició de fenil. De nou s'utilitzà el *p*-tolualdehid (**53a**) com a substrat objecte d'estudi. S'efectuaren dues sèries d'experiments, l'una amb hexà i l'altre amb toluè, modificant la temperatura de reacció dins de cada sèrie i emprant un 1 % del catalitzador **9**, ja que en baixar la quantitat de catalitzador les diferències en l'enantioselectivitat són més evidents.

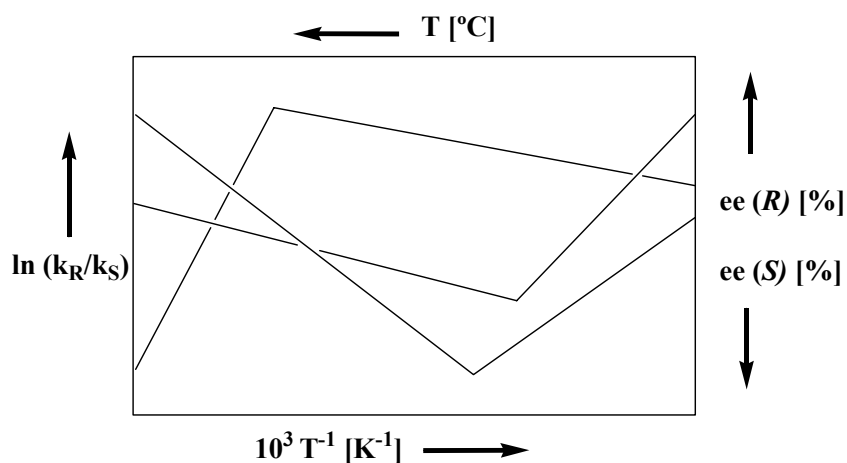
**Gràfica 2:** Efecte de la temperatura en l'addició de difenilzinc al *p*-tolualdehid catalitzada per **9** (1 % molar).



Per tal d'observar millor el comportament de les dues sèries i els màxims que ambdues presenten hem construït les corresponents representacions gràfiques de l'excés enantiomèric *versus* la temperatura de reacció (Gràfica 2). La sèrie en hexà només consta de tres punts, pel que l'hem de considerar com una aproximació, en canvi la sèrie en toluè consta de cinc punts, pel que podem considerar-la més acurada. Hem estudiat el rang de temperatures comprès entre els 0 °C i temperatura ambient (22 °C). Podem observar clarament que l'enantioselectivitat no millora indefinidament en disminuir la temperatura i que l'òptima es troba al voltant dels 10 °C.

Aquest fenomen es coneix amb el nom de Principi d'Isoinversió<sup>19</sup> i ens explica aquesta influència de la temperatura de reacció en la selectivitat del procés (també és vàlid per a processos que presenten regioselectivitat o quimioselectivitat). Aquest principi permet interpretar i optimitzar el fenomen de selectivitat des d'un punt de vista energètic i per tal d'estudiar-lo és imprescindible que es pugui mesurar el paràmetre de selectivitat en funció de la temperatura.

**Gràfica 3:** Exemple de diagrama d'Eyring.



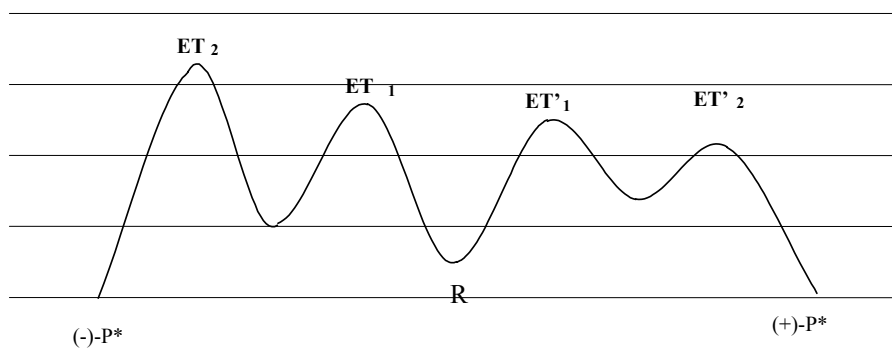
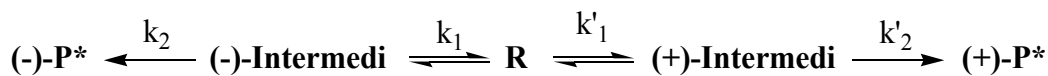


En alguns processos s'observen, en el corresponent diagrama d'Eyring, dues àrees de comportament lineal que comparteixen un punt d'inflexió. El diagrama d'Eyring és una representació gràfica que ens relaciona el  $\ln(k/k')$  (constants cinètiques de les dues possibles transformacions que competeixen) amb la temperatura i el paràmetre de selectivitat que sigui del nostre interès, com podem veure a la Gràfica 3. En el nostre cas el paràmetre de selectivitat és l'excés enantiomèric i les dues transformacions que competeixen són aquelles que ens portarien a l'obtenció de l'un o l'altre enantiòmer. En un cas general, es considera condició necessària per a l'observació d'aquest comportament que la selectivitat del procés vingui donada per a dos o més estats de transició al llarg de la seqüència de reacció (Esquema 44). En el cas present, on es treballa amb la hipòtesi d'un únic estat de transició al llarg de la coordinada de reacció, aquesta situació pot produir-se com a conseqüència de l'existència d'estats de transició rotamèrics (dels tipus *anti-Si* o *syn-Re*) caracteritzats per entalpies i entropies d'activació diferents.

S'observa que el paràmetre que ens proporciona la selectivitat augmenta fins a aquest punt d'inflexió, que es coneix com la Temperatura d'Isoinversió del sistema, per a disminuir després. Aquesta es defineix com aquella temperatura a la qual s'observa clarament un canvi de comportament degut a que es passa d'una àrea de domini de l'entalpia a una altra de domini de l'entropia en el pas responsable de la selectivitat. La influència de l'entropia en la regió de més altes temperatures es veurà compensada per l'efecte de l'entalpia en la regió de temperatures més baixes, el que ens dona dues àrees de comportament clarament diferent. La bona correlació per a la línia d'Isoinversió del diagrama d'Eyring ens mostra que la diferència en l'entropia d'activació del pas responsable de la selectivitat guanya en importància com a paràmetre d'energia determinant a la mateixa velocitat que l'entalpia d'activació en perd, i viceversa.

Podem considerar que sota control cinètic la determinació de l'ee a diferents temperatures és equivalent a la representació del diagrama d'Eyring. En el cas objecte del nostre estudi la temperatura d'Isoinversió correspon a un màxim en la representació del  $\ln(k_R/k_S)$ . Els fets experimentals ens indiquen que 10 °C és la temperatura d'Isoinversió del nostre sistema i, per tant, la temperatura més adequada per a dur a terme la reacció d'addició de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  en presència d'excés de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sobre el *p*-tolualdehid.

**Esquema 44:**



**1.4.4. ESTUDI DE L'EFECTE DE LA QUANTITAT DE CATALITZADOR**

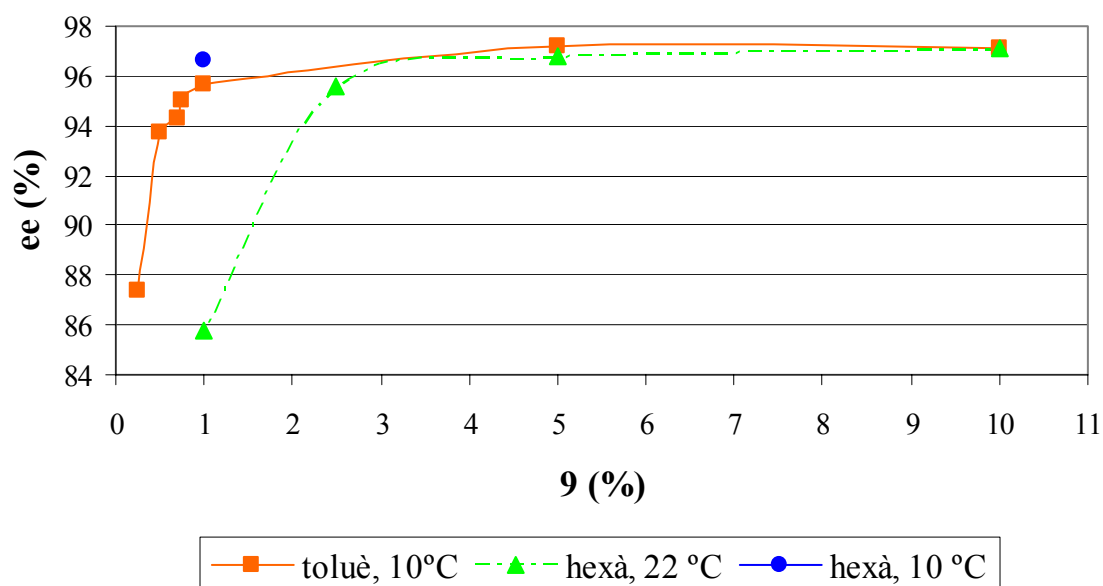
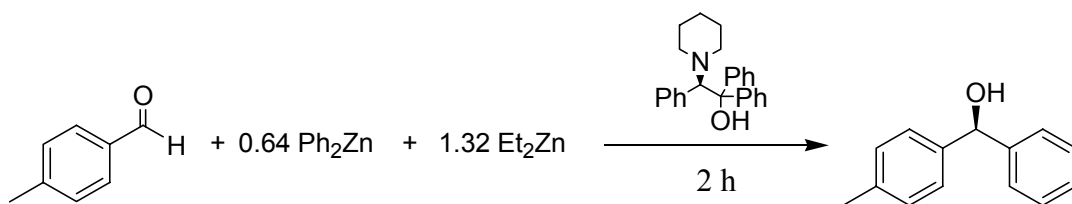
Els resultats descrits fins ara demostren clarament que (*R*)-2-piperidino-1,2,2-trifeniletanol (**9**) és un catalitzador excel·lent per a les addicions de difenilzinc quan es treballa en presència d'excés de dietilzinc. A més d'obtenir-se unes enantioselectivitats excel·lents, les reaccions són molt ràpides i netes. Animats pels resultats obtinguts en l'addició de difenilzinc sobre un gran nombre d'aldehids, i a la vista dels excel·lents resultats obtinguts emprant només un 2.5 % de catalitzador **9** (Taula 14, Entrades e, h, i) pensàrem que s'hauria de comprovar fins a quin punt aquesta metodologia ens permet baixar la quantitat de catalitzador emprada.

De nou ens centràrem en l'addició sobre el *p*-tolualdehid (**53a**) i es realitzaren dues sèries d'experiments: l'una on el dissolvent era hexà i la temperatura de reacció era l'ambient

i l'altre on el dissolvent era toluè i la temperatura de reacció de 10 °C. Dins de cada sèrie els experiments es realitzaren amb idèntiques condicions de reacció, exceptuant, és clar la quantitat de catalitzador. També hi hem afegit el resultat obtingut en emprar 1 % de catalitzador en hexà a 10 °C, per tal de fer veure que la diferència de comportament observada entre totes dues sèries és deguda principalment al factor de la temperatura i no al del dissolvent. Els resultats obtinguts es poden observar a la Gràfica 4.

És evident que els resultats són excel·lents, sobretot en la sèrie del toluè, on baixem la quantitat de catalitzador fins al 0.5 % i l'excés enantiomèric encara és del 94 %. Això ens indica que estem davant d'un catalitzador extremadament actiu. Per a fer-nos una idea de la seva alta activitat podem comparar aquest catalitzador amb altres descrits a la literatura. Pu i col·laboradors empen normalment un 20 % del catalitzador **21** i quan redueixen aquest percentatge al 5 % l'excés enantiomèric obtingut per exemple, en l'addició al *p*-anisaldehyd disminueix d'un 93 a un 77 %. Bolm i col·laboradors quan empen el seu catalitzador de tipus ferrocenil oxazolina **32** per a l'addició sobre el *p*-clorobenzaldehyd (10 % de catalitzador obtenen un ee del 97 %) baixen la quantitat de catalitzador fins a l'1 % i l'ee disminueix fins al 79 %. Quan empen el catalitzador de tipus rutenocè **48** en l'addició al mateix aldehyd aconseguixen un 90 % d'excés enantiomèric quan redueixen la quantitat de catalitzador al 2 %. Amb el seu catalitzador de Reni **49** en l'addició al *p*-tolualdehyd (el mateix aldehyd que hem emprat nosaltres) quan baixen la quantitat de catalitzador fins al 2 % obtenen un excés enantiomèric del 85 %, per sota del que obtenim nosaltres amb només un 0.25 % del catalitzador **9**. Hem d'adonar-nos que quan reduïm el percentatge de catalitzador, per exemple d'un 10 a un 0.5 %, estem reduint la seva quantitat 20 vegades.

**Gràfica 4:** Efecte de la quantitat de catalitzador en l'excés enantiomèric

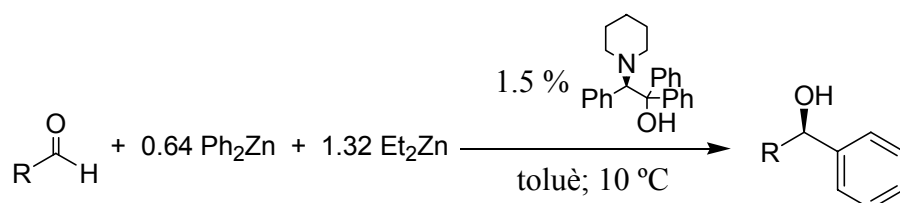


Animats per aquests encoratjadors resultats, vàrem pensar en realitzar un sèrie d'addicions sobre diferents aldehyds emprant un 1.5 % de l'aminoalcohol. El dissolvent emprat fou toluè i la temperatura d'addició fou de 10 °C. Es seleccionaren vuit aldehyds dels utilitzats anteriorment, inclòs el *p*-tolualdehid, que ens serviria com a paràmetre de referència. Els resultats obtinguts es poden veure a la Taula 17.

En general, els rendiments químics són molt bons. Les reaccions s'aturaren després de 4 hores. En alguns casos hagués calgut deixar la reacció més estona per tal d'augmentar la conversió del procés (Entrades b, d, h). En quant a les enantioselectivitats els resultats són excel·lents per als aldehyds aromàtics. En el cas del 4-fenilbenzaldehyd (Entrada c) el resultat és extraordinari ja que només s'observa un sol enantiòmer (millor que el 97 % obtingut

emprant un 10 % de catalitzador, en hexà a 0 °C). Per a l'alifàtic i l' $\alpha,\beta$ -insaturat els resultats no són tant bons, com era d'esperar pels resultats obtinguts amb més quantitat de catalitzador.

**Taula 17:** Addició de fenil sobre diferents aldehyds emprant 1.5 % de catalitzador.



entrada	aldehyd	Rdt (%)	ee (%)*
a		96	95
b		24	70
c		86	$\geq 99$
d		55	61
e		85	94
f		94	91
g		79	95
h		65	92

\* ee determinats per HPLC emprant la columna Chiralcel-OD.

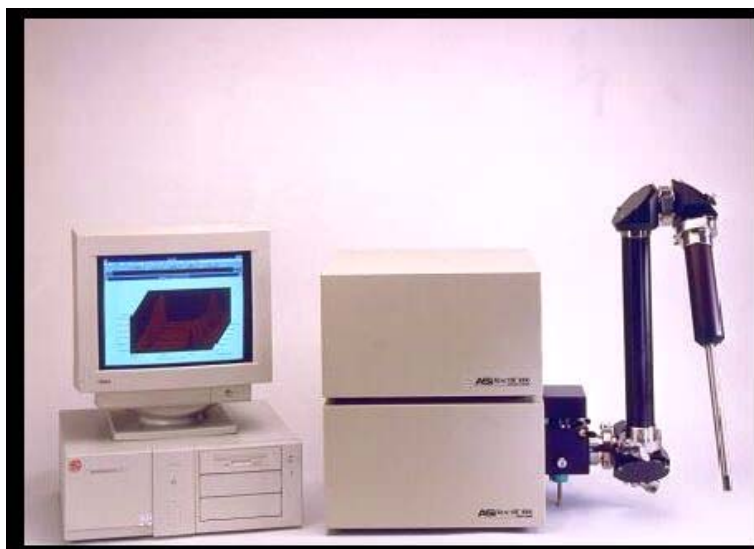
### **1.4.5. SEGUIMENT DE LA REACCIÓ D'ADDICIÓ PER React-IR**

#### **ESTUDI DEL MECANISME DE REACCIÓ**

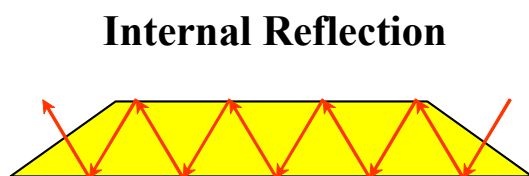
Arribats a aquest punt, ens trobàvem davant d'un complex sistema de reacció on hi havia més d'un procés en competència i era evident que aquests depenien en gran mesura de la temperatura de reacció. Per una banda, hi havia presents diferents espècies capaces d'addicionar-se a l'aldehid:  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  i presumiblement  $\text{EtZnPh}$ . Per altra banda, en el medi de reacció es trobava una espècie catalítica elevadament activa, mitjançant la qual cadascuna de les espècies anteriorment anomenades també podia addicionar-se a l'aldehid. El resultat final del procés dependrà de la diferent evolució de cada possible addició. Preteníem visualitzar d'alguna manera aquestes transformacions per a conèixer millor el funcionament d'aquest sistema. El mètode de seguiment havia de ser directe i senzill i hauria de permetre comparar les diferents velocitats d'addició del difenilzinc i de l'espècie mixta a diferents temperatures, per si sols i en presència de catalitzador.

El mètode seleccionat fou la monitorització de la reacció a temps real i *in situ* amb un equip React-IR 1000. Aquest equip ens permet fer el seguiment d'un procés químic, d'una manera contínua i en el mateix si de la reacció, a partir de l'anàlisi dels espectres FTIR obtinguts a intervals constants al llarg d'una reacció. Aquest aparell consta d'un mòdul electrònic, un mòdul òptic, un ordinador i un reactor químic per a introduir la mostra del sistema químic a estudiar. Disposa d'un doble sistema de computació format per un d'intern, que permet adquirir espectres de la reacció a temps real, mentre que l'extern permet treballar independentment permetent l'anàlisi i la manipulació dels espectres adquirits anteriorment.

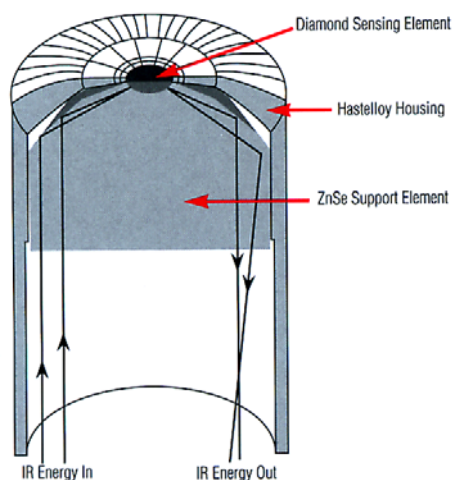
La mesura es realitza per reflexió interna atenuada o ATR a través d'un disc de diamant col·locat a l'extrem d'una sonda metàl·lica que es submergeix en el medi de reacció. Quan una radiació monocromàtica arriba a la superfície del diamant pot ser reflectida dins d'aquest medi repetides vegades absorbint la radiació corresponent a la dissolució en la qual es troba submergida la sonda. Posteriorment l'absorció pot ser amplificada per reflexió repetides vegades. Cal però un bon ajust de la radiació per tal que l'angle d'incidència de la radiació sigui l'adequat. Aquesta radiació ens proporciona un espectre d'absorció d'infraroig de la reacció a temps real, el que ens permet fer un seguiment de la reacció.



**Esquema 45:** Esquema on es mostra el fenomen de la Reflexió interna (esquerra) i el funcionament de la sonda de diamant del React-IR.

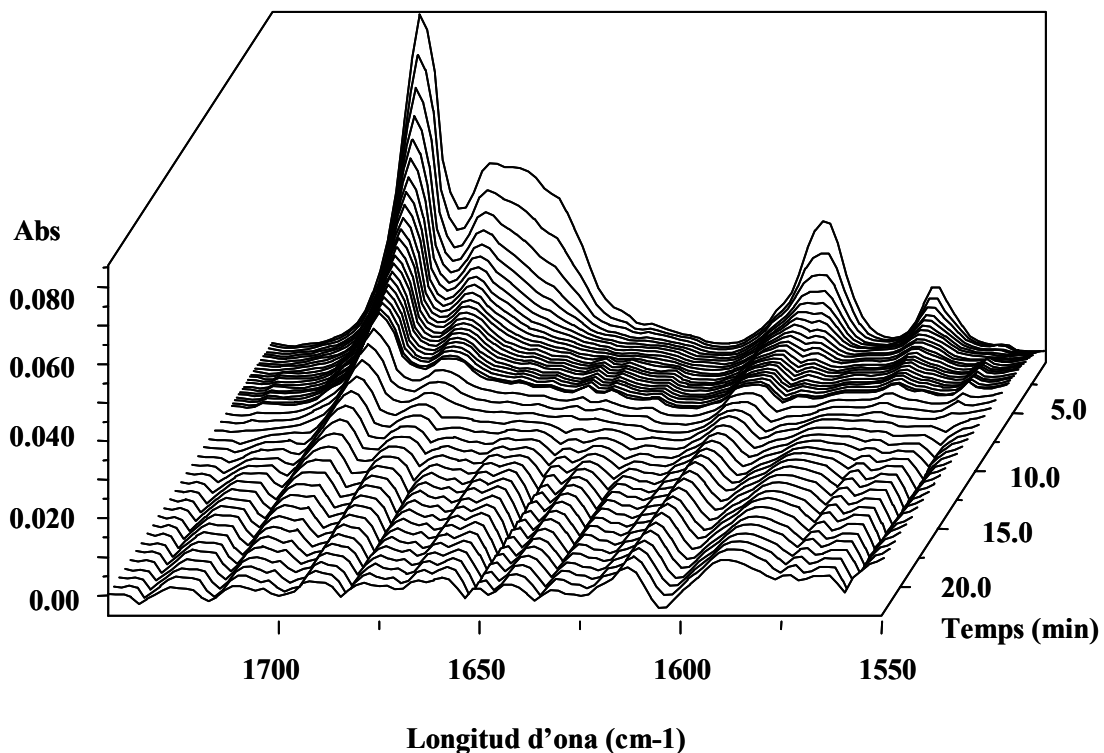


.2 micrometers x 10 reflections =  
12 micrometers effective pathlength



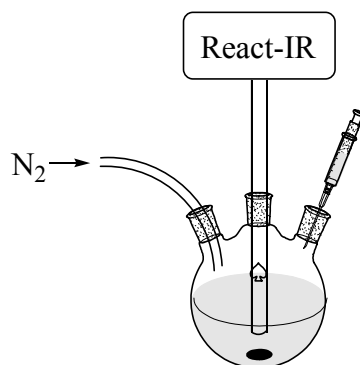
L'equip adquireix diverses lectures de la mostra durant un temps determinat i després s'espera fins al temps que se li ha indicat per a tornar a adquirir. El que veiem aleshores és un promig de les diferents lectures efectuades en un temps molt breu. Si pretenem escurçar el temps transcorregut entre adquisicions haurem de reduir el nombre de lectures (o scans), el que farà augmentar la relació senyal/soroll, empitjorant la resolució dels espectres obtinguts. Així aquests paràmetres es podran modificar segons les necessitats de cada experiment.

Així doncs, el requisit indispensable és que al llarg de la reacció en estudi poguem fer el seguiment d'algun pic característic en la zona d'IR que aparegui o desaparegui de forma proporcional a la velocitat de la reacció i que es pugui seguir clarament. Cal doncs que el producte de partida o bé el producte final de la reacció tinguin en el medi de la reacció algun pic característic d'IR que es pugui seguir amb facilitat, és a dir que no es sobreposi amb d'altres senyals. En el nostre cas aquest requisit es complia clarament, donat que el nostre producte de partida era un aldehyd i podíem seguir fàcilment el pic del carbonil (que apareix a  $1700\text{ cm}^{-1}$  en el medi de reacció). A mesura que transcorre la reacció l'absorbància d'aquest pic, que és proporcional a la concentració de l'aldehyd, disminueix fins a desaparèixer. Així doncs, la velocitat de desaparició d'aquest pic és directament proporcional a la velocitat de la reacció d'addició de fenil.





**Esquema 46:** Esquema del muntatge de reacció amb el React-IR.

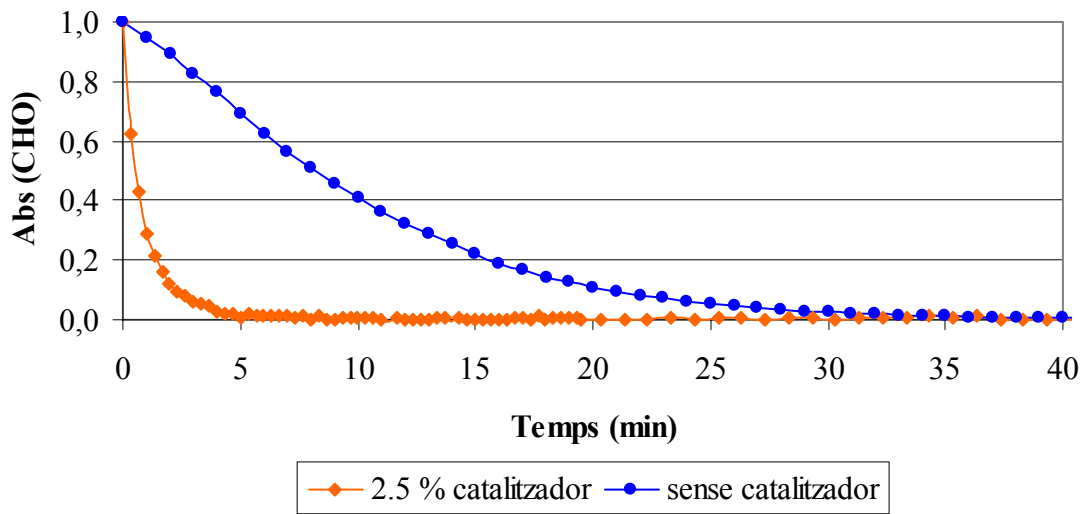


Per a començar vàrem pensar que seria molt interessant visualitzar la diferent velocitat d'addició del  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  i de la mescla  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{Ph}_2\text{Zn}$  (2:1) al *p*-tolualdehid (**53a**) en presència i en absència de catalitzador.

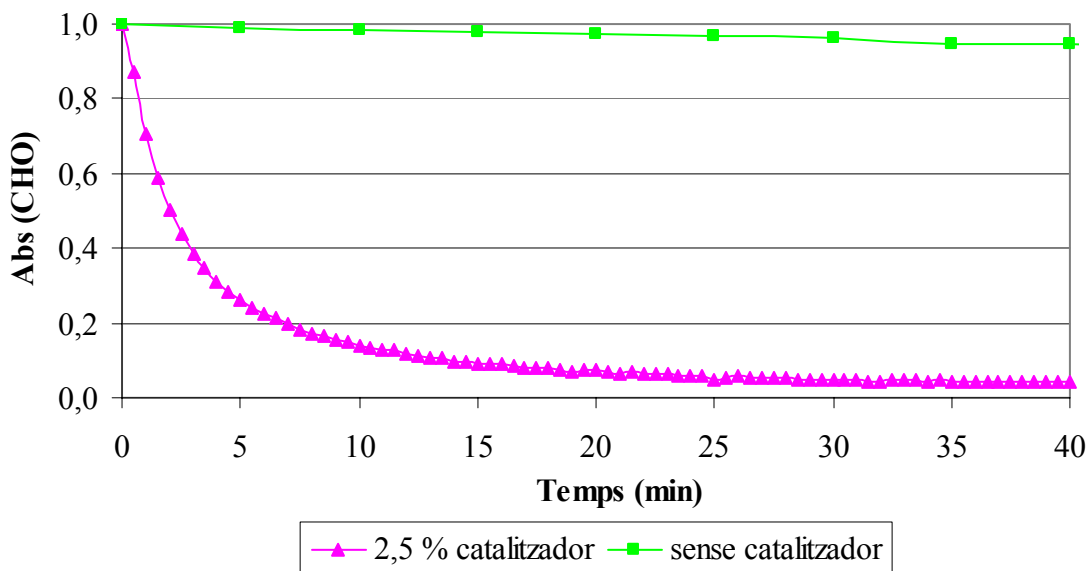
En primer lloc es va estudiar el sistema on el reactiu organozíncic era el  $\text{Ph}_2\text{Zn}$ . Amb aquesta intenció es va seguir la reacció d'addició d'aquest reactiu a 0 °C en presència de 2.5 % de catalitzador i es va comparar el seu perfil amb l'obtingut en seguir la reacció d'addició en idèntiques condicions però en absència de catalitzador. En la Gràfica 5 podem observar clarament que tot i que el procés d'addició del  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  és molt ràpid sense catalitzador en el medi (després de 25 minuts gairebé ha consumit tot l'aldehid), en presència d'aquest la velocitat del procés d'addició és molt més alta. Com es pot observar, l'addició en presència d'un 2.5 % de catalitzador a 0 °C ha consumit tot l'aldehid abans dels 5 minuts. Estem doncs davant d'un catalitzador que presenta una molt elevada activitat.

La mateixa comparació es va efectuar amb la mescla  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{Ph}_2\text{Zn}$  (2:1). Novament la reacció es va seguir a 0 °C en absència i emprant 2.5 % de catalitzador. El resultat el podem veure a la Gràfica 6. Novament el sistema catalitzat és molt més ràpid que el no catalitzat i aquest cop la diferència és molt més evident, donat que l'espècie mixta és molt poc activa. Observem clarament com en el procés catalitzat després de 15 minuts l'aldehid de partida pràcticament s'ha consumit, mentre que en el sistema no catalitzat la reacció és pràcticament inapreciable.

**Gràfica 5:** Perfils dels processos d'addició del  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  en absència i en presència de catalitzador.



**Gràfica 6:** Perfils dels processos d'addició de l'EtZnPh en absència i en presència de catalitzador.

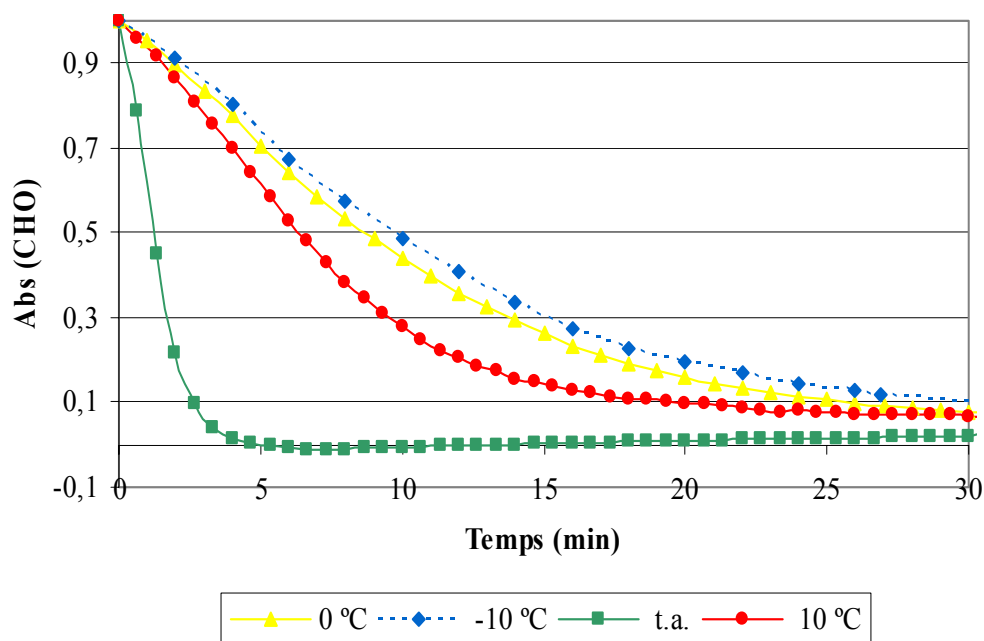


Aquestes dues gràfiques ens permeten interpretar els resultats obtinguts experimentalment. És evident que en el primer cas la reacció de background competeix amb

el procés catalitzat, mentre que en el segon cas la reacció de background és pràcticament inapreciable, el que ens permet tenir un control total sobre el procés catalitzat.

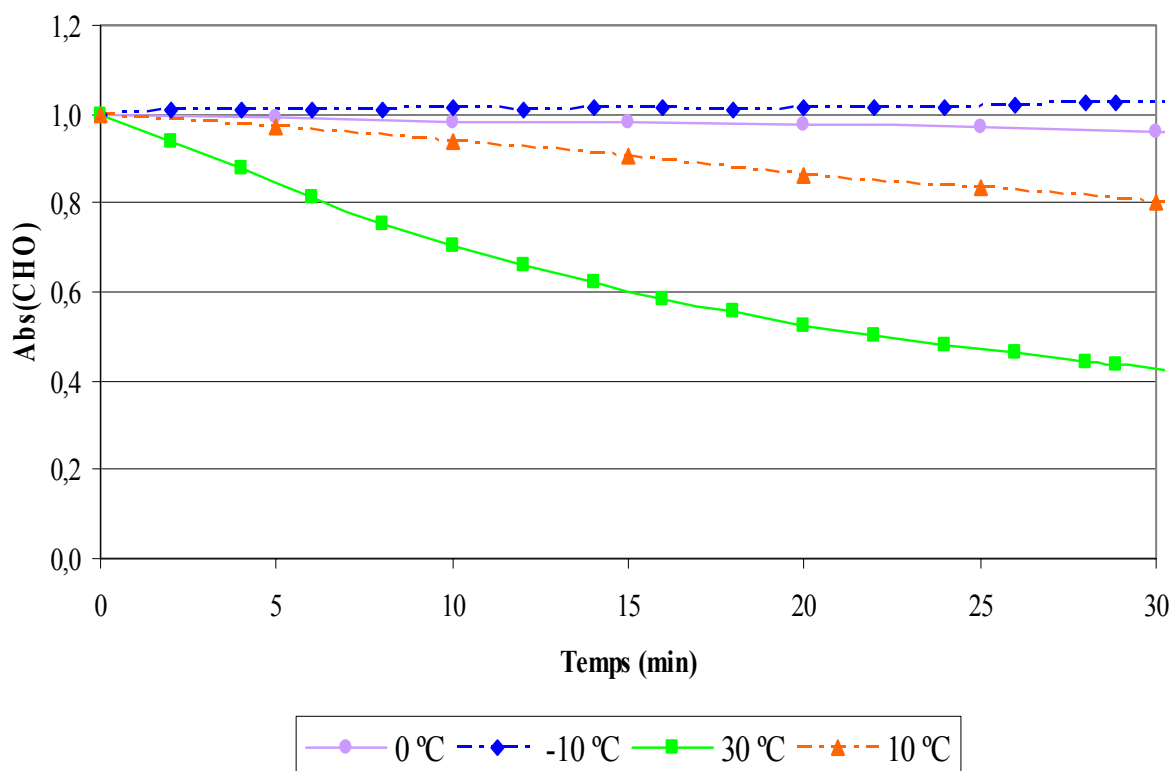
A continuació es va observar l'evolució del procés d'addició del  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  i de la mescla  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{Ph}_2\text{Zn}$  (2:1) a diferents temperatures en absència de lligand amb la intenció d'avaluar quantitativament la possible reacció de background en ambdós casos. Primerament, es va efectuar el seguiment de la reacció d'addició del  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  a diferents temperatures, sense presència de catalitzador ni de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . A la Gràfica 7 podem veure clarament com aquesta reacció d'addició és extraordinàriament ràpida, sobretot a temperatura ambient, on amb menys de 5 minuts ha consumit totalment l'aldehyd de partida. Fins i tot refredant a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  la reacció és força ràpida i l'aldehyd es consumeix abans dels 30 minuts. Donada l'elevada velocitat del procés a temperatura ambient l'error experimental és més important que en els altres casos. Això és degut a que quan els espectres s'obtenen en intervals de temps més curts (en aquest cas cada 40 segons) la resolució dels espectres empitjora. Tot i així l'experiment és totalment vàlid per a visualitzar la seva evolució i comparar-la amb les obtingudes a altres temperatures.

**Gràfica 7:** Seguiment de l'addició de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  al *p*-tolualdehyd a diferents temperatures.



Tot seguit vam observar la reacció d'addició emprant la mescla  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{Ph}_2\text{Zn}$  (2:1), en absència de catalitzador. De nou es va realitzar el seguiment a diferents temperatures i el resultat va complir les nostres expectatives. A la Gràfica 8 podem veure els perfils corresponents a aquest procés. Com es pot observar clarament aquest procés és molt més lent que l'anterior. Per exemple, a 30 °C li calen més de tres hores per a consumir el reactiu de partida. Així doncs, la mescla  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{Ph}_2\text{Zn}$  (2:1) elimina del medi de reacció l'addició del  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  per si sol. Això ens fa pensar que es compleix la nostra suposició que l'equilibri que es dona en mesclar  $\text{Et}_2\text{Zn}$  i  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  en aquestes proporcions es troba desplaçat totalment cap a la formació de l'espècie mixta  $\text{EtZnPh}$ , eliminant totalment el  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  del medi.

**Gràfica 8:** Seguiment de l'addició de  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{Ph}_2\text{Zn}$  (2:1) al *p*-tolualdehid a diferents temperatures.



