



Universitat Autònoma de Barcelona

**Síntesi i estudi de la capacitat  
enantiodiferenciadora de nous derivats  
binaftalènics amb simetria  $C_2$ ,  
eix i centres estereogènics**

**Marta Sangüesa Amorós**  
**Tesi Doctoral**

**Programa de Doctorat en Química**  
**Dirigida per Pere de March Centelles i Albert Virgili Moya**  
**Departament de Química**  
**Facultat de Ciències**

**2013**



Memòria presentada per aspirar al Grau  
de Doctor per Marta Sangüesa Amorós

Marta Sangüesa Amorós

Vist i plau,

Dr. Pere de March Centelles

Dr. Albert Virgili Moya

Bellaterra, Juliol de 2013



## Agraïments

La recerca realitzada en aquesta Tesi Doctoral i recollida a la present memòria ha estat possible gràcies als següents finançaments:

- Projecte: “Compuestos y materiales polifuncionales y/o macrocíclicos con cavidades enantiodiferenciadoras. Preparación y estudio estructural, teórico y experimental” Ministerio de Educación y Ciencia (MEC).
- Ajut del Vicerectorat de Projectes Estratègics-Parc de Recerca (VRPE) i del Vicerectorat d'Investigació de la UAB.

Així mateix, voldria mostrar el meu agraïment per la següent ajuda econòmica rebuda:

- Beca de Personal Investigador en Formació (PIF) al Departament de Química de la UAB.



---

Índex de molècules .....	1
Llistat d'abreviatures .....	7
<b>1. Introducció i objectius .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Evolució històrica de l'estereoquímica .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2. Tipus d'isomeria.....</b>	<b>13</b>
1.2.1. Centre quiral.....	14
1.2.2. Eix quiral.....	15
1.2.3. Pla quiral.....	17
1.2.4. Hèlix quiral .....	18
<b>1.3. Importància de l'estereoquímica .....</b>	<b>19</b>
1.3.1. La quiralitat i l'activitat biològica .....	20
1.3.1.1. Activitat biològica específica d'un sol enantiòmer .....	21
1.3.1.2. Activitat biològica comuna per a ambdós enantiòmers .....	22
1.3.1.3. Activitat biològica diferent per a cada enantiòmer .....	23
1.3.2. La quiralitat i la indústria farmacèutica.....	25
<b>1.4. Determinació de la puresa enantiomèrica.....</b>	<b>26</b>
1.4.1. Determinació de la puresa enantiomèrica per RMN .....	28
1.4.1.1. Agent de derivatització quiral (CDA).....	29
1.4.1.2. Reactiu lantànid de desplaçament quiral (CLSR) .....	30
1.4.1.3. Agent de solvatació quiral (CSA) .....	31
1.4.2. Enantiodiferenciació mitjançant l'ús de CSAs.....	33
1.4.2.1. Principis de la interacció CSA-solut .....	33
1.4.2.2. Característiques estructurals dels CSAs .....	34
1.4.2.3. Factors que influeixen en la diferenciació dels desplaçaments químics .....	35
1.4.2.4. Metodologia per a la utilització d'un CSA .....	36
<b>1.5. Precedents en el nostre grup de recerca .....</b>	<b>37</b>
1.5.1. Rigidesa de l'enllaç $C_{sp^2}-C_{sp^3}$ .....	37
1.5.2. Augment de la superfície aromàtica .....	38
1.5.3. Augment de la funcionalització.....	38
1.5.4. Perdeuteració.....	39
1.5.5. Estructura tipus pinça .....	40
1.5.6. Introducció de quiralitat axial .....	41
<b>1.6. Objectius .....</b>	<b>43</b>

<b>2. Síntesi de dicetones racèmiques amb estructura binaftalènica.....</b>	<b>47</b>
<b>2.1. Síntesi de la dicetona 21.....</b>	<b>48</b>
2.1.1. Arilació de Heck.....	49
2.1.1.1. Estudi dels espectres de RMN de <b>29</b> .....	51
2.1.1.2. Estudi dels espectres de RMN de <b>28</b> .....	52
2.1.2. Ortoèsters .....	54
2.1.3. Organocuprats.....	55
2.1.4. Acoblament de Stille .....	57
2.1.5. Acilació de Friedel-Crafts dirigida.....	58
2.1.5.1. Estudi dels espectres de RMN de <b>43</b> .....	61
2.1.5.2. Estudi dels espectres de RMN de <b>46</b> .....	61
2.1.5.3. Estudi dels espectres de RMN de <b>45</b> .....	62
2.1.5.4. Estudi dels espectres de RMN de <b>49</b> .....	63
2.1.5.5. Estudi dels espectres de RMN de <b>50</b> .....	63
2.1.6. Reacció d'àcids carboxílics amb derivats organometàl·lics.....	63
2.1.6.1. Estudi dels espectres de RMN de <b>51</b> .....	67
2.1.6.2. Estudi dels espectres de RMN de <b>21</b> .....	68
2.1.6.3. Estudi dels espectres de RMN de <b>30</b> .....	69
2.1.6.4. Estudi dels espectres de RMN de <b>54</b> .....	69
2.1.6.5. Estudi dels espectres de RMN de <b>55</b> .....	70
2.1.7. Síntesi de cetones de Weinreb.....	70
2.1.7.1. Estudi dels espectres de RMN de <b>56</b> .....	72
<b>2.2. Intent de síntesi de la dicetona 22 .....</b>	<b>72</b>
2.2.1. Estudi dels espectres de RMN de <b>57</b> .....	73
2.2.2. Estudi dels espectres de RMN de <b>58</b> .....	74
2.2.3. Estudi dels espectres de RMN de <b>59</b> .....	74
<b>2.3. Síntesi de la dicetona 23.....</b>	<b>75</b>
2.3.1. Acilació .....	75
2.3.1.1. Estudi dels espectres de RMN de <b>60</b> .....	76
2.3.2. Reacció d'àcids carboxílics amb derivats organomagnesians.....	76
2.3.3. Reacció d'àcids carboxílics amb derivats organolitiatos .....	77
2.3.3.1. Estudi dels espectres de RMN de <b>23</b> .....	78
2.3.3.2. Estructura cristal·lina de la difenilcetona <b>23</b> .....	78
<b>2.4. Intent de síntesi de la dicetona 24 .....</b>	<b>79</b>
<b>2.5. Consideracions finals.....</b>	<b>81</b>



<b>3. Síntesi dels diols racèmics emprant hidrurs metàl·lics aquirals</b> .....	<b>85</b>
<b>3.1. Reducció de la dimetilcetona 21 amb hidrurs metàl·lics aquirals</b> .....	<b>87</b>
3.1.1. Estudi dels espectres de RMN d'(aRS,RS,RS)-, d'(aRS,RS,SR)- i d'(aRS,SR,SR)-67.....	88
<b>3.2. Reducció de la difenilcetona 23 amb hidrurs metàl·lics aquirals</b> .....	<b>93</b>
3.2.1. Estudi dels espectres de RMN d'(aRS,RS,RS)- i d'(aRS,RS,SR)-68 .....	94
3.2.2. Estructura cristal·lina del diol (aRS,RS,RS)-68 .....	98
<b>3.3. Estudi comparatiu de la reducció aquiral de 21, 23 i 25</b> .....	<b>99</b>
<b>3.4. Consideracions finals</b> .....	<b>103</b>
<b>4. Síntesi dels diols enantiopurs amb aplicació com a CSAs</b> .....	<b>107</b>
<b>4.1. Reducció enantioselectiva de cetones</b> .....	<b>107</b>
4.1.1. Mètodes estequiomètrics .....	107
4.1.2. Mètodes catalítics .....	108
4.1.2.1. Transferència asimètrica d'hidrogen .....	109
4.1.2.2. Reducció de Corey-Bakshi-Shibata.....	111
<b>4.2. Reducció per transferència asimètrica d'hidrogen de 21 i 23</b> .....	<b>113</b>
4.2.1. Intent de reducció de la dimetilcetona 21 .....	113
4.2.2. Intent de reducció de la difenilcetona 23 .....	114
<b>4.3. Reducció enantioselectiva de Corey-Bakshi-Shibata de 21 i 23</b> .....	<b>114</b>
4.3.1. Reducció de la dimetilcetona 21 .....	114
4.3.1.1. Estructura cristal·lina del diol (aS,S,S)-67 .....	116
4.3.2. Intent de reducció de la difenilcetona 23 .....	117
<b>4.4. Resolució de racemats</b> .....	<b>118</b>
4.4.1. Intent de resolució de la difenilcetona 23 .....	119
4.4.2. Resolució del diàcid 51.....	120
4.4.2.1. Síntesi de les amides diastereoisomèriques (aR,R)- i (aS,R)-73 .....	120
4.4.2.1.1. Estudi dels espectres de RMN d'(aR,R)- i d'(aS,R)-73.....	121
4.4.2.1.2. Estructura cristal·lina de l'amida (aS,R)-73 .....	124
4.4.2.2. Hidròlisi d'(aR,R)- i d'(aS,R)-73 .....	125
<b>4.5. Síntesi de les dicetones enantiopures (aR)- i (aS)-21 i (aR)- i (aS)-23</b> .....	<b>125</b>
<b>4.6. Síntesi dels sis diols enantiopurs de 67 i de quatre de 68</b> .....	<b>126</b>
<b>4.7. Determinació de la configuració absoluta dels estereoisòmers dels diols 67 i 68</b> .....	<b>127</b>
<b>4.8. Consideracions finals</b> .....	<b>130</b>
<b>5. Assajos de solvatació</b> .....	<b>135</b>
<b>5.1. Consideracions generals</b> .....	<b>135</b>
<b>5.2. Estudi de la solvatació de la 1-(1-naftil)etilamina, 2</b> .....	<b>136</b>

5.2.1. Ús d'(a <i>S,S,S</i> )- <b>67</b> com a CSA.....	137
5.2.2. Ús d'(a <i>R,S,S</i> )- <b>67</b> com a CSA .....	139
5.2.3. Ús d'(a <i>R,R,R</i> )- <b>68</b> com a CSA.....	141
5.2.4. Estudi comparatiu de la solvatació de <b>2</b> .....	143
<b>5.3. Estudi de la solvatació del <i>cis</i>-1-amino-2-indanol, <b>76</b>.....</b>	<b>145</b>
5.3.1. Ús d'(a <i>S,S,S</i> )- <b>67</b> com a CSA.....	146
5.3.2. Ús d'(a <i>R,S,S</i> )- <b>67</b> com a CSA .....	148
5.3.3. Ús d'(a <i>R,R,R</i> )- <b>68</b> com a CSA.....	150
5.3.4. Estudi comparatiu de la solvatació de <b>76</b> .....	152
<b>5.4. Estudi de la solvatació de l'1-fenil-1,2-etandiol, <b>77</b> .....</b>	<b>154</b>
5.4.1. Ús d'(a <i>S,S,S</i> )- <b>67</b> com a CSA.....	154
5.4.2. Ús d'(a <i>R,S,S</i> )- <b>67</b> com a CSA .....	156
5.4.3. Ús d'(a <i>R,R,R</i> )- <b>68</b> com a CSA.....	158
5.4.4. Estudi comparatiu de la solvatació de <b>77</b> .....	160
<b>5.5. Consideracions finals.....</b>	<b>162</b>
<b>6. Resum i conclusions .....</b>	<b>165</b>
<b>7. Part experimental .....</b>	<b>171</b>
<b>7.1. Síntesi d'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, <b>21</b>.....</b>	<b>173</b>
7.1.1. Intent de síntesi de <b>21</b> a partir de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, <b>20</b> , via arilació de Heck.....	173
7.1.1.1. Utilitzant 12% de Pd(OAc) <sub>2</sub> i 22% de DPPP .....	173
7.1.1.2. Utilitzant 60% de Pd(OAc) <sub>2</sub> , DPPP estequiomètric i molt excés de butil vinil èter, <b>26</b> .....	175
7.1.1.3. Amb addició de <b>26</b> en calent.....	176
7.1.1.4. Utilitzant etilenglicol com a dissolvent .....	177
7.1.2. Intent de síntesi de <b>21</b> a partir d'1-(2'-bromo-[1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, <b>29</b> , via arilació de Heck .....	178
7.1.3. Intent de síntesi de 2,2'-bis(1,1-dietoxietil)-1,1'-binaftalè, <b>33</b> .....	179
7.1.4. Síntesi d'1-(naftalen-1-il)etanona, <b>38</b> .....	180
7.1.5. Intent de síntesi de <b>21</b> via cuprat.....	181
7.1.5.1. A partir de dibromur d'[1,1'-binaftalen]-2,2'-diildimagnesi, <b>39</b> .....	181
7.1.5.2. A partir d'[1,1'-binaftalen]-2,2'-diildiliti, <b>34</b> .....	183
7.1.6. Intent de síntesi de <b>21</b> a partir de <b>20</b> via acoblament de Stille.....	184
7.1.7. Síntesi de 2,2'-bis(trimetilsilil)-1,1'-binaftalè, <b>43</b> .....	185
7.1.8. Intent de síntesi de <b>21</b> a partir de <b>43</b> via reacció de Friedel-Crafts dirigida .....	187

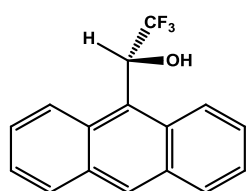
7.1.8.1. Utilitzant anhídrid acètic i 2.8 equivalents d'AlCl <sub>3</sub> .....	187
7.1.8.2. Utilitzant clorur d'acetil i sense AlCl <sub>3</sub> .....	189
7.1.8.3. Utilitzant clorur d'acetil i 0.04 equivalents d'AlCl <sub>3</sub> .....	189
7.1.8.4. Utilitzant clorur d'acetil i 1.3 equivalents d'AlCl <sub>3</sub> .....	190
7.1.8.5. Utilitzant clorur d'acetil i 1.1 equivalents d'AlCl <sub>3</sub> a -78 °C.....	192
7.1.9. Síntesi de l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, <b>51</b> .....	193
7.1.10. Síntesi d'1-(naftalen-2-il)etanona, <b>53</b> .....	194
7.1.11. Síntesi de <b>21</b> a partir de <b>51</b> .....	195
7.1.11.1. Utilitzant MeLi.....	195
7.1.11.2. Utilitzant NaH i MeLi.....	198
7.1.12. Síntesi d' <i>N,N'</i> -dimetil- <i>N,N'</i> -dimetoxi-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxamida, <b>56</b> .....	199
7.1.13. Síntesi de <b>21</b> a partir de <b>56</b> .....	200
<b>7.2. Intent de síntesi d'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(2,2-dimetil-1-propanona), <b>22</b>, a partir de <b>20</b>.....</b>	<b>201</b>
7.2.1. Utilitzant clorur de pivaloïl.....	201
7.2.2. Utilitzant pivalat de metil.....	203
<b>7.3. Síntesi d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), <b>23</b>.....</b>	<b>205</b>
7.3.1. Intent de síntesi de <b>23</b> a partir de <b>20</b> .....	205
7.3.1.1. Utilitzant clorur de benzoïl.....	205
7.3.1.2. Addicionant <b>34</b> sobre el clorur de benzoïl.....	207
7.3.2. Síntesi de <b>23</b> a partir de <b>51</b> .....	207
7.3.2.1. Intent de síntesi utilitzant PhMgBr.....	207
7.3.2.2. Intent de síntesi utilitzant PhMgBr i TMEDA.....	208
7.3.2.3. Síntesi utilitzant PhLi.....	209
<b>7.4. Intent de síntesi d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis{[4-(trifluorometil)fenil]metanona}, <b>24</b>.....</b>	<b>210</b>
<b>7.5. Resolució de <b>51</b>.....</b>	<b>212</b>
7.5.1. Síntesi dels diastereoisòmers de l'àcid 2'-[ <i>(R)</i> -1-feniletil]carbamoïl]-[1,1'-binaftalen]-2-carboxílic, ( <i>aR,R</i> )- i ( <i>aS,R</i> )- <b>73</b> .....	212
7.5.2. Hidròlisi d'( <i>aR,R</i> )- <b>73</b> per a obtenir ( <i>aR</i> )- <b>51</b> .....	214
7.5.3. Hidròlisi d'( <i>aS,R</i> )- <b>73</b> per a obtenir ( <i>aS</i> )- <b>51</b> .....	215
<b>7.6. Síntesi d'(<i>aR</i>)-<b>21</b>.....</b>	<b>216</b>
<b>7.7. Síntesi d'(<i>aS</i>)-<b>21</b>.....</b>	<b>217</b>
<b>7.8. Síntesi d'(<i>aR</i>)-<b>23</b>.....</b>	<b>217</b>
<b>7.9. Síntesi d'(<i>aS</i>)-<b>23</b>.....</b>	<b>218</b>

<b>7.10. Intent de resolució de 23. Intent de síntesi dels diastereoisòmers de fenil(2'-{fenil[[(<i>R</i>)-1-feniletil]imino]metil}-[1,1'-binaftalen]-2-il)metanona, (<i>aR,R</i>)- i (<i>aS,R</i>)-72 ...</b>	<b>219</b>
<b>7.11. Síntesi dels diols racèmics (<i>aRS,RS,RS</i>)-, (<i>aRS,RS,SR</i>)- i (<i>aRS,SR,SR</i>)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (<i>aRS,RS,RS</i>)-, (<i>aRS,RS,SR</i>)- i (<i>aRS,SR,SR</i>)-67 .....</b>	<b>220</b>
7.11.1. Intent de reducció de <b>21</b> amb NaBH <sub>4</sub> .....	220
7.11.2. Reducció de <b>21</b> amb LiAlH <sub>4</sub> .....	220
<b>7.12. Síntesi dels diols racèmics (<i>aRS,RS,RS</i>)- i (<i>aRS,RS,SR</i>)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), (<i>aRS,RS,RS</i>)- i (<i>aRS,RS,SR</i>)-68 .....</b>	<b>223</b>
7.12.1. Intent de reducció de <b>23</b> amb NaBH <sub>4</sub> en THF.....	223
7.12.2. Intent de reducció de <b>23</b> amb NaBH <sub>4</sub> en MeOH .....	224
7.12.3. Reducció de <b>23</b> amb LiAlH <sub>4</sub> .....	224
<b>7.13. Síntesi dels 6 diastereoisòmers del diol 67 en forma enantiopura .....</b>	<b>226</b>
7.13.1. Reducció d'( <i>aR</i> )- <b>21</b> amb LiAlH <sub>4</sub> .....	226
7.13.2. Reducció d'( <i>aS</i> )- <b>21</b> amb LiAlH <sub>4</sub> .....	228
7.13.3. Intent de reducció de <b>21</b> via transferència asimètrica d'hidrogen utilitzant el catalitzador de ruteni ( <i>R,R</i> )-Noyori ( <i>R,R</i> )- <b>69</b> .....	229
7.13.3.1. Utilitzant <i>i</i> -PrOH com a dissolvent .....	229
7.13.3.2. Utilitzant <i>i</i> -PrOH/DMF com a dissolvent .....	230
7.13.4. Reducció de <b>21</b> via reducció de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) .....	230
7.13.4.1. Intent de reducció utilitzant THF com a dissolvent.....	230
7.13.4.2. Reducció utilitzant toluè com a dissolvent .....	231
<b>7.14. Síntesi de 4 diastereoisòmers del diol 68 en forma enantiopura .....</b>	<b>233</b>
7.14.1. Reducció d'( <i>aR</i> )- <b>23</b> amb LiAlH <sub>4</sub> .....	233
7.14.2. Reducció d'( <i>aS</i> )- <b>23</b> amb LiAlH <sub>4</sub> .....	234
7.14.3. Intent de reducció de <b>23</b> via transferència asimètrica d'hidrogen utilitzant el catalitzador de ruteni ( <i>R,R</i> )-Noyori ( <i>R,R</i> )- <b>69</b> .....	235
7.14.4. Intent de reducció de <b>23</b> via reducció de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) .....	236
7.14.4.1. Utilitzant toluè com a dissolvent a 65 °C .....	236
7.14.4.2. Utilitzant toluè com a dissolvent a 90 °C .....	237
7.14.4.3. Utilitzant CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> com a dissolvent.....	238
<b>8. Annex .....</b>	<b>241</b>
<b>8.1. 1-(1-naftil)etilamina, 2 .....</b>	<b>241</b>
<b>8.2. 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, 21 .....</b>	<b>242</b>
<b>8.3. ([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), 23.....</b>	<b>246</b>
<b>8.4. 7-(butoximetilen)-7<i>H</i>-dibenzo[<i>c,g</i>]fluorè, 28 .....</b>	<b>250</b>
<b>8.5. 1-(2'-bromo-[1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, 29 .....</b>	<b>254</b>

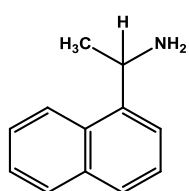
8.6.	1-([1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, 30.....	259
8.7.	2-(2'-bromo-[1,1'-binaftalen]-2-il)-2-metil-1,3-dioxolà, 31.....	263
8.8.	1,1'-binaftalè, 35.....	264
8.9.	1-(naftalen-1-il)etanona, 38.....	265
8.10.	2-bromo-1,1'-binaftalè, 40.....	266
8.11.	2,2'-bis(trimetilsilil)-1,1'-binaftalè, 43.....	267
8.12.	2-trimetilsilil-1,1'-binaftalè, 44.....	271
8.13.	Isòmers constitucionals de l'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, 45.....	272
8.14.	1-[2,2'-bis(trimetilsilil)-[1,1'-binaftalen]-4-il]etanona, 46.....	273
8.15.	1-([1,1'-binaftalen]-4-il)etanona, 47.....	277
8.16.	1-[2-(trimetilsilil)-[1,1'-binaftalen]-4-il]etanona, 48.....	278
8.17.	1,1'-[2,2'-bis(trimetilsilil)-[1,1'-binaftalen]-4,4'-diil]dietanona, 49.....	279
8.18.	1,1'-[2,2'-bis(trimetilsilil)-[1,1'-binaftalen]-4,5'-diil]dietanona, 50.....	283
8.19.	Àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, 51.....	287
8.20.	1-(naftalen-2-il)etanona, 53.....	291
8.21.	1-[2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-binaftalen]-2-il]etanona, 54.....	292
8.22.	2,2'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(propan-2-ol), 55.....	297
8.23.	<i>N,N'</i> -dimetil- <i>N,N'</i> -dimetoxi-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxamida, 56.....	301
8.24.	Pivalat de 7-( <i>tert</i> -butil)-7 <i>H</i> -dibenzo[ <i>c,g</i> ]fluoren-7-il, 57.....	305
8.25.	1-([1,1'-binaftalen]-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona, 58.....	309
8.26.	7-( <i>tert</i> -butil)-7 <i>H</i> -dibenzo[ <i>c,g</i> ]fluoren-7-ol, 59.....	312
8.27.	Benzoat de 7-fenil-7 <i>H</i> -dibenzo[ <i>c,g</i> ]fluoren-7-il, 60.....	316
8.28.	7-fenil-7 <i>H</i> -dibenzo[ <i>c,g</i> ]fluoren-7-ol, 61.....	320
8.29.	Isòmers constitucionals del bis(trifluorometilfenil) butilat, 64.....	321
8.30.	Isòmers constitucionals del bis(trifluorometilfenil), 65.....	322
8.31.	( <i>aRS,RS,RS</i> )-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, ( <i>aRS,RS,RS</i> )-67.....	323
8.32.	( <i>aRS,RS,SR</i> )-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, ( <i>aRS,RS,SR</i> )-67.....	327
8.33.	( <i>aRS,SR,SR</i> )-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, ( <i>aRS,SR,SR</i> )-67.....	332
8.34.	( <i>aRS,RS,RS</i> )-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), ( <i>aRS,RS,RS</i> )-68.....	336
8.35.	( <i>aRS,RS,SR</i> )-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), ( <i>aRS,RS,SR</i> )-68.....	340
8.36.	Àcid ( <i>aR,R</i> )-2'-[(1-feniletil)carbamoil]-[1,1'-binaftalen]-2-carboxílic, ( <i>aR,R</i> )-73.....	344
8.37.	Àcid ( <i>aS,R</i> )-2'-[(1-feniletil)carbamoil]-[1,1'-binaftalen]-2-carboxílic, ( <i>aS,R</i> )-73.....	347
8.38.	<i>cis</i> -1-amino-2-indanol, 76.....	350
8.39.	1-fenil-1,2-etandiol, 77.....	351



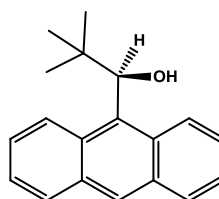
Índex de fórmules



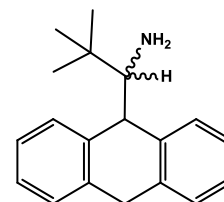
(*R*)-1



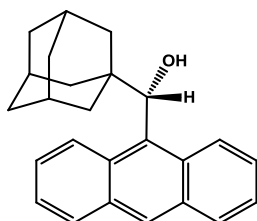
2



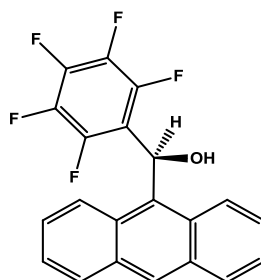
(*R*)-3



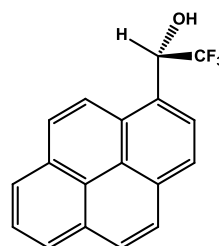
(-)-4



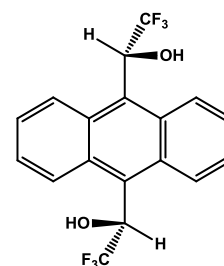
(*S*)-5



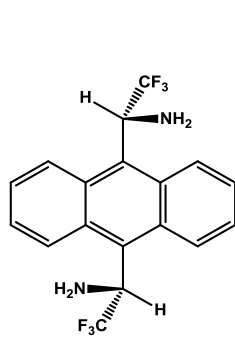
(*S*)-6



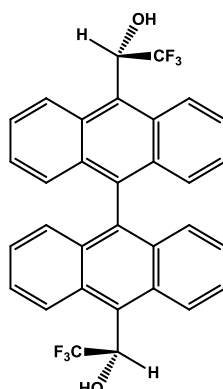
(*S*)-7



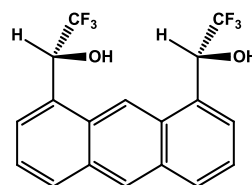
(*R,R*)-8



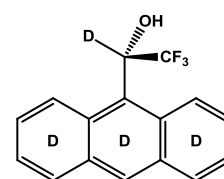
(*R,R*)-9



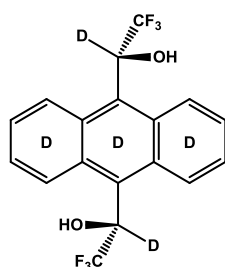
(*S,S*)-10



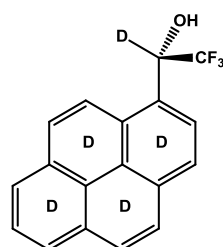
(*R,R*)-11



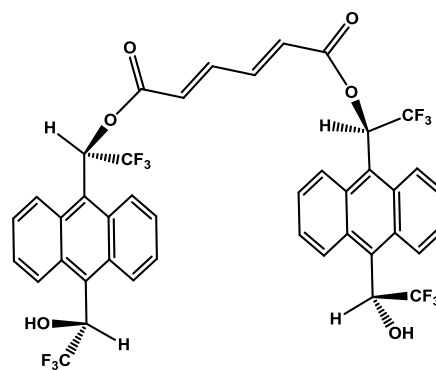
(*S*)-12



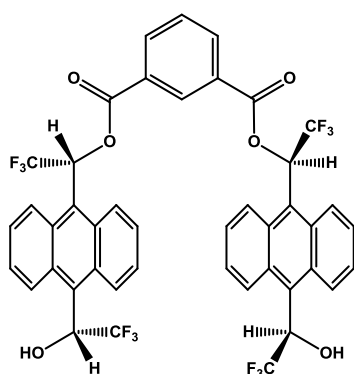
(*R,R*)-13



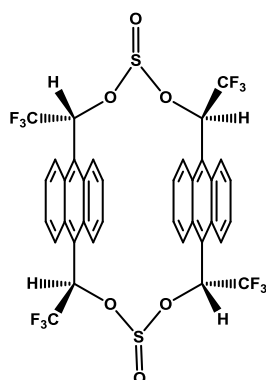
(*S*)-14



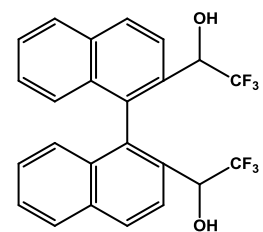
(*R,R,R,R*)-15



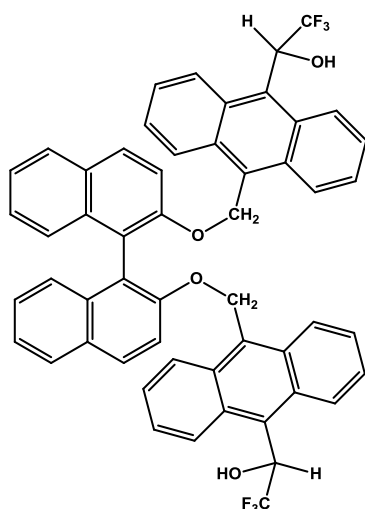
(*R,R,R,R*)-16



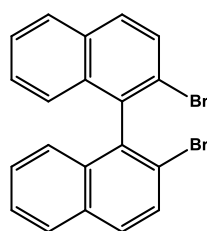
(*R,R,R,R*)-17



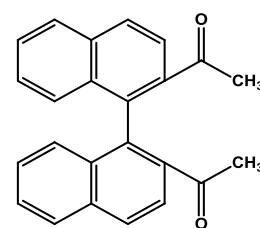
18



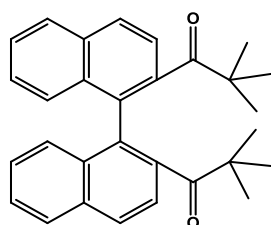
19



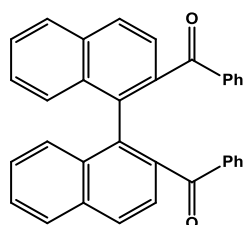
20



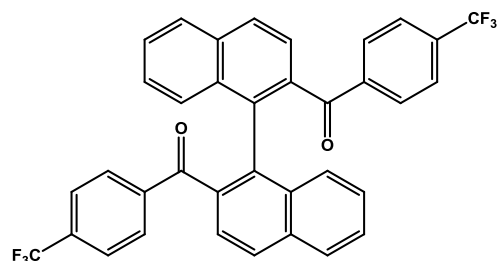
21



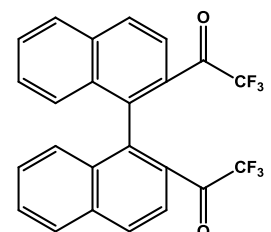
22



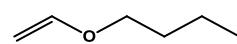
23



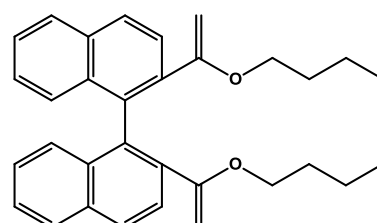
24



25

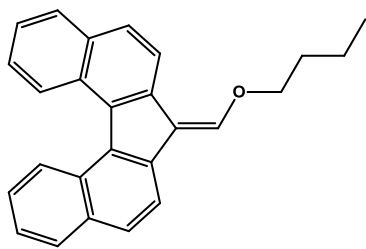


26

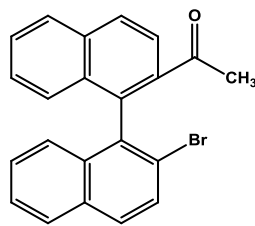


27

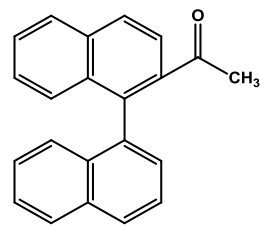




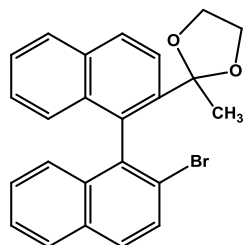
28



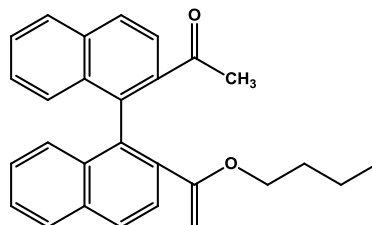
29



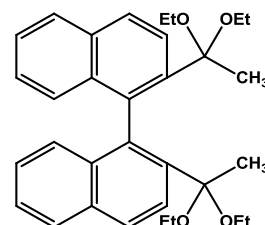
30



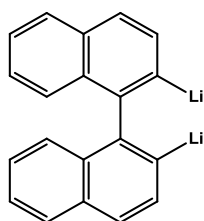
31



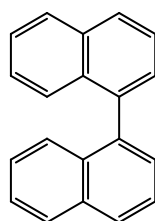
32



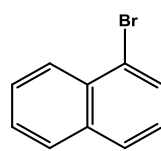
33



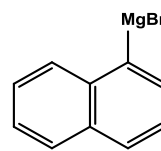
34



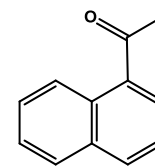
35



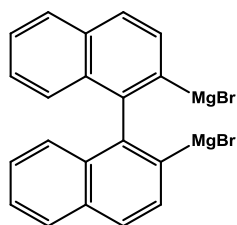
36



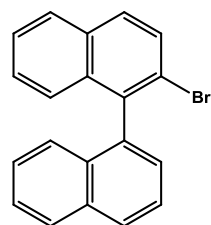
37



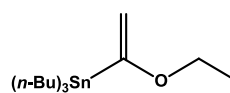
38



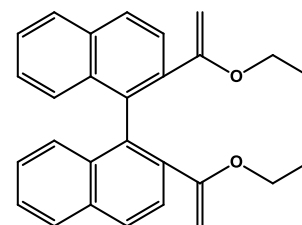
39



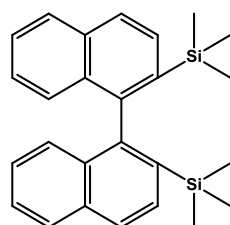
40



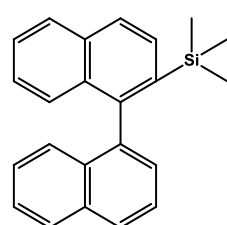
41



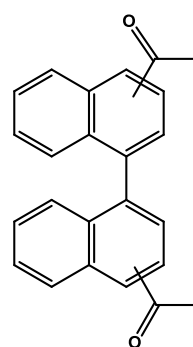
42



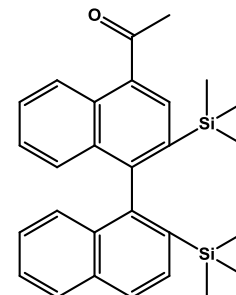
43



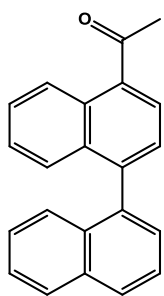
44



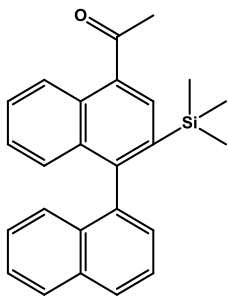
45



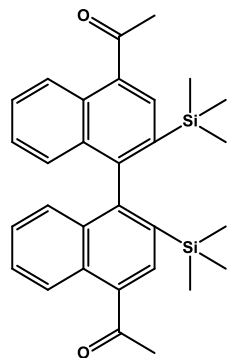
46



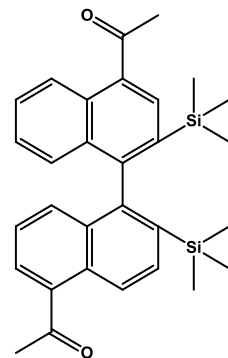
47



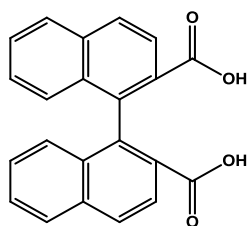
48



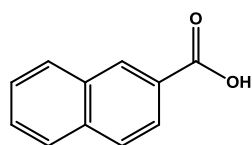
49



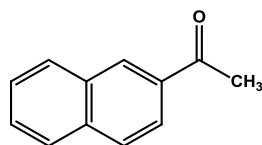
50



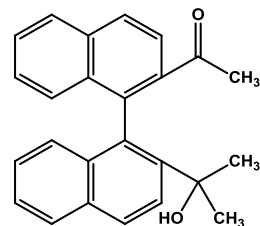
51



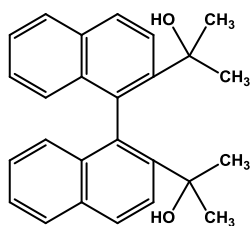
52



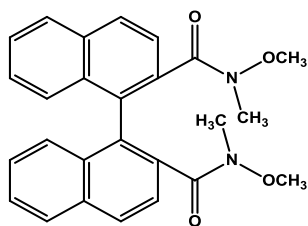
53



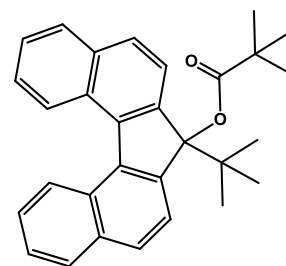
54



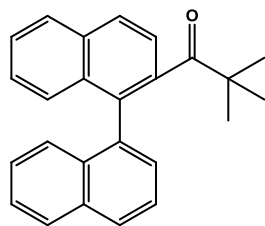
55



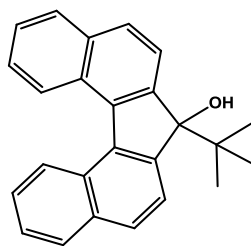
56



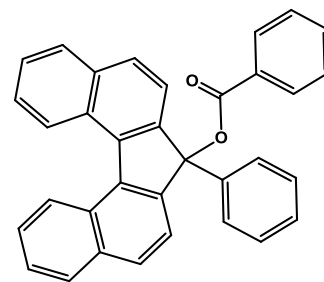
57



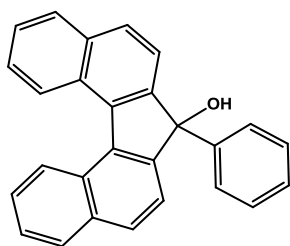
58



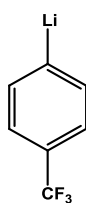
59



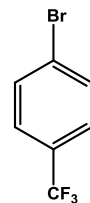
60



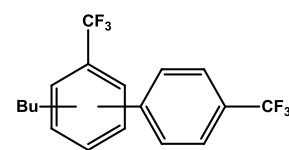
61



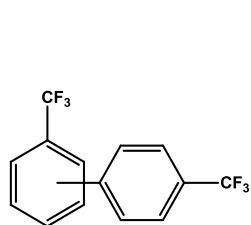
62



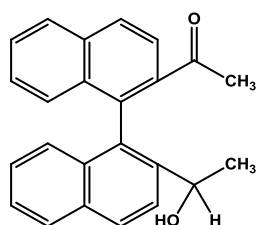
63



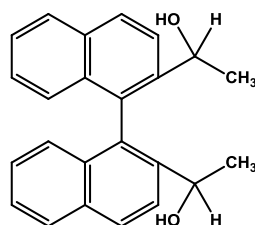
64



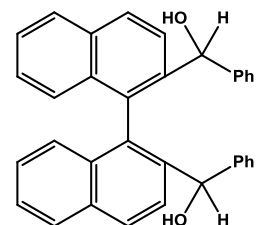
65



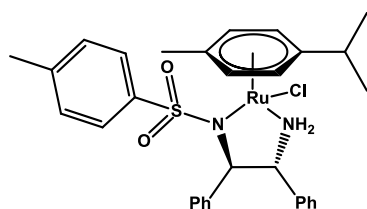
66



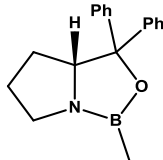
67



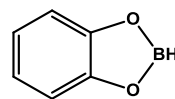
68



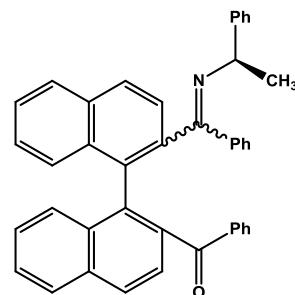
(*R,R*)-69



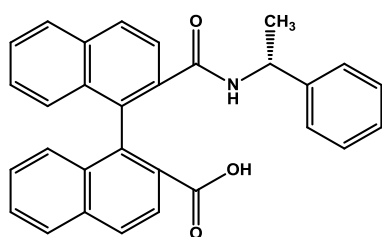
(*R*)-70



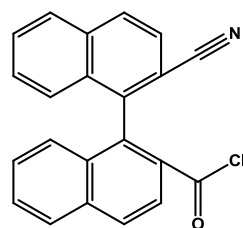
71



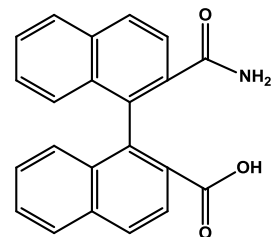
(*aRS,R*)-72



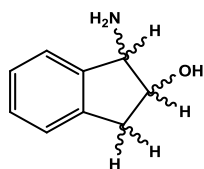
(*aRS,R*)-73



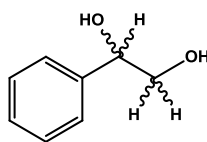
74



75



76



77



## Llistat d'abreviacions

ABTA	( <i>R,R</i> )- $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetilamina
ABTE	( <i>R,R</i> )- $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol
Ac	acetil
anh.	anhidre
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
Bu	butil
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CDA	<i>Chiral Derivatizing Agent</i>
CG	Cromatografia de Gasos
CHPLC	Cromatografia líquida d'alta resolució quiral
CLSR	<i>Chiral Lanthanide Shift Reagent</i>
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
crist.	crystal·lització
CSA	<i>Chiral Solvating Agent</i>
CSP	<i>Chiral Stationary Phase</i>
$\delta$	desplaçament químic
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCU	1,3-diciclohexilurea
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DPPP	1,3-bis(difenilfosfino)propà
ed	excés diastereoisomèric
ee	excés enantiomèric
EM	Espectrometria de Masses
EMAR	Espectrometria de Masses d'Alta Resolució
eq.	equivalents
ESI	Ionització per electroesprai
Et	etil
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HPLC	Cromatografia líquida d'alta resolució
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
IR	Infraroig
<i>J</i>	constant d'acoblamen
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
Me	metil
mult.	multiplicitat
nOe	<i>nuclear Overhauser effect</i>
p.f.	punt de fusió
Ph	fenil
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonat de piridini
Pr	propil
$R_f$	<i>Retention Factor</i>
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
T amb	temperatura ambient
THF	tetrahidrofurà
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina
TMS	trimetilsilil
$t_R$	temps de retenció



# **1. Introducció i objectius**

---





## 1. Introducció i objectius

### 1.1. Evolució històrica de l'estereoquímica

L'estereoquímica<sup>1</sup> és un concepte químic molt antic, l'origen del qual data del 1801 quan el mineralogista francès René Just Haüy<sup>2</sup> va descobrir l'existència de dos tipus de cristalls de quars hemièdrics, és a dir, que es poden descriure com a imatge especular l'un de l'altre però no són superposables (Figura 1.1). Per a anomenar aquest tipus de cristalls va néixer el terme enantiomorf, provinent del grec *enantio*, que significa oposat, i *morfo*, que significa forma.



Figura 1.1. Cristalls de quars dextro- i levorotatoris.

Anys més tard, al 1809, el físic francès Étienne-Louis Malus va descobrir el fenomen de la polarització de la llum per reflexió, i tres anys després, un altre científic francès, Jean-Baptiste Biot, va observar que els cristalls de quars amb dues cares paral·leles tallades ortogonalment a un eix del cristall desviaven el pla de la llum polaritzada un angle determinat, el valor del qual era proporcional al gruix del cristall. Aquesta propietat, que va ser anomenada poder rotatori, també va ser observada per Biot en algunes substàncies líquides i diverses solucions de compostos químics com la càmfora<sup>3</sup> o la glucosa.<sup>4</sup> D'aquest fet es va fer evident que el poder rotatori no era una propietat exclusiva dels cristalls ni deguda a l'estat d'agregació de les molècules, ja que persistia independentment del seu estat físic, sinó que el seu origen havia de recaure en l'estructura molecular.

Ja al 1848, Louis Pasteur va realitzar un important descobriment. Va aconseguir la separació dels cristalls del tartrat sòdic amònic<sup>5</sup> (Figura 1.2) procedents d'una mostra de pell de raïm que no presentava activitat òptica. L'estudi d'aquests cristalls aïllats va permetre observar que es tractaven de dos cristalls polièdrics, un era la imatge especular de l'altre, no eren superposables, i a més, l'activitat òptica de les seves solucions aquoses presentava un mateix valor però de signe contrari. Aquesta mesura feia evident que la rotació òptica de les mesclades enantiomorfes era el resultat de la suma de l'activitat òptica de les molècules que les constituïen. Així doncs, Pasteur, a la seva Tesi Doctoral<sup>6</sup> va anomenar enantiòmers a aquelles substàncies que, tal com passa amb el tartrat sòdic

<sup>1</sup> a) Quiroga, M. L. *Estereoquímica. Conceptos y Aplicaciones en Química Orgánica*, Ed. Síntesis, **2007**, p. 12-13. ISBN: 978-84-975650-6-6. b) Amabilino, D. B. *Chirality at the Nanoscale: Nanoparticles, Surfaces, Materials and more*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2009**. ISBN: 978-3-527-32013-4. c) Busch, K. W.; Busch, M. A. *Chiral Analysis*, Elsevier, **2006**, Chapter 1. ISBN: 978-0-444-51669-5.

<sup>2</sup> Haüy, R. J. *Traité de Minéralogie*, **1801**.

<sup>3</sup> Biot, J. B. *Bull. Soc. Philomath.* **1815**, 190-192.

<sup>4</sup> Biot, J. B. *Mém. Acad. Sci.* **1817**, 2, 41-136.

<sup>5</sup> Pasteur, L. *C. R. Acad. Sci.* **1848**, 26, 535-539.

<sup>6</sup> Pasteur, L. *Doctoral Thesis*. Pasteur Œuvre tome 1 - Dissymétrie Moléculaire. **1847**. Bibliothèque Nationale de France, Gallica.

amònic, existeixen en dues formes que mantenen una relació no superposable entre l'objecte i la seva imatge especular.

D'aquesta manera, es va anomenar dextrogir o forma dextro (d- o (+)) a l'enantiòmer que desviava el pla de la llum polaritzada en sentit horari, mentre que es va anomenar levogir o forma levo (l- o (-)) a l'enantiòmer que el desviava en sentit antihorari.

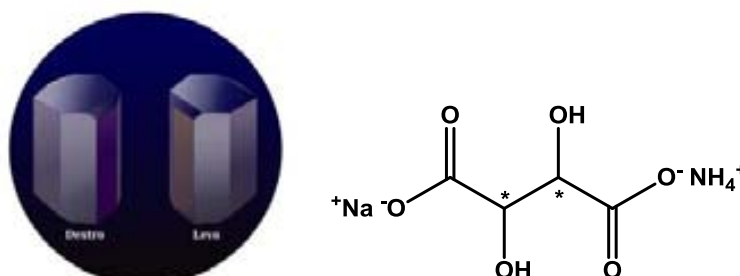


Figura 1.2. Diagrames fets per Pasteur dels cristalls de tartrat sòdic amònic.

No obstant, tot i els avenços aportats per Pasteur, encara quedava per descobrir quin era el paper de l'ordenació dels àtoms en l'espai pel que fa a la desviació del pla de la llum polaritzada. No va ser fins l'any 1874 en que els químics Jacobus Henricus van't Hoff<sup>7</sup> i Joseph Achille Le Bel<sup>8</sup> van proposar, de manera independent i quasi a la vegada, la base estructural de l'activitat òptica, l'existència de l'àtom de carboni asimètric, és a dir, aquell àtom de carboni que suporta quatre substituents diferents de tal manera que orienta els seus enllaços als vèrtexs d'un tetraedre regular (Figura 1.3).<sup>9</sup> Aquesta disposició espacial dels substituents permetia la construcció de dues estructures no superposables, on una era la imatge especular de l'altra i per tant corroborava els anteriors estudis i l'existència d'isòmers òptics.

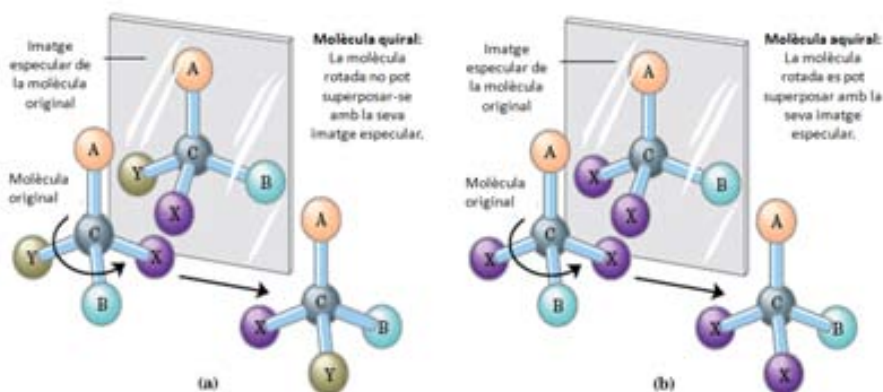


Figura 1.3. Estructura asimètrica del carboni. a) Molècula quiral. b) Molècula aquiral.

La següent contribució dins d'aquest camp la va aportar William Thompson, conegut com a Lord Kelvin,<sup>10</sup> l'any 1893 quan va introduir el terme quiral, del grec  $\chi\epsilon\iota\rho$ , que significa mà, per a denominar la dissimetria del carboni tetraèdric amb quatre substituents diferents (Figura 1.4).

<sup>7</sup> van't Hoff, J. H. *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 9, 445-454.

<sup>8</sup> Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337-347.

<sup>9</sup> Alvarez, S. *Els àtoms en l'espai: Escrits sobre estereoquímica de Van't Hoff i Le Bel*, Societat Catalana de Química, **2007**, p. 69-100. ISBN: 978-84-7283-906-9.

<sup>10</sup> Lord Kelvin, W. T. *Baltimore lectures on molecular dynamics and the wave theory of light*. C. J. Clay and Sons, **1904**.

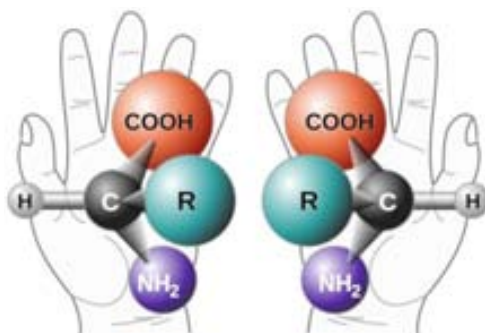


Figura 1.4. Etimologia grega del terme quiral.

L'any 1966, els químics Cahn, Ingold i Prelog van sistematitzar la nomenclatura de tots aquests compostos quirals per tal de designar-los de manera inequívoca.<sup>11</sup> Van establir un seguit de regles, que continuen emprant-se a l'actualitat, per a anomenar la configuració absoluta dels centres asimètrics. Aquestes regles consisteixen bàsicament en assignar una prioritat a cadascun dels substituents d'un carboni asimètric en funció del seu nombre atòmic seguint un ordre decreixent. Seguidament, mitjançant la regla de la seqüència descrita pels mateixos autors, se situa el substituent de menor prioritat el més allunyat de l'observador, es descriu un gir anant del substituent més prioritari al de menor prioritat i es mira quin és el sentit d'aquest gir. D'aquesta manera, es denomina *R*, del llatí *rectus* (dreta), a aquell enantiòmer que segueix un gir en sentit horari en aplicar la regla, i es denomina *S*, del llatí *sinister* (esquerra), a l'enantiòmer que el segueix en sentit antihorari. Cal indicar que no existeix cap relació entre la nomenclatura *R/S* i el sentit en que cada enantiòmer desvia el pla de la llum polaritzada, i per tant amb la nomenclatura *d-/l-*, o bé *(+)/(–)*.

Posteriorment, l'any 1984, Mislow i Siegel van introduir el concepte d'element estereogènic per a designar a qualsevol punt, no necessàriament un àtom, que estigues substituït de tal manera que la permutació de dos dels seus grups donés lloc a estereoisòmers.<sup>12</sup> Així, amb aquesta definició més global i àmplia, es considerava també a altres àtoms diferents del carboni com a generadors de quiralitat que fins el moment no havien estat considerats, així com a altres elements quirals diferents d'un centre o àtom quiral.

## 1.2. Tipus d'isomeria

Tenint en compte aquesta breu introducció històrica, avui en dia, l'estereoquímica és el camp de la química que estudia la disposició espacial dels àtoms que constitueixen les molècules i com aquesta disposició afecta a les seves propietats i reactivitat. D'altra banda, l'estereoquímica també estudia els isòmers, és a dir, aquelles molècules amb una mateixa fórmula molecular però diferent fórmula estructural. A la Figura 1.5 es resumeixen els principals tipus d'isomeria existents.<sup>13</sup>

<sup>11</sup> a) Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385-415. b) Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567-583.

<sup>12</sup> Mislow, K.; Siegel, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319-3328.

<sup>13</sup> International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), *Nomenclature of Organic Chemistry*, Pergamon Press, **1979**, Section E. ISBN: 0-08-022369-9.

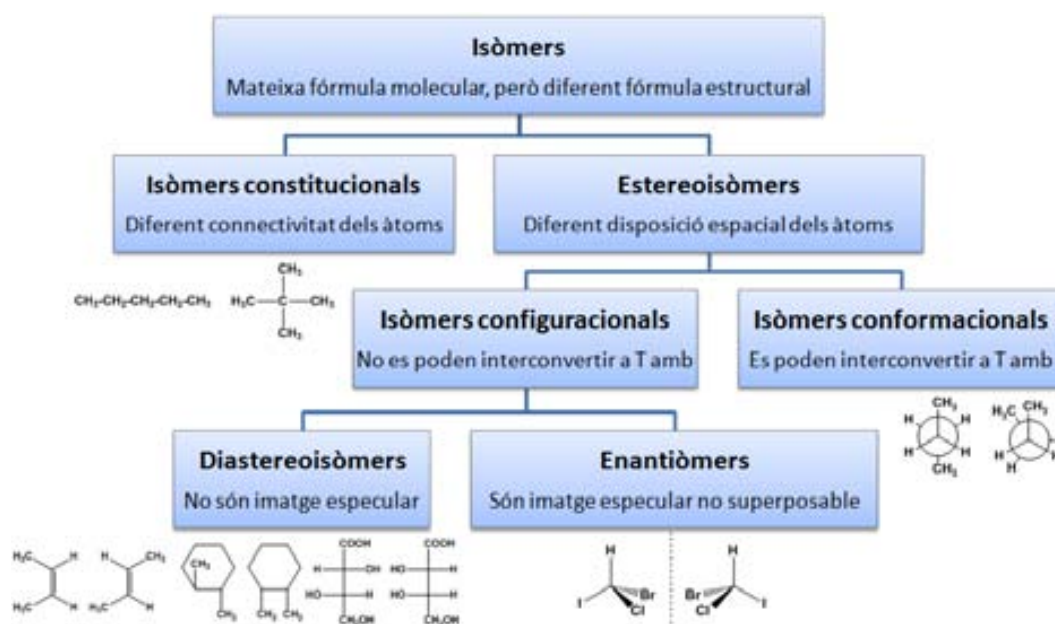


Figura 1.5. Classificació dels diferents tipus d'isomeria.

Pel que fa als compostos quirals, comentar que no és necessària la presència d'un centre quiral per a tenir dissimetria molecular, ja que la font de quiralitat pot ser deguda a diversos elements estereogènics.<sup>14</sup> Així, resulta un tipus de quiralitat diferent segons quin sigui l'element estereogènic present (Taula 1.1).

Taula 1.1. Classificació dels diferents tipus de quiralitat.

Tipus de quiralitat	Element estereogènic
Central	Centre quiral
Axial	Eix quiral
Planar	Pla quiral
Helicoïdal	Hèlix quiral

Una molècula és quiral sempre i quan no posseeixi cap element impropri de simetria. D'aquesta manera, una molècula amb un sol element estereogènic serà sempre quiral; no obstant, si té dos o més elements d'aquest tipus, aquesta afirmació no és sempre certa. És el cas dels compostos meso, aquells que tot i tenir àtoms asimètrics, resulten ser compostos aquirals i òpticament inactius degut a la presència d'un pla de simetria. Per tant, la seva imatge especular és en realitat el mateix compost.

Seguidament, s'estudiarà detalladament cadascun dels elements estereogènics i es consideraran els seus aspectes configuracionals i la seva nomenclatura.

### 1.2.1. Centre quiral

El centre quiral és el més conegut dels elements estereogènics i sovint el més fàcil de detectar per a dir si una molècula és o no és quiral. Es considera centre quiral aquell àtom substituït de tal manera que resulta no superposable amb la seva imatge especular. D'aquesta manera, un àtom de carboni, per exemple, es considera quiral o asimètric quan està substituït per quatre substituents diferents disposats cadascun d'ells als vèrtexs d'un tetraedre regular.

<sup>14</sup> Testa, B. *Principles of Organic Stereochemistry*, Marcel Dekker, Inc. 1979. ISBN: 0-8247-6758-6.

Cal comentar però, que el carboni no és l'únic àtom capaç de ser un centre quiral, sinó que existeixen altres àtoms que també poden actuar com a centre estereogènic d'una molècula, i per tant, aportar quiralitat a aquesta. És el cas del nitrogen,<sup>15</sup> el silici,<sup>15</sup> el germani,<sup>16</sup> el sofre,<sup>17</sup> el fòsfor<sup>18</sup> i l'arsènic,<sup>19</sup> entre d'altres.

Tal com ja s'ha comentat anteriorment, existeix una nomenclatura per a assignar la configuració d'un centre quiral, l'anomenada nomenclatura de Cahn, Ingold i Prelog o regla de la seqüència. Aquesta regla consisteix en aplicar un seguit de normes seqüencials que ordenen els diversos substituents d'un centre quiral segons la seva prioritat, i en funció de la seva disposició en l'espai en col·locar la molècula en una determinada orientació, es pot indicar si una molècula es tracta de l'enantiòmer (*R*) o (*S*) (Figura 1.6).

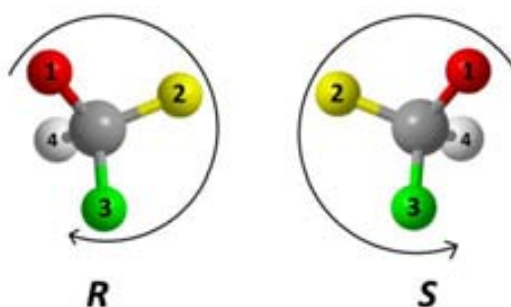


Figura 1.6. Assignació de la configuració *R* o *S* segons les regles de Cahn, Ingold i Prelog.

Una molècula pot tenir més d'un centre estereogènic, fet que provoca l'existència de  $2^n$  estereoisòmers agrupats en parelles d'enantiòmers, on  $n$  és el nombre de centres quirals. No obstant, aquesta afirmació no es compleix en el cas dels compostos amb formes meso, on el seu nombre d'estereoisòmers és menor a l'esperat.

### 1.2.2. Eix quiral

Es considera eix quiral aquell eix *XY* (II) resultant d'estirar l'estructura tetraèdrica (I) que representa un àtom central *X* envoltat per quatre substituents diferents (*a*, *b*, *c* i *d*) situats als vèrtexs d'un tetraedre regular (Figura 1.7). En aquest nou tetraedre estirat, les condicions requerides per a que es doni la quiralitat són menys restringides que al tetraedre regular. De fet, aquest tipus d'estructura (III) ja serà quiral si només *a* i *b* són diferents, és a dir, si els parells de substituents a cadascun dels extrems de l'eix són diferents. Per tant, per a la presència d'un eix quiral no és necessari que els quatre substituents anteriors siguin diferents entre si.

<sup>15</sup> Chan, T. H.; Wang, D. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 995-1006.

<sup>16</sup> Brook, A. G.; Peddle, G. J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1869-1870.

<sup>17</sup> Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-3705.

<sup>18</sup> Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1375-1411.

<sup>19</sup> Coote, M. L.; Krenske, E. H.; Porter, K. A.; Weir, M. L.; Willis, A. C.; Zhou, X.; Wild, S. B. *Organometallics* **2008**, *27*, 5099-5107.

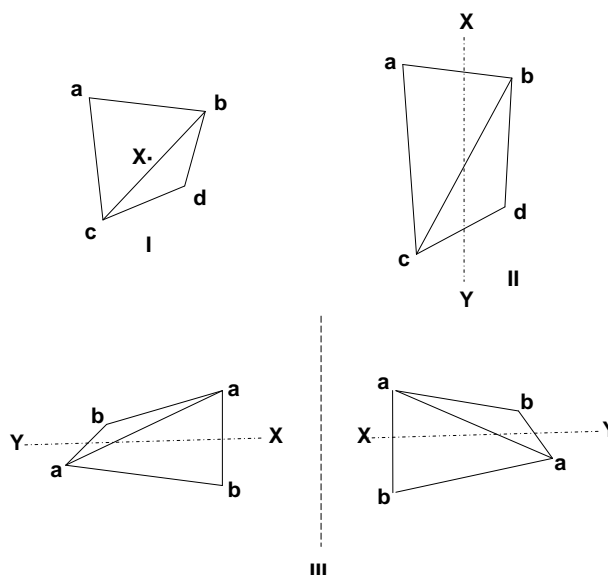


Figura 1.7. Representació de l'eix quiral.

La nomenclatura per a assignar la configuració d'un eix quiral es basa en la regla de la seqüència amb una regla addicional. Aquesta regla estableix que l'observador s'ha de situar a sobre de l'eix i des d'aquesta posició els grups més propers prevalen sobre els més allunyats. Considerant això, l'assignació de la configuració absoluta d'aquest tipus de compostos és independent del punt de vista des d'on es miri l'eix quiral.

Com a exemple d'aquest fet es mostren les estructures (IVa) i (IVb) resultants d'observar l'estructura (II) des de l'extrem X i Y de l'eix, respectivament, i considerant que la prioritats dels substituents segueix el següent criteri:  $a > b$  i  $c > d$  (Figura 1.8). En ambdós casos, en mirar l'estructura des del costat oposat al del substituent menys prioritari, s'obté un gir amb seqüència 1-2-3 en sentit horari. Per tant, es demostra que ambdós punts de vista són equivalents i s'assigna la configuració (R) a l'estructura (II).

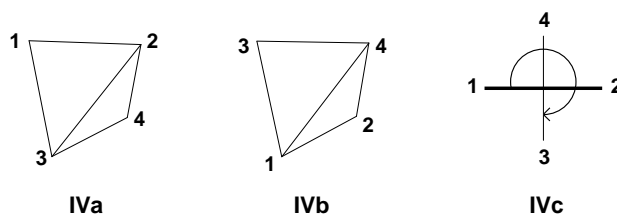


Figura 1.8. Model de nomenclatura de l'eix quiral.

Una altra manera de representar aquests models a l'hora d'assignar la seva configuració consisteix en situar els substituents més propers a l'horitzontal, els més llunyans a la vertical i unir-los mitjançant una línia horitzontal i vertical, respectivament. D'aquesta manera, s'obté el diagrama (IVc) on també es descriu un gir horari en seguir l'anterior seqüència, i per tant, una configuració (R) de l'eix.

Normalment, i per tal d'evitar ambigüitats amb els centres quirals, es fa servir la notació configuracional (aR) i (aS) per a referir-se a la quiralitat axial (Figura 1.9). A la Figura 1.10 es mostren exemples de molècules amb possibilitat de tenir un eix quiral a la seva estructura en funció dels seus substituents a, b, c i d.

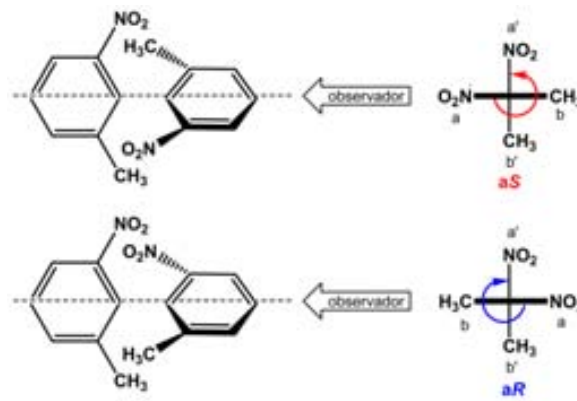


Figura 1.9. Assignació de la configuració absoluta d'un eix quiral.

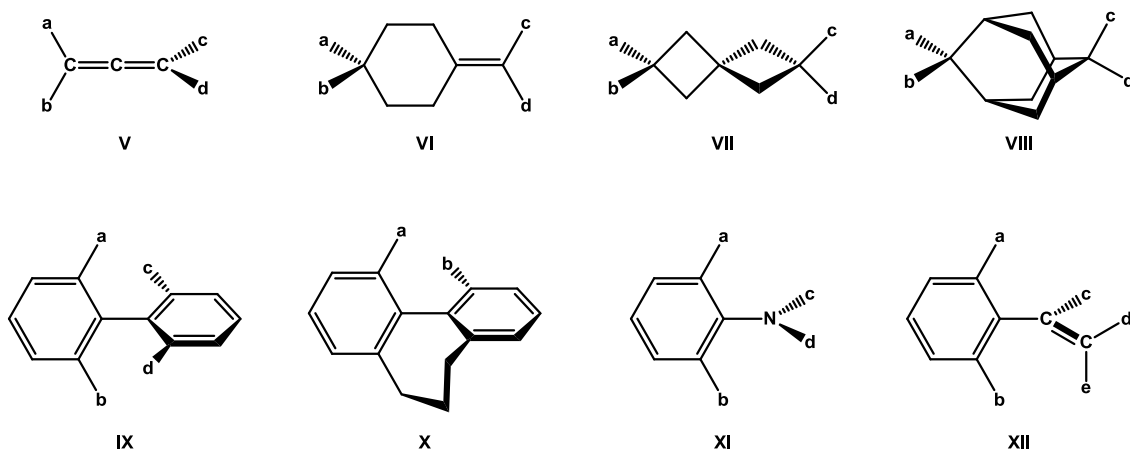


Figura 1.10. Exemples d'estructures amb un eix quiral. Al·lens (V), alquilidencicloalcans (VI), espirans (VII), adamantans (VIII), bifenils i biarilderivats *ortho*-disubstituits (IX), bifenils amb un i dos ponts (X), anilines substituïdes (XI) i estirens (XII).

### 1.2.3. Pla quiral

Es considera pla quiral aquell que apareix en molècules que tenen una gran part dels seus àtoms en un pla del qual sobresurt la resta de la molècula. A la Figura 1.11 es troben diversos exemples de molècules amb quiralitat planar. A la molècula **XIII**, el pla que conté l'anell benzènic, els dos àtoms d'oxigen i el grup carboxil és un pla quiral degut a la presència del pont de polimetilè que uneix els dos àtoms d'oxigen i fa perdre la simetria de la molècula. D'aquesta manera, la col·locació d'aquest pont al costat oposat del pla quiral representaria l'altra forma enantiomèrica, i en la seva absència el pla resultant seria un pla de simetria.

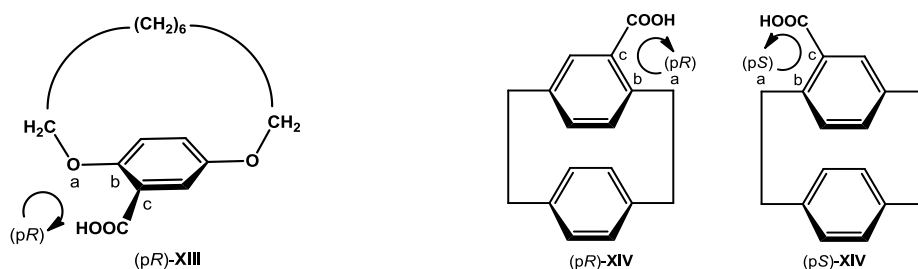


Figura 1.11. Exemples de molècules amb un pla quiral i model de nomenclatura.

Per tal d'assignar la configuració del pla quiral se segueix la regla de la seqüència agafant com a àtom pilot aquell directament unit al pla, però que es troba fora d'aquest, i és aquesta posició la que

marca la posició de l'observador. A la molècula **XIII**, aquest àtom és el carboni del primer grup metilè de l'esquerra. Seguidament, es van numerant els àtoms del pla successivament en l'ordre que van apareixent seguint els enllaços des de l'àtom pilot i s'observa quin és el sentit de gir en seguir la seqüència. En cas de doble possibilitat, se segueix el camí per l'àtom de major prioritats segons la regla de Cahn, Ingold i Prelog. Així, es designa amb la notació (p*R*) i (p*S*) la quiralitat del pla segons si el gir segueix un sentit horari o antihorari, respectivament (Figura 1.11).

### 1.2.4. Hèlix quiral

L'hèlix és el darrer dels elements estereogènics, el qual genera quiralitat helicoïdal. Aquest tipus de quiralitat es troba molt present a la natura en les closques dels cargols i en els remolins, així com en diversos objectes com ara els llevataps o les molles (Figura 1.12).



Figura 1.12. Exemples d'elements amb quiralitat helicoïdal.

Les hèlixs es poden classificar segons el seu sentit de gir o rotació. D'aquesta manera, en mirar l'hèlix a través del seu eix des de davant fins darrere, s'anomena *P* (*plus*) a aquella que segueix una rotació en sentit horari o bé la regla de la mà dreta; d'altra banda, s'anomena *M* (*minus*) a aquella que segueix una rotació en sentit antihorari o la regla de la mà esquerra (Figura 1.13).

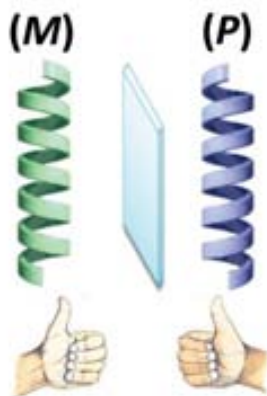


Figura 1.13. Model de nomenclatura de l'hèlix quiral.

A la química també es troben exemples de molècules amb quiralitat helicoïdal. Aquestes molècules presenten una dissimetria axial, sent per tant, un cas particular d'estructures amb eix quiral. Com a exemple trobem els benzofenantrens i els helicens, on l'impediment estèric no permet que els extrems de la molècula estiguin en el mateix pla, de manera que es força a la molècula a perdre la planaritat (Figura 1.14).



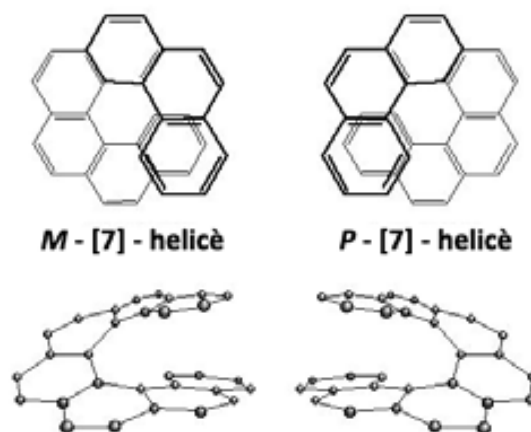


Figura 1.14. Helicè, molècula amb quiralitat helicoïdal.

Finalment, també es troben exemples importants d'helicitat en algunes estructures secundàries de polipèptids que estableixen determinades zones de la seva cadena en forma d'hèlix  $\alpha$ , la qual pot ser (*P*) o (*M*).

### 1.3. Importància de l'estereoquímica

La quiralitat no només és una propietat exclusiva del món de la química sinó que, com s'ha vist anteriorment en alguns exemples, es troba present en molts altres àmbits de la vida, i sovint, alguns dels fenòmens fonamentals i de les lleis de la natura deriven de l'asimetria. De fet, a la naturalesa trobem molts exemples de molècules i estructures quirals. Els éssers vius són un clar exemple, ja que essencialment estan constituïts per molècules òpticament pures com ara els D-glúcids, els D-nucleòsids, els L-aminoàcids i fins i tot tenen macroestructures quirals com la doble hèlix de l'ADN.<sup>20</sup> A més a més, l'organisme està especialitzat en fer i metabolitzar només alguns estereoisòmers. És el cas del midó, el qual es troba a les patates i al pa, i és metabolitzat per l'ésser humà; en canvi, la cel·lulosa de la fusta i de les fibres vegetals no és metabolitzada per l'ésser humà tot i ser ambdós polímers de la glucosa amb diferent estereoquímica. Aquest és un dels nombrosos exemples de l'important paper que l'estereoquímica exerceix en la vida quotidiana.

D'altra banda, és evident que l'estereoquímica influeix en les propietats i la reactivitat dels compostos quirals i això juga un paper molt important, especialment en l'aplicació que aquests compostos puguin tenir.

A la Figura 1.15 es mostren alguns exemples de molècules quirals amb diferent comportament pel que fa a algunes propietats com el gust,<sup>21</sup> l'olor,<sup>22</sup> l'activitat biològica, etc.

<sup>20</sup> a) Mason, S. F. *Nature* **1984**, *311*, 19-23. b) Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4<sup>a</sup> ed. W. H. Freeman & Company, **2004**. ISBN: 978-0716743392.

<sup>21</sup> Shallenberger, R. S. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 659-666.

<sup>22</sup> a) Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1-42. b) Bentley, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099-4112.

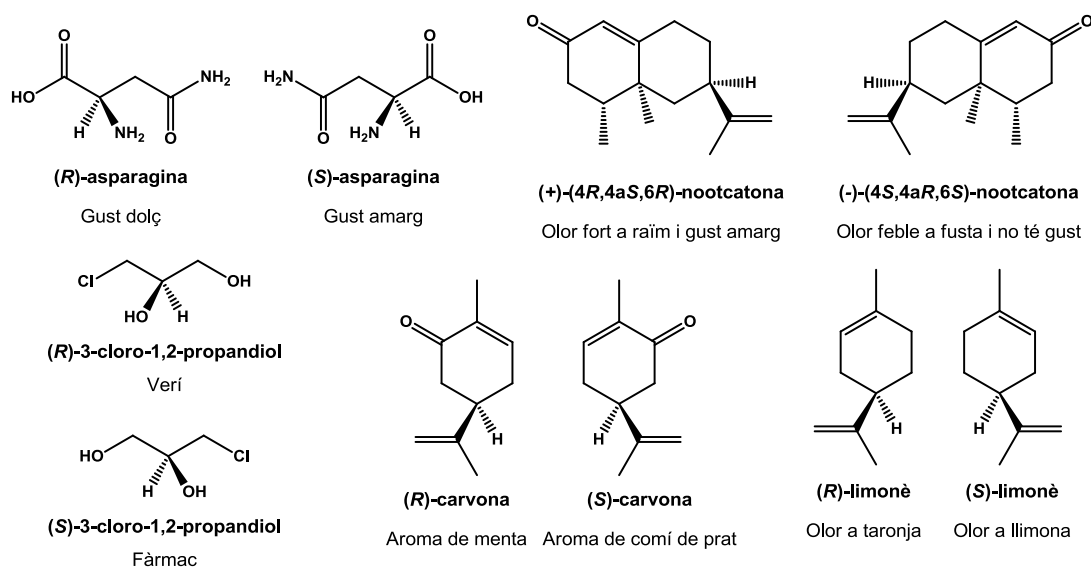


Figura 1.15. Exemples d'enantiòmers amb diferents propietats.

### 1.3.1. La quiralitat i l'activitat biològica

Aquesta diferent disposició espacial dels àtoms a les formes enantiomèriques d'una molècula resulta especialment rellevant quan es considera l'activitat farmacològica *in vivo* d'aquestes, ja que pot ser que dos enantiòmers generin una resposta diferent a l'organisme i això influeix en l'eficàcia del fàrmac.<sup>23</sup> Aquest fet s'explica mitjançant el reconeixement molecular<sup>24</sup> que té lloc a l'organisme segons el model de tres punts o model "clau-pany", el qual va ser proposat per Hermann Emil Fischer el 1894 per a explicar els processos entre substàncies quirals on el producte resultant provenia del millor acoblament estereoquímic (Figura 1.16).

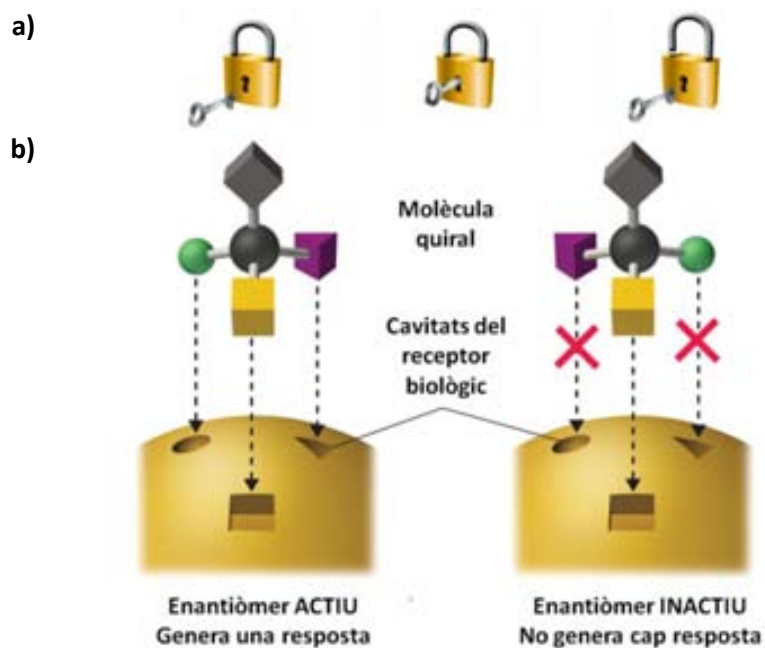


Figura 1.16. a) Representació del model clau-pany. b) Reconeixement molecular.

<sup>23</sup> Leffingwell, J. C. *Leffingwell Reports* **2003**, *3*, 1-27.

<sup>24</sup> a) Ferguson, L. N. *J. Chem. Educ.* **1981**, *58*, 456-461. b) Gellman, S. H. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1231-1232.

Segons explica aquest model, els enantiòmers interaccionen de manera complementària i sovint quiralment selectiva amb els bioreceptors, els quals acostumen a ser enzims o proteïnes amb cavitats especialment dissenyades per a unir-se a molècules amb un alt nivell d'estereoselectivitat. Per tant, la interacció resulta específica i dos enantiòmers poden provocar respostes metabòliques i biològiques diferents.

En els processos on existeix una activitat biològica diferent per a cada enantiòmer es diu que té lloc una biodiscriminació quiral, on l'enantiòmer més actiu s'anomena eutòmer i el menys actiu, distòmer.<sup>1,25</sup> El quocient entre l'afinitat de l'eutòmer i del distòmer s'anomena quocient eudístic (QE) i és una mesura de l'estereoselectivitat de la substància.

Tenint en compte això, si es consideren les diferents possibilitats pel que fa a l'activitat biològica dels compostos, en general es poden diferenciar tres situacions diferents:<sup>26</sup>

- Només un dels enantiòmers presenta activitat biològica i l'altre és inactiu o no presenta activitat significativa.
- Ambdós enantiòmers tenen una bioactivitat idèntica o semblant que pot ser quantitativament diferent.
- Els dos enantiòmers tenen diferent tipus d'activitat biològica.

A continuació s'explicarà cadascuna d'aquestes tres situacions i s'il·lustraran amb exemples representatius de fàrmacs amb aquest comportament.

### 1.3.1.1. Activitat biològica específica d'un sol enantiòmer

La levodopa<sup>27</sup> és un exemple de compost on només un dels enantiòmers és actiu. Aquesta s'utilitza en el tractament de la malaltia del Parkinson per a augmentar els nivells de dopamina al pacient, ja que la levodopa és capaç de travessar la barrera encefàlica, a diferència de la dopamina que no és capaç de fer-ho. Un cop al sistema nerviós central, la levodopa es metabolitza descarboxilant-se i generant la dopamina, la qual permet el tractament de la malaltia.<sup>28</sup> En aquest cas, l'altre enantiòmer, la dextrodopa,<sup>29</sup> és inactiu i no provoca cap resposta metabòlica.

Un altre exemple el trobem al timolol,<sup>30</sup> on només la forma enantiomèrica (*S*) és activa com a bloquejant adrenèrgic en el tractament de la hipertensió, sent l'enantiòmer (*R*) farmacològicament inactiu (Figura 1.17).

<sup>25</sup> Burke, D.; Henderson, D. J. *Brit. J. Anaesth.* **2002**, *88*, 563-576.

<sup>26</sup> a) Eichelbaum, M.; Gross, A. S. *Adv. Drug Res.* **1996**, *28*, 1-64. b) Slováková, A.; Hutt, A. J. *Ceska Slov. Farm.* **1999**, *48*, 107-112. c) Wermuth, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, 2nd edition, **2003**, p. 275-288. ISBN: 978-0-12-744481-9. d) Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85-100.

<sup>27</sup> Nom IUPAC: àcid (*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoic.

<sup>28</sup> a) Carlsson, A.; Lindqvist, M.; Magnusson, T. *Nature* **1957**, *180*, 1200. b) Benes, F. M. *Trends Pharmacol. Sci.* **2001**, *22*, 46-47.

<sup>29</sup> Nom IUPAC: àcid (*R*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoic.

<sup>30</sup> a) Nom IUPAC: (*S*)-1-(*tert*-butilamino)-3-[(4-morfolin-4-il-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]propan-2-ol. b) Camps, P.; Vázquez, S.; Escolano, C. *Química Farmacéutica I. Tomo 1*, Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona, **2009**, Tema 3. ISBN: 978-84-475-3417-3.

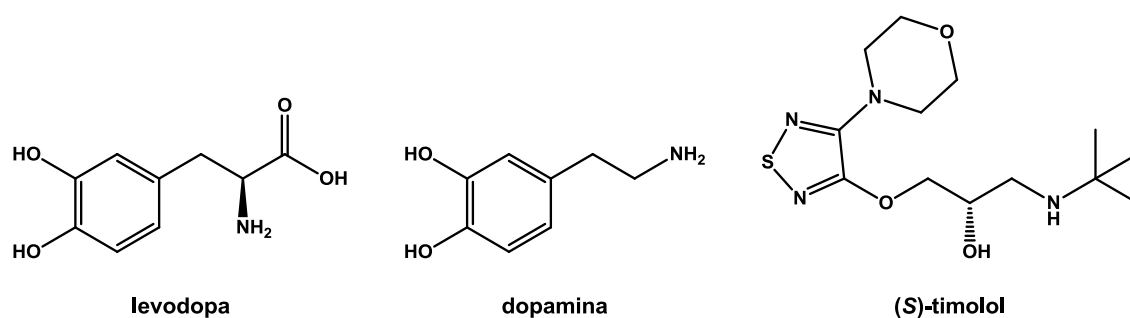


Figura 1.17. Estructures de la levodopa, la dopamina i l'(S)-timolol.

### 1.3.1.2. Activitat biològica comuna per a ambdós enantiòmers

Dins d'aquest apartat es poden distingir dues subcategories segons l'activitat quantitativa dels dos enantiòmers. Així, existeix el cas on ambdues formes enantiomèriques presenten idèntica activitat biològica qualitativa i quantitativa, o bé, el cas on presentant el mateix tipus de bioactivitat, actuen quantitativament diferent, sent un enantiòmer més actiu que l'altre.

Dins del primer dels casos es troben molt pocs exemples, ja que sovint la quiralitat influeix en la interacció amb el receptor. Sovint s'observa aquest tipus de comportament en aquells casos on el receptor interacciona amb una regió no quiral del medicament. És el cas de la ciclofosfamida,<sup>31</sup> un fàrmac antineoplàstic usat en el tractament de limfomes, i de la flecainida,<sup>32</sup> un agent antiarítmic.<sup>33</sup> En aquests casos, el medicament es pot prescriure perfectament en la seva forma racèmica donada la idèntica activitat de les dues formes (Figura 1.18).<sup>26d</sup>

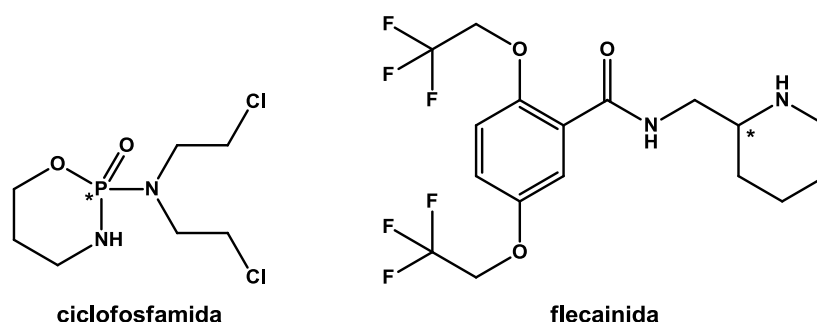


Figura 1.18. Estructures de la ciclofosfamida i la flecainida.