Tot i que a cop d'ull ja veiem gràficament la diferència en reactivitat que presenten el  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  i l'espècie mixta  $\text{EtZnPh}$ , vam pensar que seria interessant intentar quantificar-ho.

Amb aquesta finalitat ens plantejarem calcular les energies d'activació de tots dos processos per a comparar-les a continuació.

Tenint en compte la Llei de Lambert-Beer, sabem que l'absorbància que hem mesurat és directament proporcional a la concentració d'aldehid del medi de reacció. D'aquesta manera la variació d'aquesta propietat ens indica la velocitat a la qual el reactiu de partida s'ha transformat en producte.

**Equació 1:** Llei de Lambert-Beer.

$$A_t = \varepsilon_{\text{aldehid}} b c_t$$

Així amb els perfils de que ja disposem podem dir que tenim dades de velocitat de reacció dels diferents processos. Per a iniciar aquests càlculs ens cal partir d'una sèrie d'hipòtesis respecte el mecanisme de la reacció d'addició del reactiu organozíncic sobre l'aldehid. No sabem del cert quin és l'ordre de reacció respecte els dos reactius que intervenen. Per tal de poder-ho determinar haguéssim hagut de calcular els pseudo-ordres de reacció respecte cada reactiu. Això s'aconsegueix realitzant diferents experiments d'un mateix procés a la mateixa temperatura convertint la concentració d'un dels reactius en constant (augmentant la seva concentració en el medi de reacció d'entre 50 i 100 vegades respecte l'altre reactiu). Però en el nostre cas aquesta no era una opció gaire viable donat que amb la metodologia que emprem per a seguir les reaccions només podem seguir la variació de l'aldehid i si treballéssim amb concentracions tant elevades d'aquest, l'aparell treballaria en condicions de saturació del senyal. També presenta un problema treballar a concentracions molt elevades de Ph<sub>2</sub>Zn donat l'elevat preu d'aquest reactiu.

Es va optar per buscar a quin ordre de reacció s'ajustaven les dades de que disposàvem. En aquestes, representem directament l'absorbància en lloc de la velocitat. Per tal de simplificar el problema només considerem els primers punts de cada experiment. Així tindrem en compte les velocitats inicials, en el cas hipotètic d'un procés reversible, que corresponen a quan veritablement l'equilibri de la reacció es troba totalment desplaçat a la

dreta i es troba menys afectat per la quantitat de producte final. A continuació enumerem els passos que s'han seguit.

- 1). Si la reacció fos d'ordre zero la representació de l'absorbància respecte el temps hauria de correspondre a una recta.
  
- 2) Si les dades de les reaccions corresponen a una representació de primer ordre la representació del logaritme de l'absorbància respecte el temps hauria de correspondre a una recta.
  
- 3) Si les dades s'ajusten a una reacció de segon ordre, i podem considerar que les concentracions dels dos reactius són iguals, la representació de la inversa de l'absorbància respecte el temps hauria de correspondre a una recta.
  
- 4) Les dades experimentals no s'ajusten a cap de les representacions que acabem de comentar. El millor ajust s'aconsegueix quan es suposa una reacció de segon ordre on les concentracions dels dos reactius són diferents. Per tal de fer aquests càlculs hem passat les dades d'absorbància de l'aldehid a concentració, i a continuació hem suposat que el reactiu organozíncic desapareixia a la mateixa velocitat. Les concentracions inicials dels reactius eren perfectament conegudes i en el cas de la mescla  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{Ph}_2\text{Zn}$  (2:1) hem suposat que els reactius es trobaven totalment en la forma  $\text{EtZnPh}$  i així hem calculat la seva concentració com el doble de la de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$ . L'Equació 2 és l'equació de velocitat general d'una reacció de segon ordre. La seva forma integrada correspon a l'Equació 3 i la representació del logaritme de la divisió entre les concentracions de tots dos reactius respecte el temps correspon a una recta.

**Equació 2:** Equació de velocitat general per a una reacció de segon ordre.

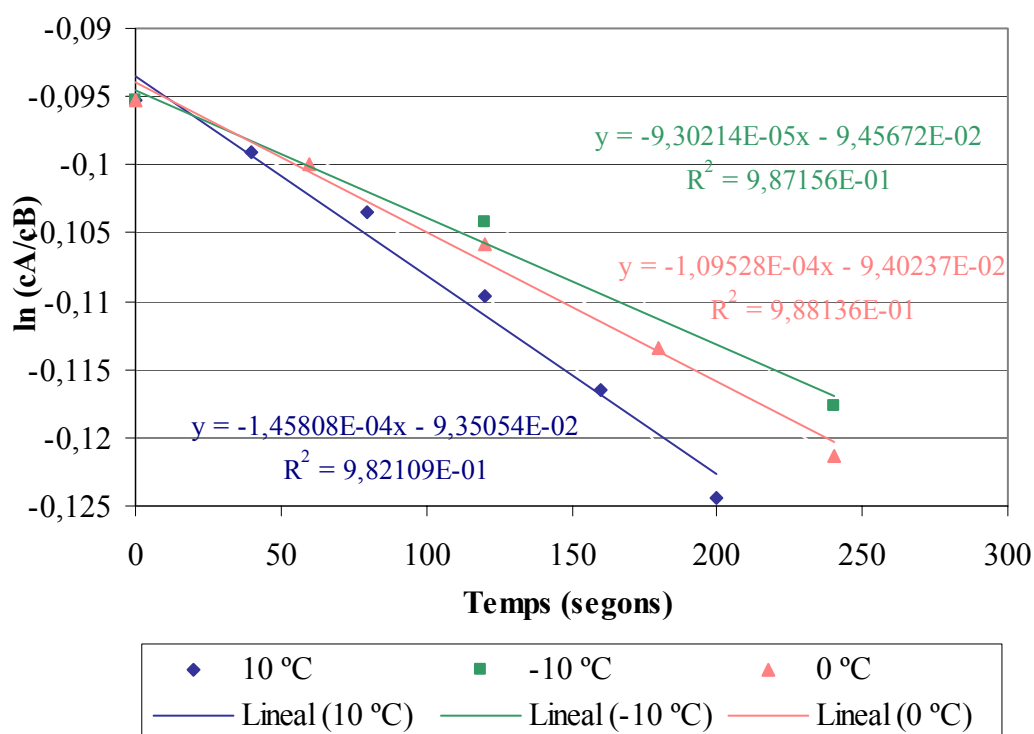
$$v = k [A] [B]$$

**Equació 3:** Equació de velocitat integrada d'una reacció de segon ordre on les concentracions dels dos reactius són diferents.

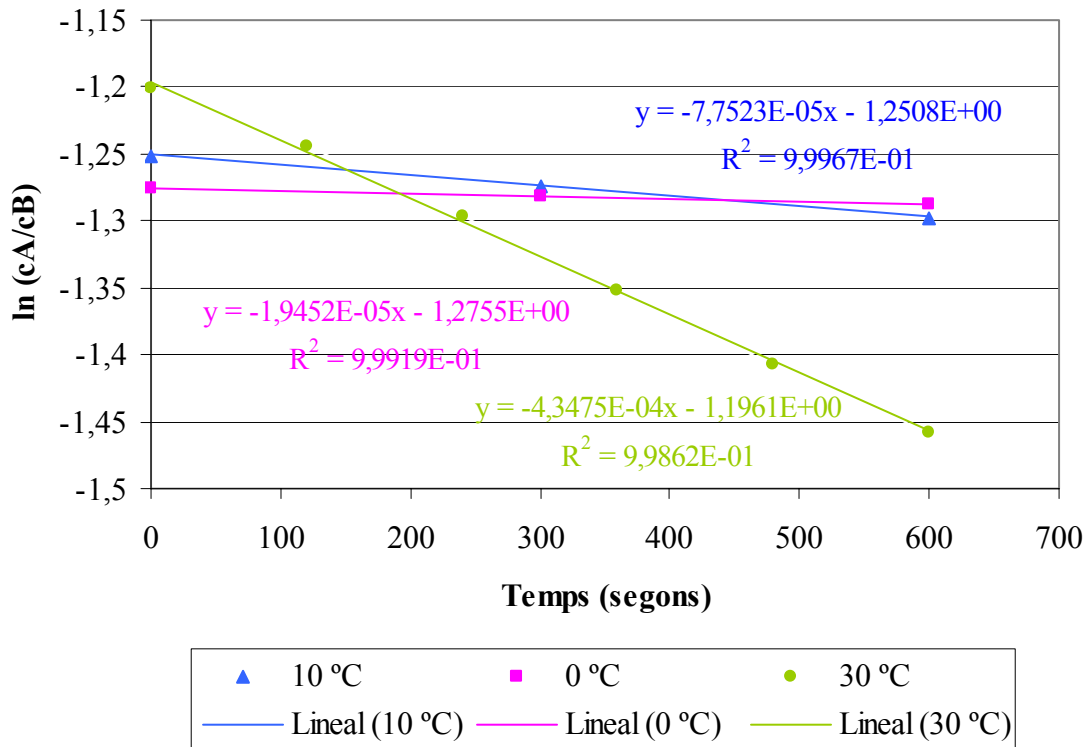
$$\ln (c_A/c_B) = (c_A^0 - c_B^0)kt + \ln (c_A^0/c_B^0)$$

Les representacions del  $\ln (c_A/c_B)$  versus el temps, per al Ph<sub>2</sub>Zn i el PhZnEt a diferents temperatures es poden veure a les Gràfiques 9 i 10. Això ens permet realitzar el càlcul de les constants de velocitat de cada sistema a diferents temperatures (a partir del pendent de les rectes obtingudes). Cal remarcar que l'error experimental no és totalment menyspreable. Això és molt més evident en el cas del difenilzinc, que tot i ser un sistema aparentment més senzill, l'error experimental és més gran donada l'elevada velocitat d'addició d'aquest reactiu. Això es posa de manifest en els valors de  $R^2$  de les rectes ajustades per al Ph<sub>2</sub>Zn, que són més baixos que els corresponents a les rectes per al EtZnPh.

**Gràfica 9:** Representacions de les equacions de segon ordre i de la seva linealització per al Ph<sub>2</sub>Zn.



**Gràfica 10:** Representacions de les equacions de segon ordre i de la seva linealització per al EtZnPh.



Hem ajustat aquests valors de k a una recta en cada cas segons la forma lineal de l'equació d'Arrhenius (Equació 4), el que ens ha portat a calcular el valor de l'Energia d'Activació aproximada per a cada reacció d'addició, a partir del pendent de les rectes obtingudes. Les representacions obtingudes les podem veure a la Gràfica 11.

**Equació 4:** Equació d'Arrhenius.

$$\ln k = \ln A - E_a/R T$$

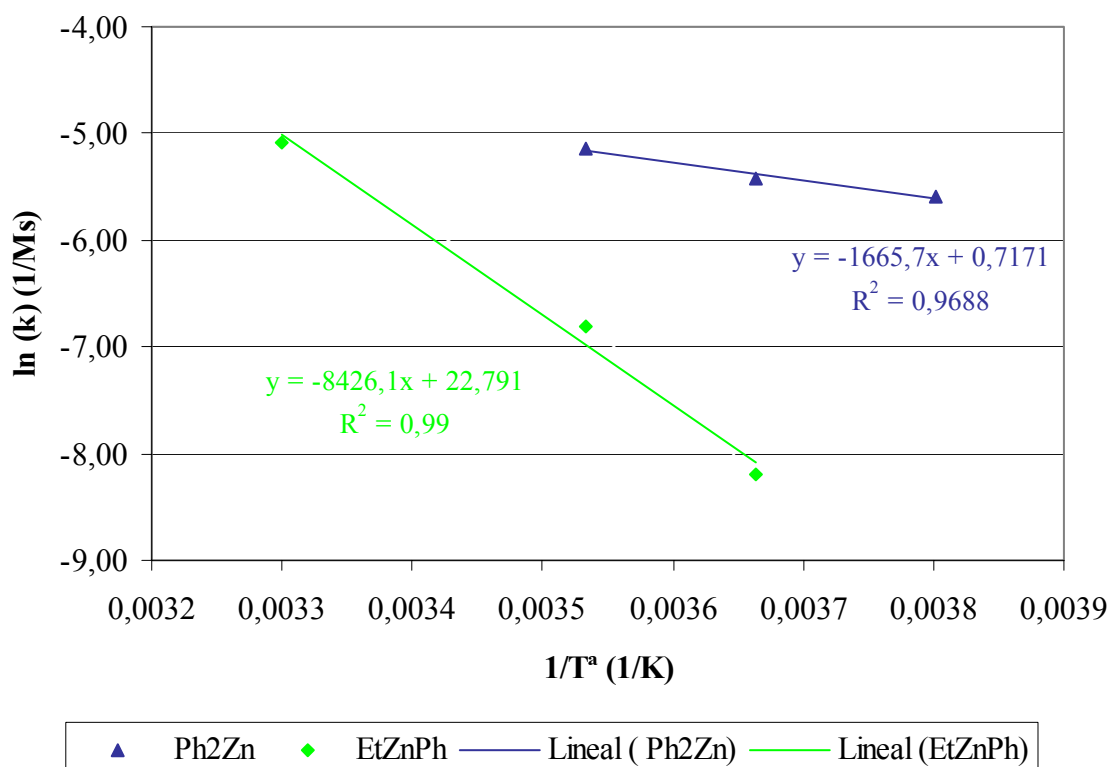
Així finalment hem obtingut que l'Energia d'Activació per a la reacció d'addició del  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sol sobre el *p*-tolualdehid és estimada en 13.8 kJ/mol (3.3 kcal/mol), mentre que per al



procés d'addició de  $\text{EtZnPh}$  el seu valor és de 70.1 kJ/mol (16.7 kcal/mol). És a dir l'addició directa de l'espècie mixta és cinc cops menys afavorida (en termes d'energia d'activació) que la corresponent al  $\text{Ph}_2\text{Zn}$ . Aquesta diferència precisament és la responsable que en treballar amb la mescla  $\text{EtZnPh}$ , enlloc de amb el  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sol, poguem pràcticament menysprear la reacció de background que és gairebé inapreciable respecte l'addició catalitzada per l'aminoalcohol. Aquest és l'origen de la gran avantatge d'aquesta metodologia envers la clàssica que consisteix en emprar exclusivament  $\text{Ph}_2\text{Zn}$ .

D'altra part, el fet que l'addició amb la mescla  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{Ph}_2\text{Zn}$  presenti unes característiques cinètiques pròpies pot interpretar-se com una sòlida prova en favor de l'existència real de  $\text{EtZnPh}$  com a entitat química en el medi de reacció.

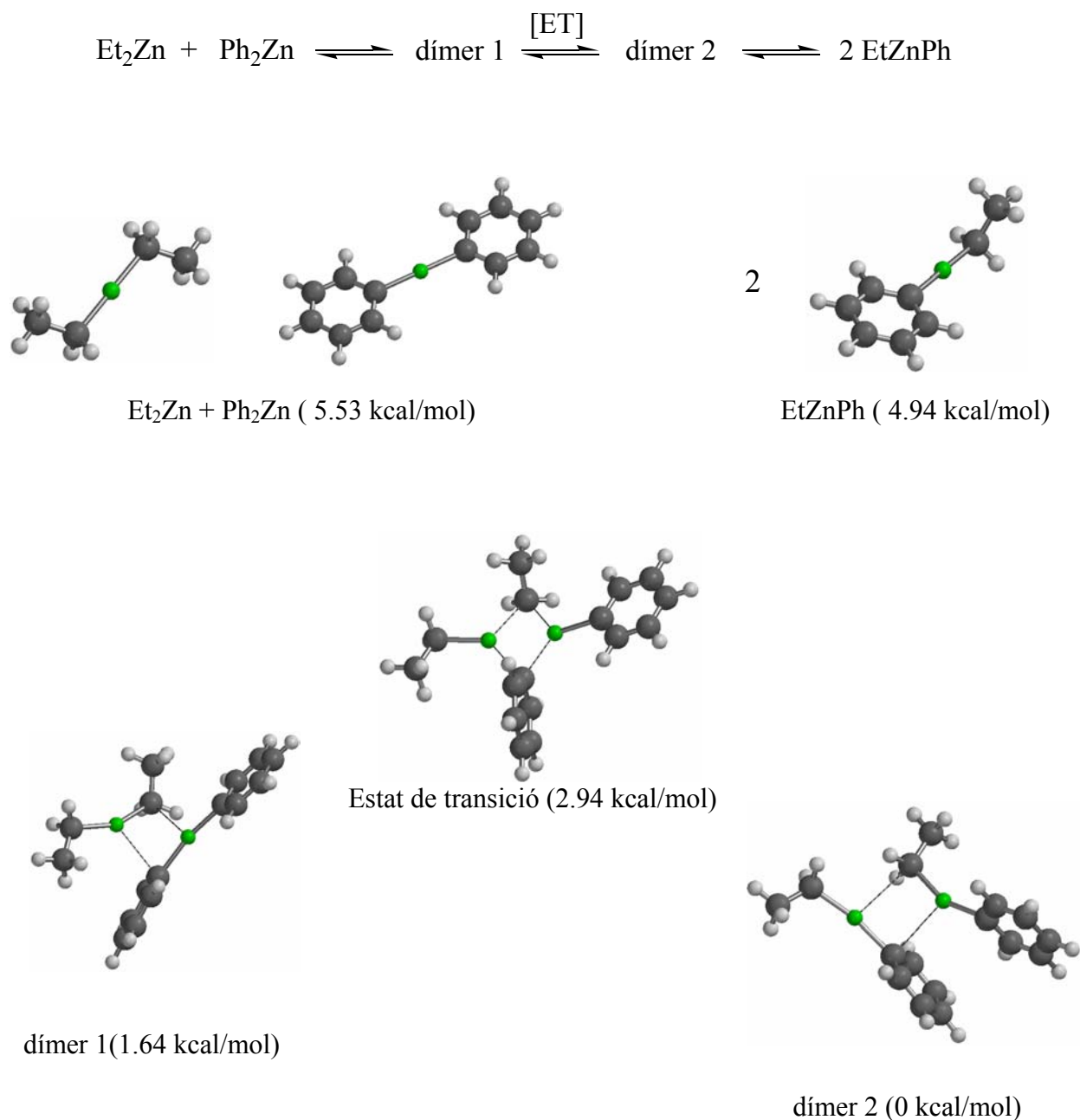
**Gràfica 11:** Representacions de l'equació d'Arrhenius per als dos sistemes.



Amb la intenció d'ampliar el coneixement que teníem d'aquest mecanisme de reacció i per tal d'intentar corroborar els fets experimentals també s'han realitzat alguns càlculs teòrics emprant el programa Spartan'02 (Wavefunction, Inc. Irvine, CA).<sup>20</sup>

En primer lloc, es va voler comprovar si l'equilibri de formació de l'espècie mixta (Esquema 47) es podria trobar desplaçat majoritàriament cap a la formació d'aquesta (com nosaltres hem suposat). Es va realitzar un càlcul *ab-initio* emprant el mètode B3LYP amb la base 6-31G\* per als àtoms no pesants i la base LACVP\* per al Zinc. Així es van calcular les energies de formació dels dos reactius i del producte final per a després fer una estimació de l'entalpia d'aquest procés. L'entalpia de la reacció per a la formació de l'espècie EtZnPh a partir de Et<sub>2</sub>Zn i Ph<sub>2</sub>Zn és de -0.59 kcal/mol (-2.47 kJ/mol) el que ens indica que aquest és un procés termodinàmicament afavorit. A continuació vam pensar que seria important calcular l'energia de l'estat de transició del procés per tal d'aprofundir en el coneixement d'aquesta reacció. En realitzar l'optimització d'aquesta geometria vam localitzar dos dímers molt estables a més de l'estat de transició per a la metàtesi, tots dos amb energies inferiors als productes de partida i al producte final. A l'Esquema 47 podem observar les energies obtingudes juntament amb les geometries de totes les espècies implicades en l'equilibri. Els dos reactius s'aproximen formant una espècie estable (dímer 1) per a continuar apropant-se fins a l'estat de transició (estructura de més alta energia). Tot seguit, la geometria de l'estat de transició es va modificant fins a formar-se el dímer 2 que és l'espècie més estable de totes les implicades. La conclusió que en treiem és que l'espècie mixta es troba en realitat en forma del dímer 2, enlloc del monòmer que havíem suposat inicialment. Cal ara calcular l'entalpia de reacció d'aquest nou procés, és a dir de la transformació dels reactius en el dímer 2, que és de -5.53 kcal/mol (-23.14 kJ/mol). Conseqüentment, ens trobem davant d'un procés molt més afavorit del que ens pensàvem i que gràcies a la formació del dímer es deu trobar totalment desplaçat cap a la formació del producte.

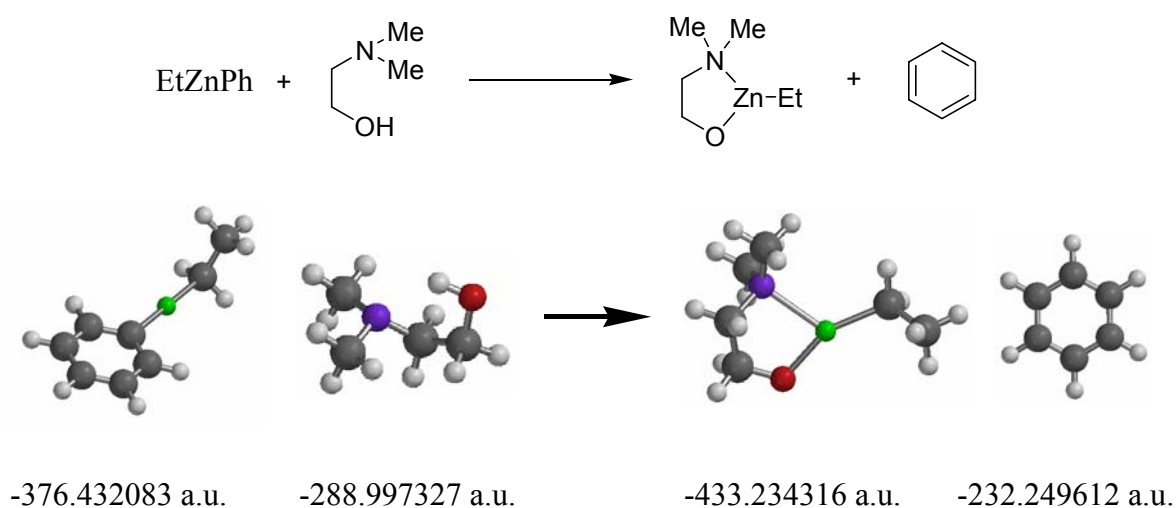
**Esquema 47:** Estructures i energies corresponents de les espècies implicades en l'equilibri de formació de l'espècie mixta  $\text{EtZnPh}$ .



En segon lloc, vàrem pensar que seria interessant poder determinar la natura del grup que es mantenia unit a l'àtom de Zinc en l'espècie catalítica de la reacció, donat que tant podia ser un grup etil com un fenil. Es plantejaren doncs les dues possibles transformacions i es procedí amb els corresponents càlculs de les entalpies de reacció estimades per a

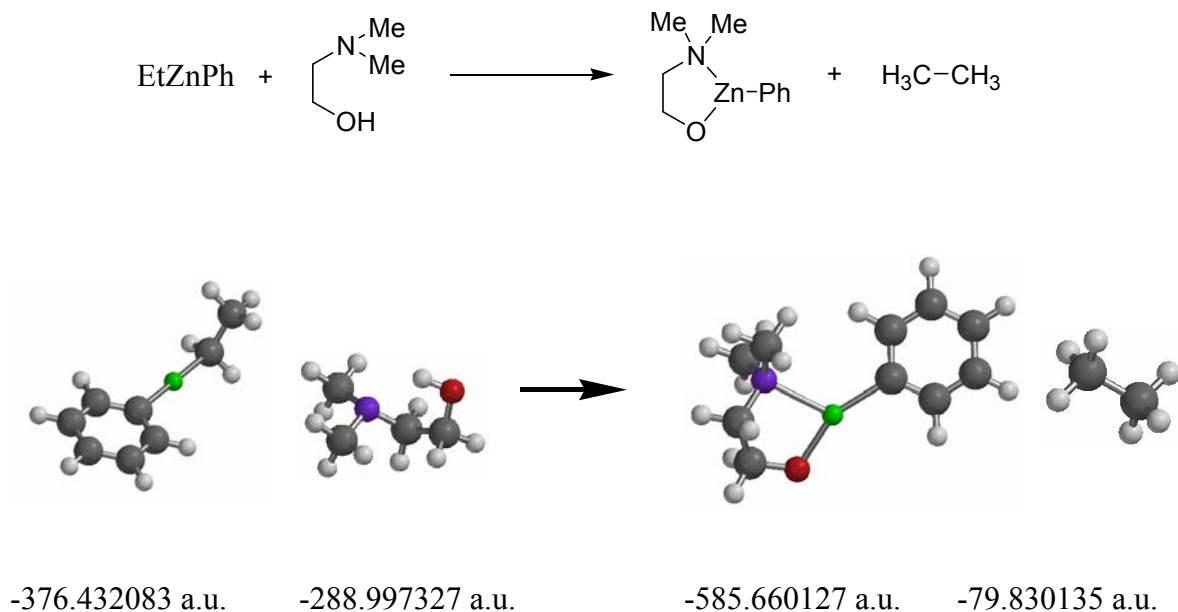
cadascuna d'elles. Per a realitzar aquests càlculs s'empraren el mateix mètode i les mateixes funcions de base que en el càlcul anterior i s'ha simplificat l'estructura de l'aminoalcohol per tal de reduir el temps de càlcul necessari. A l'Esquema 48 podem veure les estructures i les energies electròniques de les espècies implicades en el cas que el grup unit al Zinc fos un etil, formant-se benzè com a subproducte de la reacció. L'entalpia calculada així per a aquesta reacció és de -34.21 kcal/mol (-143.13 kJ/mol).

**Esquema 48:** Formació de l'espècie catalítica en el cas que el grup unit al Zinc sigui un etil.



A l'Esquema 49 s'observen les estructures i les energies de formació per a l'altre cas, en que el grup fenil resta unit al Zinc mentre que es forma età com a subproducte de la reacció. En aquesta ocasió l'energia de reacció estimada és de -38.18 kcal/mol (-159.74 kJ/mol). Sembla doncs que aquesta segona possibilitat es troba més afavorida termodinàmicament (per una diferència de 4 kcal/mol). Així des d'un punt de vista termodinàmic s'hauria d'esperar que el grup que es mantingués unit al Zinc en l'espècie catalítica fos el fenil, tot i que no sabem del cert si cinèticament aquesta opció és també la més afavorida o si després de la formació inicial de l'espècie quelada existeixen processos de bescanvi.

**Esquema 49:** Formació de l'espècie catalítica en el cas que el grup unit al Zinc sigui un fenil.

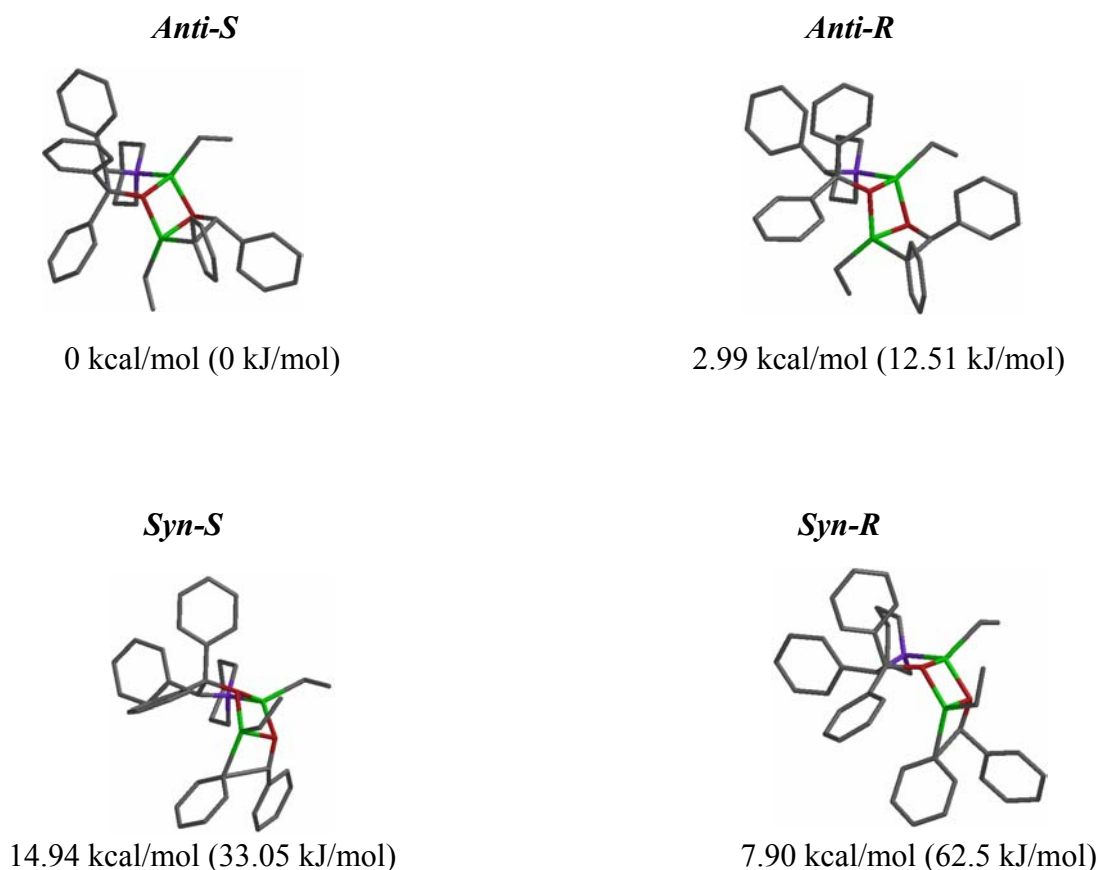


Per tal de corroborar aquests resultats vàrem dissenyar un experiment que ens permetés determinar quina d'aquestes dues espècies era en realitat la responsable de catalitzar el procés. En el primer dels casos, en el que el grup que queda unit a l'aminoalcohol és un etil es forma benzè que és un líquid, mentre que en el segon dels casos, quan el grup que resta unit a l'aminoalcohol és un fenil, es forma età que és un gas del qual es pot mesurar el volum que s'ha després. L'experiment consistí en preparar una mescla  $\text{Ph}_2\text{Zn}/\text{Et}_2\text{Zn}$  (0.5mmol:0.5 mmol) en toluè. Sobre aquesta mescla s'hi va addicionar l'aminoalcohol (1 mmol) i es va mesurar el volum de gas després. No es va observa despreniment d'età (1 mmol). Això indica que l'espècie alliberada durant la reacció àcid-base és benzè i per tant que el grup que queda unit a l'aminoalcohol és Zn-Et. Aquest experiment permet concloure que, malgrat ser menys estable termodinàmicament, la cinètica afavoreix que la reacció transcorri tal i com es mostra en l'Esquema 48.

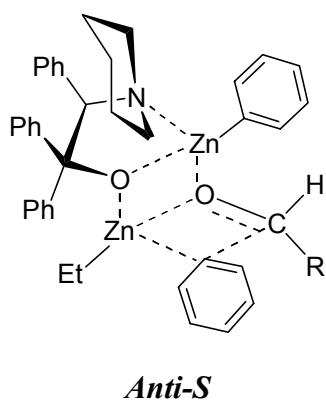
En darrer lloc s'han localitzat els possibles estats de transició per al sistema real en l'addició de  $\text{PhZnEt}$  al *p*-tolualdehid catalitzada per **9**, en el supòsit de en que el grup unit al Zinc quelat sigui un etil (Esquema 50a) i per al cas en que aquest sigui un fenil

(Esquema 50b). Donat que el nombre d'àtoms i les variables geomètriques a optimitzar per a cada estat de transició era molt elevat s'ha emprat el mètode de càlcul *semi-empíric* PM3 reparametritzat per als metalls de transició. Així hem pogut determinar quina és la geometria més favorable per a aquests estats de transició. Les possibles estructures són les dues aproximacions *anti* (que ens portarien a la formació del producte *S* o bé de l'*R*) i les dues *syn* que conduirien als mateixos productes, per a cada cas.

**Esquema 50a:** Estructures i energies estimades per als possibles estats de transició si el grup que es manté unit és un etil.

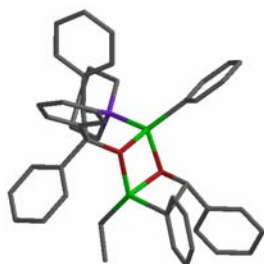


Aquests resultats ens indiquen que l'estructura més favorable per a l'estat de transició és l'aproximació *anti* que ens portaria al producte final amb estereoquímica *S*, tant si el grup unit al Zinc és un etil com si es tracta d'un grup fenil. Això està d'acord amb els fets experimentals i alhora és el mateix tipus d'estat de transició que s'ha determinat com el més estable per a les addicions de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ .



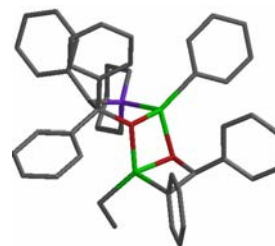
**Esquema 50b:** Estructures i energies estimades per als possibles estats de transició si el grup que es manté unit és un fenil.

*Anti-S*



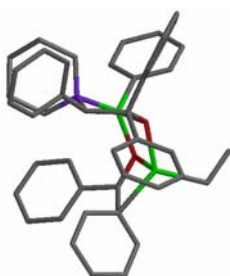
0 kcal/mol (0 kJ/mol)

*Anti-R*



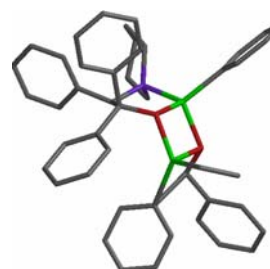
5.48 kcal/mol (22.9 kJ/mol)

*Syn-S*



15.20 kcal/mol (63.6 kJ/mol)

*Syn-R*



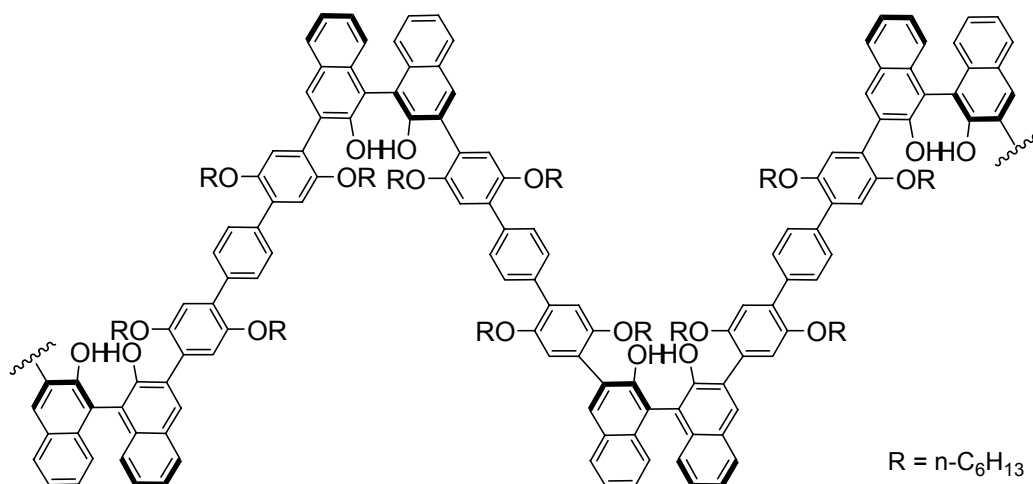
9.44 kcal/mol (39.5 kJ/mol)

### 1.4.6. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE $Ph_2Zn$ CATALITZADA PER LLIGAND HETEROGENEÏTZAT

#### 1.4.6.1. FONAMENT TEÒRIC I PRECEDENTS HISTÒRICS

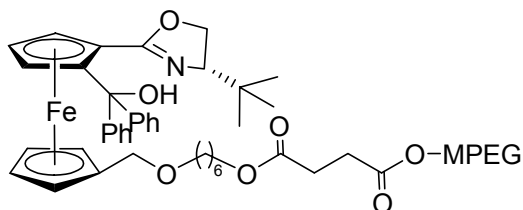
En el present treball, ja s'ha posat èmfasi en la importància de la catàlisi asimètrica. Degut al cost dels sofisticats lligands quirals emprats en aquest tipus de síntesi, la seva recuperació té elevada importància per a l'aplicació de processos catalítics enantioselectius a gran escala. Per tal de poder recuperar-los i reciclar-los fàcilment, s'han desenvolupat amb èxit diverses metodologies consistents en la immobilització dels lligands en un material de suport, de tal manera que el catalitzador pot ser separat quantitativament dels reactius i productes de reacció per filtració, simplificant així tant la purificació del producte com la del lligand.

El primer precedent d'addició de difenilzinc sobre aldehids emprant un catalitzador polimèric ens el donen Pu i col·laboradors<sup>8</sup> l'any 1999. Ells utilitzen lligands quirals del tipus binaftil en forma de polímer rígid per a l'addició de dialquilzincs i de difenilzinc sobre aldehids en condicions d'alta dilució. En assajar aquesta darrera reacció sobre el propanal, emprant un 20 % de catalitzador polimèric, obtenen un excés enantiomèric del 85 %. Sobre el *p*-anisaldehyd amb un 40 % de catalitzador polimèric i un 320 % de  $Et_2Zn$ , arriben a obtenir un excés enantiomèric del 92 %.





Darrerament, Bolm i col·laboradors<sup>21</sup> han immobilitzat el seu lligand de tipus ferrocenil oxazolina **32** sobre un suport polimèric. Posteriorment l'han utilitzat per a l'addició de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre el 4-clorobenzaldehyd obtenint conversions pràcticament absolutes i una enantioselectivitat que coincideix amb la del lligand en solució (97 % d'ee amb un 10 % de catalitzador), emprant unes condicions de reacció més senzilles que les necessàries per al lligand ancorat a suport polimèric per Pu i col·laboradors.<sup>8</sup>



MPEG = éter metílic del polietilè glicol

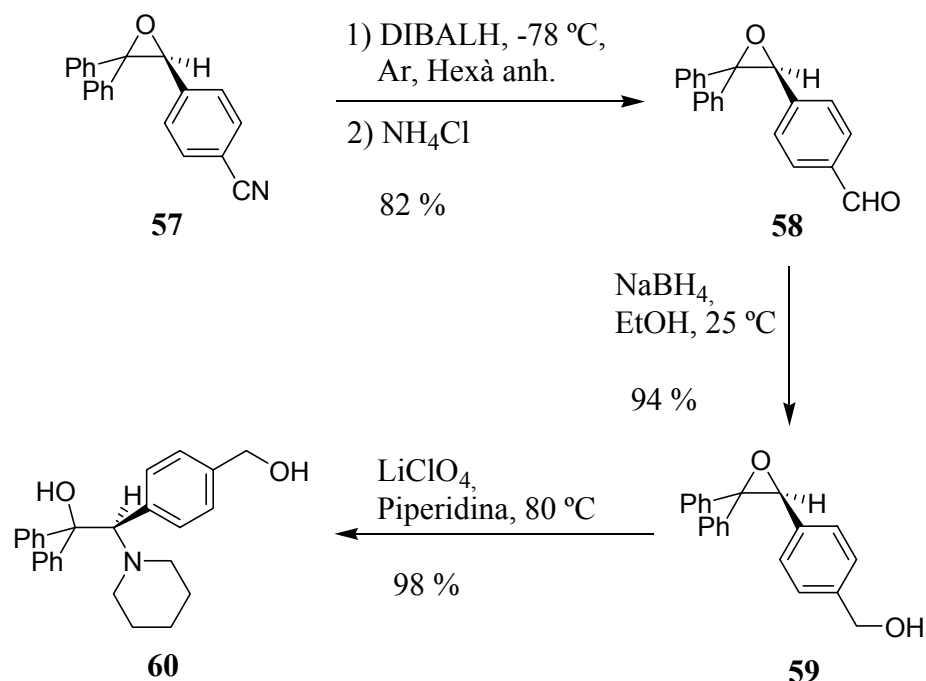
## 56

Amb l'objectiu d'incorporar els avantatges de la catàlisi heterogènia als lligands desenvolupats en el nostre grup de recerca, s'iniciaren estudis dedicats a l'ancoratge d'aquestes famílies de  $\beta$ -aminoalcohols a resines de Merrifield i de Barlos. D'entre aquests lligands ja hem vist que el (*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (**9**) ha resultat ser un lligand òptim per a l'addició de dietilzinc i de difenilzinc a aldehyds, a més de tenir un procés de preparació molt senzill. Així que es va preparar un anàleg immobilitzat d'aquest mateix lligand, al llarg de la realització del Màster Experimental d'en David Castellnou, i es va estudiar la seva activitat catalítica en l'addició de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a un àmplia gamma d'aldehyds.<sup>22</sup>

Com que el lligand no podia ancorar-se directament a una resina, es va haver de dissenyar un nou aminoalcohol quiral que tingués unes característiques estructurals molt similars a les del primer i amb una funcionalització adient per a poder ser immobilitzat. Així es va sintetitzar l'aminodiòl **60** que presenta un hidroximetil addicional en posició *para* en el fenil adjacent al residu piperidino, lluny dels grups funcionals que intervenen en l'actuació catalítica. Seguint la seqüència sintètica descrita a l'Esquema 51, s'obté l'aminodiòl susceptible de ser immobilitzat de forma enantiomèricament pura a partir de l'epòxid **57**, en tres etapes i un rendiment global del 76 %. Es parteix de l'epòxid **57** i després de la reducció

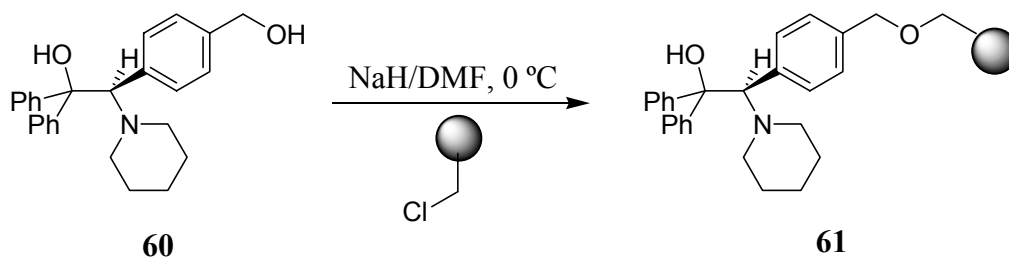
del grup nitril, primer a aldehyd (**58**) i posteriorment a alcohol benzílic (**59**), es procedeix amb l'obertura de l'epòxid amb piperidina.

**Esquema 51:**



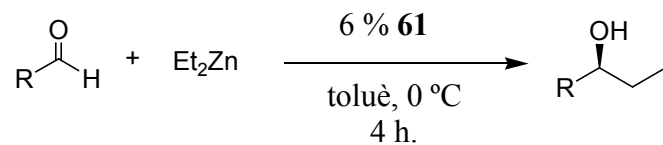
Una vegada preparat aquest aminodiol es va procedir al seu ancoratge a resines de Merrifield, com s'indica a l'Esquema 52. Aquestes resines consisteixen en un copolímer d'estirè i divinilbenzè funcionalitzat amb grups clorometil. En dissolvents orgànics de polaritat intermèdia (com el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la DMF o el toluè) s'inflen, formant gels fàcilment i esdevenen altament solvatats. Es van utilitzar polímers amb diferent grau de funcionalització i amb diferent percentatge de reticulació, amb l'objectiu d'esbrinar l'efecte d'aquests paràmetres en la posterior activitat catalítica del lligand polimèric. Finalment es va demostrar que aquests paràmetres influenciaven poc en els resultats d'activitat i enantioselectivitat del catalitzador polimèric. El rendiment químic del procés d'ancoratge es va determinar per RMN <sup>13</sup>C en fase gel a partir del senyal dels grups clorometil.

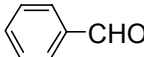
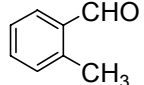
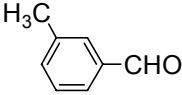

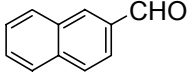
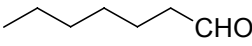
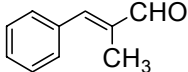
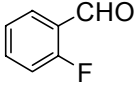
**Esquema 52:** ancoratge de l'aminodiol **60** a una resina de Merrifield.



Es va assajar aquest catalitzador polimèric en addicions de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sobre diferents aldehids<sup>4</sup> i es va comprovar que els resultats obtinguts eren molt semblants als obtinguts amb el corresponent lligand en solució. A la Taula 18 podem veure alguns d'aquests resultats i comparar-los amb els del lligand en solució.

Així doncs, en la present Tesi Doctoral ens plantejarem si aquest catalitzador polimèric **61** també tindria un comportament similar al del lligand en solució en el procés d'addició de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre aldehids.

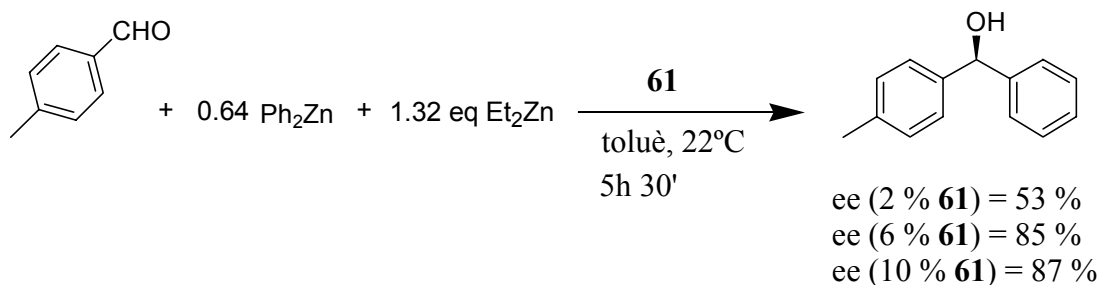
**Taula 18:** Addició de Et<sub>2</sub>Zn a diferents aldehids emprant el lligand ancorat **61**.

Entrada	aldehid	alcohol	Rdt (%)	ee (%) (polímer)	ee (%) (solució)
<b>a</b>		( <i>S</i> )	98	96	98
<b>b</b>		( <i>S</i> )	95	95	97
<b>c</b>		( <i>S</i> )	97	96	97
<b>d</b>		( <i>S</i> )	97	95	98
<b>e</b>		( <i>S</i> )	96	95	98
<b>f</b>		( <i>S</i> )	98	90	92
<b>g</b>		( <i>S</i> )	59	92	95
<b>h</b>		( <i>S</i> )	96	95	96

**1.4.6.2. DETERMINACIÓ DEL PERCENTATGE DE LLIGAND ÒPTIM**

El catalitzador polimèric emprat presentava un reticulació del 2 % DVB i una funcionalització de 0.35 mmol de lligand/gram de resina. En primer lloc, calia trobar unes condicions de reacció adequades per a l'addició de fenil sobre el *p*-tolualdehid, de la mateixa manera en que es va fer en l'estudi del lligand en solució. Vàrem veure clar que el dissolvent emprat havia de ser el toluè, donat que en aquest la resina s'inflava perfectament afavorint la difusió dels reactius, i alhora havia resultat ser molt adequat per a les addicions de Ph<sub>2</sub>Zn en solució.

Decidírem començar la investigació fixant unes condicions de reacció, a partir dels coneixements que ja teníem del comportament del lligand en solució en addicions de Ph<sub>2</sub>Zn i del lligand polimèric en addicions de Et<sub>2</sub>Zn: toluè com a dissolvent, temperatura ambient (22 °C), 1.32 equivalents de Et<sub>2</sub>Zn, 0.64 equivalents de Ph<sub>2</sub>Zn i 5 hores i 30 minuts de temps de reacció. Vam augmentar el temps per que en l'addició de Et<sub>2</sub>Zn ja s'havia comprovat que la reacció amb el catalitzador polimèric era més lenta que amb el catalitzador en solució (provablement degut a la difusió dels reactius dins del polímer). Vàrem realitzar tres addicions idèntiques (Esquema 53) emprant quantitats de catalitzador diferents: 2 %, 6 % i 10 % molar. Volíem comprovar si la diferència en enantioselectivitat era important i si el catalitzador ancorat permetia baixar més, o bé calia augmentar aquesta proporció de catalitzador. Les enantioselectivitats obtingudes foren del 53 %, 85 % i 87 %, respectivament, pel que es va decidir continuar la recerca emprant un 10 % de lligand per a obtenir unes millors enantioselectivitats.

**Esquema 53:**

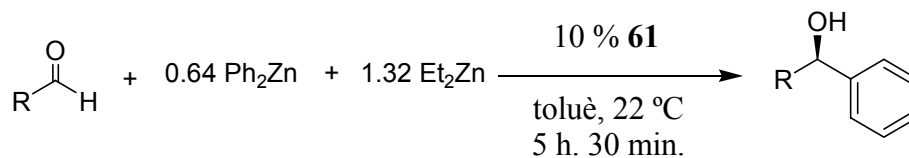
Es va decidir no baixar la temperatura de reacció per que vam pensar que això encara faria augmentar més el temps de reacció. Aquests resultats van ser molt esperançadors, donat que ens indicaven que el lligand en suport polimèric també era capaç d'addicionar  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre els aldehids, obtenint bona enantioselectivitat en temps no molt llargs i a temperatura ambient, sense necessitat d'emprar grans quantitats de lligand.

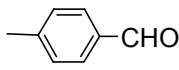
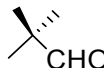
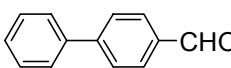
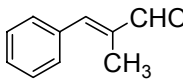
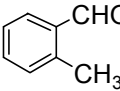
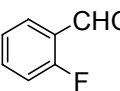
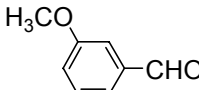
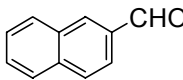
### ***1.4.6.3. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE DIFENILZINC A DIFERENTS ALDEHIDS EMPRANT EL CATALITZADOR ANCORAT EN SUPORT POLIMÈRIC.***

A continuació vam voler comprovar com es comportava el catalitzador en suport polimèric en aquest tipus d'addicions sobre diferents aldehids. Les condicions de reacció utilitzades foren les mateixes de l'apartat anterior. Els resultats obtinguts es poden veure a la Taula 19, que també ens permet comparar-los amb els corresponents amb el lligand en solució.

Les reaccions foren totes molt netes i no s'observaren altres productes de reducció o addició. Les reaccions transcorren de manera força ràpida (tractant-se de reaccions heterogènies) i els rendiments químics obtinguts en general són mol bons, encara que en algun cas hagués estat convenient augmentar el temps de reacció (Entrades b, d, g). Malgrat els excessos enantiomèrics disminueixen alguns punts respecte els obtinguts amb el lligand en solució, les enantioselectivitats són excel·lents, sobretot tenint en compte que les reaccions es donen a temperatura ambient. L'estereoquímica de l'enantiòmer majoritari correspongué amb la dels productes obtinguts amb el lligand en solució, donat que tots dos catalitzadors tenien la mateixa estereoselectivitat.

**Taula 19:** Addició enantioselectiva de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  a aldehyds emprant excés de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  i 10 % de catalitzador polimèric.



entrada	aldehyd	Rdt (%)	ee (%) (polímer)	ee (%) (solució)
a		96	87	98
b		78	80	92
c		86	91	97
d		75	87	94*
e		98	91	99
f		99	85	98
g		74	90	--
h		81	90	96

\*la temperatura de reacció va ser de 0 °C.

Aquesta metodologia és també molt interessant i presenta l'avantatge de les reaccions catalitzades per lligands en fase sòlida, és a dir, que permeten separar el catalitzador fàcilment per una senzilla filtració. En el cas de les reaccions que aquí ens ocupen la metodologia és extraordinàriament còmoda, donat que un cop acabada la reacció només cal afegir una dissolució aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , filtrar per tal de separar el catalitzador i fer extraccions amb un dissolvent orgànic. Ja no cal procedir amb la separació del producte, ja que l'excés d'organozincs desapareix amb el tractament aquós i el producte de partida es consumeix totalment donant exclusivament l'alcohol producte de l'addició. Es tracta doncs, d'una reacció que podria fàcilment utilitzar-se en una escala més gran i fins i tot, en un reactor que treballés en continu.

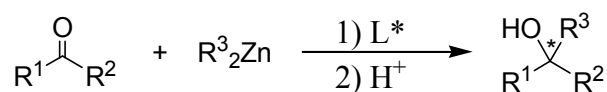


## 2. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Ph<sub>2</sub>Zn A CETONES.

### 2.1. PRECEDENTS

Com ja s'ha vist anteriorment, les addicions de dialquilzincs sobre aldehids, i en menys mesura les de diarilzincs, són una de les reaccions més estudiades en el camp de la catàlisi asimètrica. En canvi, aquest mateix tipus d'addicions sobre cetones (Esquema 54) no han estat gaire explorades. Això és degut a que les cetones presenten una reactivitat molt inferior a la dels aldehids, comportament que s'accentua davant de la baixa reactivitat dels dialquilzincs.

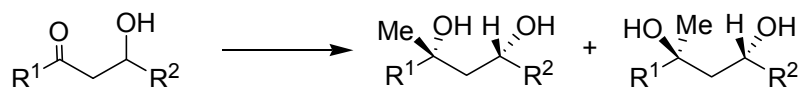
**Esquema 54:**



### 2.1.1. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA D'ORGANOMETÀL·LICS CONVENCIONALS A CETONES

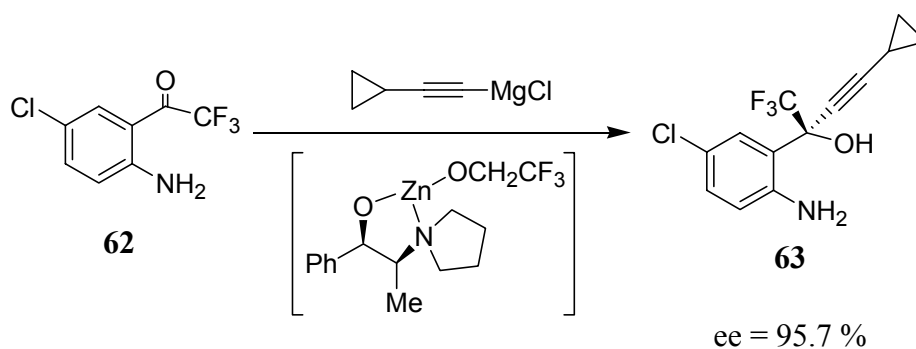
S'han descrit algunes addicions enantioselectives d'organometàl·lics sobre cetones, però en general es troben limitades a uns tipus concrets de cetones. Per exemple, García Ruano<sup>23</sup> va descriure l'any 1996 la metilació de β-hidroxicetones en presència de sals d'alumini emprant MeLi com a agent alquilant (Esquema 55). La quelació dels oxígens amb les sals permet que l'atac de l'agent alquilant es doni exclusivament per una de les dues cares obtenint-se el diol *anti* o *syn* segons la sal d'alumini emprada. El mètode es troba doncs limitat exclusivament a aquest tipus de cetones i s'aconseguien diestereoselectivitats d'entre un 45 i un 75 %.

**Esquema 55:**



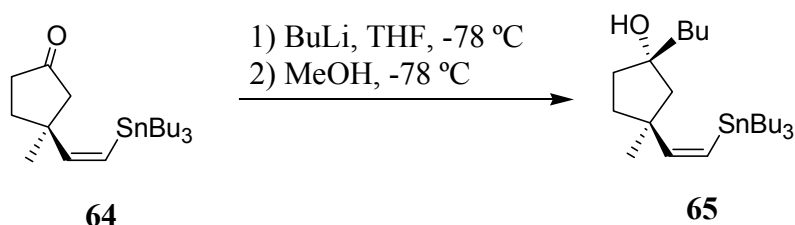
L'any 1999, Tan i col·laboradors<sup>24</sup> van aconseguir la primera alquilació enantioselectiva de cetones proquirals per alquil-litis i alquil-magnèsics mediada per aminoalcòxids de zinc quirals (Esquema 56). Empraren derivats de l'(1*R*, 2*S*)-efedrina i l'(1*R*, 2*S*)-norefedrina en quantitat estequiomètrica i un additiu aquiral (un alcohol) que va mostrar tenir gran efecte en l'enantioselectivitat del procés.

**Esquema 56:**



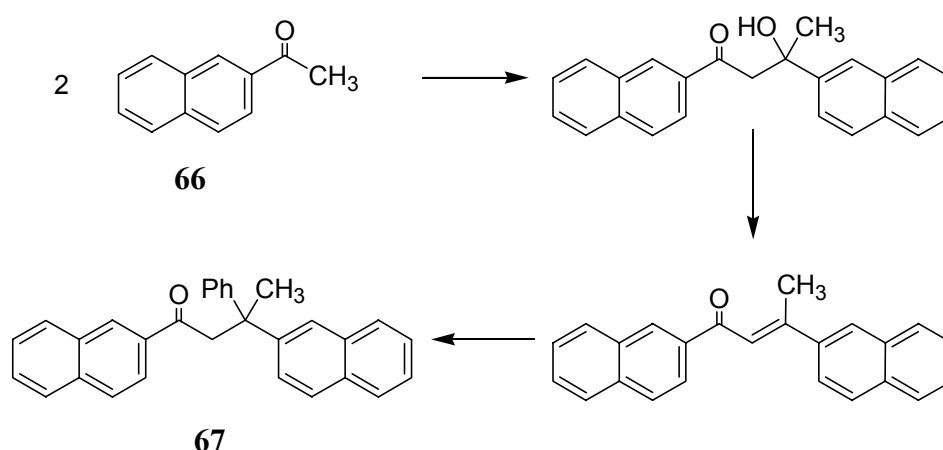
Més endavant, l'any 2001, Pulido i col·laboradors<sup>25</sup> van aconseguir l'addició enantioselectiva de reactius organometàl·lics a carbonils de cetones en presència de (*Z*)- $\beta$ -vinilestannans (Esquema 57). La presència d'aquest grup remot indueix una alta estereoselectivitat en l'atac de l'organoliti sobre el carbonil. Aconseguiren enantioselectivitats de fins el 91 %, però novament el mètode es troba limitat a un tipus molt determinat de cetones.

**Esquema 57:**



**2.1.2. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA D'ORGANOZINCS A CETONES**

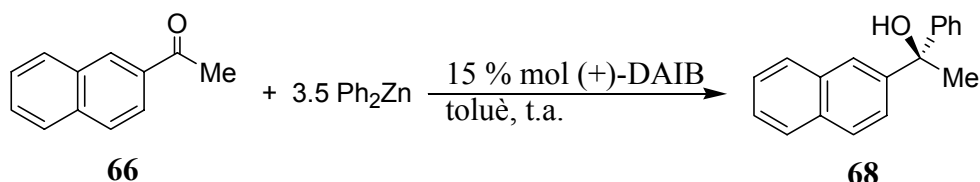
L'any 1998, Fu i Dosa<sup>26</sup> van donar a conèixer la primera addició enantioselectiva de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre cetones catalitzada per l'aminoalcohol (+)-DAIB-2. L'èxit d'aquesta addició es pot atribuir a l'elevada reactivitat dels diarilzincs, si ho comparem amb els dialquilzincs. En un principi varen utilitzar la mateixa metodologia que havia emprat en Noyori per addicionar  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a aldehids emprant aquest mateix catalitzador. Els resultats obtinguts així no foren del tot satisfactoris, donat que l'alcohol producte de l'addició sobre la naftilacetofenona **68** l'obtenien només amb un 26 % de conversió i un excés enantiomèric del 64 %. El producte majoritari **67** era el que es formava a partir d'una seqüència de reaccions: l'eliminació d'un H en  $\alpha$  de la cetona permet que es doni una reacció aldòlica amb una altra molècula de cetona; a continuació el producte obtingut deshidrata i finalment un fenil s'addiciona sobre el doble enllaç format anteriorment (Esquema 58). Però van aconseguir fer desaparèixer aquest subproducte afegint metanol al medi de reacció, alhora que augmentava l'enantioselectivitat del procés (Esquema 59). Aquesta metodologia va ser útil també per a altres aril-alkil i alkil-alkil cetones, donant bones enantioselectivitats en la formació de l'alcohol terciari.

**Esquema 58:**

El mateix any, Yus i Ramón<sup>27</sup> van obtenir la primera alquilació enantioselectiva de cetones proquirals amb dialquilzincs catalitzada per lligands bidentats derivats de la camforsulfonamida en presència de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (Esquema 60). Observaren enantioselectivitats entre el 16 i el 89 % i bons rendiments en molts casos. Malgrat aquests resultats, el sistema

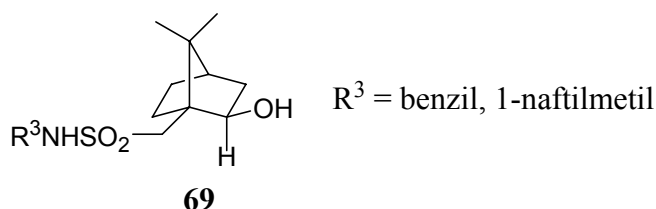
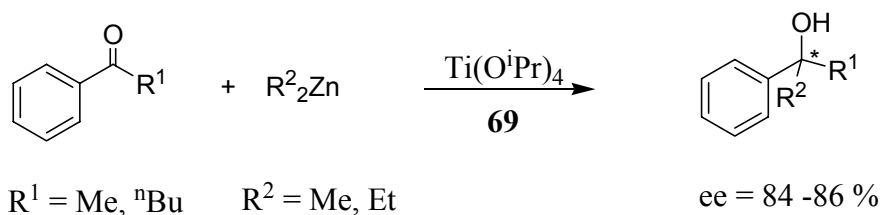
mostrava baixa reactivitat i emprant un 20 % molar de catalitzador necessitaven entre 4 i 14 dies per tal de consumir tot el material de partida.

**Esquema 59:**

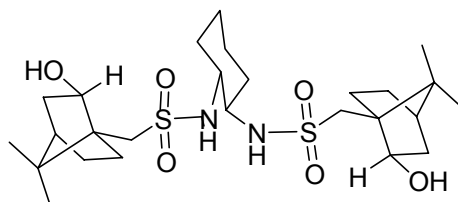
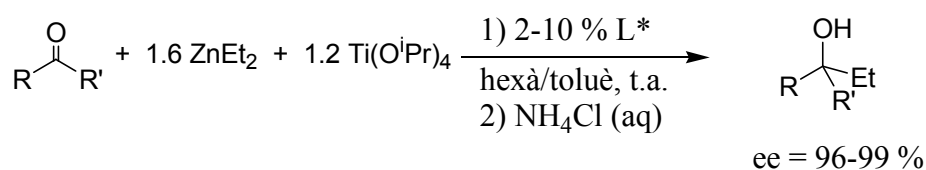


sense MeOH: 64 % ee (26 % rend.)  
 1.5 eq. MeOH: 72 % ee (58 % rend.)

**Esquema 60:**



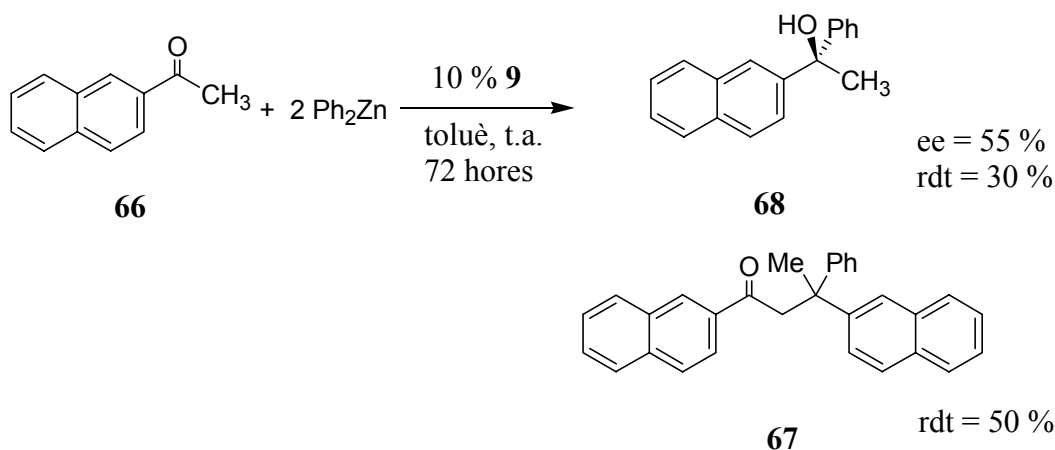
Més recentment, l'any 2002, Walsh i col·laboradors<sup>28</sup> van aconseguir l'addició catalítica enantioselectiva de grups alquil a cetones proquirals amb lligands del tipus bis(sulfonamida) en presència de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ . En un principi, varen emprar el lligand i les condicions de reacció utilitzades per a l'addició sobre aldehids, però els resultats no van ser prou satisfactoris donat que les cetones són molt menys reactives, el que provocava que l'addició fos molt més lenta, observant-se reducció de la cetona i aconseguint enantioselectivitats de només el 10 %. Així doncs, decidiren dissenyar nous lligands fins a trobar una estructura molt més adequada per a aquest tipus d'addicions. Amb aquest nou catalitzador **70** van obtenir excessos enantiomèrics entre el 96 i el 99 % sobre l'acetofenona i derivats, completant-se la reacció abans de les 30 hores (Esquema 61).

**Esquema 61:****70****2.2. ADDICIÓ DE DIFENILZINC SOBRE ARIL-METIL CETONES**

Donada l'alta reactivitat que presentava l'(*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol **9** en l'addició de difenilzinc sobre aldehyds i considerant els excel·lents resultats obtinguts per a aquests tipus d'addicions, vàrem pensar que seria interessant assajar aquestes mateixes addicions sobre cetones. Els pocs precedents trobats a la literatura ja ens feren pensar que no seria una empresa fàcil. Les cetones són molt menys reactives que els aldehyds, ja que són espècies més riques en electrons, i per tant, menys electròfiles. Així doncs l'addició d'un nucleòfil sobre una cetona requerirà més temps de reacció i, possiblement condicions de reacció diferents a les de l'addició sobre un aldehyd.

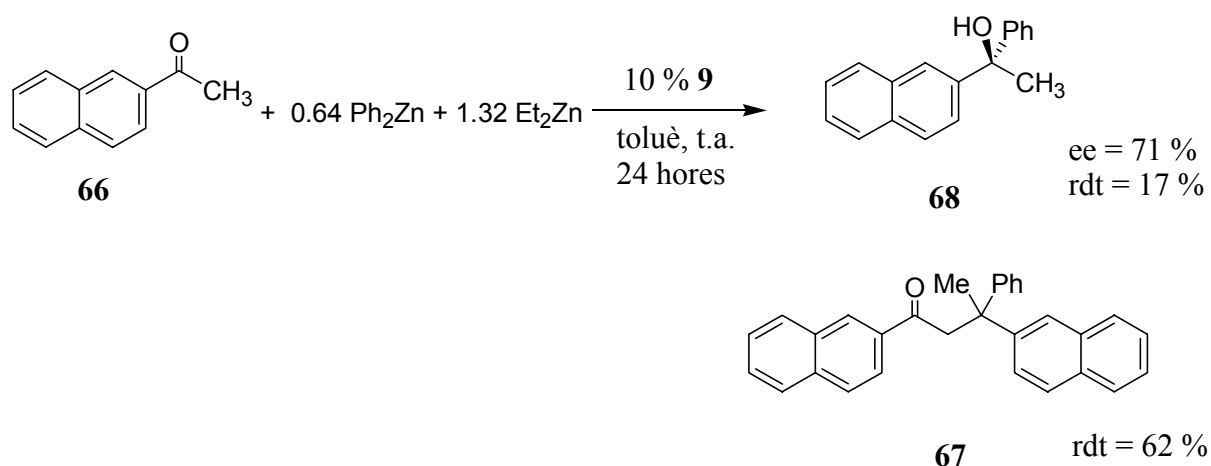
La nostra exploració va començar per triar la 2-acetonaftona **66** com a substrat, emprant un 10 % de l'aminoalcohol i 2 equivalents de difenilzinc (donada la baixa reactivitat de les cetones). El cru de reacció es deixà reaccionant durant 72 hores i passat aquest temps s'obtingué un 30 % de l'alcohol **68** producte de l'addició de fenil amb un excés enantiomèric del 55 % (Esquema 62). L'estereoquímica del producte obtingut ens indica que el procés d'addició transcorre a través d'un mecanisme similar al de l'addició sobre aldehyds. Però el baix rendiment de l'addició no fou degut a una baixa conversió, donat que la cetona de partida havia desaparegut del cru de reacció. Aquest baix rendiment fou degut a la formació del producte **67**, que ja havien descrit Fu i Dosa.<sup>8</sup>

**Esquema 62:**



Tot seguit volguérem provar si realitzant l'addició de difenilzinc en presència d'excés de dietilzinc observàvem alguna millora en els resultats (Esquema 63). Amb aquesta intenció vàrem realitzar l'addició de fenil sobre la mateixa cetona **66** però emprant la mateixa metodologia que tant bons resultats ens havia donat amb els aldehids. La temperatura de treball va ser de 22 °C, ja que en ser les cetones menys reactives vàrem pensar que aquesta seria la més adequada per a començar el nostre estudi. El cru de reacció es va deixar reaccionant durant 24 hores. Passat aquest temps s'obtingué l'alcohol de l'addició **68** amb un rendiment químic del 17 % i un excés enantiomèric del 71%. El producte majoritari fou de nou el subproducte **67**, que aquest cop obtinguérem amb un rendiment del 62 %.

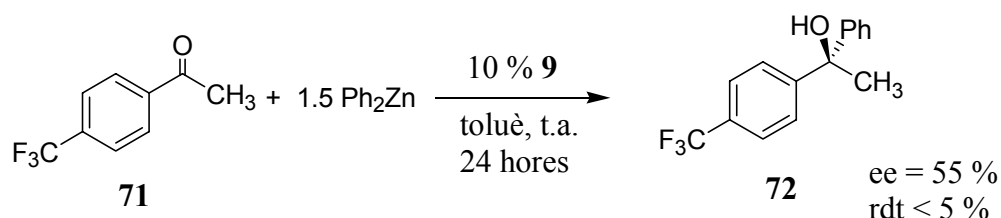
**Esquema 63:**



Així doncs, malgrat l'excés enantiomèric era força bo, el baix rendiment químic degut a la formació del producte no desitjat ens feu buscar altres possibilitats. Vàrem voler

comprovar si augmentant la reactivitat de la cetona amb algun substituent electroatraient podíem observar alguna millora. Així triàrem la 4-trifluorometil-benzofenona (**71**) com a substrat per a continuar el nostre estudi. Primer, realitzàrem l'addició de 1.5 equivalents de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre aquesta cetona emprant de nou un 10 % de lligand (Esquema 64). Passades 24 hores de reacció la cromatografia en capa fina del cru de reacció mostrava una reacció molt bruta, ja que s'observaven moltes taques. Després de la separació per cromatografia en columna aïllàrem diverses fraccions corresponents a productes de natura desconeguda, també cetona de partida **71** (en molt poca quantitat) i alcohol producte de l'addició **72**, però amb molt baix rendiment (inferior al 5 %) i amb un excés enantiomèric del 55 %.

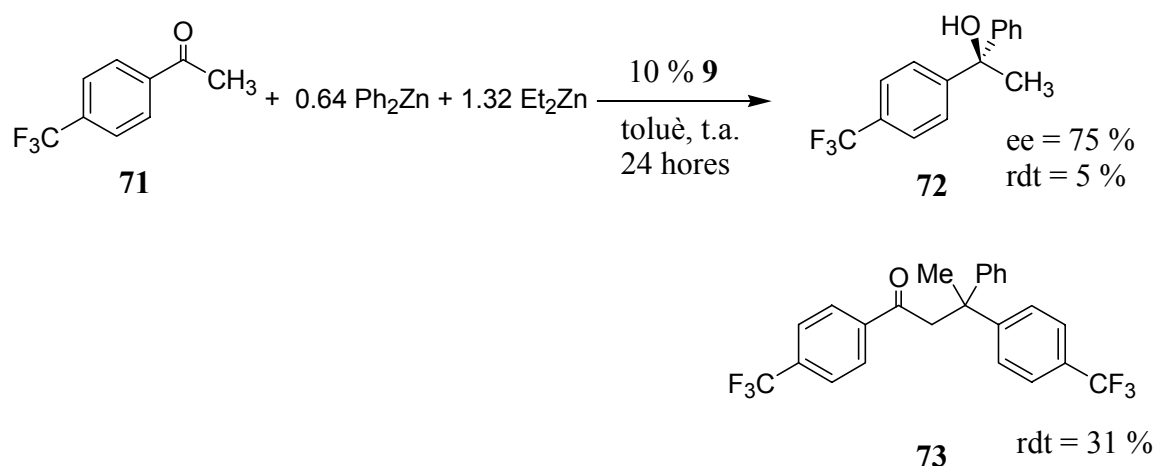
#### Esquema 64:



Per últim, decidírem assajar la reacció d'addició de fenil sobre aquesta cetona emprant les condicions utilitzades per als aldehids en presència d'excés de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (Esquema 65). Passades 24 hores l'aspecte de la cromatografia en capa fina del cru era més net que en el cas anterior, però igualment presentava més taques de les esperades i es decidí aturar la reacció. Després de la separació per cromatografia en columna s'aïllà el subproducte **73** que s'identificà com el provinent de la mateixa seqüència no desitjada que en el cas anterior (amb un rendiment químic del 31 %). També s'aïllà el producte de l'addició de fenil **72**, però en molt poca quantitat, amb un rendiment químic del 5 %.

Sembla que la 4-trifluorometilacetofenona **71**, més activada que la 2-acetonaftona **66**, és més susceptible de patir també altres tipus de reaccions secundàries. En les addicions sobre les dues cetones seleccionades observem que amb l'ús de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en excés en el medi de reacció les selectivitats aconseguides són millors, però el baix rendiment químic fa que aquesta metodologia no sigui prou adequada per a realitzar aquest tipus d'addicions. Així doncs, tenint en comte els resultats obtinguts, decidírem abandonar aquesta via per tal de centrar-nos en una de nova.