Com a exemple del segon cas, es pot citar el propranolol,<sup>34</sup> usat com a  $\beta$ -bloquejant no selectiu per al tractament de la hipertensió.<sup>35</sup> Comercialment es troba en la seva forma racèmica atès que els dos enantiòmers són actius, tot i que es coneix que l'eutòmer és l'enantiòmer (S), el qual és cent vegades més actiu que l'enantiòmer (R). També és el cas de l'ibuprofè,<sup>36</sup> un antiinflamatori no esteroïdal. Se sap que només l'(S)-ibuprofè és la forma activa tant *in vitro* com *in vivo*, no obstant,

<sup>31</sup> Nom IUPAC: (RS)-N,N-bis(2-cloroetil)-1,3,2-oxazafosfinan-2-amina-2-òxid.

<sup>32</sup> Nom IUPAC: (RS)-N-(piperidin-2-ilmetil)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida.

<sup>33</sup> Davies, N. M.; Teng, X. W. *Adv. Pharm.* **2003**, *1*, 242-252.

<sup>34</sup> Nom IUPAC: 1-(isopropilamino)-3-(naftalen-1-iloxi)propan-2-ol.

<sup>35</sup> a) Prichard, B. N. C.; Gillam, P. M. S. *Brit. Med. J.* **1969**, *1*, 7-16. b) Tuttle, R. S.; McCleary, M. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1978**, *207*, 56-63. c) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4022-4025.

<sup>36</sup> a) Nom IUPAC: àcid (RS)-2-(4-isobutilfenil)propanoic. b) Rainsford, K. D. *Ibuprofen. A critical bibliographic review*, Taylor & Francis, **2005**. ISBN: 0-7484-0694-8.

l'(*R*)-ibuprofè es converteix dins l'organisme a la forma activa degut a l'existència d'una isomerasa (Figura 1.19).<sup>37</sup>

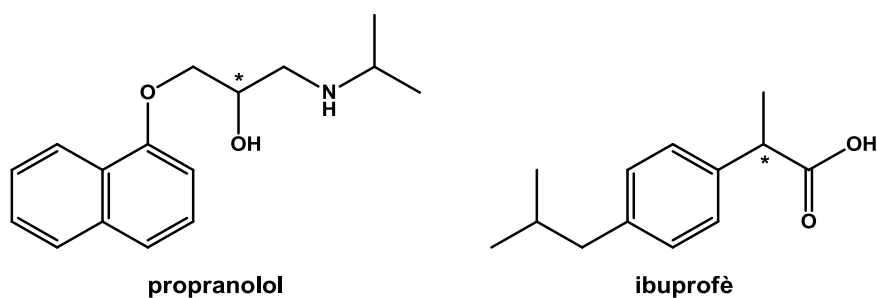


Figura 1.19. Estructures del propranolol i l'ibuprofè.

### 1.3.1.3. Activitat biològica diferent per a cada enantiòmer

En aquest darrer apartat també es poden trobar dos casos ben diferenciats. El primer cas és aquell en que els dos enantiòmers presenten activitats qualitatives diferents. Aquest és el cas de la fluoxetina<sup>38</sup> (Prozac®) inicialment comercialitzada en la seva forma racèmica. Estudis recents deixen entreveure que l'enantiòmer actiu per al control de la depressió és l'(*R*)-fluoxetina, mentre que l'(*S*)-fluoxetina és l'eutòmer per al tractament de la migranya.<sup>39</sup> Un altre exemple d'aquest tipus és el propoxifè,<sup>40</sup> el qual té dos enantiòmers actius, el dextropropoxifè (Darvon®), que és un opiàc suau usat com a analgèsic,<sup>41</sup> i el levopropoxifè (Novrad®), que té activitat antitussígena.<sup>26c</sup> Com a curiositat, esmentar que els noms dels dos fàrmacs comercials també són enantiomèrics (Figura 1.20).

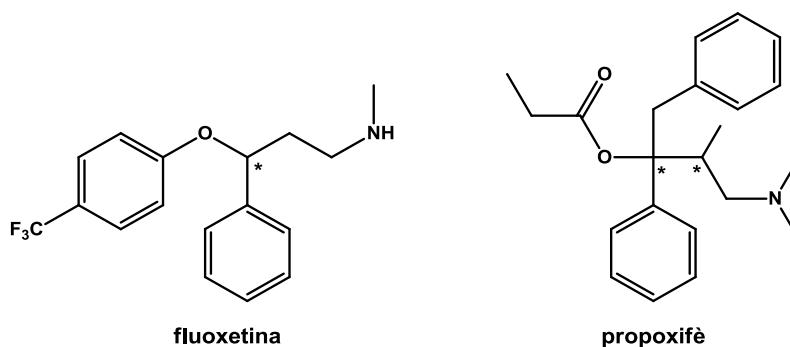


Figura 1.20. Estructures de la fluoxetina i el propoxifè.

El segon dels casos, i el més perillós, és aquell en que un dels enantiòmers té una certa activitat beneficiosa mentre que l'altre és tòxic o bé inhibeix l'acció del primer. Exemples ben coneguts són el

<sup>37</sup> a) Chen, C.-S.; Shieh, W.-R.; Lu, P.-H.; Harriman, S.; Chen, C.-Y. *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, *1078*, 411-417. b) Tracy, T. S.; Hall, S. D. *Drug Metab. Dispos.* **1992**, *20*, 322-327. c) Reichel, C.; Brugger, R.; Bang, H.; Geisslinger, G.; Brune, K. *Mol. Pharmacol.* **1997**, *51*, 576-582.

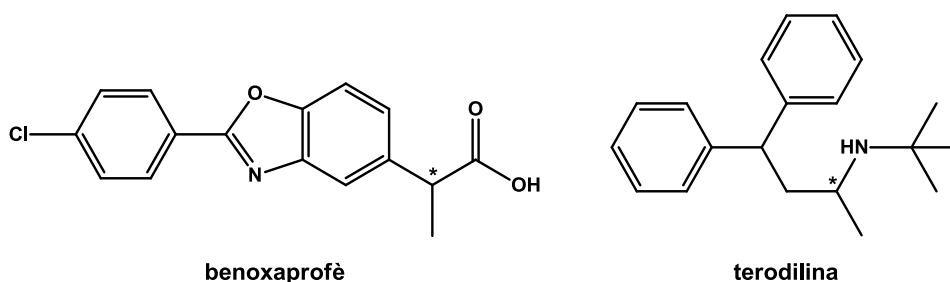
<sup>38</sup> a) Nom IUPAC: *N*-metil-3-fenil-3-(4-trifluorometilfenoxi)propilamina. b) Benfield, P.; Heel, R. C.; Lewis, S. P. *Drugs* **1986**, *32*, 481-508. c) Wong, D. T.; Bymaster, F. P.; Engleman, E. A. *Life Sci.* **1995**, *57*, 411-441. d) Wong, D. T.; Perry, K. W.; Bymaster, F. P. *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 764-774.

<sup>39</sup> Steiner, T. J.; Ahmed, F.; Findley, L. J.; MacGregor, E. A.; Wilkinson, M. *Cephalalgia* **1998**, *18*, 283-286.

<sup>40</sup> a) Nom IUPAC: propionat d'1,2-difenil-3-metil-4-(dimetilamino)butan-2-il. b) Drayer, D. E. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1986**, *40*, 125-133.

<sup>41</sup> Barkin, R. L.; Barkin, S. J.; Barkin, D. S. *Am. J. Ther.* **2006**, *13*, 534-542.

de l'antiinflamatori no esteroïdal benoxaprofè<sup>42</sup> i la terodilina,<sup>43</sup> un fàrmac molt prescrit a Europa per al tractament de la incontinència urinària (Figura 1.21). Ambdós casos presenten un enantiòmer actiu i un altre tòxic.

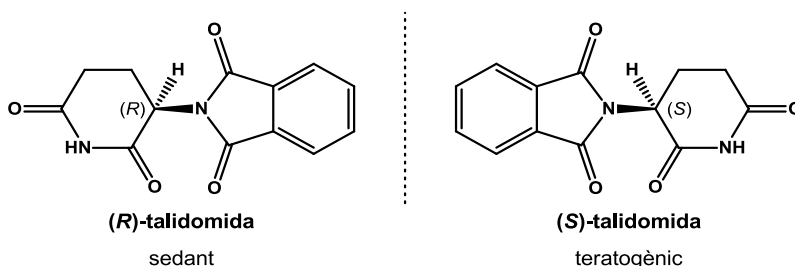


**Figura 1.21.** Estructures del benoxaprofè i la terodilina.

No obstant, el cas més conegut d'aquest tipus de comportament és, sens dubte, el de la talidomida,<sup>44</sup> la qual va provocar l'episodi conegut com a desastre de la talidomida.<sup>45</sup>

Aquest compost és el clar exemple de fàrmac on el canvi en la disposició d'un únic àtom quiral pot fer que, lluny de tenir efectes beneficiosos per a la salut, provoqui l'efecte advers. Aquest fàrmac, originàriament desenvolupat pel grup farmacèutic alemany Chemie Grünenthal l'any 1957, es prescrivia com a sedant i com a calmant de les nàusees de les dones embarassades.

La talidomida va provocar el naixement de milers de bebès al món afectats de focomèlia, una anomalia congènita caracteritzada per la carència o escurçament de les extremitats, fet que va provocar que es deixés de comercialitzar el 1963. Durant els anys posteriors, els estudis exhaustius realitzats van concloure que el problema residia en el fet que el fàrmac s'administrava en la seva forma racèmica, sent l'enantiòmer (*R*) l'efectiu en el tractament dels marejos, mentre que l'enantiòmer (*S*) tenia efectes teratogènics i era el causant de les malformacions al fetus (Figura 1.22).



**Figura 1.22.** Estructura dels dos enantiòmers de la talidomida i la seva activitat biològica.

<sup>42</sup> a) Nom IUPAC: àcid 2-[2-(4-clorofenil)benzo[d]oxazol-5-il]propanoic. b) Dahl, S. L.; Ward, J. R. *Pharmacotherapy* **1982**, 2, 354-366. c) Marshall, E. *Science* **1985**, 229, 1071.

<sup>43</sup> a) Nom IUPAC: *N*-(*tert*-butil)-4,4-difenilbutan-2-amina. b) Langtry, H. D.; McTavish, D. *Drugs* **1990**, 40, 748-761.

<sup>44</sup> Nom IUPAC: (*RS*)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isòindol-1,3-diona.

<sup>45</sup> a) Lenz, W.; Pfeiffer, R. A.; Kosenow, W.; Hayman, D. J. *Lancet* **1962**, 279, 45-46. b) Burgio, G. R. *Eur. J. Pediatr.* **1981**, 136, 229-230. c) Eriksson, T.; Björkman, S.; Roth, B.; Fyge, Å.; Höuglund, P. *Chirality* **1995**, 7, 44-52. d) Tseng, S.; Pak, G.; Washenik, K.; Pomeranz, M. K.; Shupack, J. L. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1996**, 35, 969-979. e) Perri, A. J.; Hsu, S. *Dermatol. Online J.* **2009**, 9, 5. f) Gupta, R. C. *Reproductive and developmental toxicology*, Academic Press, **2011**, Chapter 31: Thalidomide. ISBN: 978-0-12-382032-7.

Un altre problema afegit va ser que els assajos realitzats també van demostrar que ambdós enantiòmers podien interconvertir-se *in vivo* i per tant, l'administració de l'enantiòmer (*R*) tampoc evitaria els efectes adversos del medicament.

A l'actualitat la talidomida s'ha tornat a comercialitzar en la seva forma racèmica per al tractament d'algunes malalties com la lepra o determinats tipus de tumors.<sup>46</sup>

### 1.3.2. La quiralitat i la indústria farmacèutica

Degut a situacions com la de la talidomida que van impactar profundament tant a la societat com als científics, la quiralitat és, des de fa un temps i fins a dia d'avui, un dels temes pioners en el món de la química orgànica per les seves possibles conseqüències a nivell econòmic i per a la salut.

És per aquest motiu que, en els darrers anys, tant la comunitat científica com la indústria farmacèutica han incrementat el seu interès en l'estudi de síntesis estereoselectives i en el desenvolupament de tècniques de separació i quantificació d'enantiòmers. Consegüentment, s'ha treballat molt en la síntesi de compostos quirals enantiomèricament purs, coneguda com a síntesi asimètrica, fent que sigui un camp important de la investigació en química orgànica. Per tant, la quiralitat ha esdevingut un tema principal en el disseny, desenvolupament i comercialització de nous fàrmacs.<sup>47</sup>

Aquest fet s'ha vist reflectit en el canvi produït en la síntesi de fàrmacs. Antigament predominaven els fàrmacs racèmics degut a les dificultats existents en la síntesi dels compostos enantiopurs, i els que estaven disponibles en la seva forma enantiopura eren aquells que derivaven d'una font natural, com la morfina, l'epinefrina i l'escopolamina. En canvi, actualment existeix una clara tendència a la indústria farmacèutica cap al desenvolupament de fàrmacs enantiopurs, bé a través de noves síntesis o per derivatització dels racemats existents.<sup>25</sup> A principis de la dècada dels noranta, per exemple, el 90% dels medicaments quirals es venien en la seva forma racèmica. No va ser fins el 1992 que es va fomentar la comercialització dels fàrmacs en la seva forma enantiopura degut a la innovació tecnològica i a la implantació d'una nova normativa, introduïda per la *Food and Drug Administration* (FDA), que regulava les barreges racèmiques.<sup>48</sup> Segons aquesta normativa, els productors de nous fàrmacs eren els que decidien si aquests es formulaven en forma racèmica o d'un sol enantiòmer; no obstant, aquesta elecció havia d'estar justificada. D'aquesta manera, la producció de medicaments racèmics es complicava, afavorint així la producció de fàrmacs enantiopurs, els quals sovint milloraven l'eficàcia dels fàrmacs existents i minimitzaven les dosis necessàries, els seus efectes adversos i la seva toxicitat.

L'any 2004, Agranat i col·laboradors van publicar un treball on recollien les tendències en el desenvolupament de fàrmacs quirals durant el període 1983-2002,<sup>49</sup> i més recentment, al 2012, un altre treball ha actualitzat aquests estudis fins a l'any 2010.<sup>50</sup> En aquests treballs es mostren els percentatges de fàrmacs aprovats al món durant el període 1983-2010 (Figura 1.23). Tal com es pot observar a la gràfica, d'una banda, existeix una clara tendència a reduir el nombre de fàrmacs

<sup>46</sup> a) Politi, P. M. *Medicina* **2000**, 60 Suppl 2, 61-65. b) Rossi, G. *Recenti progressi in medicina* **2001**, 92, 213-216.

<sup>47</sup> a) Sheldon, R. A. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1996**, 67, 1-14. b) McConathy, J.; Owens, M. J. *J. Clin. Psychiatry* **2003**, 5, 70-73.

<sup>48</sup> FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. *Chirality* **1992**, 4, 338-340.

<sup>49</sup> Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. *Drug Discov. Today* **2004**, 9, 105-110.

<sup>50</sup> Agranat, I.; Wainshtein, S. R.; Zusman, E. Z. *Nature Rev. Drug Discov.* **2012**, 11, 972-973.

racèmics comercialitzats al món, passant d'un 30-40% durant el període 1983-1986, fins a menys d'un 10% en els darrers anys. D'altra banda, els fàrmacs comercialitzats únicament amb una de les seves formes enantiomèriques ha passat d'un 26% a l'any 1983, a un 70% a l'actualitat. Es fa doncs evident que, a l'actualitat, els fàrmacs comercialitzats en la seva forma enantiopura lideren el mercat al món, desplaçant als aquirals, i deixant pràcticament fora del mercat als fàrmacs racèmics.

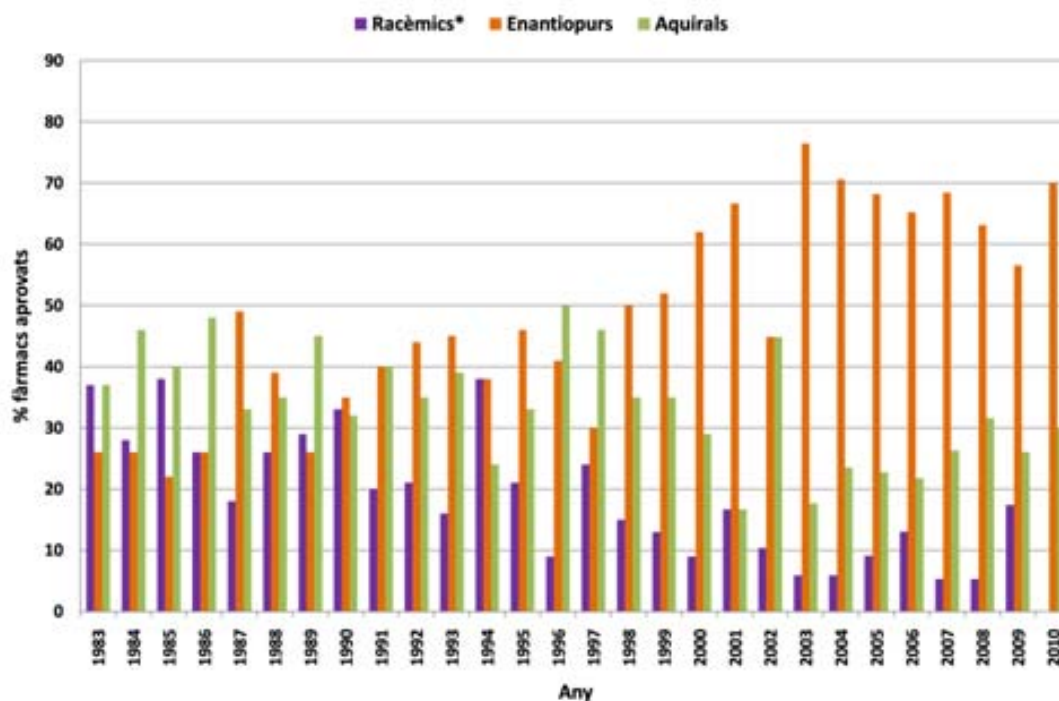


Figura 1.23. Distribució anual de fàrmacs aprovats al món en el període 1983-2010.  
(\*) Inclou mescleres diastereoisomèriques.

#### 1.4. Determinació de la puresa enantiomèrica

Com s'ha vist en apartats anteriors, en els darrers anys ha augmentat l'interès dels investigadors en l'estereoquímica i la seva implicació en el comportament químic i biològic. D'aquí que un dels principals objectius dels científics sigui l'estudi de les interaccions quirals, així com el disseny i la síntesi de molècules enantiomèricament pures.

Aquesta necessitat de disposar de productes enantiopurs ha impulsat la investigació tant del desenvolupament de mètodes de síntesi com de nous mètodes que permetin la determinació de la puresa enantiomèrica i de la configuració absoluta dels compostos d'una manera el més precisa i senzilla possible.

Històricament, la mesura de la puresa enantiomèrica d'una substància quiral es realitza mitjançant tècniques òptiques. Es mesura la desviació del pla de la llum polaritzada o rotació òptica específica ( $[\alpha]$ ) de la molècula (Figura 1.24) sota condicions definides de temperatura, dissolvent, concentració, longitud d'ona de la llum incident, camí òptic, etc. Aquest mètode, tot i ser senzill, no resulta ser gaire precís degut a que depèn d'un gran nombre de variables experimentals. A més a més, també presenta l'inconvenient que cal conèixer el valor de referència de la substància pura per tal de comparar-lo amb l'obtingut experimentalment, de manera que no és un mètode vàlid per a



nous compostos. D'altra banda, la presència d'impureses òpticament actives a la solució pot afectar significativament a la mesura i generar lectures errònies.<sup>51</sup>

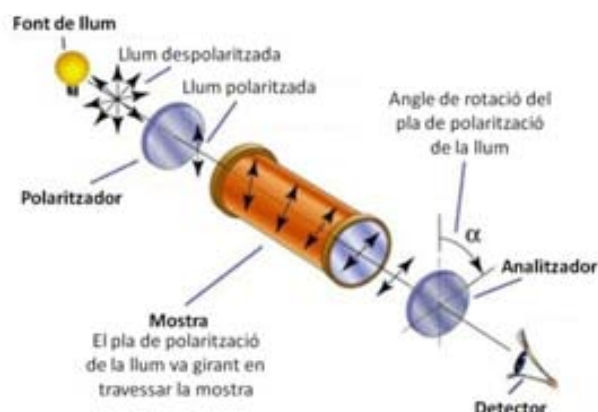


Figura 1.24. Esquema de la determinació del poder rotatori.

D'aquesta manera, tot i que la mesura del poder rotatori continua essent indispensable per a la descripció física de qualsevol molècula quiral nova, el gran nombre d'inconvenients que presenta aquesta tècnica fa que, avui en dia, s'utilitzin altres mètodes per a determinar la puresa enantiomèrica. Actualment, les tècniques més utilitzades per a aquesta determinació són la cromatografia de gasos (CG),<sup>52</sup> la cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC)<sup>53</sup> i la ressonància magnètica nuclear (RMN).<sup>51,54</sup> Les dues tècniques cromatogràfiques fan servir columnes amb fases estacionàries quirals (CSP) enantiopures per tal de poder distingir els enantiòmers d'una barreja, mentre que la RMN, tot i ser una tècnica aquiral, també permet diferenciar-los mitjançant l'ús d'additius quirals, anomenats auxiliars quirals.

Si es compara la RMN i les tècniques cromatogràfiques a grans trets, es troba una característica comuna a les dues tècniques, que es fonamenten en la formació de complexos diastereoisomèrics de diferent estabilitat i/o geometria entre la barreja d'enantiòmers i l'auxiliar quiral o la fase estacionària quiral, respectivament.

Tanmateix, existeixen dues diferències entre elles. D'una banda, la diferenciació dels enantiòmers per RMN emprant agents de solvatació quiral (CSAs), un tipus concret d'auxiliar quiral, es duu a terme a l'equilibri, mentre que a les cromatografies, el complex es veu desplaçat contínuament d'aquest estat d'equilibri. D'altra banda, cadascuna de les tècniques proporciona informació diferent. L'ús de les cromatografies permet obtenir informació sobre el grau de retenció de cada enantiòmer amb la fase estacionària, proporcionant informació purament termodinàmica dels adsorbats diastereoisomèrics formats. En canvi, amb la RMN, la informació que s'extreu està relacionada amb el desplaçament químic ( $\delta$ ), un paràmetre que resulta de la contribució mitjana entre les dues

<sup>51</sup> Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457.

<sup>52</sup> a) Schurig, V.; Nowotny, H.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 939-957. b) Bicchi, C.; D'Amato, A.; Rubiolo, P. *J. Chromatogr. A* **1999**, *843*, 99-121. c) Nie, M. Y.; Zhou, L. M.; Wang, Q. H.; Zhu, D. Q. *Chromatographia* **2000**, *51*, 736-740. d) Schurig, V. *J. Chromatogr. A* **2001**, *906*, 275-299.

<sup>53</sup> a) Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347-362. b) Okamoto, Y.; Ikai, T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2593-2608.

<sup>54</sup> a) Wenzel, T. J. *Discrimination of Chiral Compounds Using NMR Spectroscopy*, Ed. Wiley, **2007**. ISBN: 978-0-471-76352-9. b) Tranter, G. E.; Koppenaal, D. W. *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, 2nd edition, Academic Press, **2010**, Enantiomeric Purity Studied Using NMR, p. 484-493. ISBN: 978-0-12-374413-5. c) Wenzel, T. J.; Chisholm, C. D. *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.* **2011**, *59*, 1-63.

espècies presents a l'equilibri de formació dels complexos diastereoisomèrics. Aquest paràmetre està controlat per la termodinàmica i la cinètica, i aporta informació relacionada amb la geometria i/o l'estabilitat del complex. Aquestes diferències, posades de manifest a l'espectre, no només permeten determinar la puresa enantiomèrica, sinó que també permeten determinar l'estequiometria del complex, calcular paràmetres termodinàmics, constants d'associació i, fins i tot, mitjançant experiments nOe intermoleculars, permeten extreure informació estructural del complex format.

Tots aquests avantatges de la RMN front les cromatografies, a més de la seva gran versatilitat, la seva validesa per a molts tipus de molècules, la rapidesa, el baix cost d'anàlisi i que permet treballar a baixes concentracions, fan d'aquesta tècnica una eina potent, àmpliament emprada avui en dia, en la determinació de la puresa enantiomèrica.

### 1.4.1. Determinació de la puresa enantiomèrica per RMN

La ressonància magnètica nuclear és una tècnica aquiral que no és capaç de distingir, *a priori*, els enantiòmers presents en una mescla racèmica o enantiomèricament enriquida en aquest entorn aquiral. Aquest fet és degut a que els senyals de dos nuclis enantiotòpics són isòcrons, és a dir, presenten bandes amb un mateix desplaçament químic, i per tant, l'espectre de RMN és el mateix per a ambdós enantiòmers presents. En canvi, si s'afegeix al medi una substància enantiomèricament pura capaç d'associar-se de manera diferent amb cadascun dels enantiòmers de la barreja per tal de formar dos complexos diastereoisomèrics, s'aconsegueix tenir bandes anisòcrones, és a dir, bandes a diferent desplaçament químic. Llavors, si la separació dels senyals és suficientment bona, la integració de les bandes permet determinar la proporció enantiomèrica i quantificar la puresa enantiomèrica existent a la mescla inicial. Es dedueix aleshores que per a poder fer servir la RMN com a eina per a la determinació de la puresa enantiomèrica calen auxiliars quirals.

La primera referència bibliogràfica que es troba d'aquest fet data del 1965, quan Mislow i Raban van proposar que l'ús d'un dissolvent quiral en forma enantiopura podria provocar la separació dels senyals d'un solut quiral.<sup>55</sup> Un any després, Pirkle va confirmar-ho enregistrant l'espectre de <sup>19</sup>F-RMN del 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol dissolt en un dissolvent òpticament actiu, la (*R*)-1-feniletilamina.<sup>56</sup> A l'espectre enregistrat es podien observar dos senyals diferenciats, un singlet per a cadascun dels fluors de cada enantiòmer. Aquesta metodologia es va estendre ràpidament a l'<sup>1</sup>H-RMN quan el mateix autor va obtenir resultats similars amb la 1-(1-naftil)etilamina.<sup>57</sup> Actualment, els auxiliars quirals<sup>54c,58</sup> més emprats per a aquesta metodologia són els següents:

- Agent de derivatització quiral o *Chiral Derivatizing Agent* (CDA)<sup>59</sup>
- Reactiu lantànid de desplaçament quiral o *Chiral Lanthanide Shift Reagent* (CLSR)<sup>60</sup>
- Agent de solvatació quiral o *Chiral Solvating Agent* (CSA)<sup>61</sup>

---

<sup>55</sup> Raban, M.; Mislow, K. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4249-4253.

<sup>56</sup> Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1837.

<sup>57</sup> Burlingame, T. G.; Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4294.

<sup>58</sup> Wenzel, T. J.; Wilcox, J. D. *Chirality* **2003**, *15*, 256-270.

<sup>59</sup> Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.

<sup>60</sup> a) Sullivan, G. R. *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 287-329. b) Peters, J. A.; Huskens, J.; Raber, D. J. *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.* **1996**, *28*, 283-350.

<sup>61</sup> Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263-331.

El tipus d'interacció que fa possible la diastereotopia en cadascun dels casos és diferent segons quin sigui l'auxiliar quiral utilitzat. Així, amb els CDAs té lloc una derivatització i per tant es formen enllaços covalents amb el substrat; amb els CLSRs es realitza una complexació i es forma un complex organometàl·lic; i finalment, amb els CSAs es produeix una solvatació o associació amb el substrat mitjançant interaccions no enllaçants.

Si els auxiliars quirals emprats són efectius provocaran un canvi a l'espectre en el desplaçament químic ( $\delta$ ) dels senyals del compost analitzat. Aquest canvi en el desplaçament s'anomena  $\Delta\delta$  i és més gran com major és l'associació del solut amb l'auxiliar quiral. D'altra banda, la diferència dels desplaçaments químics dels dos enantiòmers ( $\Delta(\Delta\delta)$ ) determina el grau de resolució enantiomèrica. Si aquest paràmetre és prou gran, els dos senyals anisòcrons quedaran ben diferenciats i la integració de les bandes donarà una mesura directa de la puresa enantiomèrica del solut o analit de la barreja inicial. Cal remarcar que l'exactitud de la mesura dependrà també de l'aparell de RMN utilitzat i de la qualitat de l'espectre enregistrat.

#### 1.4.1.1. Agent de derivatització quiral (CDA)

Un agent de derivatització quiral és un compost enantiopur que reacciona amb els enantiòmers del compost quiral que es vol analitzar. D'aquesta manera, els enantiòmers passen a formar derivats diastereoisomèrics que presenten senyals amb diferent desplaçament químic, els quals permeten determinar la puresa enantiomèrica de la mescla a analitzar. Aquest tipus d'auxiliar quiral, a diferència dels altres dos, requereix d'una reacció prèvia amb l'analit, que sovint implica la formació d'enllaços covalents o iònics.

Per a obtenir resultats acurats amb els CDAs cal que la reacció de derivatització no doni lloc a la racemització del compost a analitzar, que no es produeixi una resolució cinètica dels enantiòmers i que la purificació dels diastereoisòmers es pugui realitzar emprant mètodes que exclouin l'enriquiment selectiu d'un d'ells.

Els CDAs més utilitzats són l'àcid de Mosher (MTPA) i l'àcid O-metilmandèlic (Figura 1.25). Aquests es fan servir habitualment per a la derivatització d'alcohols i d'amines, donant lloc als corresponents èsters i amides diastereoisomèrics.

La presència d'àtoms de fòsfor, seleni o fluor entre d'altres a l'estructura d'un CDA permet determinar la puresa enantiomèrica enregistrant espectres de  $^{31}\text{P}$ ,  $^{77}\text{Se}$ ,  $^{19}\text{F}$ , etc. Això en molts casos representa un avantatge ja que s'obtenen espectres més senzills si es treballa amb desacoblament de protó.

Darrerament, també s'han desenvolupat mètodes per a determinar la configuració absoluta mitjançant els agents de derivatització quiral.<sup>59,62</sup>

<sup>62</sup> Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374.

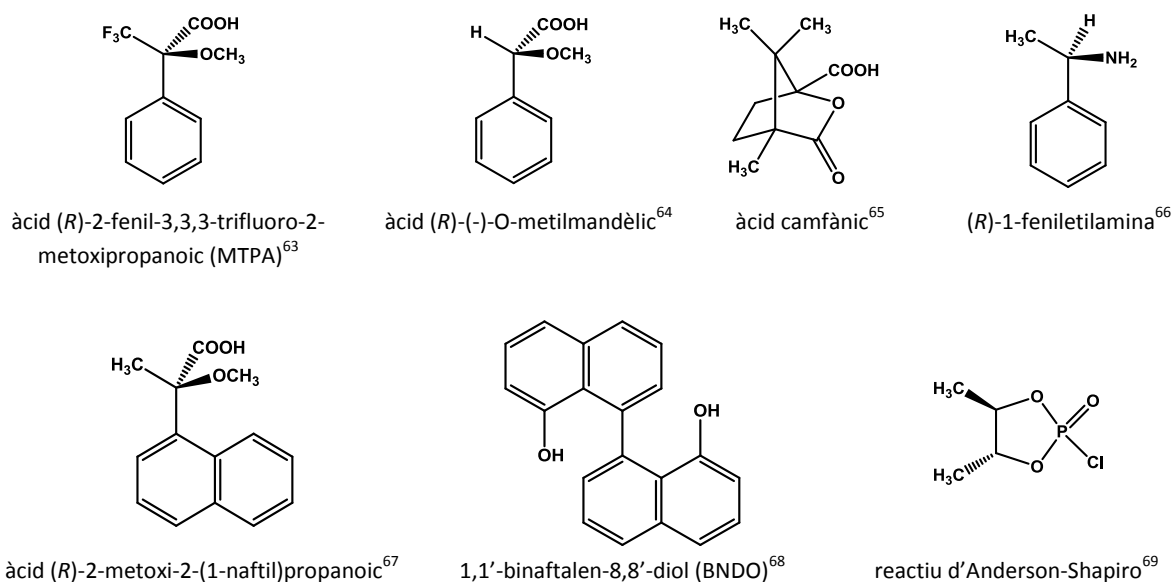


Figura 1.25. Alguns exemples d'agents de derivatització quiral (CDAs).

### 1.4.1.2. Reactiu lantànid de desplaçament quiral (CLSR)

Els reactius lantànids de desplaçament quiral són compostos enantiomèricament purs formats per un centre metàl·lic lantànid envoltat per lligands quirals de naturalesa molt diversa. Els metalls més comunament emprats per a aquesta aplicació són Eu(III), Pr(III) i Yb(III).

Aquest tipus d'auxiliars quirals, degut a la pobresa electrònica del metall, tenen la capacitat de formar complexos heptacoordinats amb una gran varietat de molècules orgàniques que continguin centres bàsics a la seva estructura,<sup>70</sup> com poden ser alcohols, amines, èsters, etc. El complex format amb cadascun dels enantiòmers és diferent i això provoca una diferència en el desplaçament químic ( $\Delta\delta$ ). En aquest cas, aquesta diferència acostuma a ser gran i ve determinada per la distància que existeix entre el centre metàl·lic i el nucli observat.

L'avantatge dels CLSRs, a més de ser útils per a un ampli ventall de molècules i de donar un desplaçament gran, és que a diferència dels CDAs, no requereixen cap reacció prèvia amb l'analit. Tanmateix, presenten alguns inconvenients. La seva principal limitació és que a camps magnètics alts (>100 MHz) donen senyals amples, fet que dificulta o fins i tot pot arribar a impedir la interpretació de l'espectre.<sup>51</sup> A més a més, requereixen que l'espectre sigui adquirit immediatament després de l'addició del CLSR, ja que poden tenir lloc problemes de precipitació o de formació d'altres complexos diastereoisomèrics com ara dímers.

Els CLSRs més coneguts són els derivats d'acilcamforats (Figura 1.26).

<sup>63</sup> Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.

<sup>64</sup> a) Jacobus, J.; Raban, M. *J. Chem. Educ.* **1969**, *46*, 351-354. b) Jacobus, J.; Jones, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4583-4585.

<sup>65</sup> Gerlach, H.; Zagalak, B. *Chem. Comm.* **1973**, 274-275.

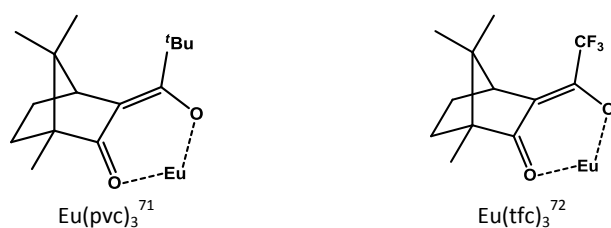
<sup>66</sup> Feringa, B.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2547-2557.

<sup>67</sup> Taji, H.; Kasai, Y.; Sugio, A.; Kuwahara, S.; Watanabe, M.; Harada, N.; Ichikawa, A. *Chirality* **2002**, *14*, 81-84.

<sup>68</sup> Fukushi, Y.; Shigematsu, K.; Mizutani, J.; Tahara, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4737-4740.

<sup>69</sup> Anderson, R. C.; Shapiro, M. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1304-1305.

<sup>70</sup> McCreary, M. D.; Lewis, D. W.; Wernick, D. L.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1038-1054.



**Figura 1.26.** Estructures d'alguns CLSRs àmpliament utilitzats.

Tot i que l'aplicació més comuna dels CLSRs implica una interacció directa d'aquests amb el solut, existeix una altra estratègia que consisteix en addicionar un reactiu lantànid aquiral a una solució d'un CSA i un solut. D'aquesta manera, té lloc una associació del CSA amb el reactiu lantànid aquiral, creant així un reactiu lantànid de desplaçament quiral, el qual provoca un desplaçament addicional a l'espectre de RMN que millora la resolució enantiomèrica obtinguda únicament amb el CSA.

### 1.4.1.3. Agent de solvatació quiral (CSA)

Un agent de solvatació quiral és un compost enantiopur que s'associa *in situ* i de manera diferent amb cadascun dels enantiòmers del solut a analitzar mitjançant interaccions no enllaçants. Concretament, forma complexos diastereoisomèrics transitoris capaços de ser diferenciats per RMN mitjançant un equilibri ràpid i reversible sense la formació de cap enllaç covalent.

L'ús d'un CSA no implica la realització de cap reacció química prèvia ni la presència d'un centre metàl·lic, evitant així els problemes de racemització de la mostra o d'eixamplament de bandes que es troben quan s'utilitzen CDAs o CLSRs, respectivament. Aquest tipus d'auxiliar quiral es basa en el reconeixement molecular que té lloc entre el CSA i el solut, el qual permet diferenciar els enantiòmers presents a la mescla i quantificar-los d'una manera senzilla, ràpida i econòmica. Aquest reconeixement molecular consisteix en la formació d'interaccions intermoleculars entre les dues espècies implicades, el CSA i el solut. Això és possible donada la compatibilitat existent pel que fa a la mida, la geometria, la complementarietat i el tipus de grups funcionals presents. D'aquesta manera, s'estableixen interaccions febles de tipus no enllaçant, com ara enllaços d'hidrogen, interaccions àcid-base,  $\pi$ -stacking, dipol-dipol o les forces de van der Waals.

Fruit d'aquestes interaccions es formen dos complexos diastereoisomèrics CSA-solut, els quals són diferenciats per RMN pel fet de presentar bandes anisòcrones. Els canvis observats a l'espectre de RMN en la posició dels senyals depenen essencialment de la constant d'associació i/o de la geometria adoptada per a cada un dels complexos, ja que aportarà un entorn magnètic no equivalent per a cada un dels nuclis dels dos enantiòmers. D'aquesta manera, si s'aconsegueix una separació dels senyals suficientment bona, la seva integració permet mesurar directament la proporció de cada enantiòmer a la barreja inicial (Figura 1.27).

En el cas dels CSAs, el valor de  $\Delta(\Delta\delta)$  acostuma a ser menor que el dels CDAs o CLSRs, no obstant, a dia d'avui això no és cap inconvenient, ja que l'ús d'espectròmetres de RMN d'alt camp (500 MHz o 600 MHz) ajuda a minimitzar aquest problema.

<sup>71</sup> Whitesides, G. M.; Lewis, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6979-6980.

<sup>72</sup> Goering, H. L.; Eikenberry, J. N.; Koerner, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5913-5914.

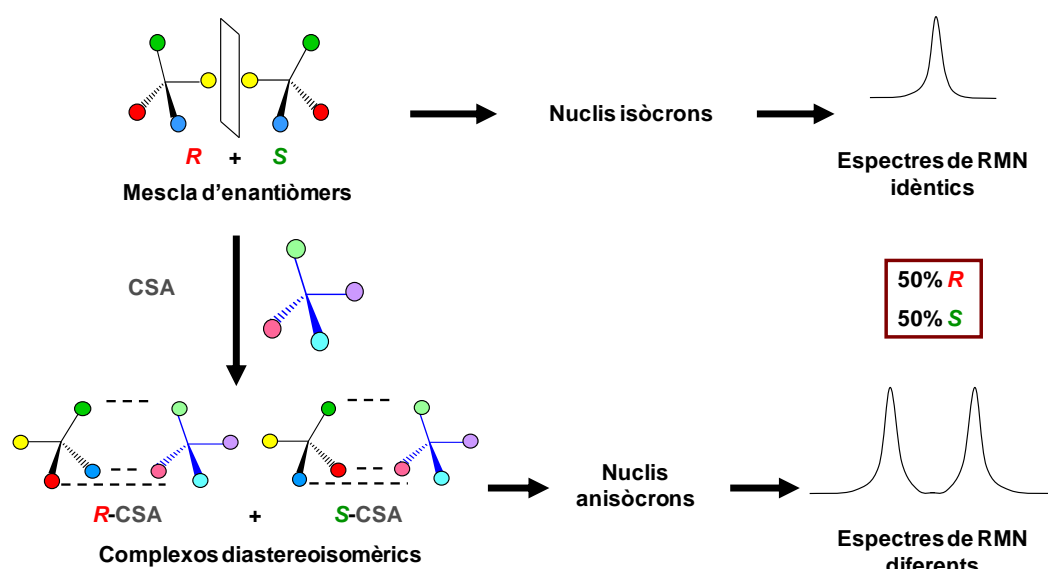


Figura 1.27. Determinació de l'excés enantiomèric per RMN amb un CSA.

D'entre tots els CSAs existents, els més utilitzats per la seva gran eficàcia i assequibilitat comercial són els ariltrifluorometilcarbinols<sup>73</sup> desenvolupats per Pirkle i les 1-ariletilamines (Figura 1.28).



Figura 1.28. Estructura general de dues famílies de CSAs molt utilitzades.

No obstant, s'han realitzat molts estudis per tal de sintetitzar nous CSAs d'estructures diverses amb l'objectiu de millorar l'enantiodiferenciació i el ventall de soluts analitzables. Així, altres famílies que es podrien destacar són els compostos macrocíclics amb una cavitat quiral capaç d'allotjar en el seu interior el solut i formar complexos *host-guest*, com és el cas de les ciclodextrines<sup>74</sup> i els èters corona,<sup>75</sup> o bé els compostos amb una cavitat còncava capaç d'interaccionar amb el solut, com en el cas dels compostos pinça o clip molecular (Figura 1.29).<sup>76</sup>

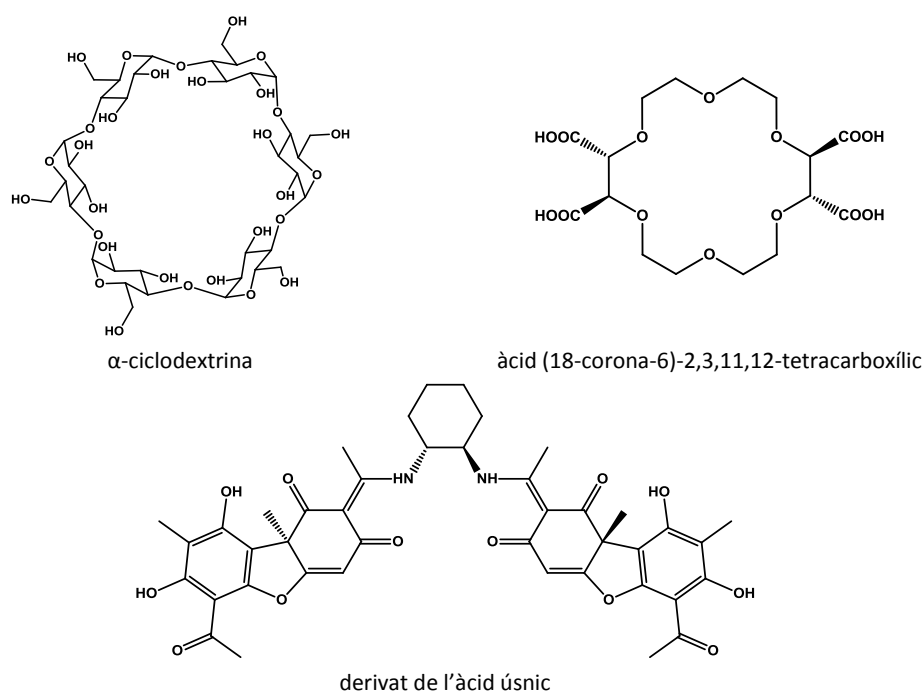
En el transcurs de la present Tesi Doctoral es parlarà més extensament dels agents de solvatació quiral ja que la línia principal d'investigació del nostre grup de recerca es basa en la síntesi de compostos amb aquesta aplicació.

<sup>73</sup> Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L.; Pavlin, M. S. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 384-387.

<sup>74</sup> a) Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1753. b) Redondo, J.; Blázquez, M. A.; Torrens, A. *Chirality* **1999**, *11*, 694-700. c) Sánchez, M.; Parella, T.; Cervelló, E.; Jaime, C.; Virgili, A. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 925-931.

<sup>75</sup> a) Bang, E.; Jung, J.-W.; Lee, W.; Lee, D. W.; Lee, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1685-1692. b) Lovely, A. E.; Wenzel, T. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2642-2648. c) Wenzel, T. J.; Bourne, C. E.; Clark, R. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2052-2060.

<sup>76</sup> a) Klärner, F.-G.; Kahlert, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 919-932. b) Harmata, M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 862-873. c) Legouin, B.; Gayral, M.; Uriac, P.; Tomasi, S.; van de Weghe, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1307-1310.



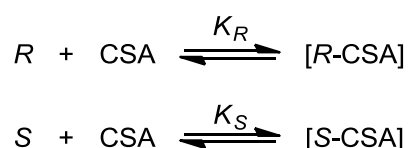
**Figura 1.29.** Estructura de CSAs amb cavitat quiral (ciclodextrina i èter corona) i tipus pinça.

## 1.4.2. Enantiodiferenciació mitjançant l'ús de CSAs

### 1.4.2.1. Principis de la interacció CSA-solut

Com ja s'ha esmentat anteriorment, la determinació de la puresa enantiomèrica emprant un CSA enantiopur com a auxiliar quiral es basa en la formació de complexos diastereoisomèrics entre aquest i cadascun dels enantiòmers del solut (*R* i *S*).

Si es considera la formació dels complexos binaris [*R*-CSA] i [*S*-CSA], es poden expressar els equilibris de formació tal com s'indica a la Figura 1.30, on  $K_R$  i  $K_S$  són les corresponents constants d'associació de cada un dels complexos.



**Figura 1.30.** Equilibris de formació dels complexos diastereoisomèrics CSA-solut.

Si els equilibris anteriors són prou ràpids respecte l'escala de treball de la RMN, aleshores es poden observar desplaçaments químics diferenciats per a cada enantiòmer,  $\delta R_{\text{obs}}$  i  $\delta S_{\text{obs}}$ . Aquests senyals venen descrits per la mitjana ponderada entre els desplaçaments químics corresponents a l'enantiòmer lliure i al complex diastereoisomèric format i s'expressen amb les següents equacions:

$$\delta R_{\text{obs}} = p_R \cdot \delta_R + (1 - p_R) \cdot \delta_{[R\text{-CSA}]} \quad \text{Equació 1.1.}$$

$$\delta S_{\text{obs}} = p_S \cdot \delta_S + (1 - p_S) \cdot \delta_{[S\text{-CSA}]} \quad \text{Equació 1.2.}$$

on  $p_R$  i  $p_S$  són les poblacions relatives dels enantiòmers lliures *R* i *S*, respectivament.

El fet que els nuclis corresponents als dos enantiòmers lliures siguin isòcrons, és a dir,  $\delta_R = \delta_S$ , determina que l'anisocronia observada es defineixi en última instància com el valor absolut de la diferència entre els desplaçaments químics observats per a cada un dels complexos, tal com és pot veure a l'Equació 1.3:

$$\Delta(\Delta\delta) = |\Delta\delta R_{\text{obs}} - \Delta\delta S_{\text{obs}}| = |(\delta R_{\text{obs}} - \delta_{\text{rac}}) - (\delta S_{\text{obs}} - \delta_{\text{rac}})| = |\delta R_{\text{obs}} - \delta S_{\text{obs}}| \quad \text{Equació 1.3.}$$

on  $\delta_{\text{rac}}$  és el desplaçament químic que presenta el solut en absència de CSA.

Expressant les constants d'equilibri per a la formació de cadascun dels complexos binaris com  $K_i = (1-p_i)/p_i$ , i substituint  $\delta R_{\text{obs}}$  i  $\delta S_{\text{obs}}$  per les corresponents Equació 1.1 i Equació 1.2, s'obté l'Equació 1.4:

$$\Delta(\Delta\delta) = p_R (\delta_R + K_R \cdot \delta_{[R\text{-CSA}]}) - p_S (\delta_S + K_S \cdot \delta_{[S\text{-CSA}]}) \quad \text{Equació 1.4.}$$

Per tant, es pot concloure que l'anisocronia observada entre ambdues espècies depèn bàsicament de dos factors:

- Les constants d'associació,  $K_R$  i  $K_S$ , de cadascun dels equilibris, les quals determinen l'estabilitat dels complexos formats.
- El desplaçament químic intrínsec de cada complex,  $\delta_{[R\text{-CSA}]}$  i  $\delta_{[S\text{-CSA}]}$ , degut a que les diferències geomètriques de cada complex provoquen un entorn magnètic no equivalent en cadascun d'ells.

En molts casos, aquests dos factors contribueixen a la no equivalència dels senyals d'ambdues formes enantiomèriques a l'espectre de RMN. D'aquesta manera, l'enantiodiferenciació aconseguida augmenta com més gran és la diferència d'aquests paràmetres per a cadascun dels enantiòmers presents a la barreja.

#### 1.4.2.2. Característiques estructurals dels CSAs

Un agent de solvatació quiral ha de complir un seguit de requisits per a ser usat com a tal. Com a característiques generals, no ha de reaccionar amb el solut, ja que no ha de tenir lloc cap reacció química, ha de presentar un espectre de RMN senzill en el que les bandes del CSA no interfereixin amb les del solut i ha de ser soluble en els dissolvents orgànics deuterats més usuals, tenint en compte que dissolvents molt polars poden competir amb el CSA en la solvatació dels enantiòmers.

D'altra banda, l'estructura del CSA és un element clau en la mesura de la puresa enantiomèrica, ja que determina el tipus d'interaccions que tindran lloc entre el CSA i el solut a analitzar.<sup>77</sup> Per a que es produeixi el reconeixement quiral cal una certa complementarietat entre els grups funcionals presents al CSA i al solut, i que aquests puguin donar lloc a diversos tipus d'interaccions. Concretament, existeixen estudis que parlen del requeriment de com a mínim tres punts d'interacció per a que tingui lloc aquest reconeixement (model de la triple interacció).<sup>78</sup> Així, com s'ha vist anteriorment, existeixen CSAs de natura molt diversa, àcids, amines, alcohols, tiols, ciclodextrines i èters corona, entre d'altres, segons el solut que es vulgui analitzar. També és molt interessant que a l'estructura del CSA hi hagi un grup aromàtic capaç de formar interaccions tipus  $\pi$  que estabilitzin la

<sup>77</sup> Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5975-5982.

<sup>78</sup> Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1370-1374.



complexació i produeixen a més un efecte anisotròpic, afavorint d'aquesta manera la formació d'un entorn magnètic no equivalent als àtoms de cada enantiòmer del solut, que es tradueix en un augment de l'enantiodiferenciació.

Considerant això, s'estudiaran aquestes característiques estructurals prenent com a exemple els compostos de la família dels ariltrifluorometilcarbinols àmpliament estudiats per Pirkle (Figura 1.31).<sup>57</sup> Aquests CSAs contenen a la seva estructura dos grups capaços de formar enllaços d'hidrogen amb centres bàsics del solut, el protó del grup hidroxil i el protó metínic, l'acidesa del qual es veu incrementada per l'efecte electroatraient del grup trifluorometil. A més a més, el grup aril, situat a prop del centre quiral, aporta gràcies a la densitat d'electrons  $\pi$ , no tan sols una gran anisotropia magnètica sinó també la possibilitat de formar interaccions per  $\pi$ -stacking. Per tant, als ariltrifluorometilcarbinols estan presents els tres punts d'interacció mencionats. D'aquestes interaccions s'obtenen els dos complexos diastereoisomèrics CSA-solut possibles i seguidament es mostra el model de solvatació proposat per a un substrat dibàsic.

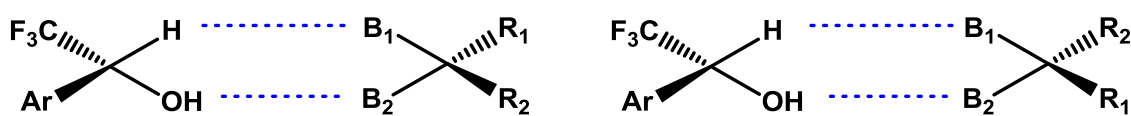


Figura 1.31. Model de solvatació d'un ariltrifluorometilcarbinol amb un substrat dibàsic.

Finalment, també és un factor important a considerar la rigidesa de l'estructura del CSA. D'una banda, com més rígid sigui l'enllaç  $C_{sp^2}-C_{sp^3}$  d'aquest tipus de CSAs, menor serà el nombre de conformacions possibles del complex diastereoisomèric, però com a contrapartida, si el CSA és massa rígid, no té la llibertat conformacional suficient per a poder-se adequar al solut i formar el complex.

### 1.4.2.3. Factors que influeixen en la diferenciació dels desplaçaments químics

A més a més de l'estructura del CSA i de la seva puresa enantiomèrica, hi ha altres factors que poden influir en la no equivalència dels desplaçaments químics del solut i per tant, en la diferència dels desplaçaments químics dels dos enantiòmers ( $\Delta(\Delta\delta)$ ). Per això, a l'hora de realitzar estudis per a la determinació de l'excés enantiomèric, cal escollir amb cura les condicions de treball per tal d'obtenir la millor resolució espectral i una separació entre els senyals òptima per a la quantificació. Seguidament s'analitzaran els diversos paràmetres que influeixen en el procés d'enantiodiferenciació.<sup>51</sup>

En primer lloc, s'ha de considerar l'efecte del dissolvent. Normalment, s'utilitzen dissolvents no pròtics per tal d'evitar la competència entre el CSA i el dissolvent en la solvatació del solut. Així es fa més efectiva la solvatació CSA-solut i s'aconsegueixen valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  més grans.

En segon lloc, s'ha de considerar la relació molar CSA/solut. El valor de  $\Delta(\Delta\delta)$  augmenta amb aquesta relació fins arribar a un punt en el que es manté constant. Aquest moment és el de màxima complexació o punt de saturació, i el sistema es troba en un estat d'equilibri.

Finalment, s'ha de considerar la temperatura. La formació dels complexos diastereoisomèrics generalment és un procés exotèrmic, de manera que una disminució de la temperatura provoca un desplaçament de l'equilibri cap a la formació dels complexos i consegüentment un augment de la constant d'associació. Això implica una major contribució de l'espècie complexada al senyal observat front l'espècie lliure, i per tant augmenta  $\Delta(\Delta\delta)$ .

Resumint, a l'hora de comparar la capacitat enantiodiferenciadora de diferents CSAs front un determinat solut és molt important fer-ho amb les mateixes condicions de dissolvent, concentració i temperatura.

#### 1.4.2.4. Metodologia per a la utilització d'un CSA

L'ús d'un CSA per a la determinació de la puresa enantiomèrica mitjançant RMN implica la realització d'una sèrie de procediments successius senzills. El mètode consisteix en dissoldre el solut quiral en un determinat volum de dissolvent deuterat. Tot seguit s'afegeix una quantitat coneguda de CSA enantiopur, s'agita per a homogeneïtzar la mescla i per a formar *in situ* els complexos diastereoisomèrics, i a continuació, s'enregistra l'espectre corresponent. Seguidament, es realitzen addicions successives de CSA, mantenint el volum de la solució constant. S'enregistren els espectres després de cada addició fins aconseguir la suficient separació dels senyals anisòcrons que permeti una bona integració o bé fins que no s'observi un augment en la diferència dels desplaçaments químics dels dos enantiòmers ( $\Delta(\Delta\delta)$ ). Generalment, aquesta situació s'assoleix quan s'afegeix una relació molar [CSA]/[solut] de 2:1 o 3:1.

Les dades aconseguides d'aquesta sèrie d'experiments s'estudia gràficament representant  $\Delta(\Delta\delta)$  (ppm) front la relació molar [CSA]/[solut], obtenint d'aquesta manera un gràfic similar al següent (Figura 1.32).

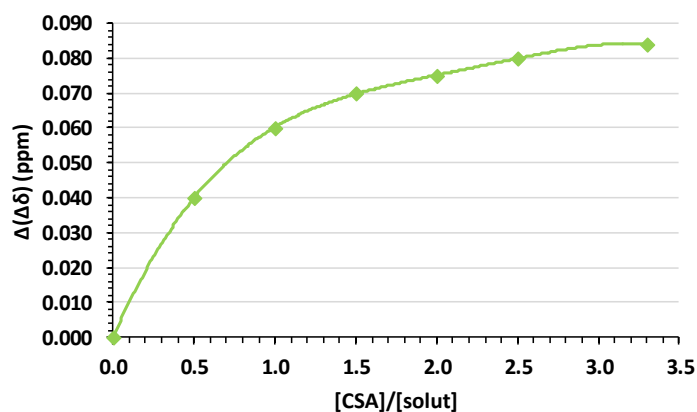


Figura 1.32. Exemple de la representació gràfica de  $\Delta(\Delta\delta)$  (ppm) front [CSA]/[solut].

## 1.5. Precedents en el nostre grup de recerca

Tal com ja s'ha comentat, en els darrers anys ha augmentat l'interès en la síntesi asimètrica, en els mètodes de resolució d'enantiòmers, en l'anàlisi de la puresa enantiomèrica, així com en la determinació de la configuració absoluta dels compostos químics.

La línia principal d'investigació del nostre grup de recerca es basa en la síntesi i l'estudi de nous compostos enantiopurs amb una possible aplicació com a agents de solvatació quirals (CSAs). L'objectiu és introduir variacions estructurals que millorin la capacitat enantiodiferenciadora dels CSAs més usats actualment i així poder millorar la determinació dels excessos enantiomèrics mitjançant la RMN. El repte a l'hora de dissenyar nous CSAs és aconseguir compostos enantiopurs fàcils de sintetitzar, capaços de diferenciar un ampli ventall de substrats quirals amb la major eficàcia possible i que a més, presentin un espectre de RMN senzill a fi d'evitar el solapament dels senyals del CSA amb els del solut. En els darrers anys, al nostre grup de recerca s'ha treballat en la modificació estructural de dos CSAs comercials del tipus arilalquilcarbinol i arilalquilamina com l'alcohol de Pirkle o 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol,<sup>73</sup> **1**, i la 1-(1-naftil)etilamina, **2** (Figura 1.33).

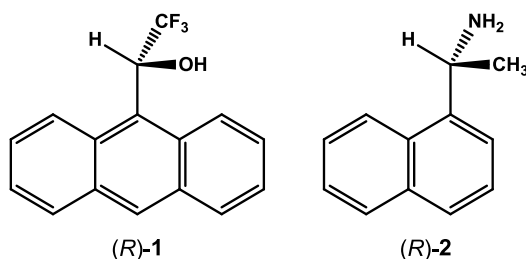


Figura 1.33. Estructures d'(*R*)-**1** i d'(*R*)-**2**.

Aquests CSAs de referència contenen a la seva estructura diversos elements determinants per a un bon reconeixement quirals. Disposen de centres donadors i acceptors (grup amina, grup hidroxil i protó metílic) responsables de les interaccions amb el solut, i d'altra banda, d'un grup aromàtic que genera anisotropia magnètica i estabilitza el complex diastereoisomèric format mitjançant interaccions tipus  $\pi$ -stacking.

En els següents apartats es mostren les diverses modificacions realitzades al nostre grup de recerca sobre aquestes estructures amb la finalitat de dissenyar nous CSAs.

### 1.5.1. Rigidesa de l'enllaç C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-C<sub>sp</sub><sup>3</sup>

La primera modificació estructural realitzada va consistir en l'estudi de la influència de la rigidesa de l'enllaç C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-C<sub>sp</sub><sup>3</sup>. D'aquesta manera, es van sintetitzar un seguit de compostos en els que es va substituir el grup alquil per grups més voluminosos, obtenint l'(*R*)-1-(9-antril)-2,2-dimetilpropanol,<sup>79</sup> (*R*)-**3**, la (-)-1-(9,10-dihidro-9-antril)-2,2-dimetilpropilamina,<sup>80</sup> (-)-**4**, l'(*S*)-1-adamantil-9-antrilmetanol,<sup>81</sup> (*S*)-**5** i l'(*S*)-9-antrilpentafluorofenilmetanol,<sup>82</sup> (*S*)-**6** (Figura 1.34).

<sup>79</sup> a) de Moragas, M.; Port, A.; Sánchez-Ruiz, X.; Jaime, C.; Roussel, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1307-1310. b) de Moragas, M.; Cervelló, E.; Port, A.; Jaime, C.; Virgili, A.; Ancian, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8689-8695.

<sup>80</sup> Port, A.; Virgili, A.; Jaime, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1295-1302.

<sup>81</sup> Almer, S.; Cervelló, E.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3719-3725.

<sup>82</sup> Pérez-Trujillo, M.; Virgili, A.; Molins, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1615-1621.

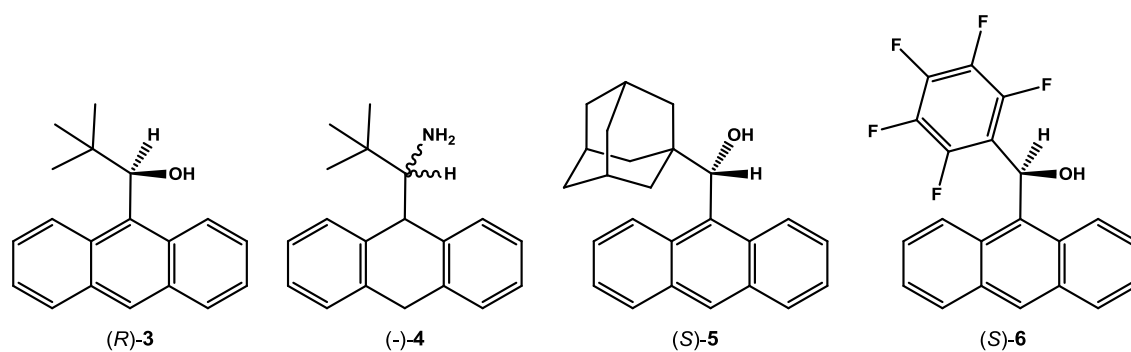
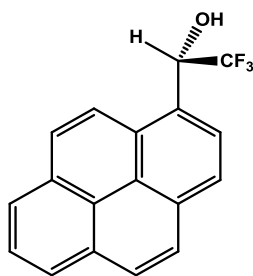


Figura 1.34. Estructures de CSAs amb grups *tert*-butil, adamantil i pentafluorofenil.

El resultat d'aquest canvi estructural va comportar la pèrdua del caràcter àcid del protó metínic, ja que els nous substituents incorporats són menys electroatracients que el grup trifluorometil. Com a conseqüència, en alguns casos no es va aconseguir millorar la capacitat enantiodiferenciadora dels CSAs de referència.

### 1.5.2. Augment de la superfície aromàtica

La segona modificació estructural realitzada va consistir en augmentar la superfície aromàtica del CSA per tal d'incrementar l'anisotropia magnètica. Concretament, es va substituir el grup antril pel grup pirenil i es va sintetitzar l'(*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol,<sup>83</sup> (*S*)-7 (Figura 1.35). Malauradament, aquest canvi no va aportar millores en l'enantiodiferenciació, demostrant que és més important l'orientació del grup aromàtic per a una correcta interacció amb el solut que no pas la seva extensió.



(*S*)-7

Figura 1.35. Estructura d'(*S*)-7.

### 1.5.3. Augment de la funcionalització

La síntesi de CSAs polifuncionalitzats amb més d'un centre estereogènic va ser la modificació que va aportar millors resultats en l'enantiodiferenciació. Així doncs, la difuncionalització de l'alcohol de Pirkle, (*R*)-1, va conduir a la formació de l'(*R,R*)- $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol<sup>84</sup> (ABTE), (*R,R*)-8, el CSA que més bons resultats ha donat al nostre grup de recerca, fet que va comportar la seva comercialització.<sup>85</sup>

<sup>83</sup> Muñoz, A.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1529-1534.

<sup>84</sup> Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 753-758.

<sup>85</sup> Acros Organics, referència 36399.

Aquests bons resultats van impulsar la cerca d'altres CSAs difuncionalitzats. D'aquesta manera, es va sintetitzar un anàleg de l'ABTE amb grups amina, la (*R,R*)- $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetilamina<sup>86</sup> (ABTA), (*R,R*)-**9**, el derivat biantracènic (*S,S*)- $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol,<sup>87</sup> (*S,S*)-**10**, i un isòmer de l'ABTE substituït a les posicions 1 i 8, l'(*R,R*)- $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-1,8-antracendimetanol<sup>88</sup> (ABTE-18), (*R,R*)-**11** (Figura 1.36). No obstant, tot i que l'enantiodiferenciació aconseguida amb aquests darrers tres compostos va resultar ser més bona que la de l'alcohol de Pirkle, no va igualar els resultats obtinguts amb l'ABTE.

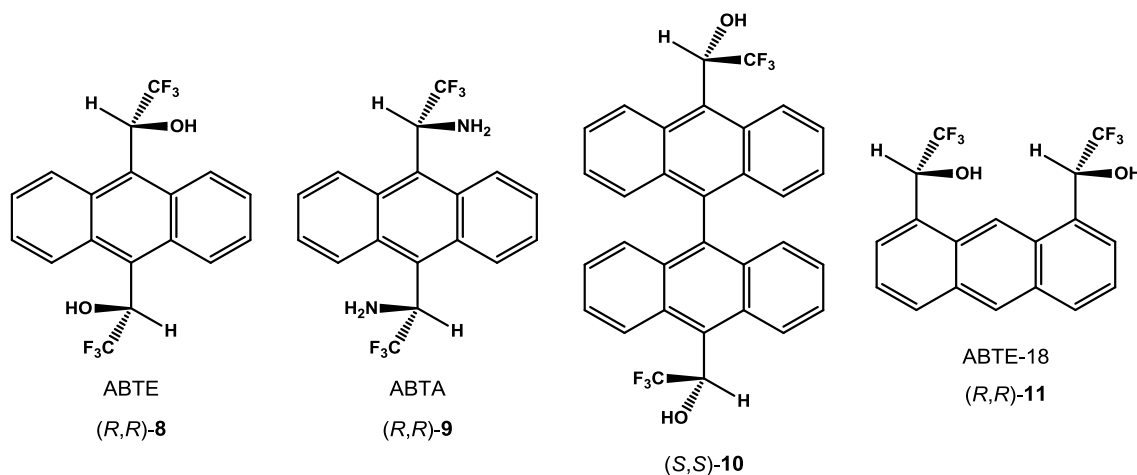


Figura 1.36. Estructures de CSAs difuncionalitzats.

#### 1.5.4. Perdeuteració

La perdeuteració, que consisteix en la substitució de tots els àtoms d'hidrogen d'una molècula per àtoms de deuteri, va esdevenir una altra millora important. Aquests nous CSAs perdeuterats (Figura 1.37) no presenten senyals a l'espectre d'<sup>1</sup>H-RMN, de manera que s'evita el solapament de les bandes del CSA amb les del solut i per tant s'aconsegueix analitzar un nombre més ampli de protons. Els CSAs perdeuterats que s'han sintetitzat al nostre grup de recerca són l'(*S*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol perdeuterat,<sup>89</sup> (*S*)-**12**, l'(*R,R*)- $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol perdeuterat,<sup>84</sup> (*R,R*)-**13**, i l'(*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol perdeuterat,<sup>90</sup> (*S*)-**14**. Fins i tot, es va demostrar que l'alcohol (*S*)-**12** és capaç de distingir els enantiòmers de la pròpia molècula sense deutar, l'alcohol de Pirkle, **1**.<sup>89</sup>

<sup>86</sup> Estivill, C.; Mendizabal, J.; Virgili, A.; Monteagudo, E.; Flor, T.; Sánchez-Ferrando, F.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 171-176.

<sup>87</sup> Sánchez-Aris, M.; Estivill, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3129-3135.

<sup>88</sup> Pérez-Trujillo, M.; Maestre, I.; Jaime, C.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3084-3093.

<sup>89</sup> Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7274-7276.

<sup>90</sup> Muñoz, A.; Sánchez, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5069-5071.

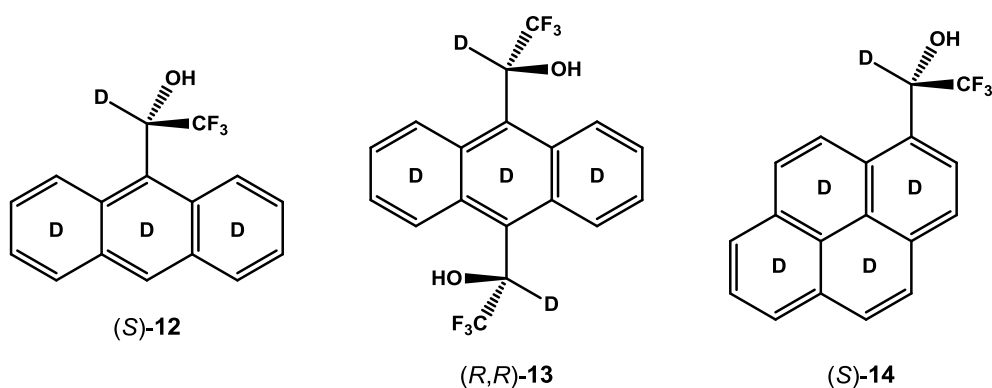
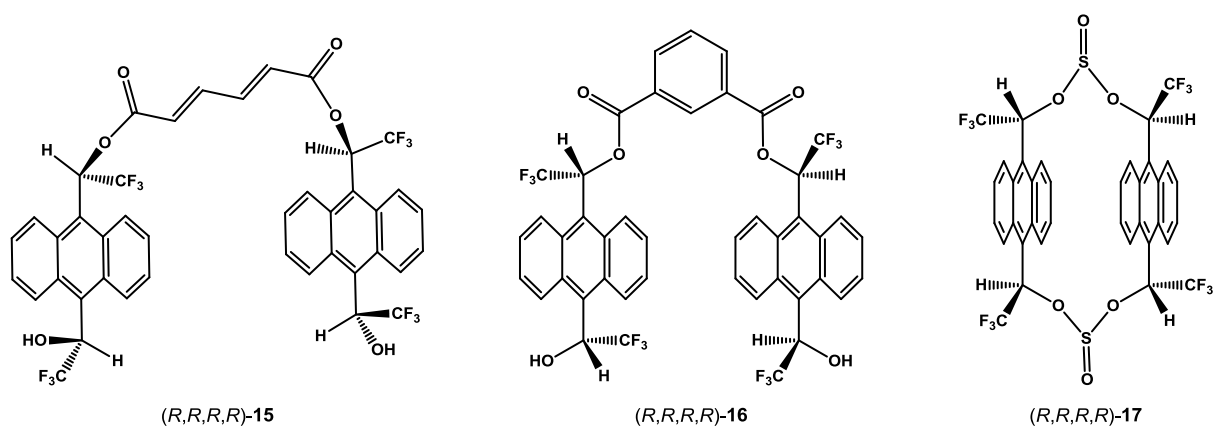


Figura 1.37. Estructures d'-(S)-12, d'-(R,R)-13 i d'-(S)-14.

### 1.5.5. Estructura tipus pinça

Donat l'èxit que va suposar la difuncionalització dels CSAs, es va plantejar la síntesi de molècules polifuncionalitzades. No obstant, els intents per a introduir un tercer centre quiral a l'estructura antracènica no van portar a bons resultats donats els problemes sintètics. Llavors, es va decidir canviar d'estratègia i aconseguir l'augment dels centres estereogènics presents a la molècula mitjançant la síntesi de compostos tipus pinça o macrocicles, tots ells derivats de l'ABTE, (*R,R*)-**8**. Així, es van sintetitzar el muconat de di-(*R,R*)-ABTE,<sup>91</sup> (*R,R,R,R*)-**15**, l'isofalcat de di-(*R,R*)-ABTE,<sup>92</sup> (*R,R,R,R*)-**16**, i el ciclobis[(*R,R*)- $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetilsulfit],<sup>93</sup> (*R,R,R,R*)-**17** (Figura 1.38).

Figura 1.38. Estructures d'-(*R,R,R,R*)-15, d'-(*R,R,R,R*)-16 i d'-(*R,R,R,R*)-17.

Es pot considerar que aquests CSAs tenen una cavitat quiral que permet allotjar el solut al seu interior. D'aquesta manera, es provoca un major entorn quiral i una gran zona generadora d'anisotropia al voltant del solut, aconseguint un major reconeixement quiral. Cal destacar el muconat de di-(*R,R*)-ABTE, (*R,R,R,R*)-**15**, com el CSA tipus pinça que millors resultats d'enantiodiferenciació ha donat front els diferents soluts estudiats. No obstant, tot i els bons resultats obtinguts amb aquests CSAs tipus pinça derivats de l'ABTE, la seva obtenció i posterior purificació resulta complicada degut a reaccions parcials en les etapes de la seva síntesi o problemes de polimerització, fets que comporten uns rendiments globals força baixos en la seva preparació.

<sup>91</sup> Palomino-Schätzlein, M.; Virgili, A.; Gil, S.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8114-8120.

<sup>92</sup> Gil, S.; Palomino-Schätzlein, M.; Burusco, K. K.; Jaime, C.; Virgili, A. *Chirality* **2010**, *22*, 548-556.

<sup>93</sup> Sánchez-Aris, M.; Maestre, I.; Parella, T.; Jaime, C.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1231-1236.

### 1.5.6. Introducció de quiralitat axial

La darrera modificació introduïda va ser l'augment del nombre d'elements estereogènics presents a la molècula sense incrementar el nombre de centres quirals. Aquest increment es va aconseguir mitjançant la introducció d'un eix quiral. És per això que es va substituir l'anell d'antracè per l'1,1'-binaftalè. *A priori*, aquesta nova estructura binaftalènica sembla complicar l'espectre d'<sup>1</sup>H-RMN d'aquests nous CSAs; no obstant, l'existència d'un eix de simetria C<sub>2</sub> perpendicular a l'eix quiral fa disminuir el nombre de senyals a l'espectre, fet que redueix les possibilitats de solapament amb els senyals del solut. Aquesta simetria és una bona característica d'aquests CSAs perquè simplifica l'espectre de protó.

El resultat d'aquesta nova estratègia va ser la síntesi d'un nou CSA, l'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol),<sup>94</sup> **18** (Figura 1.39). Els resultats obtinguts utilitzant els dos diastereoisòmers de **18** amb simetria C<sub>2</sub> com a CSAs van ser similars, i en determinats casos millors, als obtinguts amb els CSAs tipus pinça.

D'altra banda, el diol **18** també ha estat emprat al nostre grup de recerca com a auxiliar quiral en síntesi asimètrica, concretament en cicloaddicions diastereoselectives de Diels-Alder.<sup>94a,95</sup> Aquesta altra aplicació havia estat també estudiada prèviament al nostre grup de recerca amb la síntesi d'altres dienòfils.<sup>96</sup>

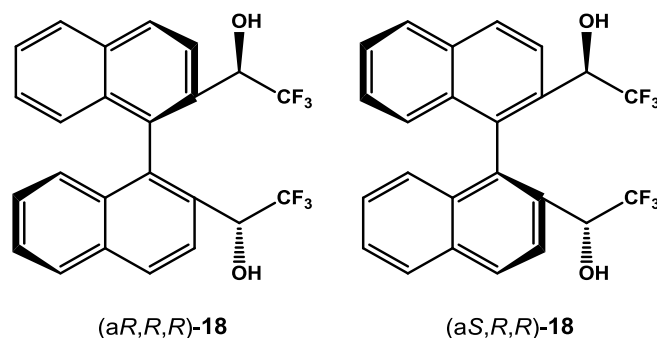


Figura 1.39. Estructures d'(aR,R,R)- i d'(aS,R,R)-18.

Tornant a la síntesi de nous CSAs, i amb la intenció d'incrementar encara més la capacitat enantiodiferenciadora, es va dissenyar un nou CSA que incorporava ambdues característiques anteriors, l'estructura tipus pinça i la quiralitat axial. Així, es va sintetitzar l'1,1'-[10,10'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis(oxi))]bis(metilen)bis(antracèn-9,9'-diil)}bis(2,2,2-trifluoroetanol),<sup>97</sup> **19** (Figura 1.40).

Els estudis d'enantiodiferenciació utilitzant els dos diastereoisòmers de **19** van donar resultats similars als obtinguts amb els CSAs **18**, ja que es va igualar i en certs casos millorar, els resultats obtinguts amb els compostos tipus pinça.

Els diols **18** i **19** tenen en comú el fet de presentar tres elements estereogènics a la seva estructura, un eix i dos centres quirals. Aquests compostos es consideren unes bones estructures com a CSAs donada la seva elevada simetria i la seva aromaticitat capaç de generar anisotropia

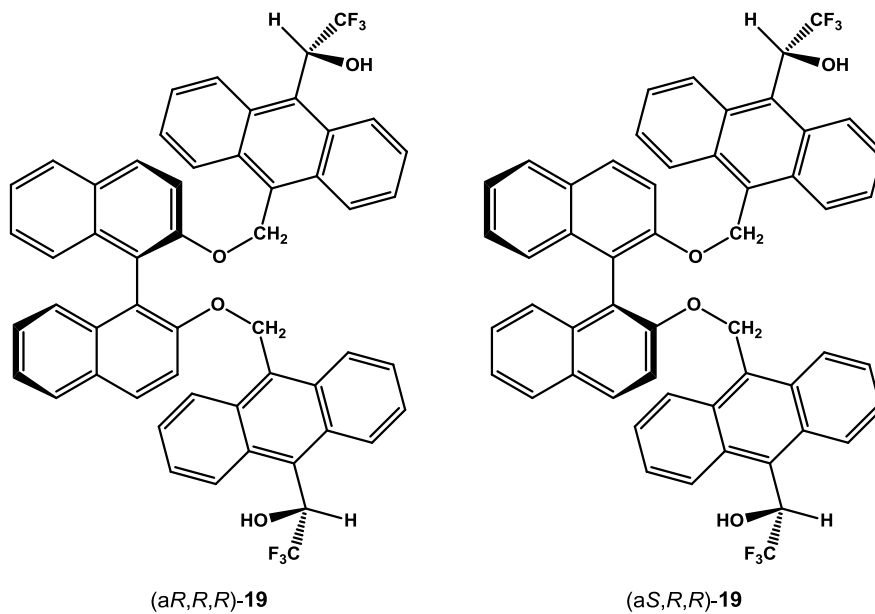
<sup>94</sup> a) Mendizabal, J. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2011**. b) Mendizabal, J.; de March, P.; Recasens, J.; Virgili, A.; Álvarez-Larena, Á.; Elguero, J.; Alkorta, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9645-9651.

<sup>95</sup> Recasens, J. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2013**.

<sup>96</sup> a) Carrière, A.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 227-230. b) Carrière, A.; Virgili, A.; Figueredo, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2793-2796. c) Nolis, P.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3267-3269.

<sup>97</sup> Monteagudo, E. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2012**.

magnètica. A més a més, les seves síntesis no presenten problemes com en el cas de les molècules tipus pinça i les enantiodiferenciacions assolides en tots els assajos realitzats han donat bons resultats.



**Figura 1.40.** Estructures d'(*aR,R,R*)- i d'(*aS,R,R*)-19.

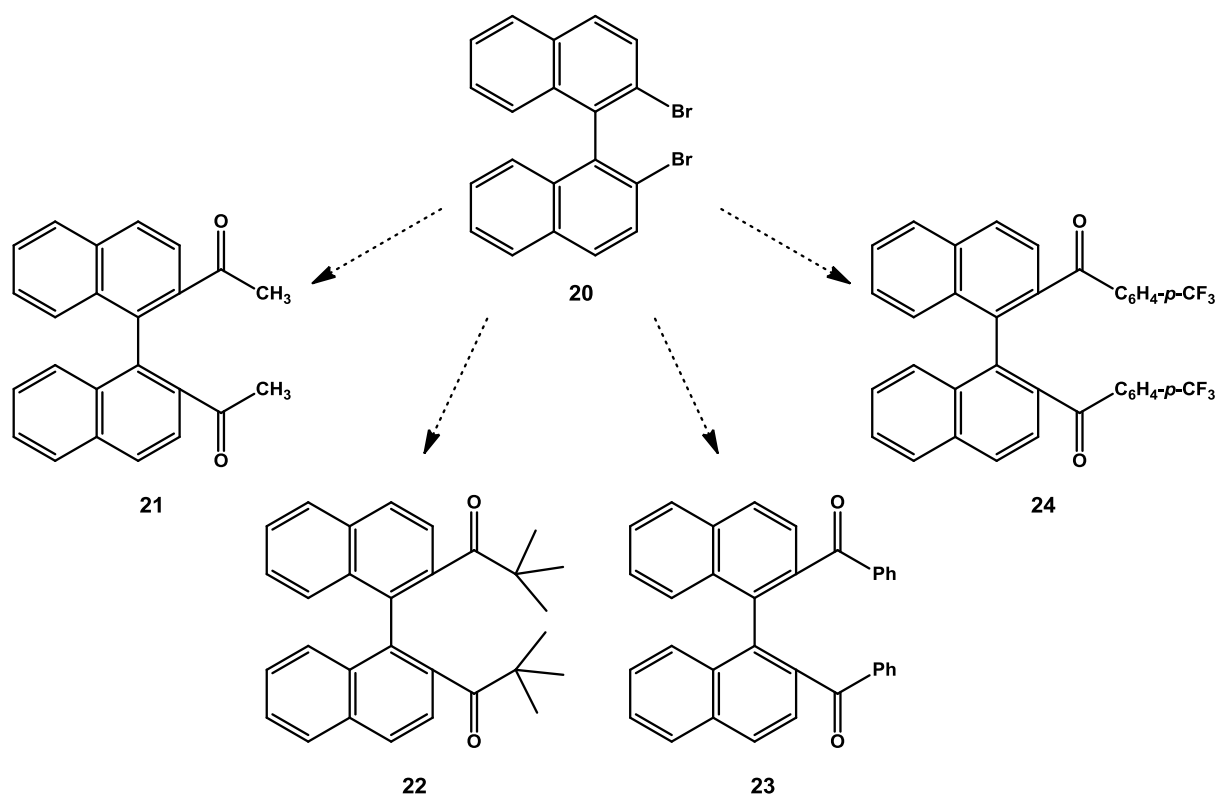


## 1.6. Objectius

Tenint en compte els precedents bibliogràfics exposats i els treballs previs realitzats en el nostre grup de recerca, en la present Tesi Doctoral ens vam plantejar continuar cercant nous agents de solvatació quiral mitjançant la incorporació de diverses modificacions estructurals a un esquelet binaftalènic comú. Concretament, els CSAs objectiu del present treball són diols derivats de l'1,1'-binaftalè substituït a les posicions 2 i 2', que contenen un eix i dos centres quirals com a elements estereogènics a la seva estructura, i que presenten una simetria  $C_2$  molt interessant per a la seva aplicació en el camp de la determinació de la puresa enantiomèrica mitjançant l'ús de la RMN.

Concretament, els objectius de la present Tesi Doctoral van ser els següents:

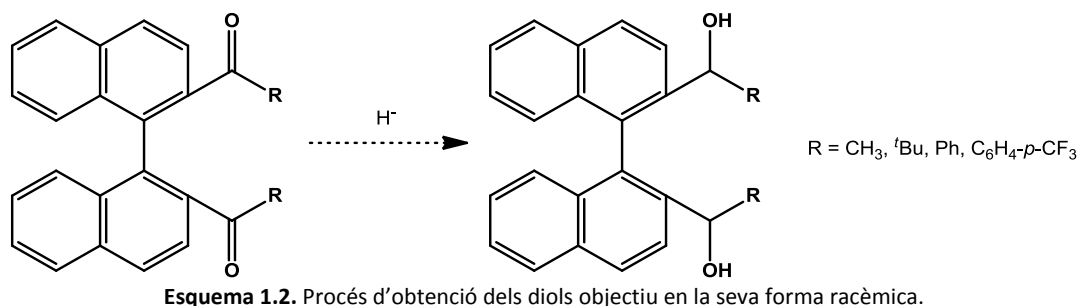
**Objectiu 1:** Sintetitzar diverses dicetones en la seva forma racèmica, precursors dels respectius diols objectiu, diferentment substituïdes a les posicions  $\alpha$ -carboníliques. Està prevista la utilització de diverses metodologies sintètiques usant sempre com a reactiu de partida el 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**. En concret, es volen sintetitzar la 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, **21**, la 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(2,2-dimetil-1-propanona), **22**, la ([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23**, i la ([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis[4-(trifluorometil)fenil]metanona, **24** (Esquema 1.1).