## Esquema 65:



### 2.3. ADDICIÓ DE DIFENILZINC SOBRE ARIL-TRIFLUOROMETIL CETONES

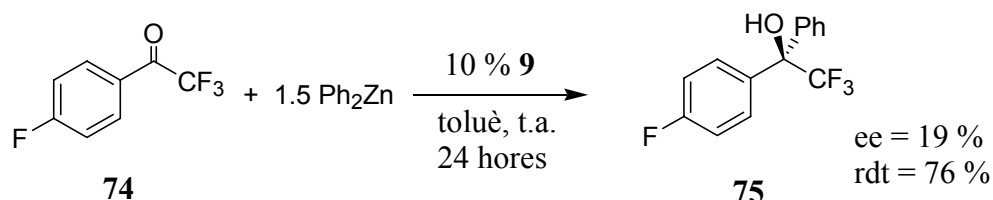
El principal problema amb què ens trobàvem a l'hora d'estudiar l'addició de difenilzinc sobre cetones era la formació del subproducte procedent de la reacció aldòlica entre molècules de cetona. Per tal d'anul·lar aquesta reacció vàrem pensar que una bona estratègia seria emprar cetones que no disposessin d'H en  $\alpha$  susceptible de ser eliminat. Així només podríem tenir reacció d'addició de fenil sobre la cetona i seria molt més fàcil comprovar si el nostre aminoalcohol era adequat per a catalitzar aquesta reacció. Els substrats seleccionats per a desenvolupar aquest estudi foren aril-trifluorometil cetones, donat que aquests substrats complien els requisits necessaris. A més de no poder patir eliminació en no tenir H en posició  $\alpha$  al carbonil, són més reactives que les metil cetones, donada la presència del grup trifluorometil que les converteix en més electròfiles, el que hauria de facilitar la reacció d'addició.

En primer lloc, realitzàrem l'addició d'1.5 equivalents de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre la 1,1,1,4'-tetrafluorometilacetofenona (74) emprant un 10 % de lligand 9. El cru es deixà reaccionant 24 hores, seguint l'Esquema 66. Com era d'esperar, s'obtingué exclusivament producte d'addició de fenil 75 i l'anàlisi de l'espectre de RMN  $^{19}\text{F}$  ens indicà que la conversió fou del 97 %. Així havíem aconseguit eliminar possibles reaccions secundàries, però l'excés



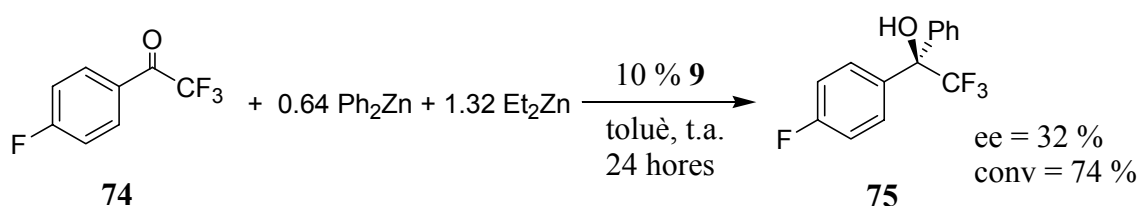
enantiomèric del producte d'addició fou només del 19 %. La reacció es repetí en idèntiques condicions obtenint els mateixos resultats. El rendiment de producte aïllat per columna fou del 76 %.

### Esquema 66:

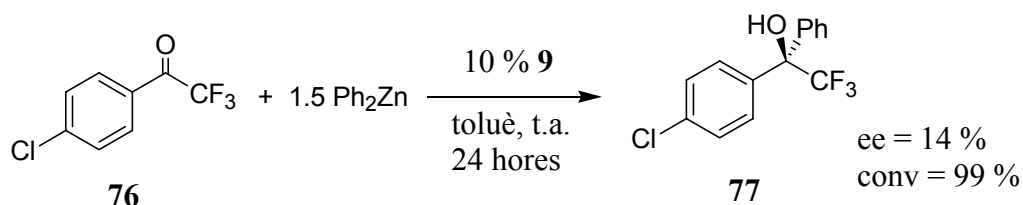


A continuació volguérem provar si l'ús de la mescla  $\text{Ph}_2\text{Zn}/\text{Et}_2\text{Zn}$  (1:2) ens permetia millorar aquests resultats. Després de 24 hores de reacció, segons l'Esquema 67, l'anàlisi de l'espectre de RMN  $^{19}\text{F}$  del cru obtingut ens indicà que la conversió havia estat del 74 % i que hi havia un 1 % de producte de reducció de l'aldehid. L'excés enantiomèric de l'alcohol **75** obtingut fou del 32 %. Aquest resultat representava una millora significativa respecte l'anterior, però tot així encara quedava molt lluny de les nostres expectatives.

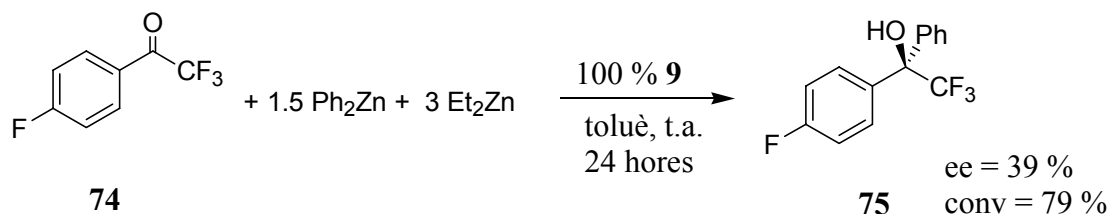
### Esquema 67:



Per últim, es va realitzar la reacció d'addició de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre la 4'-cloro-1,1,1-trifluoroacetofenona (**76**) per tal de comprovar que el problema no es trobava en la cetona de partida utilitzada fins al moment (Esquema 68). En triàrem una de molt semblant per tal de corroborar els nostres resultats anteriors. En realitzar l'addició sobre aquesta cetona emprant un 10 % de lligand **9** i 1.5 equivalents de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  vam tenir una conversió pràcticament absoluta però l'excés enantiomèric de l'alcohol **77** fou només del 14 %.

**Esquema 68:**

Per tal de comprovar l'eficàcia del catalitzador en aquest tipus d'addicions es decidí realitzar un addició de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre aquesta mateixa cetona **76** emprant un 100 % molar de lligand. Si el catalitzador fos capaç de diferenciar entre ambdues cares enantiomèriques de la cetona hauríem d'obtenir una elevada enantioselectivitat en aquestes condicions. Asseguràvem així que la reacció d'addició transcorregués exclusivament a través del procés catalitzat per **9** i que la baixa enantioselectivitat no era producte d'un procés no catalitzat. Amb aquesta intenció vam realitzar la reacció que podem veure a l'Esquema 69.

**Esquema 69:**

Però el resultat obtingut, un modest 39 % d'excés enantiomèric sembla indicar-nos que aquest catalitzador no és l'adequat per a aquest tipus d'addicions donat que no diferencia prou bé les dues cares de la cetona proquiral. Tot i això, aquests resultats tenen el valor de ser els primers en aquest tipus d'addicions, ja que a la literatura no es troben descrites les addicions de diorganozincs sobre trifluorometilcetones. També cal destacar que aquest tipus de productes són d'elevat interès per a la indústria farmacèutica pel seu contingut en fluor. Fora interessant en un futur seguir l'estudi d'aquesta reacció per tal de trobar el lligand adequat que permeti la transferència de fenil amb elevada enantioselectivitat.

- <sup>1</sup> a) Corey, E.J.; Helal, C.J.; *Tetrahedron Lett.*; **1995**, 36, 9153-9156. b) Corey, E.J.; Helal, C.J.; *Tetrahedron Lett.*; **1996**, 37, 5675. c) Corey, E.J.; Helal, C.J.; *Tetrahedron Lett.*; **1996**, 37, 4837. d) Bach, J.; Berenguer, R.; García, J.; Loscertales, T.; Vilarrassa, J., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9021-9025.
- <sup>2</sup> Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Ikehira, H.; Yokozawa, T.; Noyori, R.; *Org. Lett.*, **2000**, vol 2, n° 5, 659-662.
- <sup>3</sup> Seebach, D.; Beck, A.K.; Roggo, S.; Wonnacott, A.; *Chem. Ber.*, **1985**, 118, 3673-3682.
- <sup>4</sup> Seebach, D.; Weber, B.; *Tetrahedron*, **1994**, vol. 50, n° 25, 7473-7484.
- <sup>5</sup> a) Soai, K.; Niwa, S.; *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 833. b) Soai, K.; Kawase, Y.; Oshio, A.; *J. Chem.Soc. Perkin Trans.*; **1991**, 1, 1613.
- <sup>6</sup> Dosa, P.I.; Ruble, J.C.; Fu, G.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 444-445.
- <sup>7</sup> Pu, L.; Huang, W.S.; *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4222-4223.
- <sup>8</sup> Pu, L.; Huang, W.S.; Hu, Q.S.; *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7940-7956.
- <sup>9</sup> Pu, L.; Huang, W.S.; *Tetrahedron Lett.*; **2000**, 41, 145-149.
- <sup>10</sup> Bolm, C.; Muñoz, K.; *Chem. Commun.*; **1999**, 1295-1296.
- <sup>11</sup> Bolm, C.; Muñoz, K.; Hermanns, N.; Hildebrand, P.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2000**, 39, 19, 3465-3467.
- <sup>12</sup> a) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Grenz, A.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; *New J. Chem.*; **2001**, 25, 13-15. b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; *J. Organomet. Chem.*; **2001**, 624, 157-161. c) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, P.; Raabe, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2001**, 40, 8, 1488-1490.
- <sup>13</sup> Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J.P.; Muñoz, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2001**, 40, 3284-3308.
- <sup>14</sup> Bolm, C.; Rudolph, J.; *J. Am. Chem.Soc.*; **2002**, 124, 14850-14851.
- <sup>15</sup> Hermanns, N.; Dahmen, S.; Bolm, C.; Bräse, S.; Bolm, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2002**, 41 19, 3692-3694.
- <sup>16</sup> Zhao, G.; Li, X.G.; Wang, X.R.; *Tetrahedron Asymm.*; **2001**, 12, 399-403.
- <sup>17</sup> Ha, D.C.; Kim, K.H.; Ko, D.H.; *Org. Lett.*; **2002**, 4, 21, 3759-3762.
- <sup>18</sup> a) Laloë, L.; Srebnik, M.; *Tet. Lett.*, **1994**, 35, 31, 5587-5590. b) Berger, S.; Langer, F.; Lutz, C.; Knochel, P.; Mobley, T.A.; Reddy, K.C.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 13/14, 1496-1498.
- <sup>19</sup> Scharf, H.D.; Buschmann, H.; Hoffmann, N.; Esser, P.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, 30, 477-515.
- <sup>20</sup> a) Kong, J.; White, C.A.; Krylov, A.I.; Sherrill, C.D.; Adamson, R.D., Furlani, T.R., Lee, M.S.; Lee, A.M., Gwaltney, S.R.; Adams, T.R.; Ochsenfeld, C., Gilbert, A.T.B.; Kedziora, G.S., Rassolov, V.A., Maurice, D.R., Nair, N.; Shao, Y.; Besley, N.A., Maslen, P.E., Dombrosky, J.P., Dashed, H.; Zhang, W.; Korambath, P.P.; Baker, J.; Byrd, E.F.C.; Van Voorhis, T.; Oumi, M.; Hirata, S.; Hsu, C-P.; Ishikawa, N.; Florian, J.; Warshel, A.; Jonhson, B.G.; Gill, P.M.W.; Head-Gordon, M.; Pople, J.A., *J. Computational Chem*, **2000**, 21, 1532. b) Hehre, W.J.; *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, **2001**, Wavefunction, Irvine.

- 
- <sup>21</sup> Bolm, C., Hermanns, N.; Claßen, A.; Muñiz, K.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2002**, *12*, 1795-1798.
- <sup>22</sup> Màster Experimental David Castellnou, **2001**.
- <sup>23</sup> García Ruano, J.L.; Tito, A.; Culebras, R., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 6, 2, 2177-2186.
- <sup>24</sup> Tan, L.; Chen, C.; Tillyer, R.D.; Grabowski, E.; Reider, P.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **1999**, *38*, 5, 711-713.
- <sup>25</sup> Barbero, A., Pulido, F.J.; Rincón, J.A., Cuadrado, P.; Galisteo, D.; Martínez-García, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2001**, *40*, 11, 2101-2103.
- <sup>26</sup> Dosa, P.I.; Fu, G.C.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1998**, *120*, 445-446.
- <sup>27</sup> Ramón, D.J.; Yus, M.; *Tet. Lett.*, **1998**, *39*, 1239-1242.
- <sup>28</sup> García, C.; LaRochelle, L.K.; Walsh, P.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10970-10971.

## **CAPÍTOL 5**

### **ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE $\text{Me}_2\text{Zn}$ A**

### **ALDEHIDS**

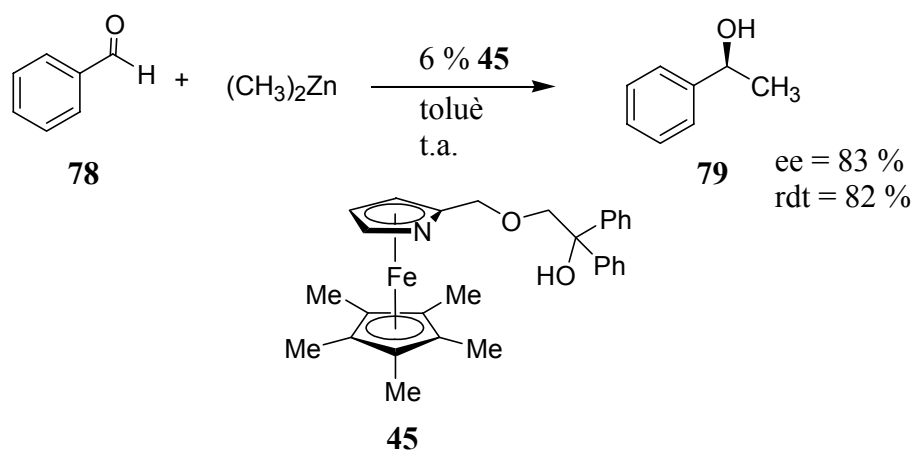


## 1. PRECEDENTS I REACTIVITAT

En línees generals el  $\text{Me}_2\text{Zn}$  presenta el mateix comportament que el  $\text{Et}_2\text{Zn}$  pel que respecta a les addicions a aldehids, però amb una clara diferència en reactivitat. L'etil es comporta com a molt més nucleòfil que no pas el metil en els corresponents reactius organozincs (és a dir, és transferit amb molta més facilitat) de manera que mentre que l'addició de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  triga unes hores en finalitzar en general, el  $\text{Me}_2\text{Zn}$  freqüentment necessita dies. Aquest fet és el responsable que les addicions de metil a partir d'espècies de zinc no estiguin tant estudiades com les de l'etil corresponents. També s'ha d'afegir que el  $\text{Me}_2\text{Zn}$  és un reactiu molt més perillós que el  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (són extremadament inflamables), donat el seu baix punt d'ebullició.

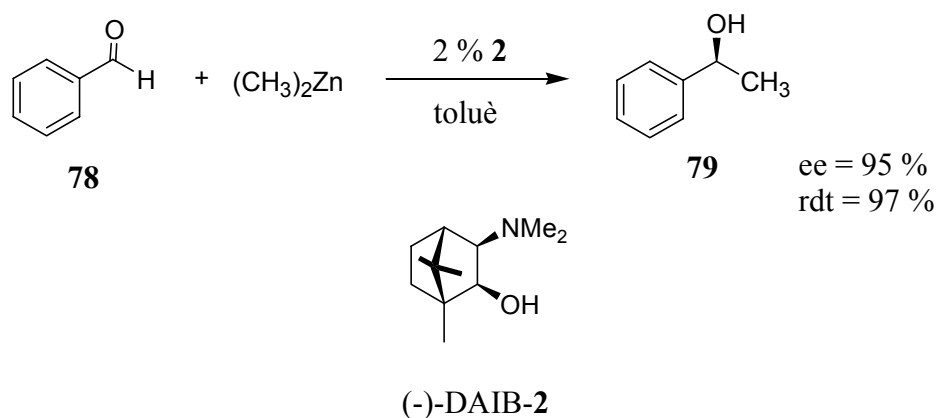
Les enantioselectivitats que podem trobar en la bibliografia en les addicions de dimetilzinc sobre aldehids són generalment inferiors a les de les corresponents addicions d'etil i, en general, es troben entre un 80 i un 90 % d'excés enantiomèric. Els temps de reacció necessaris per a completar la reacció solen ser de l'ordre de dies. Per exemple, Fu i col·laboradors<sup>1</sup> van obtenir un excés enantiomèric del 83 % en emprar un 6 % de catalitzador en l'addició sobre el benzaldehyd (Esquema 70).

**Esquema 70:** Addició de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  al benzaldehyd.



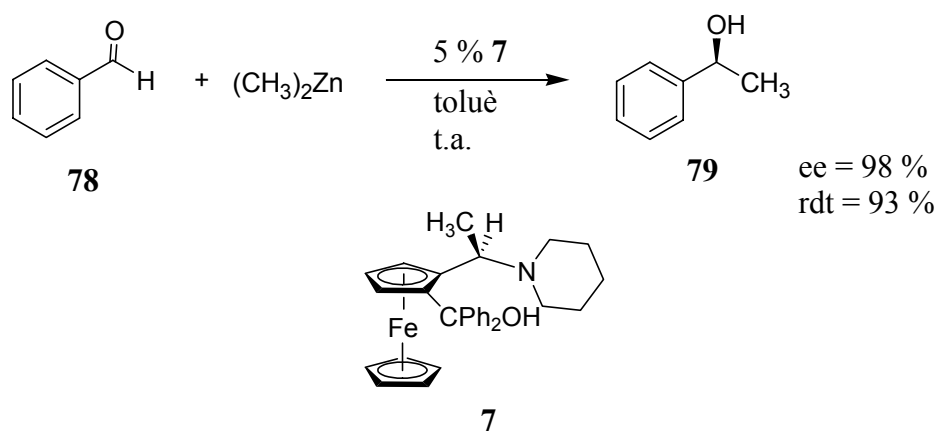
Molts millors resultats havia obtingut anteriorment Noyori<sup>2</sup> en la reacció d'addició de  $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$  al benzaldehyd (**78**) catalitzada pel DAIB (**2**), obtenint un excés enantiomèric del 95 % i un rendiment químic del 97%.

**Esquema 71:**



Un dels millors resultats que es poden trobar descrits a la literatura és l'obtingut per Watanabe i col·laboradors<sup>3</sup> emprant catalitzadors del tipus ferrocènic com el **7**. Després de 10 hores de reacció aconseguixen l'addició sobre el benzaldehyd emprant un 5 % de catalitzador amb una conversió del 93 % i una enantioselectivitat del 98 % (Esquema 72).

**Esquema 72:** addició de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  al benzaldehyd, per Bolm i col·laboradors

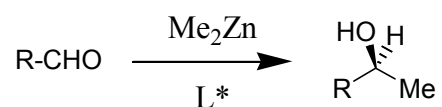




En el nostre grup de recerca s'havia estudiat intensament l'addició de dietilzinc a aldehids emprant diferents famílies de β-aminoalcohols sintetitzades, en canvi, encara no s'havia comprovat com es comportaven aquests catalitzadors en el procés d'addició de metil. Així doncs, després de comprovar l'alta activitat que presentava l'(*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (**9**) en les addicions de Et<sub>2</sub>Zn i de Ph<sub>2</sub>Zn ens va semblar molt interessant estudiar les addicions de Me<sub>2</sub>Zn a aldehids emprant aquest catalitzador.

Per tal de simplificar la recerca en aquest camp i amb el coneixement que ja teníem del comportament d'aquest aminoalcohol en les addicions d'etil i de fenil, vàrem triar un aldehid aromàtic, el benzaldehyd (**78**), i un d'alifàtic, l'heptanal (**80**), per tal de posar a prova el nostre aminoalcohol.

**Esquema 73:**



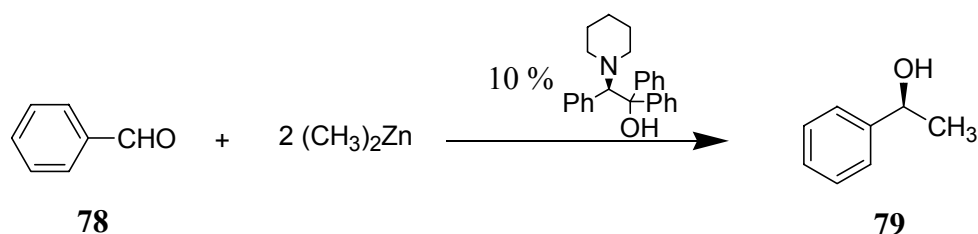
## **2. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE REACCIÓ**

En primer lloc, calia comprovar si l'aminoalcohol era prou actiu com per addicionar Me<sub>2</sub>Zn en un temps prudencial i després fixar-nos en l'enantioselectivitat del procés. Hem de tenir en compte que el metil és menys voluminós que l'etil, així que malgrat que tots dos s'addicionen a través del mateix mecanisme, és d'esperar que ens trobem resultats diferents en l'enantioselectivitat del producte final.

Triàrem el benzaldehyd (**78**) com a substrat per a l'estudi d'aquesta reacció sobre aldehids aromàtics ja que és el més senzill d'aquests i la separació cromatogràfica per gasos dels enantiòmers del producte format ens podria donar l'excés enantiomèric d'una manera ràpida i eficaç.

Calia doncs començar amb l'optimització de les condicions de reacció emprant els solvents que fins ara havien resultat més adequats per a aquest tipus de reaccions (l'hexà i el toluè) i fent alguna petita modificació de la temperatura. Els resultats obtinguts els podem veure a la Taula 20. Utilitzarem 2 equivalents de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  i un 10 % de catalitzador. L'enantiòmer obtingut fou l'S, per tant es tornaven a complir les regles de Noyori.

**Taula 20:** Addició enantioselectiva de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  sobre el benzaldehyd catalitzada per **9**.



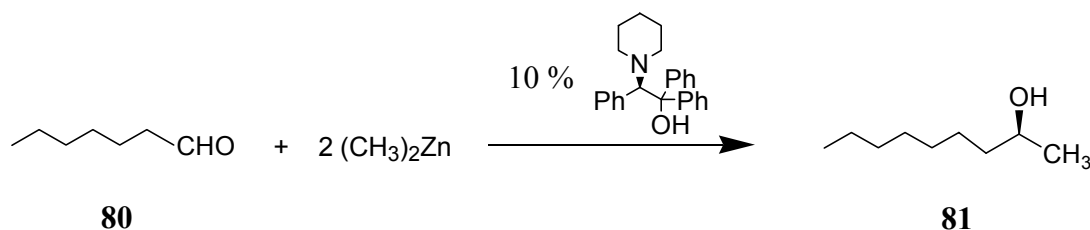
entrada	Dissolvent	Temperatura	Temps (hores)	Conv. (%)	ee (%)
<b>a</b>	Toluè	22 °C	27	95	90
<b>b</b>	Hexà	22 °C	24	98	91
<b>c</b>	Toluè	0 °C	48	65	93
<b>d</b>	Hexà	0 °C	24	87	94

Les conversions i els excessos enantiomèrics s'han determinat sempre per Cromatografia de Gasos. Com podem veure, els dos solvents donen resultats similars. Baixar la temperatura a 0 °C (Taula 20, Entrades c i d) millora en tres punts l'enantioselectivitat però baixa la conversió. Els resultats obtinguts ens animaren a continuar en aquesta línia, donades les excel·lents enantioselectivitats obtingudes en l'addició a benzaldehyd.

A continuació ens vam interessar per la reacció d'addició de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  sobre aldehids alifàtics. Es va seleccionar l'heptanal (**80**) com a substrat objecte d'estudi. En aquesta ocasió calgué fer el corresponent acetat per tal de conèixer l'enantioselectivitat del procés, ja que els alcohols que s'obtenen no són separables cromatogràficament (es van provar altres substrats candidats però en cap cas no fou possible la separació dels enantiòmers de l'alcohol obtingut).

De nou calia començar buscant les condicions de reacció més òptimes, ja que aquestes no tenien per que coincidir amb les trobades per al benzaldehid. Igual que en el cas anterior realitzàrem proves amb hexà i toluè a temperatura ambient i a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  i els resultats obtinguts els podem veure a la Taula 21.

**Taula 21:** Addició de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  a l'heptanal (**80**) catalitzada per **9**.



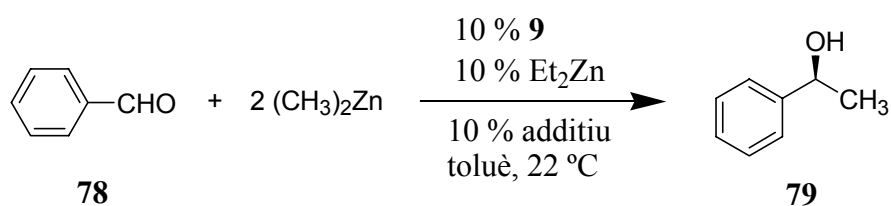
entrada	Dissolvent	Temperatura	Temps (hores)	Conv. (%)	ee (%)
<b>a</b>	Toluè	$22\text{ }^\circ\text{C}$	36	85	57
<b>b</b>	Hexà	$22\text{ }^\circ\text{C}$	36	83	69
<b>c</b>	Toluè	$0\text{ }^\circ\text{C}$	22	67	35
<b>d</b>	Hexà	$0\text{ }^\circ\text{C}$	22	80	69

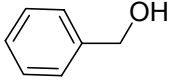
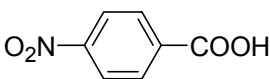
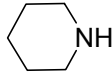
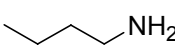
Com podem veure, en aquest cas l'hexà és molt millor dissolvent que no pas el toluè. En les dues reaccions amb hexà (Taula 21, Entrades b i d) no s'observa variació en la conversió i l'enantioselectivitat del procés al disminuir la temperatura de reacció. Així doncs, és evident que les millors condicions de reacció per a l'addició de metil sobre l'heptanal (**80**) són utilitzar hexà com a dissolvent i treballar a temperatura ambient. L'enantioselectivitat obtinguda és bona sobretot tenint en compte que es tracta d'un aldehid alifàtic lineal. Tot i així vam continuar la investigació intentant millorar aquests resultats.

### **3. ESTUDI DE L'ÚS D'ADDITIUS**

Els resultats obtinguts fins al moment en l'addició de dimetilzinc sobre el benzaldehyd eren prou satisfactoris (excel·lents per al benzaldehyd i moderats per a l'heptanal), però tanmateix els temps de reacció eren força elevats. Ens vam plantejar si hi hauria alguna manera de millorar-los. Es va descartar la possibilitat de baixar la temperatura per que això augmentaria molt el temps necessari per que finalitzés la reacció. Pu i col·laboradors<sup>4</sup> en realitzar l'addició de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre el cinnamaldehyd afegeixen metanol al medi de reacció millorant els resultats de forma significativa. Tot i que ara intentàvem optimitzar un procés diferent, el de l'addició de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  ens plantejarem si l'ús d'algun additiu ens ajudaria a millorar els resultats obtinguts fins al moment.

Amb aquesta intenció es van seleccionar una sèrie de substàncies de diferents natures que podrien ser utilitzades com a additiu i es van provar en la reacció d'addició sobre el benzaldehyd. Vam intentar cobrir un àmplia gamma de substàncies: alcohols, àcids carboxílics, amines de diferents substitucions i clorur de trimetilsilil. Aquest cop vam utilitzar  $\text{Et}_2\text{Zn}$  com a font de zinc equimolar al catalitzador (10 %). Les addicions es realitzaren en un multireactor amb 2 equivalents de  $\text{Me}_2\text{Zn}$ , en toluè, a temperatura ambient i emprant un 10 % d'additiu. L'ordre de l'addició dels reactius va ser: primer el lligand en dissolució,  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , l'additiu corresponent,  $\text{Me}_2\text{Zn}$  i, per últim, l'aldehyd. Es tragueren alíquotes a les 2 i a les 5 hores, que s'analitzaren per cromatografia de gasos, per tal de seguir la conversió i l'enantioselectivitat del procés. S'aturà finalment a les 24 hores.

**Taula 22:** Estudi de l'ús d'additius de diferents famílies en l'addició de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  al benzaldehid.

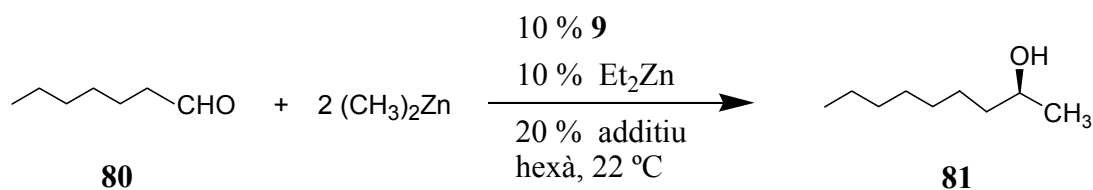
entrada	Additiu	2 hores		5 hores		24 hores	
		Conv(%)	ee(%)	Conv(%)	ee(%)	Conv(%)	ee(%)
<b>a</b>	BLANC	31	89.3	53	88.4	88	86.7
<b>b</b>	MeOH 10%	39	88.3	64	88.0	96	87.7
<b>c</b>	MeOH 20%	36	87.2	60	87.6	94	87.0
<b>d</b>	<sup>i</sup> PrOH	33	87.1	59	87.3	94	86.9
<b>e</b>	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	22	86.4	46	87.3	87	87.0
<b>f</b>		37	88.1	62	88.5	<b>96</b>	<b>88.2</b>
<b>g</b>	$\text{CF}_3\text{COOH}$	2	4	3	3	12	2
<b>h</b>		1	36	2	42	9	41.3
<b>i</b>		34	82.0	39	75.8	69	67.6
<b>j</b>		21	84.8	32	81.7	64	74.8
<b>k</b>	DABCO	34	85.1	56	84.4	87	82.3
<b>l</b>	Clorur de TMS	16	84.5	28	84.1	69	85.9

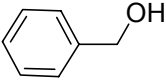
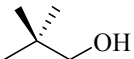
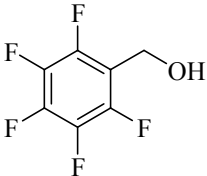
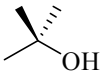
Els resultats obtinguts són a la Taula 22. Observem que, en general l'enantioselectivitat es manté al llarg de la reacció. Les conversions indiquen que el temps de reacció no ha de ser inferior a 24 hores, ja que si no la conversió és molt baixa. L'entrada a correspon a un blanc i s'ha realitzat sense afegir cap additiu, però en les mateixes condicions que les altres reaccions. En les entrades b i c comprovem que utilitzar un 20 o un 10 % d'additiu no modifica el resultat. Veiem clarament que l'ús d'àcids empitjora molt els resultats (Entrades g i h, Taula 22).

La classe d'additius que millors resultats dona es la dels alcohols (Taula 22, Entrades b-f), sense grans diferències entre ells. El millor resultat el proporciona l'ús de l'alcohol benzílic com a additiu (Taula 22, Entrada f). L'enantioselectivitat millora poc, en canvi, la conversió augmenta d'un 88 a un 96 %.

Tot seguit vam intentar millorar els resultats obtinguts en l'addició de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  sobre l'heptanal (**80**). Com que anteriorment s'havia vist clarament que els millors additius eren els alcohols, aquest cop es va assajar directament l'ús d'aquest tipus de substàncies com a additius. Es triaren vuit alcohols diferents, cobrint aromàtics i alifàtics amb diferents substitucions. Empràrem un 20 % d'additiu i les condicions de reacció optimitzades anteriorment. Els resultats obtinguts es troben a la Taula 23.

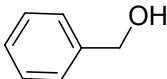
Com podem veure els resultats no són gaire diferents entre ells i el millor el dona de nou l'alcohol benzílic (Taula 23, Entrada e), juntament amb l'alcohol tert-butílic (Taula 23, Entrada i). Aquest cop millora una mica l'enantioselectivitat, en canvi, la conversió disminueix una mica. Així que es decidí realitzar una nova tanda d'experiments emprant l'alcohol benzílic com a additiu i modificant la proporció d'aquest entre un 0 i un 150 %.

**Taula 23:** Estudi de l'ús d'additius en l'addició de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  al benzaldehid.

Entrada	Additiu (20%)	Conv (%) 3h 30'	Conv (%) 21h	ee (%) 21 h
a	Blanc	43	73	66.5
b	MeOH	34	70	65.5
c	EtOH	28	61	62.3
d	<sup>i</sup> PrOH	38	66	66.3
e		39	<b>68</b>	<b>67.9</b>
f		33	70	65.1
g		34	73	63.4
h	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	31	87	57.8
i		40	70	67.8

Els resultats obtinguts es poden veure a la Taula 24 i són tots molt semblants entre ells, pel que podem afirmar que modificar la quantitat de l'additiu tampoc aporta cap millora significativa en el resultat del procés, tot i que les millors enantioselectivitats s'obtenen de nou emprant un 20 % d'additiu (Taula 24, Entrada c).

**Taula 24:** Estudi de la influència del percentatge d'alcohol benzílic.

entrada		Conv. 4h (%)	Conv. 24h (%)	ee 24h (%)
<b>a</b>	0 %	84.8	89.3	65.1
<b>b</b>	10 %	82.9	91.0	66.4
<b>c</b>	20 %	39.0	<b>68.0</b>	<b>67.9</b>
<b>d</b>	50 %	79.2	86.4	65.6
<b>e</b>	75 %	67.0	84.1	65.2
<b>f</b>	150 %	8.1	31.5	63.7

La conclusió que podem treure d'aquest estudi és que l'ús d'additius en l'addició enantioselectiva catalítica de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  a aldehids no suposa cap millora significativa. D'entre els additius assajats, els àcids produeixen una desactivació del catalitzador mentre que l'ús d'alcohols pot en alguns casos conduir a una lleugera millora en la conversió i l'enantioselectivitat. El millor d'aquests entre els assajats ha resultat ser l'alcohol benzílic. Cal destacar que mentre que les enantioselectivitats obtingudes en l'addició sobre l'heptanal no superen el 69 % d'excés enantiomèric, amb el benzaldehid s'arriba a valors del 94 %, excel·lents per a aquest tipus d'addicions. Pel coneixement anterior que tenim sobre aquest catalitzador **9**, és d'esperar que aquesta metodologia també serà adequada per a addicions de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  sobre altres aldehids aromàtics.

<sup>1</sup> Dosa, P.I.; Ruble, J.C.; Fu, G.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 444-445.

<sup>2</sup> Yamakawa, M.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 6327-6335.

<sup>3</sup> Pu, L.; Yu, H.B.; *Chemical Reviews*, **2001**, *101*, (3), 757-824.

<sup>4</sup> Huang, W.S.; Hu, Q.S.; Pu, L.; *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7940-7956.



## **CAPÍTOL 6**

### **DESCRIPCIÓ DE L'EXPERIMENTAL**



## **INSTRUMENTACIÓ**

### **Poder Rotatori:**

$[\alpha]_D$  ( $c = \text{g}/100 \text{ mL}$ , dissolvent). S'han determinat en un polarímetre Perkin-Elmer 241MC. S'ha emprat una cel·la de 10 cm de longitud i 1 mL de capacitat. La radiació emprada correspon a la línia 589 nm d'una làmpada de sodi.

### **Punt de Fusió:**

S'ha determinat en un capil·lar obert en un aparell Gallencamp i no s'han corregit.

### **Espectroscòpia d'Infraroig (IR):**

Els espectres s'han realitzat en un aparell de transformada de Fourier Nicolet 510-FT-IR. La manera com s'ha preparat la mostra s'indica entre parèntesi i la posició de les bandes s'indica en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Ressonància Magnètica Nuclear (RMN):**

Els espectres s'han realitzat en els següents aparells:

- Varian Gemini 200 per  $^1\text{H}$ -RMN a 200 MHz.
- Varian Unity 300 per  $^1\text{H}$ -RMN a 300 MHz i  $^{13}\text{C}$ -RMN a 75 MHz.
- Mercury 400 per a  $^1\text{H}$ -RMN a 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ -RMN a 100 MHz i  $^{19}\text{F}$ -RMN a 376 MHz.

El dissolvent emprat s'indica entre parèntesi. Les posicions dels desplaçaments químics dels senyals s'expressen en  $\delta$  (ppm) respecte la referència interna emprada: tetrametilsilà (TMS) pels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i el desplaçament químic del dissolvent referit al TMS en els espectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN. En els espectres de  $^{19}\text{F}$ -RMN s'ha utilitzat com a referència externa la senyal de l'àcid trifluoroacètic ( $\delta \text{ F CF}_3\text{COOH} = -78.7 \text{ ppm}$ ). La multiplicitat dels senyals de  $^{13}\text{C}$ -RMNs s'ha establert mitjançant la tècnica DEPT (*Distorsion Enhancement by Polarization Transfer*).

S'han emprat les següents abreviatures:

$J$ : constant d'acoblament expressada en Hz.

s: singulet

d: doblet

dd: doble doblet

t: triplet

m: multiplet o senyal complex

CH<sub>3</sub>: carboni primari

CH<sub>2</sub>: carboni secundari

CH: carboni terciari

C: carboni quaternari

### **Espectrometria de masses (EM):**

Els espectres de masses han estat realitzats pel Servei de Masses de la UB. S'ha emprat un aparell Hewlett-Packard 5988 A, emprant les tècniques de l'impacte electrònic (EI) i la ionització química (CI) amb NH<sub>3</sub>. Els espectres per la tècnica FAB s'han realitzat en un aparell VG-QUATTRO (Micromass) amb canó de Cesi, lectura d'ions positius i matriu d'alcohol *m*-nitrobenzílic.

### **Espectrometria de masses d'alta resolució (HRMS):**

Els espectres s'han realitzat a la Unidade de Espectrometria de Masas de la Universidade de Santiago de Compostela.