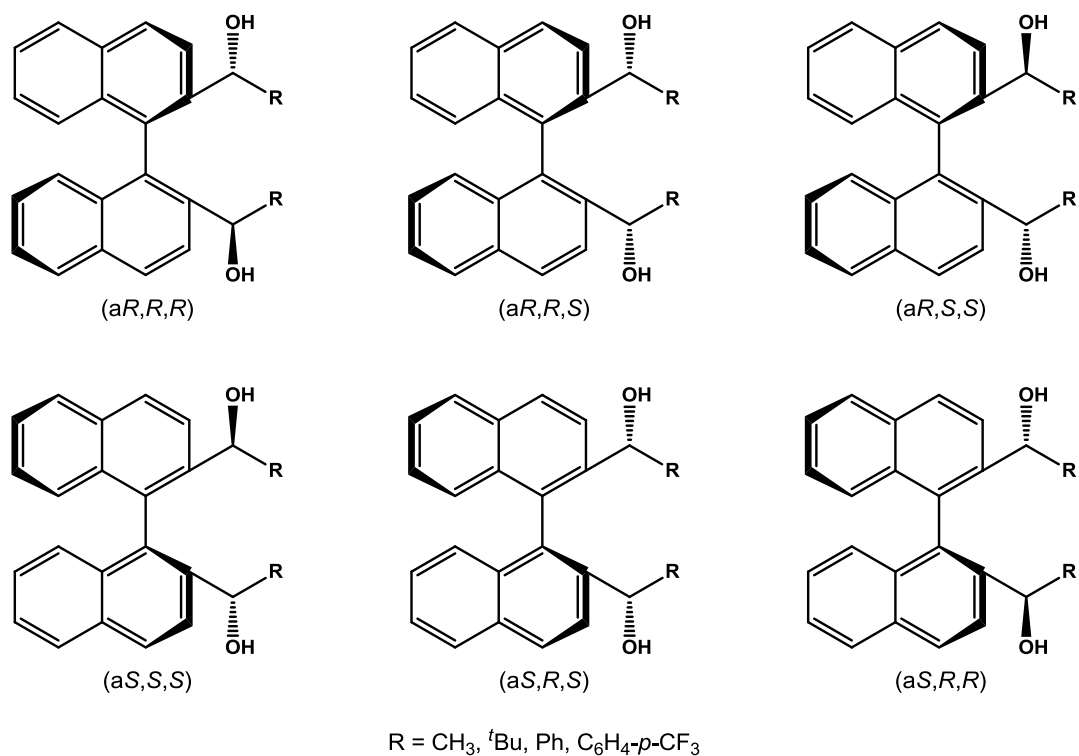
Esquema 1.1. Síntesi de les dicetones racèmiques objectiu a partir de **20**.

**Objectiu 2:** Abordar la resolució de les anteriors dicetones racèmiques mitjançant derivatització i posterior separació dels diastereoisòmers formats per tal de disposar d'ambdós enantiòmers amb quiralitat axial ( $aR$ ) i ( $aS$ ) de cadascuna d'elles.

**Objectiu 3:** Estudiar el procés de reducció de les anteriors dicetones racèmiques mitjançant hidrurs metàl·lics aquirals per tal d'obtenir els corresponents diols diastereoisomèrics en la seva forma racèmica i determinar la seva estereoquímica relativa (Esquema 1.2).



**Objectiu 4:** Sintetitzar els diols diastereoisomèrics anteriors en forma enantiopura i determinar la seva configuració absoluta (Figura 1.41). Per a assolir-ho està previst estudiar tant la reducció de les dicetones racèmiques mitjançant mètodes de reducció enantioselectius com la reducció de les dicetones enantiopures amb hidrurs metàl·lics aquirals.



**Objectiu 5:** Assajar la utilització dels anteriors diols enantiopurs com a agents de solvatació quiral front diversos soluts quirals i comparar la seva capacitat enantiodiferenciadora amb la d'altres CSAs prèviament sintetitzats al nostre grup de recerca.

## **2. Síntesi de dicetones racèmiques amb estructura binaftalènica**

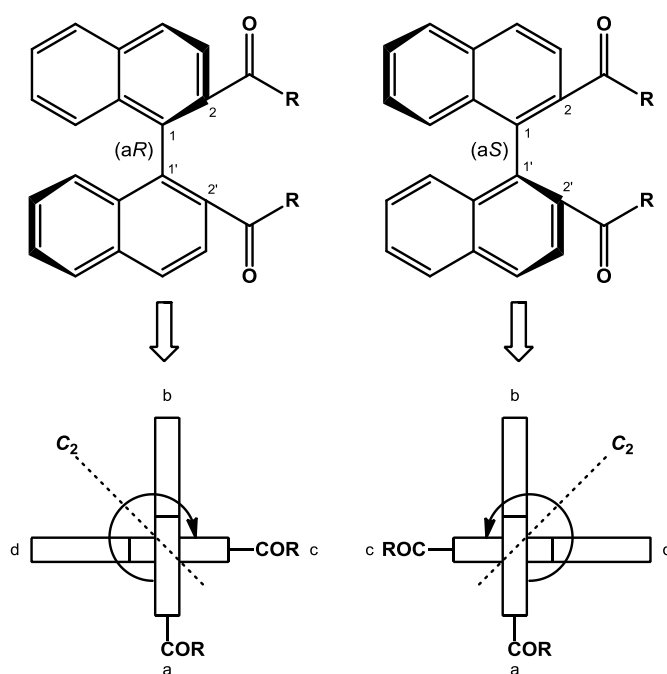
---



## 2. Síntesi de dicetones racèmiques amb estructura binaftalènica

El primer objectiu marcat en la present Tesi Doctoral està encaminat a l'assoliment de la síntesi de diverses dicetones en la seva forma racèmica, totes elles amb una estructura comuna d'1,1'-binaftalè substituït a les posicions 2 i 2', però diferentment substituïdes a les posicions  $\alpha$ -carboníliques. Aquestes dicetones són les precursors dels respectius diols objectiu, dels que s'assajarà la seva aplicació com a agents de solvatació quiral.

En els darrers anys, en el nostre grup de recerca ja s'ha treballat en la síntesi de derivats binaftalènics i binòdics que incorporen quiralitat axial a aquests nous CSAs. Aquest tipus de compostos contenen un eix de simetria  $C_2$  perpendicular a l'eix que uneix les dues subunitats naftalèniques (Figura 2.1). Aquest fet simplifica els espectres de RMN, ja que tots els nuclis equivalents per simetria apareixen com a senyals isòcrons, tot facilitant els estudis posteriors en l'aplicació d'aquests compostos com a CSAs.



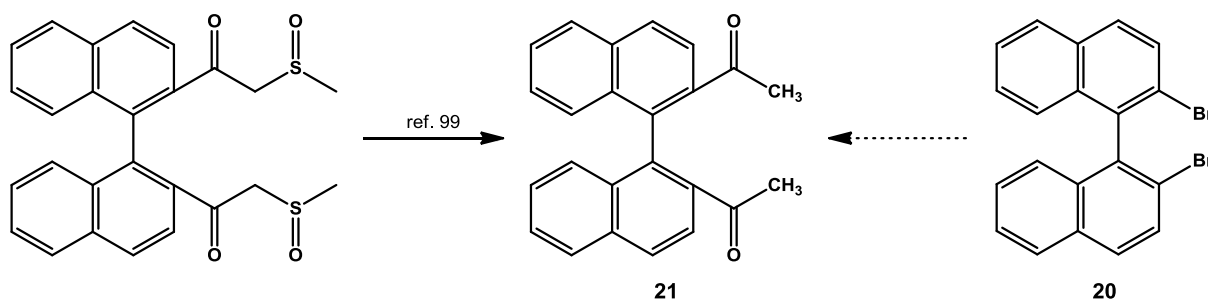
**Figura 2.1.** Estructures enantiomèriques derivades del binaftalè on es pot observar l'eix de simetria  $C_2$  perpendicular a l'eix quiral existent entre les dues subunitats naftalèniques (enllaç entre C-1 i C-1').

En el present treball, i per tal de continuar aquesta línia d'investigació, es pretenen sintetitzar noves dicetones i conseqüentment diols, que introdueixin variacions estructurals per tal d'estudiar com afecten aquestes modificacions al procés de reducció de les cetones i a la capacitat enantiodiferenciadora dels diols enantiopurs. Concretament, està previst intentar sintetitzar les dicetones substituïdes amb els grups metil, *tert*-butil, fenil i 4-(trifluorometil)fenil. Amb aquests substituents es podrà estudiar l'efecte de l'absència d'un grup trifluorometil, de l'augment de l'impediment estèric, de la rigidesa estructural o de l'aromaticitat i per últim, de l'efecte electroattractiu del  $CF_3$ .

Al llarg d'aquest capítol es descriuran els resultats obtinguts en l'estudi de la síntesi d'aquestes dicetones objectiu.

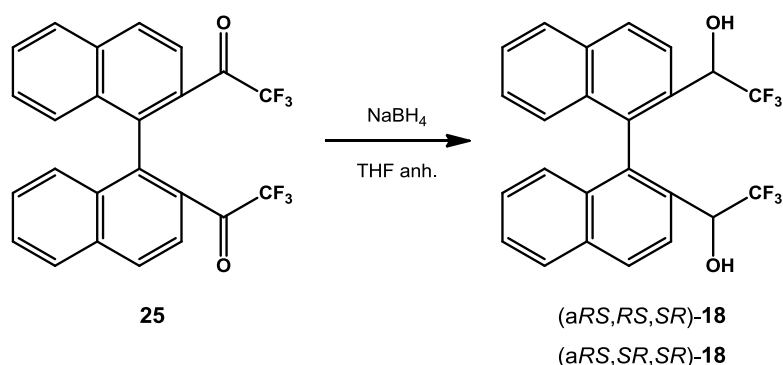
## 2.1. Síntesi de la dicetona 21

La primera síntesi abordada va ser la de la 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, **21**.<sup>98</sup> L'enantiòmer (*R*) d'aquesta dicetona ja havia estat sintetitzat recentment per Thiel i col·laboradors<sup>99</sup> a partir de la reducció d'un derivat metilsulfinilacetílic; no obstant, el nostre objectiu va ser sintetitzar-la partint del 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, assequible comercialment en la seva forma racèmica (Esquema 2.1).



Esquema 2.1. Síntesi de **21** descrita a la bibliografia i síntesi proposada a partir de **20**.

Aquesta dicetona resultava interessant per tal de comparar i entendre els resultats obtinguts prèviament al grup amb la 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetana), **25**. La síntesi d'aquesta dicetona trifluorometilada i la seva reducció van ser l'objectiu d'estudi de Julen Mendizabal en la seva Tesi Doctoral.<sup>94a</sup> De la reducció de **25** amb hidrurs metàl·lics aquirals només es van obtenir quatre dels sis isòmers esperats del diol **18** (Esquema 2.2), i es va pensar que possiblement aquest resultat sorprenent era degut a la presència del grup trifluorometil. D'aquesta manera, amb la síntesi de **21**, un compost anàleg però sense fluors, es pretén comparar la reactivitat d'ambdues dicetones front la reducció amb hidrurs metàl·lics aquirals.



Esquema 2.2. Reducció de la dicetona trifluorometilada **25** usant  $\text{NaBH}_4$ .

Per tal de sintetitzar **21** a partir de **20** va ser necessària la cerca de noves metodologies sintètiques donada la presència de protons  $\alpha$ -carbonílics que impossibilitaven l'ús de derivats litiats, el mètode més emprat al nostre grup per a la síntesi d'arilcetones, ja que donarien lloc a una reacció àcid-base indesitjada. Amb aquest objectiu, es va realitzar una exhaustiva recerca bibliogràfica per tal de trobar estratègies sintètiques per a l'obtenció d'arilmetilcetones i es van provar les següents metodologies:

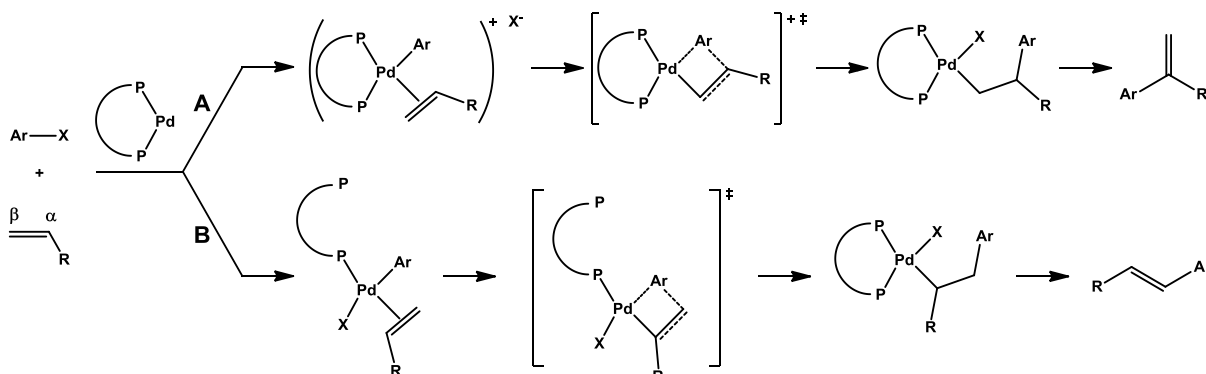
<sup>98</sup> Al llarg d'aquesta memòria, quan s'indiqui un compost només amb el seu nom o número, sense indicar estereoquímica, s'estarà fent referència al compost en la seva forma racèmica.

<sup>99</sup> Jozak, T.; Fischer, M.; Thiel, J.; Sun, Y.; Kelm, H.; Thiel, W. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1445-1452.

- a) Arilació de Heck
- b) Ortoèsters
- c) Organocuprats
- d) Acoblament de Stille
- e) Acilació de Friedel-Crafts dirigida
- f) Reacció d'àcids carboxílics amb derivats organometàl·lics
- g) Síntesi de cetones de Weinreb

### 2.1.1. Arilació de Heck

La primera metodologia aplicada va ser l'arilació de Heck, una reacció de formació d'enllaços carboni-carboni a partir de la reacció d'un halur d'aril i un alquè en presència d'una base i pal·ladi com a catalitzador.<sup>100</sup> Darrerament, s'han realitzat diversos estudis sobre la regioselectivitat d'aquesta reacció en l'acoblament d'halurs d'aril amb olefines riques en electrons.<sup>101</sup> En un treball de Xiao i col·laboradors,<sup>102</sup> es mostra que la regioselectivitat de la reacció és deguda a l'existència de dos mecanismes competitiu segons l'espècie formada entre els reactius i el catalitzador. Així, una espècie iònica (ruta A) afavoreix l'atac en  $\alpha$ , mentre que una espècie neutra (ruta B) afavoreix l'atac en  $\beta$  (Esquema 2.3). Fruit d'aquests estudis s'ha demostrat que diversos factors com ara l'addició de sals, l'ús de lligands bidentats o bé de dissolvents polars pròtics afavoreix la ruta iònica, aconseguint l'olefina  $\alpha$ -arílica.



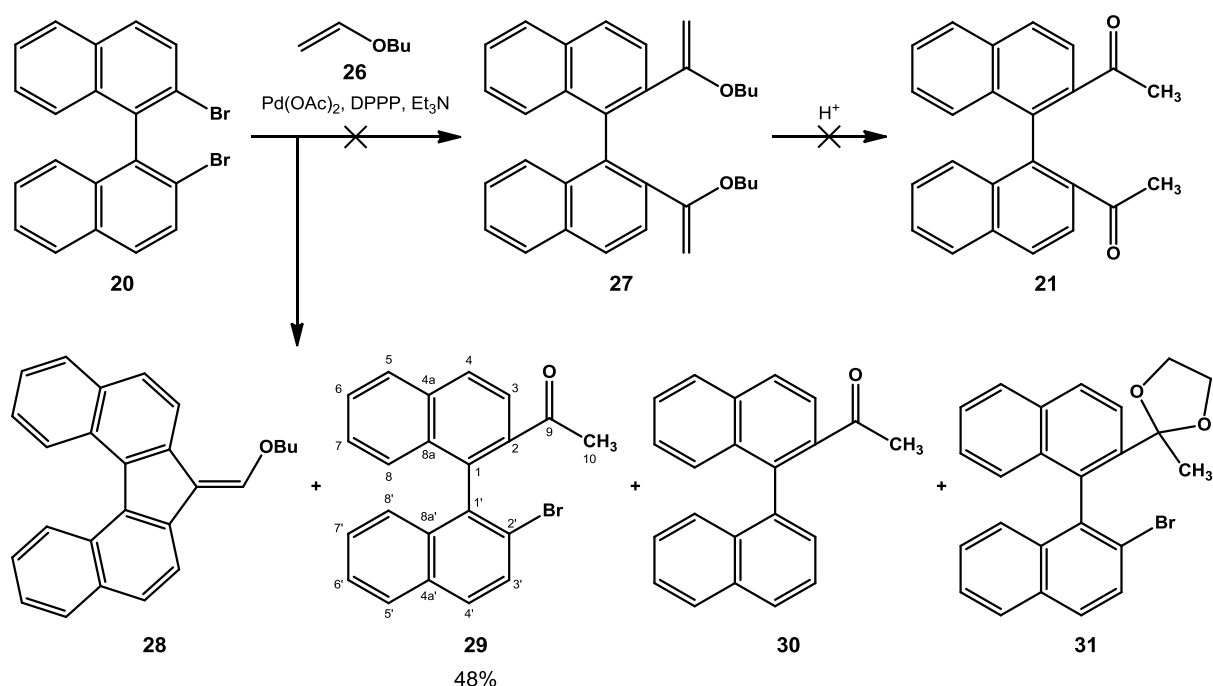
Esquema 2.3. Regioselectivitat de l'arilació de Heck. Ruta A: iònica. Ruta B: neutra.

Considerant la metodologia d'aquest treball, es va fer reaccionar l'halur d'aril **20** amb butil vinil èter, **26**, per tal d'obtenir l'èter vinílic **27**, el qual en medi àcid generaria la dimetilcetona objectiu **21**. La reacció es va dur a terme en el si de dissolvents polars pròtics (*i*-PrOH i etilenglicol), amb Pd-dppp com a catalitzador, el qual es genera *in situ* per reacció d'acetat de pal·ladi(II) amb 1,3-bis(difenilfosfino)propà (DPPP), i trietilamina com a base (Esquema 2.4). Es van dur a terme diversos assajos modificant les condicions de reacció tal com es mostra a la Taula 2.1.

<sup>100</sup> a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066. b) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449-7476. c) Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533-1552.

<sup>101</sup> a) Xu, L.; Chen, W.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2002**, *187*, 189-193. b) Arvela, R. K.; Pasquini, S.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6390-6396.

<sup>102</sup> Hyder, Z.; Ruan, J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5555-5566.

Esquema 2.4. Intents de síntesi de **21** a partir de **20** via arilació de Heck.Taula 2.1. Assajos realitzats en els intents d'obtenció de **21** per arilació de Heck.

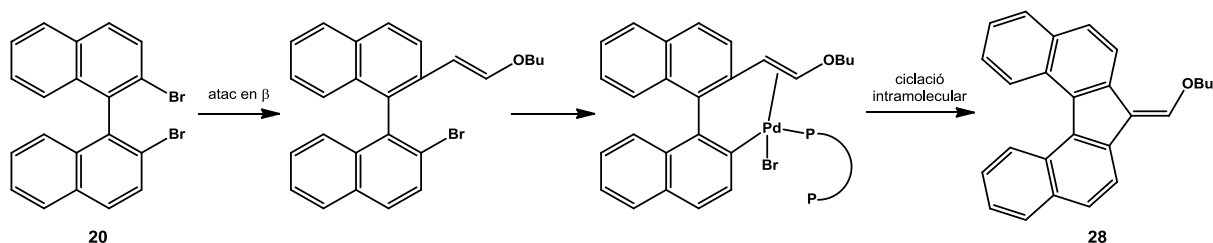
Entrada	Dissolvent	eq. <b>26</b>	eq. Pd(OAc) <sub>2</sub>	eq. DPPP	eq. Et <sub>3</sub> N	Condicions	Productes (%)			
							<b>28</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>31</b>
1	<i>i</i> -PrOH	3.0	0.06	0.1	2.5	24 h, reflux	6	48 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	-
2	<i>i</i> -PrOH	29.5	0.3	0.5	2.4	24 h, reflux	-	27	-	-
3	<i>i</i> -PrOH	30.8 <sup>b</sup>	0.25	0.5	2.5	24 h, reflux	-	29	-	-
4	<i>i</i> -PrOH	27.0 <sup>b</sup>	0.2	0.5	2.2	6 dies, reflux	-	28	-	-
5	etilenglicol	3.0 <sup>b</sup>	0.004	0.01	2.4	5 dies, 145 °C	-	47 <sup>a,c</sup>	5 <sup>a,c</sup>	8 <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Calculat respecte la quantitat total formada, considerant les fraccions cromatogràfiques on hi ha barreja.

<sup>b</sup> L'addició de **26** té lloc en calent, un cop iniciat el reflux.

<sup>c</sup> Calculat respecte la quantitat de **20** consumit.

Inicialment, es va emprar *i*-PrOH com a dissolvent i es va treballar a la temperatura de reflux. En el primer dels intents (entrada 1) es va obtenir de manera majoritària, amb un 48% de rendiment, el producte de monoreacció **29**, i els compostos **30** i **28** amb un 13% i 6%, respectivament, aquest darrer provinent d'una segona arilació de Heck intramolecular (Esquema 2.5).

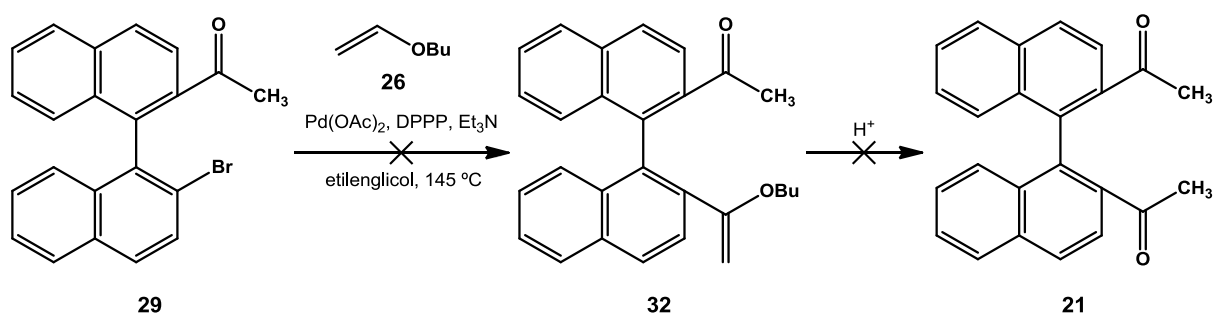


Considerant aquests resultats i per tal d'intentar afavorir la doble reacció intermolecular, en els intents posteriors (entrades 2-4) es van augmentar els equivalents de **26**. També es va incrementar la quantitat de pal·ladi, de lligand i el temps de reacció, però en tots els casos el producte format va ser **29**. Finalment, es va canviar de metodologia i de dissolvent, passant a utilitzar etilenglicol per tal de treballar a una major temperatura i així forçar les condicions de reacció (entrada 5). Tot i així, el



producte majoritari format va seguir sent **29**, obtenint també **30** i l'acetal **31**, resultat de la reacció d'acetalització amb el propi dissolvent. Aquest darrer compost es va identificar exclusivament en base al seu espectre de masses en el que s'observen senyals a  $m/z = 420-418$ , corresponents als ions moleculars.

Considerant tots aquests assajos, on únicament s'aconseguia la monoreacció, es va provar de nou l'arilació de Heck partint del producte monoacilat **29** aïllat i utilitzant la metodologia de l'entrada 5 (Esquema 2.6). No obstant, la reacció no va tenir lloc en cap cas, probablement degut a l'impediment estèric del grup acil, que impossibilitava la coordinació de l'halur d'aril amb el catalitzador.



Esquema 2.6. Intent de síntesi de **21** a partir de **29** via arilació de Heck.

Així doncs, tot i la bona regioselectivitat aconseguida en la primera arilació, sent el producte de β-arilació **28** molt minoritari o inexistent, no es va aconseguir que tingués lloc la segona reacció, de manera que es va abandonar aquesta metodologia.

A continuació es descriurà l'assignació dels espectres de RMN dels productes **29** i **28**, mentre que l'estudi dels espectres del compost minoritari **30** s'efectuarà a l'apartat 2.1.6.3 atès que en aquesta reacció no es va aconseguir aïllar pur.

### 2.1.1.1. Estudi dels espectres de RMN de **29**

La cetona **29** presenta una estructura binaftalènica sense cap element de simetria, fet que provoca que no tingui nuclis equivalents. Així, a l'espectre d'<sup>1</sup>H-RMN s'observen tretze senyals ben diferenciats i a l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN es poden distingir les absorcions corresponents als vint-i-dos carbonis de la molècula.

Per tal d'assignar els senyals a cadascun dels nuclis, cal recórrer als experiments bidimensionals COSY, HSQC i HMBC. L'assignació comença amb la identificació dels protons H-10 del grup metil, que apareixen com a singlet a 2.10 ppm, i del carboni C-9 del grup carbonil a 201.4 ppm. Seguidament, es busca a l'espectre HMBC l'acoblament H-3/C-9, i un cop identificat aquest protó es poden assignar tots els senyals de la subunitat naftalènica substituïda amb la cetona. Mitjançant l'espectre COSY es pot identificar H-4 per l'acoblament H-3/H-4, i a través de la correlació H-5/C-4 a l'espectre HMBC es pot diferenciar H-5 d'H-8 i per tant assignar tant els protons com els carbonis d'aquest sistema d'espín de quatre protons.

D'altra banda, per tal d'assignar la subunitat naftalènica substituïda amb l'àtom de brom cal realitzar un espectre nOe. La irradiació d'H-10 permet observar efecte nOe amb H-3 i amb el doblet a 7.11 ppm que consegüentment s'ha d'assignar a H-8'. Identificat aquest protó, es poden assignar la

resta de protons d'aquest sistema d'espín (H-7', H-6' i H-5') així com els respectius carbonis a través de l'espectre HSQC.

Finalment, l'acoblament del senyal corresponent a C-5' amb el doblet a 7.91 ppm a l'espectre HMBC permet deduir que aquesta darrera absorció correspon a H-4'. A partir d'aquest es pot identificar H-3' i així completar l'assignació de tots els senyals i la caracterització completa de l'estructura.

A les següents taules es troben recollits els valors de desplaçament químic, multiplicitat i constants d'acoblament de tots els senyals de protó (Taula 2.2) i de carboni (Taula 2.3) de **29**.

**Taula 2.2.** Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons de **29** en CDCl<sub>3</sub> i a 600 MHz.

Protó	H-4	H-5	H-3	H-5'	H-4'	H-3'	H-6
<b>δ (ppm)</b>	8.10	8.00	7.99	7.95	7.91	7.84	7.59
<b>mult.</b>	d	d	d	d	d	d	t ample
<b>J (Hz)</b>	$J_{4,3}=8.6$	$J_{5,6}=8.1$	$J_{3,4}=8.6$	$J_{5',6'}=8.2$	$J_{4',3'}=8.8$	$J_{3',4'}=8.8$	$J_{6,5}\approx J_{6,7}\approx 7.6$

Protó	H-6'	H-7	H-7'	H-8	H-8'	H-10
<b>δ (ppm)</b>	7.52	7.36	7.31	7.23	7.11	2.10
<b>mult.</b>	t ample	t ample	t ample	d	d	s
<b>J (Hz)</b>	$J_{6',5'}\approx J_{6',7'}\approx 7.5$	$J_{7,8}\approx J_{7,6}\approx 7.7$	$J_{7',8'}\approx J_{7',6'}\approx 7.6$	$J_{8,7}=8.6$	$J_{8',7'}=8.5$	

**Taula 2.3.** Desplaçaments químics dels carbonis de **29** en CDCl<sub>3</sub> i a 150 MHz.

Carboni	C-9	C-2	C-1'	C-1	C-4a	C-8a'	C-4a'	C-8a	C-3'
<b>δ (ppm)</b>	201.4	137.1	136.58	136.55	134.9	134.4	132.2	131.8	129.93

Carboni	C-4'	C-4	C-5'	C-5	C-6	C-7'	C-7	C-8	C-6'
<b>δ (ppm)</b>	129.89	128.9	128.26	128.20	127.9	127.5	127.29	127.11	126.5

Carboni	C-8'	C-3	C-2'	C-10
<b>δ (ppm)</b>	126.2	125.0	122.8	29.5

### 2.1.1.2. Estudi dels espectres de RMN de **28**

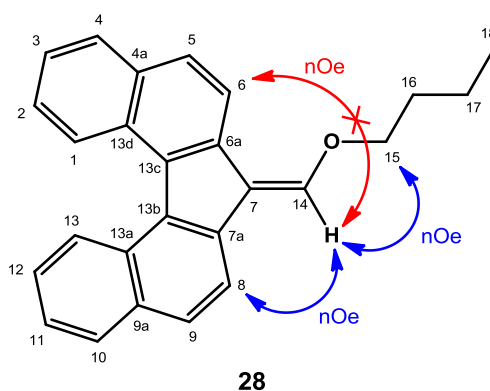
L'èter vinílic **28** presenta una estructura de dibenzofluorè substituïda a la posició 7 amb un grup butoximetilè, fet que fa perdre la simetria C<sub>2</sub> del reactiu de partida degut a la ciclació intramolecular produïda. Aquest fet es veu reflectit en el major nombre de senyals als espectres d'<sup>1</sup>H-RMN i <sup>13</sup>C-RMN. Concretament, a l'espectre d'<sup>1</sup>H-RMN s'observen quinze senyals en lloc dels disset esperats, degut a que els senyals d'H-8 i d'H-9, així com els d'H-2 i d'H-12 surten solapats. S'observa clarament un conjunt de senyals entre 7.5 i 8.8 ppm dins la regió aromàtica i quatre senyals a la regió alifàtica. D'igual manera, a l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN es poden distingir els vint-i-sis carbonis que constitueixen la molècula.

L'espectre COSY permet observar l'existència de quatre sistemes d'espín, tres d'ells aromàtics i un alifàtic que corresponen als següents protons:

- a) H-1, H-2, H-3 i H-4
- b) H-5 i H-6
- c) H-10, H-11, H-12 i H-13
- d) H-15, H-16, H-17 i H-18

L'assignació de les absorcions comença amb el triplet que apareix a 4.36 ppm, el qual correspon a un protó en  $\alpha$  d'oxigen, en aquest cas H-15. A partir d'aquest, mitjançant l'espectre COSY es poden assignar H-16, H-17 i H-18, i amb l'espectre HSQC els respectius carbonis.

Seguidament, a l'espectre HMBC, l'acoblament del senyal de C-15 amb el singlet a 7.71 ppm permet assignar aquest darrer senyal a H-14. Arribat aquest punt, només queda per assignar l'estructura del dibenzofluorè. La diferenciació entre H-6 i H-8 es realitza mitjançant l'espectre nOe. Així, en irradiar el senyal d'H-14 s'observa efecte nOe amb H-15 i amb el senyal a 7.84 ppm, que correspon a H-8 ja que es troba en *cis* respecte H-14, mentre que H-6 es troba en disposició *trans* (Figura 2.2). En aquest punt, s'observa que H-9 ha d'estar solapat amb H-8, perquè aquest singlet integra per dos protons i a l'espectre COSY no es veu la correlació H-8/H-9.



**Figura 2.2.** Proximitat espacial d'H-14 amb H-8 i H-15 a **28**. Diferenciació d'H-6 i d'H-8.

A continuació, a l'espectre HMBC s'observa l'acoblament d'H-14 amb tres carbonis quaternaris, els quals han de ser C-7, C-6a i C-7a. El primer d'aquests s'identifica inequívocament pel seu desplaçament a camps alts, a 116.4 ppm, degut a la seva posició  $\beta$  d'un èter d'enol, a més de ser l'únic que s'acobla amb dos protons, H-8 (anteriorment assignat) i H-6. Identificat H-6, es pot assignar H-5 per COSY. Amb aquesta informació, s'assignen els altres dos carbonis quaternaris mitjançant la correlació H-5/C-6a i H-9/C-7a.

La distinció de C-8 i C-9 es realitza a l'espectre HMBC, ja que C-8 no presenta correlació, mentre que C-9 s'acobla amb un doblet d'un dels sistemes d'espín de quatre protons, identificant així H-10 i, per COSY, la resta del sistema d'espín amb els respectius protons i carbonis.

Finalment, s'identifica H-4 perquè és l'únic que té correlació amb C-5. A partir d'aquí, s'assigna el darrer sistema d'espín i s'acaba de caracteritzar la resta de la molècula assignant els carbonis quaternaris per l'espectre HMBC.

Ressaltar que els carbonis C-2 i C-12, que no es poden identificar mitjançant l'espectre HSQC degut al solapament dels senyals dels protons, s'identifiquen a partir de l'espectre HMBC amb les correlacions H-4/C-2 i H-10/C-12.

A les següents taules es troben recollits els valors de desplaçament químic, multiplicitat i constants d'acoblament de tots els senyals de protó (Taula 2.4) i de carboni (Taula 2.5) de **28**.

**Taula 2.4.** Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons de **28** en CDCl<sub>3</sub> i a 600 MHz.

Protó	H-1	H-13	H-6	H-4	H-10	H-5	H-8, H-9	H-14
$\delta$ (ppm)	8.80	8.77	8.39	8.00	7.97	7.90	7.84	7.71
mult.	d	d	d	d	d	d	s	s
$J$ (Hz)	$J_{1,2}=8.4$	$J_{13,12}=8.5$	$J_{6,5}=8.3$	$J_{4,3}=7.4$	$J_{10,11}=8.1$	$J_{5,6}=8.3$		

Protó	H-2, H-12	H-3	H-11	H-15	H-16	H-17	H-18
$\delta$ (ppm)	7.59-7.55	7.53	7.50	4.36	1.98-1.89	1.68-1.58	1.07
mult.	m	ddd	ddd	t	m	m	t
$J$ (Hz)		$J_{3,4}=7.4$ $J_{3,2}=6.9$ $J_{3,1}=1.2$	$J_{11,10}=8.1$ $J_{11,12}=6.9$ $J_{11,13}=1.0$	$J_{15,16}=6.5$			$J_{18,17}=7.4$

**Taula 2.5.** Desplaçaments químics dels carbonis de **28** en CDCl<sub>3</sub> i a 150 MHz.

Carboni	C-14	C-7a	C-13c	C-6a	C-13b	C-4a	C-9a	C-13a	C-10
$\delta$ (ppm)	150.2	137.0	135.2	134.7	133.88	133.70	133.51	129.0	128.73

Carboni	C-4	C-13d	C-5	C-1	C-9	C-13	C-12	C-3	C-2
$\delta$ (ppm)	128.67	128.52	127.2	126.93	126.90	126.7	124.80	124.72	124.59

Carboni	C-11	C-6	C-8	C-7	C-15	C-16	C-17	C-18
$\delta$ (ppm)	124.3	122.8	117.0	116.4	75.6	32.1	19.1	13.8

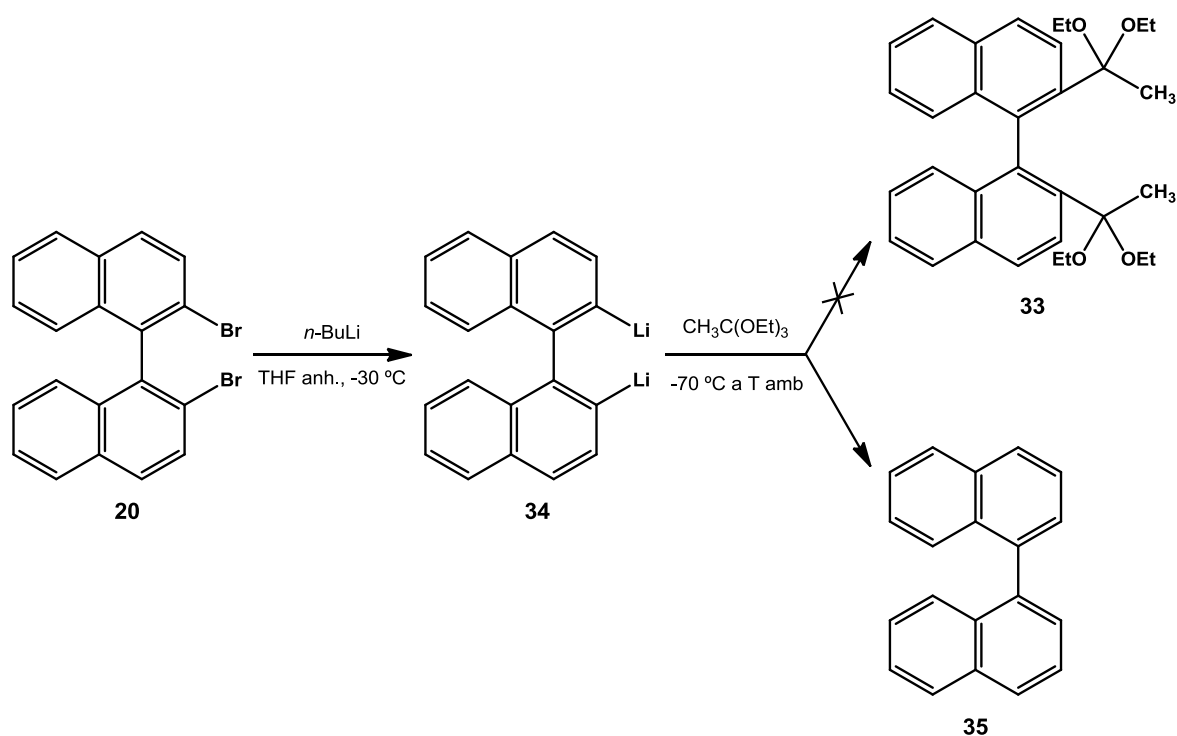
### 2.1.2. Ortoèsters

La segona metodologia aplicada es basa en l'ús d'ortoèsters.<sup>103</sup> La reacció d'aquests amb un derivat litiat (RLi) o un reactiu de Grignard (RMgX) conduiria a l'obtenció d'un acetal, i consegüentment, per hidròlisi, a la cetona corresponent.<sup>104</sup>

Per tal d'obtenir l'acetal **33**, es va fer reaccionar **20** amb *n*-BuLi 1.6 M en hexà en el si de THF anhidre per a formar el compost dilitiat **34**, el qual per reacció amb ortoacetat de trietil formaria l'acetal **33** (Esquema 2.7). No obstant, els diversos assajos realitzats no van conduir a la formació del producte desitjat, sinó que es va obtenir 1,1'-binaftalè, **35**, fet que posava de manifest la nul·la reactivitat de **34** front l'ortoèster. Així, es va abandonar aquesta metodologia.

<sup>103</sup> Eliel, E. L.; Nader, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 584-590.

<sup>104</sup> Cordes, E. H.; Bull, H. G. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 581-603.



Esquema 2.7. Intent de síntesi de **33** per reacció del dilitiat **34** amb ortoacetat de trietil.

### 2.1.3. Organocuprats

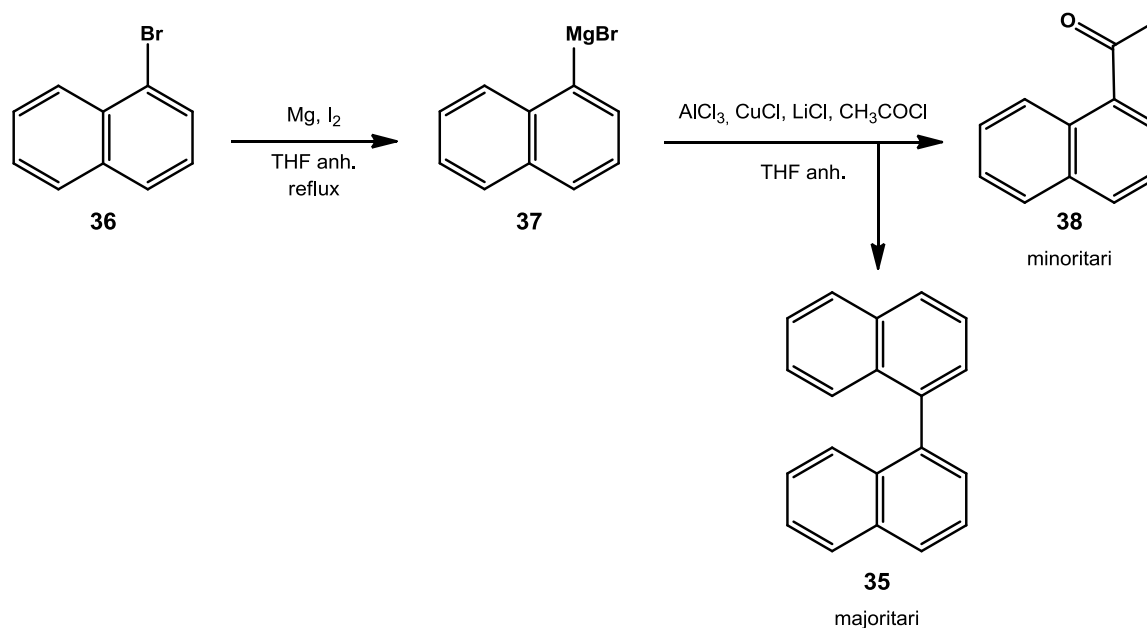
La tercera metodologia aplicada implica l'ús d'organocuprats. Aquests complexos de coure s'empren àmpliament en reaccions de substitució i d'addicions conjugades i es generen *in situ* per reacció d'un halur de coure(I) amb un reactiu de Grignard o bé amb un organolitiat mitjançant un procés de transmetal·lació.<sup>105</sup> L'ús d'aquests organocuprats hauria de permetre una substitució més suau i controlada, evitant així els productes de reacció àcid-base i de múltiple substitució que s'aconseguirien amb els corresponents derivats de magnesi i liti.

Abans d'efectuar la reacció amb el substrat difuncionalitzat **20** es va realitzar un assaig previ amb l'1-bromonaftalè, **36**, un halur d'aril similar estructuralment, per tal de cercar unes bones condicions de reacció. Primerament, es va abordar la formació del magnesià **37** i posteriorment la del seu cuprat seguint metodologies descrites a la bibliografia.<sup>106</sup> Així, es va tractar **36** amb magnesi i iode a reflux per a formar el corresponent reactiu de Grignard. A continuació, ja a temperatura ambient, es va addicionar una solució del clorur d'acetil i les sals inorgàniques AlCl<sub>3</sub>, LiCl i CuCl, aquesta darrera prèviament preparada per reducció d'una sal de Cu(II) (Esquema 2.8). Al cru d'aquesta reacció es va detectar, per CG i EM, la presència de la cetona **38**, tot i que de manera minoritària, sent **35** el producte majoritari, resultant de l'acoblament d'arils mitjançant la reacció Ullmann entre el bromat **36** i el derivat corresponent de coure.<sup>107</sup>

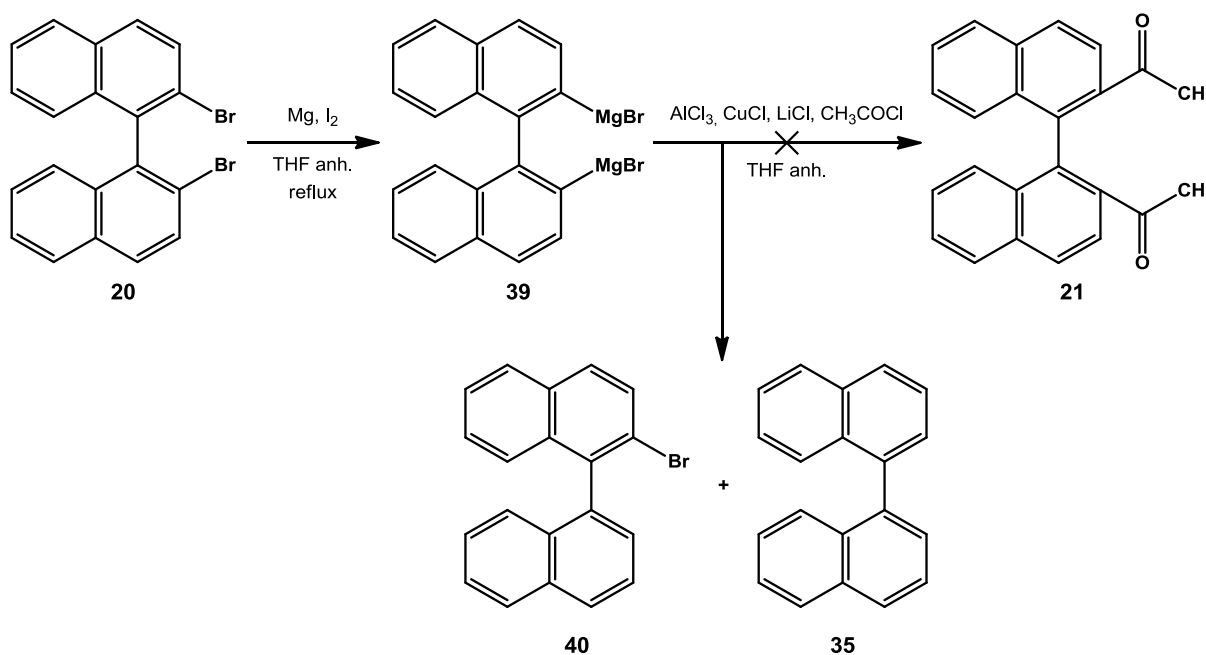
<sup>105</sup> a) Paquette, L. A. *Organic Reactions*, Vol. 41, Ed. John Wiley & Sons, Inc. 1992, Chapter 2. ISBN: 0-471-54409-4. b) Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry*, Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002. ISBN: 3-527-29773-1.

<sup>106</sup> a) Garst, J. F.; Soriaga, M. P. *Coordin. Chem. Rev.* 2004, 248, 623-652. b) Beck, A. K.; Gysi, P.; Vecchia, L. L.; Seebach, D. *Org. Synth.* 2004, Coll. Vol. 10, 349-354. c) Vícha, R.; Potáček, M. *Tetrahedron* 2005, 61, 83-88.

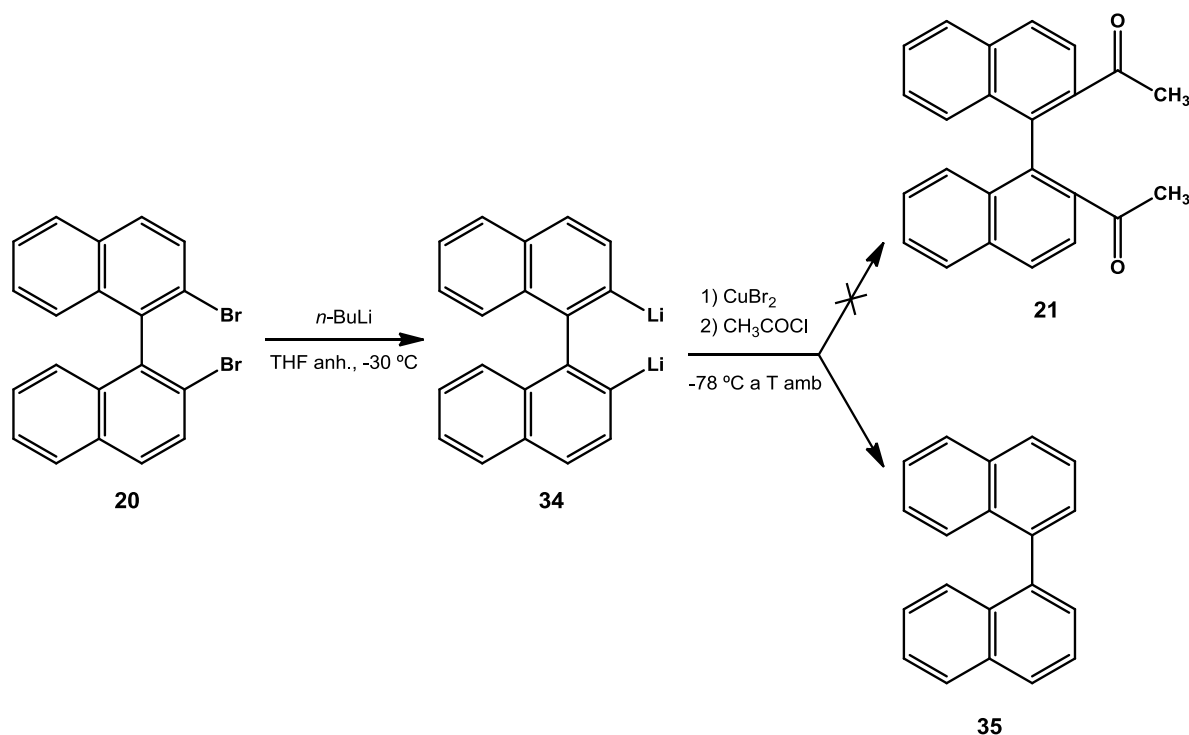
<sup>107</sup> Overman, L. E. *Organic Reactions*, Vol. 63, Ed. John Wiley & Sons, Inc. 2004, Chapter 3. ISBN: 0-471-44532-0.

Esquema 2.8. Síntesi de **38** via cuprat.

Tot i els resultats obtinguts en la prova amb **36**, es va voler assajar la reacció partint de **20** ja que, segons la bibliografia, l'acoblament d'arils depèn molt del substrat i potser, amb l'anàleg binaftalènic l'acoblament d'arils està més impedit i s'obtenen resultats diferents. Així, es va fer reaccionar **20** amb les mateixes condicions anteriors, però fent un seguiment de cadascuna de les etapes de reacció; d'una banda, la formació del magnesià, i d'una altra, la transmetal·lació i posterior substitució (Esquema 2.9). Aquesta vegada, tot i aconseguir parcialment la formació del magnesià **39**, no es va aconseguir que tingués lloc la segona etapa de la reacció, obtenint part del reactiu de partida **20**, **40** i **35** en proporció 5:2.5:1, respectivament.

Esquema 2.9. Intent de síntesi de **21** a partir de **20** via cuprat a partir de magnesià.

Deixant de banda l'obtenció d'organocuprats per transmetal·lació de magnesiàns, es va provar l'altra ruta, la transmetal·lació de litiats.<sup>108</sup> D'aquesta manera, es va formar el dilitiat **34** a partir de **20** i seguidament, es va addicionar la sal de coure, CuBr<sub>2</sub> en aquest cas, i es va realitzar un seguiment de la transmetal·lació i de la següent reacció de substitució mitjançant CG i EM. En cap cas es va detectar la formació del producte de l'acilació, sent sempre **35** el producte de la reacció (Esquema 2.10). Veient doncs que no s'aconseguia dur a terme el bescanvi de metall, ni amb magnesi ni amb liti, per tal de dur a terme la reacció de substitució, es va abandonar aquesta metodologia.



Esquema 2.10. Intent de síntesi de **21** a partir de **20** via cuprat a partir de litiat.

#### 2.1.4. Acoblament de Stille

La quarta metodologia emprada va ser l'acoblament o reacció de Stille, una altra reacció de formació d'enllaços carboni-carboni, on té lloc la reacció d'un halur d'alquil o d'aril i un derivat orgànic d'estany, emprant pal·ladi com a catalitzador.<sup>109</sup> A la bibliografia es va trobar una metodologia que permetia obtenir amb bons resultats i usant quantitats catalítiques de catalitzador, l'acetilació de diversos tipus d'halurs orgànics mitjançant l'ús de tributil(1-etoxivinil)estannat, **41**, com a agent acilant emmascarat.<sup>110</sup>

Així, amb l'objectiu de sintetitzar la dimetilcetona **21**, es va fer reaccionar **20** amb **41** en el si de toluè utilitzant tetraquis(trifenilfosfina) de pal·ladi(0) com a catalitzador per tal d'obtenir l'èter d'enol **42**, el qual s'hidrolitzaria en medi àcid per tal d'obtenir **21** (Esquema 2.11).

Es van assajar dues condicions de reacció. Inicialment, es va treballar amb les condicions descrites a la bibliografia, amb 1.0 i 0.05 equivalents de **41** i de catalitzador, respectivament, a 100 °C i deixant

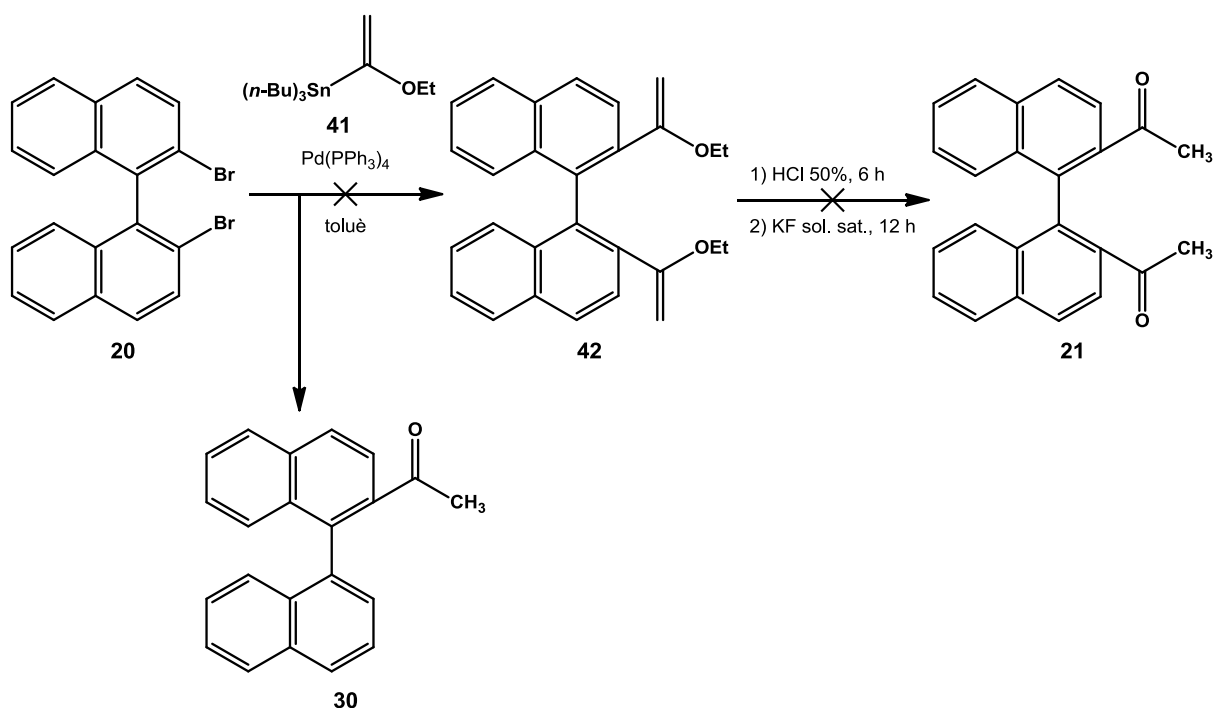
<sup>108</sup> Rajca, A.; Safronov, A.; Rajca, S.; Wongsriratanakul, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3351-3357.

<sup>109</sup> Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.

<sup>110</sup> a) Kosugi, M.; Sumiya, T.; Obara, Y.; Suzuki, M.; Sano, H.; Migita, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 767-768.  
b) Stensrud, K.; Noh, J.; Kandler, K.; Wirz, J.; Heger, D.; Givens, R. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5219-5227.

evolucionar la reacció 15 hores. No obstant, en aquest assaig es va detectar per CG un 63% del reactiu de partida i un 37% de la monometilcetona **30**. Veient aquest resultat, es van forçar les condicions de reacció augmentant els equivalents de **41** i de catalitzador, a 1.5 i 0.1, respectivament, a més de treballar a la temperatura de reflux i de deixar evolucionar durant més temps la reacció, unes 39 hores. En aquest cas, es va aconseguir la total conversió de **20**, tot i que només va tenir lloc la monoreacció donant com a producte únic la monocetona **30**. Les seves dades espectroscòpiques estan comentades a l'apartat 2.1.6.3 després d'aconseguir aïllar-la pura.

En definitiva, l'acoblament de Stille a l'igual que l'arilació de Heck, només va permetre obtenir **30**, el producte de monoreacció, però en cap cas la dicetona **21**, fet que va fer abandonar també aquesta metodologia.



Esquema 2.11. Intents de síntesi de **21** a partir de **20** via acoblament de Stille.

### 2.1.5. Acilació de Friedel-Crafts dirigida

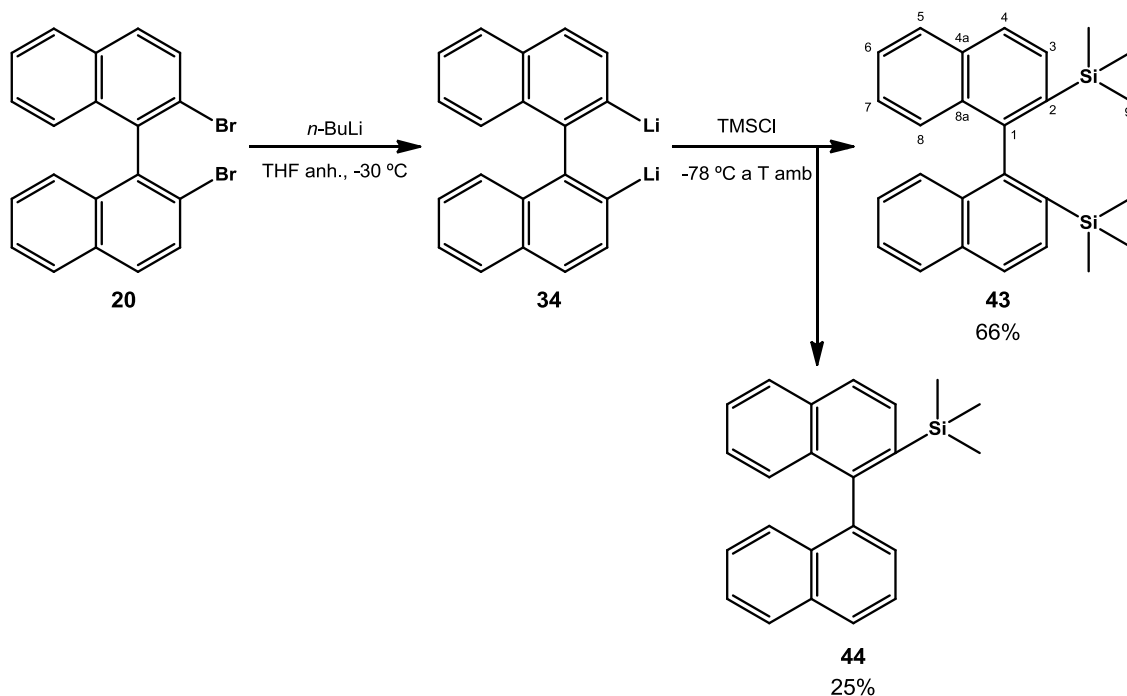
La cinquena metodologia aplicada va ser l'acilació de Friedel-Crafts, una reacció de substitució electròfila aromàtica entre un compost aromàtic i un grup acil, en aquest cas, catalitzada per un àcid de Lewis. Concretament, es va pensar en la realització d'una reacció de Friedel-Crafts dirigida a les posicions 2 i 2' de l'1,1'-binaftalè mitjançant un intermedi de reacció que incorporava en aquestes posicions un substituent sililat.<sup>111</sup> Aquest derivat resultava interessant ja que reaccionaria de manera regioselectiva amb els electròfils, obtenint bons resultats i aconseguint l'acilació a les posicions desitjades.

Tenint en compte aquestes consideracions, primerament es va abordar la síntesi del 2,2'-bis(trimetilsilil)-1,1'-binaftalè, **43**, amb el que posteriorment es va assajar l'acilació de Friedel-Crafts

<sup>111</sup> a) Häbich, D.; Effenberger, F. *Synthesis* **1979**, 841-876. b) Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Part 2*, John Wiley & Sons **1989**. ISBN: 0-471-91992-6. c) Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis (Best Synthetic Methods)*, Vol. 2, 2a edició, Academic Press Inc. **1990**. ISBN: 0-12-182560-4.



dirigida. Aquest compost ja havia estat sintetitzat prèviament en la seva forma enantiopura (*aR*),<sup>112</sup> però no en la seva forma racèmica. No obstant, es van trobar diverses metodologies per a sintetitzar aquest tipus de derivats sililats amb bons rendiments a partir del derivat organolitiat,<sup>113</sup> i es van adaptar al nostre cas, tal com es mostra a l'Esquema 2.12. Es van dur a terme diversos assajos modificant les condicions de reacció tal com es mostra a la Taula 2.6.



Esquema 2.12. Síntesi de **43** a partir de **20** mitjançant sililació electrofílica del derivat organolitiat.

Taula 2.6. Assajos realitzats per a l'obtenció de **43**.

Entrada	eq. TMSCl	eq. <i>n</i> -BuLi (t addició)	Condicions	Productes (%)	
				<b>43</b>	<b>44</b>
1	1.4 <sup>a</sup>	1.2 (1 h)	1 etapa, -78 °C a -20 °C	-	-
2	3.2 <sup>b</sup>	1.6 (20 min)	2 etapes, 1a: -30 °C, 2a: -78 °C a T amb	66 <sup>c</sup>	25 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Afegiment previ a l'addició de *n*-BuLi.

<sup>b</sup> Addició posterior a la formació del litiat **34**.

<sup>c</sup> Calculat respecte la quantitat total formada, considerant les fraccions cromatogràfiques on hi ha barreja.

Inicialment, es van utilitzar les quantitats i condicions descrites a la bibliografia (entrada 1). Així, es van addicionar 1.2 equivalents de *n*-BuLi durant 1 hora sobre una solució de **20** i TMSCl en THF a -78 °C, es va deixar evolucionar fins a -20 °C i es va aturar la reacció. No obstant, d'aquest assaig únicament es va recuperar el reactiu de partida **20**. Tot i que *a priori* el fet de barrejar inicialment **20** i TMSCl no resultava un inconvenient degut a que a la mateixa bibliografia es comenta que aquest darrer reacciona molt lentament amb *n*-BuLi, en el nostre cas no va ser així, sinó que va tenir lloc una clara competència entre ambdós reactius.<sup>114</sup>

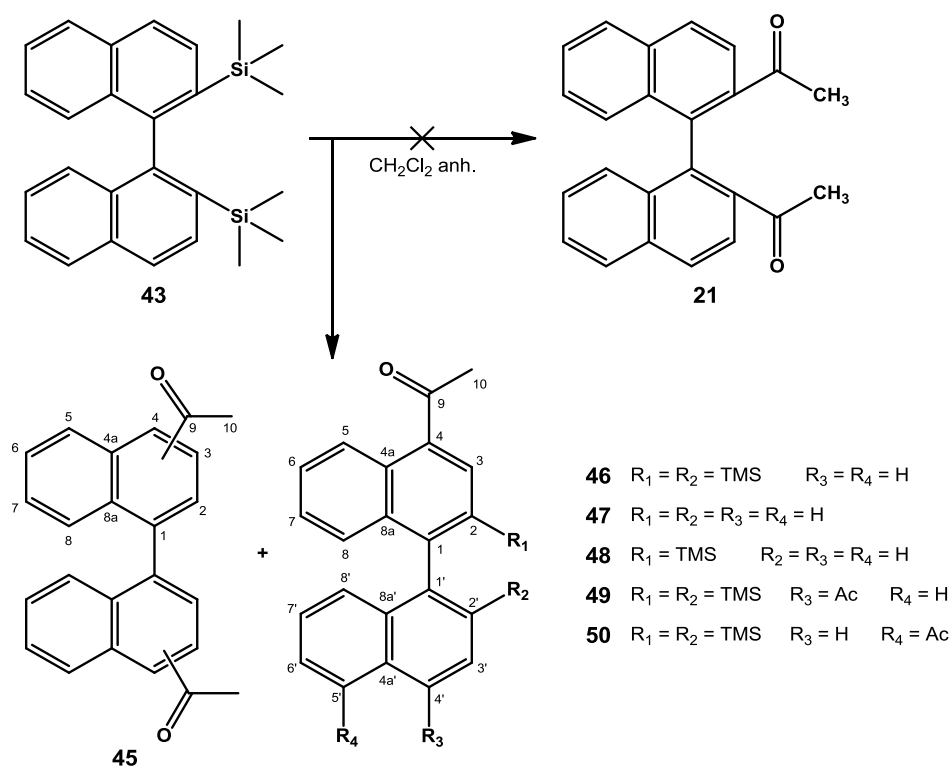
<sup>112</sup> a) Fabris, F.; De Lucchi, O. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *509*, 15-18. b) Hoshi, T.; Shionoiri, H.; Suzuki, T.; Ando, M.; Hagiwara, H. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 1245-1246.

<sup>113</sup> Katz, T. J.; Liu, L.; Willmore, N. D.; Fox, J. M.; Rheingold, A. L.; Shi, S.; Nuckolls, C.; Rickman, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10054-10063.

<sup>114</sup> Bey, A. E.; Weyenberg, D. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2036-2037.

D'aquesta manera, es va dur a terme un segon assaig modificant les condicions de reacció i fent-la en dues etapes (entrada 2). Primerament, es va formar el litiat **34** mitjançant el procediment seguit al nostre grup i seguidament es va afegir el TMSCl per tal d'evitar així l'anterior competència. En aquest cas, sí es va aconseguir sintetitzar el producte disililat **43** amb un 66% de rendiment, juntament amb el producte monosililat **44** amb un 25% de rendiment.

Assolida la síntesi de **43**, es va abordar l'acilació de Friedel-Crafts regioselectiva (Esquema 2.13). Es van dur a terme diversos assajos modificant les condicions de reacció tal com es mostra a la Taula 2.7.



Esquema 2.13. Intentos de síntesi de **21** a partir de **43** via acilació de Friedel-Crafts.

Taula 2.7. Assajos realitzats per a l'obtenció de **21** per acilació de Friedel-Crafts.

Entrada	Agent acilant (eq.)	eq. $\text{AlCl}_3$	Condicions	Productes (%)
1	$\text{Ac}_2\text{O}$ (1.4)	2.8	3.5 h, 0 °C	<b>46</b> (4%) + <b>45</b> (18%)
2	$\text{CH}_3\text{COCl}$ (1.4)	-	24 h, 0 °C	-
3	$\text{CH}_3\text{COCl}$ (1.1)	0.04	24 h, 0 °C	-
4	$\text{CH}_3\text{COCl}$ (1.1)	1.3	3 h, 0 °C	<b>47</b> (5%) <sup>a</sup> + <b>48</b> (7%) <sup>a</sup> + <b>46</b> (5%) <sup>a</sup> + <b>49</b> (19%) <sup>a</sup> + <b>50</b> (25%) <sup>a</sup>
5	$\text{CH}_3\text{COCl}$ (1.2)	1.1	4 h, -78 °C a 0 °C	<b>46</b> (87%)

<sup>a</sup> Calculat respecte la quantitat total formada, considerant les fraccions cromatogràfiques on hi ha barreja.

En primer lloc, es va fer reaccionar **43** amb anhídrid acètic (1.4 eq.) i  $\text{AlCl}_3$  (2.8 eq.) a 0 °C durant unes 3 hores, obtenint **46** i **45** amb un 4% i 18% de rendiment, respectivament (entrada 1). Aquests productes resulten de la reacció no regioselectiva d'acilació, així que es va pensar que possiblement l'agent acilant era massa reactiu i/o que l'anell aromàtic estava molt activat. Per aquests motius, es va passar a treballar amb clorur d'acetil i sense catalitzador (entrada 2); no obstant, en aquestes condicions, la reacció no va tenir lloc, ni tan sols quan s'afegien quantitats catalítiques de catalitzador (entrada 3). En un quart assaig amb el mateix agent acilant i  $\text{AlCl}_3$  (1.3 eq.) es va aconseguir que tingués lloc la reacció, obtenint **47**, **48** i **46** com a productes de monoacilació, i **49** i **50** com a

productes de diacilació (entrada 4), però sense haver-hi regioselectivitat. Finalment, i per tal d'intentar evitar la reacció de substitució dels hidrògens i dirigir-la a la dels grups trimetilsilil (TMS), es va treballar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; tot i així, únicament es va obtenir **46** amb un 87% de rendiment (entrada 5).

L'estructura dels diversos compostos obtinguts es va determinar mitjançant la seva caracterització per RMN tal com es mostrarà en els següents apartats. Mitjançant l' $^1\text{H}$ -RMN es pot detectar la presència o no del grup TMS a l'estructura i per tant, determinar si ha tingut lloc la substitució d'aquest grup o bé la d'un hidrogen, i d'altra banda, segons la multiplicitat dels senyals aromàtics i els acoblaments observats a l'espectre HMBC es pot determinar la posició dels grups acetil.

Després de tots aquests intents, i veient que tot i aconseguir dur a terme l'acilació de Friedel-Crafts, aquesta no tenia una bona regioselectivitat, es va deixar de banda aquesta metodologia.

### 2.1.5.1. Estudi dels espectres de RMN de 43

El compost disubstituit **43** presenta una estructura binaftalènica amb un eix de simetria  $C_2$ , fet que simplifica els espectres tant de protó com de carboni, ja que tots els nuclis equivalents per simetria apareixen com a senyals isòcrons. Aquest fet s'observa amb el menor nombre de bandes presents a l'espectre, únicament set senyals a l'espectre d' $^1\text{H}$ -RMN i onze al de  $^{13}\text{C}$ -RMN.

El procediment seguit per a l'assignació de les absorcions dels diversos protons i carbonis és similar a l'anteriorment explicat i requereix dels experiments bidimensionals COSY, HSQC i HMBC. Es comença l'assignació mitjançant la identificació dels protons H-9 a  $-0.20\text{ ppm}$ . A continuació, s'assigna el sistema naftalènic, constituït per dos sistemes d'espín, un de dos protons i un altre de quatre. S'observa quin dels dos doblets del sistema d'espín de dos protons, el qual s'identificarà com a H-4, s'acobla a l'espectre HMBC amb el carboni C-5, o sigui, aquell carboni d'un dels dos protons amb multiplicitat de doblet del sistema d'espín de quatre protons; és a dir, s'identifica l'acoblament H-4/C-5. Un cop assignats aquests, es completa l'assignació d'ambdós sistemes d'espín, així com dels carbonis quaternaris.

### 2.1.5.2. Estudi dels espectres de RMN de 46

El compost **46** no presenta cap element de simetria i l'estudi dels seus espectres de RMN permet determinar les posicions dels diversos substituents. A l'espectre d' $^1\text{H}$ -RMN es detecta la presència de dos grups TMS, d'un grup acetil, i a més a més, a la regió aromàtica s'observa un singlet a  $8.21\text{ ppm}$  i un doblet a  $8.80\text{ ppm}$ , un desplaçament atípic en els compostos binaftalènics descrits anteriorment en aquest treball.

Assumint que els grups TMS es mantenen a les posicions 2 i 2', l'existència d'un singlet aromàtic implica que el grup acetil només pugui estar situat a les posicions 3, 4, 6 o 7 de l'anell naftalènic. Considerant que a l'espectre COSY s'observen dos sistemes d'espín de quatre protons, es descarten les posicions 6 i 7 com a candidates. D'aquesta manera, el grup acetil només pot estar situat a les posicions 3 o 4. Arribat aquest punt, per tal de situar-lo, s'observa a l'espectre HMBC si existeix o no acoblament d'H-5 amb el carboni del protó amb multiplicitat de singlet. L'existència d'aquest acoblament situaria al grup acetil a la posició 3, mentre que la seva inexistència el situaria a la posició 4. En aquest cas, com que aquest acoblament no s'observa, es determina que el grup acetil està situat a la posició 4 de l'anell naftalènic i s'identifica el singlet com a H-3.

A partir d'aquí, l'assignació dels senyals de les dues subunitats naftalèniques es realitza com s'ha explicat anteriorment, i la distinció dels dos grups TMS és possible gràcies als acoblaments H-11/C-2 i H-11'/C-2' (veure la numeració de **46** a l'annex).

Aquesta posició del grup acetil explica el desplaçament a camps baixos del doblet d'H-5, el qual és degut a l'anisotropia generada per la proximitat del grup carbonil. Aquest fenomen es troba descrit a la bibliografia en molècules estructuralment similars, com ara l'1-acetonaftona.<sup>115</sup>

### 2.1.5.3. Estudi dels espectres de RMN de **45**

El compost **45** representa una mescla de dos isòmers constitucionals de **21**, en proporció 4:1 aproximadament, amb els grups acetil en posicions diferents a la 2 i 2'. De l'estudi de l'espectre d'<sup>1</sup>H-RMN (Figura 2.3) es pot deduir que es tracta de dos isòmers simètrics perquè el nombre de senyals a l'espectre és reduït.

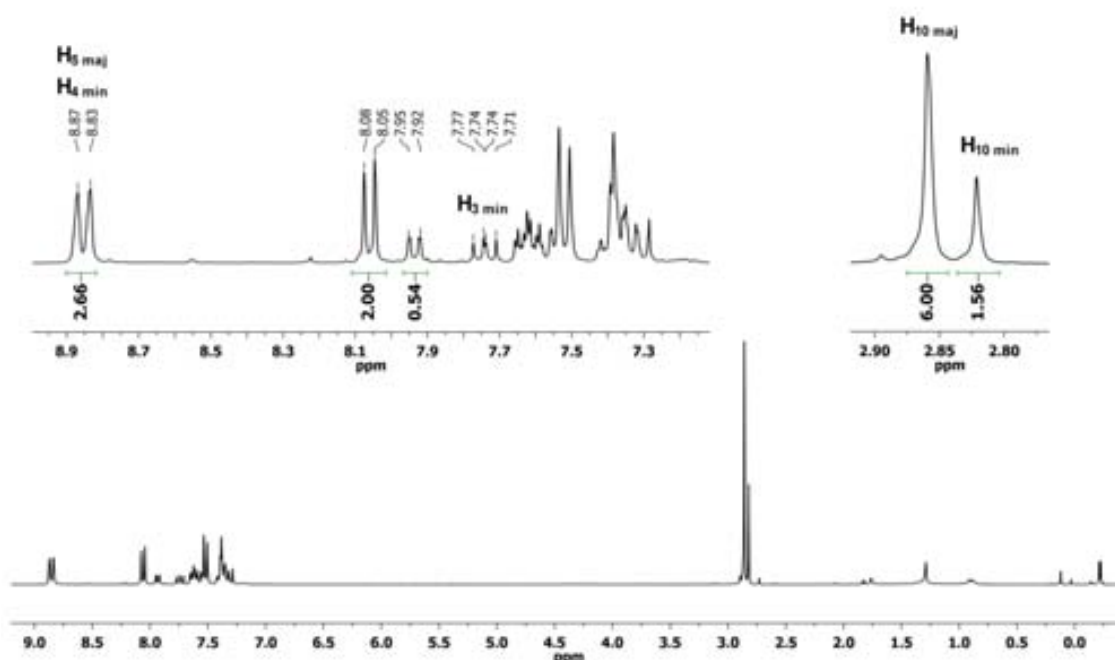


Figura 2.3. Espectre d'<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **45**.

D'altra banda, el senyal a 8.85 ppm integra per un protó de cadascun dels isòmers i està força desapantallat. Considerant el que s'ha comentat anteriorment per al compost **46**, es proposa que en aquest cas **45** pot estar constituït pels isòmers amb els grups acetil a les posicions 4 i 4' en un d'ells, i 5 i 5' a l'altre (Figura 2.4). A més, es dedueix que el compost minoritari correspon a l'isòmer substituït a les posicions 5 i 5' ja que s'observa la presència d'un doblet a 7.74 ppm que correspondria a H-3 d'aquest isòmer, el qual s'acobla a l'espectre COSY amb el doblet a 8.85 ppm que conté H-4.

<sup>115</sup> Ruan, J.; Iggo, J. A.; Berry, N. G.; Xiao, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16689-16699.

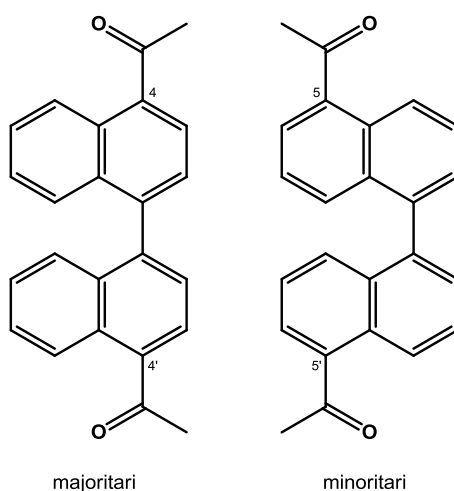


Figura 2.4. Estructures proposades per a la barreja 45.

#### 2.1.5.4. Estudi dels espectres de RMN de 49

L'assignació dels senyals dels espectres de RMN del compost **49** es realitza de manera anàloga a l'anteriorment descrita per a **46**, sols que en aquest cas, els espectres presenten un menor nombre de senyals, fet que revela, sens dubte, que la molècula és simètrica.

D'igual manera que en el compost **46**, la presència d'un singlet a 8.20 ppm i d'un doblet clarament desapantallat a 8.78 ppm permet situar inequívocament els dos grups acetil a les posicions 4 i 4' de l'estructura binaftalènica.

#### 2.1.5.5. Estudi dels espectres de RMN de 50

Els espectres de RMN del compost **50** revelen que aquest producte no presenta cap element de simetria. A l'espectre d'<sup>1</sup>H-RMN es detecta la presència de dos grups TMS, de dos grups acetil, i a més a més, a la regió aromàtica s'observa un singlet a 8.20 ppm i dos dobles a camps baixos, concretament a 8.84 i 8.77 ppm.

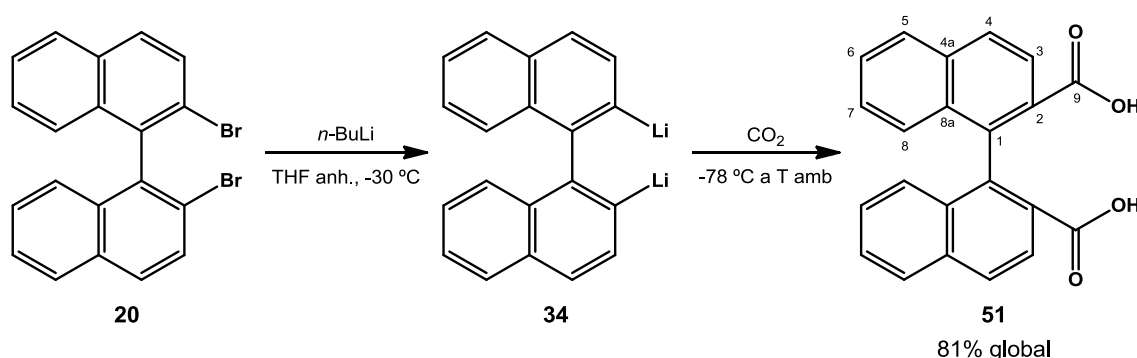
Considerant el que s'ha explicat en els apartats anteriors, se situen els grups TMS a les posicions 2 i 2', i es dedueix que un dels grups acetil es troba situat a la posició 4, i l'altre a la posició 5'. Aquestes posicions queden confirmades degut a la inexistència de l'acoblament a l'espectre HMBC entre el carboni del protó amb multiplicitat singlet i el protó H-5, i d'altra banda, per l'acoblament entre H-4' i C-5'. Aquestes posicions dels grups acetil justifiquen els desplaçaments dels senyals d'H-5 i d'H-4' a camps baixos degut a l'anisotropia generada pels respectius grups carbonil pròxims.

#### 2.1.6. Reacció d'àcids carboxílics amb derivats organometàl·lics

Veient les anteriors dificultats per tal d'introduir un grup acil a l'estructura binaftalènica, es va pensar en una altra metodologia que implicava dues etapes sintètiques, primerament l'obtenció d'un derivat dicarboxílic aromàtic i el posterior tractament d'aquest amb un compost organolitiat. Concretament, es va pensar en la síntesi de l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, **51**, i en la seva posterior reacció amb MeLi.

El diàcid **51** va ser sintetitzat i resolt l'any 1928 per Kuhn i Albrecht,<sup>116</sup> i des de llavors ha estat àmpliament emprat com a intermedi en la síntesi de diversos derivats binaftalènics utilitzats com a lligands i catalitzadors quirals.<sup>117</sup> En un treball de Hoschi i col·laboradors es descriu la síntesi de l'enantiòmer (*aR*)-**51** mitjançant una reacció *one-pot* a partir de la diluïció d'(*aR*)-**20** i posterior dicarboxilació amb CO<sub>2</sub>.<sup>118</sup> Aquesta metodologia es va aplicar en el nostre cas amb l'anàleg racèmic i es van buscar unes bones condicions de reacció modificant la temperatura d'ambdues etapes, reduint el temps de reacció i també els equivalents de *n*-BuLi emprats.

D'aquesta manera, es va fer reaccionar **20** en el si de THF anhidre amb 1.5 equivalents de *n*-BuLi a -30 °C tal com s'ha descrit anteriorment per a formar **34**. Seguidament, es va refredar la solució a -78 °C i es va canviar l'atmosfera de N<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub> mitjançant el bombolleig d'aquest gas durant 15 minuts a la solució. Finalment, es va deixar escalfar la solució a temperatura ambient i es va aturar la reacció a les 5 hores (Esquema 2.14).



Mitjançant aquest procediment es va aconseguir la completa carboxilació de **34**, tot i que es va obtenir **51** contaminat amb àcid pentanoic resultant de la carboxilació de l'excés de *n*-BuLi. D'aquesta manera, i per tal d'aïllar **51**, es van provar diversos mètodes de purificació ja que l'elevada polaritat del diàcid feia inviable la seva purificació per cromatografia en columna.

En primer lloc, es va intentar purificar el cru mitjançant rentats bàsics, però aquests no van donar bons resultats.

En segon lloc, es van fer proves de solubilitat, atès que a la bibliografia es va trobar que l'àcid pentanoic és molt soluble en aigua. Així, es va rentar el cru de reacció diverses vegades amb aigua destil·lada, però això tampoc va permetre purificar **51**.

Finalment, es van realitzar diverses proves de recristal·lització emprant diferents combinacions de dissolvents. Es van fer assajos amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i amb hexà/èter dietílic, sent aquesta darrera barreja de dissolvents la que va donar millors resultats. Així, la recristal·lització del cru de reacció amb hexà/èter dietílic calent va permetre aïllar **51** amb un 81% de rendiment global de reacció.<sup>119</sup> Comentar en aquest punt que l'anàlisi del sòlid resultant de la recristal·lització per <sup>1</sup>H-RMN va indicar la presència d'una molècula d'èter dietílic per molècula de **51** present, de manera que en el procés

<sup>116</sup> Kuhn, R.; Albrecht, O. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *465*, 282-287.

<sup>117</sup> a) Hall, D. M.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1242-1251. b) Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C.; Wang, X.-C.; Tang, M.-W.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5943-5952. c) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4576-4578.

<sup>118</sup> Hoschi, T.; Nozawa, E.; Katano, M.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3485-3487.

<sup>119</sup> Calculat considerant que el producte obtingut correspon a **51** : èter dietílic en proporció 1:1.

de recristal·lització té lloc la complexació del diàcid **51** amb èter dietílic en una proporció 1:1 tal com es mostra a la Figura 2.5.<sup>120</sup>

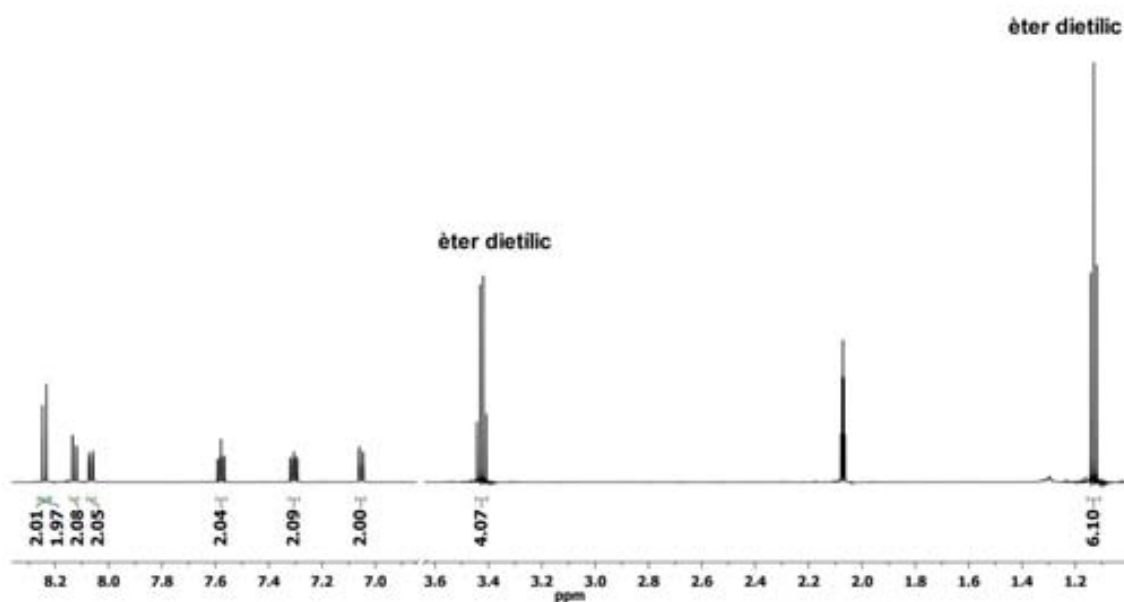
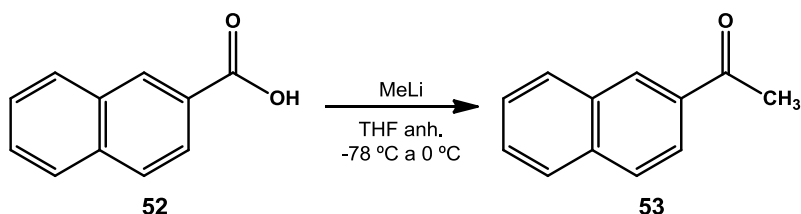


Figura 2.5. Espectre d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) de **51** que mostra la relació 1:1 amb èter dietílic.