### **Cromatografia:**

#### **Cromatografia en columna:**

S'ha emprat la tècnica de cromatografia flash (amb pressió d'aire). La fase estacionària ha estat constituïda per SiO<sub>2</sub> de 70-230 mesh i si s'ha cregut oportú s'ha emprat SiO<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub> al 2.5 % en volum de trietilamina per a evitar l'acidesa de la sílice.

#### **Cromatografia en capa fina (CCF):**

S'han emprat cromatoplaques d'alumini amb SiO<sub>2</sub> Merck (DC-Alufolien KIESEGEL 60 F<sub>254</sub>) de 0.2 mm de gruix. Per a visualitzar els productes s'ha emprat un làmpada d'ultraviolat ( $\lambda = 254$  nm) i les següents solucions com a reveladors. En la caracterització dels productes s'inclou el **Rf** (Factor de Retenció) de cada substància i la mescla eluent emprada.

*Anisaldehyd:* 9.2 mL de 4-metoxibenzaldehyd, 3.8 mL d'àcid acètic glacial, 338 mL d'etanol (95 %) i 12.5 mL d'àcid sulfúric.

*Fosfomolibdic:* 23 g de fosfomolibdic en 400 mL d'etanol (95 %).

*Permanganat:* 3g de permanganat de potassi, 20 g de carbonat potàssic, 300 mL d'aigua i 5 mL d'hidròxid de sodi aquós al 5 %.

### **Cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC):**

S'ha realitzat en un aparell HP-1100 d'Agilent Technologies. Les columnes quirals usades han estat la Chiralcel-OD 5 $\mu$  (0.46 x 25cm) i Chiralpack-AD 5 $\mu$  (0.46 x 25cm) (totes dues de Daicel) i s'especifica quina s'ha emprat en cada cas. Les fases mòbils emprades han estat mescles hexà /isopropanol i també venen indicades així com les condicions de flux i la longitud d'ona emprades en cada cas. Els temps de retenció per a cada enantiòmer ve donat en minuts.

### **Cromatografia de Gasos (GC):**

S'ha realitzat en un aparell Agilent-6890N. La columna quiral emprada ha estat la  $\beta$ -DEX<sup>TM</sup> 120 (30m x 0.25 mm). La temperatura i les condicions s'especificuen en cada cas i els temps de retenció venen donats en minuts.

## **MATERIALS I TÈCNIQUES**

### **Dissolvents:**

Els dissolvents següents s'han emprat en les següents condicions:

- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: s'usa acabat de destil·lar sobre hidrur càlcic sota atmosfera de nitrogen.
- Et<sub>2</sub>O: s'usa acabat de destil·lar sobre sodi i benzofenona sota atmosfera de nitrogen.
- DMF: Es destil·la sobre hidrur càlcic i es guarda sobre tamissos moleculars granulats i sota atmosfera de nitrogen.
- THF: s'empra acabat d destil·lar sobre Na/benzofenona en atmosfera de nitrogen.

- Toluè: s'ha destil·lat sobre sodi i sota atmosfera de nitrogen. Sovint s'ha emprat tot seguit i d'altres vegades s'ha guardat en un schlenck sota Argó, sense apreciar-se cap diferència en els resultats obtinguts.

- Hexà: s'ha utilitzat després d'haver-lo guardat sobre sodi.

### **Condicions anhidres:**

Totes les operacions, si no s'indica el contrari s'han dut a terme en condicions anhidres, emprant matrassos i schlencks flamejats amb aire calent sota atmosfera de Nitrogen o bé Argó, sèptums ajustables a les boques dels matrassos, globus de Nitrogen o Argó o bé amb els schlencks connectats a la línia de buit sota corrent d'Argó, per tal de mantenir l'atmosfera inert damunt del medi de reacció. Els reactius s'han addicionat mitjançant xeringues de plàstic, agulles i cànules d'acer i xeringues Hamilton.

### **Multireactor:**

Algunes sèries d'experiments s'han realitzat alhora emprant un multireactor *Cooled Carousel Reaction Station* de Radleys Discovery Technologies. Consta de 12 tubs de vidre provistos de taps de PTFE que permeten connectar-los a línia de buit i treballar en condicions totalment anhidres.

### **Banys a baixa temperatura:**

Per tal d'aconseguir treballar a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (durant tota la nit) i a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  s'ha utilitzat un refrigerador d'immersió Thermo-Haake EK-90, emprant com a solvents isopropanol o aigua en el darrer cas.

### **Purificació dels aldehids:**

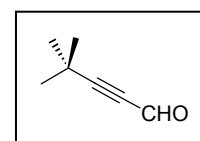
Quan els aldehids han estat substàncies sòlides s'han emprat sense purificar. En el cas en que han estat substàncies líquides s'han destil·lat sobre hidrur de calci i s'han conservat a la nevera sota atmosfera de Nitrogen o bé d'Argó. Amb aquells aldehids que tenen un punt d'ebullició proper al de l'àcid corresponent (com el benzaldehid) s'han realitzat extraccions de l'aldehyd dissolt en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  amb solució aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ . Posteriorment la fase orgànica s'ha assecat amb sulfat magnèsic, s'ha eliminat el dissolvent al buit de bomba i a continuació s'ha procedit amb la destil·lació de l'aldehyd.

# 1. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Et<sub>2</sub>Zn SOBRE ALDEHIDS PROPARGÍLICS COMPLEXATS AMB Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>

## 1.1. PREPARACIÓ DELS ALDEHIDS PROPARGÍLICS (35c-e)

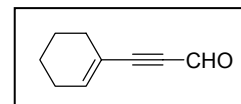
### 1.1.1. 4,4-dimetil-2-pentinal (35c):

Sobre una mescla de 3,3-dimetil-1-butí (4 mmol, 488 µL) en 1.5 mL de THF anhidre, refredada a 0 °C s'addicionaren 4.8 mL de EtMgBr 1.0 M en THF (4.8 mmol). Després d'una hora en agitació a aquesta temperatura es canulà aquesta dissolució sobre una mescla THF/DMF 1/1 en volum (3 mmol, 925 µL) a -32 °C. A continuació es va retirar el bany i la mescla obtinguda es va deixar 1 hora en agitació a temperatura ambient i 30 minuts a 35 °C. Després s'abocà sobre 10 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5 % i es va fer una extracció amb èter dietílic. Es varen separar les fases obtingudes i la fase aquosa es va deixar en agitació durant tota la nit a temperatura ambient amb 10 mL d'èter dietílic i una punta d'espàtula d'hidroquinona. L'endemà es separaren les fases i es feu una extracció de la fase aquosa amb 10 mL d'èter dietílic. S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit (refredant el baló amb gel donat que el producte final és molt volàtil). Es procedí l'experimental amb el cru obtingut.



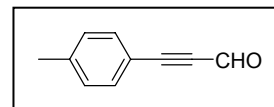
### 1.1.2. 1-ciclohexenpropinal (35d):

S'emprà la metòdica descrita en l'apartat anterior amb les següents quantitats: 594 µL d'1-ciclohexenetí (5 mmol), 6 mL de bromur d'etilmagnesi 1.0 M en THF (6 mmol) i 1.16 mL de DMF destil·lada (15 mmol).



**1.1.3. *p*-tolilpropinal (35e):**

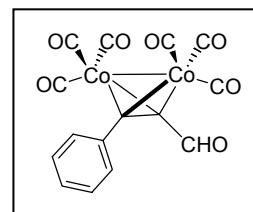
Es procedí com a l'apartat anterior, emprant les següents quantitats: 392  $\mu$ L de *p*-toluiletí (3 mmol), 3.6 mL de EtMgBr 1.0 M en THF (3.6 mmol) i 0.70 mL de DMF destil·lada (9 mmol).



## **1.2. PREPARACIÓ DELS COMPLEXOS DE DICOBALTHEXACARBONIL DELS ALDEHIDS PROPARGÍCS (39a-e):**

**1.2.1 Complex de dicobalthexacarbonil del 3-fenilpropinal (39a):**

Sobre una dissolució de 1.86 mL de 3-fenilpropinal (**35a**) comercial (15 mmol) en 60 mL de toluè anhidre s'afegiren 5.70 g de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (17 mmol). Després de 30 minuts en agitació a temperatura ambient es va comprovar per CCF que ja no quedava aldehyd de partida.



S'evaporà el toluè al buit i el cru obtingut es va purificar per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà i hexà/AcOEt 98:2). S'obtingueren 6.113 g de complex en forma d'un sòlid grana (97 % rendiment).

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt 5:1): 0.59.

**Pf**: 48 °C.

**IR** (KBr);  $\nu_{\text{max}}$  = 2361 (CO), 2101, 2064, 2029 (aromàtics), 1669, 1559 (CHO), 1456, 1070, 798  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );  $\delta$  6.94-6.96 (m, 3H, aromàtics en *meta* i *para*), 7.48 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 3.6$  Hz, 2H, aromàtics *orto*), 10.12 (s, 1H, CHO) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );  $\delta$  129.72 (CH *para*), 130.04 (CH *meta*), 130.50 (CH *orto*), 190.60 (CHO), 198.77 (ample, CO) ppm.

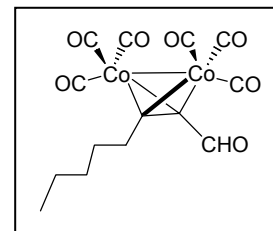
**EM** (FAB+) *m/e*: 417.6 (M+1), 389.6 (M-CO), 361.6 (M-2CO), 333.6 (M-3CO).



**HRMS (FAB+):** Calculada per a  $C_{15}H_6Co_2O_7$ : 415.8778, trobada 415.8764.

### 1.2.2. Complex de dicobalthexacarbonil del 2-octinal (39b):

Es va procedir de la mateixa manera que es descriu a l' Apartat 1.2.1. emprant les següents quantitats: 250  $\mu$ L d'octinal (**35b**) comercial (1.7 mmol), 12 mL de toluè anhidre i 639 mg de  $Co_2(CO)_8$  (1.9 mmol). S'obtingueren 642 mg de **39b** en forma d'un oli grana (92 % rendiment).



**Rf** (sílica, hexà/AcOEt 5:1): 0.65.

**IR** (NaCl);  $\nu_{max}$  = 2910, 2880, 2815 (CH), 2065, 2000 (CO), 1645 (CHO), 1560, 1440  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -RMN** (300 MHz,  $C_6D_6$ );  $\delta$  0.82-0.90 (m, 3H,  $CH_3$ ), 0.97-1.1 (m, 2H,  $CH_3CH_2$ ), 1.28-1.29 (m, 2H,  $CH_3CH_2CH_2$ ), 1.38-1.40 (m, 2H,  $CH_3CH_2CH_2CH_2$ ), 2.42-2.44 (m, 2H,  $CH_2CC$ ), 9.95 (s, 1H, CHO) ppm.

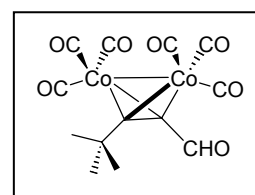
**$^{13}C$ -RMN** (75 MHz,  $C_6D_6$ );  $\delta$  13.96 ( $CH_3$ ), 22.48 ( $CH_3CH_2$ ), 31.47 ( $CH_2CC$ ), 31.82 ( $CH_2CH_2CC$ ), 34.14 ( $CH_3CH_2CH_2$ ), 38.54 (CCHO), 59.99 (n-PentC), 189.45 (CHO), 199.0 (ample, CO) ppm.

**EM** (FAB+)  $m/e$ : 411.3(M+1), 383.4 ( $M^+$ -CO), 354.4 ( $M^+$ -CO-CHO).

**HRMS** (FAB+): Calculada per a  $C_{14}H_{12}Co_2O_7-H$  408.9169, trobada 408.9158.

### 1.2.3. Complex de dicobalthexacarbonil del 4,4-dimetil-2-pentinal (39c):

S'emprà la metòdica descrita a l' Apartat 1.2.1. emprant el cru obtingut en l'obtenció de **35c** dissolt en 10 mL de toluè anhidre i addicionant 1.50 g de  $Co_2(CO)_8$  (4.4 mmol). Després de la purificació per cromatografia en columna ( $SiO_2$ , hexà i hexà/AcOEt 98:2)



s'obtingueren 648 mg d'un sòlid grana corresponent a l'aldehid complexat **39c** (41 % rendiment global de la formació de l'aldehid i la complexació).

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt 30%): 0.76.

**IR** (KBr);  $\nu_{\max}$  = 2971, 2022 (CO), 1671 (CHO), 1362, 1231 (CH<sub>3</sub>), 517 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>);  $\delta$  1.01 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 9.96 (s, 1H, CHO) ppm.

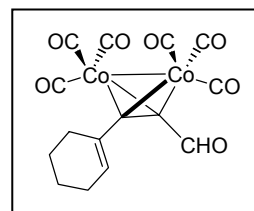
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>);  $\delta$  32.63 (CH<sub>3</sub>), 36.3 (C(CH<sub>3</sub>)), 189.53 (CHO) ppm.

**EM** (FAB+) *m/e*: 397.3 (M+1), 369.4 (M-CO), 340.3 (M-CO-CHO).

**HRMS** (FAB+): Calculada per a C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Co<sub>2</sub>O<sub>7</sub>-CO 367.9141, trobada 367.9147.

#### 1.2.4. Complex de dicobalthexacarbonil de l'1-ciclohexenpropinal (39d):

S'emprà la metòdica descrita a l'Apartat 1.2.1. utilitzant el cru obtingut en la formació de l'aldehid **35d** dissolt en 25 mL de toluè anhidre i addicionant 1.69 g de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (5 mmol). Després de la cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 98:2)



s'obtingueren 990 mg de l'aldehid **39d** en forma d'un oli grana, el que equival a un rendiment global de la formació de l'aldehid i de la complexació del 47 %.

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt 5:1): 0.49.

**IR** (NaCl);  $\nu_{\max}$  = 2980, 2810, 2780 (CH), 2050, 2000 (CO), 1640 (CHO), 1540, 1155, 630 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>);  $\delta$  1.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.21 (s, 1H, vinílic), 10.08 (s, 1H, CHO) ppm.

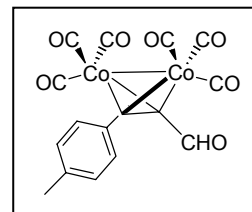
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>);  $\delta$  22.37 (CH<sub>2</sub>), 23.43 (CH<sub>2</sub>), 26.93 (CH<sub>2</sub>), 30.94 (CH<sub>2</sub>), 39.12 (CHOCC), 60.57 (CHOCC), 133.28 (CCH), 134.14 (CCH), 190.36 (CHO), 199.18 ( ample, CO) ppm.

**EM** (FAB+) *m/e*: 421.3 (M+1), 364.3 (M-CO-CHO).

**HRMS** (FAB+): Calculada per a C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Co<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 419.9091, trobada 419.9059.

### 1.2.5. Complex de dicobalthexacarbonil del p-tolilpropinal (39e):

S'emprà la metòdica descrita a l'Apartat 1.2.1. utilitzant el cru de l'obtenció de **35e** dissolt en 10 mL de toluè anhidre i addicionant 1.12 g de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (3.3 mmol). Després de la cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà i hexà/AcOEt 98:2) s'obtingueren 1.14 g de l'aldehid complexat **39e** en forma d'un sòlid grana, que corresponen a un rendiment global de la formació de l'aldehid i la complexació del 89 %.



**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 9:1): 0.50.

**Pf**: 51 °C.

**IR** (KBr);  $\nu_{\text{max}}$  = 2101, 2064, 2031 (CO), 1669 (CHO), 818, 712 (ar), 513  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );  $\delta$  1.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.82 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 2H, *orto*), 7.45 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 2H, *meta*), 10.16 (s, 1H, CHO) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );  $\delta$  21.45 ( $\text{CH}_3$ ), 130.14 (C en *meta*), 130.40 (C en *orto*) 133.71 (C $\alpha$  aromàtic), 139.67 (C en *para*), 190.24 (CHO), 198.47 (ample, CO) ppm.

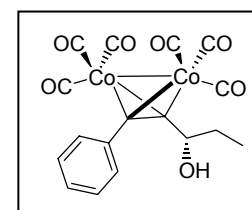
**EM** (FAB+) *m/e*: 431.1 (M), 403.1 (M-CO), 318.0 (M-3CO-CHO).

**HRMS** (FAB+): Calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Co}_2\text{O}_7 + \text{H}$  430.9012, trobada 430.9025.

### 1.3. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE REACCIÓ DE L'OBTENCIÓ (39a) EMPRANT (R)-2-PIPERIDINO-1,1,2-TRIFENILETANOL (9) COM A CATALITZADOR

#### **Metodologia general:**

Sobre una dissolució de l'aminoalcohol **9** (segons la quantitat desitjada) en 1 mL de toluè anhidre, sota atmosfera de nitrogen s'afegí la quantitat necessària de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  1.0 M en hexà. La mescla obtinguda es va deixar 20 minuts en agitació a temperatura ambient i després es refredà a



la temperatura desitjada per a l'addició. Passats 10 minuts es canulà sobre aquesta mescla, a aquesta mateixa temperatura, l'aldehid **39a** dissolt en 1 mL de toluè. A continuació, s'hi va addicionar 1 mL més de toluè i es tornà a canular per tal d'acabar d'arrossegar l'aldehid restant al baló i a la cànula. La mescla obtinguda es deixà en agitació a la temperatura desitjada i passades 4 hores es comprovà la seva evolució per CCF. S'aturà, quan ja no es va observar evolució en el cru de reacció, per addició de solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), es realitzaren extraccions amb hexà (3x15 mL), s'assecà amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. En tots els casos el producte majoritari obtingut fou l'alcohol (**S**)-**40a** en forma d'un oli grana, producte de l'addició desitjada. En alguns casos es va procedir purificant per columna el cru obtingut (i d'aquí es varen deduir la conversió i el rendiment del procés), mentre que en d'altres s'analitzaren els crus amb RMN <sup>1</sup>H. L'excés enantiomèric es determinà sempre per HPLC.

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 5:1): 0.44.

**IR** (KBr);  $\nu_{\max}$  = 3450 (ample, OH), 2975, 2925 (CH), 2100, 2060, 2020 (CO), 1655, 1600 (aromàtics), 1440 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>);  $\delta$  0.84 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.51-4.57 (m, 1H, CHOH), 6.97-7.06 (m, 3H, aromàtics *m* i *p*), 7.56 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H, aromàtics *o*) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>);  $\delta$  11.04 (CH<sub>3</sub>), 33.11 (CH<sub>2</sub>), 73.94 (CHOH), 128.12 (CH *para*), 129.16 (CH *meta*), 131.54 (CH *meta*), 138.03 (CH *orto*), 199.96 (ample, CO) ppm.

**EM** (FAB+) *m/e*: 416.6 (M-H-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 388.6 (M-H-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CO), 359.5 (M-H-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-2CO).

**HRMS** (FAB+): Calculada per a C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>CO<sub>2</sub>O<sub>7</sub>-CO 417.9298, trobada 417.9293.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 97:3, 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_s$  = 11.4 min,  $t_R$  = 12.8 min.

#### **1.4. ADDICIÓ DE Et<sub>2</sub>Zn AL COMPLEX DE DICOBALTHEXA-CARBONIL DEL 3-FENILPROPINAL (39a) EMPRANT DIFERENTS β-AMINO-ALCOHOLS COM A CATALITZADORS.**

##### **1.4.1. Emprant (1R,2R)-1-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-1-fenil-3-trifenilmetoxi-propan-2-ol (8):**

Es procedí com a la metodologia general explicada anteriorment, realitzant l'addició a -10 °C i emprant les següents quantitats: 104 mg de l'aldehid **39a** (0.25 mmol), 25 mg del catalitzador **8** (0.05 mmol) i 0.5 mL de Et<sub>2</sub>Zn (0.5 mmol). La reacció va avançar molt lentament, després de 5 hores es va aturar i es va separar una fracció neta de l'alcohol desitjat (**S**)-**40a** per tal de determinar el seu excés enantiomèric per HPLC (ee = 98 %).

##### **1.4.2. Emprant (R)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (9):**

Es procedí com a la metodologia general explicada anteriorment, realitzant l'addició a -10 °C i emprant les següents quantitats: 208 mg de l'aldehid **39a** (0.50 mmol), 36 mg del catalitzador **9** (0.10 mmol) i 1.0 mL de Et<sub>2</sub>Zn (1.0 mmol). Després de 4 hores es va aturar i es va procedir amb el tractament aquós. En purificar per cromatografia en columna el cru de la reacció s'obtingueren 146 mg de l'alcohol desitjat (**S**)-**40a** (rendiment del 65 %) . Es va determinar el seu excés enantiomèric per HPLC (ee = 99 %).

##### **1.4.3. Emprant (S)-1,2,2-trifenil-2-(1-pirrolidinil)etanol (10):**

Es procedí com a la metodologia general explicada anteriorment, realitzant l'addició a -10 °C i emprant les següents quantitats: 104 mg de l'aldehid **39a** (0.25 mmol), 17 mg del

catalitzador **10** (0.05 mmol), 0.5 mL de Et<sub>2</sub>Zn (0.5 mmol). S'aturà la reacció després de 3 hores i després del tractament aquós el cru obtingut es va purificar per cromatografia en columna, sense aconseguir una bona separació del material de partida i de l'alcohol producte de l'addició i obtenint-se 19 mg de l'alcohol (**S**)-**40a** (17 %). Es determinà l'excés enantiomèric per HPLC (ee = 79 %).

#### **1.4.4. Emprant (*S*)-1-(9-piperidilfluoren-9-il)etanol (11):**

Es procedí com a la metodologia general explicada anteriorment, realitzant l'addició a -10°C i emprant les següents quantitats: 104 mg de l'aldehid **39a** (0.25 mmol), 15 mg del catalitzador **11** (0.05 mmol), 0.5 mL de Et<sub>2</sub>Zn (0.5 mmol). S'aturà la reacció després de 3 hores i després del tractament aquós el cru obtingut es va purificar en columna obtenint-se 62 mg de l'alcohol (**S**)-**40a** (56 %). Es determinà l'excés enantiomèric igual que les anteriors vegades (ee = 98 %).

### **1.5. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Et<sub>2</sub>Zn ALS ALDEHIDS 39a-e** **EMPRANT (*R*)-2-PIPERIDINO-1,1,2-TRIFENILETANOL (9) COM** **A CATALITZADOR DE LA REACCIÓ**

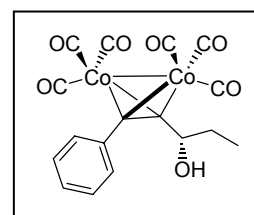
#### **Metodologia general:**

Sobre una dissolució del lligand **9** (0.1 mmol, 36 mg) en 1 mL de toluè anhidre, sota atmosfera de nitrogen, s'afegí 1 mL de Et<sub>2</sub>Zn 1.0 M en hexà (1 mmol). La mescla obtinguda es va deixar durant 20 minuts en agitació a temperatura ambient i després es refredà a -10 °C. Passats 10 minuts es canulà lentament damunt d'aquesta dissolució, a aquesta mateixa temperatura, l'aldehid corresponent (0.5 mmol) dissolt en 1 mL de toluè i a continuació s'hi

addicionà 1 mL més de toluè i es va tornar a canular per tal d'acabar d'arrossegar l'aldehid restant al baló i a la cànula. La mescla obtinguda es va deixar en agitació a -10 °C durant 4 hores i es comprovà la seva evolució per CCF. S'aturà per addició de solució de HCl 0.1M (10 mL) i la mescla s'abocà damunt de 20 mL d'hexà. Es varen realitzar dos rentats més amb la mateixa solució àcida i un rentat amb solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). S'assecà amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut va ser analitzat per RMN <sup>1</sup>H per tal de determinar la conversió i la selectivitat del procés. En tots els casos s'obtingué com a producte majoritari l'alcohol producte de l'addició desitjada. L'excés enantiomèric es va determinar sempre per HPLC.

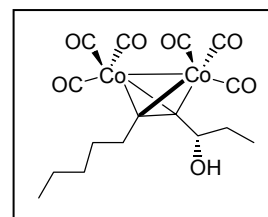
### **1.5.1. COMPLEX DE DICOBALTHEXACARBONIL DE L'(S)-1-FENIL-1-PENTIN-3-OL (40a):**

Es procedí segons la metodologia descrita a l'Apartat 1.5. emprant 68 mg de l'aldehid **39a** (0.16 mmol), 11 mg del catalitzador **9** (0.032 mmol) i 0.326 mL de Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexà (0.33 mmol). S'aturà després de 6 hores de reacció a -10 °C i l'anàlisi del cru per RMN <sup>1</sup>H ens indicà un rendiment químic del 63 %. L'excés enantiomèric obtingut fou del 99 %.



### **1.5.2. COMPLEX DE DICOBALTHEXACARBONIL DE L'(S)-4-DECIN-3-OL (40b):**

Es procedí segons la metodologia general descrita a l'Apartat 1.5. emprant 205 mg de l'aldehid **39b** (0.5 mmol). L'anàlisi del cru obtingut per RMN <sup>1</sup>H mostrà un rendiment químic del 82 %. S'aïllà per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 98:2) una



fracció neta de l'alcohol (**S**)-**40b**, en forma d'un oli grana, per tal de procedir a la seva correcta caracterització. La seva anàlisi per HPLC ens donà un excés enantiomèric del 99 %.

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 5:1): 0.44.

**IR** (film);  $\nu_{\max}$  = 3478 (ample, OH), 2934 (CH), 2089, 2047, 2016 (CO), 1601, 1462 (CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>);  $\delta$  0.84-0.88 (m, 7H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.17-1.21 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.36 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 1H, OH), 1.47-1.59 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.55-2.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.29-4.33 (m, 1H, CHOH) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>);  $\delta$  10.87 (CH<sub>3</sub> etil), 14.01 (CH<sub>3</sub>), 22.60 (CH<sub>2</sub>CC), 31.74 (CH<sub>2</sub>), 31.83 (CH<sub>2</sub>), 33.01 (CH<sub>2</sub>), 33.86 (CH<sub>2</sub> etil), 73.76 (CHOH), 99.06 (CCCHOH), 102.42 (nPentCC), 200.50 (ampla, CO) ppm.

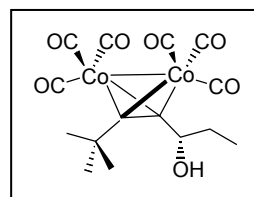
**EM** (FAB+) *m/e*: 412.4 (M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 384.4 (M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CO).

**HRMS** (FAB+): Calculada per a C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Co<sub>2</sub>O<sub>7</sub>-CO-OH 394.9739, trobada 394.9735.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 99:1, 0.5 mL/min,  $\lambda$ = 254 nm, *t*<sub>S</sub>= 9.1, *t*<sub>R</sub>= 11.1 min.

### 1.5.3. COMPLEX DE DICOBALTHEXACARBONIL DE L'(S)-6,6-DIMETIL-4-HEPTIN-3-OL (40c):

Es procedí segons la metodologia general descrita a l'Apartat 1.5. emprant 198 mg de l'aldehid **39c** (0.5 mmol). L'anàlisi del cru obtingut per RMN <sup>1</sup>H mostrà un rendiment químic del 51 %. S'aïllà per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 98:2) una fracció



neta de l'alcohol (**S**)-**40c**, en forma d'un oli grana, per tal de procedir a la seva correcta caracterització. La seva anàlisi per HPLC ens donà un excés enantiomèric del 96 %.

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 30%): 0.76.

**IR** (film);  $\nu_{\max}$  = 3480 (ample, OH), 2975, 2920, 2880 (CH), 2060, 2000 (CO), 1860, 1590, 1460 (CH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.



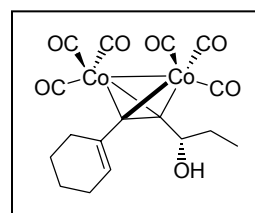
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>); δ 0.99 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.22 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.66 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.30 (s, 1H, CHOH) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>); δ 11.81 (CH<sub>3</sub> etil), 33.26 (CH<sub>3</sub> tBu), 34.05 (CH<sub>2</sub>), 36.84 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 74.06 (CHOH), 201.38 (ample, CO) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel Chiralcel-OD. Hexà/isopropanol 98 :2, 0.5 mL/min, λ= 254 nm, t<sub>S</sub>= 11.0, t<sub>R</sub>= 12.1 min.

#### 1.5.4. COMPLEX DE DICOBALTHEXACARBONIL DE L'(S)-1-(1-CICLOHEXENIL)-1-PENTIN-3-OL (40d):

Es procedí segons la metodologia general descrita a l' Apartat 1.5. emprant 210 mg de l'aldehid **39d** (0.5 mmol). L'anàlisi del cru obtingut per RMN <sup>1</sup>H mostrà un rendiment químic del 83 %. S'aïllà per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 98:2) una fracció neta de l'alcohol (**S**)-**40d**, en forma d'un oli grana, per tal de procedir a la seva correcta caracterització. La seva anàlisi per HPLC ens donà un excés enantiomèric del 98 %.



**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 5:1): 0.58.

**IR** (film); ν<sub>max</sub> = 3434 (ample, OH), 2933 (CH), 2089, 2047, 2018 (CO), 1591, 1451 (CH<sub>2</sub>), 422 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>); δ 0.40 (s, ample, 1H, OH), 0.87 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31-1.50 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.80-1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub> etil), 2.21 (s, ample, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.42-4.48 (m, 1H, CHOH), 6.16 (s ample, 1H, CH vinílic) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>); δ 10.94 (CH<sub>3</sub> etil), 22.06 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 23.10 (CH<sub>2</sub>CH), 26.36 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C) 34.05 (CH<sub>2</sub>), 30.52 (CH<sub>2</sub>C), 73.90 (CHOH), 130.43 (CH vinílic) ppm.

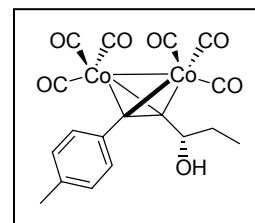
**EM** (FAB+) *m/e*: 433.4 (M-OH), 394.4 (M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CO), 366.4 (M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-2CO), 338.4 (M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-3CO).

**HRMS** (FAB+): Calculada per a C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Co<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 449.9560, trobada 449.9560.

**HPLC**: Columna Daicel Chiralcel-OD. Hexà/isopropanol 97:3, 0.5 mL/min, λ= 254 nm, t<sub>S</sub>= 9.1, t<sub>R</sub>= 10.1 min.

**1.5.5. COMPLEX DE DICOBALTHEXACARBONIL DE (S)-1-p-TOLIL-1-PENTIN-3-OL (40e):**

Es procedí segons la metodologia general descrita a l'Apartat 1.5. emprant 208 mg de l'aldehyd **39e** (0.5 mmol). L'anàlisi del cru obtingut per RMN  $^1\text{H}$  mostrà un rendiment químic del 72 %. S'aïllà per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà i hexà/AcOEt 98:2) una fracció neta de l'alcohol **40e**, en forma d'un oli grana, per tal de procedir a la seva correcta caracterització. La seva anàlisi per HPLC ens donà un excés enantiomèric del 99 %.



**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 5:1): 0.53.

**IR** (KBr);  $\nu_{\text{max}}$  = 3477 (ample, OH), 2927 (CH), 2089, 2051, 2020 (CO), 1659, 1601 (aromàtics), 1497, 426  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );  $\delta$  0.85-0.90 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.61 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 4.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  tolil), 4.57-4.62 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 6.87 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 2H, CH aromàtics), 7.51 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 2H, aromàtics) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );  $\delta$  11.13 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 21.21 ( $\text{CH}_3$  tolil), 33.20 ( $\text{CH}_2$ ), 74.06 ( $\text{CHOH}$ ), 91.67 (ArCC), 91.67 (CCCHOH), 129.84, 130.00 (CH aromàtics), 134.93, 138.29 (C aromàtics), 200.10 (ample, CO) ppm.

**EM** (FAB+)  $m/e$ : 432.1 (M- $\text{C}_2\text{H}_5$ ), 404.1 (M- $\text{C}_2\text{H}_5\text{-CO}$ ), 376.1 (M- $\text{C}_2\text{H}_5\text{-2CO}$ ), 348.1 (M- $\text{C}_2\text{H}_5\text{-3CO}$ ).

**HRMS** (FAB+): Calculada per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Co}_2\text{O}_7\text{-CO}$  431.9454, trobada 431.9456.

**HPLC**: Columna Daicel Chiralcel-OD. Hexà/isopropanol 97:3, 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_S = 9.7$ ,  $t_R = 11.2$  min.

## 1.6. OBTENCIÓ DELS ALCOHOLS RACÈMICS 40b-e

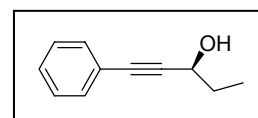
### **Metodologia general de la formació dels alcohols racèmics:**

Es dissolgué l'aldehid complexat (**39b-e**) (0.25 mmol) en 3 mL d'èter dietílic anhidre, sota atmosfera de nitrogen. Es refredà la dissolució a 0 °C i tot seguit s'addicionà lentament EtMgBr 1.0 M en THF (0.375 mmol). Un cop acabada l'addició es varen esperar 10 minuts i es deixà la mescla a temperatura ambient. La reacció es seguí per CCF i s'aturà per addició de solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL). Es realitzaren extraccions amb hexà (3x15 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb sulfat magnèsic anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut va ser purificat per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 98:2) aïllant-se una fracció neta de l'alcohol **40b-e** i es varen buscar les condicions més òptimes de separació dels enantiòmers per HPLC.

## 1.7. DESCOMPLEXACIÓ DELS ALCOHOLS PROPARGÍLICS COMPLEXATS

### 1.7.1. (S)-1-FENIL-1-PENTIN-3-OL (36a):

Sobre un cru obtingut segons la metodologia general descrita a l'Apartat 2. s'addicionaren 6 mL de metanol anhidre i 1.09 g de



Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> (2.0 mmol). La mescla es va deixar en agitació a

temperatura ambient durant 30 minuts, quan es comprovà per CCF la completa desaparició del material de partida complexat. Es varen addicionar 10 mL de solució saturada de NaCl i 10 mL d'hexà. S'observà la formació d'una emulsió deguda a la presència de sals i a continuació es va centrifugar a 4000 r.p.m. la mescla obtinguda. Es va decantar la solució bifàsica, es retirà la fase orgànica i es feren extraccions de la fase aquosa amb hexà (3x10mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecà amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. Es va procedir purificant per cromatografia en columna el cru obtingut (SiO<sub>2</sub>, hexà i

hexà/AcOEt 97:3) i s'obtingueren 21 mg de l'alcohol desitjat (**S**)-**36a** en forma d'un oli incolor (rendiment global de l'addició i de la descomplexació del 26 %).

Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura:<sup>1</sup>

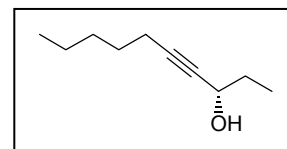
**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.50.

**IR** (KBr);  $\nu_{\max}$  = 3380 (ampla, OH), 2940 (CH), 2190 (CC), 1660 (aromàtics), 1470, 1430, 1110, 1040, 760, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.08 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.75-1.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.55 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 7.29-7.46 (m, 4H, aromàtics), 7.55-7.60 (m, 1H, CH aromàtic) ppm.

### 1.7.2. (S)-4-DECIN-3-OL (36b):

Es dissolgueren 93 mg (0.26 mmol) de l'alcohol **40b** en 4 mL de metanol anhidre i s'hi adicionaren 583 mg (1.06 mmol) de  $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ . La mescla es va deixar en agitació a temperatura ambient. Després de 40 minuts es va comprovar per CCF la desaparició del material de partida i es va procedir amb un tractament amb solució saturada de NaCl (10 mL) i extraccions amb hexà (3x10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecà amb sulfat magnèsic i s'eliminà el dissolvent al buit. Es va purificar per cromatografia en columna el cru obtingut ( $\text{SiO}_2$ , hexà i hexà/AcOEt 96:4) obtenint-se 21 mg de l'alcohol descomplexat **36b** en forma d'un oli incolor (65 %).



Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura:<sup>2</sup>

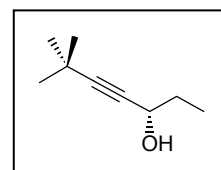
**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.33.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  0.89 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 10.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ (n-pent)), 0.99 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 11.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  etil), 1.24-1.37 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.47-1.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CC}$ ), 1.61-1.75

(m, 2H, CH<sub>2</sub>CC), 2.16-2.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.30 (s ample, 1H, OH), 4.29-4.31 (m, 1H, CHOH) ppm.

### 1.7.3. (S)-6,6-DIMETIL-4-HEPTIN-3-OL (36c):

Es dissolgueren 100 mg (0.23 mmol) de l'alcohol **40c** en 3 mL de metanol anhidre i s'hi adicionaren 515 mg (0.94 mmol) de Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>. La mescla es va deixar en agitació a temperatura ambient i es va seguir la seva evolució per CCF. Després de 3 hores s'observà la total desaparició del material de partida i es procedí amb el tractament aquós igual que a l'Apartat 1.6. S'obtingueren 15 mg de l'alcohol desitjat **36c** en forma d'un oli incolor (47 %).



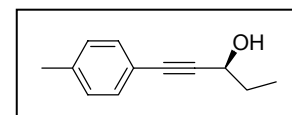
Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura.<sup>3</sup>

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.59.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 0.99 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.21 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.25-4.35 (m, 1H, CH).

### 1.7.4. (S)-1-p-TOLIL-1-PENTIN-3-OL (36e):

Una solució de **40e** (164 mg, 0.35 mmol) i Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> (781 mg, 1.4 mmol) en metanol anhidre, sota atmosfera de nitrogen, fou agitada durant 30 minuts a temperatura ambient. Es va comprovar la desaparició del material de partida i s'aturà la reacció per addició de solució saturada de clorur sòdic. Es realitzaren extraccions amb hexà (3x15 mL), s'assecà amb sulfat magnèsic anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. La purificació del cru obtingut per



cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 97:3) va permetre l'obtenció de 54 mg de l'alcohol (**S**)-**36e** en forma d'un oli incolor (87 %).

Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura:<sup>4</sup>

**Poder rotatori** : $[\alpha]_D = -13.18$  (c=1.1 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.47.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  1.10 (t,  $^3J_{HH} = 8.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.82-1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub> tolil), 4.53-4.59 (m, 1H, CHOH), 7.12 (d,  $^3J_{HH} = 9$  Hz, 2H, H *meta*), 7.33 (d,  $^3J_{HH} = 9$  Hz, 2H, H *orto*) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  9.43 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 21.38 (CH<sub>3</sub> tolil), 30.94 (CH<sub>2</sub>), 64.19 (CHOH), 84.96 (ArCC), 89.13 (CCCHOH), 119.48 (C unit al triple enllaç aromàtic), 128.94, 129.32 (CH aromàtics), 131.49, 132.97 (CH aromàtics), 138.39 (CH<sub>3</sub>C) ppm.

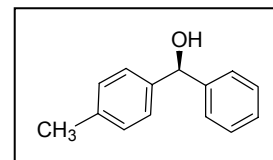
**HPLC**: Columna Daicel Chiralcel-OD. Hexà/isopropanol 90:10, 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_S = 18.85$ ,  $t_R = 31.68$  min.

## 2. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Ph<sub>2</sub>Zn A ALDEHIDS

### 2.1. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Ph<sub>2</sub>Zn EN CONDICIONS D'ALTA DILUCIÓ.

#### 2.1.1. OPTIMITZACIÓ DE L'OBTENCIÓ DE L'(S)-FENIL-(p-TOLIL)METANOL (54a) EMPRANT 9 COM A CATALITZADOR: METODOLOGIA GENERAL.

Es dissolgué la quantitat necessària de l'aminoalcohol **9** (per a un 10 % de catalitzador 9 mg (0.025 mmol) i per a un 20 % 36 mg (0.1 mmol)) en 25 mL del dissolvent assajat en cada cas i s'hi afegiren 0.025 mL de Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexà (0.025 mmol) sota atmosfera de nitrogen. Passats 15 minuts es canulà aquesta dissolució sobre Ph<sub>2</sub>Zn ( 55 mg, 0.25 mmol) i la mescla obtinguda es deixà en agitació a temperatura ambient durant 20 minuts. Tot seguit s'hi adicionaren 30 µL (0.25 mmol) de *p*-tolualdehid (**53a**), a la temperatura que es volgué assajar, i la reacció es seguí per CCF. Quan es decidí aturar-la, s'hi afegiren 15 mL de solució HCl 1M i es realitzaren extraccions amb hexà (3x20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb sulfat magnèsic anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. Es va purificar el cru obtingut per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 98:2). S'aïllà l'alcohol producte de l'addició del fenil (**S**)-**54a** en forma d'un sòlid cristal·lí de color blanc, el que ens permeté determinar el rendiment químic de la reacció. L'excés enantiomèric es determinà per HPLC. L'estereoquímica s'assignà per comparació amb la literatura.



Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura:<sup>5</sup>

**R<sub>f</sub>** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.50.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.26 (s, 1H, OH), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.79 (s, 1H, CHOH), 7.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8 Hz, 2H, CH aromàtics), 7.24-7.37 (m, 7H, CH aromàtics) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 76.2 ( $\text{CHOH}$ ), 126.6, 126.7, 127.6, 128.6, 129.3 (CH aromàtics), 137.4 (C quaternari del fenil), 141.1 ( $\text{CHC}$  ( $\text{C}_7\text{H}_7$ )), 144.1 ( $\text{CCH}_3$ ) ppm.

EM (EI)  $m/e$ : 197 ( $\text{M-H}^+$ ), 183 ( $\text{M-CH}_3$ ), 121 ( $\text{M-C}_6\text{H}_5$ ), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ), 77 ( $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ).

HPLC: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 90:10, 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_S = 19.1$  min,  $t_R = 21.1$  min.

### **2.1.2. ADDICIÓ DE FENIL AL *p*-TOLUALDEHID (53a) EN ABSÈNCIA**

#### **DE $\text{Et}_2\text{Zn}$ :**

#### ***A temperatura ambient i 10 % del catalitzador 9:***

Es procedí com a la metòdica descrita a l'Apartat 2.1.1. però prescindint de l'addició del  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . A continuació es realitzà el tractament aquós i el cru obtingut es punxà directament a l'HPLC, obtenint-se un excés enantiomèric del 49 %.

#### ***A 0 °C i 20 % del catalitzador 9:***

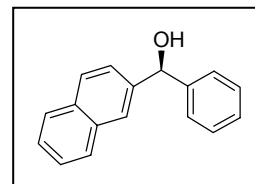
Es seguí la metòdica descrita a l'Apartat 2.1.1. però emprant 18 mg (0.05 mmol) de l'aminoalcohol **9**, 71 mg (0.32 mmol) de difenilzinc i 25 mL d'èter dietílic. La mescla es va portar a 0 °C 10 minuts abans d'addicionar l'aldehid. L'anàlisi de RMN  $^1\text{H}$  del cru ens indicà una conversió del 18 % i l'excés enantiomèric obtingut fou del 88 %.



### 2.1.3. ADDICIÓ DE $Ph_2Zn$ SOBRE DIFERENTS ALDEHIDS EN CONDICIONS D'ALTA DILUCIÓ.

#### 2.1.3.1. (S)-feni l-2-naftilmetanol (54i):

Es procedí com a la metòdica general descrita a l'Apartat 2.1.1. però emprant les següents quantitats: 18 mg (0.05 mmol) de l'aminoalcohol **9**, 50 mL d'èter dietílic, 50  $\mu$ L de  $Et_2Zn$  (0.05 mmol), 55 mg de  $Ph_2Zn$  (0.25 mmol) i 40 mg (0.25 mmol) del 2-naftaldehid (**53i**). Després de 96 hores encara s'observà material de partida, així que es va realitzar el tractament aquós, i es va aïllar una fracció neta de l'alcohol (**S**)-**54i** en forma d'un sòlid cristal·lí blanc. S'empra HPLC per tal de determinar l'excés enantiomèric de l'alcohol obtingut (ee = 81 %).



Les dades espectroscòpiques coincideixen amb les descrites a la literatura:<sup>5</sup>

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.47

**IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 3349 (ample, OH), 3051 (aril CH), 1600, 1492 (aril CC), 1274, 1166, 1029 (C-OH)  $cm^{-1}$ .

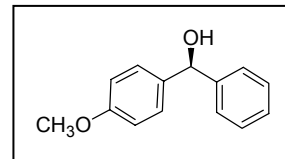
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  2.34 (s, 1H, OH), 5.99 (s, 1H, CHOH), 7.24-7.35 (m, 3H, CH aromàtics), 7.40-7.47 (m, 5H, CH aromàtics), 7.77-7.83 (m, 3H, CH aromàtics), 7.88 (s, 1H, CH aromàtic) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  76.4 (CHOH), 124.7, 125.0, 125.9, 126.2, 126.7, 127.7, 128.1, 128.3, 128.5 (CH aromàtics), 132.9 (C quaternari  $C_{10}H_7$ ), 133.3, 141.1, 143.6 (C quaternari fenil) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_S$  = 16.0 min,  $t_R$  = 21.1 min.

### 2.1.3.2. (*S*)-4-metoxidifenilmetanol (**54f**):

Es procedí igual que a l'Apartat 2.1.3.1. però emprant 30  $\mu\text{L}$  de l'aldehyd **53f** (0.25 mmol) i s'aturà la reacció a les 24 hores. L'alcohol obtingut (**S**)-**54f** va presentar l'aspecte d'un sòlid cristal·lí blanc i l'excés enantiomèric es va determinar per HPLC (ee = 88 %).



Les dades espectroscòpiques corresponen a les descrites a la literatura:<sup>5</sup>

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.31.

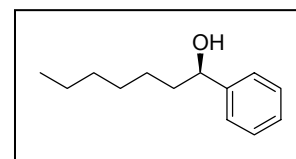
**IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3350 (ample, OH), 3050 (t, aril CH), 1613, 1514 (aril CC), 1252 (CH<sub>3</sub>O), 1177, 1115 (C-OH)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  2.18 (s, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 5.80 (s, 1H, CHOH), 6.88-6.85 (m, 3H, CH aromàtics), 7.24-7.38 (m, 6H, CH aromàtics) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 95:5, 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_S$  = 23.9, min,  $t_R$  = 22.7 min.

### 2.1.3.3. (*R*)-1-fenil-1-heptanol (**54m**):

Es procedí com a l'experimental descrita a l'Apartat 2.1.1. emprant 35  $\mu\text{L}$  d'heptanal (**53m**) i aturant la reacció a les 24 hores. El producte d'addició (**R**)-**54m** era un oli incolor i l'excés enantiomèric determinat per HPLC fou del 60 %.



Les dades espectroscòpiques coincideixen amb les descrites a la literatura:<sup>6</sup>

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.53.

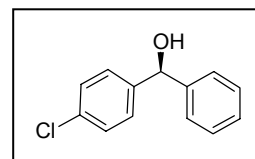
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 0.86 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.21-1.43 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH), 1.97 (s ample, 1H, OH), 4.63 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.6 Hz, 1H, CHOH), 7.24-7.28 (m, 1H, CH *para*), 7.31-7.33 (m, 4H, CH *orto* i *meta*) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 14.3 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH), 29.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>CHOH), 74.9 (CHOH), 126.1 (CH *orto*), 127.7 (CH *para*), 128.6 (CH *meta*), 145.2 (C quaternari) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 95:5, 0.5 mL/min, λ= 254 nm, t<sub>S</sub>= 15.5 min, t<sub>R</sub>= 14.6 min.

#### 2.1.3.4. (S)-4-clorodifenilmetanol (54d):

Es procedí seguint la metòdica de l'Apartat 2.1.1. emprant 36 mg (0.25 mmol) de l'aldehid **53d**. La reacció s'aturà a les 42h, observant-se encara material de partida. S'aïllà l'alcohol (**S**)-**54d** en forma d'un sòlid blanc. L'anàlisi per HPLC de l'acetat de l'alcohol **54d** ens permeté assignar l'estereoquímica del producte per comparació amb la literatura. Una millor separació dels enantiòmers es va aconseguir en obtenir el corresponent derivat *p*-nitrobenzoat de la següent manera: es dissolgueren 30 mg (0.14 mmol) de l'alcohol **54d** en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s'afegiren 23 µL de Et<sub>3</sub>N (0.16 mmol) i 26 mg de clorur de *p*-nitrobenzoat (0.14 mmol) a 0 °C. Es va esperar 15 minuts i es va retirar el bany de gel. Després de 3 hores es va donar la reacció per acabada, s'eliminà el dissolvent al buit i el cru es va purificar per cromatografia en columna (ee = 78 %).



Les dades espectroscòpiques coincideixen amb les descrites a la literatura.<sup>6</sup>

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.48.

**IR** (KBr): ν<sub>max</sub>= 3260 (ample, OH), 3050 (t, aril CH), 1600, 1493, 1450 (aril CC), 1273, 1177, 1029 (C-OH), 1013, 740, 702 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.26 (s, 1H, OH), 5.81 (s, 1H, CHOH), 7.25-7.35 (m, 9H, CH aromàtics) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  75.6 (CHOH), 126.5, 127.9, 128.6, 128.7 (CH aromàtics), 133.3 (CCl), 142.2 (C quaternari  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 143.5 (C quaternari  $\text{C}_6\text{H}_5$ ) ppm.

**HPLC:** Del corresponent derivat acetilat: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 99:1, 0.2 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_S = 37.9$  min,  $t_R = 39.6$  min.

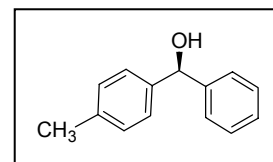
**HPLC:** Del corresponent derivat *p*-nitrobenzoat: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 98:2, 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_S = 44.1$  min,  $t_R = 40.5$  min.

## 2.2. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE $\text{Ph}_2\text{Zn}$ SOBRE ALDEHIDS EMPRANT EXCÉS DE $\text{Et}_2\text{Zn}$

### 2.2.1. (S)-FENIL-(p-TOLIL)METANOL (54a):

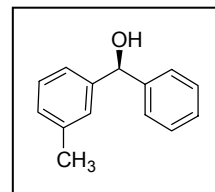
#### METODOLOGIA GENERAL.

Sobre una mescla de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  (70 mg, 0.32 mmol) en el dissolvent assajat (6 mL), sota atmosfera de nitrogen, s'hi afegiren 0.66 mL de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1 M en hexà, 0.66 mmol). La dissolució transparent obtinguda així es deixà en agitació a temperatura ambient durant 20 minuts. A continuació s'hi afegí l'aminoalcohol **9** (18 mg, 0.05 mmol) i es deixà en agitació 20 minuts més. Després es portà a la temperatura desitjada per a l'addició i passats 10 minuts s'hi adicionaren 59  $\mu\text{L}$  (0.5 mmol) de *p*-tolualdehid (**53a**). Les reaccions es van seguir per CCF i quan es va observar la completa desaparició del material de partida s'hi abocaren al damunt 10 mL de solució saturada de clorur amònic i es realitzaren extraccions amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre, s'eliminà el dissolvent al buit i el cru obtingut es va cromatografiar per columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà i hexà/ $\text{AcOEt}$  98:2). S'aïllà l'alcohol producte de l'addició (**S**)-**54a** (el que ens permeté calcular el rendiment químic de la reacció) i es va determinar l'excés enantiomèric per HPLC. Els resultats obtinguts es poden veure a l'Apartat 1.4.1. del Capítol 4.



### 2.2.2. (S)-FENIL-(m-TOLIL)METANOL (54b):

Es procedí com a la metodologia general explicada a l'Apartat 2.2.1 emprant hexà com a dissolvent i realitzant l'addició a 0 °C. Es van afegir 59 µL (0.5 mmol) de *m*-tolualdehid (**53b**) i després de la cromatografia en columna s'obtingueren 99 mg de l'alcohol (**S**)-**54b** en forma d'un sòlid cristal·lí de color blanc (rendiment quantitatiu). Donat que no s'aconseguien bones condicions de separació dels enantiòmers per HPLC en cap dels derivats assajats es va procedir amb la formació del corresponent ester de Mosher emprant les següents quantitats de reactius: 10 mg de l'alcohol **54b** (0.05 mmol) en 0.2 mL de diclorometà, una punta d'espàtula de DMAP, 14 µL de Et<sub>3</sub>N (0.10 mmol) i 20 µL de clorur de Mosher (0.10 mmol) recentment obtingut. L'excés enantiomèric determinat per RMN <sup>19</sup>F fou del 96 %.



Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura:<sup>7</sup>

**Poder rotatori** : $[\alpha]_D = -12.55$  (c= 0.60 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.54.

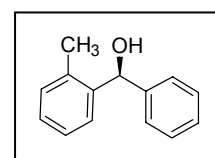
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, 1H, OH), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, 1H, CHOH), 7.07-7.28 (m, 5H, CH aromàtics), 7.31-7.40 (m, 4H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 21.7 (CH<sub>3</sub>), 76.5 (CHOH), 123.8, 126.7, 127.4, 127.7, 128.5, 128.6, 128.7 (CH aromàtics), 138.4 (C quaternari del fenil), 144.0 (CHC (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)) ppm.

**<sup>19</sup>F-RMN** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del corresponent ester de Mosher: -73.84, -73.96 (majoritari) ppm.

### 2.2.3. (S)-FENIL-(o-TOLIL)METANOL (54c):

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a 0 °C, emprant hexà i 58 µL (0.5 mmol) d'*o*-tolualdehid (**53c**). Després de la cromatografia en columna



s'obtingueren 81 mg de l'alcohol **(S)-54c** en forma d'un sòlid cristal·lí de color blanc (rendiment del 86 %). L'excés enantiomèric determinat per HPLC va ser del 98 %.

Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura:<sup>8</sup>

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.53.

**IR** (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3240 (ample, OH), 3075 (t, aril CH), 1603, 1491, 1451 (aril CC), 1177, 1038, 1017 (C-OH), 756, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (s, 1H, OH), 5.94 (s, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 7.10-7.30 (m, 8H, CH aromàtics), 7.47-7.49 (m, 1H, CH aromàtic) ppm.

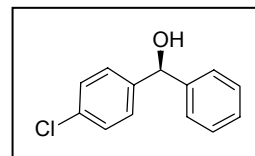
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  19.5 ( $\text{CH}_3$ ), 73.4 ( $\text{CHOH}$ ), 126.2, 126.4, 127.2, 127.6, 127.7, 128.6, 130.6, (CH aromàtics), 135.5 ( $\text{CCH}_3$ ), 141.5 (C quaternari  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 142.9 ( $\text{CCH}(\text{C}_7\text{H}_7)$ ) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 99:1, 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_S$  = 64.2 min,  $t_R$  = 58.2 min.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALPACK-AD. Hexà/isopropanol 98:2, 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t_S$  = 36.48 min,  $t_R$  = 38.55 min.

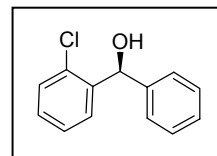
#### **2.2.4. (S)-4-CLORODIFENILMETANOL (54d):**

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a temperatura ambient, emprant hexà i 72 mg (0.5 mmol) de *p*-clorobenzaldehyd (**53d**). Passades 2 hores de l'addició de l'aldehyd ja no es va observar material de partida per CCF i s'aturà la reacció. Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 90 mg de l'alcohol **(S)-54d** en forma d'un sòlid de color blanc (rendiment del 82 %). L'excés enantiomèric es va determinar per HPLC del corresponent ester derivat *p*-nitrobenzoat (ee = 95 %).



### **2.2.5. (S)-2-CLORODIFENILMETANOL (54e):**

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a 0 °C, emprant hexà i 56 µL (0.5 mmol) d'*o*-clorobenzaldehyd (**53e**). Passades 2 hores de l'addició de l'aldehyd ja no es va observar material de partida per CCF i s'aturà la reacció. Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 92 mg de l'alcohol (**S**)-**54e** en forma d'un oli incolor (rendiment del 91 %). L'excés enantiomèric es va determinar per HPLC (ee = 93 %).



Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura:<sup>9</sup>

**R<sub>f</sub>** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.43.

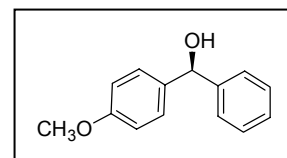
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.58 (s ample, 1H, OH), 6.17 (s, 1H, CHOH), 7.16-7.37 (m, 8H, CH aromàtics), 7.56-7.58 (m, 1H, CH aromàtic) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 72.7 (CHOH), 127.0, 127.2, 127.8, 128.1, 128.6, 128.8, 129.6 (CH aromàtics), 132.6 (CCl), 141.1 (C quaternari C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 142.3 (CCH(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl)) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 90:10, 0.5 mL/min, λ= 254 nm, t<sub>S</sub>= 19.8 min, t<sub>R</sub>= 15.9 min.

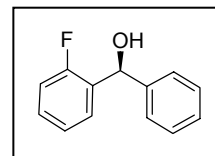
### **2.2.6. (S)-4-METOXIDIFENILMETANOL (54f):**

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a temperatura ambient, emprant hexà i 61 µL (0.5 mmol) de *p*-anisaldehyd (**53f**). Passades 1 hora i 45 minuts de l'addició de l'aldehyd ja no es va observar material de partida per CCF i es va aturar la reacció. Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 97 mg de l'alcohol (**S**)-**54f** en forma d'un sòlid cristal·lí de color blanc (rendiment del 91 %). L'excés enantiomèric es determinà per HPLC (ee = 95 %).



**2.2.7. (S)-2-FLUORODIFENILMETANOL (54h):**

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a 0 °C, emprant hexà i 53 µL (0.5 mmol) d'*o*-fluorobenzaldehyd (**53h**). Passades 2 hores de l'addició de l'aldehyd ja no s'observà material de partida per CCF i s'aturà la reacció. Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 57 mg de l'alcohol (**S**)-**54h** en forma d'un sòlid cristal·lí de color blanc (rendiment del 61 %). L'excés enantiomèric es determinà per HPLC (ee = 98 %).



Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura:<sup>10</sup>

**R<sub>f</sub>** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.50.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.47 (s, 1H, OH), 6.14 (s, 1H, CHOH), 6.99-7.00 (m, 1H, CH aromàtic), 7.13-7.17 (m, 1H, CH aromàtic), 7.23-7.36 (m, 4H, CH aromàtics), 7.39-7.41 (m, 2H, CH aromàtics), 7.48-7.53 (m, 1H, CH aromàtic) ppm.

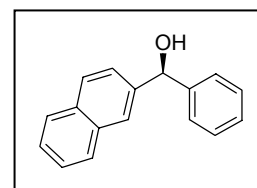
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 70.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3 Hz, CHOH), 115.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21.4 Hz, CH *orto* al F), 124.4 (d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3.1 Hz, CH *para* al F), 126.5, 127.7, 127.8, 127.9, 128.6, (CH aromàtics C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8.4 Hz, CH *meta* al F), 131.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 13 Hz, CCF), 160.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 244.6 Hz, CF) ppm.

**<sup>19</sup>F-RMN** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 118.84 ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 95:5, 0.5 mL/min, λ = 270 nm, t<sub>S</sub> = 26.5 min, t<sub>R</sub> = 23.1 min.

**2.2.8. (S)-FENIL-2-NAFTILMETANOL (54i):**

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a temperatura ambient, emprant hexà i 80 mg (0.5 mmol) de 2-naftilcarbaldehyd (**53i**). Es va observar que l'aldehyd no era totalment soluble en hexà. Passades 2 hores de l'addició de l'aldehyd ja no va aparèixer material de partida per CCF i s'aturà la reacció. El rendiment de

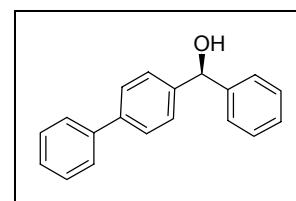




l'alcohol **(S)-54i**, en forma d'un sòlid cristal·lí de color blanc, fou quantitatiu. L'excés enantiomèric es determinà per HPLC (ee = 97 %).

### 2.2.9. (S)-4-BIFENILFENILMETANOL (54j):

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a 0 °C, emprant hexà i 92 mg (0.5 mmol) de 4-bifenilcarbaldehid (**53j**). S'aprecià que l'aldehid no era totalment soluble en hexà. Passades 1 hora i 30 minuts de l'addició de l'aldehid ja no es va observar material de partida per CCF i s'aturà la reacció. Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 116 mg de l'alcohol **(S)-54j** en forma d'un sòlid cristal·lí de color blanc (rendiment del 89 %). L'excés enantiomèric es determinà per HPLC (ee = 97 %).



Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura:<sup>5</sup>

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.42.

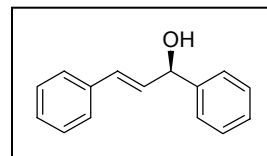
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.30 (s, 1H, OH), 5.87 (s, 1H, CHOH), 7.23-7.37 (m, 4H, CH aromàtics), 7.40-7.45 (m, 6H, CH aromàtics), 7.54-7.57 (m, 4H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 76.2 (CHOH), 126.7, 127.1, 127.2, 127.4, 127.5, 127.8, 128.7, 128.9 (CH aromàtics), 140.6, 140.9, 143.0, 143.9 (C aromàtics) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 94:6, 0.8 mL/min, λ= 254 nm, t<sub>S</sub>= 32.4 min, t<sub>R</sub>= 29.8 min.

**2.2.10. (R)-(E)-1,3-DIFENIL-2-PROPEN-1-OL (54k):**

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a 0 °C, emprant toluè i 63 µL (0.5 mmol) d'(*E*)-cinnamaldehyd (**53k**). Passades 2 hores de l'addició de l'aldehyd ja no s'observà material de partida per CCF i s'aturà la reacció. Després de la cromatografia en columna es varen obtenir 88 mg de l'alcohol (**R**)-**54k** en forma d'un oli grogós (rendiment del 84 %). L'excés enantiomèric es determinà per HPLC (ee = 82 %).



Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura.<sup>6</sup>

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.50.

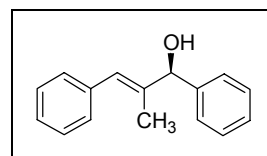
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.35 (s ample, 1H, OH), 5.34 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 1H, CHOH), 6.37 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 16 Hz, CHCHOH), 6.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 16 Hz, 1H, CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.23-7.37 (m, 4H, CH aromàtics), 7.19-7.42 (m, 6H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 75.4 (CHOH), 122.4 (CHCHOH), 126.6, 126.9, 127.4, 128.0, 128.8, 128.9 (CH aromàtics), 129.2 (CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.8, 131.8, 136.8 (CH aromàtics), 143.1, 145.2 (C aromàtics) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 90:10, 1.0 mL/min, λ= 254 nm, t<sub>S</sub>= 15.9 min, t<sub>R</sub>= 20.4 min.

**2.2.11. (R)-(E)-2-METIL-1,3-DIFENIL-2-PROPEN-1-OL (54l):**

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a 0 °C, emprant toluè i 70 µL (0.5 mmol) d'(*E*)-α-metilcinnamaldehyd (**53l**). Passades 2 hores de l'addició de l'aldehyd ja no s'observà material de partida per CCF i s'aturà la reacció. Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 110 mg de l'alcohol (**R**)-**54l** en forma d'un oli incolor (rendiment del 98 %). L'excés enantiomèric es va determinar per HPLC del corresponent ester derivat *p*-nitrobenzoat. Per a la seva obtenció es va seguir la metòdica



descrita a l'Apartat 2.1.3.4. i s'empraren les següents quantitats de reactius: 45 mg de l'alcohol **54i** (0.20 mmol), 34  $\mu$ L de Et<sub>3</sub>N (0.24 mmol) i 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'obtingué l'ester de forma quantitativa (ee = 94 %).

Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura:<sup>11</sup>

**Poder rotatori** : $[\alpha]_D = -4.85$  (c= 1.6 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.47.

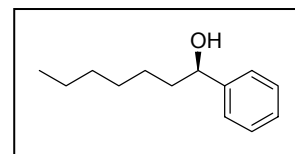
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  1.73 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (s ample, 1H, OH), 5.27 (s, 1H, CHOH), 6.77 (s ample, 1H, CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.21-7.23 (m, 1H, CH aromàtic), 7.28-7.37 (m, 7H, CH aromàtics), 7.42-7.44 (m, 2H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  14.3 (CH<sub>3</sub>), 79.7 (CHOH), 126.3, 126.7, 126.8, 127.8, 128.4, 128.7, 129.3 (CH aromàtics i CH olefínic), 137.7 (CCH<sub>3</sub>), 139.8 (C aromàtics unit al doble enllaç), 142.3 (C quaternari C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHOH) ppm.

**HPLC**: Del corresponent derivat *p*-nitrobenzoat: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 95:5, 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_S = 26.9$  min,  $t_R = 29.8$  min.

### 2.2.12. (R)-1-FENIL-1-HEPTANOL (54m):

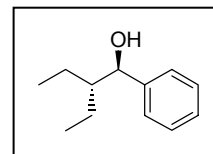
Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a 0 °C, emprant hexà i 70  $\mu$ L (0.5 mmol) d'heptanal (**53m**). Passades 3 hores de l'addició de l'aldehid s'aturà



la reacció. Després de la cromatografia en columna es varen obtenir 81 mg de l'alcohol (**(R)-54m**) en forma d'un oli incolor (rendiment del 84 %). L'excés enantiomèric es determinà per HPLC (ee = 63 %).

**2.2.13. (R)-2-ETIL-1-FENIL-1-BUTANOL (54n):**

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a 0 °C, emprant hexà i 62 µL (0.5 mmol) de 2-etilbutiraldehid (**53n**). Passades 2 hores de l'addició de l'aldehid es va aturar la reacció. Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 71 mg de l'alcohol (**R**)-**54n** en forma d'un sòlid blanc (rendiment del 80 %). L'excés enantiomèric es determinà per HPLC (ee = 83 %).



Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura.<sup>12</sup>

**Poder rotatori** :  $[\alpha]_D = -8.08$  (c= 0.26 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.66.

**IR** (KBr):  $\nu_{\max} = 3417$  (ample, OH), 3050 (t, CH aromàtics), 2964 (CH alifàtics), 1451, 1381 (CH<sub>3</sub>), 1017 (COH), 750, 700 cm<sup>-1</sup>.

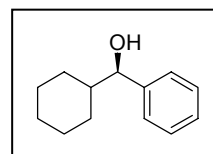
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  0.85 (t,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.90 (t,  $^3J_{HH} = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15-1.23 (m, 1H, CH), 1.24-1.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.64 (d,  $^3J_{HH} = 6.4$  Hz, 1H, CHOH), 7.25-7.28 (m, 1H, CH aromàtic), 7.31-7.34 (m, 4H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  11.1 (CH<sub>3</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH), 76.1 (CHOH), 126.7, 127.5, 128.5 (CH aromàtics), 144.3 (C aromàtic) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 93:7, 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_S = 11.1$  min,  $t_R = 16.4$  min.

**2.2.14. (R)-CICLOHEXILFENILMETANOL (54o):**

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a 0 °C, emprant hexà i 61 µL (0.5 mmol) de ciclohexancarbaldehid (**53o**). Passades 1 hora i 30 minuts de l'addició de l'aldehid ja no es va apreciar material de partida per CCF i es va aturar la reacció. Després de



la cromatografia en columna s'obtingueren 91 mg de l'alcohol (**R**)-**54o** en forma d'un sòlid blanc (rendiment del 96 %). L'excés enantiomèric es determinà per HPLC (ee = 60 %).

Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura.<sup>13</sup>

**Poder rotatori** : $[\alpha]_D = +17.0$  (c= 0.60 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.61.

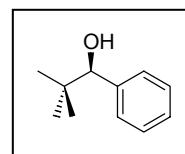
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  0.88-1.28 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.36-1.39 (m, 1H, CH), 1.56-1.68 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.75-1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.97-2.00 (m, 1H, CH), 4.36 (d,  $^3J_{HH} = 7.2$  Hz, 1H, CHOH), 7.25-7.36 (m, 5H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  26.2, 26.3, 26.6, 29.0, 29.5 (CH<sub>2</sub>), 45.2 (CH(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)), 79.6 (CHOH), 126.8 (CH aromàtics *orto*), 127.6 (CH aromàtics *para*), 128.4 (CH aromàtic *meta*) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 95:5, 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_S = 14.8$  min,  $t_R = 18.0$  min.

### 2.2.15. (R)-1-FENIL-2,2-DIMETIL-1-PROPANOL (54p):

Es procedí seguint la metodologia general descrita a l'Apartat 2.2.1. realitzant l'addició a 0 °C, emprant hexà i 55  $\mu$ L (0.5 mmol) de 2,2-dimetilpropancarbaldehid (**53p**). Passades 2 hores de l'addició de l'aldehid ja no es va observar material de partida per CCF i es va aturar la reacció. Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 75 mg de l'alcohol (**R**)-**54p** en forma d'un sòlid blanc (rendiment del 91 %). L'excés enantiomèric es determinà per HPLC (ee = 97 %).



Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura.<sup>14</sup>

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.62.

**IR** (KBr):  $\nu_{max} = 3424$  (ample, OH), 3050 (t, CH aromàtic), 2954 (alifàtics), 1451, 1385, 1366 (CH<sub>3</sub>), 1178, 1003 (COH), 737, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 0.92 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.85 (s, 1H, OH), 4.40 (s, 1H, CHOH), 7.24-7.32 (m, 5H, CH aromàtics) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 26.1 (CH<sub>3</sub>), 35.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.6 (CHOH), 127.4, 127.7, 127.8 (CH aromàtics), 142.3 (C aromàtic) ppm.

HPLC: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 98:2, 0.5 mL/min, λ= 254 nm, t<sub>S</sub>= 20.4 min, t<sub>R</sub>= 31.4 min.

CG: Columna β-DEX 120, Isocràtic 120 °C: t<sub>S</sub> = 44.3 min, t<sub>R</sub> = 45.5 min.

### **2.3. ESTUDI DE L'EFECTE DE LA TEMPERATURA I DE LA QUANTITAT D'AMINOALCOHOL 9 EN EL PROCÉS D'ADDICIÓ DE FENIL AL p-TOLUALDEHID EMPRANT EXCÉS DE Et<sub>2</sub>Zn.**

Es procedí seguint l'experimental descrita en l'Apartat 2.2.1. emprant hexà o toluè com a dissolvent (6 mL). Les addicions de *p*-tolualdehid (**53a**) es realitzaren a diferents temperatures: temperatura ambient (22 °C), 15 °C, 10 °C, 8 °C i 0 °C. La quantitat de (*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (**9**) afegida va variar en cada cas, des de 0.05 a 1.25x10<sup>-3</sup> mmol. En els casos en que la quantitat requerida fou menor a 2 mg es procedí preparant una dissolució 0.1 M de l'aminoalcohol **9** i afegint-ne la quantitat necessària. Els resultats obtinguts es poden veure als Apartat 1.4.3. i 1.4.4. del Capítol 4.

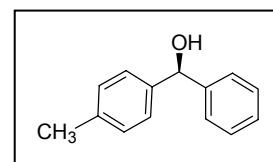
## **2.4. ADDICIÓ DE Ph<sub>2</sub>Zn A DIFERENTS ALDEHIDS A 10 °C EMPRANT 1.5 % DEL CATALITZADOR 9:**

### ***Metodologia general:***

Les següents reaccions (Apartats 2.4.1 al 2.4.8.) es realitzaren en un multireactor amb les mateixes condicions de temperatura i anhidricitat, sota atmosfera d'Argó. Es va preparar una dissolució de Ph<sub>2</sub>Zn (586 mg, 2.67 mmol) en 50.1 mL de toluè anhidre i se li afegiren 5.4 mL de Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexà. La dissolució obtinguda es va deixar 20 minuts en agitació a temperatura ambient i a continuació s'hi afegiren 22.2 mg (0.062 mmol) de l'aminoalcohol **9**. Passats 20 minuts es posaren 6.6 mL d'aquesta dissolució a cada reactor i es va portar el conjunt a 10 °C. S'esperaren 15 minuts a aquesta temperatura i s'hi addicionà l'aldehid corresponent. Després de 4 hores a aquesta temperatura es van aturar les reaccions per addició de solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) i es realitzaren extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, s'eliminà el dissolvent al buit i es va purificar el cru per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 98:2). L'alcohol producte de l'addició es pogué aïllar en tots els casos, el que permeté conèixer el rendiment químic del procés. L'excés enantiomèric obtingut es determinà sempre per HPLC.

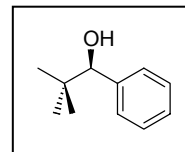
### **2.4.1. (S)-FENIL-(p-TOLIL)METANOL (54b):**

Es procedí segons la metòdica general descrita a l'Apartat 2.4. i s'afegiren 59 µL (0.5 mmol) de *p*-tolualdehid (**53a**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 92 mg de l'alcohol (**S**)-**54a**, el que equival a un rendiment químic del 91 %. L'excés enantiomèric obtingut fou del 95 %.

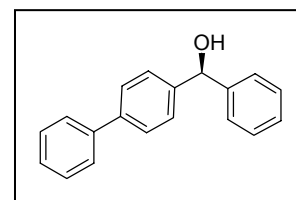


**2.4.2 (R)-1-FENIL-2,2-DIMETIL-1-PROPANOL (54p):**

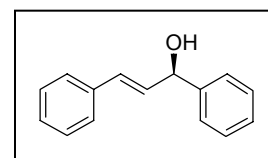
Es procedí segons la metòdica general descrita a l'Apartat 2.4. i s'afegiren 55  $\mu\text{L}$  (0.5 mmol) de 2,2-dimetilpropancarbaldehid (**53p**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 33 mg de l'alcohol (**R**)-**54p**, el que equival a un rendiment químic del 40 %. L'excés enantiomèric obtingut fou del 70 %.

**2.4.3. (S)-4-BIFENILFENILMETANOL (54j):**

Es procedí segons la metòdica general descrita a l'Apartat 2.4. i s'afegiren 92 mg (0.5 mmol) de 4-bifenilcarbaldehid (**53j**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 112 mg de l'alcohol (**S**)-**54j**, el que equival a un rendiment químic del 86%. L'excés enantiomèric obtingut fou superior al 99 %.

**2.4.4. (R)-(E)-1,3-DIFENIL-2-PROPEN-1-OL (54k):**

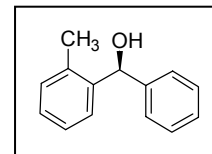
Es procedí segons la metòdica general descrita a l'Apartat 2.4. i s'afegiren 70  $\mu\text{L}$  (0.5 mmol) d'(*E*)-cinnamaldehid (**53k**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 66 mg de l'alcohol (**R**)-**54k**, el que equival a un rendiment químic del 65 %. L'excés enantiomèric es determinà per HPLC del corresponent ester *p*-nitrobenzoat (ee = 61 %).





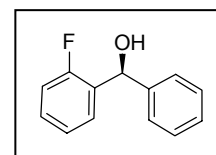
**2.4.5. (S)-FENIL-(o-TOLIL)METANOL (54c):**

Es procedí segons la metòdica general descrita a l'Apartat 2.4. i s'afegiren 58  $\mu$ L (0.5 mmol) d'*o*-tolualdehid (**53c**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 82 mg de l'alcohol (**S**)-**54c**, el que equival a un rendiment químic del 85 %. L'excés enantiomèric obtingut fou del 94 %.