Assolida doncs la síntesi de l'intermedi **51**, es va procedir a l'estudi de la següent etapa, el tractament de l'àcid carboxílic amb un derivat organolitiat. En aquesta reacció es requereixen 2 equivalents d'organolitiat per cada grup àcid. El primer equivalent forma el corresponent anió carboxilat mitjançant una reacció àcid-base i el segon ataca nucleofílicament aquest carboxilat per a formar una doble sal de liti. La protonació d'aquesta sal genera un diol geminal que deshidrata i forma la cetona corresponent.<sup>121</sup>

No obstant, abans d'assajar la reacció de **51** amb MeLi es va realitzar una prova amb l'àcid 2-naftoic, **52**, un àcid carboxílic similar estructuralment, per tal de comprovar la viabilitat de la reacció. L'assaig amb **52** es va dur a terme en el si de THF anhidre a -78 °C. Es van addicionar 2.4 equivalents de MeLi 1.6 M en èter dietílic i es va deixar evolucionar la reacció fins a 0 °C, parant-la transcorregudes 7 hores (Esquema 2.15). L'anàlisi del cru resultant per CG, EM i <sup>1</sup>H-RMN va confirmar que la metilcetona **53** s'havia format, tot i que encara quedava força reactiu de partida.



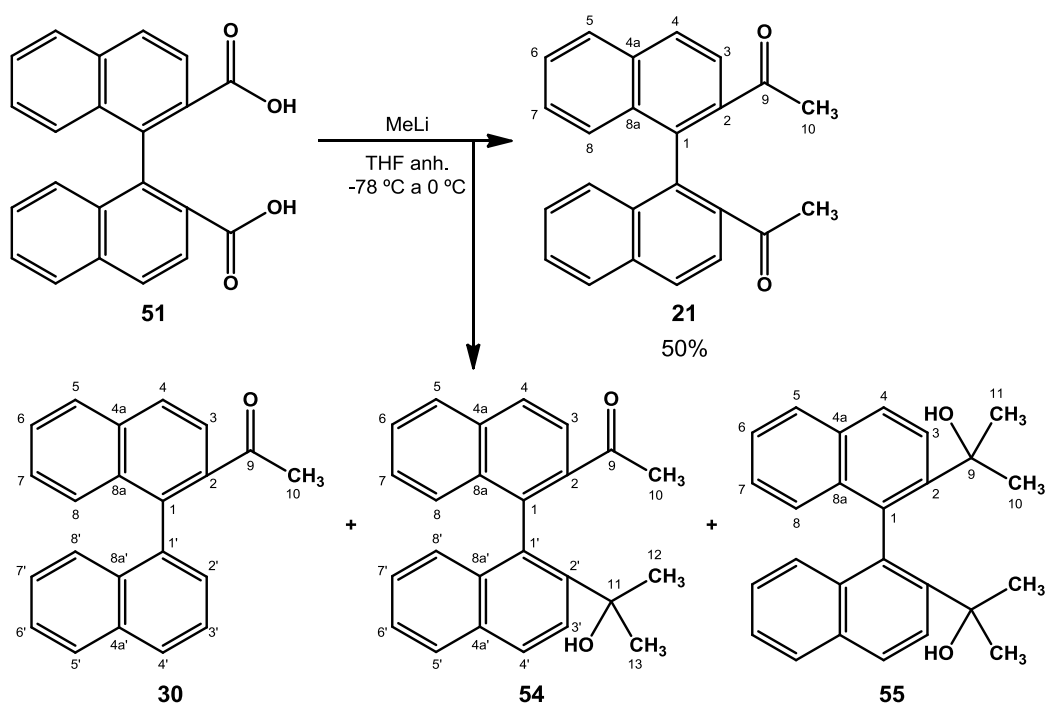
Esquema 2.15. Síntesi de **53** a partir de l'àcid **52**.

Considerant aquest bon resultat, es va dur a terme la reacció amb el diàcid **51** per tal d'obtenir la dimetilcetona **21** objectiu (Esquema 2.16). Es van realitzar diversos assajos modificant les condicions

<sup>120</sup> Per tal de simplificar la lectura, a partir d'ara quan es parli del compost **51** s'estarà fent referència a **51** : èter dietílic en proporció 1:1.

<sup>121</sup> Tegnér, C. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 782-790.

de reacció tal com es mostra a la Taula 2.8 per tal de millorar el rendiment i reduir la formació de subproductes.



**Taula 2.8.** Assajos realitzats per a l'obtenció de **21** a partir de **51**.

Entrada	eq. MeLi	Condicions	Productes (%)			
			21	30	54	55
1	3.5	3 h, - 78 °C a 0 °C	26	9		
2	4.9	6 h, - 94 °C a T amb	51 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>	28 <sup>a</sup>
3	3.2	7 h, - 94 °C a T amb	64 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>	15 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>
4	3.1	3 h, - 94 °C a 0 °C	48 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>
5	3.3	5 h, - 78 °C a 0 °C	48-50 <sup>b</sup>	3-7 <sup>b</sup>	9-12 <sup>b</sup>	5-11 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Percentatge determinat per <sup>1</sup>H-RMN, degut a que no es van aïllar purs.

<sup>b</sup> Interval de percentatge aïllat, variable segons la reacció.

Com que a l'assaig previ amb **52** va quedar bastant reactiu de partida sense reaccionar, en el primer dels assajos, realitzat a petita escala, es va seguir la metodologia anteriorment explicada augmentant la quantitat d'organolitiat emprat, o sigui, treballant amb 3.5 equivalents de MeLi (entrada 1). En aquest cas, la reacció va ser més ràpida, doncs a les 3 hores ja no s'observava reactiu de partida i per primera vegada es va aconseguir sintetitzar la dimetilcetona **21**. El cru de reacció obtingut es va purificar per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50:50) i es van aïllar els dos productes de la reacció, la dicetona **21** amb un 26% de rendiment i la monocetona descarboxilada **30** amb un 9% de rendiment.

Per tal d'augmentar el rendiment de formació de **21** i evitar el procés de descarboxilació, es va assajar l'efecte de treballar amb més equivalents d'organolitiat (4.9 eq.) i de disminuir la temperatura del procés fins a -94 °C mitjançant un bany d'hexà/nitrogen líquid (entrada 2). En aquest cas, tot i reduir el procés de descarboxilació obtenint **30** amb només un 5% de rendiment, a més a més, es van obtenir com a productes de reacció els alcohols **54** i **55** resultants de la múltiple reacció. La purificació del cru de reacció per cromatografia en columna amb hexà/èter dietílic (75:25) no va



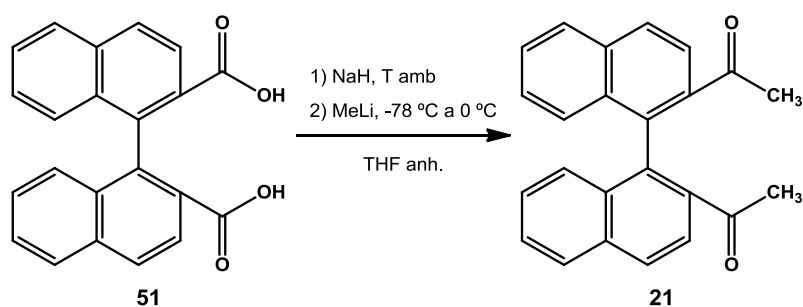
permetre aïllar els productes en estat pur, d'aquí que es donin els percentatges determinats per  $^1\text{H-RMN}$  del cru de reacció.

En un tercer assaig, es van reduir els equivalents de MeLi emprats (3.2 eq.) per a desafavorir la múltiple reacció (entrada 3), però no es van obtenir diferències significatives, a l'igual que el fet de treballar a un interval de temperatura menor, escalfant fins a 0 °C (entrada 4). De fet, es va comprovar que a baixa temperatura, a -94 °C, la reacció no es produïa, sinó que la reacció només evolucionava quan la temperatura era més alta. Per tant, es va veure que l'efecte de la temperatura no era significatiu.

D'aquesta manera, es va decidir tornar a les condicions de temperatura inicials, tot i que ajustant els equivalents d'organolitiat. Així, es van escollir com a millors condicions de reacció treballar amb 3.3 equivalents de MeLi, de -78 °C a 0 °C i 5 hores la reacció (entrada 5). A més a més, es va trobar una fase mòbil que permetia aïllar satisfactòriament cadascun dels productes de reacció, una mescla de toluè/èter dietílic (95:5). Amb aquestes condicions el rendiment de formació de la dimetilcetona **21** es va millorar fins al 50% i es va reduir la formació de **30**, **54** i **55** als intervals mostrats a la taula, els quals variaven en funció de la reacció.

Per a concloure, comentar que aquesta reacció s'ha aconseguit escalar fins a 1.4 g, tot i que el rendiment acostuma a disminuir a mesura que s'augmenta l'escala de treball. A més, tot i les diferents condicions usades, no s'ha aconseguit reduir més la formació dels subproductes, ja que aquests es generen en el moment d'hidrolitzar l'intermedi de reacció.<sup>122</sup>

Tot i així, amb la finalitat d'intentar evitar aquests subproductes de múltiple reacció que dificulten el procés de purificació, es va realitzar un darrer assaig. Aquest va consistir en treballar amb menys equivalents de MeLi i duent a terme la reacció àcid-base amb NaH.<sup>123</sup> Es va fer reaccionar **51** amb 1.4 equivalents d'aquest hidrur a temperatura ambient i seguidament, es van addicionar 1.6 equivalents de MeLi a -78 °C (Esquema 2.17). No obstant, aquest intent no va donar millors resultats, ja que **51** pràcticament no va reaccionar i es va obtenir **21** com a producte minoritari.



Esquema 2.17. Síntesi de **21** usant NaH com a base i MeLi.

### 2.1.6.1. Estudi dels espectres de RMN de **51**

El diàcid **51** presenta un eix de simetria  $C_2$  que simplifica els espectres d' $^1\text{H-RMN}$  i de  $^{13}\text{C-RMN}$ . El procediment seguit per a l'assignació dels senyals dels diversos protons i carbonis de l'estructura és anàleg als anteriorment explicats i requereix dels experiments bidimensionals COSY, HSQC i HMBC. Es comença l'assignació identificant el carboni del grup carboxil C-9 a 167.1 ppm i seguidament, es

<sup>122</sup> Levine, R.; Karten, M. J.; Kadunce, W. M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1770-1773.

<sup>123</sup> Bare, T. M.; House, H. O. *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 775.

busca la correlació d'aquest amb H-3, a 8.24 ppm, a l'espectre HMBC. A continuació, s'assigna H-4, i posteriorment, i mitjançant l'acoblament H-4/C-5, es completa l'assignació del sistema d'espín de quatre protons i dels carbonis quaternaris.

Tal com ja s'ha comentat anteriorment, els espectres de RMN de **51** permeten identificar la presència d'una molècula d'èter dietílic per molècula de **51** degut al procés de complexació durant la recristal·lització.

A les següents taules es troben recollits els valors de desplaçament químic, multiplicitat i constants d'acoblament de tots els senyals de protó (Taula 2.9) i de carboni (Taula 2.10) de **51**.

**Taula 2.9.** Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons de **51** en acetona- $d_6$  i a 600 MHz.

Protó	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8
$\delta$ (ppm)	8.24	8.13	8.07	7.58	7.31	7.05
mult.	d	d	d	ddd	ddd	d
$J$ (Hz)	$J_{3,4}=8.7$	$J_{4,3}=8.7$	$J_{5,6}=8.2$	$J_{6,5}=8.2$ $J_{6,7}=6.8$ $J_{6,8}=1.2$	$J_{7,8}=8.5$ $J_{7,6}=6.8$ $J_{7,5}=1.2$	$J_{8,7}=8.5$

**Taula 2.10.** Desplaçaments químics dels carbonis de **51** en acetona- $d_6$  i a 150 MHz.

Carboni	C-9	C-1	C-4a	C-8a	C-5	C-2	C-4	C-6	C-8	C-7	C-3
$\delta$ (ppm)	167.1	140.3	135.1	133.1	127.98	127.81	127.63	127.52	127.0	126.6	126.3

### 2.1.6.2. Estudi dels espectres de RMN de **21**

La dimetilcetona **21** també presenta un eix de simetria  $C_2$  que simplifica els seus espectres de RMN. El procediment seguit per a l'assignació de les absorcions dels diversos protons i carbonis de l'estructura és anàleg a l'anteriorment explicat i requereix dels experiments bidimensionals COSY, HSQC i HMBC. Es comença l'assignació mitjançant la identificació dels protons H-10 i del carboni del grup carbonil, C-9. A continuació, s'identifica el protó H-3 a 7.95 ppm mitjançant el seu acoblament amb C-9 a l'espectre HMBC i a partir d'aquest s'assigna H-4. Posteriorment, i mitjançant l'acoblament H-4/C-5, es completa l'assignació del sistema d'espín de quatre protons i dels carbonis quaternaris.

Comentar que els carbonis C-7 i C-8 són isòcrons en utilitzar cloroform deuterat, mentre que en utilitzar acetona deuterada, aquests s'aconsegueixen veure separats mentre que el carboni C-10 queda amagat sota el senyal del dissolvent.

A les següents taules es troben recollits els valors de desplaçament químic, multiplicitat i constants d'acoblament de tots els senyals de protó (Taula 2.11) i de carboni (Taula 2.12) de **21**.

**Taula 2.11.** Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons de **21** en  $CDCl_3$  i a 600 MHz.

Protó	H-4	H-5	H-3	H-6	H-7	H-8	H-10
$\delta$ (ppm)	8.07	7.97	7.95	7.55	7.31	7.17	2.12
mult.	d	d	d	ddd	ddd	d	s
$J$ (Hz)	$J_{4,3}=8.6$	$J_{5,6}=8.2$	$J_{3,4}=8.6$	$J_{6,5}=8.2$ $J_{6,7}=6.8$ $J_{6,8}=1.1$	$J_{7,8}=8.5$ $J_{7,6}=6.8$ $J_{7,5}=1.2$	$J_{8,7}=8.5$	

Taula 2.12. Desplaçaments químics dels carbonis de **21** en CDCl<sub>3</sub> i a 150 MHz.

Carboni	C-9	C-2	C-1	C-4a	C-8a	C-4	C-5	C-6	C-7, C-8	C-3	C-10
$\delta$ (ppm)	201.4	137.1	136.2	134.6	132.9	128.6	128.1	127.7	127.2	124.8	29.5

Finalment, comentar que l'estudi comparatiu dels espectres de RMN del diàcid **51** i de la dimetilcetona **21** posa de manifest que, com és evident, el protó de l'anell naftalènic que es veu més influenciat pel substituent del C-2 és el protó H-3. Aquest protó apareix a 8.24 ppm en el cas de **51** i a 7.95 ppm en **21**. Molt probablement aquest fet és el resultat de la diferent disposició en l'espai del grup carbonil en ambdós compostos de forma que l'efecte anisotròpic sobre H-3 resulta diferent. D'altra banda, la resta de protons absorbeixen a valors de  $\delta$  molt semblants.

Pel que fa a l'espectre de carboni, també cal preveure que la major diferència entre els carbonis del sistema binaftalènic es trobi en C-2, doncs és el que es veu més influenciat per la presència del substituent. Així, aquest carboni apareix a 127.81 ppm en **51** i a 137.1 ppm en **21**, degut a que el grup acetil desapantalla més que el grup carboxil.

### 2.1.6.3. Estudi dels espectres de RMN de **30**

La monocetona **30** no conté cap element de simetria, d'aquí el major nombre de senyals en els seus espectres de RMN. L'assignació dels senyals es realitza de manera anàloga a **21** en el cas de l'anell naftalènic substituït amb el grup acetil, i en el cas de l'anell sense substituir es comença l'assignació mitjançant la identificació de l'acoblament H-4'/C-5'.

En aquest cas, comentar que l'assignació dels senyals de C-8 i C-8' no es pot realitzar mitjançant l'espectre HSQC perquè els senyals d'aquests protons estan solapats i cal recórrer als acoblaments H-6/C-8 i H-6'/C-8' a l'espectre HMBC.

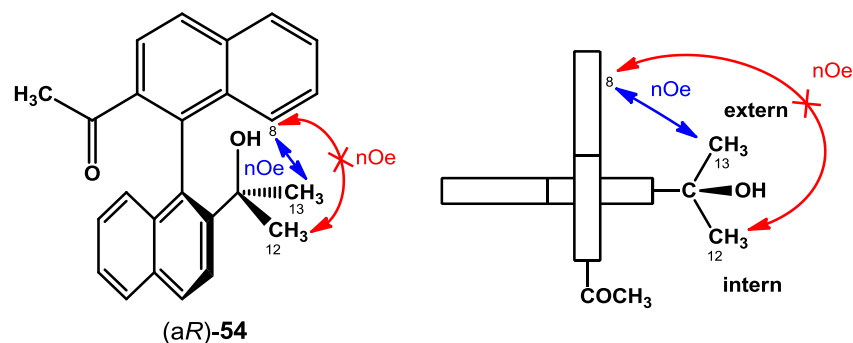
### 2.1.6.4. Estudi dels espectres de RMN de **54**

L'assignació dels senyals de **54** es realitza de manera anàloga al cas de la dimetilcetona **21**, amb la diferència que en aquest cas un dels anells naftalènics està substituït amb un grup dimetilcarbinol. D'aquesta manera, s'identifica el senyal del protó hidroxílic a 3.65 ppm, el C-11 a 73.5 ppm, i s'observa l'existència de tres grups metil diferents, on només un d'ells s'acobla a l'espectre HMBC amb el carboni C-9 del grup carbonil. Aquest fet permet identificar H-10, el qual també es pot identificar a partir del seu desplaçament químic degut a que absorbeix a camps més baixos que els altres dos grups metil.

L'assignació dels senyals de l'anell naftalènic substituït amb l'alcohol terciari s'inicia amb la identificació d'H-3' mitjançant l'acoblament H-3'/C-11 a l'espectre HMBC. Finalment, amb l'objectiu de diferenciar H-12 d'H-13 cal realitzar un espectre nOe. Així, en irradiar cadascun dels protons dels dos grups metil, aquests presenten efecte nOe amb H-3', amb el protó hidroxílic i amb els protons del grup metil adjacent; no obstant, només un d'ells presenta efecte nOe amb H-8 (Figura 2.6). Aquest darrer efecte nOe permet distingir entre dos tipus de grups metil, l'extern i l'intern, denominació que es basa en la diferent situació dels grups metil respecte l'altre anell naftalènic. Així, es defineix com a grup metil intern el que queda proper en l'espai al substituent de la posició 2 de l'altra subunitat naftalènica, mentre que es defineix com a grup metil extern el que queda més

allunyat d'aquest substituent. En aquest cas, no és convenient emprar la nomenclatura *proR/proS* ja que la presència de l'eix quiral fa que un mateix grup metil sigui *proR* per a un eix i *proS* per a l'altre.

D'aquesta manera, prenent aquesta nomenclatura, només el metil extern presenta efecte *nOe* amb H-8 donada la seva major proximitat en l'espai. Considerant això, s'anomenen H-12 els protons del metil intern i H-13 els de l'extern, i així es completa la caracterització de **54**.



**Figura 2.6.** Diferenciació dels grups metil de **54** mitjançant l'efecte *nOe* entre H-13 i H-8. Només es mostra l'enantiòmer (aR)-**54**.

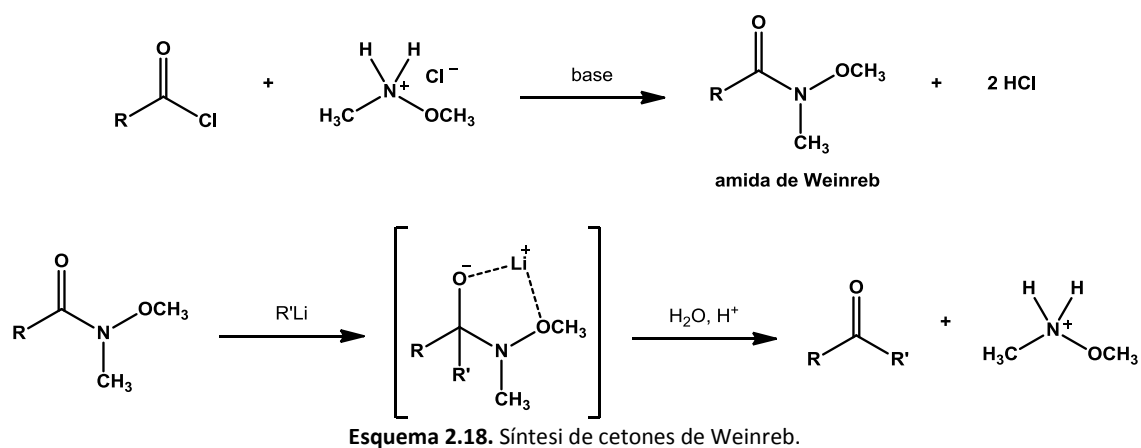
### 2.1.6.5. Estudi dels espectres de RMN de **55**

L'assignació dels senyals de **55** es realitza de manera anàloga a la de l'anell naftalènic unit al grup dimetilcarbinol de **54**. En aquest cas, els espectres de RMN es veuen simplificats donada la simetria  $C_2$  de l'estructura. Per a la completa assignació de les absorcions de **55** també cal realitzar un espectre *nOe* per a distingir els protons dels grups metil, H-10 i H-11. D'igual manera que en el cas anterior, ambdós protons presenten efecte *nOe* amb H-3, amb el protó hidroxílic i amb els protons del metil adjacent, i només s'observa efecte *nOe* d'un d'ells amb l'H-8 de l'anell naftalènic contrari. Així, s'anomenen H-10 els protons del metil intern, i H-11 els del metil extern.

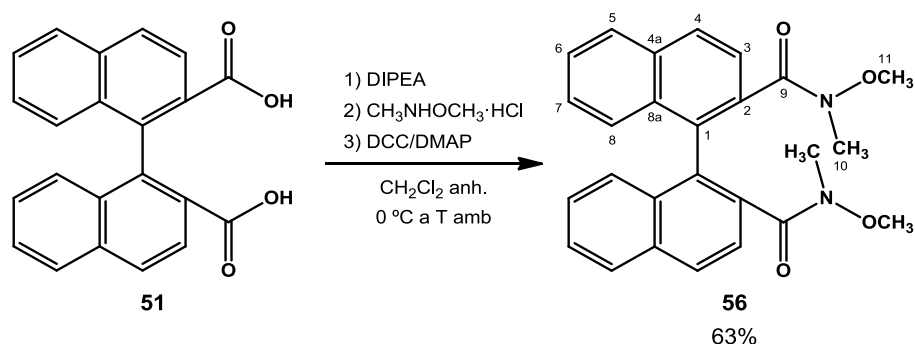
### 2.1.7. Síntesi de cetones de Weinreb

Atès que mitjançant el tractament del diàcid **51** amb MeLi per a obtenir **21** amb bons rendiments no es podia evitar l'ús d'un excés d'organolitiat i, consegüentment, la múltiple reacció, obtenint els alcohols **54** i **55**, es va considerar l'alternativa de la síntesi de cetones de Weinreb, una reacció descoberta el 1981 per S. M. Weinreb i S. Nahm per a sintetitzar cetones a partir d'*N,O*-dimetilhidroxiamides conegudes com a amides de Weinreb.<sup>124</sup> Aquesta estratègia consisteix en convertir un clorur d'àcid o el propi àcid carboxílic en una amida de Weinreb i posteriorment tractar-la amb un reactiu organometàl·lic per tal d'obtenir la corresponent cetona. L'avantatge d'aquesta alternativa rau en l'estabilitat de l'adducte format, que no torna a reaccionar amb un altre equivalent d'organometal·lic per a donar un alcohol, fet que sí succeeix en la reacció directa amb els àcids carboxílics, on poden reaccionar més d'un equivalent de l'organometal·lic. Aquesta estabilitat de l'adducte format en el cas de l'amida de Weinreb és deguda a la formació d'un quelat que evita la regeneració del grup carbonil i, d'aquesta manera, s'evita el doble atac nucleofílic. Finalment, mitjançant un tractament aquós, s'allibera la cetona d'aquest quelat (Esquema 2.18).

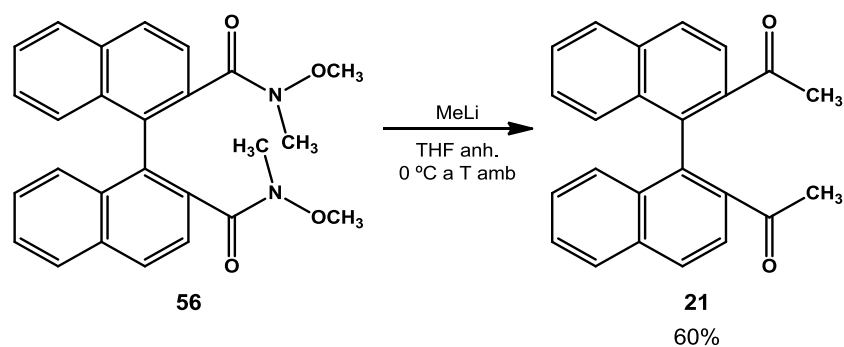
<sup>124</sup> a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818. b) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2534-2537. c) Kangani, C. O.; Kelley, D. E.; Day, B. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6289-6292. d) Zacconi, F. C.; Koll, L. C.; Podestà, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 40-46.



Així, amb l'objectiu de sintetitzar l'amida de Weinreb **56**, es va fer reaccionar **51** amb DIPEA, hidroclorur d'*N,O*-dimetilhidroxilamina, DCC i DMAP en el si de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre a  $0^\circ\text{C}$  (Esquema 2.19). Transcorregudes 48 hores es va completar la reacció, obtenint l'amida de Weinreb **56** amb un 63% de rendiment.



Seguidament, es va tractar l'amida **56** amb 3.1 equivalents de MeLi en el si de THF a  $0^\circ\text{C}$  i es va completar la reacció en 1 hora. Després de purificar el cru de reacció es va obtenir la dimetilcetona **21** amb un 60% de rendiment (Esquema 2.20).



A tall de resum, mitjançant aquesta síntesi de cetones de Weinreb en dues etapes, es va obtenir com a producte únic la cetona **21** amb un 38% de rendiment global, evitant així la múltiple reacció del derivat organolitiat. Tot i això, aquest rendiment no va ser suficient per a millorar l'anterior del 50% obtingut mitjançant la reacció directa del diàcid **51**. D'aquesta manera, es va continuar sintetitzant **21** seguint aquest darrer mètode, tot i la formació d'altres subproductes, perquè aquesta

estratègia a més a més, implicava un menor nombre d'etapes de reacció, realitzant el procés en *one-pot*.

### 2.1.7.1. Estudi dels espectres de RMN de $^{56}\text{Fe}$

L'amida de Weinreb **56** presenta un eix de simetria  $C_2$  que simplifica els seus espectres de RMN. Tot i que **56** es trobava impurificada amb restes d'ftalat de butil provinents dels dissolvents, es va poder dur a terme la seva caracterització completa.

L'assignació dels senyals de l'estructura binaftalènica es realitza de manera anàloga a l'anteriorment descrita per a altres productes, identificant en primer lloc l'acoblament H-3/C-9 a l'espectre HMBC. A partir d'aquest s'identifiquen la resta de senyals dels sistemes d'espín de dos i de quatre protons amb els respectius protons i carbonis mitjançant els espectres COSY, HSQC i HMBC.

Finalment, s'identifiquen els carbonis C-10 i C-11, els quals absorbeixen a 34.1 ppm i 59.7 ppm, respectivament, i mitjançant l'espectre HSQC s'identifiquen els protons dels grups *N*-metil i metoxi amb els singlets a 3.06 ppm i 3.47 ppm, respectivament.

Per acabar, comentar que les estructures ressonants de l'amida provoquen una absència de lliure rotació de l'enllaç N/C-9, fet que causa que els àtoms implicats en aquest enllaç presentin una indefinició espacial que provoca un eixamplament de les bandes de C-9 i C-10 a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN.

## 2.2. Intent de síntesi de la dicetona **22**

La segona dicetona que es va intentar sintetitzar va ser la 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(2,2-dimetil-1-propanona), **22**. Aquesta dicetona *tert*-butílica resultava interessant des del punt de vista estructural per dos motius. D'una banda, incorporava un grup voluminós, i consegüentment, un major impediment estèric a l'estructura; i d'altra banda, una major rigidesa de l'enllaç  $C_{sp^2}-C_{sp^3}$ , una propietat que com ja s'ha explicat a l'apartat dels precedents, havia estat estudiada al grup en altres CSAs. La síntesi de **22** *a priori* no hauria de tenir la problemàtica del cas de **21** degut a la manca de protons  $\alpha$ -carbonílics, de manera que es podria aplicar la metodologia emprada al grup de recerca consistent en reaccions d'acilació.

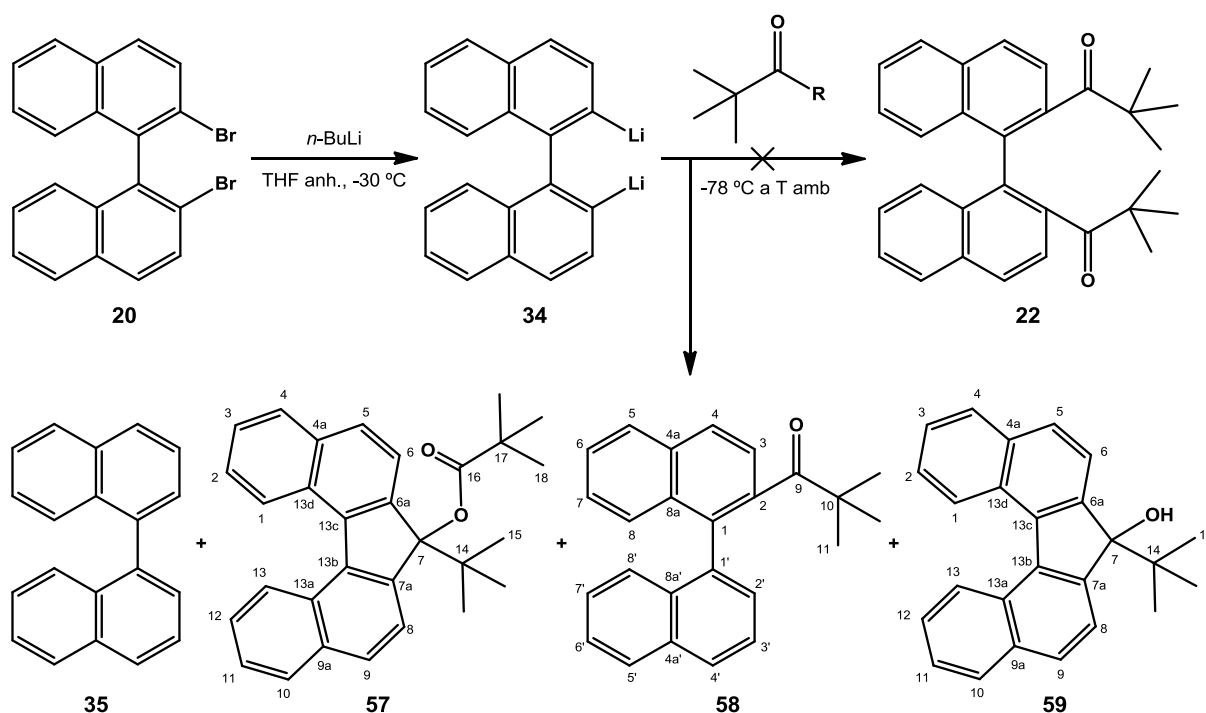
Considerant això, es va abordar la síntesi de **22** a partir de **20** formant primer el litiat **34** per a procedir posteriorment a la seva acilació (Esquema 2.21). Es van dur a terme diversos assajos modificant l'agent acilant utilitzat tal com es mostra a la Taula 2.13.

En el primer assaig es va utilitzar clorur de pivaloïl com a agent acilant (entrada 1), i d'aquesta reacció es van obtenir com a productes minoritaris **35** i el producte de monoreacció **58** amb un 14% i un 4% de rendiment, respectivament, sent **57** el producte majoritari amb un 83% de rendiment. Aquest darrer producte resulta d'una primera acilació seguida d'una ciclació intramolecular i posterior atac a un segon equivalent de clorur de pivaloïl (Esquema 2.22).

Degut a aquests resultats, es va canviar l'agent acilant, passant a usar pivalat de metil, un èster menys reactiu que l'halur d'acil. No obstant, l'assaig realitzat amb el pivalat de metil (entrada 2) va conduir novament a la formació d'un 33% de **35** i a més, d'un 45% de **59**, producte resultant també

de la ciclació intramolecular, però sense tenir lloc la posterior reacció d'acilació de l'alcohol, probablement degut a la menor reactivitat del pivalat de metil.

Veient aquests resultats en els que no s'aconseguia evitar la ciclació intramolecular, es va considerar que probablement la segona acilació no tenia lloc degut a l'elevat impediment estèric provocat pel grup *tert*-butil incorporat a la molècula en el primer atac. Per tant, el fet de no poder obtenir **22** mitjançant aquesta metodologia va fer desistir en els intents de síntesi.

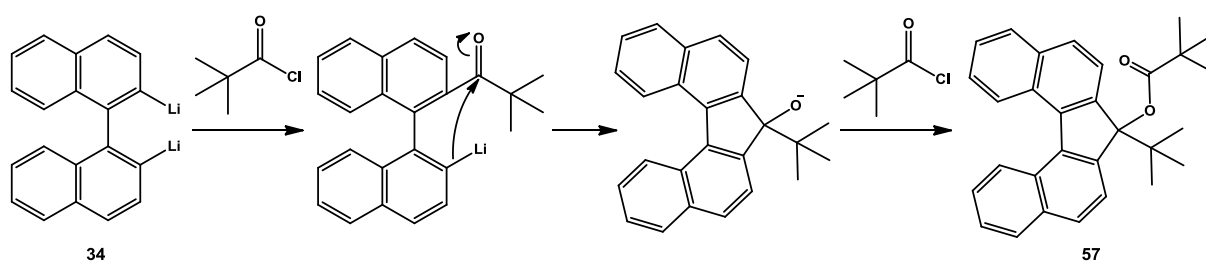


Esquema 2.21. Intents de síntesi de **22** a partir de **20** via acilació.

Taula 2.13. Assajos realitzats per a l'obtenció de **22** a partir de **20**.

Entrada	agent acilant	Productes (%)			
		35	57	58	59
1	clorur de pivaloïl	14	82 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	-
2	pivalat de metil	33	-	-	45

<sup>a</sup> Calculat respecte la quantitat total formada, considerant les fraccions cromatogràfiques on hi ha barreja.



Esquema 2.22. Mecanisme de la formació de **57**.

### 2.2.1. Estudi dels espectres de RMN de **57**

L'èster **57** presenta una estructura de dibenzofluorè substituïda a la posició 7 amb un grup *tert*-butil i un grup pivalat. Aquesta disposició dels grups fa que la molècula contingui un pla de

simetria perpendicular a l'enllaç entre C-13b i C-13c, el qual provoca la isocronia dels senyals aromàtics. Tot i l'equivalència dels nuclis aromàtics, aquests es numeren seguint les regles de nomenclatura de la IUPAC. D'aquesta manera, s'assignaran els senyals aromàtics amb els corresponents dos números, però indicant les constants d'acoblament només per a una parella.

L'assignació comença amb la identificació a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN del carboni carbonílic C-16 a 175.9 ppm, del carboni C-7 a 92.1 ppm i dels dos grups *tert*-butil. Aquests es diferencien degut al seu desplaçament químic, assignant a l'espectre d' $^1\text{H}$ -RMN el singlet a 1.42 ppm als protons H-18 del grup *tert*-butil d'èster i el singlet a 1.17 ppm als protons H-15. Seguidament, a partir del carboni C-7, i mitjançant l'acoblament H-6 i H-8/C-7 a l'espectre HMBC, s'assigna el sistema d'espín de dos protons. A continuació, l'acoblament H-4 i H-10/C-5 i C-9 permet assignar també el sistema d'espín de quatre protons i així es completa la caracterització de l'estructura després d'identificar els carbonis quaternaris.

Finalment, comentar que no ha estat possible distingir C-14 i C-17 ja que la diferència de desplaçament químic dels seus senyals és de només 0.02 ppm i la resolució dels espectres bidimensionals no ha estat suficient per a assignar-los inequívocament.

### 2.2.2. Estudi dels espectres de RMN de 58

La monocetona *tert*-butílica **58** és un compost amb estructura binaftalènica sense simetria, d'aquí el major nombre de senyals als seus espectres de RMN.

Per a la seva completa assignació es procedeix de manera anàloga a com ja s'ha explicat anteriorment. S'identifica H-11 a 0.90 ppm, C-9 a 213.1 ppm i els carbonis del *tert*-butil C-10 i C-11 a 43.8 ppm i 27.1 ppm, respectivament. A continuació, l'assignació dels senyals de l'anell naftalènic substituït amb la cetona s'inicia amb l'acoblament H-3/C-9 a l'espectre HMBC i posteriorment amb l'acoblament H-5/C-4. En el cas de l'anell naftalènic no substituït, primerament s'identifica l'acoblament H-5'/C-4' i a partir d'aquí s'assignen tant el sistema d'espín de quatre com de tres protons.

### 2.2.3. Estudi dels espectres de RMN de 59

L'alcohol **59** presenta una estructura de dibenzofluorè substituïda a la posició 7 amb un grup *tert*-butil i un grup hidroxil. D'igual manera que en el cas de l'èster **57**, la molècula conté un pla de simetria perpendicular a l'enllaç entre C-13b i C-13c, el qual provoca la isocronia dels senyals aromàtics.

L'assignació dels diversos senyals comença amb la identificació a l'espectre d' $^1\text{H}$ -RMN del protó hidroxílic a 2.16 ppm i dels protons H-15 del grup *tert*-butil com el singlet a 1.07 ppm. Pel que fa a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN, s'identifiquen C-7 a 87.9 ppm, C-14 a 38.7 ppm i finalment C-15 a 26.2 ppm. A continuació, l'assignació dels diversos senyals és anàloga al cas anteriorment descrit per a **57**, amb la diferència que en aquest compost alguns senyals es troben solapats. Això succeeix amb els protons H-5 i H-9 i els protons H-6 i H-8, que apareixen com a singlet a 7.81 ppm enlloc de com a dos dobles. Per tal d'assignar els carbonis d'aquests protons cal recórrer a l'acoblament H-4 i H-10/C-5 i C-9 a l'espectre HMBC.



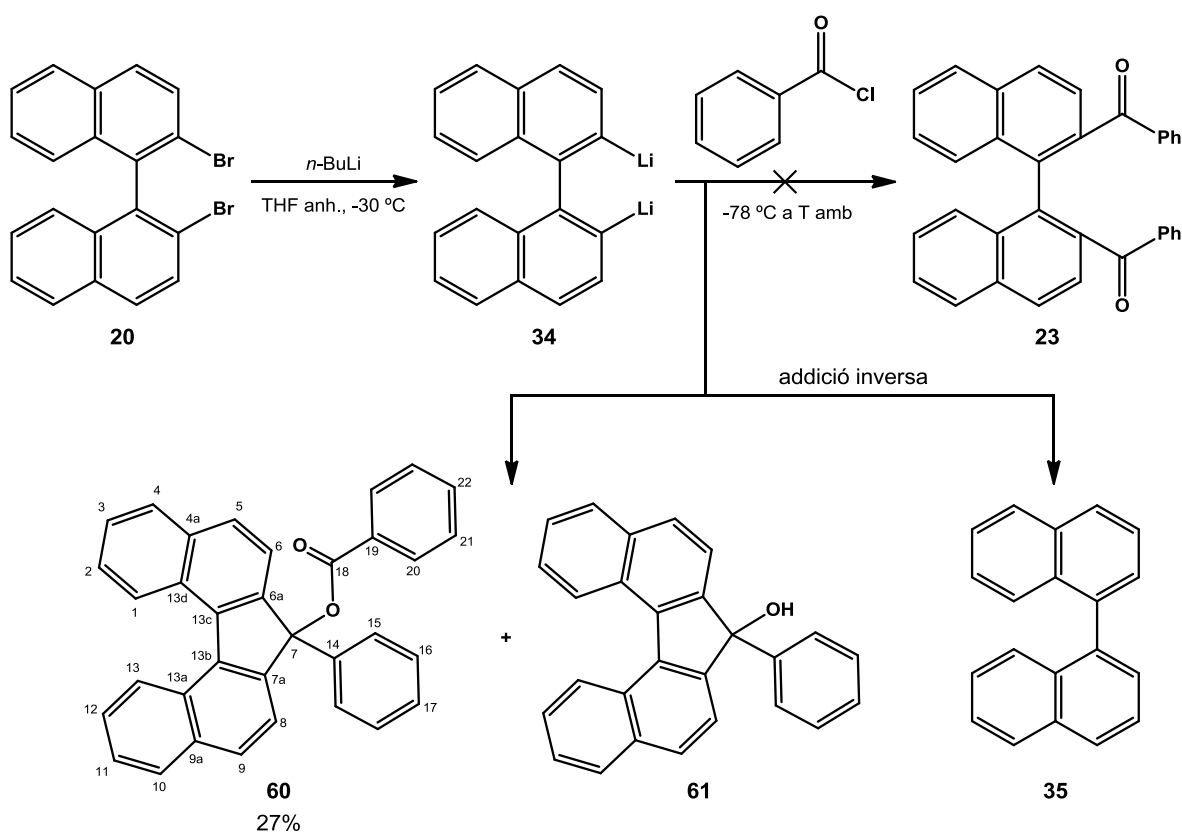
### 2.3. Síntesi de la dicetona 23

La tercera dicetona que es va voler sintetitzar va ser la ([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23**. Aquesta dicetona incorpora a l'estructura una major superfície aromàtica, i com a conseqüència, la possibilitat de generar major anisotropia magnètica i més interaccions tipus  $\pi$ -stacking. Aquestes dues propietats resultaven molt interessants des del punt de vista de la seva possible aplicació, ja que els corresponents diols obtinguts per reducció podrien aportar millores en l'enantiodiferenciació. Per tal d'obtenir **23** es van provar les següents metodologies:

- Acilació
- Reacció d'àcids carboxílics amb derivats organomagnesians
- Reacció d'àcids carboxílics amb derivats organolitiat

#### 2.3.1. Acilació

La primera metodologia realitzada va ser l'acilació, de manera que es va tractar **20** amb *n*-BuLi en el si de THF anhidre per a formar el litiat **34**, el qual per reacció amb clorur de benzoïl formaria la difenilcetona **23** (Esquema 2.23). No obstant, els diversos assajos realitzats no van permetre l'obtenció d'aquesta dicetona, sinó que es van obtenir **60** amb un 27% de rendiment i **61** impurificat, ambdós productes resultants d'una primera acilació i una posterior ciclació intramolecular, tal com també succeïa en els intents de síntesi de **22** anteriorment descrits.



En aquest cas, també es va provar dur a terme la reacció mitjançant addició inversa, és a dir, addicionant la solució del litiat **34** a través d'una cànula sobre el clorur d'àcid (Esquema 2.23). Mitjançant aquesta tècnica es pretenia intentar afavorir la reacció intermolecular i, per tant, la

reacció de **34** amb dues molècules de clorur de benzoïl. No obstant, aquest assaig tampoc va donar bons resultats, obtenint majoritàriament **35** com a producte de reacció, probablement degut a la dificultat de manipular a través de la cànula un compost sensible a l'aire com és el litiat **34**.

### 2.3.1.1. Estudi dels espectres de RMN de 60

L'èster **60** presenta una estructura de dibenzofluorè substituïda a la posició 7 amb un grup fenil i un grup benzoat. Aquesta disposició estructural fa que la molècula contingui un pla de simetria perpendicular a l'enllaç entre C-13b i C-13c que provoca la isocronia dels senyals aromàtics del dibenzofluorè.

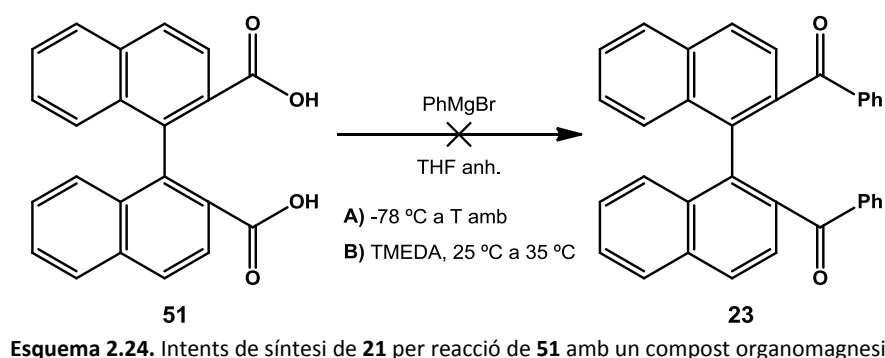
En aquest compost, tots els senyals a l'espectre d'<sup>1</sup>H-RMN són aromàtics, tot i així, hi ha pocs senyals solapats i es poden assignar tots ells. Concretament, s'observen quatre sistemes d'espín, un de quatre protons, dos de tres protons i finalment un de dos protons. D'altra banda, a l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN s'observen els vint senyals corresponents als carbonis presents a la molècula.

L'assignació comença amb la identificació del carboni carbonílic C-18 a 163.3 ppm i del carboni C-7 a 89.1 ppm. Seguidament, i de manera anàloga a l'èster **57**, a partir del carboni C-7, i mitjançant l'acoblament H-6 i H-8/C-7 a l'espectre HMBC, s'assigna el sistema d'espín de dos protons del dibenzofluorè, i a continuació, amb l'acoblament H-4 i H-10/C-5 i C-9 s'assigna també el sistema d'espín de quatre protons. Per últim, els acoblaments H-15/C-7 i H-20/C-18 permeten assignar els dos grups fenils de la molècula i així completar l'assignació de l'estructura després d'identificar els carbonis quaternaris.

### 2.3.2. Reacció d'àcids carboxílics amb derivats organomagnesians

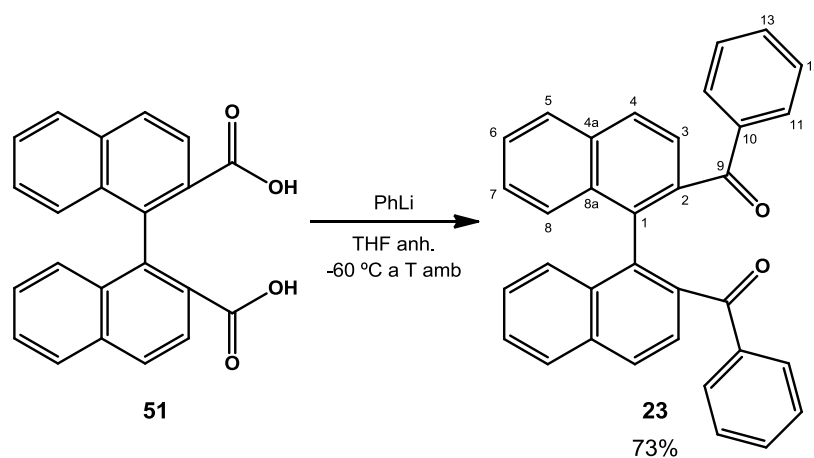
La segona metodologia aplicada va ser la reacció d'àcids carboxílics amb derivats organomagnesians. Com que el diàcid **51** havia donat bons resultats en la síntesi de la dimetilcetona **21**, es va assajar la seva reacció amb un organomagnesià per a sintetitzar **23**. D'aquesta manera, es va fer reacció **51** en el si de THF anhidre a -78 °C amb bromur de fenilmagnesi i es va deixar evolucionar la reacció fins a temperatura ambient (Esquema 2.24). No obstant, tot i els diversos assajos realitzats no es va aconseguir que la reacció tingués lloc. De fet, la poca solubilitat de l'organomagnesià, el qual precipitava quan s'addicionava al baló de reacció, podria influir negativament en l'avenç de la reacció.

Degut a aquests problemes de solubilitat del bromur de fenilmagnesi a baixa temperatura, es va tornar a intentar la reacció treballant a una temperatura superior i afegint TMEDA, un compost àmpliament emprat per la seva utilitat en l'augment de la solubilitat de diversos halurs metàl·lics. Llavors, es va realitzar la reacció a 25 °C i addicionant unes gotes de TMEDA (Esquema 2.24). En aquest cas, tot i aconseguir millorar la solubilitat de l'organomagnesià, tampoc va tenir lloc la reacció. Fins i tot es va escalfar la solució i es va deixar evolucionar durant 16 dies, però en tots els intents es va recuperar el reactiu de partida.



### 2.3.3. Reacció d'àcids carboxílics amb derivats organolitiats

Com a darrera alternativa es va provar la reacció de **51** amb un organolitiat, en aquest cas PhLi.<sup>125</sup> Mitjançant aquesta metodologia sí es va aconseguir la síntesi de la difenilcetona **23**. En els primers assajos realitzats no es va aconseguir una completa conversió del diàcid de partida; no obstant, es van millorar les condicions de reacció modificant la temperatura de treball i els equivalents de PhLi emprats. Es va fer reaccionar **51** en el si de THF anhidre a -60 °C amb 2.4 equivalents de PhLi i es va deixar evolucionar la reacció durant 4 hores i mitja fins a temperatura ambient (Esquema 2.25). El cru de reacció es va purificar per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40:60) i usant la tècnica d'adsorció del cru en gel de sílice degut a la seva insolubilitat en la fase mòbil emprada. Així, es va aconseguir aïllar la difenilcetona **23** amb un 73% de rendiment.



Convé destacar que en aquesta reacció, a diferència del que succeïa en la síntesi de la dimetilcetona anàloga **21**, no es va produir la múltiple reacció amb el reactiu organolitiat, probablement ja que en aquest cas l'impediment estèric és major. També ressaltar la poca solubilitat de la difenilcetona **23** en molts dissolvents orgànics com ara èter dietílic, acetona i THF, entre d'altres.

<sup>125</sup> a) Wiberg, K. B.; Ross, B. S.; Isbell, J. J.; McMurdie, N. J. *Org. Chem.* **1993**, *58*, 1372-1376. b) Muehling, O.; Wessig, P. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, *5*, 1000-1005. c) Devarie-Baez, N. O.; Xian, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 752-754.

### 2.3.3.1. Estudi dels espectres de RMN de **23**

La difenilcetona **23** presenta una estructura binaftalènica amb un eix de simetria  $C_2$  que simplifica els seus espectres de RMN contenint únicament senyals aromàtics a l'espectre d' $^1\text{H}$ -RMN.

El procediment seguit per a l'assignació dels diversos protons i carbonis de l'estructura és anàleg al descrit per a derivats binaftalènics simètrics i requereix dels experiments bidimensionals COSY, HSQC i HMBC. Es comença l'assignació mitjançant la identificació del carboni del grup carbonil C-9 a 197.2 ppm. A continuació, s'assigna H-3 al doblet a 7.54 ppm degut a l'acoblament amb C-9 a l'espectre HMBC. A partir d'aquest s'assigna H-4, i mitjançant l'acoblament H-5/C-4, es completa l'assignació del sistema d'espín de quatre protons i dels carbonis quaternaris de l'estructura binaftalènica. Els senyals dels protons H-6 i H-8 queden solapats, així que l'assignació dels seus carbonis es realitza mitjançant els acoblaments H-7/C-8 i H-5/C-6 a l'espectre HMBC. Per acabar l'assignació, s'identifiquen els senyals del grup fenil a través de l'acoblament H-11/C-9 a l'espectre HMBC.

A les següents taules es troben recollits els valors de desplaçament químic, multiplicitat i constants d'acoblament de tots els senyals de protó (Taula 2.14) i de carboni (Taula 2.15) de **23**.

**Taula 2.14.** Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons de **23** en  $\text{CDCl}_3$  i a 600 MHz.

Protó	H-5	H-4	H-7	H-3	H-11	H-6, H-8	H-13	H-12
$\delta$ (ppm)	7.95	7.93	7.56	7.54	7.49-7.46	7.38-7.36	7.28-7.24	7.09-7.05
mult.	d	d	ddd	d	m	m	m	m
$J$ (Hz)	$J_{5,6}=8.3$	$J_{4,3}=8.6$	$J_{7,8}=11.8$ $J_{7,6}=4.3$ $J_{7,5}=3.8$	$J_{3,4}=8.6$				

**Taula 2.15.** Desplaçaments químics dels carbonis de **23** en  $\text{CDCl}_3$  i a 150 MHz.

Carboni	C-9	C-10	C-4a	C-2	C-8a	C-1	C-13	C-11
$\delta$ (ppm)	197.2	137.3	136.7	136.1	134.0	133.7	132.3	130.0

Carboni	C-8	C-5	C-12	C-4	C-7	C-6	C-3
$\delta$ (ppm)	128.25	128.07	127.61	127.47	127.27	126.9	125.6

La comparació dels espectres d' $^1\text{H}$ -RMN de la dimetilcetona **21** i de la difenilcetona **23** permet observar que la major diferència en els desplaçaments químics correspon al protó H-3, el qual absorbeix a 7.95 ppm en el cas de **21** i a 7.54 ppm en **23**. Cal suposar que aquest major apantallament d'H-3 en **23** sigui degut a l'efecte anisotròpic del grup fenil, fet que queda confirmat en la difracció de raigs X (següent apartat) i permet assumir que la conformació de la difenilcetona **23** en solució és la mateixa que en estat sòlid. Tal com es pot veure a l'estat sòlid (Figura 2.7), els protons H-3 estan pràcticament situats en la zona superior o inferior del corresponent anell de benzè.

### 2.3.3.2. Estructura cristal·lina de la difenilcetona **23**

Per tal d'obtenir informació referent a la disposició dels grups carbonil i fenil a l'estructura cristal·lina de **23** es va procedir a la seva cristal·lització. Aquesta disposició espacial resultava

interessant per tal de preveure els atacs a les cares del grup carbonil en el posterior procés de reducció, així com les possibles interaccions tipus  $\pi$ -stacking que podien tenir lloc a la molècula.

Es va dissoldre **23** en el mínim volum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i seguidament, es va afegir hexà gota a gota fins a començar a veure terbolesa a la solució. Llavors es va deixar el vial tapat, en repòs, a temperatura ambient i només amb una petita sortida mitjançant una agulla. Als tres dies es van obtenir uns cristalls regulars i transparents que van poder ser estudiats per difracció de raigs X (Figura 2.7). La difracció d'un d'aquests cristalls va donar com a resultat una cel·la elemental monoclínic que contenia 4 molècules i presentava les següents característiques:

Longituds:  $a = 15.850 \text{ \AA}$ ,  $b = 11.308 \text{ \AA}$ ,  $c = 14.282 \text{ \AA}$

Angles:  $(\alpha, \beta, \gamma) = (90, 114.56, 90)$

Grup espacial:  $C2/c$

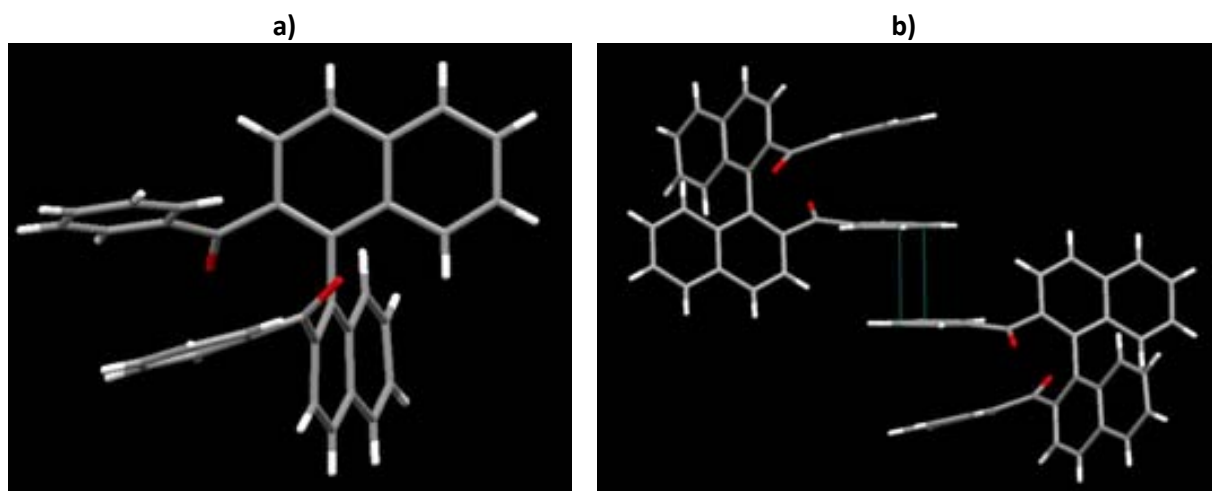


Figura 2.7. a) Estructura cristal·lina de **23**. Només es mostra l'isòmer amb eix (aR).  
b) Interacció  $\pi$ -stacking intermolecular.

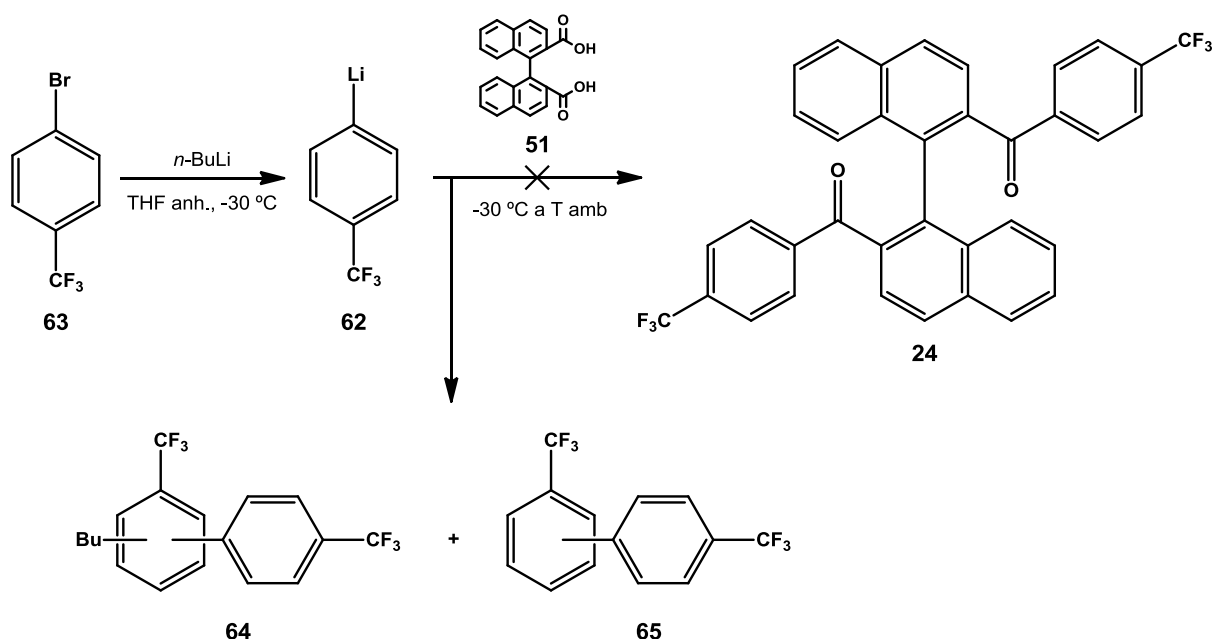
A l'estructura cristal·lina es pot observar la presència de l'eix de simetria  $C_2$  de la molècula. A més a més, també s'observa una disposició quasi en *anti* dels grups carbonil respecte l'enllaç entre C-2 i C-3 del seu anell naftalènic, de manera que s'orienten els àtoms d'oxigen cap al semiespai de l'altra subunitat naftalènica. Finalment, s'observa una disposició intramolecular pràcticament paral·lela dels dos grups fenil i una disposició intermolecular totalment paral·lela d'aquests. Aquest fet fa pensar en l'existència d'interaccions tipus  $\pi$ -stacking entre els anells de benzè.

## 2.4. Intent de síntesi de la dicetona 24

La quarta i darrera dicetona que es va intentar sintetitzar va ser la ([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis{[4-(trifluorometil)fenil]metanona}, **24**. Aquesta cetona, a l'igual que **23**, conté una gran superfície aromàtica, però a més a més, incorpora un grup trifluorometil que incrementa l'acidesa del protó metínic del corresponent alcohol degut a l'efecte electroatrant. Aquest fet podria millorar les interaccions CSA-solut i per tant augmentar la capacitat enantiodiferenciadora dels diols obtinguts per reducció de **24**.

Considerant les anteriors metodologies aplicades per a la síntesi de les diverses dicetones objectiu, i especialment per a la síntesi de la difenilcetona anàloga **23**, en aquest cas es va intentar

sintetitzar **24** mitjançant la reacció del diàcid **51** amb 2 equivalents de 4-(trifluorometil)fenilliti, **62** (Esquema 2.26).



Esquema 2.26. Intent de síntesi de **24** per reacció de **51** amb un compost organolitiat.

Atès que el litiat **62** no és assequible comercialment, es va haver de preparar per litiació de l'1-bromo-4-(trifluorometil)benzè, **63**, usant *n*-BuLi en el si de THF anhidre a -30 °C. Seguidament, es va addicionar sobre **62** una solució del diàcid **51** en THF. Així s'evitava manipular el litiat, el qual es podia protonar, i s'evitaven canvis de temperatura d'aquest. No obstant, tot i els diversos assajos realitzats en els que es va modificar la temperatura de reacció i els equivalents de litiat emprats, la reacció no va permetre l'obtenció de **24**, sinó que es van obtenir el diàcid **51** de partida i, a més a més, productes de la substitució nucleòfila aromàtica resultants de la reacció de **63** amb **62** i *n*-BuLi.

La purificació del cru de reacció va permetre aïllar **64** i **65** com a barreja d'isòmers constitucionals, els quals no es van aconseguir caracteritzar degut a la complexitat dels espectres de RMN.

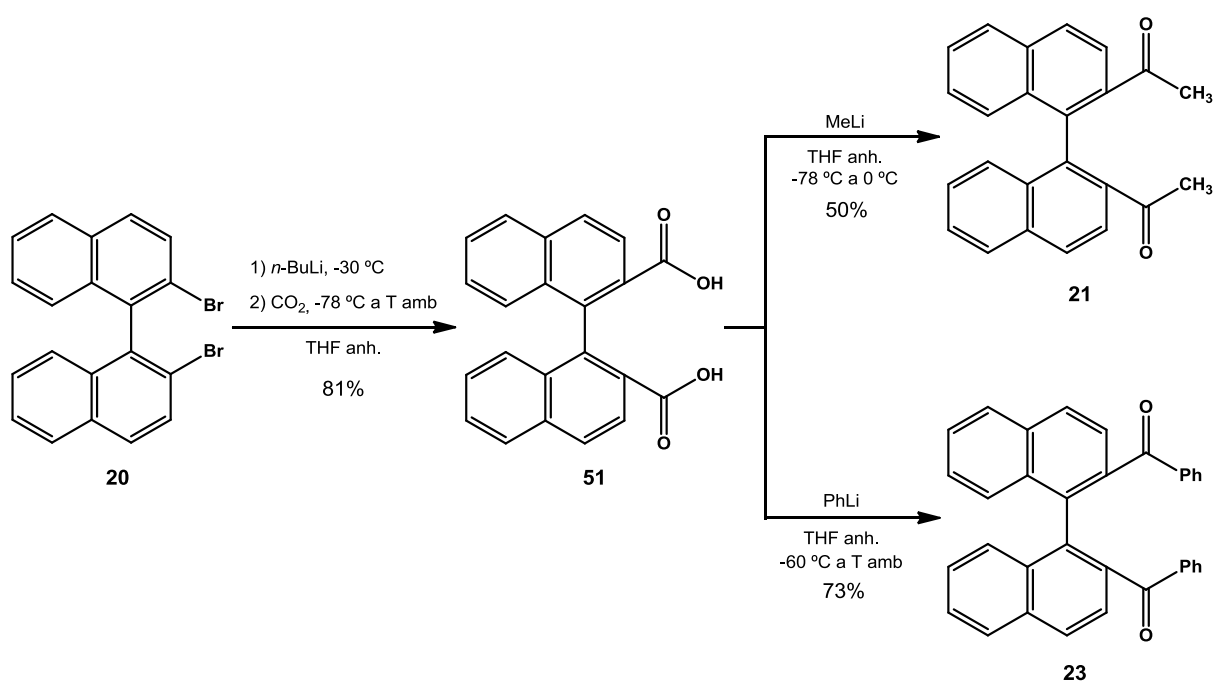
D'aquesta manera, i ja que no era possible evitar aquesta reacció, es va abandonar la síntesi de la dicetona **24**.

## 2.5. Consideracions finals

En aquest capítol s'han descrit els experiments dirigits a la síntesi de quatre dicetones racèmiques derivades de l'1,1'-binaftalè diferentment substituïdes a les posicions 2 i 2'. No ha estat possible sintetitzar les dicetones **22** i **24** malgrat els nombrosos intents realitzats; tot i així, s'han estudiat i caracteritzat els diversos productes obtinguts en les metodologies assajades.

La síntesi de les dicetones **21** i **23** s'ha assolit amb un 50% i 73% de rendiment, respectivament, mitjançant la reacció del diàcid **51** amb els corresponents derivats organolitiats. Aquest precursor comú s'ha obtingut a partir del compost comercial **20** amb un 81% de rendiment (Esquema 2.27).

Finalment, s'ha aconseguit cristal·litzar **23** i la seva estructura ha estat analitzada per difracció de raigs X, permetent observar la disposició quasi en *anti* dels grups carbonil respecte l'enllaç entre C-2 i C-3 del seu anell naftalènic, i també la disposició pràcticament paral·lela dels grups fenil, tant intramolecular com intermolecular, afavorint les interaccions estabilitzadores tipus  $\pi$ -stacking.



Esquema 2.27. Ruta sintètica per a l'obtenció de les dicetones **21** i **23** a partir de **51**.





### **3. Síntesi dels diols racèmics emprant hidrurs metàl·lics aquirals**

---

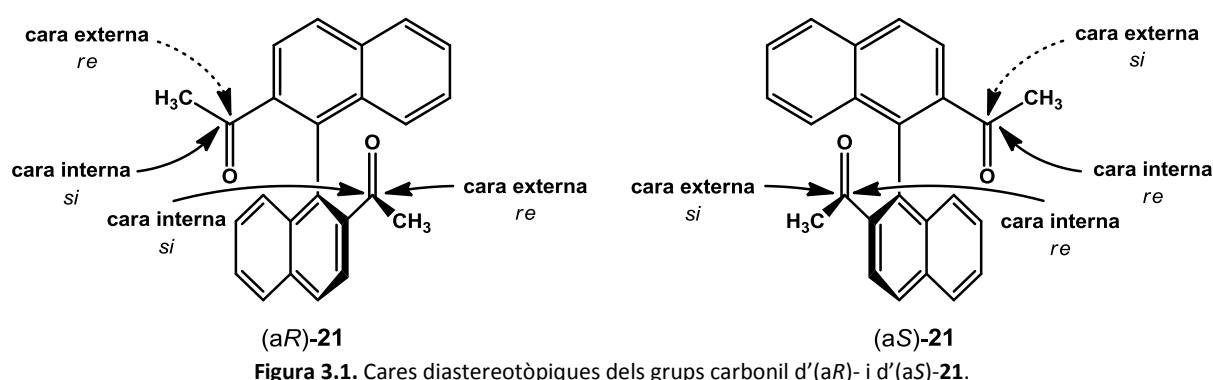


### 3. Síntesi dels diols racèmics emprant hidrurs metàl·lics aquirals

Un cop sintetitzades les dicetones racèmiques **21** i **23**, el segon objectiu marcat en la present Tesi Doctoral està encaminat a l'estudi de la seva reducció mitjançant hidrurs metàl·lics aquirals per tal d'obtenir els corresponents diols en la seva forma racèmica. Aquests diols no tenen aplicació com a CSAs perquè són racèmics, però la seva síntesi resulta útil per tal de caracteritzar-los i determinar la seva configuració relativa, i a més a més, per a estudiar el procés de reducció en funció de la dicetona de partida.

Primerament, abans d'abordar l'estudi dels processos de reducció d'aquestes dues dicetones, cal introduir diversos aspectes estructurals d'aquestes. Per a fer-ho es prendrà com a model la dimetilcetona **21**, tot i que és també aplicable a la difenilcetona **23**.

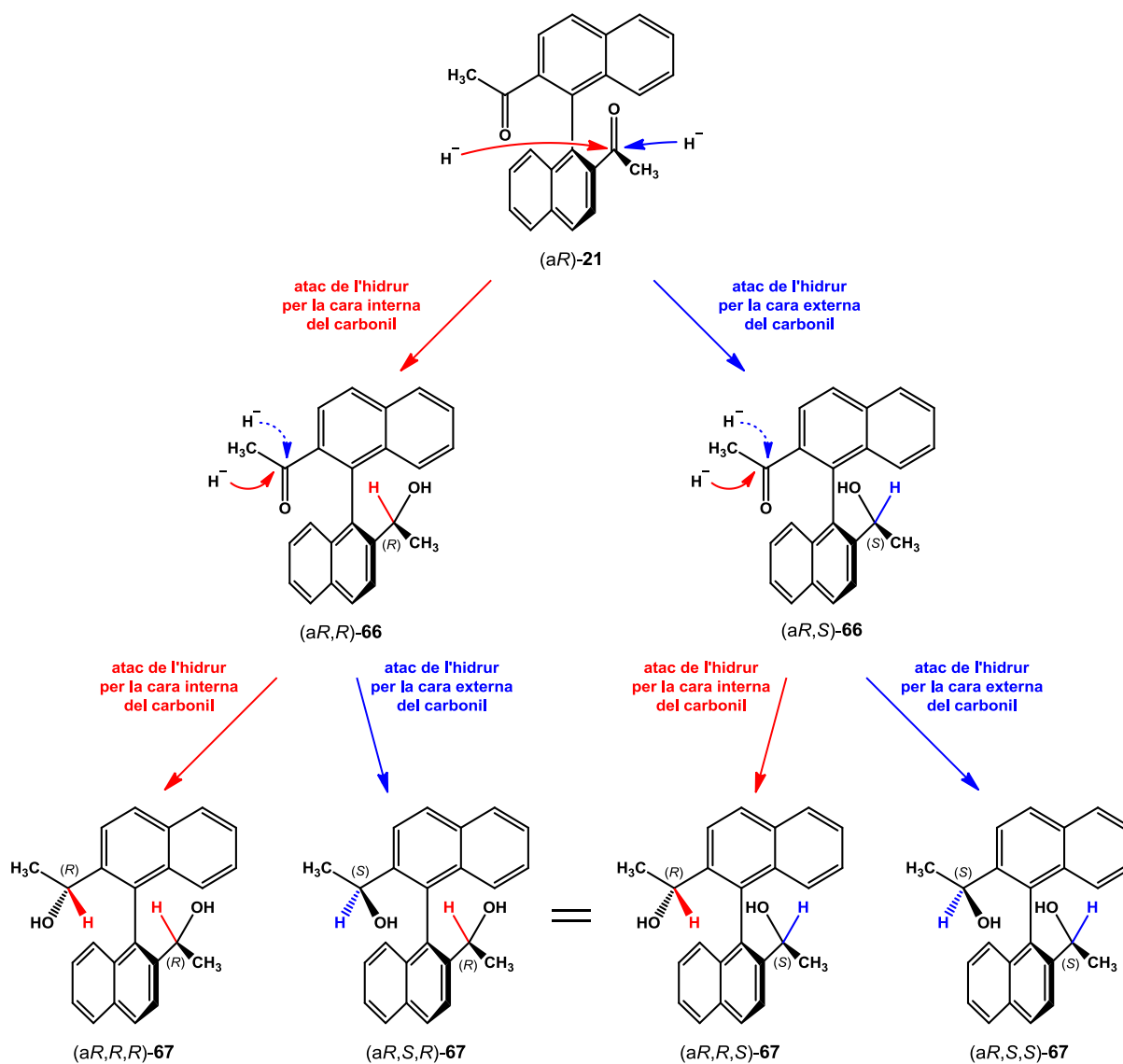
Com ja s'ha comentat al capítol anterior, les dicetones **21** i **23** presenten una estructura binaftalènica amb un eix quiral i un eix de simetria  $C_2$ . Tanmateix, també cal destacar que els seus grups carbonil són proquirals i les seves cares són diastereotòpiques, de manera que l'atac d'un hidrur per una o altra cara forma un diastereoisòmer diferent (Figura 3.1). Així, aquestes cares es poden definir com a cara interna (cara propera en l'espai a l'altre carbonil) i cara externa (cara allunyada de l'altre carbonil). També es podrien assignar les cares amb la nomenclatura *re* o *si*, però en aquest cas, on es treballa amb les dues configuracions de l'eix quiral, pot donar lloc a confusió ja que la mateixa cara té proquiralitat diferent segons l'enantiòmer. Per exemple, la cara interna de l'enantiòmer (*aR*)-**21** és *si*, mentre que la cara interna d'(*aS*)-**21** és *re*.



Així doncs, aquesta no equivalència de les cares del grup carbonil fa que es puguin obtenir diversos estereoisòmers del diol objectiu tal com es pot veure a l'Esquema 3.1 on es mostra com a model la reducció d'(*aR*)-**21**. L'atac d'un primer hidrur a un dels grups carbonil genera un nou centre estereogènic, la configuració del qual dependrà de la cara del grup carbonil que hagi estat atacada. D'aquesta manera, es poden obtenir els cetols diastereoisomèrics (*aR,R*)- i (*aR,S*)-**66**. Seguidament, l'atac d'un segon hidrur a l'altre grup carbonil condueix a la formació de *a priori* quatre estereoisòmers de l'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)diol, **67**, concretament l'(*aR,R,R*)-, l'(*aR,S,R*)-, l'(*aR,R,S*)- i l'(*aR,S,S*)-**67**. No obstant, cal tenir en compte que els isòmers (*aR,S,R*)- i (*aR,R,S*)-**67** provinents de l'atac alternat de l'hidrur a una cara interna i a una externa, resulten ser idèntics. Per tant, la reducció d'(*aR*)-**21** condueix a la formació de fins a tres diastereoisòmers del diol **67**.

D'altra banda, si es considera la reducció de la dicetona (*aS*)-**21** s'obtenen les espècies enantiomèriques dels cetols i diols anteriors. Per tant, en la reducció de la dicetona racèmica **21** es

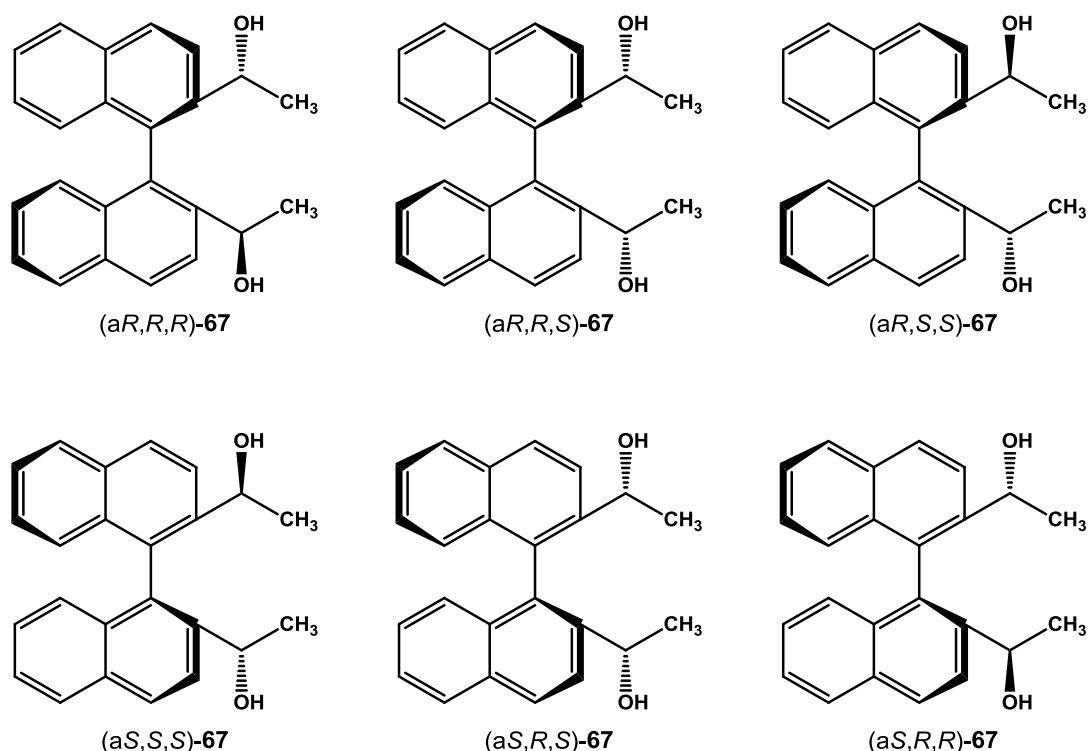
poden obtenir fins a un total de sis estereoisòmers diferents del diol **67** agrupats en tres parelles d'enantiòmers: (*aRS,RS,RS*)-, (*aRS,RS,SR*)- i (*aRS,SR,SR*)-**67** (Figura 3.2).



Convé ressaltar que els estereoisòmers que tenen els seus dos centres quirals amb la mateixa configuració absoluta contenen un eix de simetria  $C_2$ , mentre que els estereoisòmers que tenen els seus centres asimètrics amb configuració absoluta contrària no presenten cap tipus de simetria. Aquest tret estructural resulta molt important ja que permetrà identificar mitjançant la RMN el diol asimètric pel major nombre de senyals a l'espectre i, a més a més, únicament els diols amb simetria són interessants per la seva aplicació com a CSAs ja que presenten menys senyals a l'espectre.

Per acabar, comentar que en aquest capítol s'utilitzaran hidrurs metàl·lics aquirals com a agents reductors, i per tant, s'obtindran productes racèmics. No obstant, donada la presència de l'eix quiral no s'ha d'esperar una proporció estadística 1:2:1 dels diastereoisòmers (*aRS,RS,RS*)-, (*aRS,RS,SR*)- i (*aRS,SR,SR*)-**67**, respectivament.

Al llarg d'aquest capítol s'exposaran els resultats obtinguts en la reducció de **21** i de **23** mitjançant hidrurs metàl·lics aquirals per tal de sintetitzar els diols racèmics de l'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)diolanol, **67**, i de l'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), **68**.



**Figura 3.2.** Estructures dels sis estereoisòmers del diol **67** agrupades verticalment per parelles d'enantiòmers.

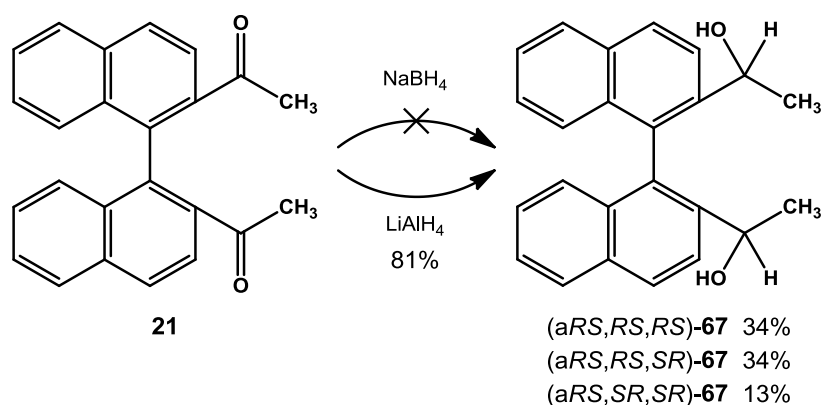
### 3.1. Reducció de la dimetilcetona **21** amb hidrurs metàl·lics aquirals

Abans d'exposar els resultats obtinguts en la reducció de la dimetilcetona **21**, cal comentar els resultats previs obtinguts al nostre grup de recerca per Julen Mendizabal en la reducció de la dicetona anàloga trifluorometilada **25** tant amb  $\text{NaBH}_4$  com amb  $\text{LiAlH}_4$ . Sorprenentment, en aquesta reducció només es van obtenir dues parelles d'enantiòmers del diol **18**, concretament  $(aRS,RS,SR)$ - i  $(aRS,SR,SR)$ -**18**, amb uns rendiments del 57% i 25%, respectivament.<sup>94</sup> Per tant, mitjançant la reducció de la dimetilcetona **21** es pretén estudiar i comparar el procés de reducció d'ambdues dicetones.

L'estudi de la reducció de la dimetilcetona **21** mitjançant hidrurs metàl·lics aquirals es va iniciar utilitzant  $\text{NaBH}_4$  com a agent reductor. El procediment utilitzat va consistir en dissoldre **21** i  $\text{NaBH}_4$  en THF anhidre i deixar evolucionar la reacció a temperatura ambient (Esquema 3.2). No obstant, tot i realitzar diversos assajos modificant els equivalents d'agent reductor, la temperatura i el temps de reacció, en cap cas es va aconseguir que tingués lloc la reducció, recuperant sempre el reactiu de partida.

Llavors es va canviar d'hidrur, passant a utilitzar  $\text{LiAlH}_4$ , molt més reactiu. Es va realitzar la reacció amb les mateixes condicions experimentals anteriorment descrites (Esquema 3.2). Transcorregudes 21 hores es va observar que la reacció havia tingut lloc, tot i que la conversió no havia estat completa, motiu pel que es va addicionar més quantitat de reductor i es va deixar evolucionar la reacció fins a la completa reducció de **21**. De la purificació per cromatografia en columna del cru de reacció es van aïllar els tres diastereoisòmers racèmics del diol **67**, l' $(aRS,RS,RS)$ -, l' $(aRS,RS,SR)$ - i l' $(aRS,SR,SR)$ -**67**, amb uns rendiments del 34%, 34% i 13%, respectivament. Per tal de simplificar la lectura, al llarg del text s'indicarà l'estereoquímica dels diversos estereoisòmers dels diols obtinguts, i

la determinació de forma concloent de la seva configuració relativa/absoluta s'explicarà a l'apartat 4.7.



**Esquema 3.2.** Reducció de la diketona **21** amb hidrurs metàl·lics aquirals.

Per tant, la reducció de **21** amb  $\text{LiAlH}_4$  va donar com a resultat l'obtenció de les tres parelles d'enantiòmers del diol **67** amb una proporció aproximada de 2.6:2.6:1. S'observa que la formació del diol (aRS,RS,RS)-**67**, resultant del doble atac de l'hidrur per les cares internes dels grups carbonil, és més favorable que la del diol format pel doble atac per les cares externes. Aquest resultat és *a priori* sorprenent, doncs caldria esperar que la formació d'(aRS,RS,RS)-**67** estigués més desfavorida, assumint que l'atac de l'hidrur per la cara externa presentés un menor impediment estèric. Aquest resultat, així com la seva comparació amb els resultats obtinguts prèviament al nostre grup de recerca en la reducció de la trifluorometilcetona **25** s'estudiaran amb detall a l'apartat 3.3.

### 3.1.1. Estudi dels espectres de RMN d'(aRS,RS,RS)-, d'(aRS,RS,SR)- i d'(aRS,SR,SR)-**67**

A continuació s'analitzaran els espectres de RMN dels tres estereoisòmers (aRS,RS,RS)-, (aRS,RS,SR)- i (aRS,SR,SR)-**67** i s'explicarà la metodologia seguida per a establir la seva configuració relativa mitjançant experiments nOe.<sup>126</sup> D'una banda, l'espectre d' $^1\text{H}$ -RMN del diol asimètric (aRS,RS,SR)-**67** permet diferenciar-lo dels altres dos diastereoisòmers degut al desdoblament de bandes. D'altra banda, la diferenciació dels dos diols simètrics es pot dur a terme mitjançant experiments nOe.

A la Figura 3.3 es mostren els tres espectres de protó dels tres diols racèmics de **67**, on clarament dos d'ells corresponen a compostos simètrics, mentre que l'espectre central correspon a un compost asimètric. Aquest fet permet identificar inequívocament l'isòmer (aRS,RS,SR)-**67**. A partir d'aquí, l'assignació dels senyals de protó i carboni dels tres diastereoisòmers es realitza de manera similar, amb la particularitat que en el cas del diol asimètric el procediment s'ha de realitzar per a cadascuna de les subunitats naftalèniques. En tots els casos l'assignació requereix dels experiments bidimensionals COSY, HSQC i HMBC.

Mitjançant l'espectre COSY s'observa l'existència de tres sistemes d'espín, dos d'ells aromàtics corresponents als protons H-3 i H-4 d'una banda, i H-5, H-6, H-7 i H-8 de l'altra; i un d'alifàtic constituït pel protó hidroxílic, H-9 i H-10. En el cas d'(aRS,SR,SR)-**67** no s'observa l'acoblament H-9/OH, de manera que el sistema d'espín alifàtic només està format per dos protons.

<sup>126</sup> Aquesta configuració relativa es confirmarà a l'apartat 4.7.

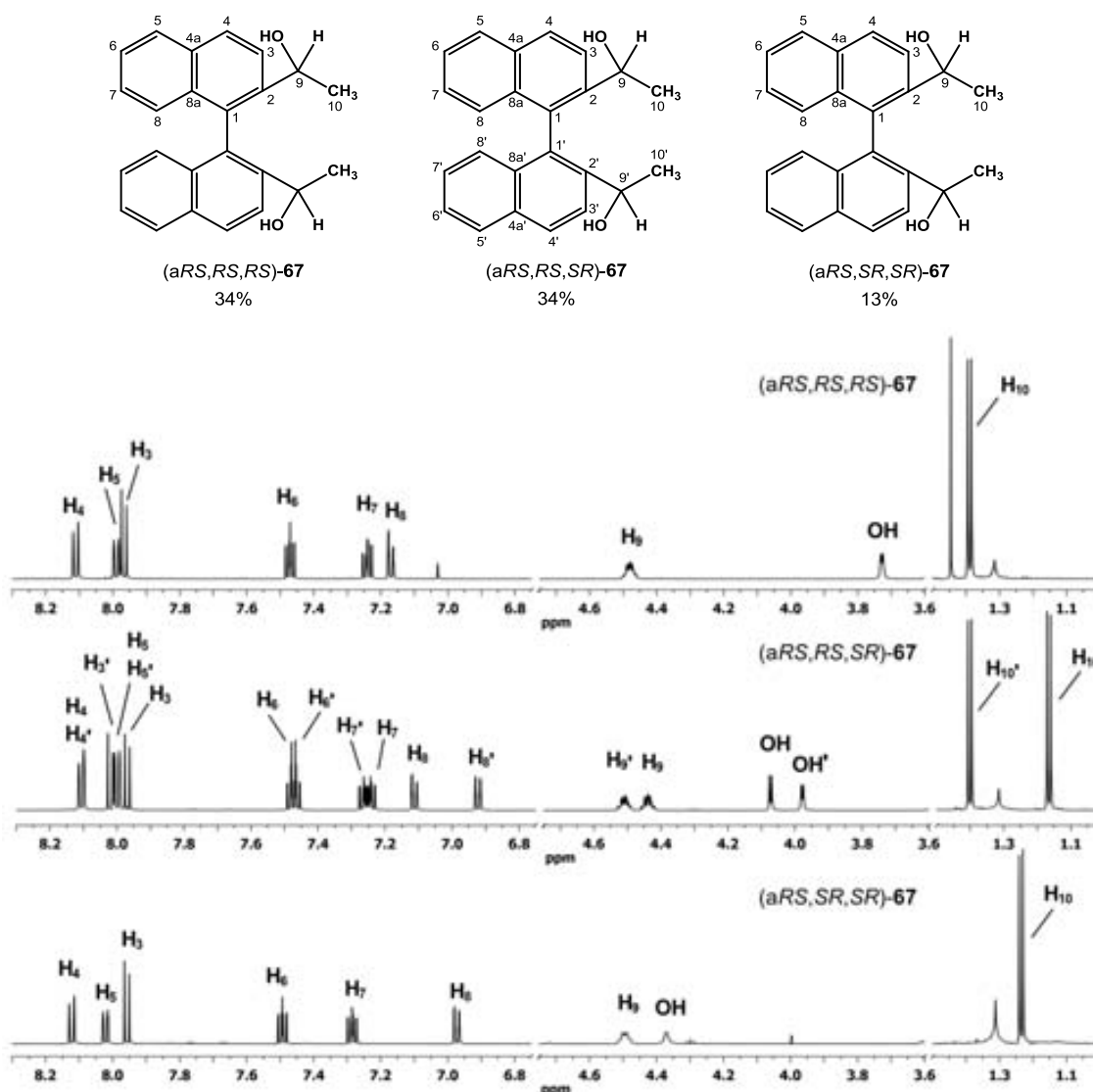


Figura 3.3. Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, acetona- $d_6$ ) dels diols diastereoisomèrics de **67**.

L'assignació comença amb la identificació del protó H-10 del grup metil, que apareix com a doblet entre 1.17 i 1.40 ppm, del protó hidroxílic entre 3.73 i 4.37 ppm, i del protó metínic al voltant de 4.47 ppm en forma de quartet o doble quartet en funció de si s'acobla o no amb el protó de l'hidroxil. D'aquesta manera, també queden identificats C-9 i C-10. Seguidament, per tal d'assignar l'estructura binaftalènica, es busca a l'espectre HMBC l'acoblament H-3/C-9, i un cop identificat aquest protó, mitjançant l'espectre COSY es pot identificar H-4 per l'acoblament H-3/H-4. A continuació, a través de la correlació H-5/C-4 a l'espectre HMBC es pot diferenciar H-5 d'H-8 i per tant assignar tots els protons i els carbonis del sistema d'espín de quatre protons completant així l'assignació.

En el cas del diol asimètric (*aRS,RS,SR*)-**67** els protons H-4 i H-4' surten solapats com a senyals isòcrons així com H-5 i H-5'. Llavors no es pot dur a terme l'assignació seguint el procediment anterior ja que un cop identificats H-3 i H-3' no es poden distingir H-4 ni H-4'. Així, un cop identificats H-3 i H-3' en aquest diol, l'assignació continua mitjançant la identificació de C-1 i C-1', els quals són els únics carbonis quaternaris que s'acoblen amb dos doblets, un de cada sistema d'espín, i a més amb H-9. Seguidament, mitjançant la correlació H-8/C1 i H-8'/C-1' a l'espectre HMBC s'aconsegueixen assignar els dos sistemes d'espín de quatre protons. Finalment, els carbonis C-4 i

C-4', així com C-5 i C-5', indistingibles a l'espectre HSQC, s'aconsegueixen assignar mitjançant els acoblaments H-3/C-4, H-3'/C-4', H-7/C-5 i H-7'/C-5' a l'espectre HMBC.

A les següents taules es troben recollits els valors de desplaçament químic, multiplicitat i constants d'acoblament de tots els senyals de protó i de carboni dels diols diastereoisomèrics (aRS,RS,RS)- i (aRS,SR,SR)-67 (Taula 3.1 i Taula 3.2) i (aRS,RS,SR)-67 (Taula 3.3 i Taula 3.4).

**Taula 3.1.** Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons d'(aRS,RS,RS)- i d'(aRS,SR,SR)-67 en acetona- $d_6$  i a 600 MHz.

	Protó	H-4	H-5	H-3	H-6	H-7	H-8	H-9	OH	H-10
(aRS,RS,RS)-67	$\delta$ (ppm)	8.11	7.99	7.97	7.47	7.24	7.17	4.48	3.73	1.39
	mult.	d	d	d	ddd	ddd	d	dq	d	d
	$J$ (Hz)	$J_{4,3}=8.7$	$J_{5,6}=8.2$	$J_{3,4}=8.7$	$J_{6,5}=8.2$ $J_{6,7}=6.7$ $J_{6,8}=1.2$	$J_{7,8}=8.5$ $J_{7,6}=6.7$ $J_{7,5}=1.3$	$J_{8,7}=8.5$	$J_{9,10}=6.4$ $J_{9,OH}=3.7$	$J_{OH,9}=3.7$	$J_{10,9}=6.4$
(aRS,SR,SR)-67	$\delta$ (ppm)	8.12	8.02	7.96	7.49	7.28	6.97	4.50	4.37	1.23
	mult.	d	d	d	ddd	ddd	d	q	s	d
	$J$ (Hz)	$J_{4,3}=8.7$	$J_{5,6}=8.2$	$J_{3,4}=8.7$	$J_{6,5}=8.2$ $J_{6,7}=6.7$ $J_{6,8}=1.2$	$J_{7,8}=8.5$ $J_{7,6}=6.7$ $J_{7,5}=1.3$	$J_{8,7}=8.5$	$J_{9,10}=6.4$		$J_{10,9}=6.4$

**Taula 3.2.** Desplaçaments químics dels carbonis d'(aRS,RS,RS)- i d'(aRS,SR,SR)-67 en acetona- $d_6$  i a 150 MHz.

	Carboni	C-2	C-4a	C-8a	C-1	C-4	C-5
(aRS,RS,RS)-67	$\delta$ (ppm)	143.0	133.1	132.7	132.1	128.4	127.8
(aRS,SR,SR)-67	$\delta$ (ppm)	142.1	133.0		132.7	128.4	128.1

	Carboni	C-8	C-7	C-6	C-3	C-9	C-10
(aRS,RS,RS)-67	$\delta$ (ppm)	126.6	126.1	125.7	123.9	66.2	24.1
(aRS,SR,SR)-67	$\delta$ (ppm)	126.4	126.2	125.7	123.8	65.8	22.8

**Taula 3.3.** Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons d'(aRS,RS,SR)-67 en acetona- $d_6$  i a 600 MHz.

	Protó	H-4, H-4'	H-3'	H-5, H-5'	H-3	H-6, H-6'	H-7'	H-7	H-8
$\delta$ (ppm)		8.11	8.02	8.00	7.97	7.49-7.45	7.26	7.24	7.11
mult.		d	d	d	d	m	ddd	ddd	d
$J$ (Hz)		$J_{\approx}8.7$	$J_{3',4'}=8.7$	$J_{\approx}8.0$	$J_{3,4}=8.7$		$J_{7',8'}=8.5$ $J_{7',6'}=6.7$ $J_{7',5'}=1.3$	$J_{7,8}=8.5$ $J_{7,6}=6.7$ $J_{7,5}=1.3$	$J_{8,7}=8.5$

	Protó	H-8'	H-9'	H-9	OH	OH'	H-10'	H-10
$\delta$ (ppm)		6.92	4.51	4.44	4.07	3.98	1.40	1.17
mult.		d	dq	dq	d	d	d	d
$J$ (Hz)		$J_{8',7'}=8.5$	$J_{9',10'}=6.4$ $J_{9',OH'}=3.6$	$J_{9,10}=6.4$ $J_{9,OH}=4.0$	$J_{OH,9}=4.0$	$J_{OH',9}=3.6$	$J_{10',9'}=6.4$	$J_{10,9}=6.4$



Taula 3.4. Desplaçaments químics dels carbonis d'(*aRS,RS,SR*)-**67** en acetona- $d_6$  i a 150 MHz.

Carboni	C-2	C-2'	C-4a'	C-4a	C-8a'	C-8a	C-1	C-1'	C-4
$\delta$ (ppm)	143.3	142.9	132.95	132.92	132.86	132.4	131.69	131.64	128.32

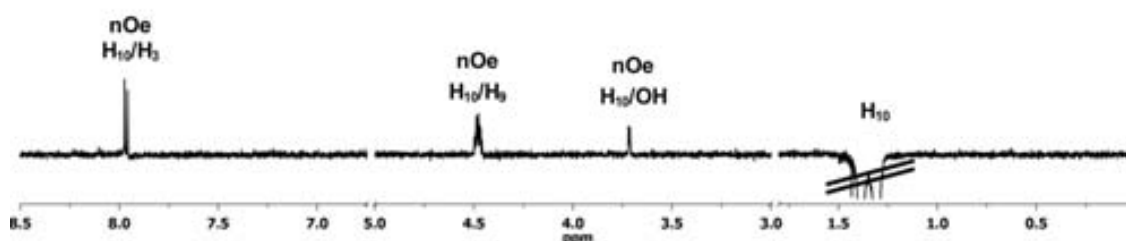
Carboni	C-4'	C-5'	C-5	C-8'	C-8	C-7	C-7'	C-6	C-6'
$\delta$ (ppm)	128.29	128.09	127.9	126.48	126.42	126.1	125.81	125.61	125.51

Carboni	C-3'	C-3	C-9'	C-9	C-10'	C-10
$\delta$ (ppm)	124.19	123.99	66.49	66.45	25.0	24.3

D'altra banda, com ja s'ha dit al principi, l'experiment nOe d'aquests diols **67** proporciona informació estructural que permet, d'una banda, distingir i identificar ambdós diols simètrics (*aRS,RS,RS*)- i (*aRS,SR,SR*)-**67**, i d'altra banda, diferenciar les dues subunitats naftalèniques del diol asimètric (*aRS,RS,SR*)-**67**. En el cas dels diols simètrics (*aRS,RS,RS*)- i (*aRS,SR,SR*)-**67**, en irradiar els protons H-10 dels grups metil s'observa en els dos casos efecte nOe amb H-3, H-9 i amb el protó hidroxílic, i només un dels diols, concretament el minoritari, presenta efecte nOe amb el protó H-8 de l'anell naftalènic contrari (Figura 3.4). Aquesta diferència dona informació sobre la disposició en l'espai dels grups metil en cadascun dels diols i per tant, informa de l'estereoquímica relativa d'aquests.

(*aRS,RS,RS*)-**67**



(*aRS,SR,SR*)-**67**

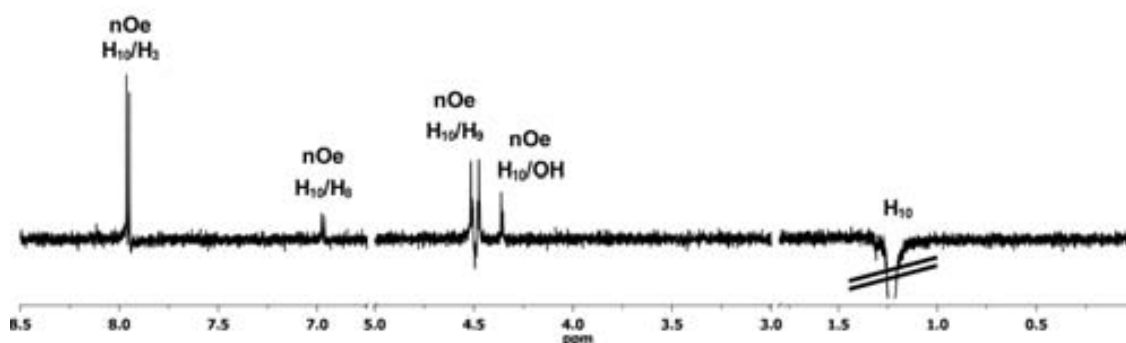
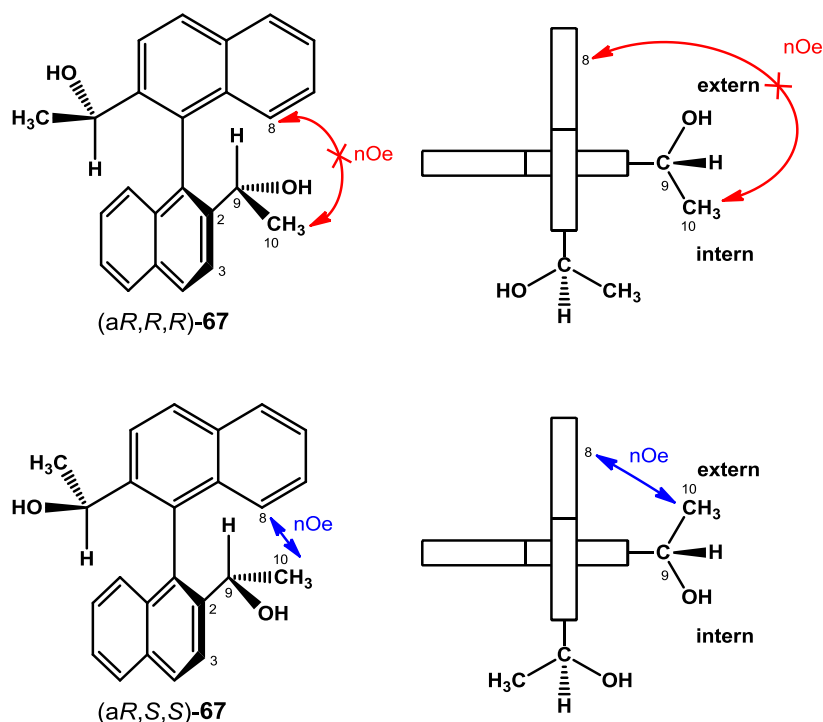


Figura 3.4. Espectres nOe (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(*aRS,RS,RS*)- i d'(*aRS,SR,SR*)-**67**.

Tal com es pot veure a la Figura 3.5, existeixen dos diols simètrics possibles, aquell on la configuració dels centres és igual a la de l'eix i aquell on aquesta configuració és contrària a la de l'eix. Les conformacions més estables per a aquests dos diols presenten els grups metil en dues disposicions diferents, sempre que es col·loqui H-9 en disposició *anti* respecte l'enllaç entre C-2 i C-3

del seu anell naftalènic.<sup>127</sup> D'aquesta manera, els grups metil poden ser interns o externs segons la posició que ocupin en relació a l'altre anell naftalènic. D'igual manera que en els casos anteriorment estudiats, es considera com a grup metil intern aquell que queda més proper en l'espai al substituent de la posició 2 de l'altra subunitat naftalènica. Així, es pot comprovar que només quan el grup metil és extern pot presentar efecte nOe amb H-8, i aquesta situació té lloc en el cas del diol amb configuració de centres contrària a la de l'eix, o sigui, a l'isòmer (a*R,S,S*)-**67**. Per tant, el diol simètric obtingut de manera minoritària queda identificat com a (a*RS,SR,SR*)-**67** i el majoritari com a (a*RS,RS,RS*)-**67**. Aquestes configuracions es confirmaran més endavant amb l'estructura cristal·lina obtinguda per raigs X del segon d'aquests diols en forma enantiopura.



**Figura 3.5.** Diferenciació dels diols simètrics (a*RS,RS,RS*)- i (a*RS,SR,SR*)-**67** mitjançant l'efecte nOe entre H-10 i H-8. Només es mostren els isòmers amb eix (a*R*).

En el cas del diol asimètric (a*RS,RS,SR*)-**67**, l'experiment nOe (Figura 3.6) permet relacionar l'estereoquímica dels dos centres quirals amb cadascuna de les subunitats naftalèniques. Així, en irradiar cadascun dels protons dels dos grups metil, H-10 i H-10', s'observa que només és H-10 el que presenta efecte nOe amb H-8', mentre que H-10' no presenta efecte nOe amb H-8. D'aquesta manera, es pot concloure que el metil que conté H-10 és un metil extern, mentre que el que conté H-10' és intern, i consegüentment, la subunitat naftalènica amb numeració sense primes ha de tenir la configuració del centre estereogènic contrària a la de l'eix, i la que conté primes l'ha de tenir igual (Figura 3.7).<sup>128</sup>

<sup>127</sup> Aquesta conformació amb H-9 en *anti* és la més favorable en aquest tipus d'estructures i es confirmarà a l'apartat 4.3.1.1 mitjançant l'estructura cristal·lina obtinguda per raigs X d'un d'aquests diols amb simetria  $C_2$ . En aquesta conformació, el grup menys voluminós de C-9, el protó, és el que se situa més proper de l'altra subunitat naftalènica, presentant així un menor impediment estèric. Cal assumir que aquesta també és la conformació preferent en solució.

<sup>128</sup> La numeració amb o sense primes no implicarà en posteriors compostos necessàriament la posició interna o externa dels substituents.

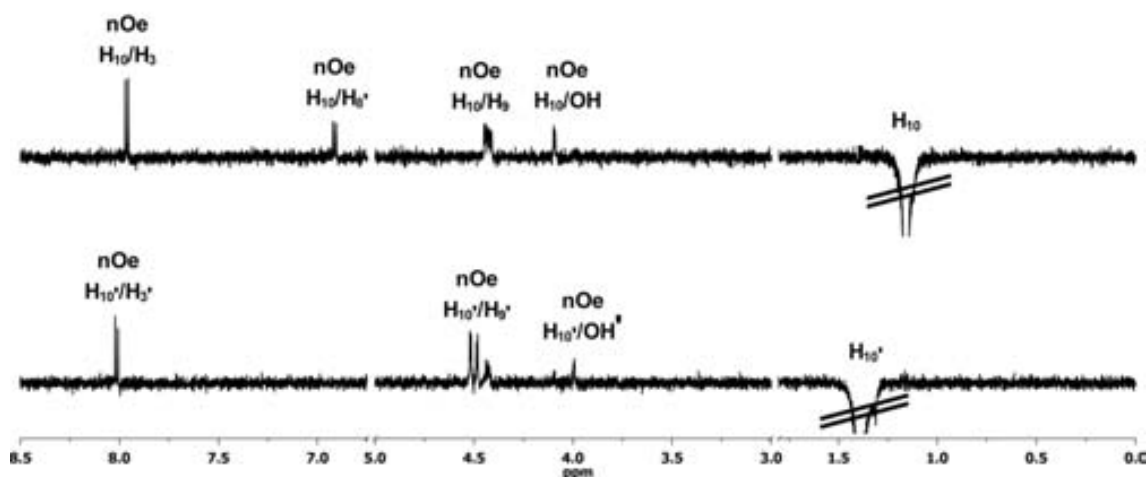


Figura 3.6. Espectres nOe (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(*aRS,RS,SR*)-**67**.

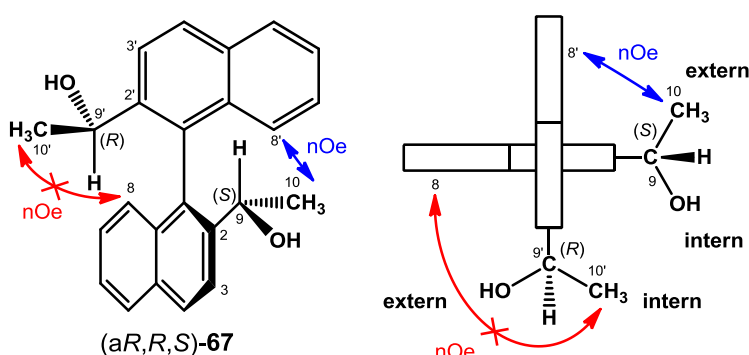
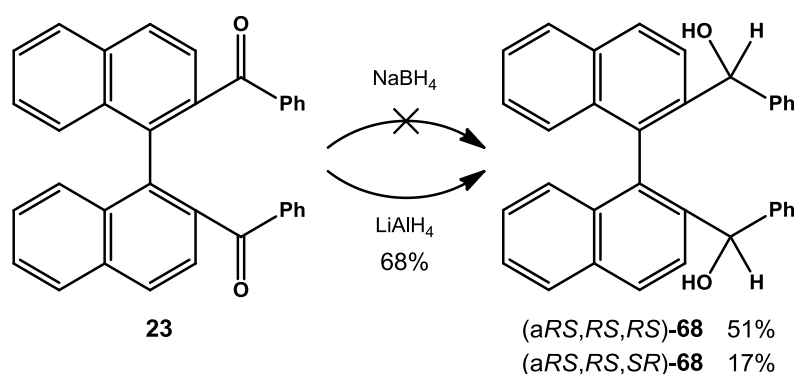


Figura 3.7. Diferenciació dels grups metil intern i extern del diol (*aRS,RS,SR*)-**67** mitjançant l'efecte nOe entre H-10 i H-8'. Només es mostra l'isòmer amb eix (*aR*).

### 3.2. Reducció de la difenilcetona **23** amb hidrurs metàl·lics aquirals

El primer assaig de reducció de la difenilcetona **23** per tal d'obtenir els diastereoisòmers de l'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), **68**, en la seva forma racèmica es va fer amb  $\text{NaBH}_4$  com a agent reductor (Esquema 3.3). Es va dissoldre **23** i  $\text{NaBH}_4$  en THF anhidre i es va deixar evolucionar la reacció a temperatura ambient. No obstant, la reducció no va tenir lloc tot i treballar amb molt excés d'agent reductor. En aquest cas, a més a més, també es va fer un assaig emprant metanol com a dissolvent, un dissolvent polar pròctic que sovint acostuma a afavorir la reacció, però tot i així no es va produir la reducció.

A continuació, es va assajar la reducció amb  $\text{LiAlH}_4$  (Esquema 3.3). Es va dur a terme la reacció dissolent **23** i el reductor en excés en THF anhidre i es va deixar evolucionar la reacció a temperatura ambient. Transcorregudes 24 hores es va veure que la reducció havia tingut lloc, tot i que la conversió no havia estat completa, motiu pel que es va afegir més quantitat de reductor i es va deixar evolucionar fins a la completa reducció de **23**. De la purificació per cromatografia en columna del cru de reacció es van aïllar els dos diastereoisòmers del diol **68** formats, l'(*aRS,RS,RS*)- i l'(*aRS,RS,SR*)-**68**, amb uns rendiments del 51% i 17%, respectivament.



**Esquema 3.3.** Reducció de la dicetona **23** amb hidrurs metàl·lics aquirals.

Novament, la reducció de **23** va conduir a la formació de només dos dels tres diastereoisòmers possibles de **68**, resultat similar al ja explicat de la reducció de la trifluorometilcetona **25**. Malgrat que les configuracions relatives de les dues parelles dels diols **68** i **18** no són les mateixes, sent (aRS,RS,RS) i (aRS,RS,SR) per a **68**, i (aRS,SR,SR) i (aRS,RS,SR) per a **18**, el curs estereoquímic d'ambdues reaccions és idèntic. Aquesta diferència és exclusivament deguda a les regles de prelación en la nomenclatura ja que els grups metil i trifluorometil tenen prelacions significativament diferents. Així doncs, amb les dues dicetones l'atac de l'hidrur per la cara interna del grup carbonil predomina sobre l'atac per la cara externa. A més, també cal destacar les proporcions obtingudes dels dos diols **68**, ja que s'observa una major proporció del diol simètric front l'asimètric. Aspectes com aquests s'estudiaran amb més detall a l'apartat 3.3.

### 3.2.1. Estudi dels espectres de RMN d'(aRS,RS,RS)- i d'(aRS,RS,SR)-68

A continuació s'analitzaran els espectres de RMN dels dos estereoisòmers (aRS,RS,RS)- i (aRS,RS,SR)-**68** i s'explicarà la manera de determinar la seva configuració relativa mitjançant experiments nOe.<sup>126</sup>

A la Figura 3.8 es mostren els espectres de protó dels dos diols racèmics de **68** obtinguts. Es pot veure clarament per l'anisocronia dels senyals del segon espectre que aquest correspon a l'isòmer asimètric (aRS,RS,SR)-**68**, mentre que el primer dels espectres ha de correspondre a un dels dos diols simètrics.

L'assignació dels senyals de protó i carboni d'ambdós diastereoisòmers requereix dels experiments bidimensionals COSY, HSQC i HMBC.

En el cas del diol simètric (aRS,RS,RS)-**68**, a l'espectre COSY s'observa l'existència de quatre sistemes d'espín, tres d'ells aromàtics corresponents als protons H-3 i H-4; H-5, H-6, H-7 i H-8; H-11, H-12 i H-13; i finalment un d'alifàtic constituït pel protó hidroxílic i H-9. L'assignació en aquest cas comença amb la identificació del protó H-9 a 5.60 ppm, del protó de l'hidroxil a 4.28 ppm i del carboni C-9 a 72.2 ppm. Seguidament, per tal d'assignar la resta de senyals aromàtics, tant del sistema binaftalènic com del fenil, es busquen a l'espectre HMBC els acoblaments H-3/C-9 i H-11/C-9. Ambdós protons es diferencien fàcilment, doncs pertanyen a un sistema d'espín de dos i tres protons, respectivament. Un cop identificats aquests protons, mitjançant l'espectre COSY es poden identificar H-4, H-12 i H-13. A continuació, mitjançant la correlació H-5/C-4 a l'espectre HMBC es poden diferenciar H-5 i H-8, i per tant assignar els protons i carbonis del sistema d'espín de quatre

protons i la resta de carbonis quaternaris. En aquest diol, els carbonis quaternaris C-4a i C-8a queden solapats, fet que es pot comprovar pels diversos acoblaments amb els protons corresponents.

A les següents taules es troben recollits els valors de desplaçament químic, multiplicitat i constants d'acoblament de tots els senyals de protó (Taula 3.5) i de carboni (Taula 3.6) d'(*aRS,RS,RS*)-**68**.

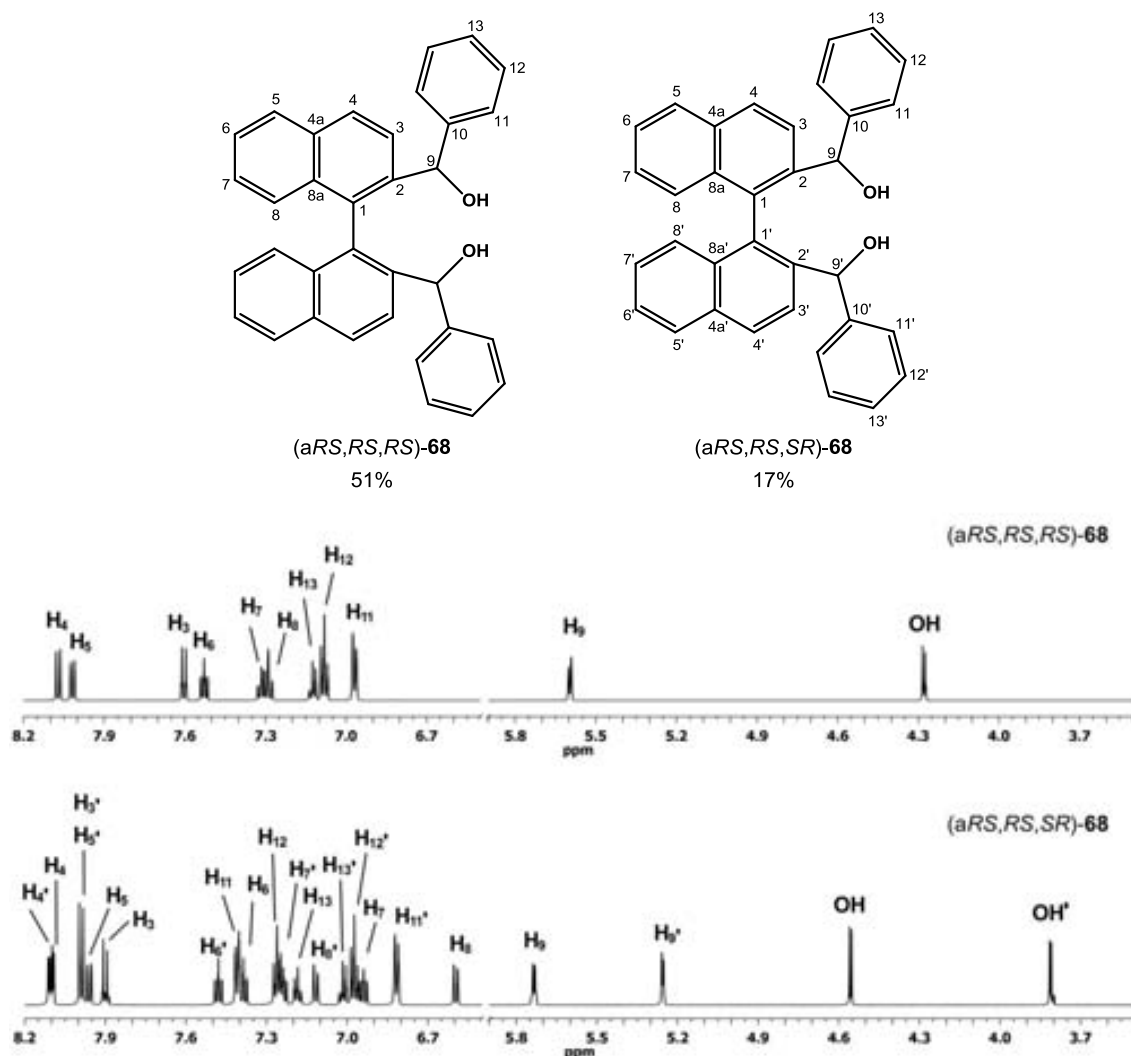


Figura 3.8. Espectres d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) dels diols diastereoisomèrics de **68**.

Taula 3.5. Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons d'(*aRS,RS,RS*)-**68** en acetona-*d*<sub>6</sub> i a 600 MHz.

Protó	H-4	H-5	H-3	H-6	H-7	H-8
$\delta$ (ppm)	8.07	8.02	7.60	7.53	7.32	7.28
mult.	d	d	d	ddd	ddd	d
$J$ (Hz)	$J_{4,3}=8.7$	$J_{5,6}=8.2$	$J_{3,4}=8.7$	$J_{6,5}=8.2$ $J_{6,7}=6.6$ $J_{6,8}=1.4$	$J_{7,8}=8.5$ $J_{7,6}=6.6$ $J_{7,5}=1.2$	$J_{8,7}=8.5$

Protó	H-13	H-12	H-11	H-9	OH
$\delta$ (ppm)	7.15-7.10	7.10-7.05	6.97	5.60	4.28
mult.	m	m	d ample	d ample	d ample
$J$ (Hz)			$J_{11,12}\approx 7.2$	$J_{9,OH}\approx 5.6$	$J_{OH,9}\approx 5.4$

**Taula 3.6.** Desplaçaments químics dels carbonis d'(*aRS,RS,RS*)-**68** en acetona- $d_6$  i a 150 MHz.

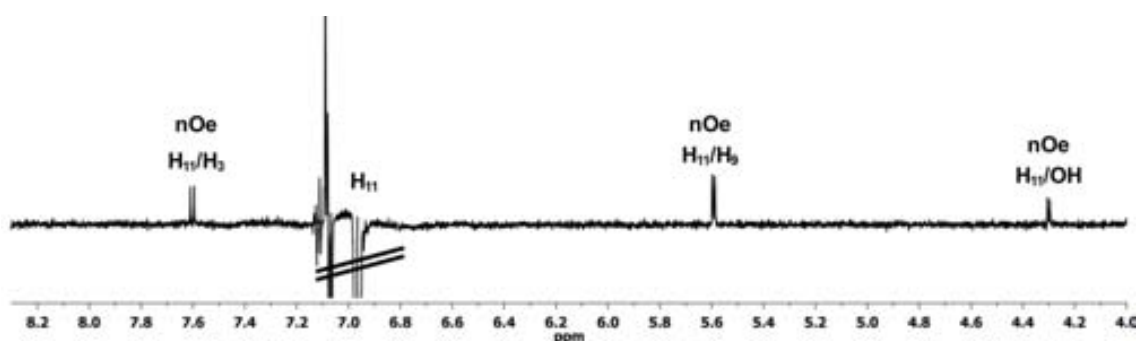
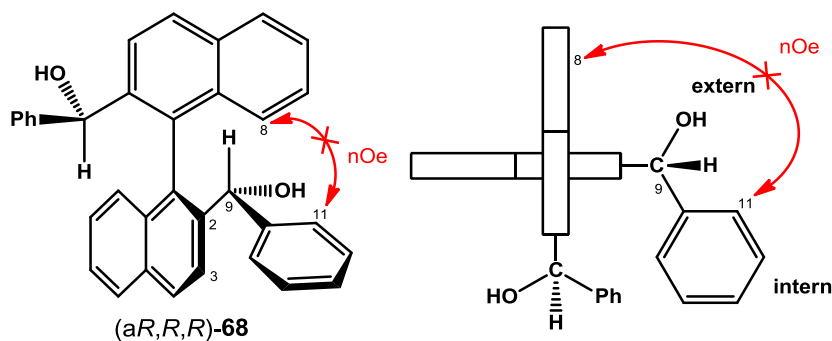
Carboni	C-10	C-2	C-1	C-4a, C-8a	C-4	C-5	C-12
$\delta$ (ppm)	144.0	140.6	134.4	133.2	128.3	127.88	127.73

Carboni	C-8	C-11	C-13	C-3	C-7	C-6	C-9
$\delta$ (ppm)	127.23	127.09	126.7	126.30	126.15	126.09	72.2

La informació relacionada amb l'estereoquímica s'extreu de l'experiment nOe. Tal com es pot veure a la Figura 3.9, en irradiar el protó H-11 del grup fenil s'observa efecte nOe amb els protons H-3, H-9 i amb el protó hidroxílic, però en cap cas amb el protó H-8 de l'anell de naftalè contrari. Amb aquest resultat experimental, si es considera que el protó H-9 es troba en disposició *anti* respecte l'enllaç entre C-2 i C-3 del seu anell naftalènic,<sup>129</sup> el grup fenil ha d'ocupar la posició interna tal com es mostra a la Figura 3.10. Aquesta disposició té lloc en el cas del diol amb configuració de centres igual a la de l'eix, i per tant, el diol simètric obtingut es pot identificar com a (*aRS,RS,RS*)-**68**. Aquesta configuració es confirmarà al següent apartat amb l'estructura cristal·lina obtinguda per raigs X d'aquest diol.

Finalment, cal comentar dels espectres de RMN del diol (*aRS,RS,RS*)-**68** que novament el protó H-3 absorbeix a camps relativament alts, 7.60 ppm, valor explicable pel fet d'estar situat aproximadament per sobre/sota del corresponent anell de benzè. A més, els protons benzènics també presenten un cert apantallament sortint a 6.97 ppm H-11, a 7.10-7.05 ppm H-12 i a 7.15-7.10 ppm H-13. Aquests desplaçaments químics semblen ser deguts a la disposició interna i pràcticament paral·lela dels dos anells benzènics.

**Figura 3.9.** Espectre nOe (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(*aRS,RS,RS*)-**68**.**Figura 3.10.** Identificació del diol simètric (*aRS,RS,RS*)-**68** per absència d'efecte nOe entre H-11 i H-8. Només es mostra l'isòmer amb eix (*aR*).

<sup>129</sup> Aquesta disposició del protó H-9 en *anti* és la més favorable en aquest tipus d'estructures i es confirmarà a l'apartat 3.2.2 mitjançant l'estructura cristal·lina obtinguda per raigs X d'aquest diol.

En el cas del diol asimètric (*aRS,RS,SR*)-**68**, l'assignació dels seus senyals de protó i carboni es realitza de manera anàloga a l'anteriorment explicada per al diol simètric tot i que per a cadascuna de les subunitats naftalèniques. En aquest cas però, l'assignació resulta una mica més complexa degut al solapament parcial o total d'alguns senyals, però es poden arribar a assignar tots els senyals.

A les següents taules es troben recollits els valors de desplaçament químic, multiplicitat i constants d'acoblament de tots els senyals de protó (Taula 3.7) i de carboni (Taula 3.8) d'(*aRS,RS,SR*)-**68**.

**Taula 3.7.** Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons d'(*aRS,RS,SR*)-**68** en acetona- $d_6$  i a 600 MHz.

Protó	H-4'	H-4	H-3', H-5'	H-5	H-3	H-6'	H-11
$\delta$ (ppm)	8.11	8.10	7.99	7.96	7.90	7.48	7.43-7.40
mult.	d	d	d ample	d	d	ddd	m
$J$ (Hz)	$J_{4',3'}=8.7$	$J_{4,3}=8.7$	$J_{\approx}8.5$	$J_{5,6}=8.2$	$J_{3,4}=8.7$	$J_{6',5'}=8.1$ $J_{6',7'}=6.8$ $J_{6',8'}=1.2$	

Protó	H-6	H-12	H-7'	H-13	H-8'	H-13'	H-12'
$\delta$ (ppm)	7.38	7.29-7.26	7.24	7.21-7.16	7.12	7.04-7.00	7.00-6.96
mult.	ddd	m	ddd	m	d	m	m
$J$ (Hz)	$J_{6,5}=8.2$ $J_{6,7}=6.8$ $J_{6,8}=1.1$		$J_{7,8'}=8.5$ $J_{7,6'}=6.8$ $J_{7,5'}=1.3$		$J_{8',7}=8.5$		

Protó	H-7	H-11'	H-8	H-9	H-9'	OH	OH'
$\delta$ (ppm)	6.94	6.82	6.60	5.73	5.26	4.56	3.81
mult.	ddd	d ample	d	d	d	d	d
$J$ (Hz)	$J_{7,8}=8.5$ $J_{7,6}=6.8$ $J_{7,5}=1.2$	$J_{11',12'}\approx 7.1$	$J_{8,7}=8.5$	$J_{9,OH}=4.4$	$J_{9',OH'}=3.5$	$J_{OH,9}=4.4$	$J_{OH',9'}=3.5$

**Taula 3.8.** Desplaçaments químics dels carbonis d'(*aRS,RS,SR*)-**68** en acetona- $d_6$  i a 150 MHz.

Carboni	C-10	C-10'	C-2'	C-2	C-1	C-1'	C-8a	C-4a'	C-4a	C-8a'
$\delta$ (ppm)	144.3	143.7	141.2	140.5	133.7	133.10	133.03	132.93	132.91	132.80

Carboni	C-4'	C-4	C-12	C-5'	C-5	C-12'	C-8	C-11	C-8'	C-11'
$\delta$ (ppm)	128.32	128.25	127.96	127.81	127.72	127.52	126.99	126.89	126.83	126.82

Carboni	C-13	C-13'	C-7'	C-3	C-6'	C-6	C-7	C-3'	C-9	C-9'
$\delta$ (ppm)	126.77	126.58	126.11	125.99	125.84	125.75	125.60	125.0	72.94	72.75

En aquest cas, l'experiment nOe permet relacionar l'estereoquímica dels dos centres quirals amb cadascuna de les subunitats naftalèniques. Primerament, en irradiar H-11' s'observa que presenta efecte nOe amb H-3', H-8, H-9' i OH'. Cal ressaltar l'efecte nOe amb el protó H-8, ja que indica que el fenil amb numeració amb primes ocupa la posició externa. No obstant, per a assegurar aquesta disposició es van voler fer altres experiments nOe complementaris. La proximitat del senyal del protó H-11 amb el protó H-6 fa impossible poder irradiar-lo adequadament. Així, es van realitzar aquests experiments irradiant tant H-8 com H-8'. D'aquesta manera, es va confirmar que H-8 presenta efecte

nOe amb H-11', mentre que H-8' no el té amb H-11 (Figura 3.11). Amb aquests experiments es pot concloure que el grup fenil numerat sense primes és intern i té la mateixa configuració que la de l'eix, mentre que el numerat amb primes és extern i té una configuració contrària a aquest (Figura 3.12).

Finalment, cal comentar dels espectres de RMN del diol (*aRS,RS,SR*)-**68** les diferències observades entre les absorcions dels protons dels dos grups fenil. En el cas del fenil intern, aquell numerat sense primes, els seus senyals apareixen a camps pràcticament normals, entre 7.40 ppm i 7.20 ppm, perquè en aquest diol asimètric ja no hi ha una disposició casi paral·lela dels dos anells benzènics com en el cas del diol simètric (*aRS,RS,RS*)-**68**. D'altra banda, en el cas del fenil extern, s'observa un clar apantallament dels seus senyals, sent especialment significatiu en el cas del protó H-11' que absorbeix a 6.82 ppm. Aquest fet pot ser degut a la disposició pràcticament paral·lela d'aquest benzè amb l'altra subunitat naftalènica, la qual també presenta un clar apantallament, sobretot en els senyals dels protons H-6, H-7 i H-8, apareixent aquest darrer a 6.60 ppm.

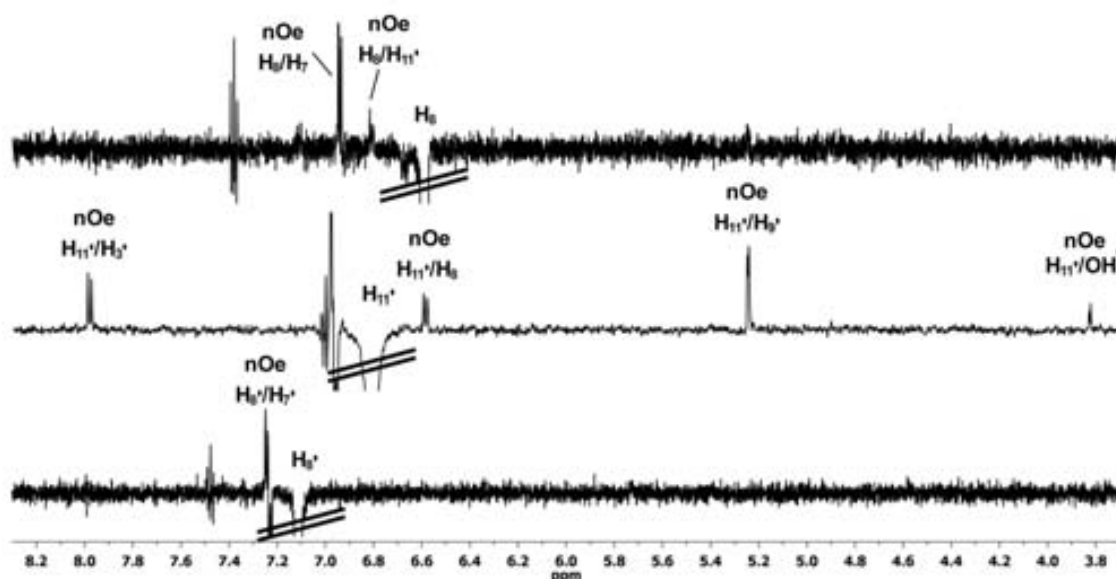


Figura 3.11. Espectres nOe (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(*aRS,RS,SR*)-**68**.

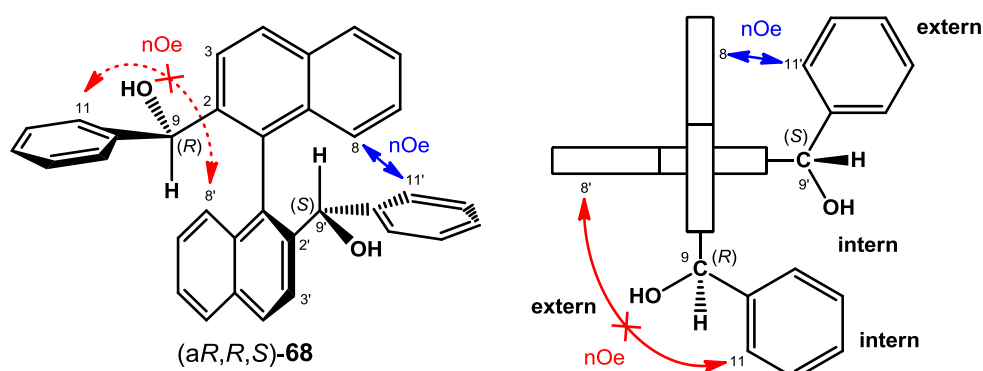


Figura 3.12. Diferenciació dels grups fenil intern i extern del diol (*aR,R,S*)-**68** mitjançant l'efecte nOe entre H-11' i H-8. Només es mostra l'isòmer amb eix (*aR*).

### 3.2.2. Estructura cristal·lina del diol (*aRS,RS,RS*)-**68**

Per tal de determinar la configuració relativa del diol amb simetria  $C_2$  de **68** obtingut i així poder confirmar que es tractava de l'estereoisòmer (*aRS,RS,RS*)-**68** assignat pels experiments nOe, es van

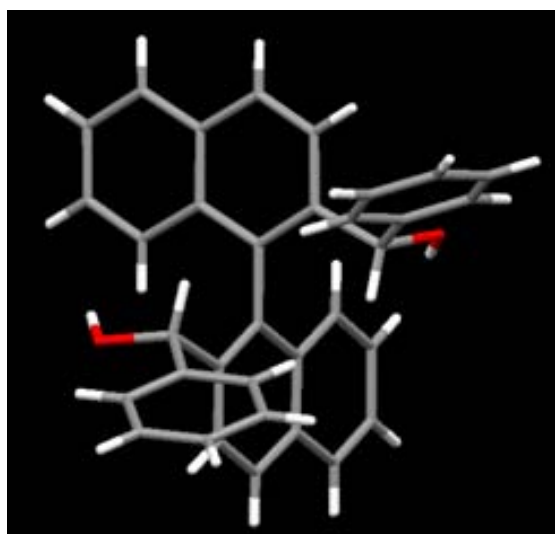


realitzar diversos intents de cristal·lització d'aquest diol en hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  per tal d'obtenir un monocristall. Es va dissoldre el diol estudiat en el mínim volum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i seguidament, es va afegir hexà gota a gota fins a començar a observar terbolesa a la solució. Llavors es va deixar el vial tapat, en repòs, a temperatura ambient i amb una petita sortida mitjançant una agulla per tal que el dissolvent s'evaporés lentament. Transcorreguts uns 4 dies es van obtenir uns cristalls regulars i transparents que es van estudiar per difracció de raigs X (Figura 3.13). Aquesta tècnica experimental va donar com a resultat que aquests cristalls estaven formats per una cel·la elemental ròmbica que contenia 4 molècules, dues de cadascun dels enantiòmers, i presentava les següents característiques:

Longituds:  $a = 14.8405 \text{ \AA}$ ,  $b = 8.9976 \text{ \AA}$ ,  $c = 18.2918 \text{ \AA}$

Angles:  $(\alpha, \beta, \gamma) = (90, 90, 90)$

Grup espacial: *Pcca*



**Figura 3.13.** Estructura cristal·lina d'(aRS,RS,RS)-68. Només es mostra l'isòmer amb eix (aS).

Mitjançant l'estructura cristal·lina aconseguida, es va confirmar que la configuració de l'eix d'aquest diol era la mateixa que la dels centres estereogènics, de manera que es tractava inequívocament de l'estereoisòmer (aRS,RS,RS)-68, confirmant doncs els resultats dels experiments nOe. D'altra banda, també cal destacar la presència en estat sòlid de l'eix de simetria  $C_2$ . A més a més, també s'observa una disposició en *anti* del protó metínic respecte l'enllaç entre C-2 i C-3 del seu anell naftalènic, de manera que s'orienten aquests protons cap a l'altra subunitat naftalènica, tret que anteriorment ja s'ha comentat com a característic d'aquest tipus d'estructures. Per acabar, en l'estat sòlid els grups fenil se situen en la posició interna i també s'observa que el protó naftalènic H-3 resulta apantallat pel corresponent anell de benzè.

### 3.3. Estudi comparatiu de la reducció aquiral de 21, 23 i 25

Un cop realitzades les reduccions de la dimetilcetona **21** i de la difenilcetona **23**, en aquest apartat es pretén comparar ambdós resultats amb els estudis previs realitzats al nostre grup de recerca amb la dicetona trifluorometilada **25**. A la Taula 3.9 es mostren els resultats obtinguts en la reducció d'aquestes tres dicetones amb hidrurs metàl·lics aquirals.

Taula 3.9. Resum de les reduccions de les tres dicetones binaftalèniques amb hidrurs metàl·lics aquirals.

Entrada	Dicetona	Agent reductor	t reacció (h)	Diol	Estereoisòmers del diol (%)		
					(aRS,RS,RS)	(aRS,RS,SR)	(aRS,SR,SR)
1	25	NaBH <sub>4</sub>	2	18	-	57 <sup>a</sup>	25 <sup>b</sup>
2	25	LiAlH <sub>4</sub>	2	18	-	57 <sup>a</sup>	25 <sup>b</sup>
3	21	NaBH <sub>4</sub>	30	-	-	-	-
4	21	LiAlH <sub>4</sub>	26	67	34 <sup>b</sup>	34 <sup>a</sup>	13 <sup>c</sup>
5	23	NaBH <sub>4</sub>	30	-	-	-	-
6	23	LiAlH <sub>4</sub>	47	68	51 <sup>b</sup>	17 <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> Reducció per una cara interna i una externa.

<sup>b</sup> Doble reducció per cares internes.

<sup>c</sup> Doble reducció per cares externes.

Primerament, cal comentar que, en general, s'observen diferències significatives en el procés de reducció segons la dicetona de partida. La primera diferència és la velocitat de reacció de cada dicetona. Mentre que **25** només requereix dues hores de reacció per a obtenir els corresponents diols, les dicetones **21** i **23** necessiten temps molt més llargs. A més, aquestes darreres necessiten un agent reductor més fort com ara LiAlH<sub>4</sub>, mentre que la dicetona trifluorometilada es redueix tant amb NaBH<sub>4</sub> com amb LiAlH<sub>4</sub>. Aquesta diferència, *a priori*, semblaria raonable tenint en compte que els grups carbonil de **25** són més electròfils degut a l'efecte electroatraient dels àtoms de fluor. No obstant, a la bibliografia està descrit que la raó d'aquesta major electrofilia dels compostos α-fluorocarbonílics no és deguda ni a la polarització ni a les càrregues parcials del grup carbonil, sinó al nivell energètic dels orbitals moleculars LUMO. Així, l'orbital LUMO de les cetones fluorades està entre 21.2 i 28.4 kcal/mol per sota dels corresponents orbitals LUMO de les anàlogues metilades.<sup>130</sup> Aquest és el veritable motiu pel qual l'addició d'electrons a les metilcetones comporta un major cost energètic per a assolir l'estat de transició.

De fet, la menor polarització del grup carbonil en fluoroderivats ja es constata en els valors de desplaçament químic dels carbonis carbonílics a <sup>13</sup>C-RMN. El grup trifluorometil és considerat un grup electroatraient i caldria esperar un desplaçament del senyal del carboni carbonílic a camps més baixos en relació a les metilcetones anàlogues. No obstant, la comparació de les dades de <sup>13</sup>C-RMN per a parelles de cetones CF<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub> revela una tendència contrària. Les trifluorometilcetones absorbeixen aproximadament 17 ppm a camps més alts que les corresponents metilcetones.<sup>130a,131</sup> Aquest comportament també s'observa en les dicetones d'aquest treball, doncs el carboni del carbonil de **21** absorbeix a 201.4 ppm, mentre que el de **25** ho fa a 181.4 ppm.<sup>94b</sup>

Una altra diferència en aquests processos de reducció està en el nombre de productes obtinguts. Només amb la dicetona **21** s'obtenen les tres parelles d'enantiòmers del diol **67**, mentre que tant amb **25** com amb **23** únicament s'obtenen dues de les tres parelles possibles, concretament un dels diols simètrics i el diol asimètric.

No obstant, no tot són diferències, ja que en tots els casos s'observa una clara tendència de l'atac de l'hidrur per una de les cares diastereotòpiques dels grups carbonil, concretament per la cara interna. Per tant, s'observa una certa estereoselectivitat en el procés, tot i que les proporcions dels diols obtinguts varien segons la dicetona de partida. Així, en el cas de la dicetona trifluorometilada **25**, tot i que el diol del doble atac intern és el producte minoritari, la selectivitat global de l'atac per

<sup>130</sup> a) Linderman, R. J.; Jamois, E. A. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *53*, 79-91. b) Sasaki, S.; Yamauchi, T.; Kubo, H.; Kanai, M.; Ishii, A.; Higashiyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1497-1500.

<sup>131</sup> Asao, N.; Asano, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3206-3208.

aquesta cara és del 65%. Amb la dimetilcetona **21** s'obté el diol simètric resultant de l'atac intern-intern i el diol asimètric amb la mateixa proporció, molt superior a la del diol del doble atac extern; no obstant, la selectivitat d'aquest procés per la cara interna és també del 63%. Finalment, a la difenilcetona **23**, el diol simètric del doble atac intern és clarament majoritari front l'asimètric, i la selectivitat de l'atac intern és superior en aquest cas, del 88%.

Per tant, amb aquests resultats s'observa que hi ha una certa tendència de l'hidrur a atacar el grup carbonil preferentment per la cara interna. Aquest fet resulta sorprenent, doncs semblaria que l'atac de l'hidrur per la cara externa hauria d'estar menys impedit estèricament, i per tant més afavorit. A la vista dels resultats obtinguts ja inicialment en la reducció de la trifluorometilcetona **25**, l'equip del Dr. Elguero del Instituto de Química Médica del CSIC de Madrid va realitzar càlculs teòrics sobre aquestes reduccions en una col·laboració amb el nostre grup de recerca. A la bibliografia ja hi havia dos articles en els quals es feien càlculs teòrics de les reduccions de cetones amb hidrurs de bor.<sup>132</sup> En el primer d'ells, s'estudia la reacció entre el formaldehid i  $\text{BH}_4^-$  i troben un estat de transició asincrònic en el que l'àtom d'hidrogen s'ha transferit a l'aldehid. En el treball més recent, s'estudia la reducció de cetones amb  $\text{NaBH}_4$  i els autors proposen un procés en el que l'àtom de sodi es coordina amb l'àtom d'oxigen del grup carbonil (Esquema 3.4).



**Esquema 3.4.** Estructures dels reactius, l'estat de transició i el producte de la reducció de l'acetona amb  $\text{NaBH}_4$ .

De forma resumida, els càlculs realitzats per l'equip del Dr. Elguero per a les reduccions de **21** i **25** amb  $\text{NaBH}_4$  s'indiquen a la Figura 3.14.<sup>94b</sup> Aquests càlculs revelen que, efectivament, l'atac de l'hidrur per la cara interna és aproximadament  $19.5 \pm 4.5$  vegades més ràpid que el de la cara externa en el cas de **25**. Aquests càlculs també preveuen que en el cas de **21** l'atac per la cara interna és pràcticament exclusiu. Malauradament, la reacció de **21** amb  $\text{NaBH}_4$  no ha funcionat experimentalment, possiblement degut a la major barrera energètica existent per a arribar a l'estat de transició amb aquesta dicetona.

Com que **21** i **23** només s'han pogut reduir amb  $\text{LiAlH}_4$ , no es poden treure conclusions d'aquests càlculs, ja que la coordinació dels àtoms de liti i d'alumini, aquest darrer molt més voluminós que el de bor, pot ser molt diferent. No obstant, en tots els casos estudiats, aquesta selectivitat es podria justificar degut a que en l'aproximació per la cara interna del grup carbonil, l'agent reductor es veu estabilitzat per la doble coordinació amb els dos àtoms d'oxigen i no pas amb un únic àtom d'oxigen com passa en l'atac per la cara externa.

El fet experimental de la major selectivitat a favor de l'atac per la cara interna en el cas de la difenilcetona **23** és totalment sorprenent. No obstant, segons els càlculs anteriors, es pot proposar una explicació d'aquest fet. A l'estat de transició resultant de l'atac de l'hidrur per la cara interna del grup carbonil, els substituents es col·loquen més a prop de l'altre anell naftalènic i aquesta disposició

<sup>132</sup> a) Eisenstein, O.; Schlegel, H. B.; Kayser, M. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2886-2891. b) Suzuki, Y.; Kaneno, D.; Tomoda, S. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 2578-2583.

en el cas de la difenilcetona **23** podria afavorir una interacció  $\pi$ -stacking estabilitzadora d'aquest estat de transició, la qual podria explicar que aquest atac intern fos molt més favorable.

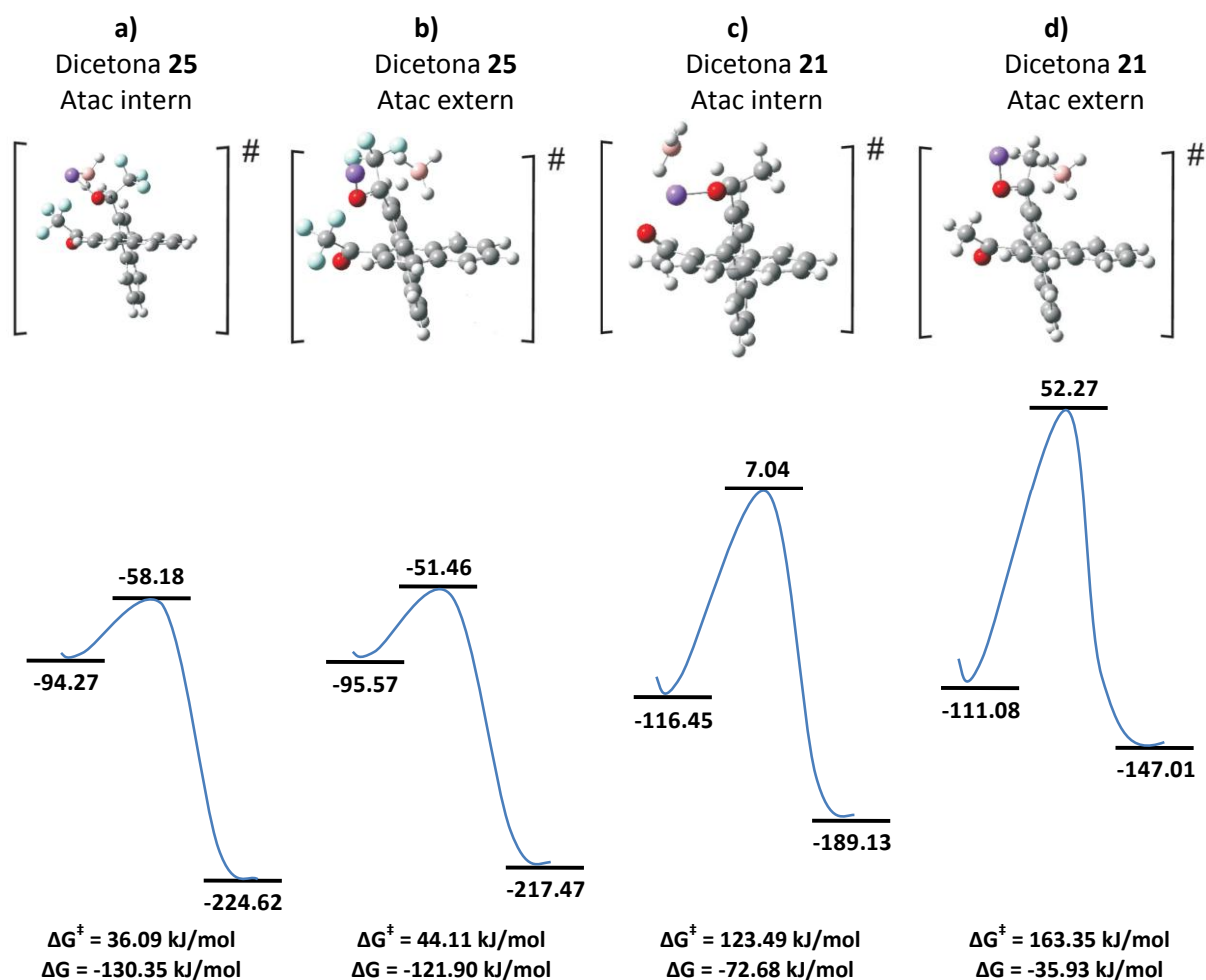


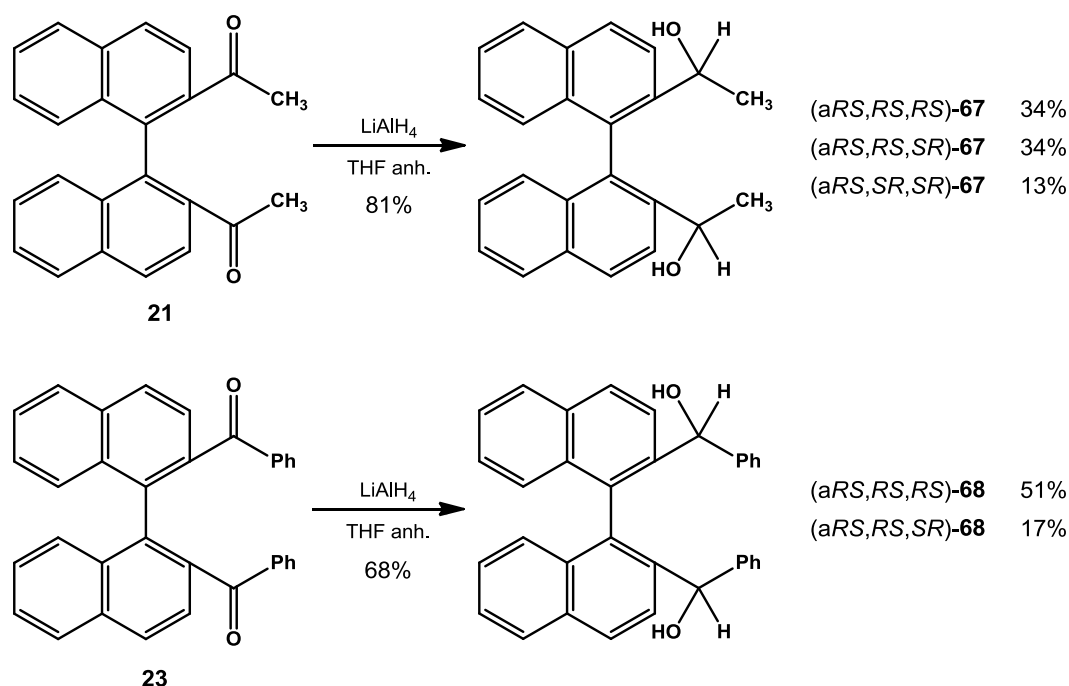
Figura 3.14. Resultats dels càlculs teòrics de les reduccions de **25** i **21** amb  $\text{NaBH}_4$ .

A falta d'estudis mecanístics, no es poden treure més conclusions d'aquests resultats experimentals. Tot i això, es pot concloure que en el procés de reducció d'aquest tipus de dicetones amb estructura binaftalènica diferentment substituïdes, s'observen clares diferències en usar hidrurs metàl·lics aquirals pel que fa al nombre de diols formats, a la seva proporció i a la diastereoselectivitat obtinguda, estant més afavorit l'atac de l'hidrur per la cara interna del grup carbonil.

### 3.4. Consideracions finals

En aquest capítol s'ha descrit el procés de reducció de les dicetones **21** i **23** mitjançant hidrurs metàl·lics aquirals per tal d'obtenir els diols **67** i **68** en la seva forma racèmica. Concretament, s'han sintetitzat els tres diastereoisòmers possibles del diol **67** i dos diastereoisòmers del diol **68**, amb un 81% i 68% de rendiment global, respectivament (Esquema 3.5). En aquestes reduccions de **21** i **23** s'ha observat una selectivitat del 63% i 88%, respectivament, a favor de l'atac de l'hidrur per la cara interna del grup carbonil front l'atac d'aquest per la cara externa.

Els diversos diastereoisòmers obtinguts s'han caracteritzat i estudiat mitjançant RMN i s'ha pogut determinar la configuració relativa dels seus centres estereogènics mitjançant experiments nOe. A més, també s'ha aconseguit cristal·litzar el diol (a*RS*,*RS*,*RS*)-**68** i la seva estructura ha estat determinada per difracció de raigs X. L'estudi detallat dels espectres de RMN ha permès establir que la conformació majoritària en solució és aquella en la que el protó metínic es troba en *anti* respecte l'enllaç entre C-2 i C-3 del seu anell naftalènic, anàlogament a l'estat sòlid.



Esquema 3.5. Procés de reducció de **21** i **23** mitjançant hidrurs metàl·lics aquirals per a l'obtenció dels diastereoisòmers de **67** i **68** en la seva forma racèmica.



## **4. Síntesi dels diols enantiopurs amb aplicació com a CSAs**

---





## 4. Síntesi dels diols enantiopurs amb aplicació com a CSAs

El tercer objectiu marcat en aquesta Tesi Doctoral consisteix en obtenir els diversos estereoisòmers dels diols **67** i **68** en la seva forma enantiopura mitjançant la reducció enantioselectiva de les respectives dicetones racèmiques. L'objectiu principal és obtenir els diols enantiopurs de **67** i **68** que presenten un eix de simetria  $C_2$  ja que són aquests els que tenen una possible aplicació com a CSAs, degut al seu menor nombre de senyals als espectres de RMN.

Al llarg d'aquest capítol s'exposaran els resultats obtinguts en la síntesi d'aquests diols enantiopurs emprant diverses metodologies sintètiques.

### 4.1. Reducció enantioselectiva de cetones

Un dels mètodes més emprats per tal d'obtenir alcohols secundaris enantiomèricament enriquits és la reducció enantioselectiva de cetones proquirals.<sup>133</sup> Així, al llarg del temps s'han desenvolupat diversos mètodes de reducció asimètrica, que poden ser estequiomètrics o bé catalítics, alguns dels quals es descriuran en els següents apartats.

#### 4.1.1. Mètodes estequiomètrics

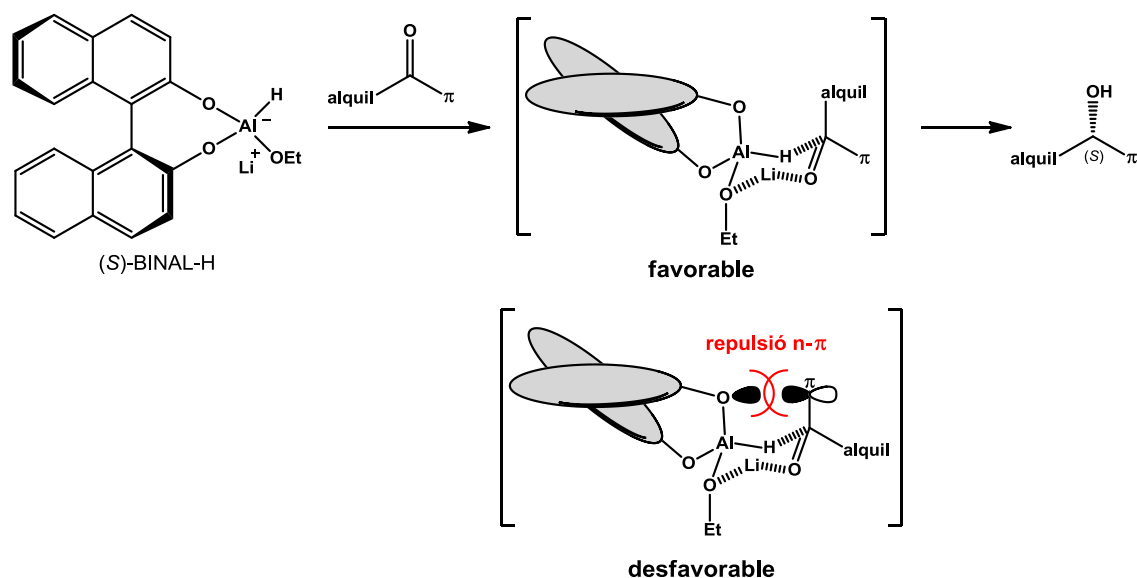
Es consideren com a mètodes de reducció estequiomètrics aquells que introdueixen en el procés de reducció un reactiu quirals enantiopur que reacciona estequiomètricament amb el substrat proquiral a reduir i indueix asimetria a l'alcohol quirals resultant de la reacció. Dins d'aquesta categoria, un dels mètodes més emprats és el que utilitza hidrurs d'alumini o de bor modificats, és a dir, derivats de  $LiAlH_4$  o de  $NaBH_4$  on alguns dels seus hidrurs se substitueixen per grups quirals enantiopurs.

En el cas dels hidrurs d'alumini modificats, inicialment els grups quirals incorporats eren de tipus alcohol, però resultaven ser molt inestables, d'aquí que a l'actualitat s'emprin diols del tipus bifenol o BINOL.<sup>134</sup> L'exemple més representatiu d'aquest tipus d'hidrurs modificats és el BINAL-H (Esquema 4.1),<sup>135</sup> el qual va aportar grans millores pel que fa a l'enantioselectivitat, obtenint alcohols quirals amb excessos enantiomèrics elevats, especialment quan el grup carbonil tenia directament unit un substituent insaturat. La reducció amb aquest reactiu es basa en les diferències electròniques dels substituents de la cetona. Així, es forma un estat de transició de sis membres on el substituent de la cetona amb el sistema  $\pi$  se situa en posició equatorial, mentre que el grup alquil se situa en posició axial per a minimitzar les repulsions tipus  $n-\pi$  que tindrien lloc entre el substituent insaturat de la cetona i el parell no enllaçant de l'àtom d'oxigen del BINAL-H. D'aquesta manera és com s'aconsegueix la diferenciació de les cares proquirals del grup carbonil a reduir.

<sup>133</sup> a) Singh, V. K. *Synthesis* **1992**, 605-617. b) Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier Science, **1996**. ISBN: 978-0080418766. c) Paquette, L. A. *Organic Reactions, Vol.52*, John Wiley & Sons, **1998**, Chapter 2: Enantioselective Reduction of Ketones. ISBN: 0-471-18395-4.

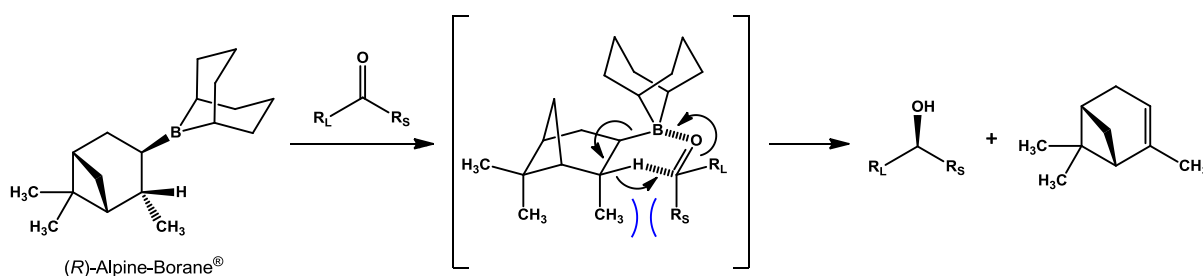
<sup>134</sup> Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-897.

<sup>135</sup> a) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709-6716. b) Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717-6725.



Esquema 4.1. Reducció asimètrica emprant (S)-BINAL-H com a reactiu quirals.

Paral·lelament, també existeixen hidrurs de bor modificats, tot i que generalment acostumen a donar valors d'enantioselectivitat menors als anteriors. En aquest cas, els hidrurs poden ser modificats per compostos quirals de diferent naturalesa com l'àcid tartàric,<sup>136</sup>  $\alpha$ -aminoàcids com la prolina<sup>137</sup> i  $\beta$ -sulfonàcids com la cisteïna, entre d'altres. Cal destacar dins d'aquest grup el reactiu Alpine-Borane®,<sup>138</sup> un hidruir de bor modificat usat en la reducció de Midland (Esquema 4.2). En aquest cas, la selectivitat ve determinada per motius estèrics. A l'estat de transició tipus nau els substituents s'orienten per tal de minimitzar la repulsió 1,3-diaxial entre el grup metil a la posició 3 de l'esquelet de pinè i el grup voluminós ( $R_L$ ) de la cetona proquiral, fet que provoca que el grup petit ( $R_S$ ) se situï preferentment en aquesta posició.



Esquema 4.2. Reducció de Midland emprant (R)-Alpine-Borane® com a reactiu quirals.

No obstant, tot i els bons resultats d'enantioselectivitat d'aquests mètodes, presenten l'inconvenient de requerir, com a mínim, una quantitat estequiomètrica de reactiu quirals per a reduir la cetona, fet que sovint encareix el procés.

#### 4.1.2. Mètodes catalítics

Una alternativa a l'ús dels mètodes estequiomètrics són els mètodes catalítics, on un catalitzador amb lligands quirals és el responsable d'induir asimetria al procés de reducció. L'avantatge principal

<sup>136</sup> Yatagai, M.; Ohnuki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1826-1828.

<sup>137</sup> Umino, N.; Iwakuma, T.; Itoh, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1479-1481.

<sup>138</sup> a) Midland, M. M.; McLoughlin, J. I.; Gabriel, J. J. *Org. Chem.* **1989**, *54*, 159-165. b) Midland, M. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1553-1561.

d'aquest mètode és que es treballa amb quantitats subestequiomètriques de catalitzador, reduint així els costos i l'impacte mediambiental. D'altra banda, aquest tipus de catalitzadors quirals no només són útils per a dur a terme reduccions asimètriques, sinó que també permeten fer altres tipus de transformacions asimètriques, fet que els fa més interessants degut a la seva versatilitat i aplicació en catàlisi asimètrica.<sup>139</sup>

Dins dels mètodes catalítics es poden distingir tres estratègies segons la naturalesa del catalitzador. Així, hi ha la catàlisi enzimàtica,<sup>140</sup> l'organocatàlisi<sup>141</sup> i la catàlisi metàl·lica,<sup>142</sup> segons si el catalitzador és un enzim, cultiu cel·lular o microorganisme, en el primer cas; un compost purament orgànic en el segon o un complex de coordinació amb un centre metàl·lic i lligands quirals en el tercer.

Donada la gran diversitat d'estratègies i tipus de catalitzadors quirals existents, en els següents apartats únicament s'explicaran d'una manera més extensa les reaccions de transferència asimètrica d'hidrogen i de Corey-Bakshi-Shibata ja que han estat els mètodes catalítics enantioselectius emprats en aquest treball.

#### 4.1.2.1. Transferència asimètrica d'hidrogen

La reacció de transferència d'hidrogen<sup>143</sup> és una estratègia àmpliament emprada per a obtenir alcohols secundaris enantiomèricament enriquits, a més de tenir altres aplicacions en la reducció d'enllaços múltiples de substrats com ara compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats i imines. Aquesta reacció implica l'abstracció d'una molècula d'hidrogen del reactiu (donador d'hidrogen) mitjançant un catalitzador metàl·lic (Ru, Rh, Ir, etc.), seguida de la transferència enantioselectiva d'aquest hidrogen al grup funcional insaturat del substrat (acceptor d'hidrogen), tal com es veu a la Figura 4.1.

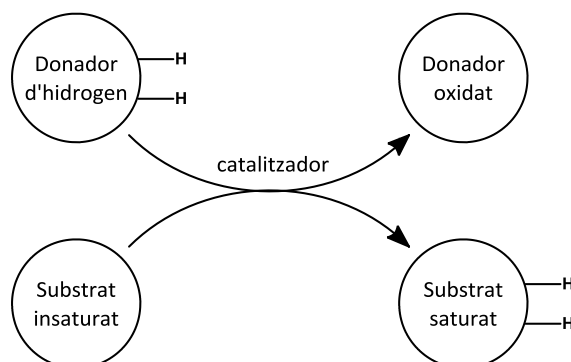


Figura 4.1. Procés de transferència d'hidrogen entre el donador i el substrat insaturat.

En aquest procés, la font d'hidrogen no és el dihidrogen molecular, sinó una molècula orgànica, la qual acostuma a ser *i*-PrOH o àcid fòrmic. D'aquesta manera, s'eviten els riscos d'emprar hidrogen

<sup>139</sup> Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5348-5355.

<sup>140</sup> a) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247-3261. b) Moore, J. C.; Pollard, D. J.; Kosjek, B.; Devine, P. N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1412-1419.

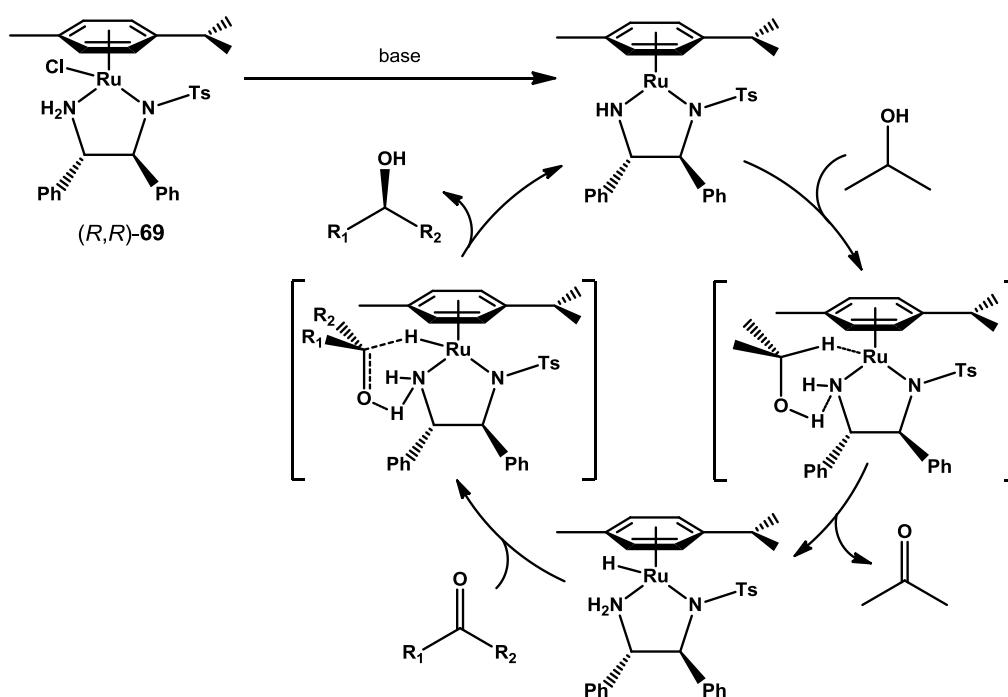
<sup>141</sup> a) Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808-10809. b) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 8-27. c) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660.

<sup>142</sup> Ma, J.-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566-4583.

<sup>143</sup> a) Brieger, G.; Nestruck, T. J. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 567-580. b) Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051-1069. c) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.

molecular i les limitacions associades a aquest reactiu, com ara la necessitat de treballar en recipients a pressió i instal·lacions adequades. El *i*-PrOH s'oxida a acetona durant el procés de transferència d'hidrogen, mentre que l'àcid fòrmic<sup>144</sup> generalment requereix la presència de trietilamina en quantitats estequiomètriques per a evolucionar cap a la formació de CO<sub>2</sub>.

Aquesta reacció ha estat estudiada des dels anys 80, però la contribució més important la van aportar Noyori i col·laboradors a mitjans dels anys 90. Aquests autors van publicar un treball on s'estudia la reducció de diverses cetones en el si de *i*-PrOH o bé d'una mescla azeotròpica d'àcid fòrmic i trietilamina, catalitzada pel complex RuCl[(1*R*,2*R*)-(-)-*N*-tosil-1,2-difeniletan-1,2-diamina](η<sup>6</sup>-4-cimè), (*R,R*)-**69**.<sup>145</sup> Mitjançant aquest catalitzador s'obtenen bons resultats tant pel que fa a la conversió de la reacció com a l'estereoselectivitat d'aquesta. En un treball posterior es proposa un mecanisme on la transferència d'hidrogen, formalment en forma de protó i hidrur, es produeix de manera concertada,<sup>146</sup> a diferència del que es creia fins al moment (Esquema 4.3). Concretament, es proposa la formació d'enllaços d'hidrogen entre el catalitzador i el grup carbonil de manera que es genera un estat de transició de sis membres.<sup>147</sup> Per tant, en aquest mecanisme catalític ni la cetona ni l'alcohol format es coordinen al centre metàl·lic en cap moment.



Esquema 4.3. Mecanisme concertat de la transferència asimètrica d'hidrogen amb el catalitzador (*R,R*)-**69**.

<sup>144</sup> a) Koike, T.; Murata, K.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3833-3836. b) Kawasaki, I.; Tsunoda, K.; Tsuji, T.; Yamaguchi, T.; Shibuta, H.; Uchida, N.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Chem. Commun.* **2005**, 2134-2136.

<sup>145</sup> a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563. b) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.

<sup>146</sup> Samec, J. S. M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237-248.

<sup>147</sup> a) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944. b) Šterk, D.; Stephan, M.; Mohar, B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5935-5938.

#### 4.1.2.2. Reducció de Corey-Bakshi-Shibata

La reducció de Corey-Bakshi-Shibata<sup>148</sup> (CBS) és un dels mètodes més utilitzats avui en dia per a reduir enantioselectivament cetones proquirals degut als bons rendiments i a l'elevada enantioselectivitat amb que té lloc el procés. Aquesta reducció de CBS permet reduir cetones usant com a font d'hidrur un borà o derivat d'aquest en presència de quantitats catalítiques d'una oxazaborolidina quiral i enantiopura. Aquest compost presenta una doble funció, la de catalitzador de la reacció i la d'inductor d'estereoselectivitat en el procés. La funció catalítica de l'oxazaborolidina va ser assajada per primer cop per Itsuno i col·laboradors,<sup>149</sup> però no va ser fins l'any 1987 que Corey i col·laboradors van realitzar un estudi més exhaustiu d'aquest procés.<sup>150</sup> Des de llavors, els estudis sobre aquesta reacció s'han centrat en el disseny i la síntesi de nous catalitzadors amb la finalitat de millorar l'enantioselectivitat del procés de reducció.