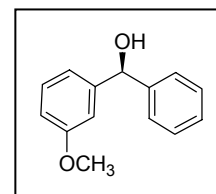
**2.4.6. (S)-2-FLUORODIFENILMETANOL (54h):**

Es procedí segons la metòdica general descrita a l'Apartat 2.4. i s'afegiren 53  $\mu$ L (0.5 mmol) d'*o*-fluorobenzaldehyd (**53h**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 86 mg de l'alcohol (**S**)-**54h**, el que equival a un rendiment químic del 94 %. L'excés enantiomèric obtingut fou del 91 %.



**2.4.7. (S)-3-METOXIDIFENILMETANOL (54g):**

Es procedí segons la metòdica general descrita a l'Apartat 2.4. i s'afegiren 61  $\mu$ L (0.5 mmol) de *m*-metoxibenzaldehyd (**53g**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 85 mg de l'alcohol (**S**)-**54g**, el que equival a un rendiment químic del 79 %. L'excés enantiomèric determinat per HPLC fou del 95 %.



Les dades espectroscòpiques corresponen amb les descrites a la literatura.<sup>5</sup>

**R<sub>f</sub>** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.33.

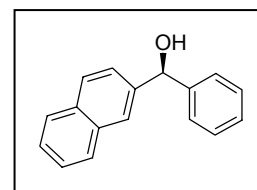
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 3.75 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 5.76 (s, 1H, CHOH), 6.77-6.80 (m, 1H, CH aromàtic), 6.91-6.93 (m, 2H, CH aromàtics), 7.20-7.36 (m, 6H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 55.3 (CH<sub>3</sub>), 76.2 (CHOH), 112.2, 113.1, 119.0, 126.6, 127.7, 128.6, 129.6 (CH aromàtics), 143.8 (C quaternari C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 145.6 (C quaternari C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 159.8 (COCH<sub>3</sub>) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 95:5, 1.0 mL/min, λ= 254 nm, t<sub>S</sub>= 27.1 min, t<sub>R</sub>= 42.0 min.

#### **2.4.8. (S)-FENIL-2-NAFTILMETANOL (54i):**

Es procedí segons la metòdica general descrita a l'Apartat 2.4. i s'afegiren 80 mg (0.5 mmol) de 2-naftalencarbaldehid (**53i**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 76 mg de l'alcohol (**S**)-**54i**, el que equival a un rendiment químic del 65 %. L'excés enantiomèric obtingut fou del 92 %.



### **2.5. SEGUIMENT DE L'ADDICIÓ DE FENIL AL p-TOLUALDEHID (53a) PER REACT-IR.**

#### ***Metodologia general:***

El seguiment de les reaccions es feu mitjançant un aparell React-IR, dins d'un reactor especialment dissenyat provist de sonda. Es va començar purgant el sistema i posant-lo sota atmosfera de nitrogen i tot seguit s'adquirí el background del medi de reacció. A continuació es va canular una mescla formada pel Ph<sub>2</sub>Zn en toluè (121 mg, 0.55 mmol quan es seguí l'addició del Ph<sub>2</sub>Zn i 70 mg, 0.32 mmol quan es seguí l'addició des de l'espècie mixta

EtZnPh) i es va començar amb l'adquisició d'espectres. Després, en els casos en que fou necessari, s'hi afegí Et<sub>2</sub>Zn 1.1 M en toluè (0.60 mL, 0.66 mmol). La mescla es va deixar en agitació a temperatura ambient durant 20 minuts i a continuació, i en els experiments en que fou d'interès, s'hi addicionà el catalitzador **9**, dissolt en toluè. El volum total de toluè afegit, entre el difenilzinc i l'aminoalcohol, fou sempre de 2 mL. La mescla es deixà 20 minuts en agitació a temperatura ambient i després es va portar a la temperatura desitjada. Passats 15 minuts s'addicionà el *p*-tolualdehid (**53a**) ràpidament alhora que s'augmentava el nombre d'adquisicions d'espectres per unitat de temps. Es van continuar adquirint espectres fins a la desaparició del pic característic del material de partida (exceptuant aquells casos en que la reacció fou excessivament lenta). Quan es donà per acabada es va aturar de la mateixa manera que es descriu en l'Apartat 2.2.1.. Els resultats obtinguts es poden veure a l'Apartat 1.4.5. del Capítol 4.

## **2.6. ADDICIÓ DE FENIL EMPRANT L'(R)-2-PIPERIDINO-1,1,2-TRIFENILETANOL ANCORAT A UNA RESINA DE MERRIFIELD (61).**

### **2.6.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS D'ADDICIÓ DE FENIL SOBRE EL *p*-TOLUALDEHID (53a):**

Es preparà una dissolució de Ph<sub>2</sub>Zn (35 mg, 0.16 mmol) en 3 mL de toluè anhidre, s'hi afegiren 0.33 mL de Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexà (0.33 mmol) i es deixà 20 minuts en agitació a temperatura ambient. La mescla així obtinguda es va canular damunt de 71 mg de resina amb catalitzador ancorat (**61**) ( $f_0 = 0.84$  mmol Cl, 2 % DVB) (0.025 mmol, funcionalització de la resina de 0.35 mol de lligand) que es trobava sota atmosfera d'Argó. Es deixà aquesta suspensió en agitació suau durant 1 hora a temperatura ambient, per tal que la resina s'inflés correctament. Tot seguit, es va portar a la temperatura desitjada i després de 15 minuts s'addicionà l'aldehid **53a** (30 µL, 0.25 mmol). La mescla es deixà reaccionar durant 5 hores i 30 minuts, quan s'aturaren les reaccions per addició de solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) i s'afegiren 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es filtrà la suspensió obtinguda, per tal de separar la resina del

cru de reacció i es rentà amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL). Es varen separar les fases de la mescla filtrada i es varen realitzar extraccions de la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut va ser purificat per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexà i hexà/AcOEt 98:2) aïllant-se l'alcohol (**S**)-54a, el que ens permeté determinar el rendiment químic de cada procés. L'excés enantiomèric fou determinat per HPLC.

**2.6.2. ADDICIÓ DE FENIL SOBRE DIFERENTS ALDEHIDS EMPRANT  
L'(R)-2-PIPERIDINO-1,1,2-TRIFENILETANOL ANCORAT A UNA  
RESINA DE MERRIFIELD (61):**

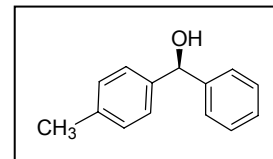
***Metodologia general:***

Els següents experiments (Apartats del 2.6.2.1. al 2.6.2.8.) es realitzaren amb un multireactor, sota les mateixes condicions d'anhidricitat i temperatura (22 °C).

Es preparà una dissolució de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  293 mg (1.33 mmol) en 25 mL de toluè anhidre, se li afegiren 2.7 mL de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  1M en hexà (2.7 mmol) i es deixà 20 minuts en agitació en un bany d'aigua a 22 °C. Mentrestant es van afegir 71 mg de la resina amb el catalitzador ancorat (0.025 mmol, reticulació 2 % DVB i funcionalització de 0.35 mmol de lligand) a cada reactor, es purgà el conjunt i es posà sota atmosfera d'Argó. Tot seguit es van addicionar 3.33 mL de la dissolució preparada anteriorment a cada reactor i la suspensió obtinguda es va deixar en agitació suau durant 1 hora. Passat aquest temps, s'afegí l'aldehid corresponent i els experiments s'aturaren a les 5 hores i 30 minuts seguint la metòdica descrita a l'Apartat 2.6.1.

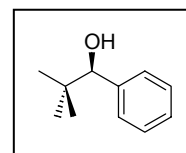
### 2.6.2.1. (S)-fenil-(p-tolil)metanol (54b):

Es procedí segons la metodologia general descrita a l'Apartat 2.6.2. i s'afegiren 30  $\mu$ L (0.25 mmol) de *p*-tolualdehid (**53a**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 47 mg de l'alcohol (**S**)-**54a**, el que equival a un rendiment químic del 96 %. L'excés enantiomèric obtingut determinat per HPLC fou del 87 %.



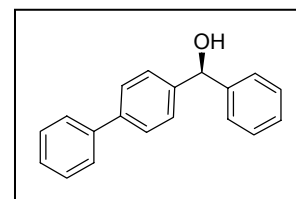
### 2.6.2.2. (R)-1-phenil-2,2-dimetil-1-propanol (54p):

Es procedí segons la metodologia general descrita a l'Apartat 2.6.2. i s'afegiren 28  $\mu$ L (0.25 mmol) de 2,2-dimetil-propancarbaldehid (**53p**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 32 mg de l'alcohol (**R**)-**54p**, el que equival a un rendiment químic del 78 %. L'excés enantiomèric obtingut determinat per HPLC fou del 80 %.



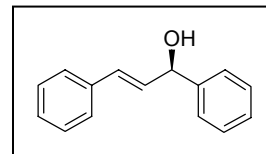
### 2.6.2.3. (S)-4-bifenilfenilmetanol (54j):

Es procedí segons la metodologia general descrita a l'Apartat 2.6.2. i s'afegiren 46 mg (0.25 mmol) de 4-bifenilcarbaldehid (**53j**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 56 mg de l'alcohol (**S**)-**54j**, el que equival a un rendiment químic del 86 %. L'excés enantiomèric obtingut determinat per HPLC fou del 91 %.

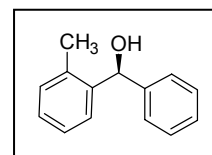


**2.6.2.4. (*R*)-(*E*)-1,3-difenil-2-propen-1-ol (**54k**):**

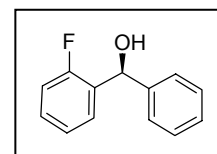
Es procedí segons la metodologia general descrita a l'Apartat 2.6.2. i s'afegiren 35  $\mu\text{L}$  (0.25 mmol) d'(*E*)-cinnamaldehyd (**53k**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 50 mg de l'alcohol (**R**)-**54k**, el que equival a un rendiment químic del 75 %. L'excés enantiomèric es va determinar per HPLC del corresponent ester *p*-nitrobenzoat (ee = 87 %).

**2.6.2.5. (*S*)-fenil-(*o*-tolil)metanol (**54c**):**

Es procedí segons la metodologia general descrita a l'Apartat 2.6.2. i s'afegiren 29  $\mu\text{L}$  (0.25 mmol) d'*o*-tolualdehyd (**53c**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 48 mg de l'alcohol (**S**)-**54c**, el que equival a un rendiment químic del 98 %. L'excés enantiomèric determinat per HPLC fou del 91 %.

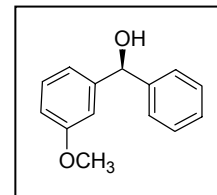
**2.6.2.6. (*S*)-2-fluorodifenilmetanol (**54h**):**

Es procedí segons la metodologia general descrita a l'Apartat 2.6.2. i s'afegiren 27  $\mu\text{L}$  (0.25 mmol) d'*o*-fluorobenzaldehyd (**53h**). Després de la cromatografia en columna es varen obtenir 47 mg de l'alcohol **54h**, el que equival a un rendiment químic quantitatiu. L'excés enantiomèric obtingut fou del 85 %.



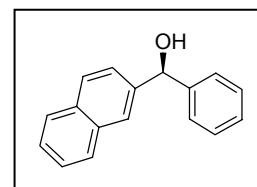
### 2.6.2.7. (*S*)-3-metoxidifenilmetanol (**54g**):

Es procedí segons la metòdica general descrita a l'Apartat 2.6.2. i s'afegiren 31  $\mu$ L (0.25 mmol) de *m*-metoxibenzaldehyd (**53g**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 40 mg de l'alcohol (*S*)-**54g**, el que equival a un rendiment químic del 74 %. L'excés enantiomèric obtingut determinat per HPLC fou del 90 %.



### 2.6.2.8. (*S*)-fenil-2-naftilmetanol (**54i**):

Es procedí segons la metòdica general descrita a l'Apartat 2.6.2. i s'afegiren 40 mg (0.25 mmol) de 2-naftalencarbaldehyd (**53i**). Després de la cromatografia en columna s'obtingueren 48 mg de l'alcohol (*S*)-**54i**, el que equival a un rendiment químic del 81 %. L'excés enantiomèric obtingut fou del 90 %.



## 2.7. OBTENCIÓ DELS ALCOHOLS RACÈMICS 54a-p.

### *Metodologia general d'obtenció dels alcohols racèmics:*

Es dissolgué l'aldehyd (**53a-p**) (0.5 mmol), recentment destil·lat, en 5 mL d'èter dietílic anhidre, sota atmosfera de nitrogen. Es va refredar la dissolució a 0 °C i tot seguit s'addicionà lentament PhMgBr 1.0 M en THF (2.25 mmol). Un cop acabada l'addició s'esperaren 10 minuts i es deixà la mescla a temperatura ambient. La reacció es va seguir per CCF i s'aturà per addició de solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL). Es realitzaren extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb sulfat magnèsic anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut va ser purificat per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 98:2) aïllant-se l'alcohol producte de l'addició **54a-p** i es buscaren les condicions més òptimes de separació dels enantiòmers per HPLC.

### 3. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Ph<sub>2</sub>Zn SOBRE CETONES EMPRANT (R)-2-PIPERIDINO-1,1,2-TRIFENIL-ETANOL (9) COM A CATALITZADOR

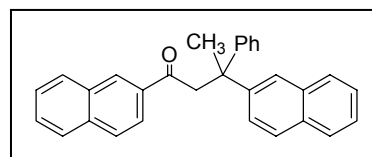
#### 3.1. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Ph<sub>2</sub>Zn SOBRE LA 2-ACETONAFTONA (66)

##### 3.1.1. (S)-1-naftalen-2-il-1-feniletanol (68) en absència de Et<sub>2</sub>Zn:

Sobre 2.5 mL d'una dissolució de Ph<sub>2</sub>Zn 0.4 M en toluè (1 mmol) s'addicionaren 18 mg de l'aminoalcohol **9** (0.05 mmol) i 1 mL de toluè anhidre. La mescla es va deixar en agitació a temperatura ambient durant 20 minuts i a continuació s'hi canulà al damunt una dissolució de 2-acetonaftona (**66**) (85 mg, 0.5 mmol) en 1 mL de toluè anhidre. Es va observar com, malgrat tots els reactius eren incoloros o bé de color blanc, la mescla va anar adquirint color groc, cada cop més intens, fins a tornar-se de color taronja. La dissolució es va deixar en agitació a temperatura ambient durant 72 hores. Finalment s'aturà per addició de dissolució de HCl 1 M (10 mL) i s'afegiren 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es retirà la fase aquosa i l'orgànica es va rentar 2 vegades amb HCl 1 M (10 mL) i una darrera vegada amb solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). La fase orgànica s'assecà amb sulfat magnèsic anhidre, s'eliminà el dissolvent al buit i es va purificar per cromatografia en columna el cru obtingut (SiO<sub>2</sub>, hexà fins hexà/AcOEt 95:5). S'aïllaren dos productes: en primer lloc 30 mg del producte no desitjat **67**, en forma d'un oli groc i en segon lloc 37 mg de l'alcohol producte de l'addició **68** (rendiment químic del 30 %) en forma d'un oli incolor. Es determinà l'excés enantiomèric del (-)-1-fenil-1-(2-naftil)etanol (**68**) per HPLC (ee = 55 %).

Les dades espectroscòpiques, en tots dos casos, corresponen a les descrites a la literatura:<sup>15</sup>

Dades espectroscòpiques de la 1,3-dinaftalen-2-il-3-fenilbutan-1-ona (**67**):



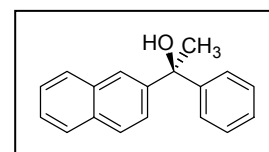
R<sub>f</sub> (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.47.



**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.01-7.18 (m, 3H, CH aromàtics), 7.19-7.27 (m, 4H, CH aromàtics), 7.30-7.53 (m, 4H, CH aromàtics) 7.62-7.88 (m, 7H, CH aromàtics), 8.20 (m, 1H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 28.2 (CH<sub>3</sub>), 46.4 (CCH<sub>3</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 124.1, 125.1, 126.0, 126.3, 126.4, 126.8, 126.9, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 129.8, 129.9 (CH aromàtics), 131.6 132.1, 133.4, 135.6, 135.7, 146.5, 148.9 (C quaternaris aromàtics), 198.7 (CO) ppm.

Dades espectroscòpiques del (-)-1-naftalen-2-il-1-feniletanol (**68**):



**R<sub>f</sub>** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.28.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 1H, OH), 7.24-7.30 (m, 3H, CH aromàtics), 7.40-7.50 (m, 5H, CH aromàtics), 7.74-7.85 (m, 3H, CH aromàtics), 7.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2 Hz, 1H, CH aromàtic) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 31.1 (CH<sub>3</sub>), 124.1, 125.3, 126.0, 126.3, 126.5, 127.2, 127.4, 127.8, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6 (CH aromàtics), 132.7, 133.3, 145.6, 148.1 (C quaternaris) ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 98:2, 1 mL/min, λ= 254 nm, t<sub>(-)</sub>= 35.6 min, t<sub>(+)</sub>= 45.1 min.

### **3.1.2. (S)-1-naftalen-2-il-1-feniletanol (68) en presència d'excés de Et<sub>2</sub>Zn:**

En un schlenck prèviament purgat i sota atmosfera de nitrogen es disposaren 0.32 mL d'una dissolució 1 M de Ph<sub>2</sub>Zn en toluè (0.32 mmol) i s'addicionaren 3 mL de toluè anhidre i 0.66 mL de Et<sub>2</sub>Zn 1 M en hexà (0.66 mmol). Després de deixar-ho 20 minuts en agitació a temperatura ambient es varen afegir 18 mg de l'aminoalcohol **9** (0.05 mmol) i la dissolució es deixà 20 minuts més en agitació. Passat aquest temps s'hi va afegir la 2-acetonaftona (**66**) (85 mg, 0.5 mmol) i la mescla es va deixar reaccionant durant 72 hores a temperatura ambient. Aleshores es va procedir amb el tractament descrit a l' Apartat 3.1.1. i es va purificar en columna el cru obtingut de la mateixa manera. S'aïllaren 62 mg del producte **67** no desitjat

i 21 mg de l'alcohol producte de l'addició de fenil **68** (rendiment químic del 17 %). L'excés enantiomèric es va determinar per HPLC i fou del 71 %.

### **3.2. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Ph<sub>2</sub>Zn SOBRE LA 4-TRIFLUOROMETIL-ACETOFENONA (71).**

#### **3.2.1. (S)-1-fenil-1-(4-trifluorometilfenil)etanol (72) en absència de Et<sub>2</sub>Zn:**

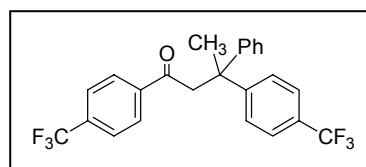
En un schlenck prèviament purgat i sota atmosfera d'Argó, s'hi posaren 18 mg de l'aminoalcohol **9** (0.05 mmol) i al damunt s'hi afegiren 0.75 mL de Ph<sub>2</sub>Zn 1 M en toluè (0.75 mmol), 3 mL de toluè anhidre i 95 mg de la cetona **71** (0.5 mmol). Malgrat la cetona és un sòlid cristal·lí de color blanc, després d'addicionar-la a la mescla de reacció aquesta es va tornar de color groc, cada cop més intens. La mescla es va deixar en agitació a temperatura ambient durant 24 hores. A continuació es va aturar la reacció per addició de solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) i es realitzaren extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb sulfat magnèsic i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut presentava un gran nombre de taques en proporcions semblants i va ser purificat per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà fins hexà/AcOEt 95:5). S'aconseguí separar una petita fracció de l'alcohol **72**, encara que impurificada, però que ens permeté determinar l'enantioselectivitat del procés (ee = 55 %).

#### **3.2.2. (S)-1-fenil-1-(4-trifluorometilfenil)etanol (72) en presència d'excés de Et<sub>2</sub>Zn:**

Sobre 0.32 mL de solució de Ph<sub>2</sub>Zn 1 M (0.32 mmol) s'afegiren 3 mL de toluè anhidre i 0.66 mL de Et<sub>2</sub>Zn 1 M en hexà (0.66 mmol). La mescla es va deixar 20 minuts en agitació a temperatura ambient i tot seguit s'hi adicionaren 18 mg de l'aminoalcohol **9** (0.05 mmol).

Després de 20 minuts s'hi van afegir 95 mg de la cetona **71** (0.5 mmol) i la mescla es va deixar en agitació a temperatura ambient durant 24 hores. S'observà clarament com la mescla s'anava tornant cada cop més groga fins a adquirir color taronja. S'aturà seguint la metodologia descrita a l' Apartat 3.2.1.. Després de la cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà fins hexà/AcOEt 95:5) s'aïllaren 11 mg de la cetona de partida **71** (conversió de la reacció del 88 %), 34 mg del producte no desitjat **73** (en forma d'un oli groc) i 7 mg de l'alcohol producte de l'addició **72** (rendiment químic del 5 %) en forma d'un oli incolor, a més d'altres fraccions de natura desconeguda. L'excés enantiomèric de l'alcohol **72**, determinat per HPLC, fou del 75 %.

Dades espectroscòpiques de la 3-fenil-1,3-bis(4'-trifluorometilfenil)butan-1-ona (**73**):



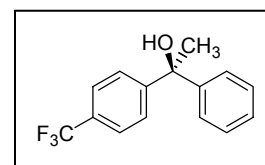
**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 5:1): 0.30.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.95-7.32 (m, 6H, CH aromàtics), 7.63-7.76 (m, 5H, CH aromàtics), 8.07-8.09 (m, 2H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 19.3 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 123.03, 125.86, 125.88, 125.89, 125.92, 125.95, 127.05, 127.10, 127.44, 127.62, 128.12, 128.80, 131.53, (CH aromàtics), 134.32 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 32.8 Hz, CCF<sub>3</sub>), 141.95 (CCO), 149.50, 155.31 (C quaternaris aromàtics), 190.54 (CO) ppm.

**<sup>19</sup>F-RMN** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ -63.15, -63.46 ppm.

Dades espectroscòpiques de l'(*S*)-1-fenil-1-(4-trifluorometilfenil)etanol (**72**) que corresponen a les descrites a la literatura:<sup>16</sup>:



**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 5:1): 0.44.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, OH), 7.25-7.41 (m, 5H, CH aromàtics), 7.52-7.57 (m, 4H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 30.9 (CH<sub>3</sub>), 76.2 (COH), 123.1 (C quaternari), 125.27, 125.32, 125.35, 125.4, 125.7, 126.0, 126.3, 127.7, 128.6 (CH aromàtics), 147.3, 152.2 (C quaternari) ppm.

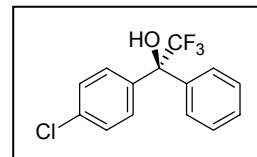
**<sup>19</sup>F-RMN** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ -62.87 ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALCEL-OD. Hexà/isopropanol 95:5, 0.5 mL/min, λ = 220 nm, *t*<sub>minoritari</sub> = 18.4 min, *t*<sub>majoritari</sub> = 23.2 min.

### 3.3. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Ph<sub>2</sub>Zn SOBRE α-TRIFLUOROCETONES.

#### 3.3.1. (S)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanol (77).

Es dissolgueren 82 mg de Ph<sub>2</sub>Zn (0.375 mmol) en 3 mL de toluè anhidre, sota atmosfera d'Argó, i s'hi adicionaren 9 mg de l'aminoalcohol **9** (0.025 mmol). La mescla es deixà 20 minuts en agitació a temperatura ambient i a continuació s'hi afegiren 38 µL de la cetona **76**. La reacció s'aturà 24 hores més tard per addició de HCl 1M (10 mL) i 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es separà la fase aquosa i l'orgànica es rentà amb HCl 1M (2x10 mL) i amb NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). La fase orgànica s'assecà amb sulfat magnèsic i el dissolvent s'eliminà al buit. S'obtingué exclusivament l'alcohol producte de l'addició **77** en forma d'un oli incolor. L'excés enantiomèric del producte determinat per HPLC fou del 14 %.



**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.55.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 3.02 (s, 1H, OH), 7.29-7.36 (m, 5H, CH aromàtics), 7.41-7.48 (m, 4H, CH aromàtics) ppm.

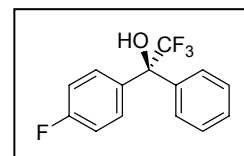
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 79.2 (COH), 123.9, 125.7, 126.7, 127.4, 127.5, 128.6, 128.7, 129.1, 129.2 (CH aromàtics), 135.0 (C quaternari C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 137.9 (C quaternari C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 139.3 (CCl) ppm.

**<sup>19</sup>F-RMN** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ -74.76 ppm.

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALPACK-AD. Hexà/isopropanol 95:5, 1 mL/min, λ= 220 nm, *t*<sub>minoritari</sub> = 6.7 min, *t*<sub>majoritari</sub> = 7.7 min.

**3.3.2. (S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-feniletanol (75) en presència d'excés de Et<sub>2</sub>Zn:**

Es procedí seguint la metodologia descrita a l'Apartat 3.2.2. emprant les següents quantitats de reactius: 70 mg de Ph<sub>2</sub>Zn (0.32 mmol), 6 mL de toluè anhidre, 0.66 mL de Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexà (0.66 mmol), 18 mg de l'aminoalcohol **9** i 70 µL de la cetona **74** (0.50 mmol). Donat que la reacció no es podia seguir clarament per CCF es va decidir veure la seva evolució per cromatografia de gasos (Columna HP 5,  $t_{\text{cetona}} = 2.5$  min,  $t_{\text{alcohol}} = 7.1$  min). A les 24 hores es va aturar la reacció segons el procediment descrit a l'Apartat 3.3.. La conversió de la reacció fou del 74 % i l'excés enantiomèric determinat per HPLC del 32 %.



**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.53.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.94 (s ample, 1H, OH), 7.01-7.05 (m, 2H, CH aromàtics), 7.36-7.38 (m, 4H, CH aromàtics), 7.44-7.49 (m, 3H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 78.8 (COH), 114.9 (d,  $^2J_{CF} = 21$  Hz, CCF<sub>3</sub>), 126.7, 127.3, 128.3, 128.4, 128.6 (CH aromàtics), 129.5 (d,  $^1J_{CF} = 246$  Hz, CF<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-RMN** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ -74.8 (CF<sub>3</sub>), -113.8 (F).

**HPLC**: Columna Daicel CHIRALPACK-AD. Hexà/isopropanol 95:5, 1 mL/min, λ = 254 nm,  $t_{\text{minoritari}} = 6.4$  min,  $t_{\text{majoritari}} = 6.9$  min.

**3.3.3. (S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-feniletanol (75) en absència de Et<sub>2</sub>Zn:**

Es procedí seguint la metòdica descrita a l'Apartat 3.3., emprant-se 35 µL de la cetona **74**. Es va aturar a les 24 hores per tractament amb solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) i varen realitzar extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL). Després de la cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 98:2) s'aïllaren el catalitzador **9** i l'alcohol **75**, obtenint-se un rendiment químic del 76 % i un excés enantiomèric determinat per HPLC del 19 %.

**3.3.4. (S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-feniletanol (75) en absència de Et<sub>2</sub>Zn i de catalitzador:**

Es van dissoldre 41 mg de Ph<sub>2</sub>Zn en 2 mL de toluè anhidre, sota atmosfera d'Argó i s'hi adicionaren 18 µL de la cetona **74**. Després de 24 hores es va aturar per addició de solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) i es realitzaren extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb sulfat sòdic i s'eliminà el dissolvent al buit. S'obtingué exclusivament l'alcohol **75** producte de l'addició de fenil amb un rendiment del 68 %, tot i que la conversió per RMN de <sup>19</sup>F fou absoluta.

**3.3.5. (S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-feniletanol (75) en presència d'excés de Et<sub>2</sub>Zn i 100 % de catalitzador **9**:**

Es procedí seguint la metodologia descrita a l'Apartat 3.3.2. emprant les següents quantitats de reactius: 41 mg de difenilzinc (0.18 mmol), 2 mL de toluè anhidre, 0.375 mL de Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexà (0.37 mmol), 45 mg del catalitzador **9** (0.12 mmol) i 18 µL de la cetona **74** (0.12 mmol). Es va aturar la reacció després de 24 hores seguint el procediment descrit a l'Apartat 3.3.4.. Després de la cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 98:2) s'aïllaren 27 mg de l'alcohol **75**, el que equival a un rendiment químic del 79 %, amb un excés enantiomèric del 39 %.

**Poder rotatori** : $[\alpha]_D = +12.1$  (c=1.0 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).

**3.3.6. (S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-feniletanol (75) en presència d'excés de Me<sub>2</sub>Zn i 100 % de catalitzador 9:**

Es procedí seguint la metodologia descrita a l'Apartat 3.3.5. però emprant 0.187 mL de Me<sub>2</sub>Zn 2 M en toluè (0.37 mmol) enlloc del Et<sub>2</sub>Zn. Després de la cromatografia en columna s'aïllà el catalitzador **9** i 30 mg de l'alcohol **75**, equivalents a un rendiment químic de la reacció del 88 % amb un excés enantiomèric del 44 %.

**3.4. OBTENCIÓ DELS ALCOHOLS RACÈMICS 72, 75 I 77.**

***Metodologia general:***

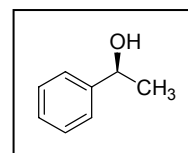
Es dissolgué la cetona (0.5 mmol) en 3 mL d'èter dietílic anhidre, es refredà a 0 °C i es va afegir lentament clorur de fenilmagnesi 2.0 M en THF (0.75 mmol). Després de 15 minuts es va retirar el bany de gel i la reacció s'aturà després d'estar 4 hores en agitació a temperatura ambient. S'aturà per addició de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) i es varen realitzar extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre, s'eliminà el dissolvent al buit i purificà el cru obtingut per cromatografia en columna (SiO<sub>2</sub>, hexà i hexà/AcOEt 98:2). De l'alcohol aïllat es va deduir el rendiment químic del procés i es buscaren les condicions més òptimes de separació dels enantiòmers per HPLC.

## 4. ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Me<sub>2</sub>Zn A ALDEHIDS EMPRANT (R)-2-PIPERIDINO-1,1,2-TRIFENILETANOL (9) COM A CATALITZADOR

### 4.1. ADDICIÓ DE Me<sub>2</sub>Zn SOBRE EL BENZALDEHID (78)

#### 4.1.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS D'OBTENCIÓ DE L'(S)-1-FENILETANOL (79).

En un schlenck, prèviament anhidrat i sota atmosfera d'Argó es dissolgueren 18 mg de l'aminoalcohol **9** (0.05 mmol) en 2 mL de dissolvent anhidre (hexà o toluè). Tot seguit es van afegir 0.5 mL de Me<sub>2</sub>Zn 2.0 M en toluè (1 mmol) i la mescla es va deixar en agitació a temperatura ambient durant 20 minuts. Després la dissolució es va portar a la temperatura desitjada, s'hi va deixar uns 10 minuts i a continuació es varen afegir 51 µL de benzaldehyd **78** recentment destil·lat (0.5 mmol). Durant les 24 hores següents s'anaren treient petites fraccions de la reacció (0.1 mL) que varen ser dissoltes amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rentades amb HCl 1M (3x 0.2 mL), solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (0.2 mL) i assecades amb sulfat magnèsic. Les fraccions orgàniques així obtingudes van ser analitzades per cromatografia de gasos, obtenint-se així en cada moment la conversió i l'excés enantiomèric del procés. Els resultats obtinguts es poden observar a l'Apartat 2 del Capítol 5.



Les dades espectroscòpiques del producte **79** coincideixen amb les descrites a la literatura:<sup>17</sup>

**Rf** (sílica, hexà/AcOEt, 3:1): 0.39.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.90 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 1H, CH), 6.90-7.02 (m, 1H, CH aromàtics), 7.18-7.39 (m, 4H, CH aromàtics) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 25.4 (CH<sub>3</sub>), 70.6 (CHOH), 125.6, 125.7, 127.7, 128.7 (CH aromàtics), 146.1 (C quaternari) ppm.

**GC** Columna β-DEX 120 Isoterm 120 °C: t<sub>CHO</sub> = 6.2 min, t<sub>R</sub> = 14.4 min, t<sub>S</sub> = 15.1 min.



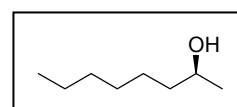
#### **4.1.2. ESTUDI DE L'OBTENCIÓ DE L'(S)-1-FENILETANOL (79) EN PRESÈNCIA D'ADDITIUS DE DIFERENTS FAMÍLIES.**

Es varen realitzar una sèrie d'experiments amb un multireactor, per tal d'assegurar unes mateixes condicions d'anhidricitat i de temperatura. A cada reactor, prèviament anhidrat i sota atmosfera d'Argó, s'hi dissolgueren 36 mg de l'aminoalcohol **9** (0.10 mmol) en 4 mL de toluè anhidre i al damunt s'hi afegiren 0.10 mL de Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexà (0.10 mmol). La mescla es va deixar 15 minuts en agitació i tot seguit s'hi addicionà a cada reactor l'additiu corresponent: 4 µL de MeOH (0.10 mmol), 8 µL de metanol (0.20 mmol), 8 µL d'isopropanol (0.10 mmol), 7 µL de 2,2,2-trifluoroetanol (0.10 mmol), 10 µL d'alcohol benzílic (0.10 mmol), 8 µL d'àcid trifluoroacètic (0.10 mmol), 17 mg d'àcid *p*-nitrobenzoic (0.10 mmol), 10 µL de piperidina (0.10 mmol), 10 µL de *n*-butilamina (0.10 mmol), 11 mg de DABCO i 13 µL de clorur de trimetilsilil (0.10 mmol). En el primer reactor no es va afegir cap additiu per tal de tenir un blanc de la reacció. Es varen deixar les mescles 30 minuts en agitació a temperatura ambient i després s'afegí 1.0 mL de Me<sub>2</sub>Zn 2.0 M en toluè (2.0 mmol) a cada reactor. Finalment es varen addicionar 102 µL de benzaldehyd **78** (1.0 mmol) a cadascun i es deixaren en agitació a temperatura ambient durant 24 hores. Es varen treure aliquotes de tots ells a les 2 hores, a les 5 hores i a les 24 hores, tal i com s'explica a la metòdica descrita a l'Apartat 4.1.1.. Els resultats obtinguts es poden veure a l'Apartat 3 del Capítol 5.

#### **4.2. ADDICIÓ DE Me<sub>2</sub>Zn SOBRE L'HEPTANAL (80)**

##### **4.2.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS D'OBTENCIÓ DE L'(S)-2-OCTANOL (81).**

Es procedí seguint la metòdica descrita a l'Apartat 4.1.1. emprant 70 µL d'heptanal **80** recentment destil·lat (0.5 mmol). També es varen



treure aliquotes per tal de conèixer la conversió del procés. Els enantiòmers del producte d'addició no foren separables per cromatografia de gasos, així que s'hagué de formar el

corresponent ester acetilat per tal de conèixer l'enantioselectivitat del procés. Amb aquesta finalitat es van addicionar 71  $\mu\text{L}$  de clorur d'acetil (1.0 mmol), la mescla es deixà en agitació durant 1 hora i a continuació es procedí afegint  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), fent un rentat amb solució saturada de NaCl (10 mL) i assecant la fase orgànica amb sulfat magnèsic. La fase orgànica així obtinguda va ser analitzada per cromatografia de gasos.

**GC:** Columna  $\beta$ -DEX 120 Isoterm 100 °C:  $t_{\text{aldehid}} = 7.8$  min,  $t_{\text{alcohol}} = 16.6$  min.

**GC:** Del derivat acetilat Columna  $\beta$ -DEX 120 Isoterm 100 °C:  $t_R = 18.7$  min,  $t_S = 21.3$  min.

#### **4.2.2. ESTUDI DE L'OBTENCIÓ DE L'(S)-2-OCTANOL (81) EMPRANT DIFERENTS ALCOHOLS COM A ADDITIUS.**

Els següents experiments es varen realitzar en un multireactor per tal d'assegurar unes mateixes condicions de reacció en tots ells. En un schlenck purgat prèviament i sota atmosfera d'Argó es van dissoldre 180 mg de l'aminoalcohol **9** (0.5 mmol) en 20 mL d'hexà i al damunt s'hi afegiren 5 mL de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  2M en toluè (10 mmol). La mescla es deixà 1 hora en agitació a temperatura ambient i després es posaren 2.5 mL de la mateixa a cada reactor (0.05 mmol de **9** i 1 mmol de  $\text{Me}_2\text{Zn}$ ). A continuació es va afegir a cada reactor l'additiu corresponent: 4  $\mu\text{L}$  de metanol (0.10 mmol), 6  $\mu\text{L}$  d'etanol absolut (0.20 mmol), 8  $\mu\text{L}$  d'isopropanol (0.10 mmol), 10  $\mu\text{L}$  d'alcohol benzílic (0.10 mmol), 9 mg de 2,2-dimetil-1-propanol (0.10 mmol), 20 mg d'alcohol 2,3,4,5,6-pentafluorobenzílic, 7  $\mu\text{L}$  de 2,2,2-trifluoroetanol (0.10 mmol), 10  $\mu\text{L}$  d'alcohol *tert*-butílic (0.10 mmol). Després de 30 minuts s'addicionaren 70  $\mu\text{L}$  d'heptanal (**80**) (0.50 mmol) a cada reactor i es varen deixar en agitació en un bany d'aigua a 22 °C. Es tragueren aliquotes, que foren analitzades per cromatografia de gasos, seguint el procediment descrit a l'Apartat 4.1.1. per tal de seguir la conversió dels processos a les 3 hores i 30 minuts i a les 21 hores. A continuació es varen afegir 70  $\mu\text{L}$  de clorur d'acetil a cada reactor i es deixaren 1 hora en agitació. Finalment es procedí amb el tractament descrit a l'Apartat 4.2.1. i s'analitzaren les fases orgàniques per cromatografia de gasos. Els resultats obtinguts es poden veure a l'Apartat 3 del Capítol 5.