A l'Esquema 4.4 es mostra el mecanisme de la reducció de CBS per a una cetona proquiral model amb dos substituents diferents, un d'ells petit ( $R_S$ ) i l'altre voluminós ( $R_L$ ), emprant borà com a agent reductor i (*S*)-metiloxazaborolidina, (*S*)-**70**, com a catalitzador. El primer pas del mecanisme consisteix en la coordinació del  $BH_3$  al nitrogen, el centre bàsic de l'oxazaborolidina (*S*)-**70**, de forma selectiva per la cara  $\alpha$  d'aquesta.<sup>151</sup> Mitjançant aquesta coordinació s'activa el  $BH_3$  com a donador d'hidrur i a més, s'augmenta el caràcter àcid de l'àtom de bor de l'heterocicle. Seguidament, la cetona proquiral s'aproxima en *cis* respecte el  $BH_3$ , situant el seu grup voluminós  $R_L$  en *trans* del grup metil directament unit al bor per tal de minimitzar els impediments estèrics. Aquesta disposició genera un estat de transició cíclic de sis baules, on es transfereix de manera selectiva l'hidrur per una de les cares del grup carbonil. Finalment, es dissocia el producte format, procés que pot tenir lloc per dos camins diferents, regenerant en tots dos casos el catalitzador i obtenint l'alcoxiborà corresponent, el qual mitjançant un tractament àcid permet obtenir l'isòmer de l'alcohol amb configuració inversa a la de l'oxazaborolidina emprada sempre i quan el grup  $R_L$  sigui prioritari front  $R_S$  en aplicar la regla de la seqüència. Així doncs, en aquest cas, s'obté l'isòmer amb configuració (*R*) de l'alcohol.

Per tant, mitjançant aquest mecanisme es confirma la funció catalítica de l'oxazaborolidina, ja que accelera la reacció augmentant el caràcter reductor del borà o derivat d'aquest; i la funció d'inductora d'asimetria, ja que la transferència de l'hidrur es produeix preferentment per una de les cares proquirals de la cetona.

Concretament, l'enantioselectivitat en la reducció de CBS depèn de dos factors. El primer factor és la selectivitat en la coordinació del borà al nitrogen de l'oxazaborolidina (Figura 4.2). Aquesta coordinació pot conduir a la formació de dos adductes diferents ( $\alpha$  o  $\beta$ ) segons la cara de l'oxazaborolidina per la qual tingui lloc la coordinació. L'adducte  $\alpha$ , que situa el borà en *cis* respecte l'hidrogen del centre quiral d'(*S*)-**70**, és el més favorable perquè permet una conformació més relaxada de l'anell de 5 membres. En canvi, a l'adducte  $\beta$ , aquest anell està més tensionat. El segon factor és la disposició de la cetona respecte (*S*)-**70** (Figura 4.3). Si es considera l'adducte  $\alpha$ , la cetona es pot aproximar de dues maneres diferents segons com col·loqui els seus substituents. L'aproximació més favorable és aquella en la que el substituent voluminós ( $R_L$ ) està situat en *trans*

<sup>148</sup> a) Wallbaum, S.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475-1504. b) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.

<sup>149</sup> Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 315-317.

<sup>150</sup> Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.

<sup>151</sup> Corey, E. J.; Azimioara, M.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3429-3430.

respecte el metil enllaçat al bor de l'heterocicle perquè és la que minimitza l'impediment estèric a l'estat de transició.

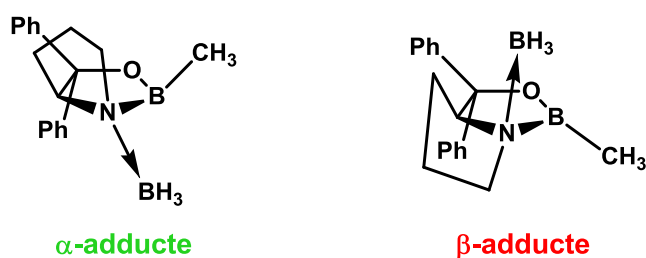
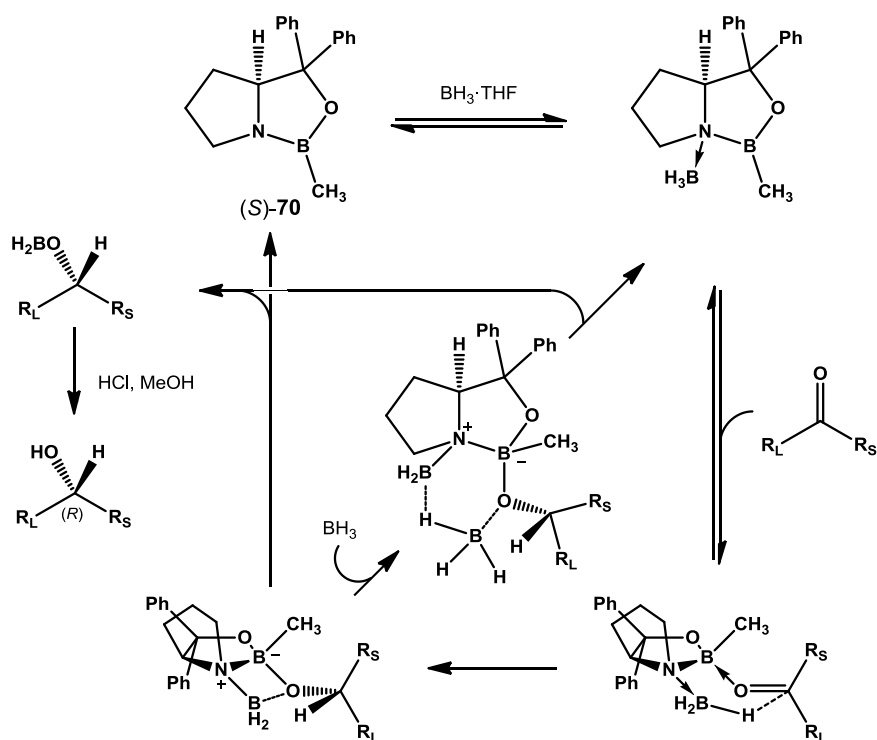


Figura 4.2. Selectivitat en la coordinació del borà amb (S)-70.

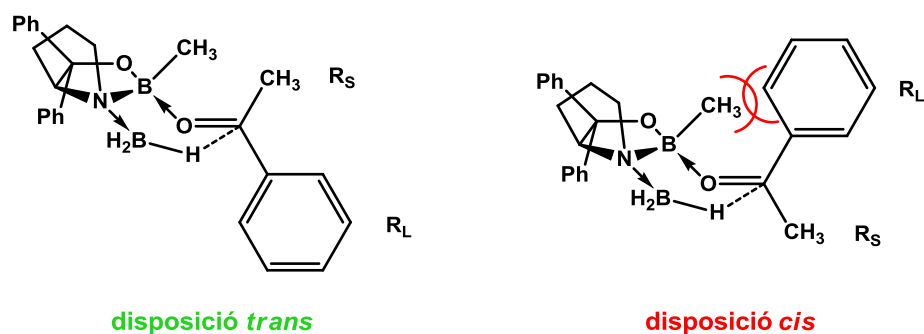


Figura 4.3. Selectivitat en la disposició de la cetona a reduir respecte el complex del borà amb (S)-70.

Un cop considerats aquests aspectes mecànics i donada la gran diversitat de substrats possibles d'aquesta reacció, al llarg del temps s'han desenvolupat millores en la seva enantioselectivitat. Així, a la bibliografia es poden trobar una gran varietat de condicions de reacció, catalitzadors diferentment substituïts així com diferents agents reductors. D'entre els reductors desenvolupats, cal destacar el

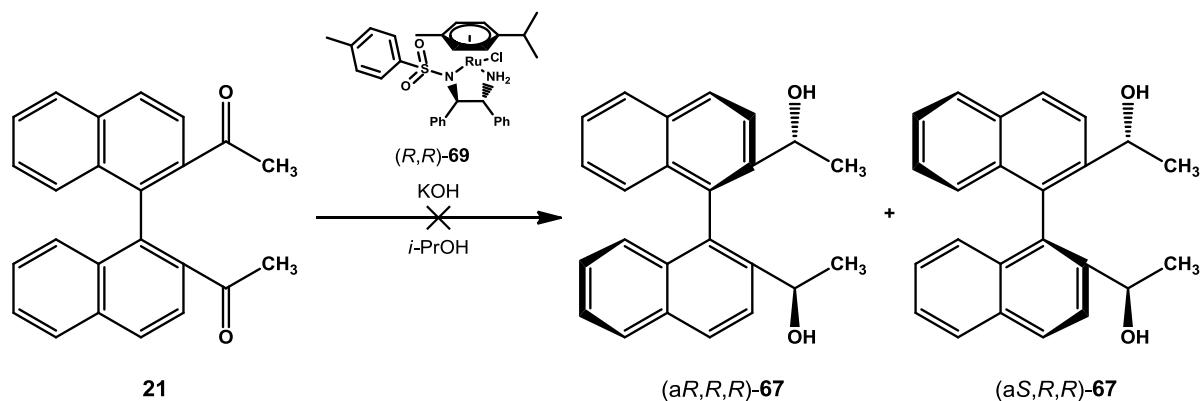
$\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ ,<sup>152</sup> la *N,N*-dietilanilina-borà<sup>153</sup> i el catecolborà, **71**.<sup>154</sup> Aquest darrer s'utilitza habitualment quan es vol treballar a baixa temperatura per a evitar la disminució de l'enantioselectivitat del procés.

## 4.2. Reducció per transferència asimètrica d'hidrogen de **21** i **23**

Considerant aquesta introducció, i per tal de sintetitzar els diols **67** i **68** en la seva forma enantiopura a partir de les dicetones racèmiques **21** i **23**, respectivament, el primer mètode de reducció enantioselectiu assajat en aquesta Tesi Doctoral va ser la transferència asimètrica d'hidrogen. Es va començar amb aquesta reacció degut a que al nostre grup de recerca s'havien aconseguit bons resultats tant en el rendiment com en l'enantioselectivitat en la reducció de la dicetona trifluorometilada **25** emprant el catalitzador de ruteni (*R,R*)-**69**.<sup>94a</sup>

### 4.2.1. Intent de reducció de la dimetilcetona **21**

Primerament, es va assajar la reducció de la dimetilcetona **21** amb el catalitzador de ruteni (*R,R*)-**69** i *i*-PrOH com a dissolvent i font d'hidrogen. Seguint la metodologia anteriorment emprada al nostre grup de recerca, es van dissoldre (*R,R*)-**69** i KOH en *i*-PrOH per tal d'activar el catalitzador, i seguidament, aquesta solució es va afegir sobre la dicetona **21**, i es va deixar evolucionar la reacció a temperatura ambient (Esquema 4.5). No obstant, tot i realitzar diversos assajos modificant els equivalents de catalitzador, de KOH i el temps de reacció, en cap cas es va aconseguir que tingués lloc la transferència d'hidrogen, recuperant sempre la dicetona de partida.



Esquema 4.5. Intent de reducció de **21** emprant el catalitzador de ruteni (*R,R*)-**69** en *i*-PrOH.

De fet, es va observar que la dimetilcetona **21** era pràcticament insoluble en *i*-PrOH i es va atribuir a aquest fet la causa per la qual la reacció no havia tingut èxit. Així, per tal d'augmentar la solubilitat d'aquesta, es va assajar la reacció emprant dimetilformamida (DMF) com a co-solvent. En aquest segon assaig, tot i assolir la completa dissolució de **21**, tampoc es van obtenir els diols enantiopurs de **67**, de manera que es va abandonar la síntesi d'aquests mitjançant la reducció per transferència asimètrica d'hidrogen.

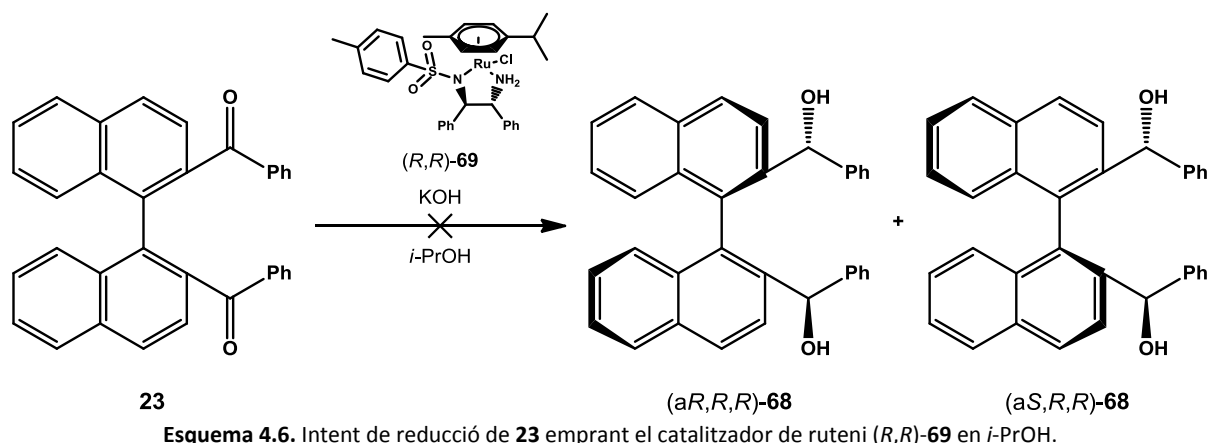
<sup>152</sup> Xu, J.; Wei, T.; Xia, J.; Zhang, Q.; Wu, H. *Chirality* **2004**, *16*, 341-346.

<sup>153</sup> Salunkhe, A. M.; Burkhardt, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1523-1526.

<sup>154</sup> a) Corey, E. J.; Link, J. O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6275-6278. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611-614.

#### 4.2.2. Intent de reducció de la difenilcetona **23**

De manera anàloga al cas anterior, es van realitzar diversos assajos emprant la difenilcetona **23**, el catalitzador de ruteni (*R,R*)-**69** i *i*-PrOH com a dissolvent i font d'hidrogen (Esquema 4.6). En aquest cas, la dicetona **23** es va dissoldre parcialment en el dissolvent, però tampoc va tenir lloc la reducció, probablement degut també als problemes de solubilitat de la dicetona de partida. Per tant, novament es va descartar la transferència asimètrica d'hidrogen per a l'obtenció dels diols enantiopurs de **68**.



#### 4.3. Reducció enantioselectiva de Corey-Bakshi-Shibata de **21** i **23**

Degut a la impossibilitat d'obtenir els diols enantiopurs de **67** i de **68** mitjançant transferència asimètrica d'hidrogen, es va assajar un segon mètode de reducció enantioselectiu, la reacció de Corey-Bakshi-Shibata. Aquest mètode s'havia utilitzat anteriorment al nostre grup de recerca en la síntesi d'altres CSAs mitjançant la reducció de diverses trifluorometilarildicetones emprant catecolborà, **71**, com a reductor i l'oxazaborolidina, (*S*)-**70**, com a catalitzador. En aquestes reaccions s'havien obtingut bons resultats tant en el rendiment global de la reacció com en el control de l'enantioselectivitat.<sup>97,155</sup>

##### 4.3.1. Reducció de la dimetilcetona **21**

En primer lloc, es va assajar la reducció de CBS de la dimetilcetona **21** usant **71** com a agent reductor i, en aquest cas, (*R*)-**70** com a catalitzador de la reacció. Atès que als treballs previs s'havia observat que la reacció de CBS requeria condicions molt concretes de concentració, d'equivalents d'agent reductor i de catalitzador, de temperatura i de dissolvent emprat, inicialment es van fer diversos assajos modificant alguns d'aquests paràmetres per tal d'aconseguir les millors condicions de reacció.

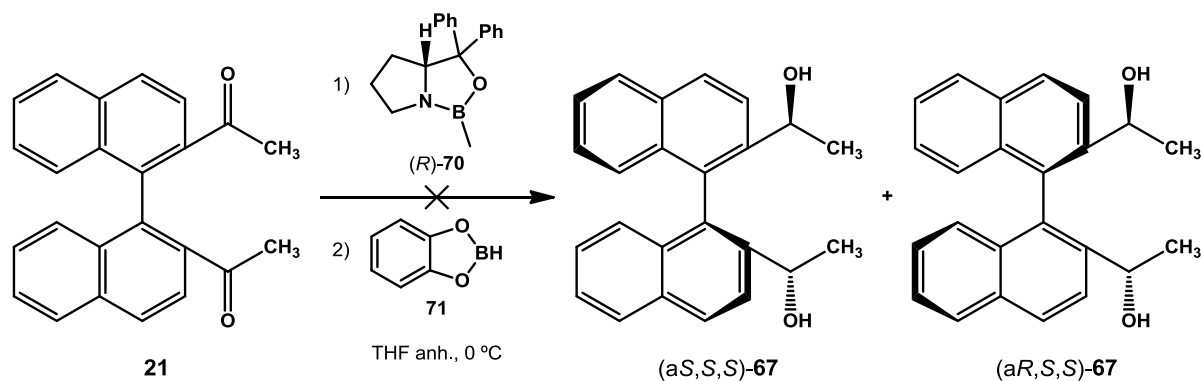
D'aquesta manera, i considerant els problemes de solubilitat de **21** en el mètode anterior, primerament es va realitzar un assaig usant THF com a dissolvent de reacció. Es va escollir aquest dissolvent perquè havia estat l'emprat en la reacció d'obtenció de **21** i també en la seva reacció de reducció amb hidrurs metàl·lics aquirals. Pel que fa a la resta de condicions de reacció, en aquest

<sup>155</sup> Estivill, C. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, 2006.

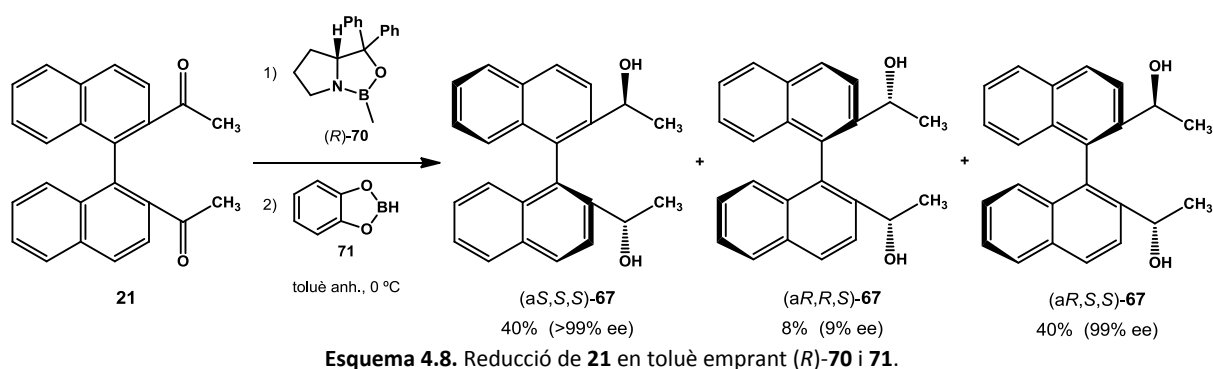


assaig es van mantenir les anteriorment escollides per Eva Monteagudo en la seva Tesi Doctoral,<sup>97</sup> és a dir, 0.5 equivalents de catalitzador, 3 equivalents de reductor i 0 °C com a temperatura de treball.

El procediment seguit va consistir en dissoldre **21**, addicionar (*R*)-**70** i tot seguit **71** molt lentament, deixant evolucionar la reacció (Esquema 4.7). No obstant, tot i realitzar diversos assajos modificant els equivalents emprats dels diversos reactius i augmentar la temperatura fins a temperatura ambient, en cap cas es va aconseguir que tingués lloc la reducció en aquest dissolvent, recuperant sempre la dicetona de partida.



Posteriorment, es va canviar de dissolvent, passant a treballar amb toluè, un dissolvent usual en aquest tipus de reacció, i sense modificar cap altra condició experimental (Esquema 4.8). En aquest cas, es va produir la reducció enantioselectiva, obtenint de manera majoritària els diols (*aS,S,S*)- i (*aR,S,S*)-**67** amb un 40% de rendiment cadascun i uns excessos enantiomèrics (ee) >99% i del 99%, respectivament, determinats per CHPLC (Figura 4.4). També es va aïllar el diol asimètric (*aR,R,S*)-**67** amb un 8% de rendiment i un 9% d'excés enantiomèric. L'obtenció d'aquest darrer diol mostra que es produeix una certa manca de selectivitat en la reducció de **21**, ja sigui en la primera o bé en la segona etapa, tot i que en petita quantitat. La configuració absoluta d'aquests estereoisòmers es va determinar mitjançant difracció de raigs X (següent apartat) i anàlisi de CHPLC de diferents estereoisòmers del diol **67** (apartat 4.7).



A la Figura 4.4 es mostren, per ordre d'elució de la columna cromatogràfica de gel de sílice, els cromatogrames de CHPLC dels tres diols **67** obtinguts. Amb aquests valors de puresa enantiomèrica i un rendiment global de reacció del 88% es va posar de manifest que la reducció havia tingut lloc de manera satisfactòria i amb una selectivitat elevada tot i la formació minoritària del diol asimètric.

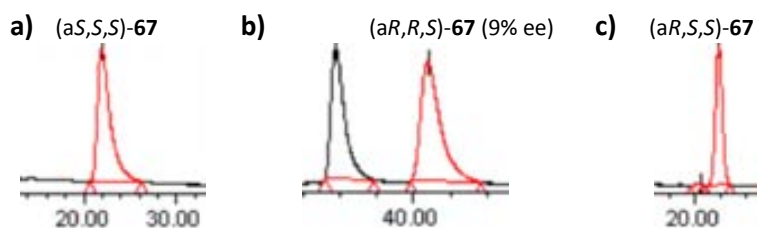


Figura 4.4. Cromatogrames de CHPLC dels diols **67** obtinguts per reducció de CBS.

a) (aS,S,S)-**67** (>99% ee). b) (aR,R,S)-**67** (9% ee). c) (aR,S,S)-**67** (99% ee).

Així doncs, mitjançant la reducció enantioselectiva de CBS es van poder sintetitzar dos dels estereoisòmers amb simetria  $C_2$  del diol **67** en forma enantiopura, dels quals posteriorment es va assajar la seva aplicació com a CSAs mitjançant diversos assajos de solvatació.

#### 4.3.1.1. Estructura cristal·lina del diol (aS,S,S)-**67**

Per tal de determinar la configuració absoluta dels diols amb simetria  $C_2$  de **67** obtinguts mitjançant la reducció de CBS, i d'aquesta manera confirmar la configuració d'aquests diols anteriorment predita en el cas dels estereoisòmers racèmics mitjançant experiments nOe, es van realitzar diversos intents de cristal·lització d'aquests. Es van fer assajos emprant diferents combinacions de dissolvents, com ara  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , sent aquesta darrera parella de dissolvents la que va donar millors resultats, permetent obtenir monocristalls regulars i transparents en el cas de l'estereoisòmer (aS,S,S)-**67** seguint el procediment experimental anteriorment descrit (Figura 4.5). La difracció d'un d'aquests cristalls va donar com a resultat una cel·la elemental hexagonal que contenia 6 molècules i presentava les següents característiques:

Longituds:  $a = 17.451 \text{ \AA}$ ,  $b = 17.451 \text{ \AA}$ ,  $c = 11.895 \text{ \AA}$

Angles:  $(\alpha, \beta, \gamma) = (90, 90, 120)$

Grup espacial:  $P6_5$

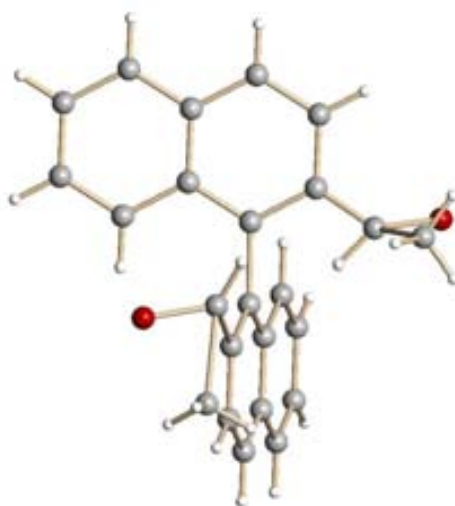


Figura 4.5. Estructura cristal·lina d'(aS,S,S)-**67**.

Mitjançant l'estructura cristal·lina es va determinar que la configuració de l'eix d'aquest diol era la mateixa que la dels centres estereogènics. És a dir, que aquest compost es tractava de l'estereoisòmer (aR,R,R)-**67** o bé d'(aS,S,S)-**67**. D'altra banda, assumint per les dades bibliogràfiques existents que, en aquest cas, la configuració del centre estereogènic de l'alcohol ha de ser la inversa de la de l'oxazaborolidina emprada, els centres haviem de tenir configuració (S), i per tant es va poder

proposar que el cristall estudiat corresponia a l'estereoisòmer (a*S,S,S*)-**67**. Aquesta assignació de la configuració absoluta va quedar determinada de forma inequívoca posteriorment mitjançant la reducció de les dicetones (a*R*)- i (a*S*)-**21** (apartat 4.6) i l'anàlisi dels diols obtinguts d'aquestes reaccions per CHPLC (apartat 4.7).

Destacar també de l'estructura obtinguda que s'observa una disposició pràcticament en *anti* del protó metínic respecte l'enllaç entre C-2 i C-3 del seu anell naftalènic, de manera que aquests protons s'orienten cap a l'altra subunitat naftalènica, tret que anteriorment ja s'havia comentat com a característic d'aquest tipus d'estructures.

Finalment, ressaltar l'empaquetament d'aquest diol en estat sòlid, ja que presenta un empaquetament helicoidal centrat als vèrtexs de la cel·la cristal·lina amb 6 molècules de diol per volta, existint un enllaç d'hidrogen intermolecular entre cada parella de molècules i formant en aquest cas una hèlix levogira (Figura 4.6).

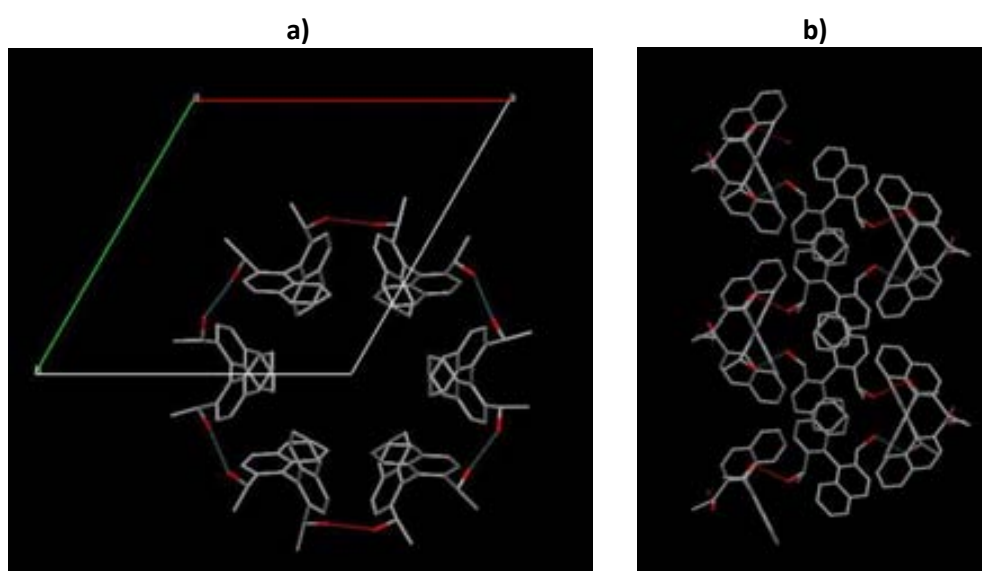


Figura 4.6. Empaquetament helicoidal d'(a*S,S,S*)-**67**. a) Vista superior. b) Vista lateral.

#### 4.3.2. Intent de reducció de la difenilcetona **23**

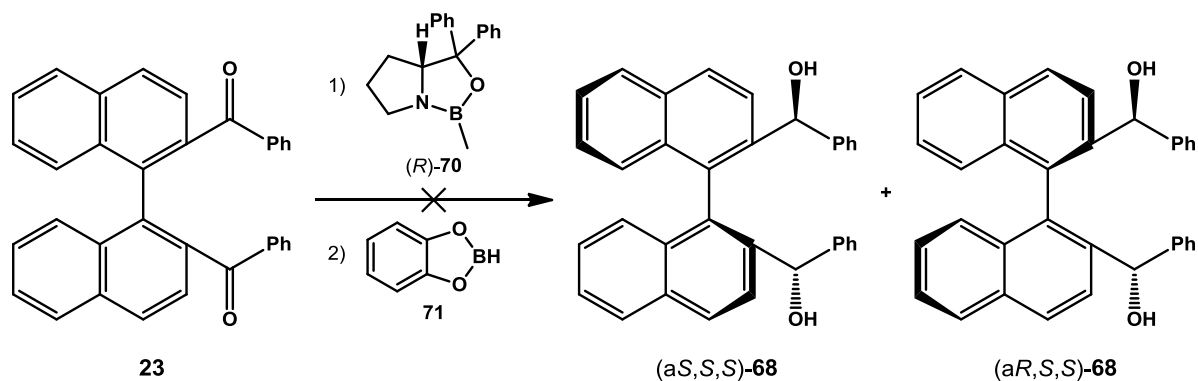
Considerant els bons resultats obtinguts en la reducció de CBS de la dimetilcetona **21**, es va assajar la mateixa metodologia amb la difenilcetona **23** (Esquema 4.9). Es van dur a terme diversos assajos utilitzant igualment **71** com a agent reductor i (*R*)-**70** com a catalitzador, tot i que modificant les condicions de reacció tal com es mostra a la Taula 4.1.

Inicialment, es van utilitzar les condicions emprades en la reducció de **21**, treballant amb toluè anhidre com a dissolvent i els mateixos equivalents de reductor i catalitzador (entrada 1). La difenilcetona **23** només es va dissoldre parcialment en aquest dissolvent. De totes maneres, es va deixar evolucionar la reacció a 0 °C durant un dia sense observar la formació dels diols objectiu. Amb la finalitat d'intentar forçar la reducció, es va escalfar la solució a 65 °C, però el resultat també va ser negatiu.

En un segon intent, es van mantenir les condicions de l'assaig anterior, però escalfant inicialment la solució fins a la temperatura mínima necessària per a dissoldre totalment **23** (entrada 2). Així, es va

escalfar a 90 °C i es van afegir els reactius en calent. Després de 2 dies, tot i haver afegit més catalitzador i reductor, la reacció tampoc va tenir lloc.

Finalment, en un tercer assaig, es va canviar de dissolvent, per a treballar amb un en el que **23** fos més soluble. Així, es va dur a terme la reacció en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sense que en aquest cas hi haguessin problemes de solubilitat (entrada 3). Inicialment, la reacció es va dur a terme a 0 °C però en no veure cap evolució, es va deixar arribar a temperatura ambient. Passats 6 dies, la reducció no es va produir, tot i haver afegit més catalitzador i reductor al baló de reacció.



**Taula 4.1.** Assajos realitzats en els intents de reducció de **23** amb la reacció de CBS.

Entrada	Dissolvent	Temperatura	t reacció	Rendiment (%)
1	toluè	0 °C a 65 °C	2 dies	-
2	toluè	90 °C	2 dies	-
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C a T amb	6 dies	-

Considerant aquests resultats, es va deixar de banda aquesta metodologia i amb ella l'ús de mètodes de reducció enantioselectius per tal d'obtenir els diols enantiopurs derivats de la difenilcetona racèmica **23**. Llavors, sabent que la reducció de **23** mitjançant hidrurs metàl·lics aquirals havia tingut lloc amb un rendiment moderat, es va considerar com a alternativa per a obtenir els diols **68** enantiopurs, reduir les cetones enantiopures de **23** mitjançant hidrurs metàl·lics aquirals. Així, es va plantejar dur a terme un procés de resolució de **23**.

#### 4.4. Resolució de racemats

Amb l'objectiu d'obtenir les dicetones enantiopures (*aR*)- i (*aS*)-**23** es va pensar en realitzar una resolució de racemats,<sup>156</sup> un procés en el que es parteix d'un compost racèmic i permet obtenir cadascun dels enantiòmers per separat mitjançant la introducció de diastereoisomeria. Dins de la resolució existeixen diverses estratègies, com ara la separació de mesclures diastereoisomèriques,<sup>157</sup> la resolució cinètica,<sup>158</sup> la resolució cinètica dinàmica<sup>159</sup> i la resolució cromatogràfica.<sup>53a</sup>

De totes aquestes estratègies es va escollir la separació de mesclures diastereoisomèriques, en la que es fa interaccionar un compost quiral enantiomèricament pur, anomenat agent de resolució,

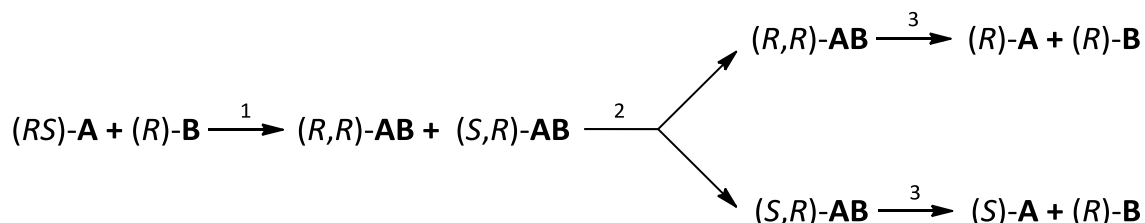
<sup>156</sup> Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011-3030.

<sup>157</sup> Faigl, F.; Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 519-536.

<sup>158</sup> Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249-330.

<sup>159</sup> Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327.

amb el compost racèmic a resoldre, de manera que s'obtenen dos diastereoisòmers. Aquests dos nous compostos presenten propietats físiques i químiques diferents, de manera que poden ser separats per tècniques com la cristal·lització o la cromatografia convencional. Seguidament, un cop separats, es trenca la unió entre el substrat de partida i l'agent de resolució per tal d'obtenir per separat ambdós enantiòmers del compost racèmic de partida (Esquema 4.10).



**Esquema 4.10.** Procés de resolució del compost racèmic (*RS*)-**A** mitjançant l'agent de resolució (*R*)-**B** en tres etapes.

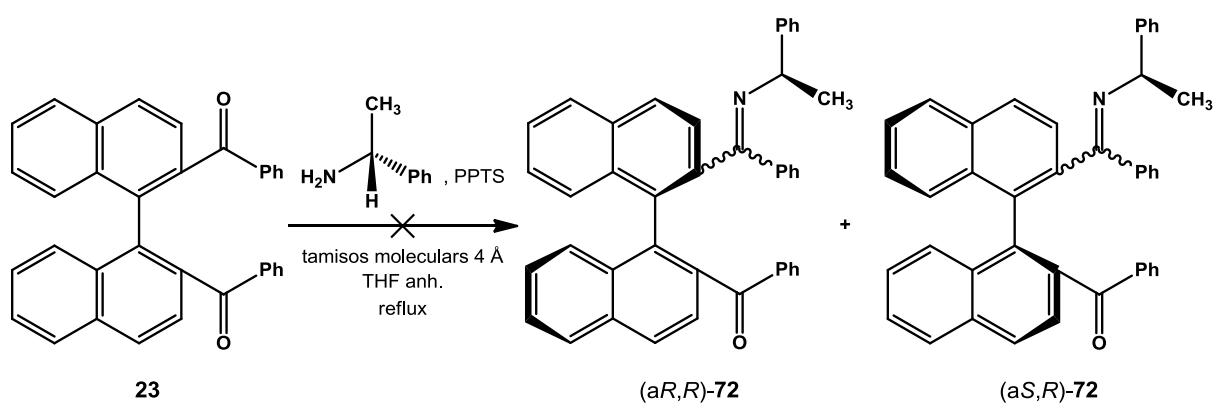
1) Derivatització del substrat racèmic amb l'agent de resolució. 2) Separació dels diastereoisòmers formats.

3) Recuperació de l'agent de resolució i obtenció dels enantiòmers de **A** per separat.

D'agents de resolució n'hi ha de diversos tipus i s'ha d'escollir en cada cas segons la naturalesa del compost que es vulgui resoldre i el tipus d'interacció que es vulgui aconseguir. Així, els diastereoisòmers es poden obtenir per formació d'enllaços covalents o iònics. Tot i així, tots els agents de resolució han de complir els següents requisits: tenir un baix cost, reaccionar fàcilment amb el substrat a resoldre i ser recuperables també fàcilment i sense perdre la seva quiralitat.

#### 4.4.1. Intent de resolució de la difenilcetona **23**

Tenint en compte els precedents al nostre grup de recerca, es va optar per resoldre la difenilcetona **23** mitjançant cristal·lització diastereoisomèrica, emprant (*R*)-1-feniletilamina com a agent de resolució (Esquema 4.11).<sup>160</sup> Aquesta amina quiral, a més de ser molt emprada en la preparació de compostos enantiopurs i en processos de resolució, havia estat usada exitosament al nostre grup de recerca per Josep Recasens en la resolució de la dicetona trifluorometilada **25**,<sup>94b,95</sup> d'aquí la seva elecció.



**Esquema 4.11.** Intent de síntesi de les imines diastereoisomèriques (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**72**.

Es va fer reaccionar la dicetona **23** amb l'amina enantiopura en el si de THF anhidre, emprant PPTS com a catalitzador de la reacció i tamisos moleculars de 4 Å capaços de retenir l'aigua generada a la reacció. La mescla es va escalfar a la temperatura de reflux per tal d'obtenir les imines

<sup>160</sup> Juaristi, E.; Escalante, J.; León-Romo, J. L.; Reyes, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 715-740.

diastereoisomèriques (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**72**. No obstant, tot i realitzar diversos assajos modificant les condicions i el temps de reacció, en cap cas es va aconseguir derivatitzar la dicetona **23**.

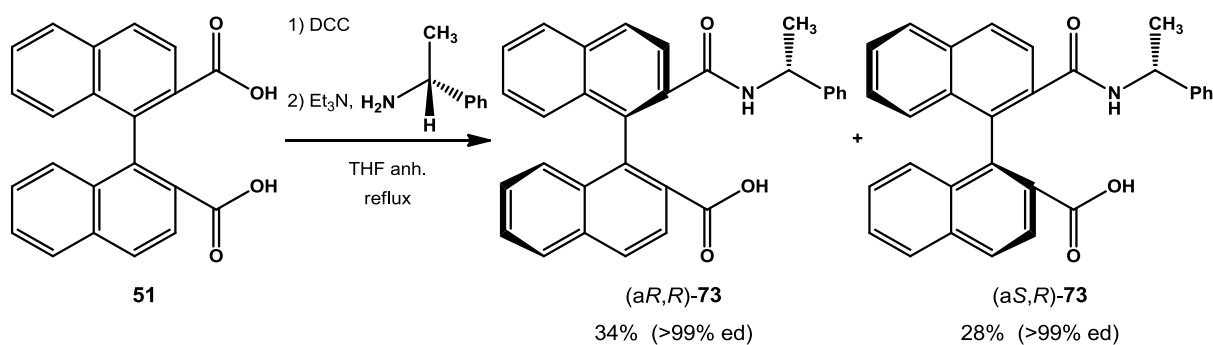
#### 4.4.2. Resolució del diàcid **51**

Continuant amb el procés de resolució i amb l'objectiu final d'obtenir la dicetona **23** en les seves formes enantiopures, es va considerar un treball de Miyano i col·laboradors<sup>161</sup> on es descriu un procés de resolució del diàcid **51**. Aquesta resolució, tot i ser una estratègia que afegia etapes de reacció en el nostre cas, també resultava interessant a la vista dels resultats negatius descrits. D'una banda, un cop aïllats els diàcids enantiopurs (*aR*)- i (*aS*)-**51**, la seva reacció amb PhLi permetria obtenir la difenilcetona **23** en les seves formes enantiopures, i a partir d'aquestes els corresponents diols enantiopurs de **68**. D'altra banda, el tractament dels diàcids enantiopurs amb MeLi també permetria obtenir la dimetilcetona **21** en les seves formes enantiopures i de manera anàloga, els diols enantiopurs de **67**, i així completar l'estudi obtenint tots aquests compostos tant en la seva forma racèmica com enantiopura.

En el treball de Miyano es realitza la resolució de **51** precisament mitjançant la seva derivatització amb (*S*)-1-feniletilamina i posterior separació de les amides diastereoisomèriques formades per cristal·lització en dissolvents diferents. La hidròlisi d'aquestes amides per separat permet l'obtenció d'(*aR*)- i d'(*aS*)-**51** amb uns bons resultats tant de rendiment com de puresa enantiomèrica.

##### 4.4.2.1. Síntesi de les amides diastereoisomèriques (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**73**

Considerant la metodologia de la bibliografia, tot i que emprant en el nostre cas l'amina quiral de configuració inversa, l'(*R*)-1-feniletilamina, es va procedir a resoldre el diàcid **51** precursor d'ambdues dicetones **21** i **23**. Es va fer reaccionar el diàcid racèmic **51** amb *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en el si de THF anhidre per tal de formar l'anhídrid corresponent, el qual seguidament es va fer reaccionar amb (*R*)-1-feniletilamina per a formar la mescla diastereoisomèrica de les amides (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**73**, les quals són els enantiòmers de les descrites al treball de la bibliografia (Esquema 4.12).



Esquema 4.12. Síntesi de les amides diastereoisomèriques (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**73** per derivatització de **51**.

La separació de les amides diastereoisomèriques formades es pot realitzar mitjançant dues tècniques, per cromatografia en columna amb AcOEt com a fase mòbil en cas de tenir poca quantitat de mescla (<200 mg), o bé mitjançant cristal·lització, tal com està descrit a la bibliografia. Per tal d'aïllar-les mitjançant cristal·lització, es van realitzar dues cristal·litzacions successives en dos dissolvents diferents. Es va realitzar una primera cristal·lització de la mescla en acetonitril, dissolvent

<sup>161</sup> Ôi, S.; Matsuzaka, Y.; Yamashita, J.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 956-957.

la barreja en el mínim volum d'acetonitril calent i deixant evaporar lentament el dissolvent durant 5 dies. Transcorregut aquest temps, es van aïllar els cristalls incoloros formats de l'amida (a*R,R*)-**73**. A continuació, les aigües mares es van concentrar a pressió reduïda i es va dur a terme una segona cristal·lització mitjançant el mateix procediment, però amb etanol calent. Transcorreguts 10 dies es van aïllar els cristalls incoloros formats de l'amida (a*S,R*)-**73**.

Resumint, mitjançant aquestes dues cristal·litzacions successives es van obtenir les amides (a*R,R*)- i (a*S,R*)-**73** amb un 34% i 28% de rendiment, respectivament, i ambdues amb un excés diastereoisomèric >99% determinat per RMN.

Un cop separades les amides, i per tal d'identificar-les, es van mesurar els seus punts de fusió i els seus poders rotatoris i es van comparar amb els dels seus enantiòmers descrits a la bibliografia tal com es mostra a la Taula 4.2.

**Taula 4.2.** Punts de fusió i poders rotatoris experimentals i descrits<sup>161</sup> per a les amides enantiopures **73**.

Amida	Valor	p.f.	$[\alpha]_D^{25}$
(a <i>R,R</i> )- <b>73</b>	Experimental	199-200 °C	126.2 (c 1.0, CHCl <sub>3</sub> )
(a <i>S,S</i> )- <b>73</b> <sup>a</sup>	Descrit	190.5-192 °C	-123.3 (c 1.0, CHCl <sub>3</sub> )
(a <i>S,R</i> )- <b>73</b>	Experimental	264-265 °C	-143.5 (c 0.8, CHCl <sub>3</sub> )
(a <i>R,S</i> )- <b>73</b> <sup>b</sup>	Descrit	260-261 °C	183.2 (c 1.0, CHCl <sub>3</sub> )

<sup>a</sup> Solvatat amb CH<sub>3</sub>CN en proporció 1:1.

<sup>b</sup> Solvatat amb EtOH en proporció 1:1.

Comentar que a la bibliografia descriuen les amides (a*S,S*)- i (a*R,S*)-**73** solvatades amb el corresponent dissolvent de cristal·lització en proporció 1:1; i en canvi, en el nostre cas no es va observar aquesta solvatació ni en els espectres de RMN ni en la difracció de raigs X, tal com es mostrarà en els següents apartats. De manera que les diferències en els valors entre les mesures experimentals d'aquest treball i les descrites a la bibliografia s'atribueixen a la presència o absència del dissolvent.

#### 4.4.2.1.1. Estudi dels espectres de RMN d'(a*R,R*)- i d'(a*S,R*)-**73**

A la bibliografia estan descrits els espectres de RMN de les amides (a*R,S*)- i (a*S,S*)-**73**, però l'assignació de tots els seus senyals no està realitzada. Per aquest motiu, i per tal de completar la caracterització de tots els compostos sintetitzats en aquest treball, es va realitzar l'assignació completa dels espectres de RMN d'ambdues amides **73** obtingudes. Aquestes amides presenten una estructura binaftalènica substituïda a les posicions 2 i 2' sense cap element de simetria, fet que provoca que no tinguin nuclis equivalents i presentin un major nombre de senyals als espectres.

A continuació, per tal de simplificar l'explicació, només es descriurà l'assignació dels espectres de l'amida (a*R,R*)-**73**, ja que el procediment explicat també és aplicable a l'amida (a*S,R*)-**73**. En ambdós casos l'assignació requereix dels experiments bidimensionals COSY, HSQC i HMBC.

Pel que fa a l'amida (a*R,R*)-**73** (Figura 4.7), a l'espectre COSY s'observa l'existència de sis sistemes d'espín, cinc d'ells aromàtics i un d'ells alifàtic. L'assignació comença amb la identificació inequívoca del protó H-10, que apareix com a quintuplet a 4.84 ppm. També es pot assignar el doblet a 1.06 ppm als protons H-11 del grup metil i el doblet a 8.37 ppm al protó de l'amida. Consegüentment, també queden identificats els carbonis C-10 i C-11 mitjançant els respectius acoblaments a l'espectre HSQC.

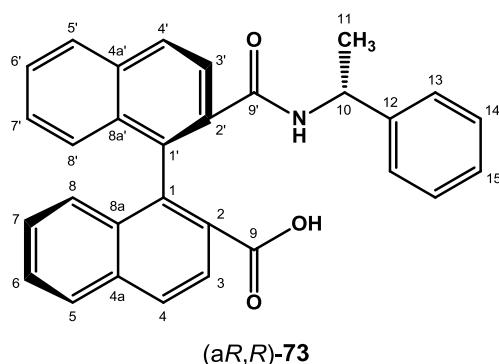


Figura 4.7. Representació i numeració de l'amida (aR,R)-73.

A continuació, a l'espectre HMBC s'observa l'acoblament H-10/C-9', correlació que permet diferenciar els dos senyals molt propers corresponents a C-9 i C-9' i assignar-los. Seguidament, es busquen a l'espectre HMBC els acoblaments H-3/C-9 i H-3'/C-9', el que permet identificar aquests dos protons. Tal com s'ha descrit per a compostos anteriors, els acoblaments H-3/H-4 i H-3'/H-4', juntament amb les correlacions H-5/C-4 i H-5'/C-4' a l'espectre HMBC permeten assignar totes les absorcions corresponents a l'estructura binaftalènica. Finalment, per tal d'assignar l'estructura fenílica, es busca a l'espectre HMBC l'acoblament H-13/C-10.

En el cas de l'amida (aS,R)-73, l'assignació es realitza de manera anàloga, tot i que en aquest cas a l'espectre de protó queden solapats els senyals de H-8' i H-15, fet que no dificulta la identificació dels respectius carbonis degut als acoblaments diferenciats d'aquests a l'espectre HMBC. D'altra banda, a l'espectre de carboni queden solapats els senyals de C-4 i C-4', fet que implica que per tal de distingir H-5 i H-5' d'H-8 i H-8' calgui recórrer a l'acoblament H-8/C-1 i H-8'/C-1' enlloc de les correlacions anteriorment utilitzades amb C-4 i C-4'.

Destacar que els espectres de protó enregistrats de les amides (aR,R)- i (aS,R)-73 permeten afirmar que en el nostre cas els cristalls no es troben solvatats amb els dissolvents de cristal·lització, tal com estava descrit a la bibliografia.

A les següents taules es troben recollits els valors de desplaçament químic, multiplicitat i constants d'acoblament de tots els senyals de protó i de carboni d'(aR,R)-73 (Taula 4.3 i Taula 4.4) i d'(aS,R)-73 (Taula 4.5 i Taula 4.6).

Finalment, comentar que en les dues amides 73, el protó H-3 absorbeix al voltant de 7.87 ppm, valor significativament diferent als 8.24 ppm del diàcid 51. Aquest valor indica que el grup carboxil no desapantalla H-3 en les amides 73 i que per tant, adopta una conformació diferent. En la difracció de raigs X d'(aS,R)-73 (següent apartat) s'observa que aquest grup forma un enllaç d'hidrogen intramolecular amb el grup NH i que efectivament el grup carboxil i H-3 estan allunyats en l'espai sense que es pugui produir cap efecte anisotròpic sobre aquest protó.



## 4. Síntesi dels diols enantiopurs amb aplicació com a CSAs

**Taula 4.3.** Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons d'(aR,R)-73 en acetona- $d_6$  i a 600 MHz.

Protó	NH	H-4	H-4'	H-5	H-5'	H-3	H-3'	H-6	H-6'
$\delta$ (ppm)	8.37	8.21	8.16	8.11	8.06	7.89	7.81	7.59	7.56
mult.	d	d	d	d	d	d	d	ddd	ddd
$J$ (Hz)	$J_{\text{NH},10}=6.0$	$J_{4,3}=8.5$	$J_{4',3'}=8.5$	$J_{5,6}=8.2$	$J_{5',6'}=8.2$	$J_{3,4}=8.5$	$J_{3',4'}=8.5$	$J_{6,5}=8.2$ $J_{6,7}=6.8$ $J_{6,8}=1.2$	$J_{6',5'}=8.2$ $J_{6',7'}=6.8$ $J_{6',8'}=1.1$

Protó	H-7'	H-7	H-14, H-15	H-8	H-8'	H-13	H-10	H-11
$\delta$ (ppm)	7.36	7.32	7.19-7.15	7.14	7.05	6.98-6.92	4.84	1.06
mult.	ddd	ddd	m	d	d	m	quint	d
$J$ (Hz)	$J_{7',8'}=8.6$ $J_{7',6'}=6.8$ $J_{7',5'}=1.3$	$J_{7,8}=8.6$ $J_{7,6}=6.8$ $J_{7,5}=1.3$		$J_{8,7}=8.6$	$J_{8',7'}=8.6$		$J_{10,\text{NH}}\approx J_{10,11}\approx 7.0$	$J_{11,10}=7.0$

**Taula 4.4.** Desplaçaments químics dels carbonis d'(aR,R)-73 en acetona- $d_6$  i a 150 MHz.

Carboni	C-9'	C-9	C-12	C-4a	C-2'	C-4a'	C-1	C-1'	C-2	C-8a'
$\delta$ (ppm)	169.86	169.79	143.2	134.58	134.50	134.19	134.05	133.4	133.0	132.54

Carboni	C-8a	C-4	C-4'	C-14	C-5'	C-5	C-6	C-7'	C-7
$\delta$ (ppm)	132.40	128.86	128.74	128.25	128.23	128.21	127.4	127.18	127.13

Carboni	C-6'	C-15	C-8	C-8'	C-13	C-3	C-3'	C-10	C-11
$\delta$ (ppm)	127.07	126.75	126.61	126.1	125.7	124.6	124.0	49.0	21.0

**Taula 4.5.** Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons d'(aS,R)-73 en acetona- $d_6$  i a 600 MHz.

Protó	NH	H-4'	H-4	H-5	H-5'	H-3'	H-3	H-6	H-6'
$\delta$ (ppm)	8.46	8.20	8.16	8.11	8.08	7.88	7.84	7.64	7.58
mult.	d	d	d	d	d	d	d	ddd	ddd
$J$ (Hz)	$J_{\text{NH},10}=6.7$	$J_{4',3'}=8.5$	$J_{4,3}=8.5$	$J_{5,6}=8.2$	$J_{5',6'}=8.2$	$J_{3',4'}=8.5$	$J_{3,4}=8.5$	$J_{6,5}=8.2$ $J_{6,7}=6.8$ $J_{6,8}=1.2$	$J_{6',5'}=8.2$ $J_{6',7'}=6.8$ $J_{6',8'}=1.2$

Protó	H-7'	H-7	H-8	H-8', H-15	H-14	H-13	H-10	H-11
$\delta$ (ppm)	7.37	7.35	7.12	7.08-7.02	6.99-6.94	6.76	4.93	1.22
mult.	ddd	ddd	d	m	m	d ample	quint	d
$J$ (Hz)	$J_{7',8'}=8.4$ $J_{7',6'}=6.8$ $J_{7',5'}=1.3$	$J_{7,8}=8.6$ $J_{7,6}=6.8$ $J_{7,5}=1.3$	$J_{8,7}=8.6$			$J_{13,14}\approx 7.4$	$J_{10,\text{NH}}\approx J_{10,11}\approx 7.1$	$J_{11,10}=7.0$

Taula 4.6. Desplaçaments químics dels carbonis d'(a*S*,*R*)-**73** en acetona-*d*<sub>6</sub> i a 150 MHz.

Carboni	C-9'	C-9	C-12	C-4a	C-4a'	C-2'	C-1'	C-1	C-2	C-8a'
$\delta$ (ppm)	170.4	169.7	142.9	134.5	134.25	134.21	133.65	133.45	133.28	132.56

Carboni	C-8a	C-4, C-4'	C-5	C-5'	C-14	C-6	C-7'	C-7	C-6'
$\delta$ (ppm)	132.43	128.8	128.29	128.27	128.1	127.41	127.27	127.22	127.18

Carboni	C-8	C-15	C-8'	C-13	C-3	C-3'	C-10	C-11
$\delta$ (ppm)	126.7	126.4	126.1	125.3	124.5	124.0	48.9	21.1

#### 4.4.2.1.2. Estructura cristal·lina de l'amida (a*S*,*R*)-**73**

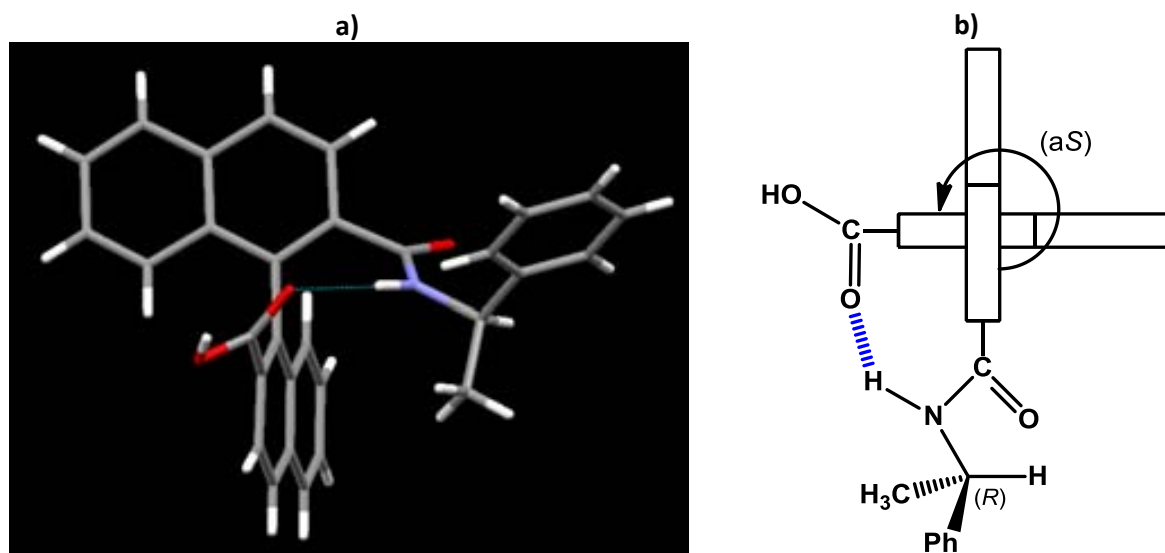
Per tal de confirmar la configuració absoluta de l'eix, descrita a la bibliografia per a aquestes amides, es va realitzar l'anàlisi per difracció de raigs X dels cristalls obtinguts de l'amida (a*S*,*R*)-**73**. Aquest estudi resultava interessant perquè permetia conèixer de forma inequívoca la configuració de l'eix quiral de tots els derivats obtinguts a partir d'aquestes amides, ja que no hi pot haver inversió de la configuració de l'eix en les posteriors reaccions. Per tant, així se sabia la configuració absoluta de l'eix de les formes enantiopures del diàcid **51**, de les dicetones **21** i **23**, i dels diols **67** i **68**.

Un monocristall d'(a*S*,*R*)-**73** va ser estudiat per difracció de raigs X (Figura 4.8) donant com a resultat una cel·la elemental monoclínic que contenia 2 molècules i presentava les següents característiques:

Longituds:  $a = 9.2520 \text{ \AA}$ ,  $b = 14.2448 \text{ \AA}$ ,  $c = 9.3758 \text{ \AA}$

Angles:  $(\alpha, \beta, \gamma) = (90, 98.06, 90)$

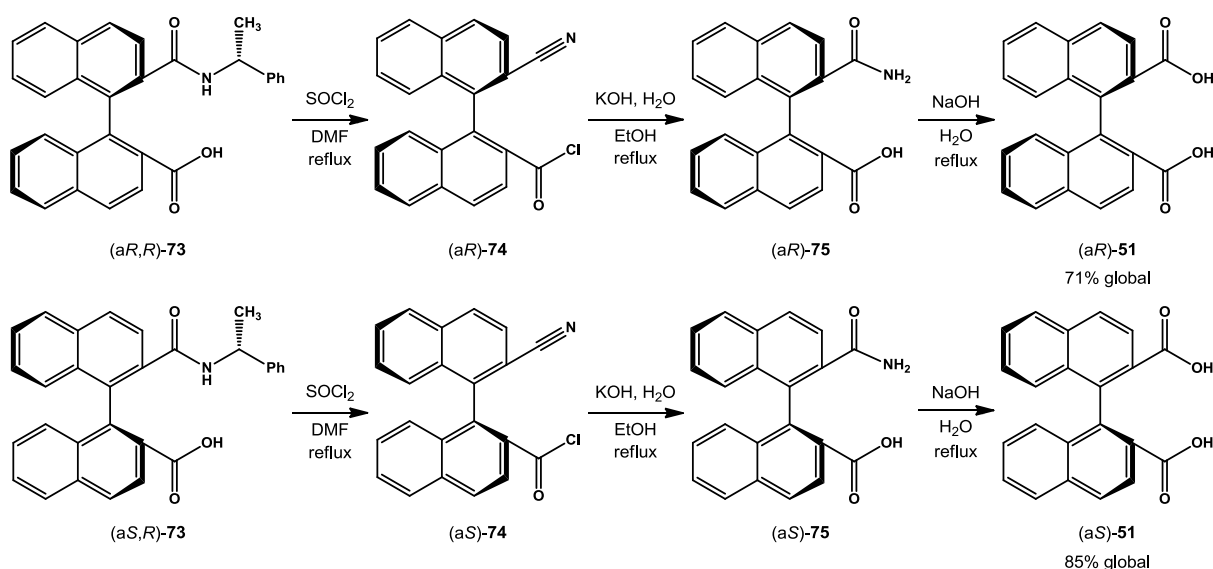
Grup espacial:  $P2_1$



De l'estructura cristal·lina obtinguda es va poder corroborar la configuració (a*S*) de l'eix ja que es coneixia la configuració del centre estereogènic provinent de l'(i>R)-1-feniletilamina. Ressaltar també que en la difracció de raigs X, a l'igual que per RMN, tampoc es va observar la solvatació de l'amida amb el dissolvent de cristallització.

#### 4.4.2.2. Hidròlisi d'(*aR,R*)- i d'(*aS,R*)-73

Un cop estudiades les amides (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**73**, es va prosseguir amb el procés de resolució del diàcid **51**. El següent pas consistia en hidrolitzar les amides per separat per tal d'obtenir els diàcids (*aR*)- i (*aS*)-**51**. Segons la bibliografia, el tractament d'aquestes amides amb NaOH o amb H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> no altera l'enllaç amida, de manera que s'ha de realitzar la hidròlisi per etapes. Llavors, es va realitzar un primer tractament amb clorur de tionil per tal d'obtenir el nitril i clorur d'àcid **74**, el qual es va hidrolitzar en dues etapes amb KOH i NaOH, obtenint l'amida **75** com a intermedi i finalment el diàcid **51** en forma enantiopura (Esquema 4.13).



**Esquema 4.13.** Síntesi d'(*aR*)- i d'(*aS*)-**51** mitjançant la hidròlisi d'(*aR,R*)- i d'(*aS,R*)-**73**, respectivament.

Aplicant l'anterior procediment a ambdues amides per separat, es van obtenir els diàcids (*aR*)- i (*aS*)-**51** amb un 71% i 85% de rendiment, respectivament.

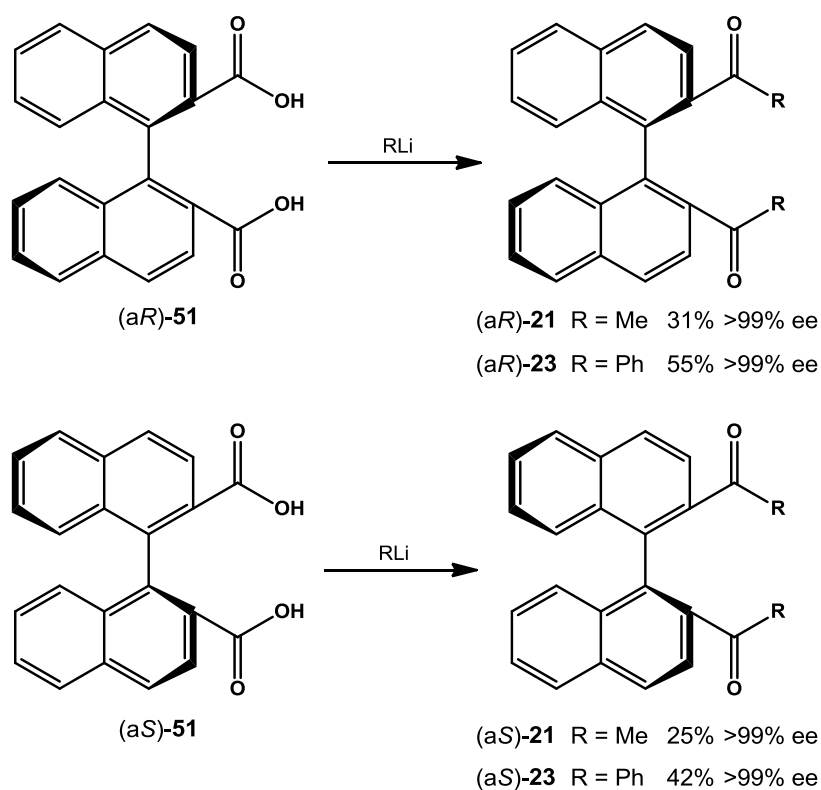
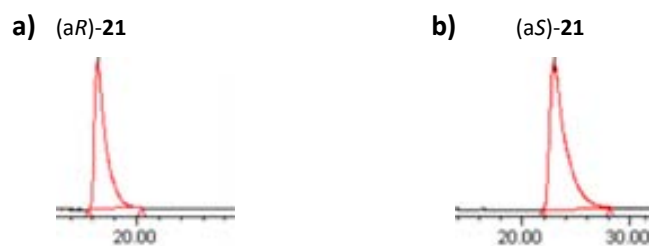
Comentar que els punts de fusió dels diàcids enantiopurs (*aR*)- i (*aS*)-**51** no es van poder determinar, ja que a diferència del compost racèmic **51**, aquests descomponen, fet que també està descrit a altres treballs de la bibliografia.<sup>117a,162</sup> En el propi treball de Miyano<sup>161</sup> tampoc es donen els punts de fusió d'(*aR*)-**51** ni d'(*aS*)-**51**, sinó que es dona només el de la corresponent bis(butilamida) derivada d'(*aS*)-**51**.

#### 4.5. Síntesi de les dicetones enantiopures (*aR*)- i (*aS*)-**21** i (*aR*)- i (*aS*)-**23**

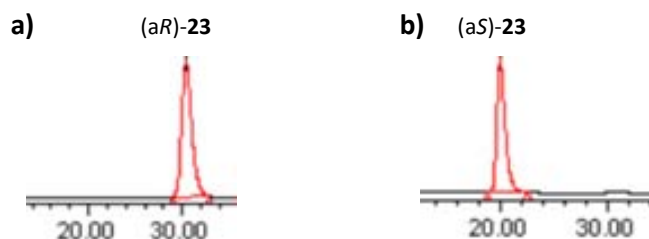
Un cop sintetitzats els diàcids enantiopurs (*aR*)- i (*aS*)-**51**, ambdós es van tractar amb l'organolitiat corresponent, bé MeLi o PhLi, per tal d'obtenir els dos enantiòmers de cadascuna de les dicetones **21** i **23** (Esquema 4.14). Aquest tractament es va realitzar seguint la metodologia anteriorment explicada als apartats 2.1.6 i 2.3.3 en els que es descriu la síntesi d'aquestes dicetones en forma racèmica.

Així, mitjançant el tractament dels diàcids enantiopurs amb MeLi es van sintetitzar les dimetilcetones (*aR*)- i (*aS*)-**21** amb un 31% i 25% de rendiment, respectivament, i uns excessos enantiomèrics >99% en ambdós casos, determinats per CHPLC (Figura 4.9).

<sup>162</sup> Kanoh, S.; Hongoh, Y.; Motoi, M.; Suda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1032-1034.

Esquema 4.14. Síntesi de les dicetones enantiopures (aR)- i (aS)-**21** i (aR)- i (aS)-**23**.Figura 4.9. Cromatogrames de CHPLC de les dimetilcetones enantiopures de **21**.  
a) (aR)-**21** (>99% ee). b) (aS)-**21** (>99% ee).

D'igual manera, mitjançant el tractament dels diàcids enantiopurs amb PhLi es van sintetitzar les difenilcetones (aR)- i (aS)-**23** amb un 55% i 42% de rendiment, respectivament, i uns excessos enantiomèrics >99% en ambdós casos, determinats per CHPLC (Figura 4.10).

Figura 4.10. Cromatogrames de CHPLC de les difenilcetones enantiopures de **23**.  
a) (aR)-**23** (>99% ee). b) (aS)-**23** (>99% ee).

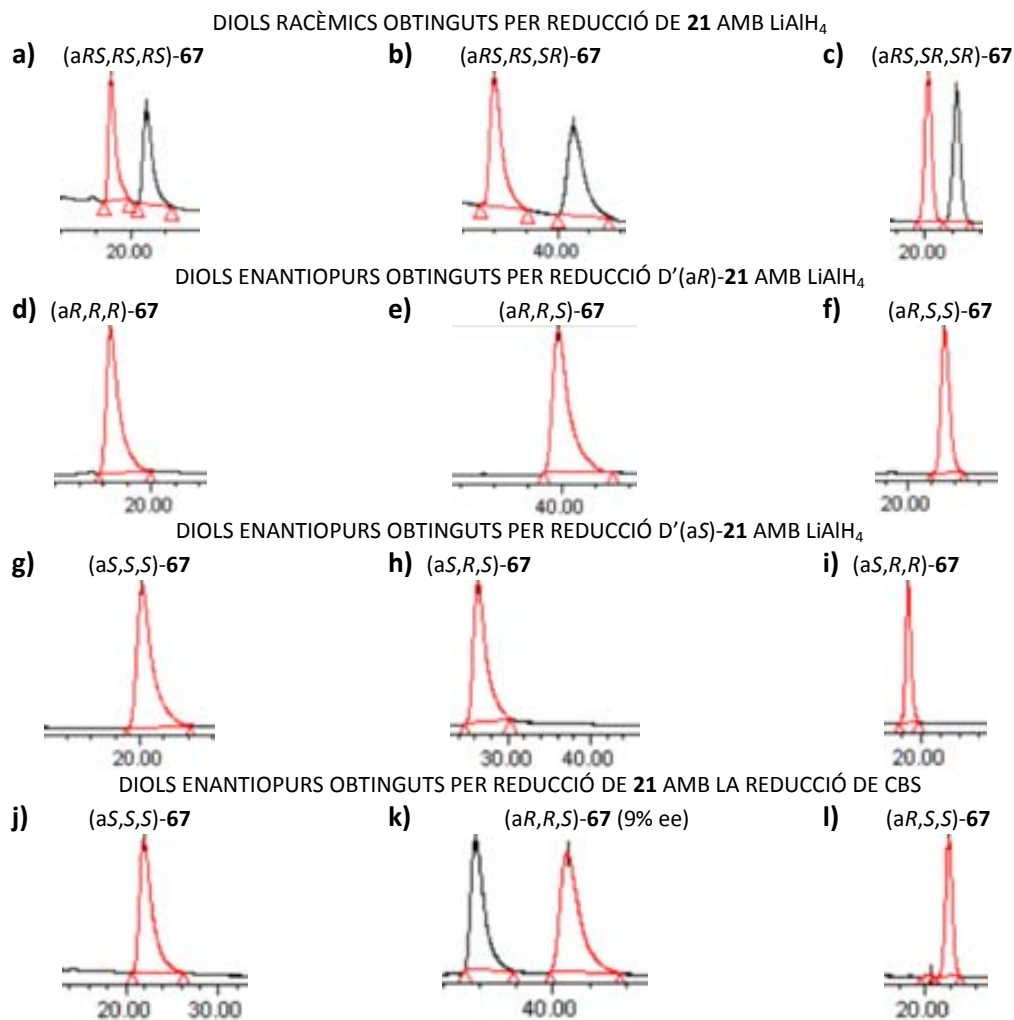
#### 4.6. Síntesi dels sis diols enantiopurs de **67** i de quatre de **68**

Finalment, un cop sintetitzades les dimetilcetones (aR)- i (aS)-**21** i les difenilcetones (aR)- i (aS)-**23**, es va procedir a reduir totes quatre amb LiAlH<sub>4</sub> d'igual manera com s'ha descrit als apartats 3.1 i 3.2



D'aquesta manera, es va realitzar una comparació dels temps de retenció en els cromatogrames de CHPLC dels diversos estereoisòmers del diol **67** d'un banda, i del diol **68** per l'altra, de totes les reaccions realitzades.

A la Figura 4.11 es mostren els cromatogrames de CHPLC obtinguts per als diversos estereoisòmers del diol **67** per ordre d'elució de la columna cromatogràfica de gel de sílice.



**Figura 4.11.** Cromatogrames de CHPLC dels estereoisòmers de **67** obtinguts.

- a) (a*RS,RS,RS*)-**67**. b) (a*RS,RS,SR*)-**67**. c) (a*RS,SR,SR*)-**67**.  
d) (a*R,R,R*)-**67** (>99% ee). e) (a*R,R,S*)-**67** (>99% ee). f) (a*R,S,S*)-**67** (>99% ee).  
g) (a*S,S,S*)-**67** (>99% ee). h) (a*S,R,S*)-**67** (>99% ee). i) (a*S,R,R*)-**67** (>99% ee).  
j) (a*S,S,S*)-**67** (>99% ee). k) (a*R,R,S*)-**67** (9% ee). l) (a*R,S,S*)-**67** (99% ee).

Es van analitzar els tres diols racèmics obtinguts per reducció de la dicetona **21** amb hidrurs metàl·lics aquirals, així com els estereoisòmers enantiopurs obtinguts per reducció de CBS de **21** i per reducció de les dicetones (a*R*)- i (a*S*)-**21** amb hidrurs metàl·lics aquirals, i es va seguir el següent procediment per tal d'assignar la configuració de tots ells.

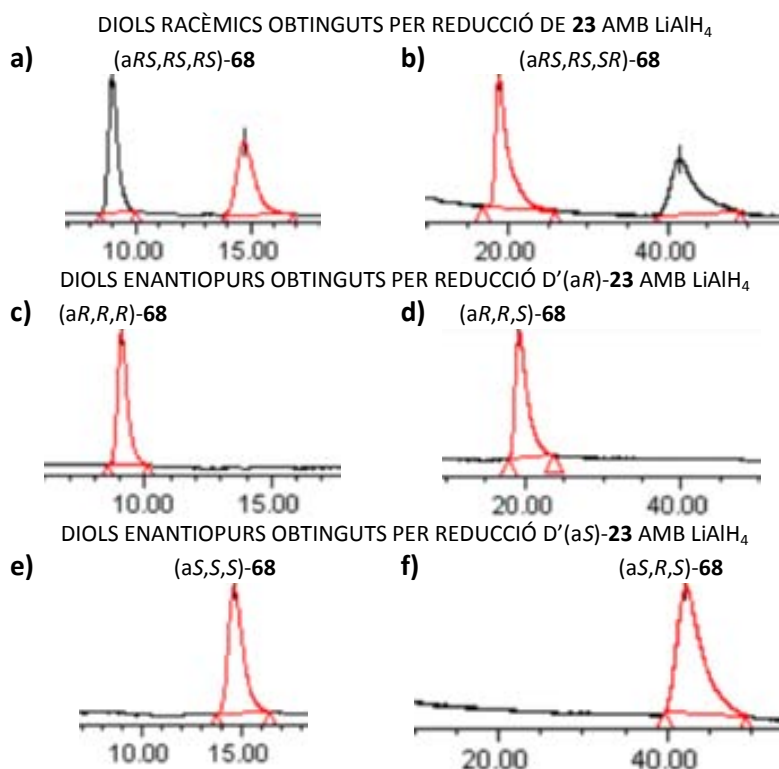
En primer lloc, els cromatogrames dels diols enantiopurs obtinguts per reducció d'(a*R*)- i d'(a*S*)-**21** van permetre assignar la configuració de l'eix de tots els estereoisòmers per comparació dels temps de retenció, ja que la configuració de l'eix d'aquests diols enantiopurs era perfectament coneguda i havia estat confirmada mitjançant l'estudi per difracció de raigs X de l'amida (a*S,R*)-**73**.

Amb aquesta informació, quedaven assignats completament els estereoisòmers de **67** sense simetria  $C_2$ , tant racèmics com enantiopurs, perquè els seus centres estereogènics havien de ser un

(*R*) i l'altre (*S*). Cal recordar, que aquests diols havien estat anteriorment identificats i diferenciats dels diols amb simetria  $C_2$  pel seu major nombre de senyals als espectres de RMN i només faltava per determinar la configuració del seu eix.

Finalment, per tal de diferenciar els dos diols amb simetria  $C_2$ , va ser necessari recórrer a la difracció de raigs X d'un dels diols amb simetria  $C_2$  aïllat de la reducció de CBS de **21**, concretament l'obtingut en la primera fracció d'elució. Com ja s'ha comentat a l'apartat 4.3.1.1, aquest presentava la mateixa configuració d'eix i de centres, per tant es tractava d'(*aR,R,R*)-**67** o d'(*aS,S,S*)-**67**. Aquest compost presenta un temps de retenció al CHPLC d'aproximadament 22 minuts que és anàleg al temps de retenció del diol procedent de la reducció de la dicetona (*aS*)-**21** que elueix primer. Per tant, quedava establerta sense cap ambigüitat la configuració absoluta de tots els estereoisòmers de **67** obtinguts en aquesta Tesi Doctoral. També quedava confirmat que la reducció de CBS de la dimetilcetona **21** havia seguit el curs estereoquímic establert a la bibliografia per a aquest cas, és a dir, que la configuració del centre estereogènic de l'alcohol obtingut és la contrària a la de l'oxazaborolidina emprada.

D'igual manera, es va realitzar aquest procediment amb els diversos estereoisòmers de **68** obtinguts. A la Figura 4.12 es mostren els cromatogrames de CHPLC obtinguts per als diversos estereoisòmers del diol **68** per ordre d'elució de la columna cromatogràfica de gel de sílice.



**Figura 4.12.** Cromatogrames de CHPLC dels estereoisòmers de **68** obtinguts.

- a) (*aRS,RS,RS*)-**68**. b) (*aRS,RS,SR*)-**68**.  
 c) (*aR,R,R*)-**68** (>99% ee). d) (*aR,R,S*)-**68** (>99% ee).  
 e) (*aS,S,S*)-**68** (>99% ee). f) (*aS,R,S*)-**68** (>99% ee).

En aquest cas, es van analitzar els dos diols racèmics obtinguts per reducció de **23** amb hidrurs metàl·lics aquirals, així com els estereoisòmers enantiopurs obtinguts per reducció de les dicetones (*aR*)- i (*aS*)-**23** amb aquest mateix reductor.

Amb els cromatogrames dels diols enantiopurs obtinguts de la reducció d'(*aR*)- i d'(*aS*)-**23** es va poder determinar la configuració de l'eix de tots els estereoisòmers per comparació dels temps de

retenció. Amb aquesta informació, al igual que en el cas anterior, ja quedava assignada l'estereoquímica relativa i absoluta dels estereoisòmers de **68** sense simetria  $C_2$ , tant racèmics com enantiopurs.

Per a conèixer l'estereoquímica del diol amb simetria  $C_2$ , es va recórrer a l'estructura cristal·lina d'aquest en la seva forma racèmica tal com s'ha indicat a l'apartat 3.2.2. La difracció de raigs X va permetre determinar que aquest diol presentava la mateixa configuració d'eix i de centres, i per tant, corresponia a l'estereoisòmer (*aRS,RS,RS*)-**68** i no a l'(*aRS,SR,SR*)-**68**. D'aquesta manera, es va poder assignar la configuració absoluta també de tots els estereoisòmers de **68** obtinguts en aquesta Tesi Doctoral.

### 4.8. Consideracions finals

En aquest capítol s'ha descrit el procés d'obtenció dels estereoisòmers enantiopurs dels diols **67** i **68** mitjançant diverses metodologies i s'ha determinat la configuració absoluta de tots ells (Esquema 4.17).

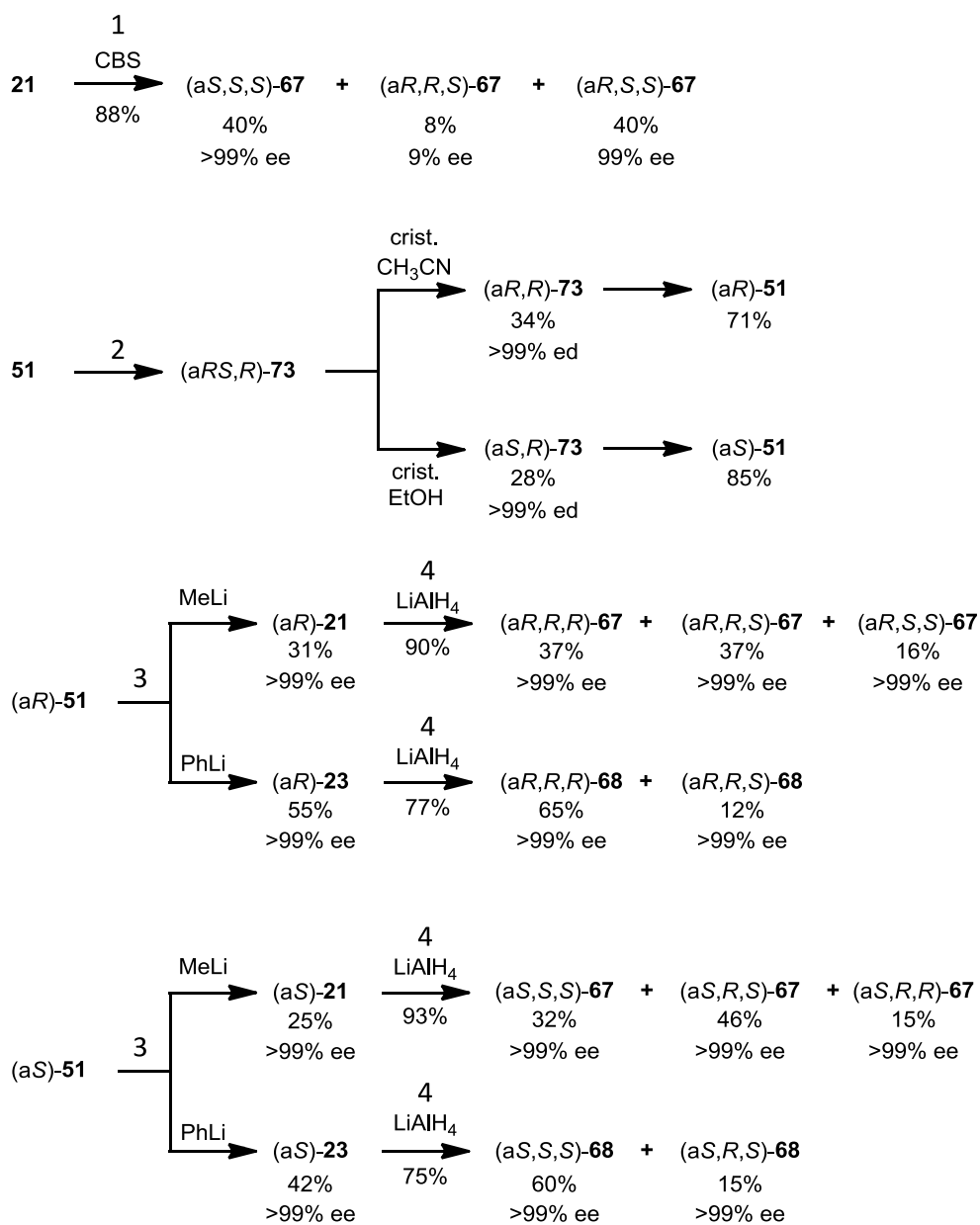
Primerament, s'han assajat dues metodologies de reducció enantioselectiva amb les dicetones **21** i **23**, la transferència asimètrica d'hidrogen i la reducció de Corey-Bakshi-Shibata. Només la reducció de **21** mitjançant la reacció de CBS ha permès obtenir els diols enantiopurs (*aR,S,S*)- i (*aS,S,S*)-**67** amb bons excessos enantiomèrics,  $\geq 99\%$ .

S'ha intentat dur a terme la resolució de **23** a través de la formació d'una imina, però aquesta derivatització no ha tingut èxit. No obstant, s'ha dut a terme la resolució del diàcid **51** seguint una metodologia descrita a la bibliografia, el que ha permès obtenir (*aR*)- i (*aS*)-**51**. A partir d'aquests s'han sintetitzat les corresponents dicetones **21** i **23** en ambdues formes enantiopures, amb uns excessos enantiomèrics  $>99\%$ .

La reducció d'aquestes quatre dicetones enantiopures mitjançant  $\text{LiAlH}_4$  ha permès obtenir de forma enantiopura i amb uns excessos enantiomèrics excel·lents els sis estereoisòmers del diol **67** i quatre dels estereoisòmers del diol **68**.

Finalment, la cristal·lització de diversos dels compostos obtinguts i el seu anàlisi comparatiu per CHPLC ha permès determinar les configuracions relatives i absolutes de tots els compostos sintetitzats.





**Esquema 4.17.** 1) Reducció de CBS de **21**. 2) Resolució de **51**.

3) Síntesi de les dicetones enantiopures de **21** i de **23**.

4) Síntesi dels diols enantiopurs de **67** i de **68** amb  $\text{LiAlH}_4$ .



## **5. Assajos de solvatació**

---



## 5. Assajos de solvatació

El darrer dels objectius marcats en aquesta Tesi Doctoral consisteix en estudiar l'aplicació com a CSAs dels diols enantiopurs amb simetria  $C_2$  sintetitzats front diversos soluts quirals i comparar la seva capacitat enantiodiferenciadora amb altres CSAs prèviament sintetitzats al nostre grup de recerca.

A l'anterior capítol s'ha descrit d'una banda, la síntesi dels diols enantiopurs (*aR,R,R*)-, (*aS,S,S*)-, (*aR,S,S*)- i (*aS,R,R*)-**67**, i d'altra banda, la síntesi d'(*aR,R,R*)- i d'(*aS,S,S*)-**68**, tots ells nous compostos amb simetria  $C_2$  i amb aquesta possible aplicació. En aquest capítol s'avaluarà la capacitat enantiodiferenciadora d'(*aS,S,S*)-**67**, d'(*aR,S,S*)-**67** i d'(*aR,R,R*)-**68** (Figura 5.1) amb tres soluts diferents mitjançant una sèrie d'experiments anomenats assajos de solvatació.

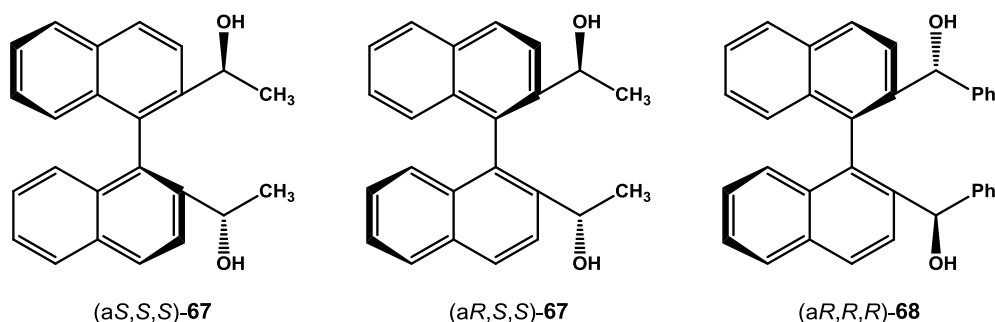


Figura 5.1. Estructura dels CSAs assajats.

Els soluts utilitzats en els assajos de solvatació realitzats tenen en comú que presenten un o més grups funcionals capaços de formar enllaços d'hidrogen amb el CSA, així com un anell aromàtic capaç de formar interaccions  $\pi$ -stacking. A més, s'han escollit soluts prèviament usats al nostre grup de recerca en altres experiments de solvatació per a poder dur a terme un estudi comparatiu de la capacitat enantiodiferenciadora dels nous CSAs front els anteriorment assajats. Els soluts usats han estat la 1-(1-naftil)etilamina, **2**, el *cis*-1-amino-2-indanol, **76**, i l'1-fenil-1,2-etandiol, **77** (Figura 5.2).

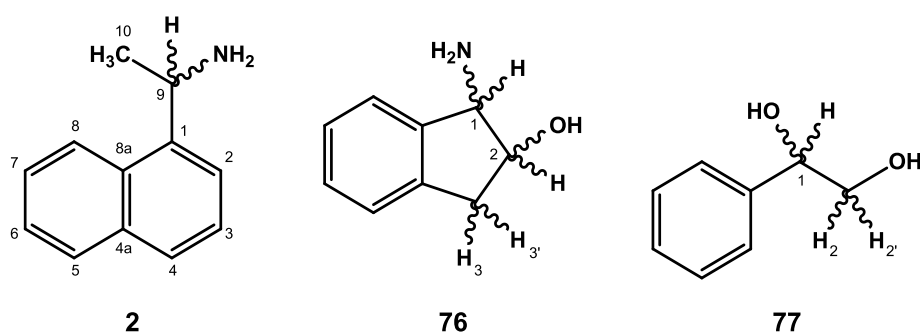


Figura 5.2. Estructura dels soluts emprats en els assajos de solvatació.

### 5.1. Consideracions generals

Com ja s'ha comentat anteriorment en aquesta Tesi Doctoral a l'apartat 1.4.2.4, la determinació de la puresa enantiomèrica d'una mescla d'enantiòmers mitjançant RMN i emprant un CSA és una metodologia molt senzilla que consisteix en realitzar successives addicions del CSA sobre la solució de la barreja problema. D'aquesta manera, mitjançant la formació de complexos diastereoisomèrics

CSA-solut es produeix una diferenciació dels senyals dels dos enantiòmers del solut a l'espectre de RMN, i la seva integració permet quantificar la proporció de cadascun d'ells. Llavors, un cop finalitzat l'assaig de solvatació, el CSA es pot recuperar mitjançant una columna cromatogràfica degut a que la formació dels complexos diastereoisomèrics no implica la formació d'enllaços covalents, sinó que només tenen lloc interaccions febles entre el CSA i el solut.

Com a trets comuns de tots els assajos realitzats, es poden destacar els següents aspectes:

- Inicialment es prepara una solució 0.05 M del solut a estudiar en  $\text{CDCl}_3$ , on el solut està en la seva forma racèmica o bé enriquit en un dels enantiòmers. Aquest fet s'especifica en cada cas, i aquesta solució s'utilitza per a tots els assajos realitzats amb el mateix solut.
- S'introdueixen 0.5 mL de la solució del solut dins d'un tub de ressonància i s'enregistra l'espectre de protó.
- Seguidament, es van realitzant addicions successives de quantitats conegudes del CSA amb la precaució de mantenir sempre constant el volum dins del tub de ressonància, i s'enregistra l'espectre de protó després de cada addició.
- En els assajos realitzats en aquesta Tesi Doctoral, després de cada addició de CSA s'ha enregistrat l'espectre a dues temperatures diferents, a 298 K i a 270 K. Tot i això, només es mostraran d'una manera més detallada els resultats obtinguts a 298 K ja que aquesta és la temperatura de referència a la que es comparen els resultats entre CSAs. No obstant, també es mostraran alguns resultats dels assajos a 270 K per a poder-los comparar amb un CSA del grup de recerca en el que l'estudi es va realitzar únicament a aquesta temperatura.
- S'ha estudiat l'efecte de la temperatura en el procés d'enantiodiferenciació enregistrant l'espectre de protó a quatre temperatures diferents en la darrera addició de CSA.

Finalment, comentar que tots els resultats que s'exposaran a continuació estan expressats en ppm i no en Hz per tal que els valors siguin comparables amb els obtinguts en altres espectròmetres de RMN, independentment de la seva freqüència.

## 5.2. Estudi de la solvatació de la 1-(1-naftil)etilamina, **2**

El primer dels soluts utilitzat va ser la 1-(1-naftil)etilamina, **2**, la qual pot donar lloc a diverses interaccions amb els CSAs estudiats en aquest treball. D'una banda, el centre bàsic a la seva estructura, el grup amino, pot interaccionar amb el grup hidroxil del CSA mitjançant enllaços d'hidrogen; i d'altra banda, l'anell naftalènic pot donar lloc a interaccions tipus  $\pi$ -stacking amb el sistema binaftalènic o fenílic del CSA.

Si s'observa l'espectre de protó de **2** es pot veure que aquest solut presenta dos senyals susceptibles de ser diferenciats en els experiments de solvatació i que permetrien la seva integració, el quartet del protó metínic H-9 i el doblet dels protons H-10 del grup metil, mentre que els senyals de l'anell naftalènic es preveu que quedin solapats amb els senyals dels protons aromàtics del CSA.

Es va utilitzar una mostra racèmica de l'amina **2** 0.05 M i es va avaluar la capacitat enantiodiferenciadora dels tres CSAs estudiats. Seguint la metodologia general descrita anteriorment, després de cada addició de la quantitat coneguda de CSA es va registrar l'espectre de protó tant a 298 K com a 270 K. A més, en la darrera de les addicions de CSA de cada assaig de solvatació es va registrar l'espectre de protó a quatre temperatures (298 K, 288 K, 278 K i 270 K) per a estudiar l'efecte de la mateixa en l'enantiodiferenciació.

### 5.2.1. Ús d'(a*S,S,S*)-67 com a CSA

Per tal d'estudiar la capacitat enantiodiferenciadora del diol (a*S,S,S*)-67 amb l'amina racèmica **2** com a solut es van realitzar addicions successives de CSA fins a un total de 3.3 equivalents.

En aquest assaig de solvatació, els protons aromàtics H-8 i H-2, i els alifàtics H-9 i H-10 es van veure afectats per la presència del CSA, ja que es van observar variacions en els seus desplaçaments químics. Aquest efecte és major en el cas dels protons H-8 i H-9, tal com es mostra a la Figura 5.3, on s'observa el desdoblament dels seus senyals a mesura que s'incrementen els equivalents de CSA adicionats. Així, en el cas del protó H-8, amb només 0.3 equivalents d'(a*S,S,S*)-67 ja s'aprecia una diferenciació dels senyals d'ambdós enantiòmers, però no és fins que s'addicionen 1.8 equivalents que es pot quantificar cadascun dels senyals i així determinar la puresa enantiomèrica de la mostra inicial, que en aquest cas es demostra que és una mescla racèmica perquè ambdós senyals integren el mateix. A partir de 2.2 equivalents de CSA no es pot seguir la separació d'aquest protó degut al solapament de bandes amb el CSA. En el cas del protó H-9, l'enantiodiferenciació és menys pronunciada, malgrat s'observa un clar desdoblament del quartet, no es pot quantificar ni amb 3.3 equivalents de CSA.

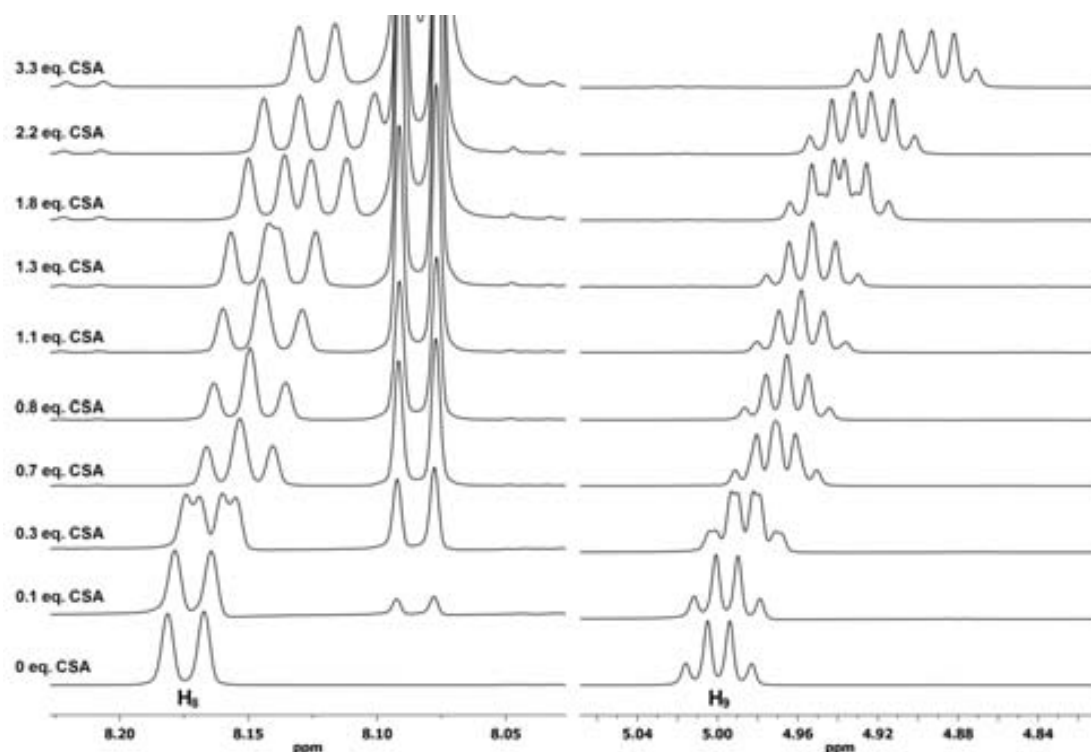
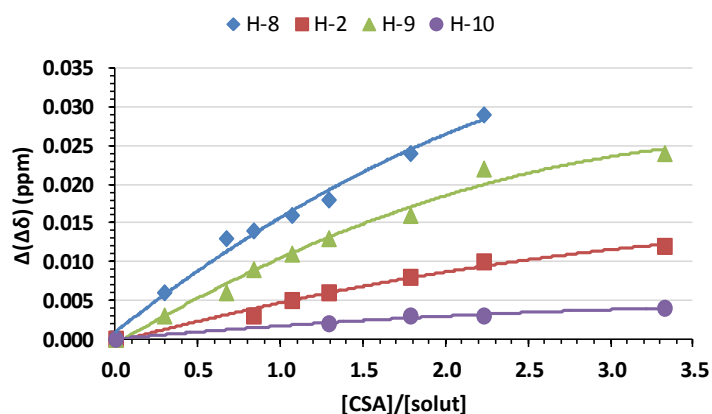


Figura 5.3. Espectres d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del solut **2** després de successives addicions d'(a*S,S,S*)-67. Es mostren els senyals dels protons H-8 i H-9.

A la Taula 5.1 es recullen els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  en ppm per als diversos protons afectats en aquest assaig de solvatació i a la Figura 5.4 es mostra gràficament l'evolució d'aquests valors. Comentar que també s'aconsegueix enantiodiferenciar el protó aromàtic H-2 tot i que en menor mesura, el qual *a priori* no s'esperava poder diferenciar, i que l'enantiodiferenciació dels protons del grup metil H-10 és només parcial ja que no s'observa la separació completa d'ambdós doblets. A més, es pot observar que cap dels protons H-8, H-2 i H-9 arriben a un estat de saturació, és a dir, a un estat on l'enantiodiferenciació ja no augmenta més, podent-se incrementar la separació dels senyals de cada enantiòmer amb més equivalents de CSA, sempre i quan no hi hagi solapament de bandes. El protó H-10, en canvi, sí satura. Comentar també que en tots quatre protons analitzats, els desplaçaments són sempre a camps més alts, per tant,  $\Delta(\Delta\delta)$  sempre té valors positius.

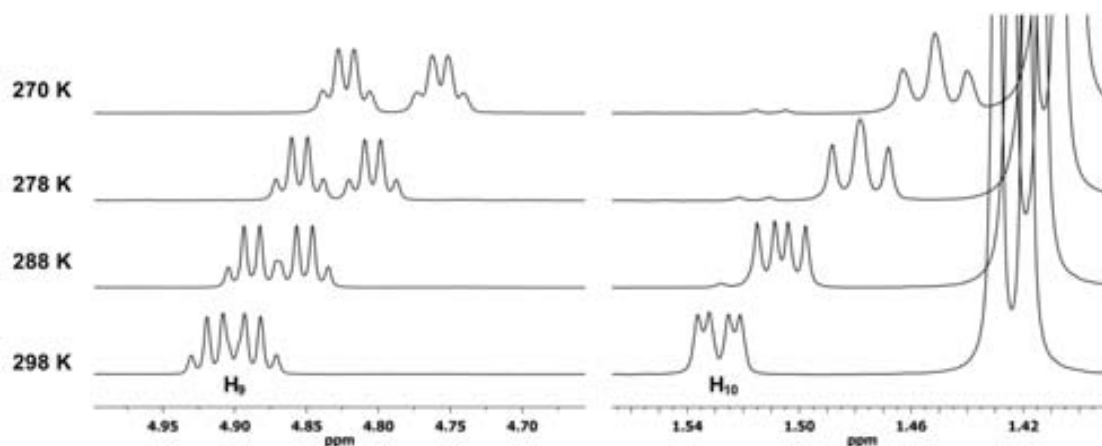
**Taula 5.1.** Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-8, H-2, H-9 i H-10 de **2** després de successives addicions d'(a*S,S,S*)-**67**. (-) Indica que no es pot mesurar  $\Delta(\Delta\delta)$  degut al solapament de senyals.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ H-8 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-2 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-9 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-10 (ppm)
0.0	0.000	0.000	0.000	0.000
0.1	0.000	0.000	0.000	0.000
0.3	0.006	0.000	0.003	0.000
0.7	0.013	0.000	0.006	0.000
0.8	0.014	0.003	0.009	0.000
1.1	0.016	0.005	0.011	0.000
1.3	0.018	0.006	0.013	0.002
1.8	0.024	0.008	0.016	0.003
2.2	0.029	0.010	0.022	0.003
3.3	-	0.012	0.024	0.004



**Figura 5.4.** Representació gràfica de l'evolució de la diferència dels desplaçaments químics dels protons H-8, H-2, H-9 i H-10 de **2** després de successives addicions d'(a*S,S,S*)-**67**.

Finalment, en l'estudi de l'efecte de la temperatura en la capacitat enantiodiferenciadora, es va enregistrar l'espectre de protó a quatre temperatures diferents després de la darrera addició de CSA, és a dir, amb 3.3 equivalents d'(a*S,S,S*)-**67** en aquest cas. Com es pot comprovar a la Figura 5.5, en disminuir la temperatura d'enregistrament de l'espectre les diferències entre els senyals augmenten significativament fins a observar, per exemple, una separació de 0.066 ppm per al protó H-9 i 0.012 ppm per al protó H-10 a 270 K, valors superiors als 0.024 ppm i 0.004 ppm aconseguits a 298 K, respectivament (Taula 5.2).



**Figura 5.5.** Espectres d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del solut **2** a diferents temperatures després d'addicionar 3.3 equivalents d'(a*S,S,S*)-**67**. Es mostren els senyals dels protons H-9 i H-10.



**Taula 5.2.** Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-2, H-9 i H-10 de **2** a diferents temperatures després d'addicionar 3.3 equivalents d'(a*S,S,S*)-**67**. (-) Indica que no es pot mesurar  $\Delta(\Delta\delta)$  degut al solapament de senyals.

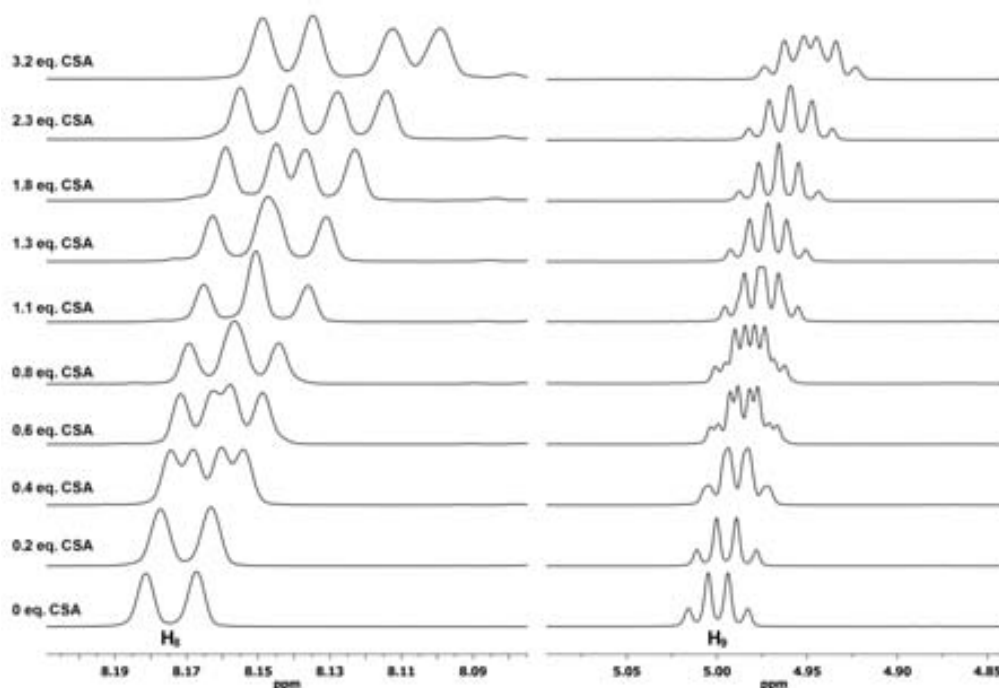
T (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-2 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-9 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-10 (ppm)
298	0.012	0.024	0.004
288	0.017	0.037	0.006
278	-	0.051	0.010
270	-	0.066	0.012

Aquest efecte es pot observar en tots els protons, tot i que especialment en el protó H-9, on s'observa una tendència clarament creixent en disminuir la temperatura. Per tant, es demostra que la temperatura és un factor important en el procés de formació dels complexos diastereoisomèrics CSA-solut i que una disminució de la temperatura comporta un augment de la constant d'associació i per tant, de l'enantiodiferenciació observada.

### 5.2.2. Ús d'(a*R,S,S*)-**67** com a CSA

En l'estudi de la capacitat enantiodiferenciadora del diol (a*R,S,S*)-**67** amb l'amina racèmica **2** com a solut es va procedir tal com s'ha comentat anteriorment, fins a addicionar un total de 3.2 equivalents de CSA.

En aquest assaig de solvatació es van aconseguir diferenciar els protons H-8, H-2 i H-9 de l'amina **2**, sent l'enantiodiferenciació també major en els casos d'H-8 i d'H-9. Tal com es pot observar a la Figura 5.6, a mesura que s'augmenten els equivalents de CSA addicionats augmenta la separació entre els doblets d'H-8 de cada enantiòmer de l'amina, arribant a una completa resolució als 2.3 equivalents de CSA addicionats. D'aquesta manera, s'aconsegueix quantificar i per tant determinar la puresa enantiomèrica del solut assajat. En el cas del protó H-9, la separació dels senyals dels dos enantiòmers és menor i no s'arriba a poder dur a terme una correcta integració dels senyals per separat.

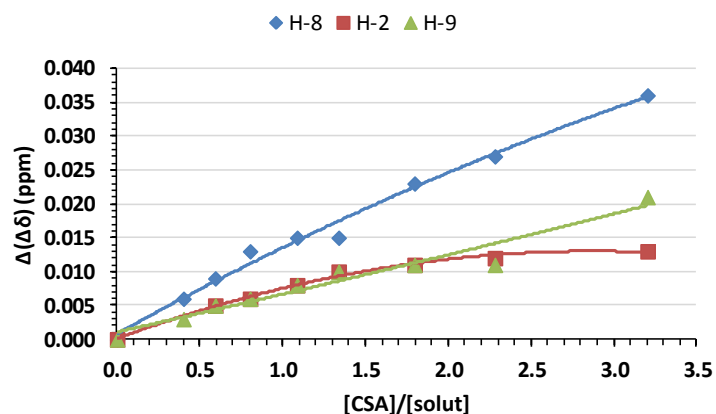


**Figura 5.6.** Espectres d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del solut **2** després de successives addicions d'(a*R,S,S*)-**67**. Es mostren els senyals dels protons H-8 i H-9.

A la Taula 5.3 es recullen els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  en ppm per als diversos protons afectats en aquest assaig de solvatació i a la Figura 5.7 es mostra gràficament l'evolució d'aquests valors, on es pot veure la major enantiodiferenciació aconseguida amb el protó H-8. Ressaltar que només en el cas del protó H-2 s'arriba a un estat de saturació, de manera que mitjançant més equivalents del CSA (a*R,S,S*)-67 es podria arribar a aconseguir, si no ho impedeix el solapament de bandes, una major enantiodiferenciació del protó H-9.

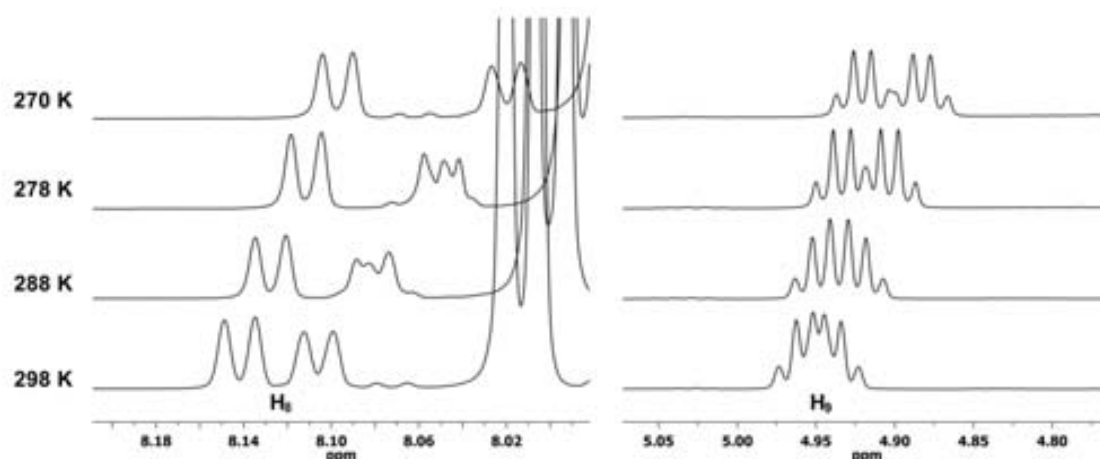
**Taula 5.3.** Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-8, H-2 i H-9 de **2** després de successives addicions d'(a*R,S,S*)-67.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ H-8 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-2 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-9 (ppm)
0.0	0	0	0
0.2	0	0	0
0.4	0.006	0	0.003
0.6	0.009		0.005
0.8	0.013	0.006	0.006
1.1	0.015	0.008	0.008
1.3	0.015	0.010	0.010
1.8	0.023	0.011	0.011
2.3	0.027	0.012	0.011
3.2	0.036	0.013	0.021



**Figura 5.7.** Representació gràfica de l'evolució de la diferència dels desplaçaments químics dels protons H-8, H-2 i H-9 de **2** després de successives addicions d'(a*R,S,S*)-67.

D'altra banda, en l'estudi de l'efecte de la temperatura en la capacitat enantiodiferenciadora, també s'observa amb aquest CSA que a menor temperatura l'enantiodiferenciació és major. Com es pot observar a la Figura 5.8, la separació dels dos doblets del desdoblament del senyal d'H-8 augmenta en disminuir la temperatura, i en el cas del protó H-9, a 270 K s'aconsegueix separar pràcticament del tot els dos quartets dels dos enantiòmers, fet que no s'observa a 298 K. A la Taula 5.4 es mostren els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  obtinguts per a tots els protons afectats per l'efecte de la temperatura i es veu l'evolució creixent d'aquesta separació a mesura que disminueix la temperatura, tal com succeïa a l'anterior CSA estudiat.



**Figura 5.8.** Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **2** a diferents temperatures després d'addicionar 3.2 equivalents d' $(aR,S,S)$ -**67**. Es mostren els senyals dels protons H-8 i H-9.

**Taula 5.4.** Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-8, H-2 i H-9 de **2** a diferents temperatures després d'addicionar 3.2 equivalents d' $(aR,S,S)$ -**67**.

T (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-8 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-2 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-9 (ppm)
298	0.036	0.013	0.021
288	0.046	0.019	0.022
278	0.061	0.026	0.032
270	0.077	0.031	0.038

### 5.2.3. Ús d' $(aR,R,R)$ -**68** com a CSA

En l'estudi de la capacitat enantiodiferenciadora del diol  $(aR,R,R)$ -**68** amb l'amina racèmica **2** es va procedir de manera anàloga, addicionant un total de 3.0 equivalents de CSA.

En aquest assaig de solvatació es va observar enantiodiferenciació dels protons H-8, H-2 i H-9 de **2**, aconseguint una major separació en el cas dels protons H-8 i H-9 tal com es mostra a la Figura 5.9. En el cas del protó H-2, tot i separar-se els seus senyals, no es pot continuar el seu anàlisi després d'addicionar 1.8 equivalents de CSA degut al seu solapament amb els senyals aromàtics del propi CSA.

A la Taula 5.5 es recullen els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  en ppm per als tres protons afectats en aquest assaig de solvatació i a la Figura 5.10 es mostra gràficament l'evolució d'aquests valors. En aquest cas, s'observa que el protó H-9 arriba a un estat de saturació, mentre que no és així amb els protons H-8 i H-2, podent assolir valors d'enantiodiferenciació majors amb més equivalents del CSA, sempre i quan no hi hagi solapament de senyals.

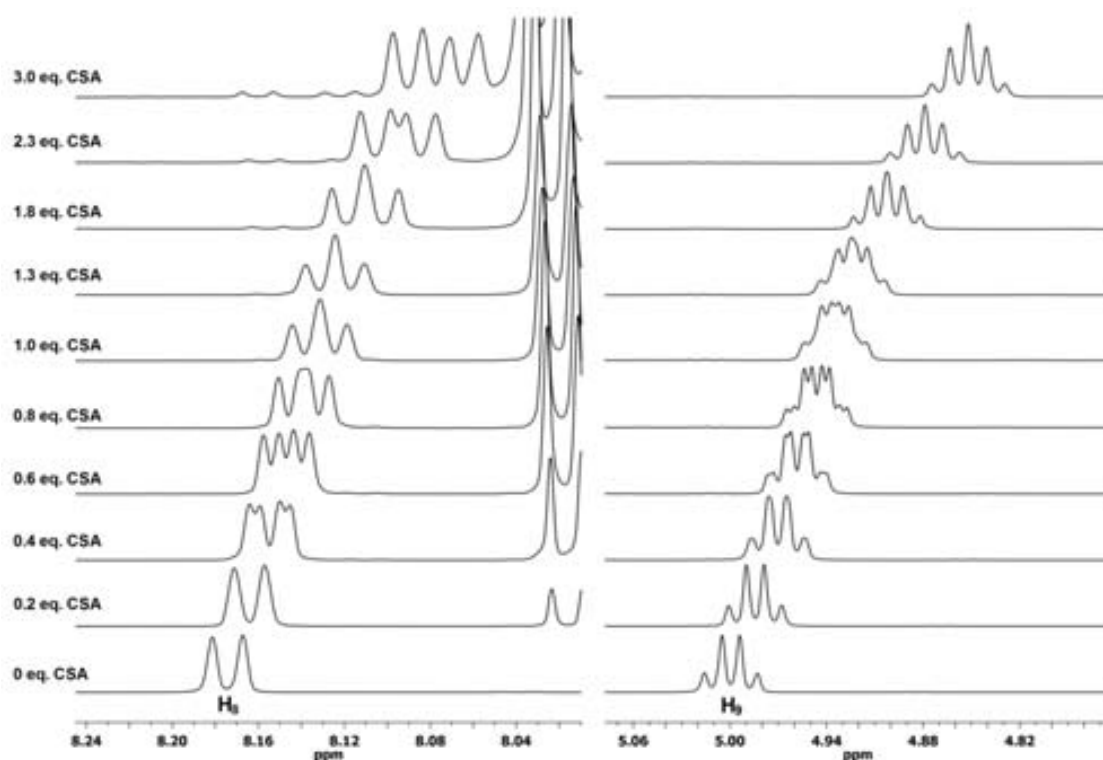


Figura 5.9. Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **2** després de successives addicions d' $(aR,R,R)$ -**68**. Es mostren els senyals dels protons H-8 i H-9.

Taula 5.5. Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-8, H-2 i H-9 de **2** després de successives addicions d' $(aR,R,R)$ -**68**. (-) Indica que no es pot mesurar  $\Delta(\Delta\delta)$  degut al solapament de senyals.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ H-8 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-2 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-9 (ppm)
0.0	0	0	0
0.2	0	0	0
0.4	0.004	0	0
0.6	0.007	0.005	0.004
0.8	0.010	0.005	0.006
1.0	0.013	0.008	0.007
1.3	0.013	0.009	0.010
1.8	0.016	0.011	0.011
2.3	0.021	-	0.011
3.0	0.027	-	0.012

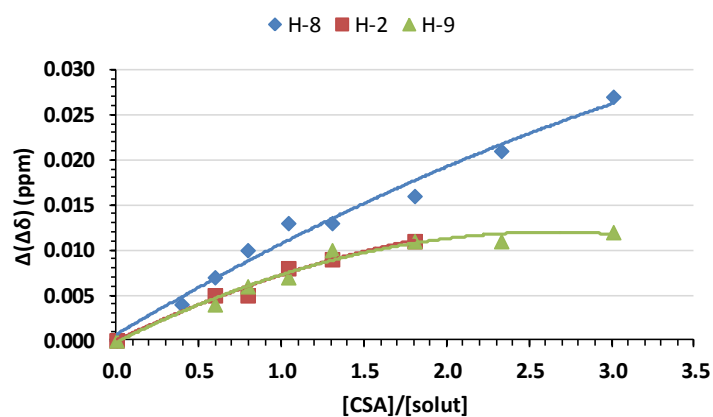


Figura 5.10. Representació gràfica de l'evolució de la diferència dels desplaçaments químics dels protons H-8, H-2 i H-9 de **2** després de successives addicions d' $(aR,R,R)$ -**68**.

Finalment, en l'estudi de l'efecte de la temperatura també s'observen millores en l'enantiodiferenciació a baixa temperatura. Tal com es pot veure a la Figura 5.11 s'aconsegueix una major separació dels dos quartets del protó H-9, tot i que no la suficient com per a poder dur a terme una quantificació. A més, a baixa temperatura s'aconsegueix el desdoblament del doblet del protó H-10. Tot i així, la separació tampoc és suficient per a poder integrar ambdós doblets per separat. A la Taula 5.6 es troben recollits els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  obtinguts.

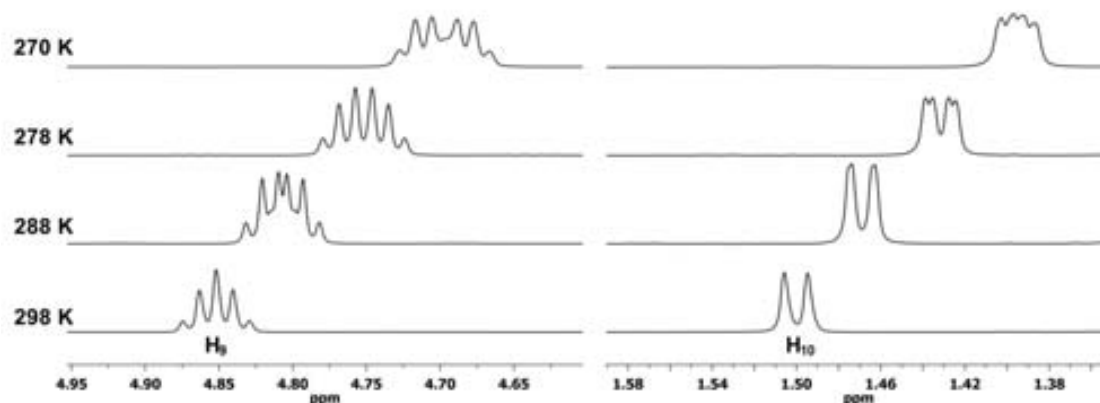


Figura 5.11. Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **2** a diferents temperatures després d'afegir 3.0 equivalents d' $(aR,R,R)$ -**68**. Es mostren els senyals dels protons H-9 i H-10.

Taula 5.6. Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-9 i H-10 de **2** a diferents temperatures després d'afegir 3.0 equivalents d' $(aR,R,R)$ -**68**.

T (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-9 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-10 (ppm)
298	0.012	0
288	0.017	0
278	0.022	0.004
270	0.028	0.006

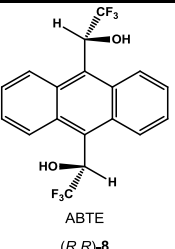
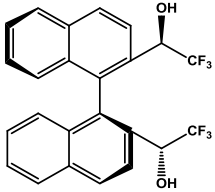
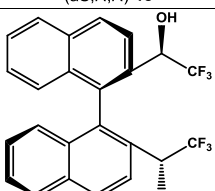
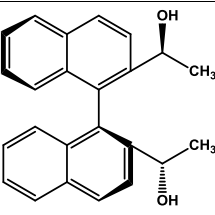
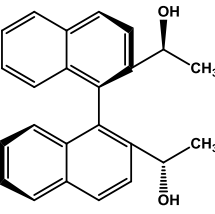
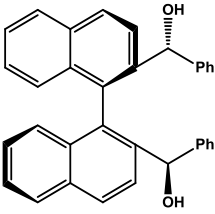
#### 5.2.4. Estudi comparatiu de la solvatació de **2**

En aquest apartat es pretén comparar la capacitat enantiodiferenciació dels tres nous CSAs assajats, a més de comparar-la amb la d'altres CSAs anteriorment sintetitzats al nostre grup de recerca. Concretament, es compararan els resultats obtinguts amb els diols  $(aS,S,S)$ -**67**,  $(aR,S,S)$ -**67** i  $(aR,R,R)$ -**68** d'aquesta Tesi Doctoral amb els obtinguts amb  $(R,R)$ -**8**<sup>163</sup> i amb els dos diastereoisòmers  $(aR,R,R)$ - i  $(aS,R,R)$ -**18**.<sup>94a</sup> El diol  $(R,R)$ -**8** és el CSA sintetitzat al nostre grup que millors resultats ha donat, arribant a ser comercialitzat amb l'acrònim ABTE, i d'altra banda, el diol **18** s'inclou en aquesta comparació donada la seva similitud estructural amb els nous CSAs d'aquest treball.

A la Taula 5.7 es troben recollits els resultats obtinguts amb tots aquests CSAs en els respectius assajos de solvatació amb l'amina **2** com a solut. Com que els assajos de solvatació realitzats amb els diols **18** es van fer únicament a 270 K, a la taula comparativa es mostraran els valors d'enantiodiferenciació dels nous CSAs a les dues temperatures, 298 K i 270 K, per a poder comparar amb cadascun dels CSAs anteriorment estudiats en les mateixes condicions de treball.

<sup>163</sup> Pomares, M. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2002**.

**Taula 5.7.** Comparació de la diferència dels desplaçaments químics dels protons de **2** emprant diferents CSAs.  
 (-) Indica que no es pot mesurar  $\Delta(\Delta\delta)$  degut al solapament de senyals.  
 (\*) Indica que a partir d'aquest nombre d'equivalents,  $\Delta(\Delta\delta)$  ja no augmenta més.

[CSA]	Disposició dels grups hidroxil	[CSA]/[solut]	Protó	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)	
				298 K	270 K
 ABTE (R,R)- <b>8</b>		1.6*	H-3	0.113	
			H-8	0.119	
			H-9	0.092	
			H-10	-	
 (aS,R,R)- <b>18</b>	externs	1.75	H-10	0.026	
 (aR,R,R)- <b>18</b>	interns	2.5*	H-4	0.054	
 (aS,S,S)- <b>67</b>	externs	3.3	H-8	0.029 <sup>a</sup>	-
			H-2	0.012	-
			H-9	0.024	0.066
			H-10	0.004	0.012
 (aR,S,S)- <b>67</b>	interns	3.2	H-8	0.036	0.077
			H-2	0.013	0.031
			H-9	0.021	0.038
 (aR,R,R)- <b>68</b>	externs	3.0	H-8	0.027	
			H-2	0.011 <sup>b</sup>	
			H-9	0.012	0.028
			H-10		0.006

<sup>a</sup> Aquest valor de  $\Delta(\Delta\delta)$  correspon a 2.2 equivalents de CSA.

<sup>b</sup> Aquest valor de  $\Delta(\Delta\delta)$  correspon a 1.8 equivalents de CSA.

Mitjançant els valors recollits a la taula es pot observar que amb cap dels tres nous CSAs s'aconsegueixen millorar els excel·lents resultats d'enantiodiferenciació obtinguts amb (R,R)-**8** amb aquest solut. Tot i així, amb els nous CSAs s'aconsegueixen diferenciar els protons H-2 i H-10, que

precisament no se separen amb l'ABTE. Per tant, els nous CSAs afecten a un major nombre de senyals tot i aconseguir uns valors d'enantiodiferenciació menors.

Pel que fa a la comparació amb els diastereoisòmers del diol **18**, s'observa una millora amb els nous CSAs. D'una banda, pel major nombre de senyals diferenciats, i d'altra banda, per la magnitud dels valors de  $\Delta(\Delta\delta)$ , els quals són comparables i en alguns casos fins i tot superiors, tot i que en protons diferents del solut. Aquest fet resulta sorprenent degut a que *a priori* s'espera que el protó metínic dels diastereoisòmers de **18** interaccioni millor amb el solut mitjançant enllaços d'hidrogen pel seu major caràcter àcid degut a l'efecte electroatraient del grup trifluorometil.

D'altra banda, a l'hora de comparar també cal considerar la disposició espacial dels grups hidroxil en aquests diols, ja que aquesta orientació pot influir en la interacció i complexació d'aquests CSAs amb el solut. Mentre que en els diols (aR,R,R)-**18** i (aR,S,S)-**67** els dos grups hidroxil són interns, en els diols (aS,R,R)-**18**, (aS,S,S)-**67** i (aR,R,R)-**68**, aquests són externs. No obstant, no es pot extreure cap tendència general en aquest cas en relació a aquesta disposició i la capacitat enantiodiferenciadora del CSA.

S'observa que el diol (aR,R,R)-**68** és el que presenta pitjors resultats d'enantiodiferenciació dels tres diols sintetitzats. Per tant, l'increment de la superfície aromàtica no aporta, en aquest assaig de solvatació, millores en l'enantiodiferenciació.

Pel que fa a la parella diastereoisomèrica de **67**, a temperatura ambient i amb la mateixa quantitat d'equivalents de CSA, els resultats són pràcticament idèntics, tot i que (aS,S,S)-**67** també desdobra H-10. Les diferències més notables s'observen a baixa temperatura, on la capacitat enantiodiferenciadora d'(aS,S,S)-**67** és més gran, arribant casi a duplicar els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  d'H-9, mentre que (aR,S,S)-**67** permet arribar a millors diferenciacions en els protons H-8 i H-2.

### 5.3. Estudi de la solvatació del *cis*-1-amino-2-indanol, **76**

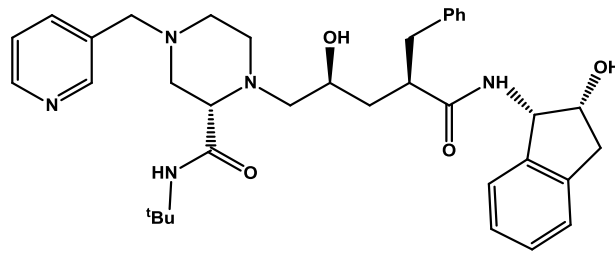
El segon solut emprat va ser el *cis*-1-amino-2-indanol, **76**, el qual a diferència dels altres dos soluts usats, conté dos centres quirals a la seva estructura. S'espera que aquest aminoindanol **76** pugui formar interaccions febles amb els CSAs estudiats mitjançant la formació d'enllaços d'hidrogen amb els seus grups amino i hidroxil, a més d'interaccions tipus  $\pi$ -stacking amb el seu anell aromàtic.

Si s'observa l'espectre de protó de **76** es pot veure que aquest solut presenta quatre senyals susceptibles de ser diferenciats, els senyals dels protons H-2, H-1, H-3 (protó en *trans* respecte els grups NH<sub>2</sub> i OH) i H-3' (protó en *cis* respecte aquests grups), mentre que els de l'anell de benzè es preveu que quedin solapats amb els senyals dels protons aromàtics dels CSAs.

D'aquest solut cal destacar que l'estructura benzocicloalcànica amb el grup amino i el grup hidroxil en *cis* presenta un cert interès en el camp farmacològic.<sup>164</sup> Així, per exemple, el fàrmac Crixivan® sintetitzat per Merck (Figura 5.12) és un inhibidor de la proteasa del VIH que presenta una activitat molt eficaç en el tractament de la SIDA.<sup>165</sup>

<sup>164</sup> Senanayake, C. H. *Aldrichim. Acta* **1998**, *31*, 3-15.

<sup>165</sup> De Clercq, E. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2009**, *33*, 307-320.



Crixivan®

Figura 5.12. Exemple de fàrmac amb l'estructura de *cis*-1-amino-2-indanol.

Amb el solut **76** també es va avaluar la capacitat enantiodiferenciadora dels tres CSAs preparats en aquesta Tesi Doctoral. La metodologia experimental va ser anàloga a l'anteriorment descrita, però en aquest cas es tractava d'una solució inicial 0.05 M de **76** en  $\text{CDCl}_3$  enriquida en un dels enantiòmers, concretament era una solució dels enantiòmers (1*R*,2*S*)- i (1*S*,2*R*)-**76** en proporció 2:1.

### 5.3.1. Ús d'(a*S*,*S*,*S*)-**67** com a CSA

En l'assaig de solvatació entre el diol (a*S*,*S*,*S*)-**67** i el solut **76** es van fer successives addicions de CSA fins a 3.3 equivalents. En aquest estudi es va observar enantiodiferenciació únicament en els protons H-3 i H-3', tot i que aquesta va ser petita i no va permetre quantificar en cap dels dos casos (Figura 5.13). Tot i així, en la resolució observada amb el protó H-3' després d'addicionar 2.0 equivalents d'(a*S*,*S*,*S*)-**67** s'observa clarament que la mostra està enriquida en un dels enantiòmers per la diferent proporció dels dos dobles doblats presents.

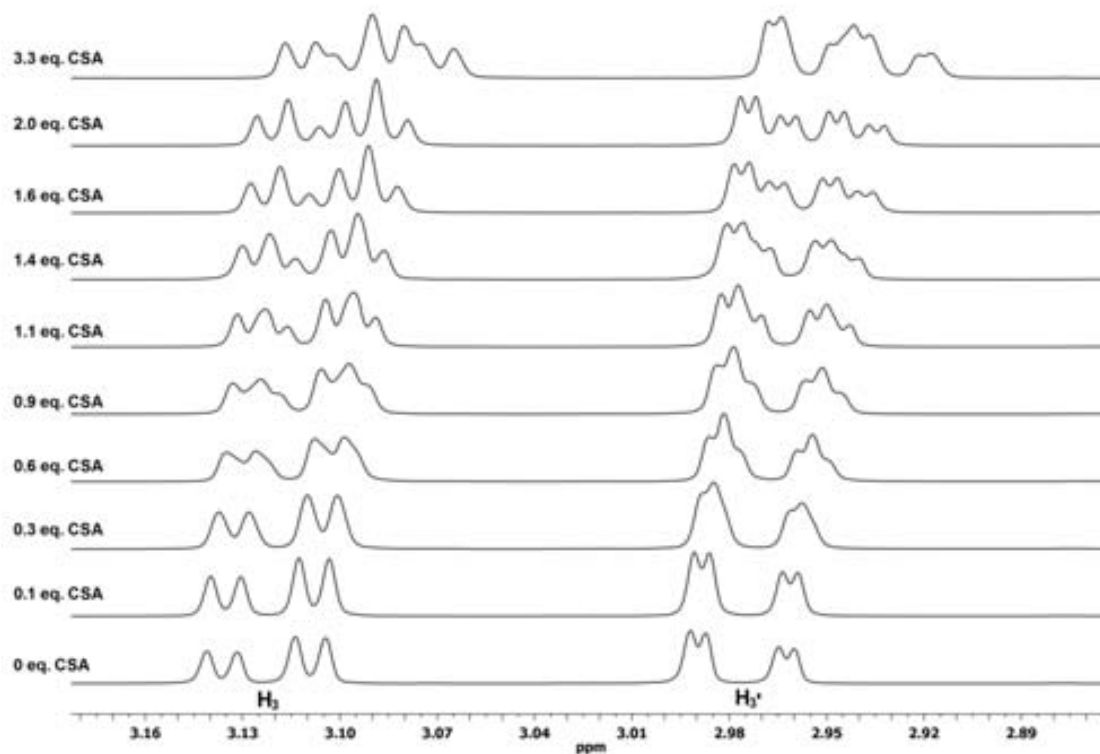


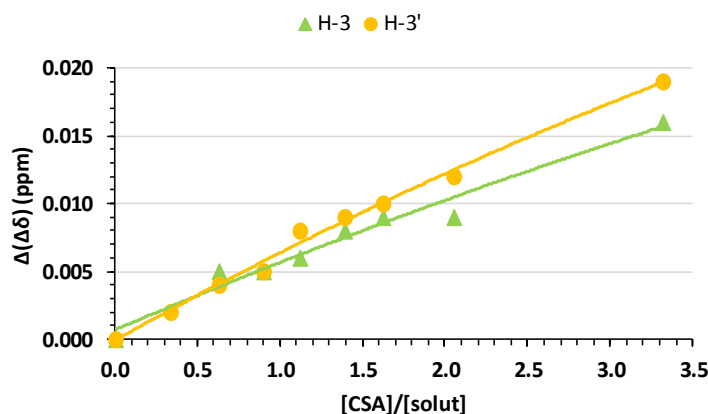
Figura 5.13. Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **76** després de successives addicions d'(a*S*,*S*,*S*)-**67**. Es mostren els senyals dels protons H-3 i H-3'.



Els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  en ppm observats es troben recollits a la Taula 5.8 i la seva evolució està representada a la Figura 5.14. Com es pot observar a la gràfica, l'evolució de la diferència de desplaçaments químics és creixent per a ambdós protons sense arribar en cap cas a la saturació, de manera que amb un nombre major d'equivalents de CSA probablement es podria arribar a separar els senyals dels dos enantiòmers i per tant, quantificar adequadament.

**Taula 5.8.** Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-3 i H-3' de **76** després de successives addicions d'(a*S,S,S*)-**67**.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ H-3 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-3' (ppm)
0	0	0
0.1	0	0
0.3	0	0.002
0.6	0.005	0.004
0.9	0.005	0.005
1.1	0.006	0.008
1.4	0.008	0.009
1.6	0.009	0.010
2.0	0.009	0.012
3.3	0.016	0.019



**Figura 5.14.** Representació gràfica de l'evolució de la diferència dels desplaçaments químics dels protons H-3 i H-3' de **76** després de successives addicions d'(a*S,S,S*)-**67**.

En l'assaig de solvatació realitzat a baixa temperatura i en l'estudi realitzat a diverses temperatures sí es van observar millores en l'enantiodiferenciació. Tal com es pot veure a la Figura 5.15, en disminuir la temperatura d'enregistrament de l'espectre es millora molt l'enantiodiferenciació observada, arribant a poder quantificar en el cas del protó H-3', i per tant determinar la puresa enantiomèrica de la solució inicial de **76**. La integració dels senyals dels dos enantiòmers concorda amb el valor real de la relació 2:1 de l'enantiòmer (1*R*,2*S*)-**76** respecte l'(1*S*,2*R*)-**76**. Així, es poden assignar els senyals als enantiòmers corresponents per la seva diferent integració. A més a més, a baixa temperatura també s'aconsegueix observar anisocronia dels senyals dels protons H-2 i H-1. Els valors obtinguts per als diversos protons a les diferents temperatures es troben a la Taula 5.9, en la que es pot veure que la separació augmenta en tots els protons en disminuir la temperatura.

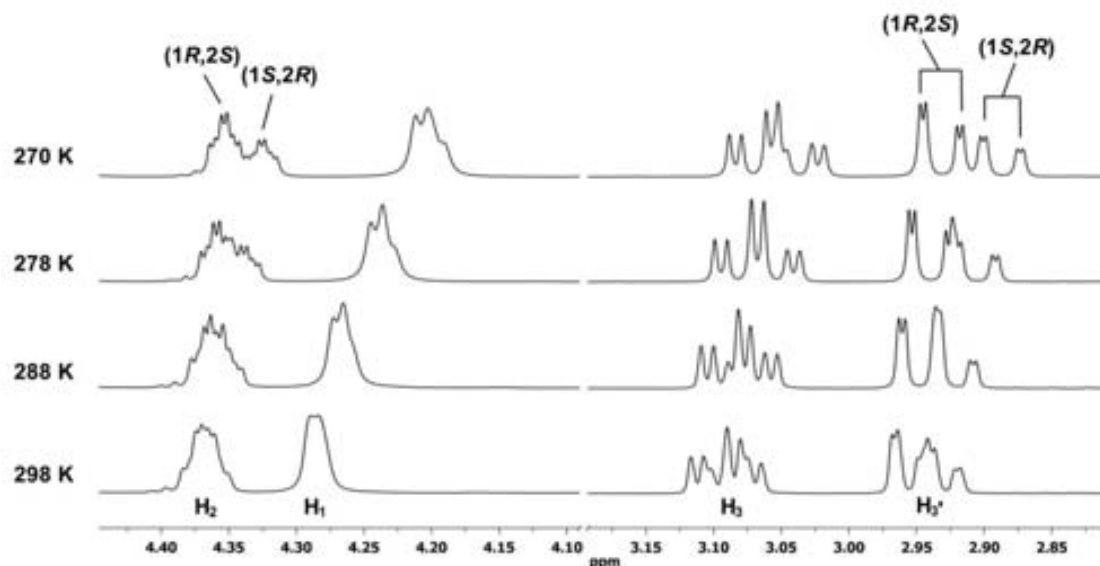


Figura 5.15. Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **76** a diferents temperatures després d'addicionar 3.3 equivalents d' $(aS,S,S)$ -**67**. Es mostren els senyals dels protons H-2, H-1, H-3 i H-3'.

Taula 5.9. Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-2, H-1, H-3 i H-3' de **76** a diferents temperatures després d'addicionar 3.3 equivalents d' $(aS,S,S)$ -**67**.

T (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-2 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-1 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-3 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-3' (ppm)
298	0	0	0.016	0.019
288	0	0.008	0.020	0.027
278	0.020	0.009	0.028	0.033
270	0.028	0.012	0.034	0.045

### 5.3.2. Ús d' $(aR,S,S)$ -**67** com a CSA

En l'assaig de solvatació realitzat amb el CSA  $(aR,S,S)$ -**67** i el solut **76** es van obtenir uns resultants similars als del CSA anterior després d'addicionar 3.5 equivalents de CSA. D'igual manera, es va observar enantiodiferenciació de la mateixa magnitud amb els protons H-3 i H-3', tot i que aconseguint també una certa anisocronia del protó H-1 (Figura 5.16). No obstant, en cap dels casos la separació és suficient per a poder quantificar la puresa enantiomèrica, tot i que en el senyal del protó H-3' s'observa la diferent proporció dels dos enantiòmers de **76** a la barreja inicial.

A la Taula 5.10 i a la Figura 5.17 es troben recollits i representats els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  en ppm dels tres protons diferenciats en l'assaig de solvatació. Ressaltar que en aquest cas tampoc s'ha arribat a un estat de saturació de cap protó, podent aconseguir probablement una major diferenciació amb més equivalents de CSA.

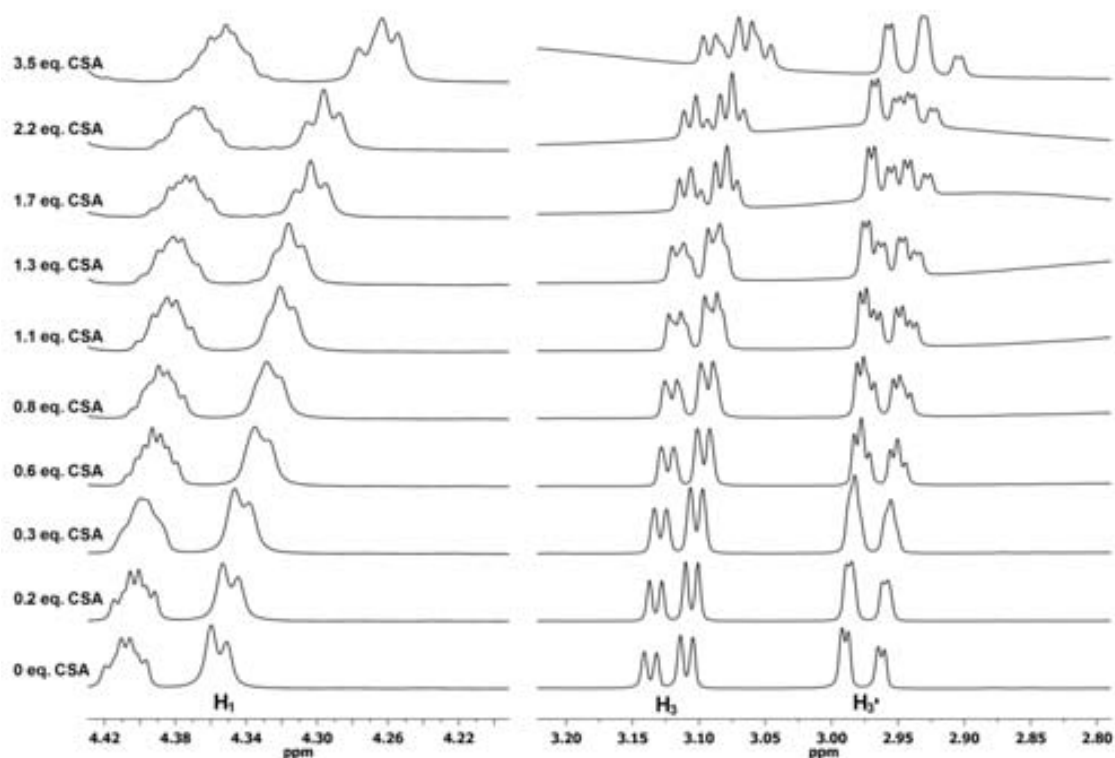


Figura 5.16. Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **76** després de successives addicions d' $(aR,S,S)$ -**67**. Es mostren els senyals dels protons H-1, H-3 i H-3'.

Taula 5.10. Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-1, H-3 i H-3' de **76** després de successives addicions d' $(aR,S,S)$ -**67**.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ H-1 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-3 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-3' (ppm)
0.0	0	0	0
0.2	0	0	0
0.3	0	0	0.003
0.6	0	0	0.005
0.8	0.005	0.002	0.008
1.1	0.007	0.004	0.010
1.3	0.007	0.006	0.012
1.7	0.008	0.008	0.015
2.2	0.009	0.009	0.017
3.5	0.014	0.015	0.025

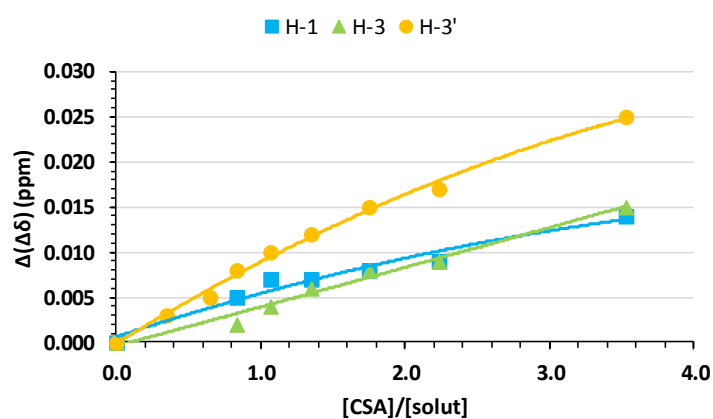


Figura 5.17. Representació gràfica de l'evolució de la diferència dels desplaçaments químics dels protons H-1, H-3 i H-3' de **76** després de successives addicions d' $(aR,S,S)$ -**67**.

Els anteriors valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  es poden arribar a duplicar en treballar a menor temperatura tal com es mostra a la Figura 5.18 i a la Taula 5.11. Tal com es pot observar en els diversos espectres de protó enregistrats amb 3.5 equivalents d'(*aR,S,S*)-**67**, en disminuir la temperatura d'enregistrament de l'espectre es millora notablement l'enantiodiferenciació, arribant a separar casi totalment els senyals dels protons H-2, i totalment els d'H-1 i d'H-3' a 270 K. En aquest espectre es pot veure clarament per la diferent integració dels senyals dels dos enantiòmers que la mostra està enriquida en un d'ells, en aquest cas en l'(*1R,2S*)-**76**. D'aquesta manera, es poden identificar els senyals corresponents a cada enantiòmer i determinar la puresa enantiomèrica, obtenint una relació 2:1, que és efectivament la real.

Destacar el fet que mentre que en el cas dels senyals dels protons H-2 i H-1, l'enantiòmer majoritari es desplaça en major mesura que l'enantiòmer minoritari cap a camps alts, en el senyals dels protons H-3 i H-3' succeeix el contrari. Aquest fet possiblement sigui degut a diferències geomètriques en els complexos diastereoisomèrics formats que provoquen que l'anisotropia d'un mateix protó en cadascun dels enantiòmers de **76** sigui diferent.

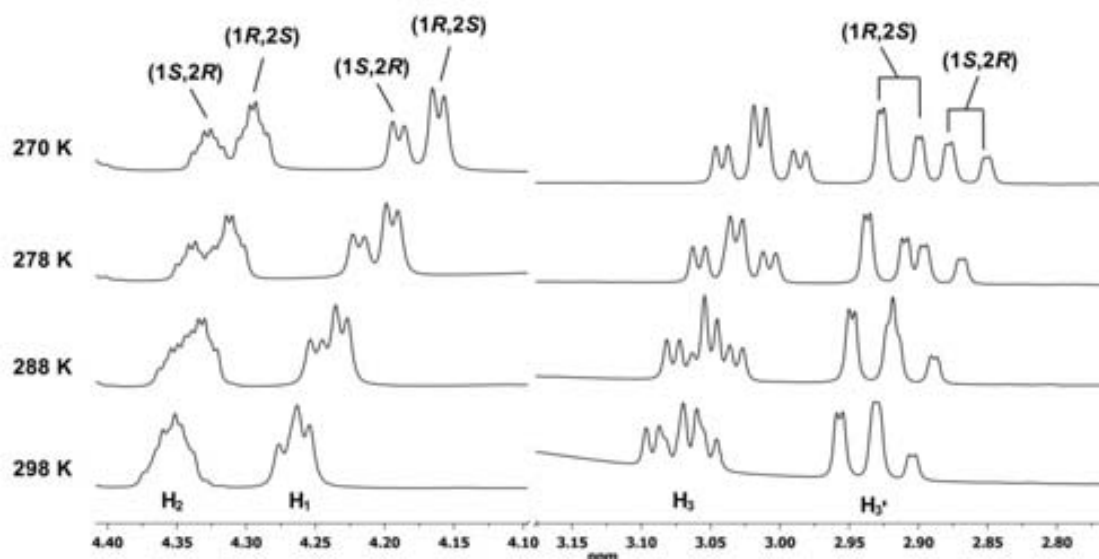


Figura 5.18. Espectres d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del solut **76** a diferents temperatures després d'afegir 3.5 equivalents d'(*aR,S,S*)-**67**. Es mostren els senyals dels protons H-2, H-1, H-3 i H-3'.

Taula 5.11. Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-2, H-1, H-3 i H-3' de **76** a diferents temperatures després d'afegir 3.5 equivalents d'(*aR,S,S*)-**67**.

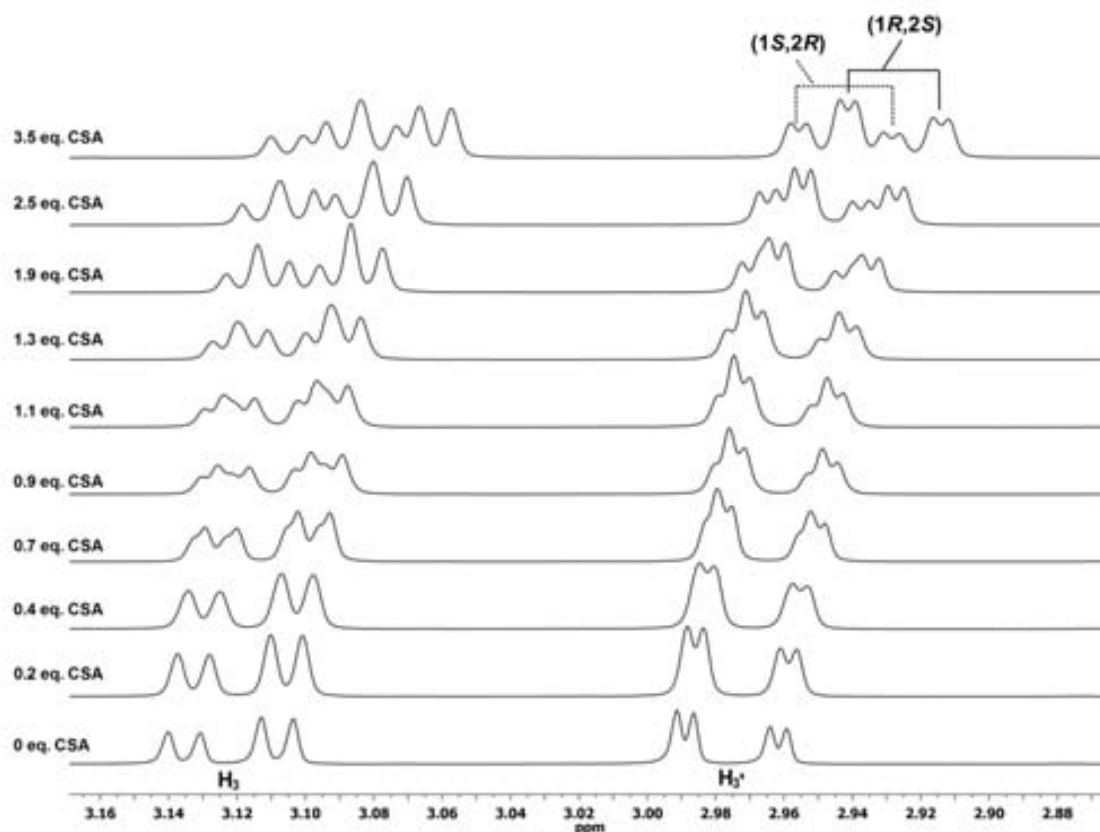
T (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-2 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-1 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-3 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-3' (ppm)
298	0	0.014	0.015	0.025
288	0.020	0.018	0.018	0.032
278	0.027	0.024	0.027	0.041
270	0.034	0.029	0.028	0.049

### 5.3.3. Ús d'(*aR,R,R*)-**68** com a CSA

En l'estudi de la capacitat enantiodiferenciadora del diol (*aR,R,R*)-**68** amb l'aminoindanol **76** es va procedir de manera anàloga afegint fins a 3.5 equivalents de CSA.

En aquest assaig es va observar enantiodiferenciació dels protons H-3 i H-3' (Figura 5.19). No obstant, tot i els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  aconseguits, no s'assoleix una total separació dels senyals dels dos

enantiòmers de **76** per tal de poder integrar i quantificar després d'addicionar 3.5 equivalents de CSA, tot i que sí s'intueixen els senyals dels dos enantiòmers en el cas del protó H-3' (Taula 5.12). A més, tal com es pot veure a la Figura 5.20, en cap dels dos protons s'assoleix un estat de saturació, de manera que amb un nombre major d'equivalents de CSA potser es podria aconseguir la total separació dels senyals i per tant quantificar adequadament.



**Figura 5.19.** Espectres d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del solut **76** després de successives addicions d'(aR,R,R)-**68**. Es mostren els senyals dels protons H-3 i H-3'.

**Taula 5.12.** Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-3 i H-3' de **76** després de successives addicions d'(aR,R,R)-**68**.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ H-3 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-3' (ppm)
0	0	0
0.2	0	0
0.4	0	0
0.7	0.004	0.003
0.9	0.004	0.004
1.1	0.005	0.005
1.3	0.008	0.005
1.9	0.009	0.008
2.5	0.011	0.011
3.5	0.017	0.015

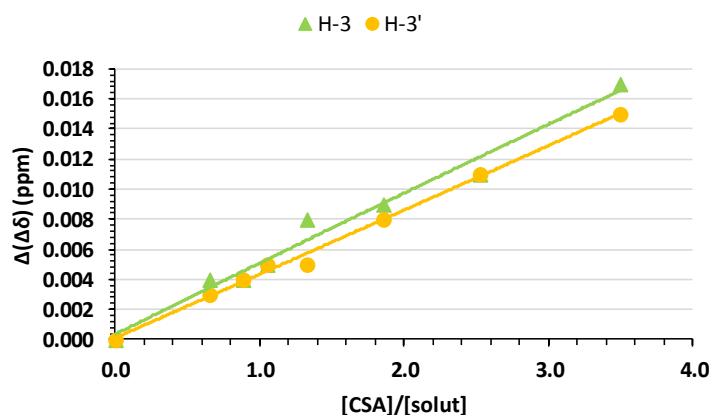


Figura 5.20. Representació gràfica de l'evolució de la diferència dels desplaçaments químics dels protons H-3 i H-3' de **76** després de successives addicions d'(aR,R,R)-**68**.

En aquest cas, l'enregistrament dels espectres a diferents temperatures després d'addicionar 3.5 equivalents de CSA permet observar millores en l'anisocronia dels senyals (Figura 5.21), augmentant els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  aconseguits (Taula 5.13), tot i que aquest increment tampoc permet el seu anàlisi quantitatiu.

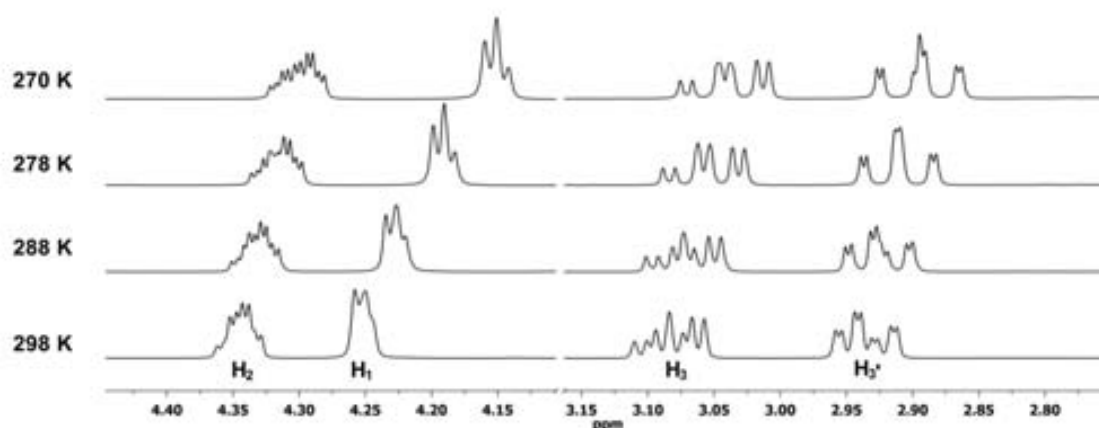


Figura 5.21. Espectres d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del solut **76** a diferents temperatures després d'addicionar 3.5 equivalents d'(aR,R,R)-**68**. Es mostren els senyals dels protons H-2, H-1, H-3 i H-3'.

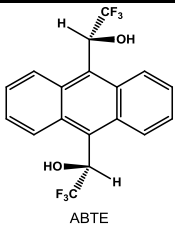
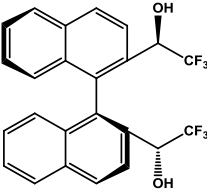
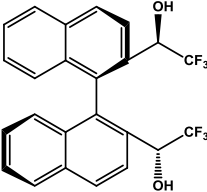
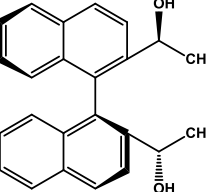
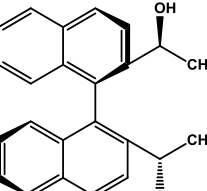
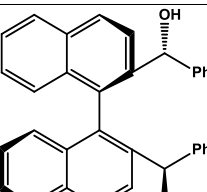
Taula 5.13. Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-2, H-1, H-3 i H-3' de **76** a diferents temperatures després d'addicionar 3.5 equivalents d'(aR,R,R)-**68**.

T (K)	Δ(Δδ) H-2 (ppm)	Δ(Δδ) H-1 (ppm)	Δ(Δδ) H-3 (ppm)	Δ(Δδ) H-3' (ppm)
298	0	0	0.017	0.015
288	0.012	0.008	0.021	0.019
278	0.016	0.009	0.026	0.026
270	0.019	0.009	0.030	0.032

### 5.3.4. Estudi comparatiu de la solvatació de **76**

D'igual manera que amb el solut anterior, en aquest apartat es pretén comparar la capacitat enantiodiferenciadora dels nous CSAs assajats entre si i amb els CSAs (R,R)-**8**, (aR,R,R)-**18** i (aS,R,R)-**18**. A la Taula 5.14 es troben recollits els resultats obtinguts amb tots aquests CSAs en els respectius assajos de solvatació amb el solut **76**.

**Taula 5.14.** Comparació de la diferència dels desplaçaments químics dels protons de **76** emprant diferents CSAs.(-) Indica que no es pot mesurar  $\Delta(\Delta\delta)$  degut al solapament de senyals.(\*) Indica que a partir d'aquest nombre d'equivalents,  $\Delta(\Delta\delta)$  ja no augmenta més.

[CSA]	Disposició dels grups hidroxil	[CSA]/[solut]	Protó	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)	
				298 K	270 K
 ABTE (R,R)-8		2.0*	H-2	-	
			H-1	0.026	
			H-3	0.013	
			H-3'	0.049	
 (aS,R,R)-18	externs	2.0*	H-3	0.029	
 (aR,R,R)-18	interns	3.0*	H-2	0.143	
			H-3	0.008	
 (aS,S,S)-67	externs	3.3	H-2	0.028	
			H-1	0.012	
			H-3	0.016	0.034
			H-3'	0.019	0.045
 (aR,S,S)-67	interns	3.5	H-2	0.034	
			H-1	0.014	0.029
			H-3	0.015	0.028
			H-3'	0.025	0.049
 (aR,R,R)-68	externs	3.5	H-2	0.019	
			H-1	0.009	
			H-3	0.017	0.030
			H-3'	0.015	0.032

D'una banda, es pot observar que cap dels tres nous CSAs millora la capacitat enantiodiferenciadora d'(*R,R*)-**8**, tot i que amb tots tres s'aconsegueix millorar una mica l'anisocronia obtinguda en el cas del protó H-3 de **76**. D'altra banda, en la comparació amb els diastereoisòmers del diol **18** sí s'observa una clara millora, tant pel major nombre de protons enantiodiferenciats com pels valors superiors de  $\Delta(\Delta\delta)$  aconseguits en el cas del protó H-3.

Finalment, en comparar els tres CSAs d'aquest treball es pot veure que, a temperatura ambient, la capacitat enantiodiferenciadora de tots tres CSAs és molt similar, sent el valor més gran d'enantiodiferenciació el del protó H-3' quan s'utilitza (aR,S,S)-**67**. D'altra banda, a baixa temperatura s'observa que, novament, el diol (aR,R,R)-**68** presenta menor capacitat enantiodiferenciadora, i d'entre els dos diastereoisòmers, l'(aR,S,S)-**67**, que té els dos grups hidroxil interns, és una mica millor. Destacar els valors superiors de  $\Delta(\Delta\delta)$  obtinguts per a H-3', el protó en *cis* respecte els grups funcionals, segurament degut a la major proximitat d'aquest protó al CSA quan es formen els complexos diastereoisomèrics.

#### 5.4. Estudi de la solvatació de l'1-fenil-1,2-etandiol, **77**

El tercer solut assajat va ser l'1-fenil-1,2-etandiol, **77**, el qual presenta dos grups hidroxil a la seva estructura que s'espera que puguin formar interaccions febles amb els CSAs mitjançant enllaços d'hidrogen, a més d'interaccions tipus  $\pi$ -stacking entre el seu anell de benzè i el sistema binaftalènic o fenílic dels CSAs.

Si s'observa l'espectre de protó de **77** es pot veure que aquest solut presenta tres senyals susceptibles de ser diferenciats amb aquests CSAs, els senyals dels protons H-1, H-2 i H-2', mentre que els de l'anell de benzè es preveu que quedin solapats amb els senyals dels protons aromàtics dels CSAs.

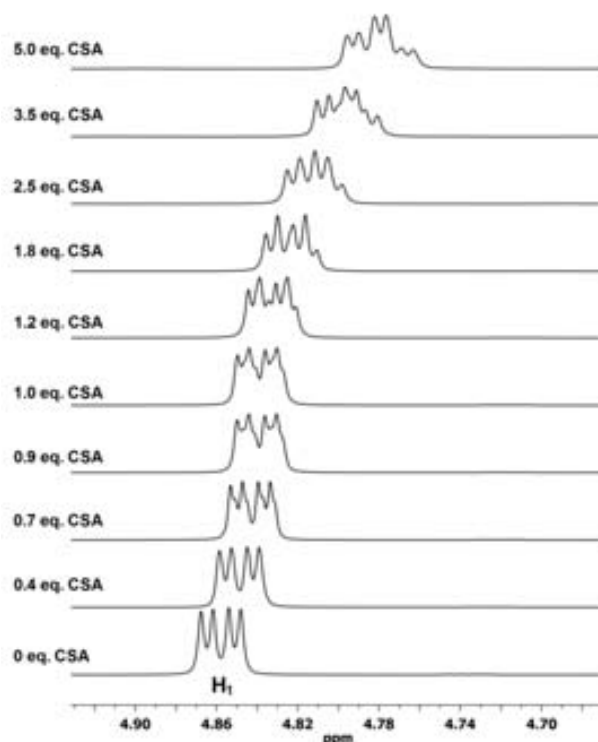
Amb el solut **77** també es va avaluar la capacitat enantiodiferenciadora dels tres CSAs anteriorment estudiats. Per a fer-ho es va preparar una solució inicial 0.05 M de **77** en CDCl<sub>3</sub> enriquida en l'enantiòmer (S) en una proporció 2:1 i es va procedir segons la metodologia anteriorment descrita.

##### 5.4.1. Ús d'(aS,S,S)-**67** com a CSA

En l'assaig de solvatació entre el diol (aS,S,S)-**67** i el solut **77** es van fer successives addicions de CSA fins a 5.0 equivalents. Tot i que aparentment semblava que els tres protons del solut H-1, H-2 i H-2' es podrien diferenciar, en aquest cas només es va aconseguir la separació del senyal del protó H-1, és a dir, el protó directament enllaçat al centre quiral (Figura 5.22). Tot i que després d'addicionar 5.0 equivalents de CSA no s'aconsegueix la completa separació dels senyals dels dos enantiòmers, sí es pot apreciar la diferent proporció de cadascun d'ells, sense poder però quantificar degut a la manca de resolució.

Els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  en ppm observats es troben recollits a la Taula 5.15 i la seva evolució a mesura que s'addiciona més CSA està representada a la Figura 5.23. Com es pot veure a la gràfica, l'evolució de la diferència de desplaçaments químics és creixent, sense arribar en cap cas a la saturació, de manera que amb un nombre major d'equivalents de CSA probablement es podria arribar a separar els senyals dels dos enantiòmers i per tant, quantificar adequadament amb el senyal d'aquest protó H-1.

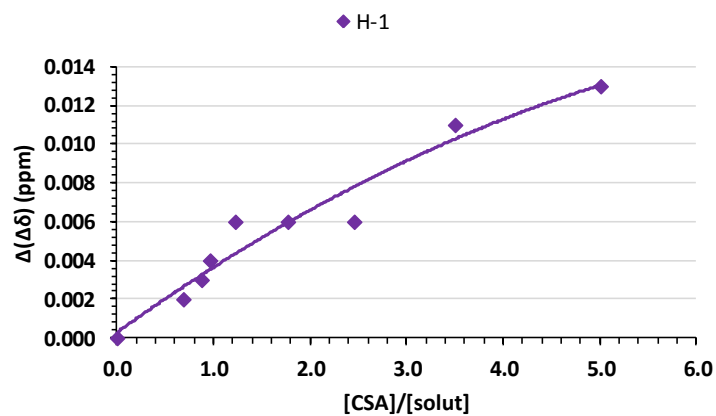




**Figura 5.22.** Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **77** després de successives addicions d' $(aS,S,S)$ -**67**. Es mostra el senyal del protó H-1.

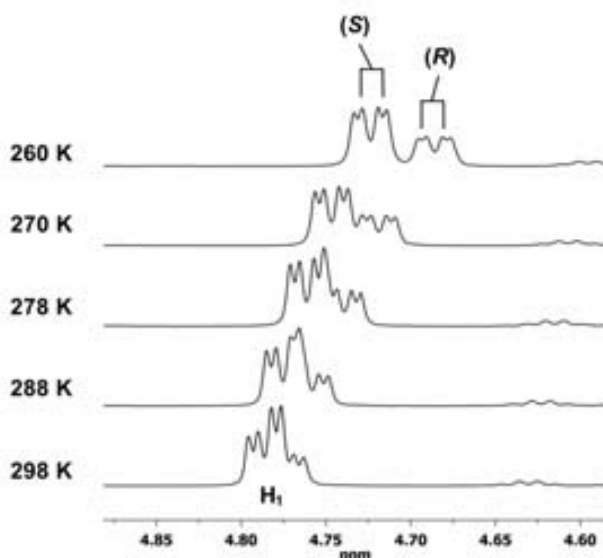
**Taula 5.15.** Diferència dels desplaçaments químics del protó H-1 de **77** després de successives addicions d' $(aS,S,S)$ -**67**.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ H-1 (ppm)
0	0
0.4	0
0.7	0.002
0.9	0.003
1.0	0.004
1.2	0.006
1.8	0.006
2.5	0.006
3.5	0.011
5.0	0.013



**Figura 5.23.** Representació gràfica de l'evolució de la diferència dels desplaçaments químics del protó H-1 de **77** després de successives addicions d' $(aS,S,S)$ -**67**.

En l'estudi de l'efecte de la temperatura realitzat en aquest cas, es torna a confirmar el fet que en disminuir la temperatura d'enregistrament de l'espectre, la capacitat d'enantiodiferenciació augmenta. Com es pot veure a la Figura 5.24, l'enantiodiferenciació aconseguida amb aquest protó en passar de 298 K a 270 K augmenta significativament, arribant a una total separació dels senyals d'ambdós enantiòmers a 260 K. En aquestes condicions, s'observa clarament la diferent proporció dels dos enantiòmers de **77** i es pot quantificar i determinar la puresa enantiomèrica, fet que a 298 K no es podia dur a terme. Els valors obtinguts per a les diferents temperatures es mostren a continuació a la Taula 5.16. Ressaltar que el valor de  $\Delta(\Delta\delta)$  pràcticament es triplica en passar de 298 K a 260 K.



**Figura 5.24.** Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **77** a diferents temperatures després d'afegir 5.0 equivalents d' $(aS,S,S)$ -**67**. Es mostra el senyal del protó H-1.

**Taula 5.16.** Diferència dels desplaçaments químics del protó H-1 de **77** a diferents temperatures després d'afegir 5.0 equivalents d' $(aS,S,S)$ -**67**.

T (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-1 (ppm)
298	0.013
288	0.015
278	0.020
270	0.028
260	0.038

#### 5.4.2. Ús d' $(aR,S,S)$ -**67** com a CSA

En l'assaig de solvatació realitzat amb el CSA  $(aR,S,S)$ -**67** i el solut **77** es van fer successives addicions de CSA fins a 3.7 equivalents. En aquest cas es va observar enantiodiferenciació dels tres protons, H-1, H-2 i H-2', tot i que amb uns valors força petits (Figura 5.25). A més, la poca resolució així com el solapament de senyals no van fer possible la determinació de la puresa enantiomèrica de **77**.

Els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  en ppm observats es troben recollits a la Taula 5.17 i la seva evolució està representada a la Figura 5.26. Com es pot observar a la gràfica, en aquest cas, el protó H-1 sí arriba a un estat de saturació; en canvi, l'evolució dels valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  per als altres dos protons segueix una tendència creixent.

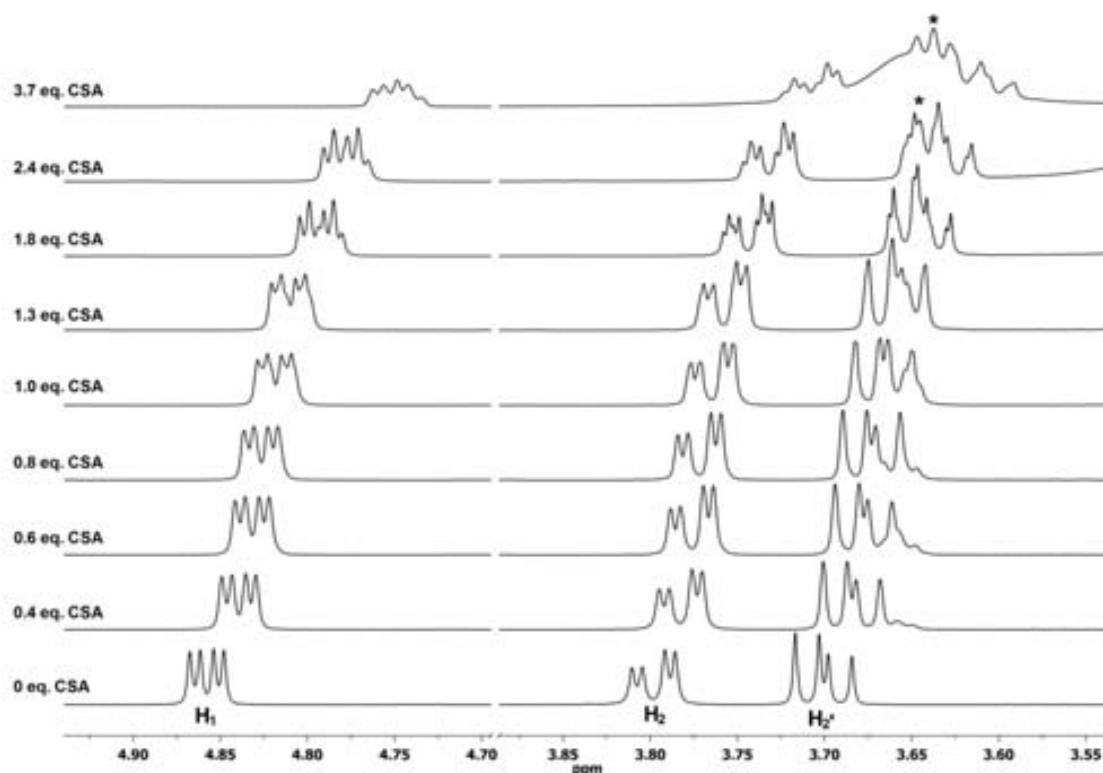


Figura 5.25. Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **77** després de successives addicions d' $(aR,S,S)$ -**67**. Es mostren els senyals dels protons H-1, H-2 i H-2'. (\*) Indica impuresa.