### **4.2.3. ESTUDI DE L'OBTENCIÓ DE L'(S)-2-OCTANOL (81) EMPRANT DIFERENTS PROPORCIIONS D'ALCOHOL BENZÍLIC.**

Es procedí seguint l'experimental descrita a l'Apartat 4.2.2.. S'empraren les següents quantitats d'alcohol benzílic: 5 µL (0.05 mmol), 10 µL (0.10 mmol), 21 µL (0.20 mmol), 39 µL (0.40 mmol) i 78 µL (0.75 mmol). Els resultats es poden veure a l'Apartat 3 del Capítol 5.

## **4.3. OBTENCIÓ DELS ALCOHOLS RACÈMICS DE L'ADDICIÓ DE METIL.**

### **4.3.1. OBTENCIÓ DE L'1-FENILETANOL (79).**

En un baló sota atmosfera de nitrogen es dissolgueren 101 µL de benzaldehid (78) (1 mmol) en 3 mL d'èter dietílic anhidre. La mescla es refredà a 0 °C i després de 10 minuts s'addicionaren lentament 1.07 mL de bromur de metilmagnesi 1.4 M en toluè/THF (1.5 mmol). Passats 15 minuts es retirà el bany de gel i la mescla es deixà en agitació durant 6 hores a temperatura ambient. S'aturà per addició de solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) i es feren extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb sulfat sòdic i s'analitzaren per cromatografia de gasos, obtenint-se una bona separació dels enantiòmers de l'alcohol 79.

### **4.3.2. OBTENCIÓ DE L'ACETAT DEL 2-OCTANOL**

Sota atmosfera de nitrogen es dissolgueren 700  $\mu\text{L}$  d'heptanal (**80**) (5 mmol) en 10 mL de THF. Es refredà la dissolució a 0 °C i s'afegiren lentament 5.35 mL de bromur de metilmagnesi 1.4 M en toluè/THF (7.5 mmol). Després de 15 minuts es retirà el bany de gel i es deixà la reacció en agitació a temperatura ambient durant 8 hores. Aleshores es tragueren 0.2 mL del cru de reacció i es tractaren segons el procediment descrit a l'Apartat 4.3.1. per tal de tenir l'alcohol producte de l'addició del metil. Tot seguit s'addicionaren 430  $\mu\text{L}$  de clorur d'acetil (7.5 mmol) a la mescla de reacció que es deixà en agitació a temperatura ambient fins l'endemà. S'aturà per addició de solució saturada de NaCl (15 mL) i es feren extraccions amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb sulfat sòdic anhidre i s'analitzaren per cromatografia de gasos, obtenint-se una bona separació dels enantiòmers.

- <sup>1</sup> Masaki, N.; Takeshi, M.; Ichimura, A.; Koga, N.; Imamura, H.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1994**, *116*, *14*, 6179-6190.
- <sup>2</sup> Rickards, W.; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3607.
- <sup>3</sup> Kruithof, K.; Schmitz, R.F.; Klumpp, G.; *Tetrahedron*, **1983**, *39*, *19*, 3073-3082.
- <sup>4</sup> Tinnemans, A.H.; Laarhoven, W.H.; *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 1537-1541.
- <sup>5</sup> Bolm, C.; Hermanns, N.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2000**, *39*, *19*, 3465-3467.
- <sup>6</sup> Bolm, C.; Kesselgruber, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2001**, *40*, *8*, 1488-1490.
- <sup>7</sup> Yus, M.; Guijarro, D.; *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1135-1138.
- <sup>8</sup> Pu, L.; Huang, W.; *Tet. Lett.*; **2000**, *41*, 145-149.
- <sup>9</sup> Zhao, G.; Li, X.; *Tet. Asymm.*, **2001**, *12*, 399-403.
- <sup>10</sup> Noyori, R.; Okhuma, T.; *Org. Lett.*; **2000**, *2*, *5*, 659-662.
- <sup>11</sup> Nudelman, N.S.; García, G.V.; *J. Org. Chem.*; **2001**, *66*, 1387-1394.
- <sup>12</sup> *Bul. Soc. Chim. Fr.*; **1973**, 2079-2086.
- <sup>13</sup> Knochel, P.; Langer, F.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, *23*, 8229-8243.
- <sup>14</sup> Bolm, C.; Muñoz, K.; *Chem. Commun.*; **1999**, 1295-1296.
- <sup>15</sup> Dosa, P.I.; Fu, G.C.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1998**, *120* (2), 445-446.
- <sup>16</sup> Brown, H.C.; Periasamy, M.; Perumal, P.I., Kelly, D.P.; Giansiracusa, J.J., Richard, B.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1983**, *105* (20), 6300-6305.
- <sup>17</sup> Huang, W.S., Hu, Q-S.; Pu, L.; *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7940-7956.

**CONCLUSIONS**



- 1) S'ha aconseguit desenvolupar un mètode eficaç d'addició enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  sobre aldehids propargílics catalitzada per l'(*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (**9**) aconseguint excel·lents enantioselectivitats. Això ha estat possible gràcies a la transformació del triple enllaç en el corresponent complex de dicobalthexacarbonil, el qual ha proporcionat un grup voluminós prop del centre reactiu, permetent l'estereodiferenciació entre totes dues cares enantiotòpiques de l'aldehid. L'alcohol obtingut pot ser descomplexat oxidativament d'una manera ràpida i fàcil donant el corresponent alcohol propargílic. Aquesta metodologia s'ha optimitzat per al fenilpropargilaldehyd (**35a**) però s'ha comprovat que es pot aplicar a aldehids de diferent natura i substitució del grup  $\alpha$  al triple enllaç amb enantiocontrol pràcticament total.
- 2) S'ha estudiat l'addició de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre aldehids des de dues aproximacions diferents. En una primera s'ha treballat en condicions molt diluïdes per a minimitzar els efectes de l'addició de fenil no catalitzada, obtenint bones enantioselectivitats i moderades conversions. El procés s'ha optimitzat per al *p*-tolilaldehyd (**53a**) i s'ha pogut aplicar a aldehids de diferent natura.
- 3) En una segona aproximació s'ha desenvolupat satisfactòriament un mètode d'arilació d'aldehids que presenta molt bones conversions i excel·lents enantioselectivitats. Aquest nou mètode es basa en la formació d'una espècie mixta  $\text{EtZnPh}$  menys reactiva que el  $\text{Ph}_2\text{Zn}$ , que s'obté afegint al medi de reacció un excés de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . Aquesta metodologia permet treballar a condicions normals de concentració sense que en cap cas s'observi addició d'etil sobre l'aldehyd. S'ha optimitzat la metodologia per al *p*-tolilaldehyd (**53a**) però també s'ha pogut aplicar a una àmplia gamma d'aldehyds de diferents natures obtenint resultats molt satisfactoris en tots ells.
- 4) S'ha comprovat que l'(*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (**9**) és un catalitzador excel·lent per a aquest tipus d'addicions. Ha permès baixar el percentatge de catalitzador present en la reacció per sota de l'1 % obtenint encara molt bones enantioselectivitats. La monitorització de la reacció per React-IR d'aquest procés ha permès comparar les velocitats d'addició dels diferents processos que competeixen en el medi de reacció,

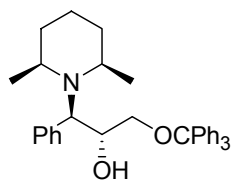


mostrant-nos que aquest és un catalitzador altament actiu i ens ha permès aprofundir en el coneixement d'aquest mecanisme de reacció. També s'ha estudiat l'efecte de la temperatura en aquest procés, observant-se una significativa millora dels resultats en treballar a 10 °C.

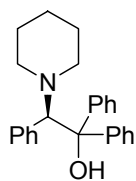
- 5) S'han ajustat les dades de la reacció de fons en el cas d'emprar  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  i la mescla  $\text{Ph}_2\text{Zn}/\text{Et}_2\text{Zn}$  a una cinètica de segon ordre, amb unes energies d'activació de 3.3 i 16.7 kcal/mol, respectivament.
- 6) S'ha estudiat amb un programa de modelització molecular la formació de l'espècie mixta  $\text{EtZnPh}$ . Els càlculs DFT realitzats indiquen que aquestes espècies es troben preferentment agregades formant dímers. També s'han calculat (PM3) els estats de transició de transferència de fenil on es veu que l'aproximació *Anti-S* és en tots els casos la més afavorida. Aquests càlculs constitueixen el primer estudi de fenilació d'aldehids a partir de reactius organozíncics.
- 7) S'ha aconseguit amb èxit l'addició enantioselectiva de fenil, basant-nos en la metodologia desenvolupada al llarg de la present tesi, sobre diferents aldehids emprant el catalitzador heterogeneïtzat (**61**). Això implica una important millora alhora de separar el catalitzador del producte obtingut en la reacció, el que és molt interessant des d'un punt de vista industrial.
- 8) S'ha estudiat l'addició de  $\text{Ph}_2\text{Zn}$  sobre aril-metil cetones i aril-trifluorometil cetones sense obtenir els resultats esperats. Amb les primeres el producte majoritari és el provinent d'una seqüència no desitjada. Amb les segones s'ha comprovat que el catalitzador **9** no diferencia prou eficientment entre les dues cares enantiomèriques de la cetona.
- 9) En darrer lloc, s'ha estudiat l'addició de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  catalitzada per l'(*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (**9**) sobre el benzaldehid (**78**) i l'heptanal (**80**). En el primer cas, les enantioselectivitats obtingudes són molt bones, mentre que en el segon han estat moderades. També s'han intentat millorar aquests resultats assajant la influència que podien tenir determinats additius en el medi de reacció, sense aconseguir malauradament cap millora significativa.

## **ÍNDICE D'ESTRUCTURES**

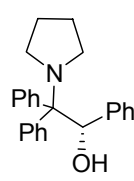




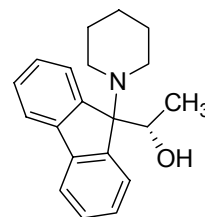
8



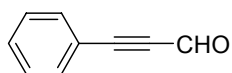
9



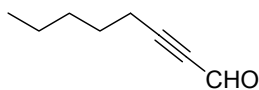
10



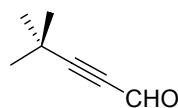
11



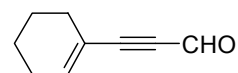
35a



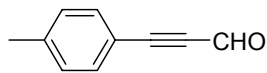
35b



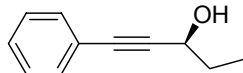
35c



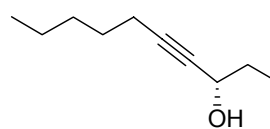
35d



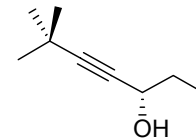
35e



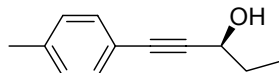
36a



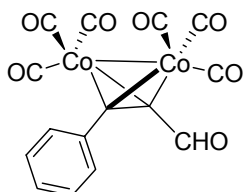
36b



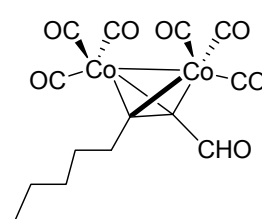
36c



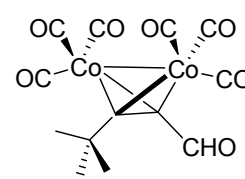
36e



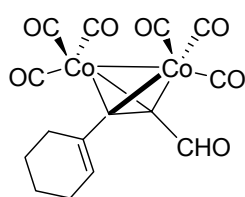
39a



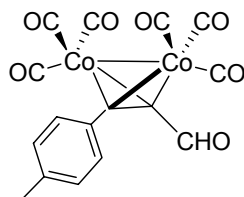
39b



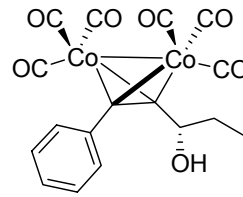
39c



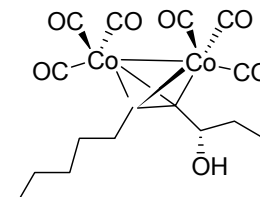
39d



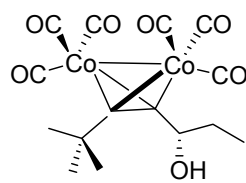
39e



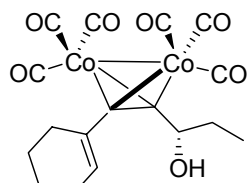
40a



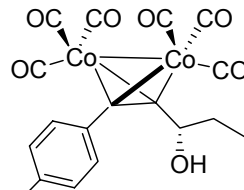
40b



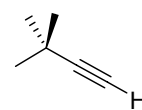
40c



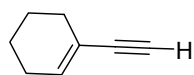
40d



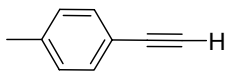
40e



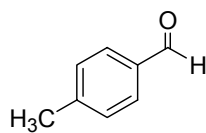
41c



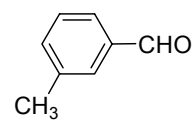
**41d**



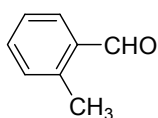
**41e**



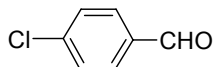
**53a**



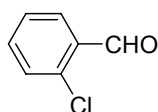
**53b**



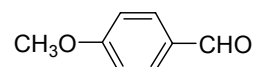
**53c**



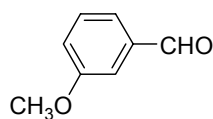
**53d**



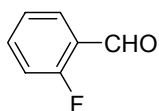
**53e**



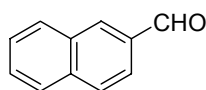
**53f**



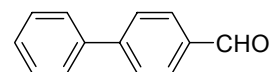
**53g**



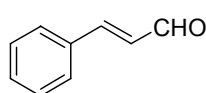
**53h**



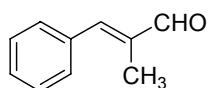
**53i**



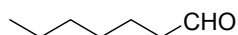
**53j**



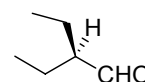
**53k**



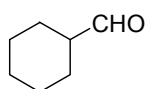
**53l**



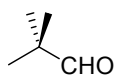
**53m**



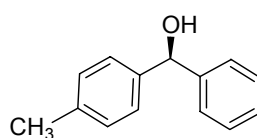
**53n**



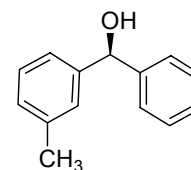
**53o**



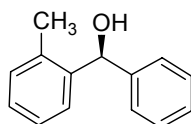
**53p**



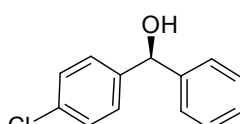
**54a**



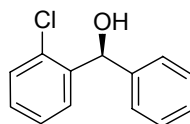
**54b**



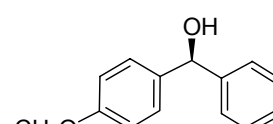
**54c**



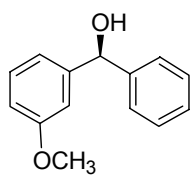
**54d**



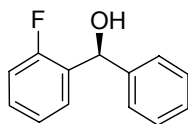
**54e**



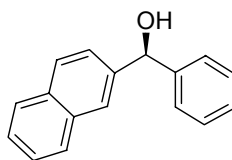
**54f**



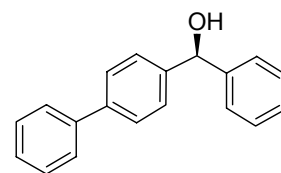
54g



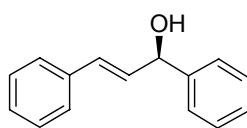
54h



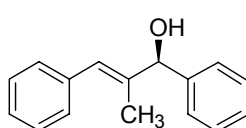
54i



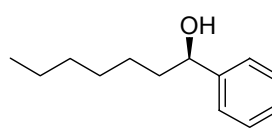
54j



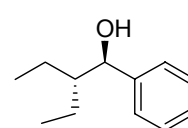
54k



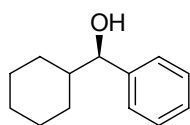
54l



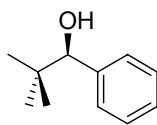
54m



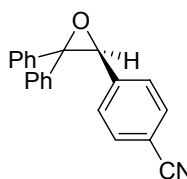
54n



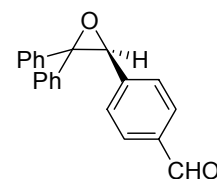
54o



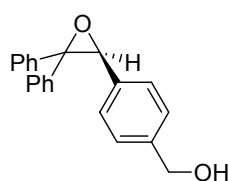
54p



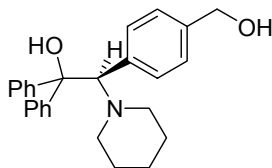
57



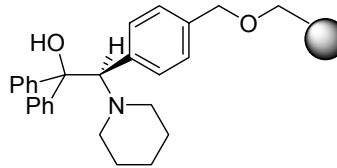
58



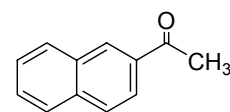
59



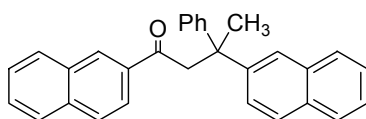
60



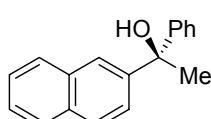
61



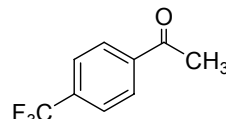
66



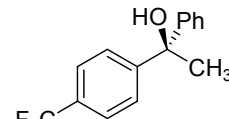
67



68

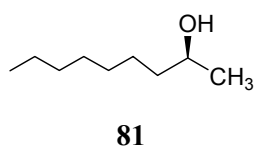
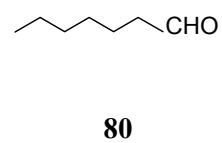
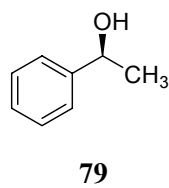
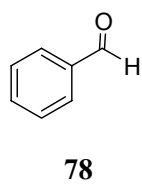
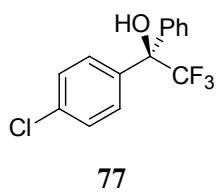
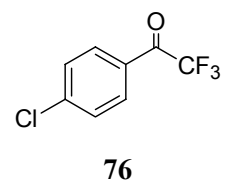
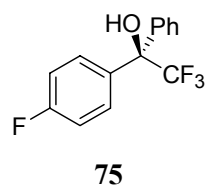
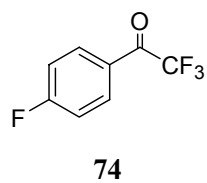
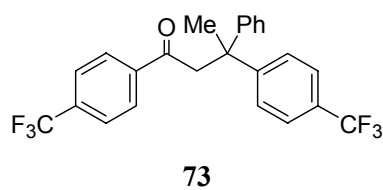


71



72

*Índex d'estructures*



## **ÍNDICE GENERAL**





	Pàg.
<b><u>CAPÍTOL 1: INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS</u></b> .....	1
1. Introducció.....	3
2. Objectius.....	10
<b><u>CAPÍTOL 2: PRECEDENTS DE LES ADDICIONS ENANTIOSELECTIVES DE DIALQUILZINCS SOBRE ALDEHIDS</u></b> .....	15
1. Addicions d'organometàl·lics convencionals: ús de lligands estequiomètrics.....	15
2. Addicions de diorganozincs: ús de lligands catalítics.....	18
3. Mecanisme.....	19
4. Regles de Noyori.....	21
5. Amplificació quiral.....	22
6. Lligands emprats per a l'addició de dialquilzincs a aldehids.....	25
7. Rang d'aplicabilitat d'aquest tipus d'addicions.....	31
7.1. En funció dels substrats.....	31
7.2. En funció de l'espècie de $R_2Zn$ .....	32
<b><u>CAPÍTOL 3: ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE <math>Et_2Zn</math> A ALDEHIDS PROPARGÍLICS COMPLEXATS AMB DICOBALTHEXACARBONIL</u></b> .....	37
1. Addició enantioselectiva de $Et_2Zn$ al 3- fenilpropargilaldehid i al seu complex de dicobalthexacarbonil.....	39
2. Addició enantioselectiva de $Et_2Zn$ a diferents aldehids propargílics complexats amb dicobalthexacarbonil.....	45
3. Obtenció dels alcohols propargílics <b>36a-e</b> : descomplexació dels corresponents complexos de dicobalthexacarbonil <b>40a-e</b> .....	48
4. Aplicacions sintètiques.....	51
<b><u>CAPÍTOL 4: ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE <math>Ph_2Zn</math> A CARBONILS</u></b> .....	55
1. Addició enantioselectiva de $Ph_2Zn$ a aldehids.....	57
1.1. Rellevància del procés.....	57
1.2. Precedents.....	60
1.3. Estudi de l'addició enantioselectiva de difenilzinc a aldehids en condicions d'alta dilució.....	69
1.3.1. Optimització de les condicions de reacció.....	69
1.3.2. Addició enantioselectiva de $ZnPh_2$ a diferents aldehids en condicions d'alta dilució .....	75
1.4. Estudi de l'addició enantioselectiva de $Ph_2Zn$ a aldehids emprant excés de $Et_2Zn$ .....	77

	<b>Pàg.</b>
1.4.1. Optimització de les condicions de reacció.....	78
1.4.2. Addició enantioselectiva de Ph <sub>2</sub> Zn en excés de Et <sub>2</sub> Zn sobre diferents famílies d'aldehids.....	82
1.4.3. Estudi de l'efecte de la temperatura en el procés d'addició de fenil catalitzat per <b>9</b> .....	85
1.4.4. Estudi de l'efecte de la quantitat de catalitzador.....	88
1.4.5. Seguiment de la reacció d'addició per React-IR. Estudi del mecanisme de reacció .....	92
1.4.6. Addició enantioselectiva de Ph <sub>2</sub> Zn catalitzada per lligand heterogeneïtzat.....	110
1.4.6.1. Fonament teòric i precedents històrics.....	110
1.4.6.2. Determinació del percentatge de lligand òptim.....	115
1.4.6.3. Addició enantioselectiva de difenilzinc a diferents aldehids emprant el catalitzador ancorat en suport polimèric.....	116
2. Addició enantioselectiva de Ph <sub>2</sub> Zn a cetones .....	119
2.1. Precedents.....	119
2.1.1. Addició enantioselectiva d'organometàl·lics convencionals a cetones.....	119
2.1.2. Addició enantioselectiva d'organozincs a cetones.....	121
2.2. Addició de difenilzinc sobre aril-metil cetones.....	123
2.3. Addició de difenilzinc sobre aril-trifluorometil cetones.....	126
<b><u>CAPÍTOL 5: ADDICIÓ ENANTIOSELECTIVA DE Me<sub>2</sub>Zn A ALDEHIDS</u></b> .....	<b>131</b>
1. Precedents i reactivitat.....	133
2. Optimització de les condicions de reacció.....	135
3. Estudi de l'ús d'additius.....	138
<b><u>CAPÍTOL 6: DESCRIPCIÓ DE L'EXPERIMENTAL</u></b> .....	<b>143</b>
Instrumentació.....	145
Materials i tècniques.....	147
1. Addició enantioselectiva de Et <sub>2</sub> Zn sobre aldehids propargílics complexats amb Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub> .....	149
1.1. Preparació dels aldehids propargílics ( <b>35c-e</b> ).....	149
1.1.1. 4,4-dimetil-2-pentinal ( <b>35c</b> ):.....	149
1.1.2. 1-ciclohexenpropinal ( <b>35d</b> ):.....	150
1.1.3. <i>p</i> -tolilpropinal ( <b>35e</b> ):.....	150

	Pàg.
1.2. Preparació dels complexos de dicobalthexacarbonil dels aldehids propargílics <b>39a-e</b> :	150
1.2.1. Complex de dicobalthexacarbonil del 3-fenilpropinal ( <b>39a</b> ):	150
1.2.2. Complex de dicobalthexacarbonil del 2-octinal ( <b>39b</b> ):	151
1.2.3. Complex de dicobalthexacarbonil del 4,4-dimetil-2-pentinal ( <b>39c</b> ):	152
1.2.4. Complex de dicobalthexacarbonil de l'1-ciclohexenpropinal ( <b>39d</b> ):	152
1.2.5. Complex de dicobalthexacarbonil del <i>p</i> -tolilpropinal ( <b>39e</b> ):	153
1.3. Optimització de les condicions de reacció de l'obtenció de <b>40a</b> emprant <b>9</b> com a catalitzador:	154
1.4. Addició d'etil al complex de dicobalthexacarbonil del 3-fenilpropinal ( <b>39a</b> ) emprant diferents $\beta$ -aminoalcohols com a catalitzadors:	155
1.4.1 Emprant (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1-( <i>cis</i> -2,6-dimetilpiperidino)-1-fenil-3-trifenil-metoxipropan-2-ol ( <b>8</b> ):	155
1.4.2. Emprant ( <i>R</i> )-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol ( <b>9</b> ):	155
1.4.3. Emprant ( <i>S</i> )-1,2,2-trifenil-2-(1-pirrolidinil)etanol ( <b>10</b> ):	156
1.4.4. Emprant ( <i>S</i> )-1-(9-piperidilfluoren-9-il)etanol ( <b>54</b> ):	156
1.5. Addició enantioselectiva de Et <sub>2</sub> Zn als aldehids <b>39a-e</b> emprant <b>9</b> com a catalitzador de la reacció:	157
1.5.1. Complex de dicobalthexacarbonil de l'( <i>S</i> )-1-fenil-1-pentin-3-ol ( <b>40a</b> ):	157
1.5.2. Complex de dicobalthexacarbonil de l'( <i>S</i> )-4-decin-3-ol ( <b>40b</b> ):	158
1.5.3. Complex de dicobalthexacarbonil de l'( <i>S</i> )-6,6-dimetil-4-heptin-3-ol ( <b>40c</b> ):	158
1.5.4. Complex de dicobalthexacarbonil de l'( <i>S</i> )-1-(1-ciclohexenil)-1-pentin-3-ol ( <b>40d</b> ):	159
1.5.5. Complex de dicobalthexacarbonil de l'( <i>S</i> )-1- <i>p</i> -tolil-1-pentin-3-ol ( <b>40e</b> ):	160
1.6. Obtenció dels alcohols racèmics <b>40b-e</b> :	161
1.7. Descomplexació dels alcohols <b>40</b> :	161
1.7.1. ( <i>S</i> )-1-fenil-1-pentin-3-ol ( <b>36a</b> ):	161
1.7.2. ( <i>S</i> )-4-decin-3-ol ( <b>36b</b> ):	162
1.7.3. ( <i>S</i> )-6,6-dimetil-4-heptin-3-ol ( <b>36c</b> ):	163
1.7.4. ( <i>S</i> )-1- <i>p</i> -tolil-1-pentin-3-ol ( <b>36e</b> ):	164
2. Addició enantioselectiva de Ph <sub>2</sub> Zn a aldehids emprant ( <i>R</i> )-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol ( <b>9</b> ):	165
2.1. Addició de fenil en condicions d'alta dilució:	165
2.1.1. Optimització de l'obtenció de <b>54a</b> emprant <b>9</b> com a catalitzador:	165

	Pàg.
2.1.2. Addició de fenil al <i>p</i> -tolualdehid ( <b>53a</b> ) en absència de Et <sub>2</sub> Zn:.....	166
A temperatura ambient i 10 % de catalitzador:.....	166
A 0 °C i 20 % de catalitzador:.....	167
2.1.3. Addició de Ph <sub>2</sub> Zn sobre diferents aldehids en condicions diluïdes.....	167
2.1.3.1. ( <i>S</i> )-fenil-2-naftilmetanol ( <b>54i</b> ):.....	167
2.1.3.2. ( <i>S</i> )-4-metoxidifenilmetanol ( <b>54f</b> ):.....	168
2.1.3.3. ( <i>R</i> )-1-fenil-1-heptanol ( <b>54m</b> ):.....	169
2.1.3.4. ( <i>S</i> )-4-clorodifenilmetanol ( <b>54d</b> ):.....	169
2.2. Addició enantioselectiva de Ph <sub>2</sub> Zn sobre aldehids emprant excés de Et <sub>2</sub> Zn .....	171
2.2.1. ( <i>S</i> )-fenil-( <i>p</i> -tolil)metanol ( <b>54a</b> ) Metodologia general.....	171
2.2.2. ( <i>S</i> )-fenil-( <i>m</i> -tolil)metanol ( <b>54b</b> ):.....	172
2.2.3. ( <i>S</i> )-fenil-( <i>o</i> -tolil)metanol ( <b>54c</b> ):.....	173
2.2.4. ( <i>S</i> )-4-clorodifenilmetanol ( <b>54d</b> ):.....	173
2.2.5. ( <i>S</i> )-2-clorodifenilmetanol ( <b>54e</b> ):.....	174
2.2.6. ( <i>S</i> )-4-metoxidifenilmetanol ( <b>54f</b> ):.....	174
2.2.7. ( <i>S</i> )-2-fluorodifenilmetanol ( <b>54h</b> ):.....	175
2.2.8. ( <i>S</i> )-fenil-2-naftilmetanol ( <b>54i</b> ):.....	176
2.2.9. ( <i>S</i> )-4-bifenilfenilmetanol ( <b>54j</b> ):.....	176
2.2.10. ( <i>R</i> )-( <i>E</i> )-1,3-difenil-2-propen-1-ol ( <b>54k</b> ):.....	177
2.2.11. ( <i>R</i> )-( <i>E</i> )-2-metil-1,3-difenil-2-propen-1-ol ( <b>54l</b> ):.....	177
2.2.12. ( <i>R</i> )-1-fenil-1-heptanol ( <b>54m</b> ):.....	178
2.2.13. ( <i>R</i> )-2-etil-1-fenil-1-butanol ( <b>54n</b> ):.....	179
2.2.14. ( <i>R</i> )-ciclohexilfenilmetanol ( <b>54o</b> ):.....	179
2.2.15. ( <i>R</i> )-1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol ( <b>54p</b> ):.....	180
2.3. Estudi de l'efecte de la temperatura emprant excés de Et <sub>2</sub> Zn.....	181
2.4. Addició de Ph <sub>2</sub> Zn a diferents aldehids a 10 °C emprant	
1.5 % del catalitzador <b>9</b> :.....	182
2.4.1. ( <i>S</i> )-fenil-( <i>p</i> -tolil)metanol ( <b>54b</b> ):.....	182
2.4.2. ( <i>R</i> )-1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol ( <b>54p</b> ):.....	183
2.4.3. ( <i>S</i> )-4-bifenilfenilmetanol ( <b>54j</b> ):.....	183
2.4.4. ( <i>R</i> )-( <i>E</i> )-1,3-difenil-2-propen-1-ol ( <b>54k</b> ):.....	183
2.4.5. ( <i>S</i> )-fenil-( <i>o</i> -tolil)metanol ( <b>54c</b> ):.....	184
2.4.6. ( <i>S</i> )-2-fluorodifenilmetanol ( <b>54h</b> ):.....	184
2.4.7. ( <i>S</i> )-3-metoxidifenilmetanol ( <b>54g</b> ):.....	184
2.4.8. ( <i>S</i> )-fenil-2-naftilmetanol ( <b>54i</b> ):.....	185

	<b>Pag.</b>
2.5. Seguiment de l'addició de fenil al <i>p</i> -tolualdehid per React-IR.....	185
2.6. Addició de fenil emprant l'( <i>R</i> )-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol ancorat a una resina de Merrifield .....	186
2.6.1. Optimització de les condicions d'addició de fenil sobre el <i>p</i> -tolualdehid ( <b>53a</b> ):.....	186
2.6.2. Addició de fenil sobre diferents aldehids emprant <b>61</b> :.....	187
2.6.2.1. ( <i>S</i> )-fenil-( <i>p</i> -tolil)metanol ( <b>54b</b> ):.....	188
2.6.2.2. ( <i>R</i> )-1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol ( <b>54p</b> ):.....	188
2.6.2.3. ( <i>S</i> )-4-bifenilfenilmetanol ( <b>54j</b> ):.....	188
2.6.2.4. ( <i>R</i> )-( <i>E</i> )-1,3-difenil-2-propen-1-ol ( <b>54k</b> ):.....	189
2.6.2.5. ( <i>S</i> )-fenil-( <i>o</i> -tolil)metanol ( <b>54c</b> ):.....	189
2.6.2.6. ( <i>S</i> )-2-fluorodifenilmetanol ( <b>54h</b> ):.....	189
2.6.2.7. ( <i>S</i> )-3-metoxidifenilmetanol ( <b>54g</b> ):.....	190
2.6.2.8. ( <i>S</i> )-fenil-2-naftilmetanol ( <b>54i</b> ):.....	190
2.7. Obtenció dels alcohols racèmics <b>54a-p</b> .....	190
<b>3. Addició enantioselectiva de Ph<sub>2</sub>Zn sobre cetones emprant (<i>R</i>)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (<b>9</b>) com a catalitzador.....</b>	<b>192</b>
3.1. Addició enantioselectiva de Ph <sub>2</sub> Zn sobre la 2-acetonaftona ( <b>66</b> ).....	192
3.1.1. ( <i>S</i> )-1-naftalen-2-il-1-feniletanol ( <b>68</b> ) en absència de Et <sub>2</sub> Zn.....	192
3.1.2. ( <i>S</i> )-1-naftalen-2-il-1-feniletanol ( <b>68</b> ) en presència d'excés de Et <sub>2</sub> Zn.....	193
3.2. Addició enantioselectiva de Ph <sub>2</sub> Zn sobre la 4-trifluorometilacetofenona ( <b>71</b> ).....	194
3.2.1. ( <i>S</i> )-1-fenil-1-(4-trifluorometilfenil)etanol ( <b>72</b> ) en absència de Et <sub>2</sub> Zn.....	194
3.2.2. ( <i>S</i> )-1-fenil-1-(4-trifluorometilfenil)etanol ( <b>72</b> ) en presència d'excés de Et <sub>2</sub> Zn.....	195
3.3. Addició enantioselectiva de Ph <sub>2</sub> Zn sobre α-trifluorocetones.....	196
3.3.1. ( <i>S</i> )-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanol ( <b>77</b> ).....	196
3.3.2. ( <i>S</i> )-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-feniletanol ( <b>75</b> ) en presència d'excés de Et <sub>2</sub> Zn.....	197
3.3.3. ( <i>S</i> )-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-feniletanol ( <b>75</b> ) en absència de Et <sub>2</sub> Zn:.....	198
3.3.4. ( <i>S</i> )-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-feniletanol ( <b>75</b> ) en absència de Et <sub>2</sub> Zn i de catalitzador:.....	198
3.3.5. ( <i>S</i> )-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-feniletanol ( <b>75</b> ) en presència d'excés de Et <sub>2</sub> Zn i 100 % de catalitzador <b>9</b> :.....	198
3.3.6. ( <i>S</i> )-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-feniletanol ( <b>75</b> ) en presència d'excés de Me <sub>2</sub> Zn i 100 % de catalitzador <b>9</b> :.....	199

	<b>Pàg.</b>
3.4. Obtenció dels alcohols racèmics <b>72</b> , <b>75</b> i <b>77</b> .....	199
<b>4. Addició enantioselectiva de Me<sub>2</sub>Zn a aldehids emprant</b>	
<b>(R)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol (9) com a catalitzador</b> .....	<b>200</b>
4.1. Addició de Me <sub>2</sub> Zn sobre el benzaldehid ( <b>78</b> ).....	200
4.1.1. Optimització de les condicions d'obtenció de l'(S)-1-feniletanol ( <b>79</b> ).....	200
4.1.2. Estudi de l'obtenció de l'(S)-1-feniletanol ( <b>79</b> ) en presència d'additius de diferents famílies.....	201
4.2. Addició de Me <sub>2</sub> Zn sobre l'heptanal ( <b>80</b> ).....	201
4.2.1. Optimització de les condicions d'obtenció de l'(S)-2-octanol.....	201
4.2.2. Estudi de l'obtenció de l'(S)-2-octanol ( <b>81</b> ) en presència d'additius emprant diferents alcohols.....	202
4.2.3. Estudi de l'obtenció de l'(S)-2-octanol ( <b>81</b> ) en presència d'additius emprant diferents proporcions d'alcohol benzílic com a additiu:.....	203
4.3. Obtenció dels alcohols racèmics de l'addició de metil.....	203
4.3.1. 1-feniletanol ( <b>79</b> ).....	203
4.3.2. Acetat del 2-octanol.....	204
 <b><u>CONCLUSIONS</u></b> .....	 <b>207</b>
 <b><u>ÍNDEX D'ESTRUCTURES</u></b> .....	 <b>211</b>
 <b><u>ÍNDEX GENERAL</u></b> .....	 <b>217</b>