Taula 5.17. Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-1, H-2 i H-2' de **77** després de successives addicions d' $(aR,S,S)$ -**67**.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ H-1 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-2 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-2' (ppm)
0	0	0	0
0.4	0	0	0
0.6	0	0	0
0.8	0	0	0
1.0	0	0	0
1.3	0.005	0.002	0.002
1.8	0.006	0.003	0.002
2.4	0.006	0.004	0.003
3.7	0.006	0.006	0.004

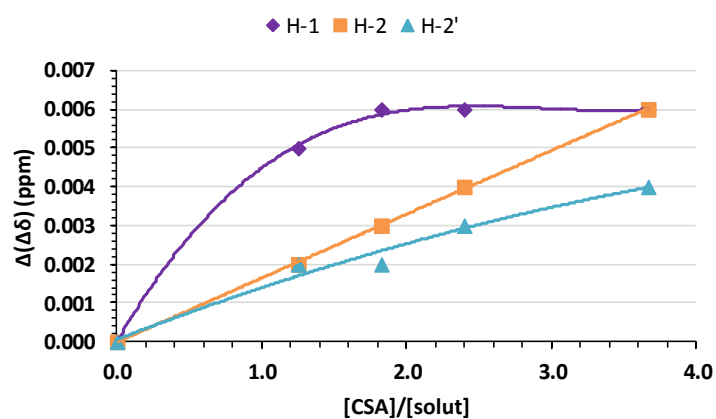
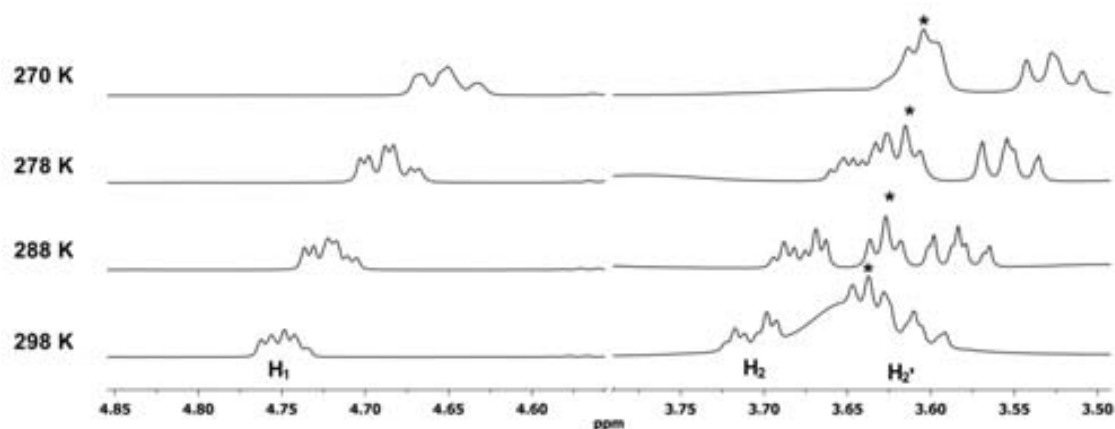


Figura 5.26. Representació gràfica de l'evolució de la diferència dels desplaçaments químics dels protons H-1, H-2 i H-2' de **77** després de successives addicions d' $(aR,S,S)$ -**67**.

En aquest cas, l'estudi realitzat a diferents temperatures no aporta masses millores (Figura 5.27). S'aconsegueix augmentar la separació dels senyals dels dos enantiòmers, especialment en el cas del protó H-1, però la resolució no és suficient per a poder quantificar en cap cas (Taula 5.18).



**Figura 5.27.** Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **77** a diferents temperatures després d'addicionar 3.7 equivalents d' $(aR,S,S)$ -**67**. Es mostren els senyals dels protons H-1, H-2 i H-2'. (\*) Indica impuresa.

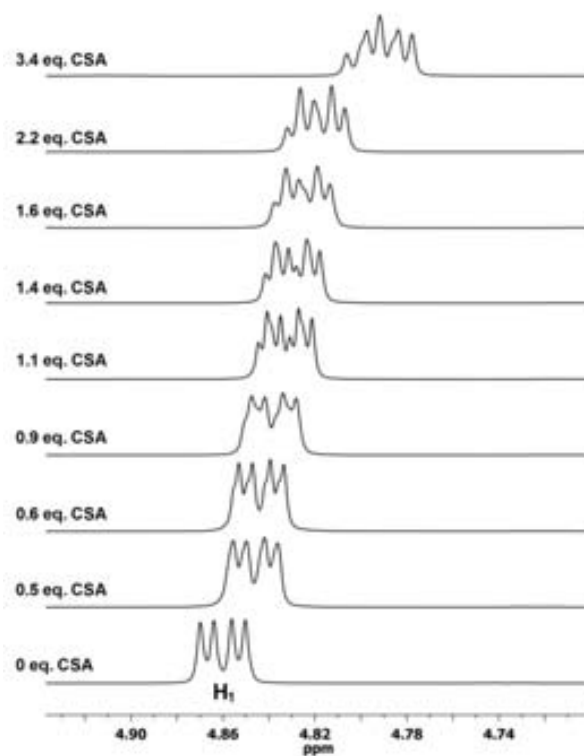
**Taula 5.18.** Diferència dels desplaçaments químics dels protons H-1, H-2 i H-2' de **77** a diferents temperatures després d'addicionar 3.7 equivalents d' $(aR,S,S)$ -**67**. (-) Indica que no es pot mesurar  $\Delta(\Delta\delta)$  degut al solapament de senyals.

T (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-1 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-2 (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-2' (ppm)
298	0.006	0.006	0.004
288	0.014	0.007	0.004
278	0.015	0.008	0
270	0.015	-	0

### 5.4.3. Ús d' $(aR,R,R)$ -**68** com a CSA

En l'assaig de solvatació emprant el CSA  $(aR,R,R)$ -**68** i el solut **77** es van addicionar un total de 3.4 equivalents de CSA i es van aconseguir uns resultats similars als obtinguts amb el CSA  $(aS,S,S)$ -**67**. La poca separació dels senyals tampoc va permetre quantificar la puresa enantiomèrica del solut estudiat (Figura 5.28).

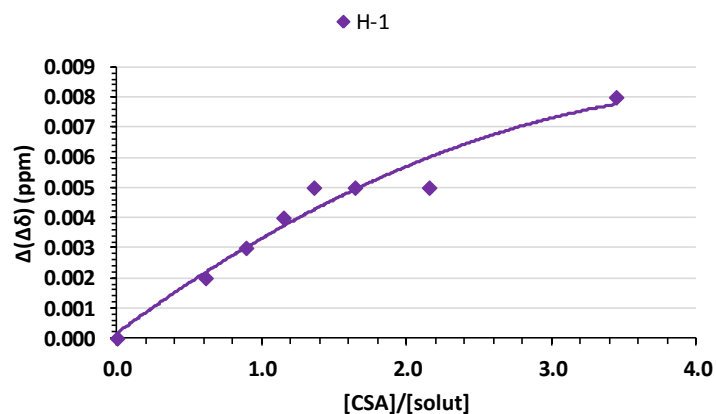
Els valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  en ppm observats es troben recollits a la Taula 5.19 i la seva evolució està representada a la Figura 5.29, on s'observa el continu creixement en la separació, sense arribar a la saturació.



**Figura 5.28.** Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **77** després de successives addicions d'(a*R,R,R*)-**68**. Es mostra el senyal del protó H-1.

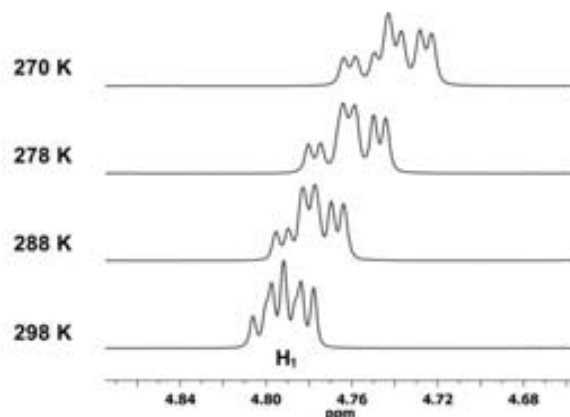
**Taula 5.19.** Diferència dels desplaçaments químics del protó H-1 de **77** després de successives addicions d'(a*R,R,R*)-**68**.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ H-1 (ppm)
0	0
0.5	0
0.6	0.002
0.9	0.003
1.1	0.004
1.4	0.005
1.6	0.005
2.2	0.005
3.4	0.008



**Figura 5.29.** Representació gràfica de l'evolució de la diferència dels desplaçaments químics del protó H-1 de **77** després de successives addicions d'(a*R,R,R*)-**68**.

En aquest cas, l'estudi realitzat a diferents temperatures no aporta millores significatives (Figura 5.30). S'aconsegueix augmentar la separació dels senyals dels protons H-1 dels dos enantiòmers, però la resolució no és suficient per a poder quantificar (Taula 5.20). Tot i així, es pot intuir la diferent proporció dels dos enantiòmers existent a la mostra estudiada de **77**.



**Figura 5.30.** Espectres d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del solut **77** a diferents temperatures després d'addicionar 3.4 equivalents d'(aR,R,R)-**68**. Es mostra el senyal del protó H-1.

**Taula 5.20.** Diferència dels desplaçaments químics del protó H-1 de **77** a diferents temperatures després d'addicionar 3.4 equivalents d'(aR,R,R)-**68**.

T (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H-1 (ppm)
298	0.008
288	0.012
278	0.016
270	0.021

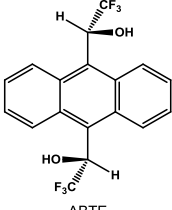
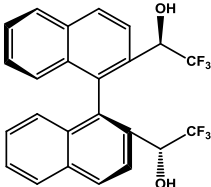
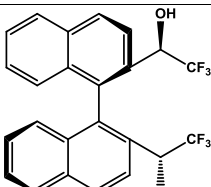
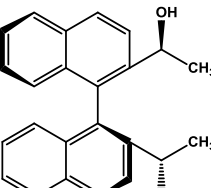
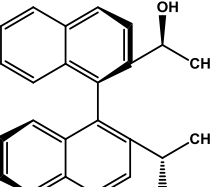
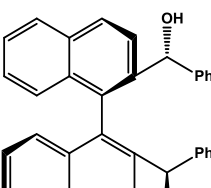
#### 5.4.4. Estudi comparatiu de la solvatació de **77**

D'igual manera que amb els anteriors soluts, en aquest apartat es pretén comparar la capacitat enantiodiferenciadora dels nous CSAs assajats entre si i amb els CSAs (R,R)-**8**, (aR,R,R)-**18** i (aS,R,R)-**18**. A la Taula 5.21 es troben recollits els resultats obtinguts amb tots aquests CSAs en els respectius assajos de solvatació amb el solut **77**.

En aquest cas, es pot dir que cap dels tres nous CSAs ha millorat els resultats obtinguts pels anteriors CSAs del grup de recerca ja que els valors d'anisocronia aconseguits amb aquest solut han estat molt baixos. A més a més, la resolució aconseguida ha estat insuficient per a poder quantificar, a excepció del protó H-1 a 260 K i usant 5.0 equivalents d'(aS,S,S)-**67**. Tot i així, amb els tres CSAs estudiats s'ha aconseguit observar enantiodiferenciació i per tant, interacció amb el solut **77**, fet que per exemple, amb un dels diastereoisòmers del diol trifluorometilat **18** no s'havia aconseguit. A més, en molts casos no s'ha arribat a la saturació, podent llavors augmentar l'enantiodiferenciació amb un nombre major d'equivalents de CSA.

En aquest cas, dels nous CSAs sintetitzats, el que ha donat millors resultats és l'(aR,S,S)-**67**, el qual té els grups hidroxils interns. Aquest CSA ha permès l'enantiodiferenciació de més senyals a més de presentar uns valors de  $\Delta(\Delta\delta)$  superiors. No obstant, els valors aconseguits amb tots tres CSAs són tan petits que és difícil treure alguna conclusió.

**Taula 5.21.** Comparació de la diferència dels desplaçaments químics dels protons de **77** emprant diferents CSAs.(-) Indica que no es pot mesurar  $\Delta(\Delta\delta)$  degut al solapament de senyals.(\*) Indica que a partir d'aquest nombre d'equivalents,  $\Delta(\Delta\delta)$  ja no augmenta més.

[CSA]	Disposició dels grups hidroxil	[CSA]/[solut]	Protó	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)	
				298 K	270 K
 ABTE ( <i>R,R</i> )- <b>8</b>		1.5*	H-1	0.021	
			H-2	-	
			H-2'	-	
 ( <i>aS,R,R</i> )- <b>18</b>	externs		No s'observa enantiodiferenciació		
 ( <i>aR,R,R</i> )- <b>18</b>	interns	2.0	H-1	0.058	
 ( <i>aS,S,S</i> )- <b>67</b>	externs	5.0	H-1	0.013	0.028
 ( <i>aR,S,S</i> )- <b>67</b>	interns	3.7	H-1	0.006	0.015
			H-2	0.006	0.008 <sup>a</sup>
			H-2'	0.004	0.004 <sup>b</sup>
 ( <i>aR,R,R</i> )- <b>68</b>	externs	3.4	H-1	0.008	0.021

<sup>a</sup> Aquest valor de  $\Delta(\Delta\delta)$  correspon a l'enregistrament a 278 K.<sup>b</sup> Aquest valor de  $\Delta(\Delta\delta)$  correspon a l'enregistrament a 288 K.

## 5.5. Consideracions finals

En aquest capítol s'ha descrit l'estudi de la capacitat enantiodiferenciadora i per tant, de l'aplicació com a CSAs dels diols (*aS,S,S*)-**67**, (*aR,S,S*)-**67** i (*aR,R,R*)-**68**. Per a fer-ho s'han realitzat diversos assajos de solvatació amb tres soluts diferents, la 1-(1-naftil)etilamina, **2**, el *cis*-1-amino-2-indanol, **76**, i l'1-fenil-1,2-etandiol, **77** (Figura 5.31).

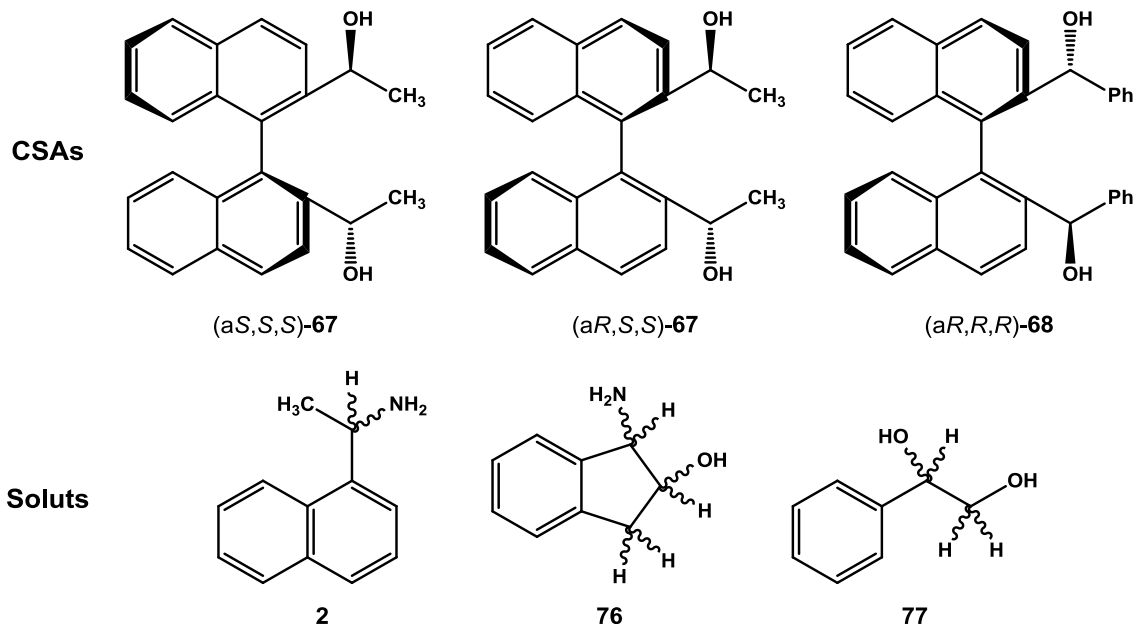


Figura 5.31. Agents de solvatació quiral i soluts emprats en als assajos de solvatació realitzats.

Tot i que els resultats dels assajos de solvatació realitzats no han mostrat una capacitat enantiodiferenciadora d'aquests diols superior a la del millor CSA sintetitzat al nostre grup de recerca, l'(*R,R*)-**8**, sí s'han observat algunes diferències, i en alguns casos millores, front els diastereoisòmers del diol trifluorometilat **18**.

En primer lloc, tot i no aportar millores pel que fa a valors majors de la diferència dels desplaçaments químics, alguns d'aquests nous CSAs sí han permès observar un major nombre de senyals del solut afectades per l'anisotropia generada pel CSA. Aquest fet fa aquests CSAs més versàtils, ja que permeten treballar amb un major nombre de senyals del solut estudiat.

En segon lloc, ressaltar que amb els tres nous CSAs s'ha aconseguit una certa enantiodiferenciació dels senyals del solut estudiat en tots els assajos realitzats, fet que implica que en tots ells s'ha assolit la complexació d'ambdues espècies per tal de formar els complexos diastereoisomèrics d'interès. Aquest fet implica que tots tres diols són aplicables com a CSAs degut a que s'aconsegueix dur a terme una complexació, i en alguns casos fins i tot s'aconsegueix quantificar la puresa enantiomèrica del solut estudiat, especialment a baixa temperatura, on la separació de senyals és major.

Per acabar, el diol (*aR,R,R*)-**68**, tot i tenir una major superfície aromàtica presenta, en general, valors d'enantiodiferenciació menors que els dels seus anàlegs (*aS,S,S*)- i (*aR,S,S*)-**67**. Per tant, aquest increment de la superfície aromàtica no afavoreix una major interacció CSA-solut en aquestes estructures binaftalèniques, ni aporta un increment en l'anisotropia magnètica. A més, pel que fa als diastereoisòmers (*aS,S,S*)- i (*aR,S,S*)-**67**, no s'observa una clara distinció entre quin dels dos és millor CSA, ja que el primer ha resultat ser més efectiu amb **2**, mentre que el segon ho ha estat front **76** i **77**.



## **6. Resum i conclusions**

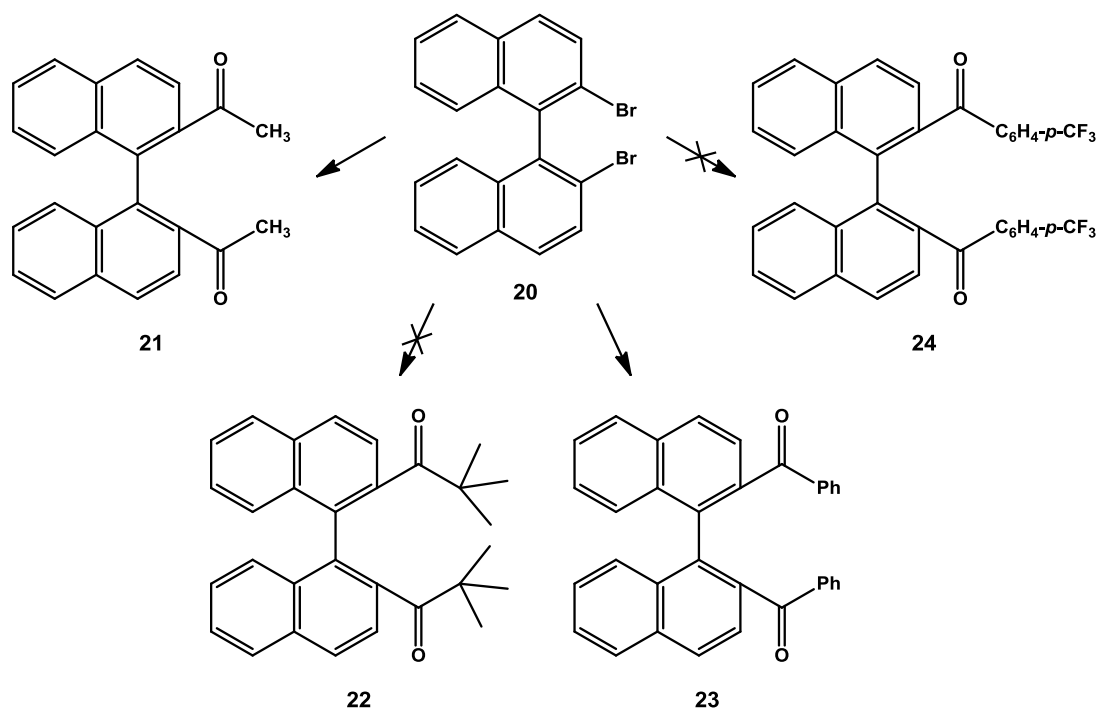
---



## 6. Resum i conclusions

En la present Tesi Doctoral s'ha desenvolupat la síntesi de nous compostos dicetònics amb quiralitat axial diferentment substituïts a les posicions  $\alpha$ -carboníliques, tots ells derivats de l'1,1'-binaftalè. Mitjançant l'ús d'agents reductors aquirals i de la reducció de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) s'han preparat els corresponents estereoisòmers dels seus diols tant en forma racèmica com enantiopura. També s'ha assajat l'aplicació dels estereoisòmers amb simetria  $C_2$  dels diols enantiopurs obtinguts com a agents de solvatació quiral (CSAs) en la determinació de la puresa enantiomèrica mitjançant RMN.

Primerament, s'ha abordat la síntesi de les dicetones racèmiques **21**, **22**, **23** i **24** a partir del compost dibromat **20** mitjançant diferents metodologies sintètiques: arilació de Heck, ús d'ortoèsters, ús de cuprats, acoblament de Stille, acilació de Friedel-Crafts dirigida, reacció d'àcids carboxílics amb compostos organometàl·lics, síntesi de cetones de Weinreb i acilació. La síntesi de les dicetones **22** i **24** no s'ha assolit, havent-se sintetitzat la 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, **21**, i la ([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23** (Esquema 6.1).

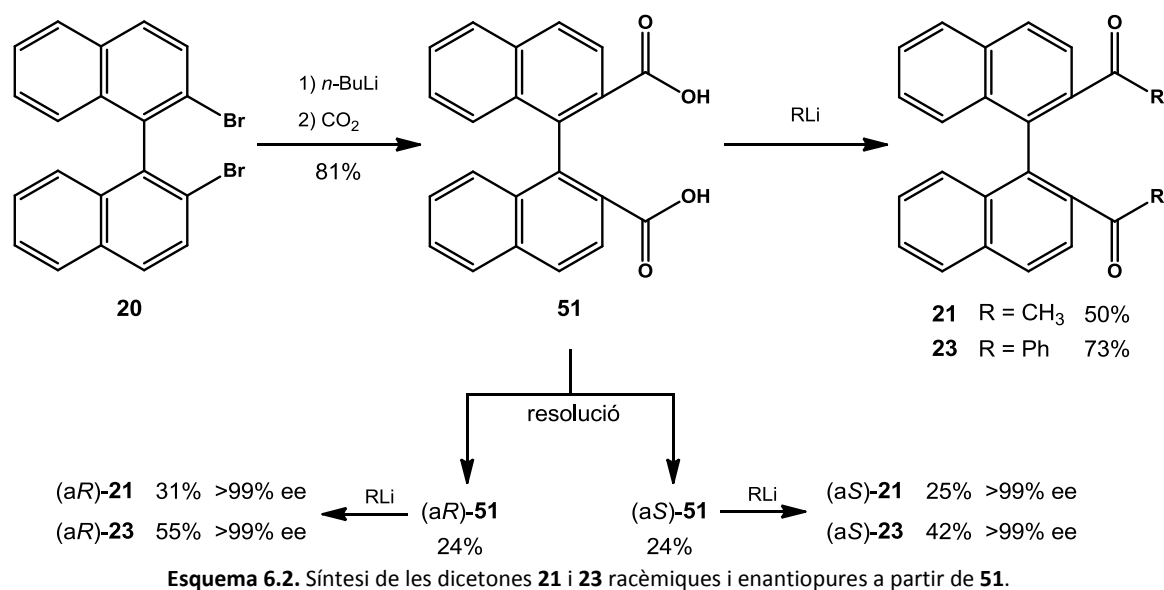


Esquema 6.1. Síntesi de les dicetones racèmiques a partir de **20**.

La síntesi de **21** i **23** s'ha assolit a partir d'un precursor comú, l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, **51**. Aquest intermedi s'ha obtingut amb un 81% de rendiment mitjançant el tractament de **20** amb *n*-BuLi i posterior carboxilació. Llavors, la reacció del diàcid **51** amb el derivat organolitiat corresponent ha permès obtenir les dicetones racèmiques **21** i **23** amb un 50% i 73% de rendiment, respectivament (Esquema 6.2).

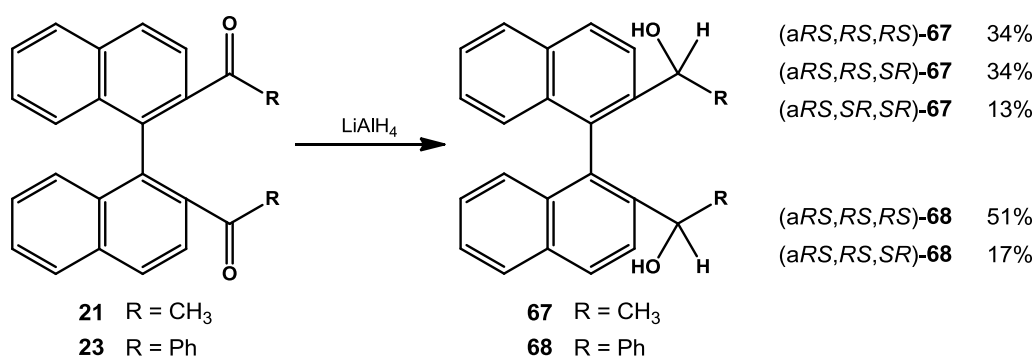
A més, seguint un procés de resolució prèviament descrit a la bibliografia, s'han obtingut els dos enantiòmers del diàcid **51** utilitzant (*R*)-1-feniletilamina com a agent de resolució. La formació i posterior separació per cristal·lització de les corresponents amides diastereoisomèriques (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**73** ha permès obtenir, per hidròlisi, els diàcids (*aR*)- i (*aS*)-**51**. Seguidament, el tractament

d'aquests amb MeLi o PhLi ha permès sintetitzar les dicetones **21** i **23** en forma enantiopura amb uns excessos enantiomèrics >99% (Esquema 6.2).



Mitjançant la difracció de raigs X de **23** s'ha obtingut informació estructural i conformacional d'aquesta dicetona. A l'estructura cristal·lina s'observa una disposició quasi en *anti* dels grups carbonil respecte l'enllaç entre C-2 i C-3 del seu anell naftalènic, i a més, els grups fenil presenten una disposició relativa pràcticament paral·lela, fet que pot afavorir la presència d'interaccions estabilitzadores tipus  $\pi$ -stacking.

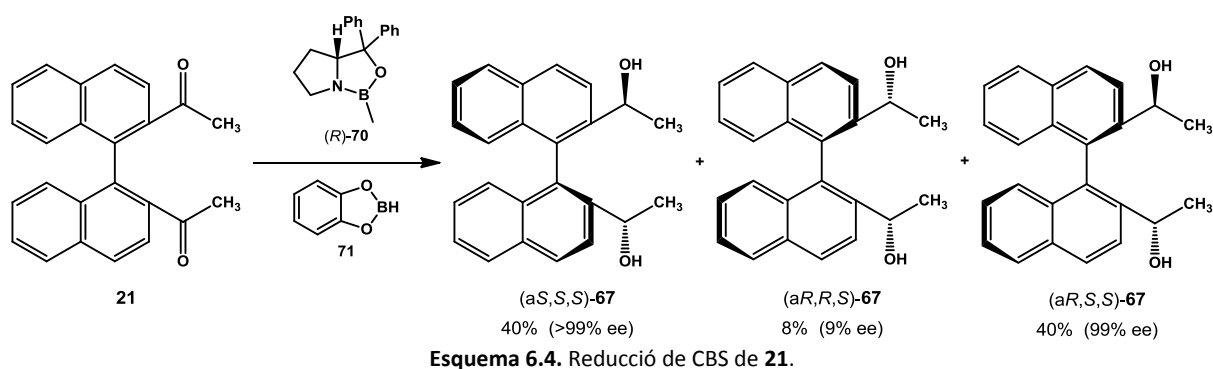
S'ha estudiat la reducció de les anteriors dicetones racèmiques **21** i **23** mitjançant diverses metodologies. Primerament, s'ha assajat la reducció d'aquestes amb hidrurs metàl·lics aquirals, observant que amb NaBH<sub>4</sub> la reducció no té lloc en cap dels casos, mentre que amb LiAlH<sub>4</sub> s'assoleix la reducció d'ambdues. D'una banda, en la reducció de la dimetilcetona **21** s'han obtingut les tres parelles d'enantiòmers del diol **67**, és a dir, els diols (*aRS,RS,RS*)-, (*aRS,RS,SR*)- i (*aRS,SR,SR*)-**67**, amb uns rendiments del 34%, 34% i 13%, respectivament. D'altra banda, en la reducció de la difenilcetona **23** només s'han obtingut dues parelles d'enantiòmers del diol **68**, concretament els diols (*aRS,RS,RS*)- i (*aRS,RS,SR*)-**68**, amb un 51% i 17% de rendiment, respectivament (Esquema 6.3).



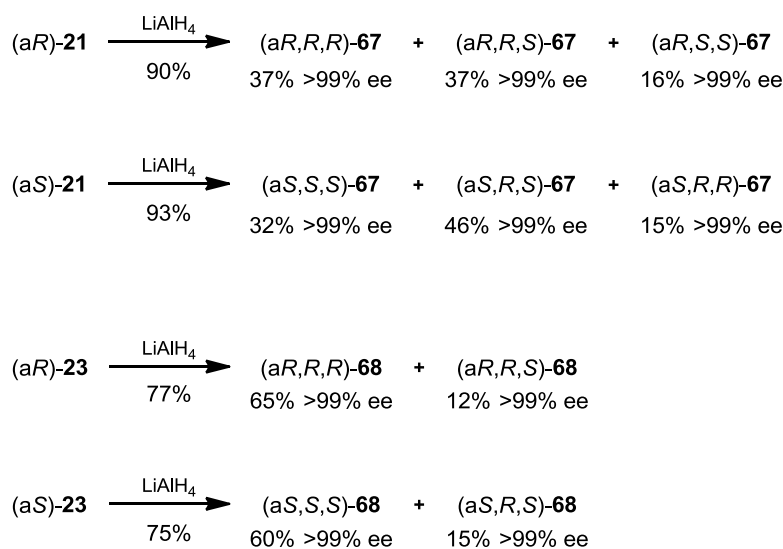
S'han observat algunes diferències en el procés de reducció d'aquestes dicetones en comparació amb els resultats obtinguts prèviament al nostre grup de recerca amb la dicetona **25**, l'anàloga de **21** amb substitució dels grups metil per grups trifluorometil. No obstant, en tots els casos s'ha observat una clara preferència de l'atac de l'hidrur per la cara interna del grup carbonil, sent aquesta

diastereoselectivitat major en el cas de la reducció de la difenilcetona **23**. Considerem que aquesta preferència en l'aproximació per la cara interna del grup carbonil es deu al fet que aquesta implica una major estabilització de l'agent reductor mitjançant la doble coordinació amb els dos àtoms d'oxigen. A més, creiem que la major selectivitat observada en la reducció de **23** es podria explicar degut a una estabilització addicional de l'estat de transició deguda a l'existència d'interaccions  $\pi$ -stacking entre l'anell naftalènic i el grup fenil.

Amb la finalitat d'obtenir els diols **67** i **68** en forma enantiopura s'ha assajat la reducció de **21** i **23** amb mètodes enantioselectius com la reducció per transferència asimètrica d'hidrogen i la reducció de CBS. Únicament la reducció de CBS de **21** ha donat resultats satisfactoris, aconseguint la síntesi dels diols amb simetria  $C_2$  (aS,S,S)- i (aR,S,S)-**67** amb un 40% de rendiment cadascun d'ells i amb uns excessos enantiomèrics  $\geq 99\%$ . També s'ha obtingut de forma minoritària l'estereoisòmer asimètric (aR,R,S)-**67** amb un 8% de rendiment i un 9% d'excés enantiomèric (Esquema 6.4).



Així doncs, per tal d'obtenir la resta d'estereoisòmers en forma enantiopura tant de **67** com de **68**, s'han reduït les dicetones (aR)-**21**, (aS)-**21**, (aR)-**23** i (aS)-**23** amb  $\text{LiAlH}_4$ . Aquesta estratègia ha permès l'obtenció dels sis estereoisòmers possibles del diol **67** i de quatre del diol **68**, tots ells en forma enantiopura i amb uns excessos enantiomèrics  $>99\%$  (Esquema 6.5).



**Esquema 6.5.** Reducció de les dicetones enantiopures de **21** i **23** amb  $\text{LiAlH}_4$ .

La difracció de raigs X d'(aRS,RS,RS)-**68** i d'(aS,S,S)-**67** ha permès determinar que, en aquest tipus de diols, la disposició del protó metínic és *anti* respecte l'enllaç entre C-2 i C-3 del seu anell naftalènic. Això fa que els substituents del centre quiral quedin disposats en dues posicions diferents,

les quals s'han anomenat posició interna i externa segons la seva proximitat al substituent de la posició 2 de l'altra subunitat naftalènica.

La determinació de la configuració absoluta de tots els estereoisòmers de **67** i **68** sintetitzats en aquest treball ha estat possible gràcies a experiments de RMN, difracció de raigs X i CHPLC.

Finalment, s'ha assajat la capacitat enantiodiferenciadora dels diols amb simetria  $C_2$  (*aS,S,S*)-**67**, (*aR,S,S*)-**67** i (*aR,R,R*)-**68** front tres soluts de referència, la 1-(1-naftil)etilamina, **2**, el *cis*-1-amino-2-indanol, **76**, i l'1-fenil-1,2-etandiol, **77**. Els resultats d'aquests assajos de solvatació han estat satisfactoris, aconseguint en tots ells la formació dels complexos diastereoisomèrics CSA-solut i arribant a poder quantificar, i per tant determinar la puresa enantiomèrica de la mostra estudiada en el cas dels soluts **2** i **76**. A més, en aquests assajos de solvatació s'ha confirmat l'efecte de la temperatura en l'enantiodiferenciació aconseguida, sent aquesta major a menor temperatura de treball.

## **7. Part experimental**

---





## 7. Part experimental

### OBSERVACIONS GENERALS

**Espectroscòpia de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN):** Els espectres de RMN s'han enregistrat al Servei de Ressonància Magnètica Nuclear (SeRMN) de la Universitat Autònoma de Barcelona. Els espectres d'<sup>1</sup>H-RMN, de <sup>13</sup>C-RMN i de nOe, així com els espectres bidimensionals COSY, HSQC i HMBC, han estat enregistrats en aparells *Bruker Avance II 600 MHz*, *Bruker Avance 500 MHz*, *Bruker ARX 400*, *Bruker Avance 360 MHz* i *Bruker 250 MHz*. Els desplaçaments químics ( $\delta$ ) es donen en ppm utilitzant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat (CDCl<sub>3</sub>, (s) 7.26 ppm per a l'<sup>1</sup>H-RMN, (t) 77.0 ppm per al <sup>13</sup>C-RMN; acetona-*d*<sub>6</sub>, (quint) 2.05 ppm per a l'<sup>1</sup>H-RMN, (s) 206.0 ppm i (sept) 29.8 ppm per al <sup>13</sup>C-RMN). Les abreviatures que descriuen la multiplicitat dels senyals observats són les següents: s (singlet), d (doblet), dd (doble doblet), ddd (doble doble doblet), dq (doble quartet), t (triplet), q (quartet), quint (quintuplet), sept (septuplet) i m (multiplet). Les constants d'acoblament (*J*) es donen en Hz. Tots els experiments han estat enregistrats a 298 K si no s'especifica el contrari.

**Espectroscòpia d'infraroig (IR):** Els espectres d'infraroig s'han enregistrat en un espectrofotòmetre *Tensor 27 Bruker* amb mòdul ATR (*Attenuated Total Reflectance*) *Golden Gate*. Les freqüències ( $\nu$ ) es donen en cm<sup>-1</sup>.

**Espectrometria de masses (EM):** Els espectres de masses s'han enregistrat mitjançant cromatografia de gasos en un cromatògraf *Agilent 6850 Network GC System* amb una posterior detecció selectiva de masses amb un detector *Agilent 5975C VL MSD with Triple-Axis Detector*.

**Espectrometria de masses d'alta resolució (EMAR):** Els espectres de masses d'alta resolució s'han enregistrat al Servei d'Anàlisi Química (SAQ) de la Universitat Autònoma de Barcelona mitjançant ionització per electroesprai (ESI) en un equip *microTOFQ* de *Bruker Daltonics*.

**Cromatografia de gasos (CG):** Les cromatografies de gasos s'han dut a terme en un cromatògraf *Agilent 6850 Network GC System* proveït d'una columna capil·lar *HP-5MS* 30 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu$ m i amb detecció *Flame Ionization Detector* (FID).

Els mètodes emprats són els següents:

- Mètode CG-1: 225 °C (1 min), gradient 10 °C/min (6 min), 285 °C (53 min).
- Mètode CG-2: 120 °C (4 min), gradient 15 °C/min (10 min), 270 °C (6 min).
- Mètode CG-3: 75 °C (10 min), gradient 30 °C/min (7 min), 285 °C (40 min).

**Cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC):** Les cromatografies líquides d'alta resolució s'han efectuat en un cromatògraf *Waters 2690* amb un detector d'ultraviolat visible *Waters 996*. S'han utilitzat dues columnes amb fase estacionària quiral (*Daicel Chiralcel OD* i *Daicel Chiralpak IC*) ambdues de 25 cm x 0.45 cm. La fase mòbil emprada s'indica en cadascun dels casos i el flux de treball ha estat d'1 mL/min.

**Cromatografia en columna:** Les cromatografies en columna s'han realitzat sota pressió de nitrogen utilitzant com a fase estacionària gel de sílice de mida de partícula 40-63  $\mu$ m. Els dissolvents emprats com a fase mòbil s'especifiquen en cadascun dels casos.

**Cromatografia en capa prima:** Les cromatografies en capa prima s'han realitzat sobre plaques fines *Alugram® SIL G/UV<sub>254</sub>* de 0.20 mm de gruix. Els dissolvents emprats com a eluents s'especifiquen en cadascun dels casos i el seu revelat s'ha dut a terme sota una làmpada d'ultraviolat de 254 nm.

**Punt de fusió (p.f.):** Els punts de fusió s'han determinat en un bloc *Kofler* de la marca *Reichert* i no han estat corregits.

**Poder rotatori:** Les rotacions específiques  $[\alpha]_D$  s'han determinat en un espectropolarímetre *Jasco J-715* amb regulador de temperatura fent servir una cubeta d'un centímetre de longitud i a una longitud d'ona de 589.6 nm ( $\lambda_{Na}$ ). La concentració (c) es dona en g/100 mL.

**Difracció de raigs X:** Els experiments de difracció de raigs X s'han realitzat al Servei de Difracció de Raigs X de la Universitat Autònoma de Barcelona.

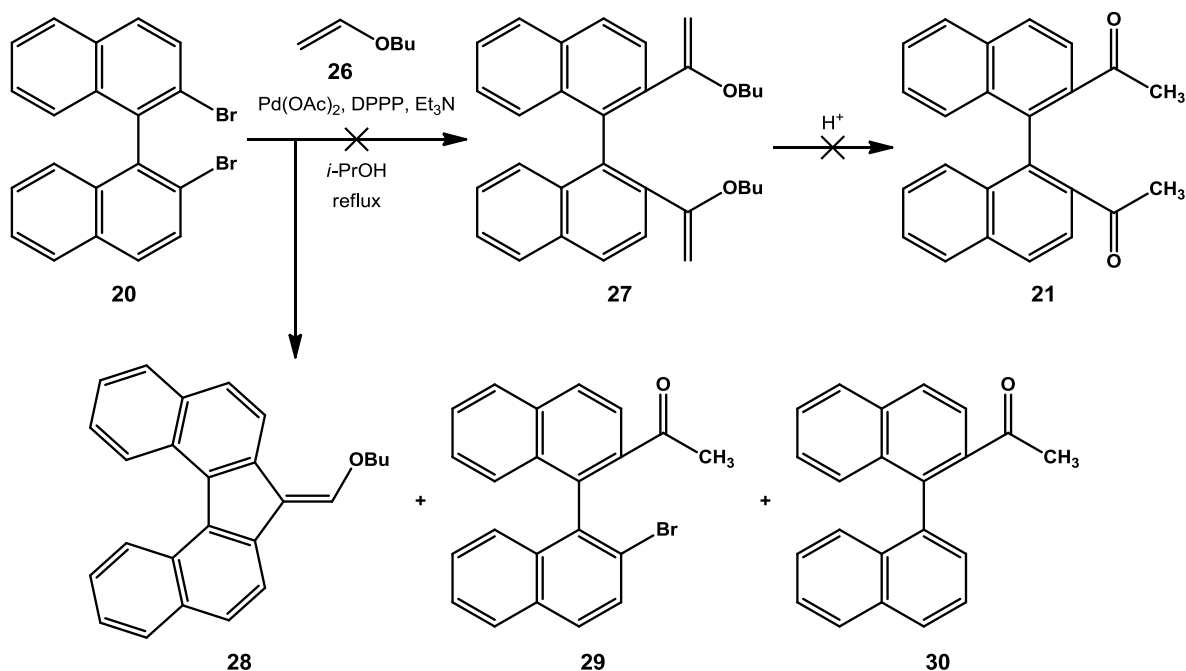
**Altres:**

- Les reaccions que requereixen atmosfera inert s'han realitzat sota N<sub>2</sub> i s'han emprat dissolvents anhidres.
- Els dissolvents anhidres usats s'han anhidritzat seguint mètodes estàndards. El THF i el toluè s'han destil·lat sobre Na/benzofenona i el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.
- Els reactius comercials s'han usat directament sense cap purificació prèvia, excepte algun cas en que s'indica el tractament realitzat.
- Els tamisos moleculars de 4 Å emprats en algunes reaccions s'han activat mitjançant diversos cicles successius d'escalfament al microones i buit.
- En algunes reaccions s'indica que a la cromatografia en columna el cru s'ha adsorbit prèviament en gel de sílice enloc d'introduir-lo a la columna dissolt en la fase mòbil. Aquesta tècnica s'ha emprat en casos on el cru és insoluble en la fase mòbil o bé en reaccions on els compostos elueixen molt junts. Per a realitzar aquesta tècnica, el cru es dissol completament en un dissolvent adient en el qual sigui soluble. Seguidament, s'afegeix gel de sílice en una quantitat entre 2 i 3 vegades el pes del cru, i finalment s'evapora el dissolvent al rotavapor, quedant el cru adsorbit i preparat per a ser dipositat sobre la sorra superior de la columna cromatogràfica ja empaquetada adientment.
- El diòxid de carboni (CO<sub>2</sub>) emprat prové d'una bombona de la marca Linde de més de 99.995% de puresa.
- El Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i el MgSO<sub>4</sub> emprats per a assecar les fases orgàniques eren anhidres.
- Quan s'indica un compost només amb el seu nom o número, sense indicar estereoquímica, s'està fent referència al compost en la seva forma racèmica.

## 7.1. Síntesi d'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, **21**

### 7.1.1. Intent de síntesi de **21** a partir de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, via arilació de Heck

#### 7.1.1.1. Utilitzant 12% de Pd(OAc)<sub>2</sub> i 22% de DPPP



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.208 g (0.50 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, 0.014 g (0.06 mmol) d'acetat de pal·ladi(II) i 0.046 g (0.11 mmol) d'1,3-bis(difenilfosfino)propà (DPPP) en 2 mL de *i*-PrOH.

Seguidament, es desgasa la solució anterior durant 15 minuts mitjançant la submersió d'una agulla amb corrent de nitrogen a la solució de reacció.

A continuació s'addicionen successivament 0.390 mL (3.01 mmol) de butil vinil èter, **26**, i 0.350 mL (2.51 mmol) de trietilamina prèviament destil·lada i s'acobla un refrigerant de reflux amb un globus de nitrogen a la part superior. Tot seguit, s'escalfa la solució a reflux i es controla l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima emprant hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90:10) com a eluent.

Transcorregudes 24 hores de reflux es deixa refredar progressivament la solució fins a temperatura ambient, s'afegeixen 5 mL d'una solució de HCl al 5% i es continua l'agitació 30 minuts més. Passat aquest temps, s'afegeixen 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i se separen les fases. La fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O fins a pH 7. Per últim, la fase orgànica s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color marró es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (95:5). No s'obté el producte **21** en cap de les fraccions. L'anàlisi d'aquestes per CG (Mètode CG-1), EM i <sup>1</sup>H-RMN permet detectar els següents productes, tot i que no s'aconsegueix l'aïllament de tots ells en estat pur:

- 0.010 g (0.03 mmol, 6%) d'un oli groc identificat com a 7-(butoximetilen)-7H-dibenzo[*c,g*]fluorè, **28**.
- 0.053 g (0.14 mmol, 28%) d'un sòlid taronja identificat com a 1-(2'-bromo-[1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, **29**.
- 0.056 g d'un oli de color vermellós identificat com una mescla de **29** i d'1-([1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, **30**, en proporció 3:2.

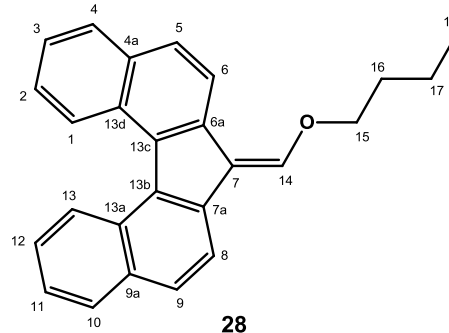
#### Dades físiques i espectroscòpiques de **28**

$R_f = 0.16$  (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90:10)

CG  $t_R = 11.93$  min (Mètode CG-1)

EM  $m/z$  (%): 351 (28), 350 ( $M^+$ , 99), 294 (29), 266 (43), 265 (100), 264 (98), 263 (88).

$^1\text{H-RMN}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.80 (d,  $J_{1,2}=8.4$  Hz, 1H, H-1), 8.77 (d,  $J_{13,12}=8.5$  Hz, 1H, H-13), 8.39 (d,  $J_{6,5}=8.3$  Hz, 1H, H-6), 8.00 (d,  $J_{4,3}=7.4$  Hz, 1H, H-4), 7.97 (d,  $J_{10,11}=8.1$  Hz, 1H, H-10), 7.90 (d,  $J_{5,6}=8.3$  Hz, 1H, H-5), 7.84 (s, 2H, H-8, H-9), 7.71 (s, 1H, H-14), 7.59 – 7.55 (m, 2H, H-2, H-12), 7.53 (ddd,  $J_{3,4}=7.4$  Hz,  $J_{3,2}=6.9$  Hz,  $J_{3,1}=1.2$  Hz, 1H, H-3), 7.50 (ddd,  $J_{11,10}=8.1$  Hz,  $J_{11,12}=6.9$  Hz,  $J_{11,13}=1.0$  Hz, 1H, H-11), 4.36 (t,  $J_{15,16}=6.5$  Hz, 2H, H-15), 1.98 – 1.89 (m, 2H, H-16), 1.68 – 1.58 (m, 2H, H-17), 1.07 (t,  $J_{18,17}=7.4$  Hz, 3H, H-18).



$^{13}\text{C-RMN}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.2 (C-14), 137.0 (C-7a), 135.2 (C-13c), 134.7 (C-6a), 133.88 (C-13b), 133.70 (C-4a), 133.51 (C-9a), 129.0 (C-13a), 128.73 (C-10), 128.67 (C-4), 128.52 (C-13d), 127.2 (C-5), 126.93 (C-1), 126.90 (C-9), 126.7 (C-13), 124.80 (C-12), 124.72 (C-3), 124.59 (C-2), 124.3 (C-11), 122.8 (C-6), 117.0 (C-8), 116.4 (C-7), 75.6 (C-15), 32.1 (C-16), 19.1 (C-17), 13.8 (C-18).

Espectres **COSY**, **HSQC**, **HMBC** i **nOe** han estat enregistrats.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **29**

$R_f = 0.38$  (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 30:70)

CG  $t_R = 10.54$  min (Mètode CG-1)

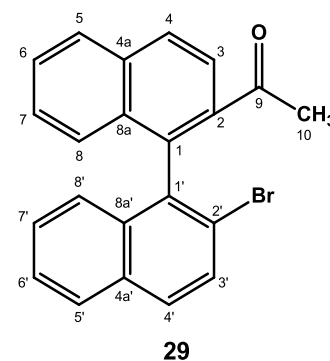
IR ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3055, 2961, 2921, 2851, 1678, 1260, 1232, 1096, 1017, 805, 773, 744, 699.

EM  $m/z$  (%): 376 i 374 ( $M^+$ , 0.02 i 0.01), 296 (23), 295 (100), 252 (21), 250 (24).

EMAR (ESI+)  $m/z$ :    Calculat per a  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrO}$ :            397.0198 i 399.0179 ( $M+\text{Na}^+$ , 99.8 i 100)  
                          Experimental:                            397.0195 i 399.0180 ( $M+\text{Na}^+$ , 100 i 98.4)

**$^1\text{H-RMN}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (d,  $J_{4,3}=8.6$  Hz, 1H, H-4), 8.00 (d,  $J_{5,6}=8.1$  Hz, 1H, H-5), 7.99 (d,  $J_{3,4}=8.6$  Hz, 1H, H-3), 7.95 (d,  $J_{5',6'}=8.2$  Hz, 1H, H-5'), 7.91 (d,  $J_{4',3'}=8.8$  Hz, 1H, H-4'), 7.84 (d,  $J_{3',4'}=8.8$  Hz, 1H, H-3'), 7.59 (t ample,  $J_{6,5}\approx J_{6,7}\approx 7.6$  Hz, 1H, H-6), 7.52 (t ample,  $J_{6',5'}\approx J_{6',7'}\approx 7.5$  Hz, 1H, H-6'), 7.36 (t ample,  $J_{7,8}\approx J_{7,6}\approx 7.7$  Hz, 1H, H-7), 7.31 (t ample,  $J_{7',8'}\approx J_{7',6'}\approx 7.6$  Hz, 1H, H-7'), 7.23 (d,  $J_{8,7}=8.6$  Hz, 1H, H-8), 7.11 (d,  $J_{8',7'}=8.5$  Hz, 1H, H-8'), 2.10 (s, 3H, H-10).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.4 (C-9), 137.1 (C-2), 136.58 (C-1'), 136.55 (C-1), 134.9 (C-4a), 134.4 (C-8a'), 132.2 (C-4a'), 131.8 (C-8a), 129.93 (C-3'), 129.89 (C-4'), 128.9 (C-4), 128.26 (C-5'), 128.20 (C-5), 127.9 (C-6), 127.5 (C-7'), 127.29 (C-7), 127.11 (C-8), 126.5 (C-6'), 126.2 (C-8'), 125.0 (C-3), 122.8 (C-2'), 29.5 (C-10).



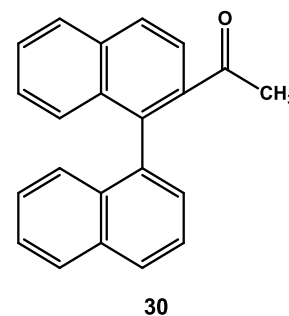
Espectres **COSY**, **HSQC**, **HMBC** i **nOe** han estat enregistrats.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **30**

$R_f = 0.07$  (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90:10)

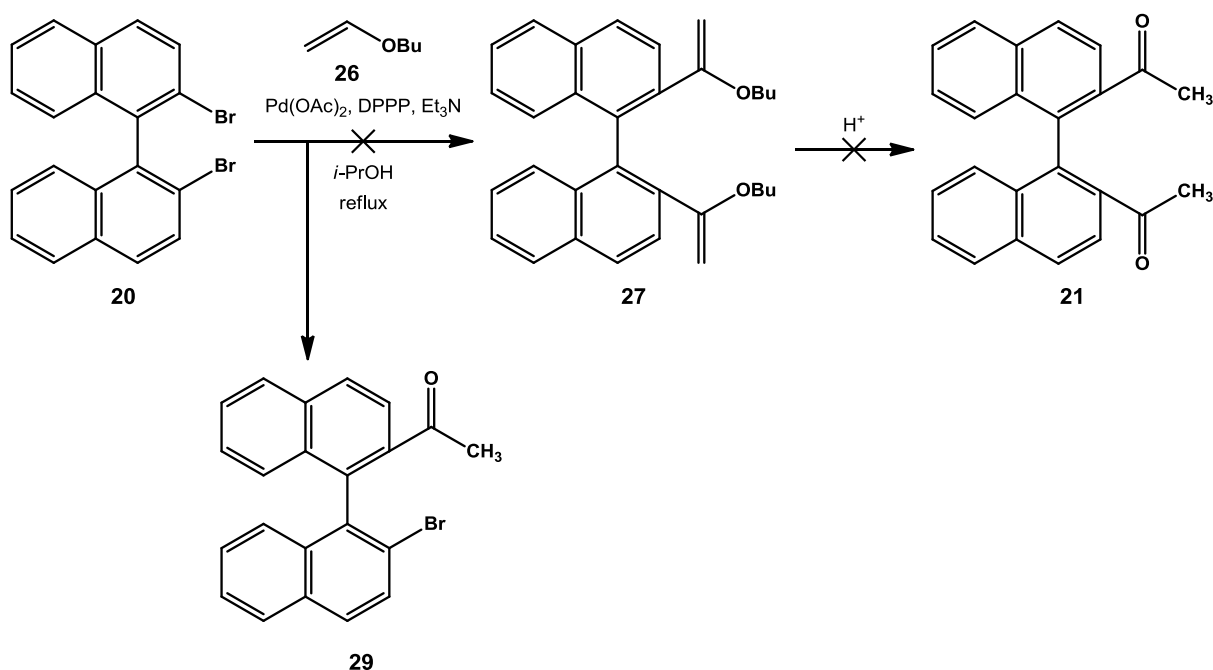
**CG**  $t_R = 8.59$  min (Mètode CG-1)

**EM**  $m/z$  (%): 296 ( $M^+$ , 84), 282 (27), 281 (100), 253 (98), 252 (100), 250 (46), 126 (23).



**IR**, **EMAR**,  $^1\text{H-RMN}$  i  $^{13}\text{C-RMN}$  a l'apartat 7.1.11.1.

#### 7.1.1.2. Utilitzant 60% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , **DPPP** estequiomètric i molt excés de butil vinil èter, **26**



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.216 g (0.52 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, 0.071 g (0.32 mmol) d'acetat de pal·ladi(II) i 0.218 g (0.53 mmol) d'1,3-bis(difenilfosfino)propà (DPPP) en 2 mL de *i*-PrOH.

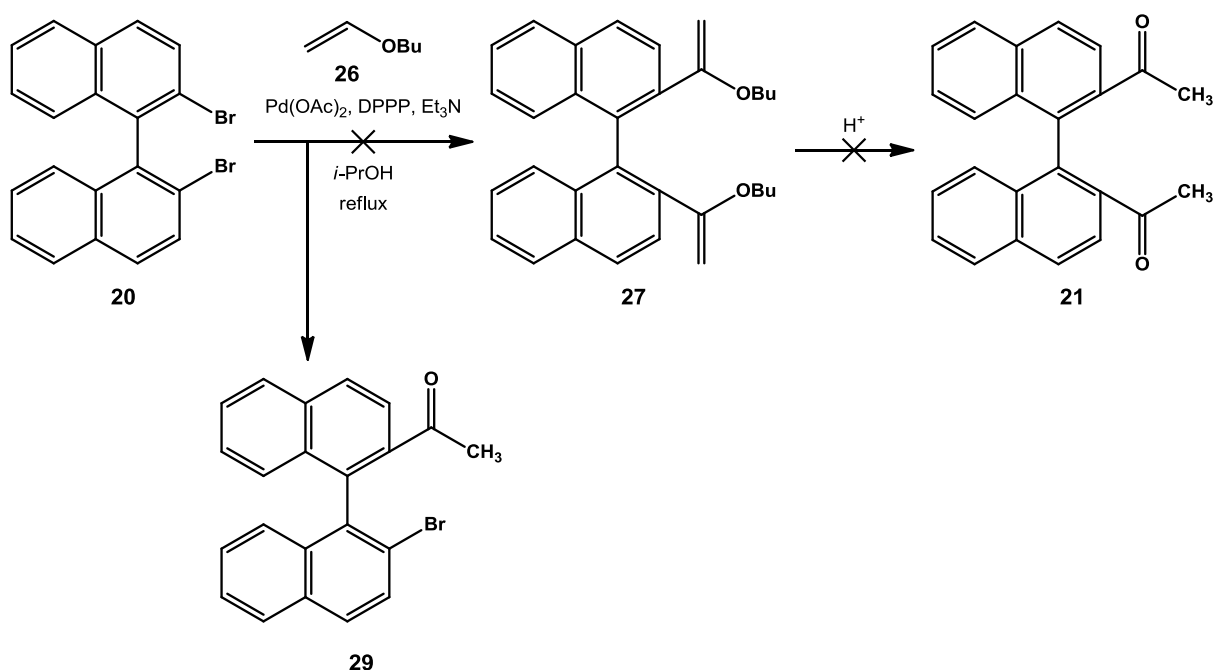
Seguidament, es desgasca la solució anterior durant 15 minuts mitjançant la submersió d'una agulla amb corrent de nitrogen a la solució de reacció.

A continuació s'addicionen successivament 4 mL (30.91 mmol) de butil vinil èter, **26**, i 0.350 mL (2.51 mmol) de trietilamina prèviament destil·lada i s'acobra un refrigerant de reflux amb un globus de nitrogen a la part superior. Tot seguit, s'escalfa la solució a reflux i es controla l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima emprant hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90:10) com a eluent.

Transcorregudes 24 hores de reflux es deixa refredar progressivament la solució fins a temperatura ambient, s'afegeixen 5 mL d'una solució de HCl al 5% i es continua l'agitació 30 minuts més. Passat aquest temps, s'afegeixen 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i se separen les fases. La fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O fins a pH 7. Per últim, la fase orgànica s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color taronja es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50:50). No s'obté el producte **21** en cap de les fraccions. S'obtenen 0.053 g (0.14 mmol, 27%) d'un oli taronja identificat per CG (Mètode CG-1), EM i <sup>1</sup>H-RMN com a 1-(2'-bromo-[1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, **29**.

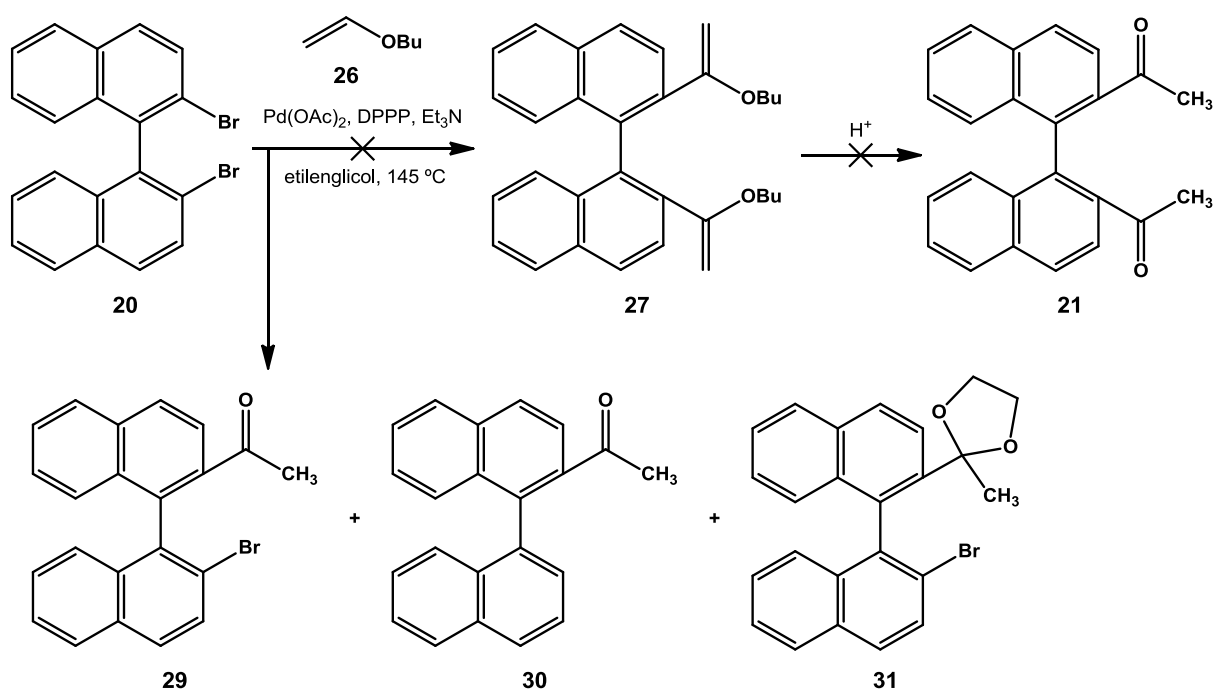
### 7.1.1.3. Amb addició de 26 en calent



La reacció es duu a terme de manera anàloga al cas anterior, amb la diferència que l'addició del butil vinil èter té lloc un cop iniciat el reflux.

Els resultats obtinguts són equivalents tot i deixar evolucionar durant més temps la reacció.

## 7.1.1.4. Utilitzant etilenglicol com a dissolvent



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.212 g (0.51 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, 0.001 g (0.004 mmol) d'acetat de pal·ladi(II) i 0.004 g (0.01 mmol) d'1,3-bis(difenilfosfino)propà (DPPP) en 2 mL d'etilenglicol.

Seguidament, es desgasca la solució anterior durant 15 minuts mitjançant la submersió d'una agulla amb corrent de nitrogen a la solució de reacció.

A continuació s'addicionen 0.350 mL (2.51 mmol) de trietilamina prèviament destil·lada i s'acoba un refrigerant de reflux amb un globus de nitrogen a la part superior. Tot seguit, s'escalfa la solució a 145 °C, i passats 5 minuts a aquesta temperatura, s'addicionen 0.400 mL (3.09 mmol) de butil vinil èter, **26**.

Es deixa evolucionar la reacció a aquesta temperatura i es controla per cromatografia de capa prima emprant hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50:50) com a eluent.

Transcorreguts 5 dies de reacció es deixa refredar progressivament la solució fins a temperatura ambient, s'afegeixen 5 mL d'una solució de HCl al 5% i es continua l'agitació 30 minuts més. Passat aquest temps, s'afegeixen 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i se separen les fases. La fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O fins a pH 7. Per últim, la fase orgànica s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color marró es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70:30). Durant la separació cromatogràfica es polaritza gradualment la fase mòbil fins a hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50:50). No s'obté el producte **21** en cap de les fraccions. L'anàlisi d'aquestes per CG (Mètode CG-1), EM i <sup>1</sup>H-RMN permet detectar els següents productes, tot i que no s'aconsegueix l'aïllament de tots ells en estat pur:

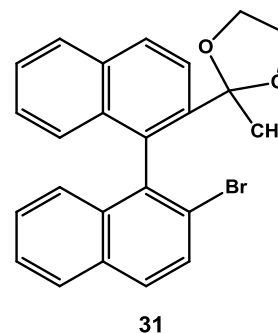
- 0.059 g (0.14 mmol, 28% recuperació) de **20**.
- 0.047 g (0.13 mmol, 35%<sup>166</sup>) d'un oli taronja identificat com a 1-(2'-bromo-[1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, **29**.
- 0.036 g d'un oli taronja identificat com una mescla de **29**, d'1-([1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, **30**, i de 2-(2'-bromo-[1,1'-binaftalen]-2-il)-2-metil-1,3-dioxolà, **31**, en proporció 3:1:2.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **31**

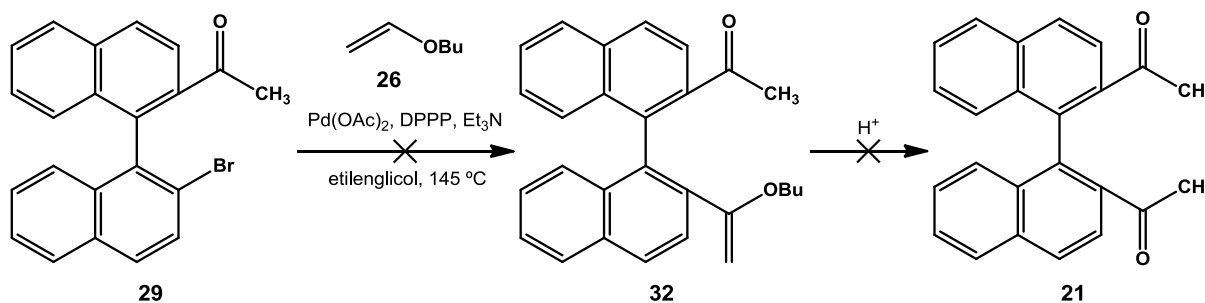
$R_f$  = 0.07 (hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 70:30)

CG  $t_R$  = 12.16 min (Mètode CG-1)

EM  $m/z$  (%): 420 i 418 (M<sup>+</sup>, 9 i 9), 406 (23), 405 (98), 404 (25), 403 (100), 280 (49), 252 (62), 250 (49), 140 (43), 126 (47), 125 (46), 87 (61).



#### 7.1.2. Intent de síntesi de **21** a partir d'1-(2'-bromo-[1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, **29**, via arilació de Heck



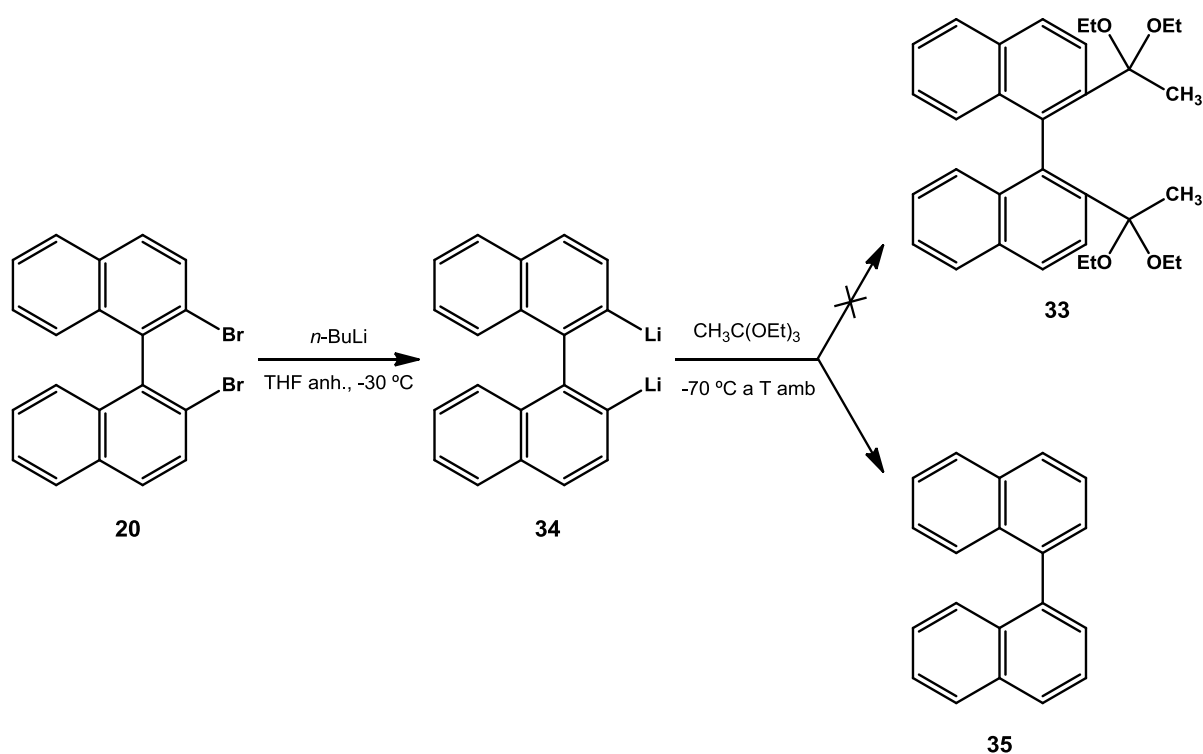
La reacció es duu a terme mitjançant la mateixa metodologia de la reacció anterior, però partint d'1-(2'-bromo-[1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, **29**.

S'utilitzen les següents quantitats dels diversos reactius: 0.047 g (0.13 mmol) de **29**, 0.0021 g (0.01 mmol) d'acetat de pal·ladi(II), 0.0035 g (0.01 mmol) d'1,3-bis(difenilfosfino)propà (DPPP), 0.45 mL d'etilenglicol, 0.045 mL (0.32 mmol) de trietilamina prèviament destil·lada i 0.050 mL (0.39 mmol) de butil vinil èter, **26**.

La reacció de Heck no té lloc tot i afegir un excés dels reactius i seguir l'evolució de la reacció durant 7 dies. Arribat aquest punt, s'atura la reacció de la manera descrita anteriorment i es purifica el cru per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40:60) per tal de recuperar el reactiu de partida **29** (0.033 g; 0.09 mmol; 70% recuperació).

<sup>166</sup> Calculat respecte la quantitat de **20** consumit.



7.1.3. Intent de síntesi de 2,2'-bis(1,1-dietoxietil)-1,1'-binaftalè, **33**

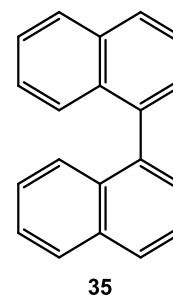
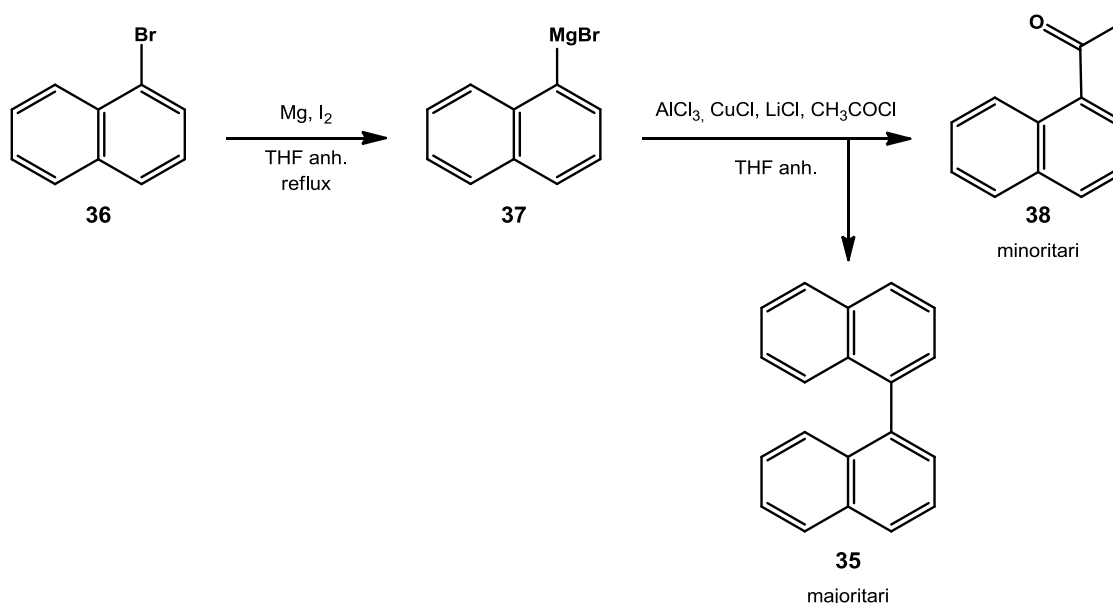
En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.200 g (0.49 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, en 8 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a -30 °C amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 0.910 mL (1.46 mmol) de *n*-BuLi 1.6 M en hexà durant uns 10 minuts per a formar [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilliditi, **34**. Durant l'addició té lloc un canvi de la coloració de la solució de reacció passant de groga a verda gradualment.

Acabada l'addició, es manté la solució durant 5 minuts a -30 °C i passat aquest temps es refreda a -70 °C. Un cop assolida aquesta temperatura, s'addicionen 0.311 mL (1.70 mmol) d'ortoacetat de trietil prèviament destil·lat a pressió reduïda.

Acabada l'addició, es deixa escalfar progressivament la solució fins a temperatura ambient i es controla l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90:10).

Transcorregudes 5 hores, la reacció s'atura afegint 3 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada. A continuació se separen les fases i la fase orgànica es renta amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica resultant s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

S'obtenen 0.313 g d'un residu oliós de color groc. L'anàlisi d'aquest per CG (Mètode CG-1), EM i <sup>1</sup>H-RMN permet detectar la presència d'una mescla d'1,1'-binaftalè, **35**, i d'ortoacetat de trietil en proporció 1:2. No s'observa la formació de l'acetal **33**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 35 $R_f = 0.32$  (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90:10)CG  $t_R = 6.68$  min (Mètode CG-1)EM  $m/z$  (%): 254 ( $M^+$ , 98), 253 (100), 252 (97), 250 (31), 239 (27), 126 (53).**7.1.4. Síntesi d'1-(naftalen-1-il)etanona, 38**

En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inert de nitrogen i un refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.098 g (4.03 mmol) de magnesi i una punta d'espàtula de iode.

En un altre baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, s'introdueixen 0.5 mL (3.60 mmol) d'1-bromonafталè, **36**, i 2.5 mL de THF anhidre.

A continuació s'addicionen 0.300 mL de la solució del bromur d'aril al baló de dues boques i s'inicia la reacció escalfant amb un decapador. Un cop iniciada la reacció, s'escalfa el baló de reacció amb un bany de silicona a 100 °C. Iniciat el reflux, s'addiciona la resta de la solució de l'halur d'aril durant 20 minuts i es continua el reflux durant 1 hora més.

Paral·lelament, en un tercer baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 0.0166 g (0.39 mmol) de LiCl, 0.0120 g (0.12 mmol) de  $\text{CuCl}^{167}$  i 0.0157 g (0.12 mmol) de  $\text{AlCl}_3$ . Seguidament, s'assequen les sals fent el buit i escalfant a 160 °C durant 1 hora i mitja. Un cop assecades les sals, es dissolen en 7.2 mL de THF anhidre i s'addicionen 0.3 mL (4.22 mmol) de clorur d'acetil prèviament destil·lat. La mescla es deixa en agitació durant 5 minuts a temperatura ambient.

<sup>167</sup> La sal inorgànica de  $\text{CuCl}$  es prepara al laboratori mitjançant la reducció d'una sal de  $\text{Cu(II)}$  amb  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ .

Transcorreguda l' hora de reflux del baló de reacció, la solució es deixa refredar progressivament fins a temperatura ambient i s'addiciona la solució que conté les sals i el clorur d'àcid al baló de reacció durant 10 minuts.

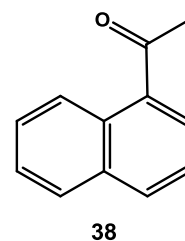
Acabada l'addició, la mescla es deixa en agitació durant 30 minuts a temperatura ambient i seguidament, s'atura la reacció afegint 14.5 mL d'una solució de HCl 1 M. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (3 x 14.5 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb una solució de  $K_2CO_3$  1 M (2 x 14.5 mL) i amb 14.5 mL d'una solució de  $NH_4Cl$  3 M successivament. Finalment, la fase orgànica obtinguda s'asseca sobre  $Na_2SO_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

S'obtenen 0.490 g d'un residu sòlid de color groc. L'anàlisi d'aquest per CG (Mètode CG-2), EM i  $^1H$ -RMN permet detectar la presència d'una mescla d'1,1'-binaftalè, **35**, i de la metilcetona **38** objectiu en proporció 23:1. No es purifica el cru de reacció.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **38**

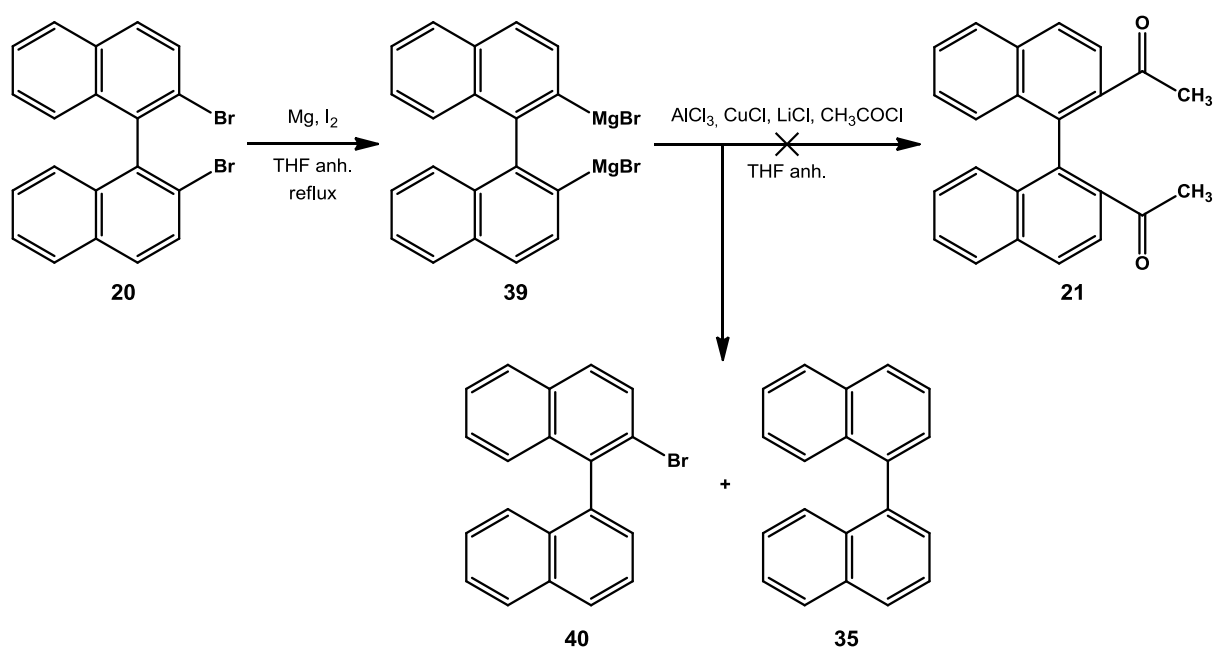
CG  $t_R$  = 10.53 min (Mètode CG-2)

EM  $m/z$  (%): 170 ( $M^+$ , 39), 155 (86), 127 (100).



### 7.1.5. Intent de síntesi de **21** via cuprat

#### 7.1.5.1. A partir de dibromur d'[1,1'-binaftalen]-2,2'-diildimagnesi, **39**



La reacció es duu a terme mitjançant la mateixa metodologia de la reacció anterior, però partint de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**.

S'utilitzen les següents quantitats dels diversos reactius:

- Baló 1: 0.0402 g (1.65 mmol) de magnesi i 0.1927 g (0.76 mmol) de iode.
- Baló 2: 0.2083 g (0.51 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, i 2 mL de THF anhidre.
- Baló 3: 0.0096 g (0.23 mmol) de LiCl, 0.0228 g (0.23 mmol) de CuCl,<sup>167</sup> 0.0300 g (0.22 mmol) de AlCl<sub>3</sub>, 4 mL de THF anhidre i 0.110 mL (1.55 mmol) de clorur d'acetil prèviament destil·lat.

Se segueix per CG (Mètode CG-1) i EM l'evolució de l'etapa de formació del magnesià mitjançant l'extracció d'alíquotes de 0.2 mL a partir dels 30 minuts de l'inici de la reacció fins a les 5 hores i 30 minuts. Cadascuna de les alíquotes s'acidifica amb HCl 1 M fins a pH àcid, s'extreu amb 0.5 mL d'èter dietílic i la fase orgànica resultant es renta amb 0.5 mL d'una solució de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M i amb 0.5 mL d'una solució de NH<sub>4</sub>Cl 3 M.

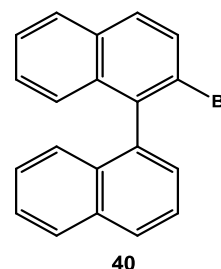
Transcorregudes 5 hores i 30 minuts de l'etapa de formació del magnesià s'addicionen les sals i es prossegueix la reacció.

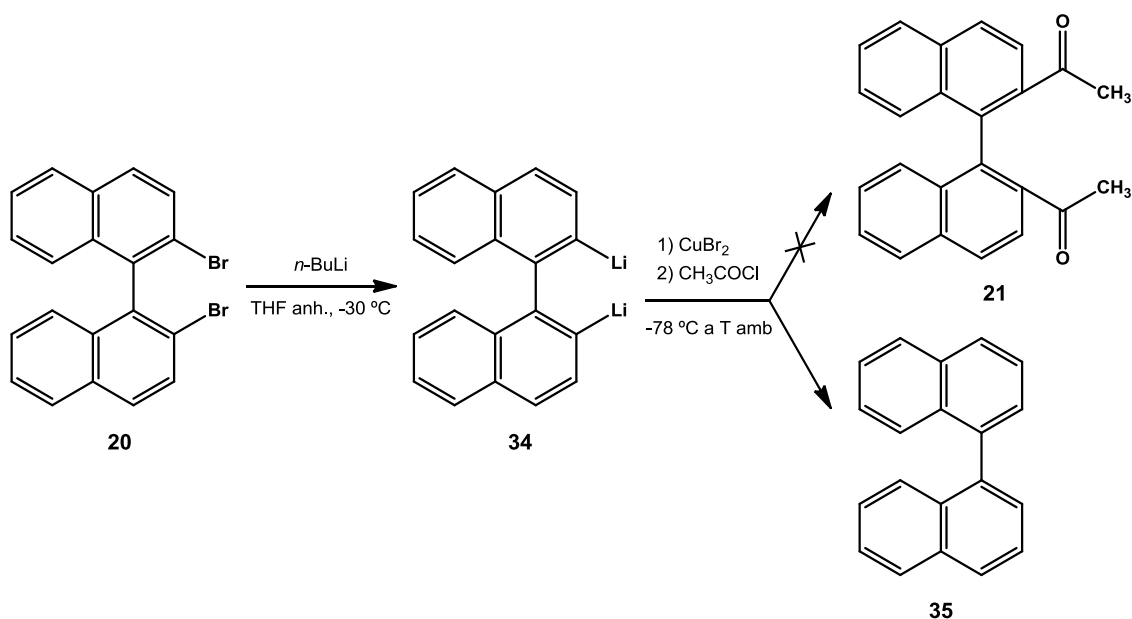
S'obtenen 0.070 g d'un residu oliós de color groc. L'anàlisi d'aquest per CG (Mètode CG-1), EM i <sup>1</sup>H-RMN permet detectar la presència d'una mescla d'1,1'-binaftalè, **35**, de 2-bromo-1,1'-binaftalè, **40**, i de **20** en proporció 2.5:1:5, respectivament. No s'observa la formació de **21**. No es purifica el cru de reacció.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **40**

**CG** t<sub>R</sub> = 8.23 min (Mètode CG-1)

**EM** m/z (%): 334 i 332 (M<sup>+</sup>, 29 i 30), 254 (21), 253 (100), 252 (81), 250 (36), 126 (77), 125 (46), 113 (34).



7.1.5.2. A partir d'[1,1'-binaftalen]-2,2'-diildiliti, **34**

En un baló de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.209 g (0.51 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, en 20 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 1.5 mL (2.40 mmol) de  $n\text{-BuLi}$  1.6 M en hexà durant uns 20 minuts per a formar el litiat **34**. Durant l'addició té lloc un canvi de la coloració de la solució de reacció passant de groga a verda gradualment.

Acabada l'addició, es manté la solució durant 5 minuts a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  i passat aquest temps es refreda a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Un cop assolida aquesta temperatura, s'addicionen 1.001 g (4.48 mmol) de  $\text{CuBr}_2$  prèviament assecat fent el buit i escalfant a  $70\text{ }^\circ\text{C}$  durant 1 dia.

Se segueix per CG (Mètode CG-1) i EM l'evolució de l'etapa de formació del cuprat mitjançant l'extracció d'alíquotes d'1 mL a partir d'1 hora de l'inici de la reacció fins a les 24 hores.

L'alíquota presa s'aboca dins d'un baló proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen i se li addicionen 0.025 mL (0.35 mmol) de clorur d'acetil prèviament destil·lat. En cadascun dels casos la reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient un temps variable, des dels 20 minuts fins a les 14 hores. A continuació es tracta cadascuna de les alíquotes de la següent manera: s'atura la reacció afegint 0.6 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  destil·lada, se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (3 x 0.6 mL) i la fase orgànica resultant es tracta mitjançant els següents rentats successius: 0.6 mL d'una solució de HCl al 5%, 0.6 mL d'una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  i  $\text{H}_2\text{O}$  destil·lada (2 x 0.6 mL). La fase orgànica resultant s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

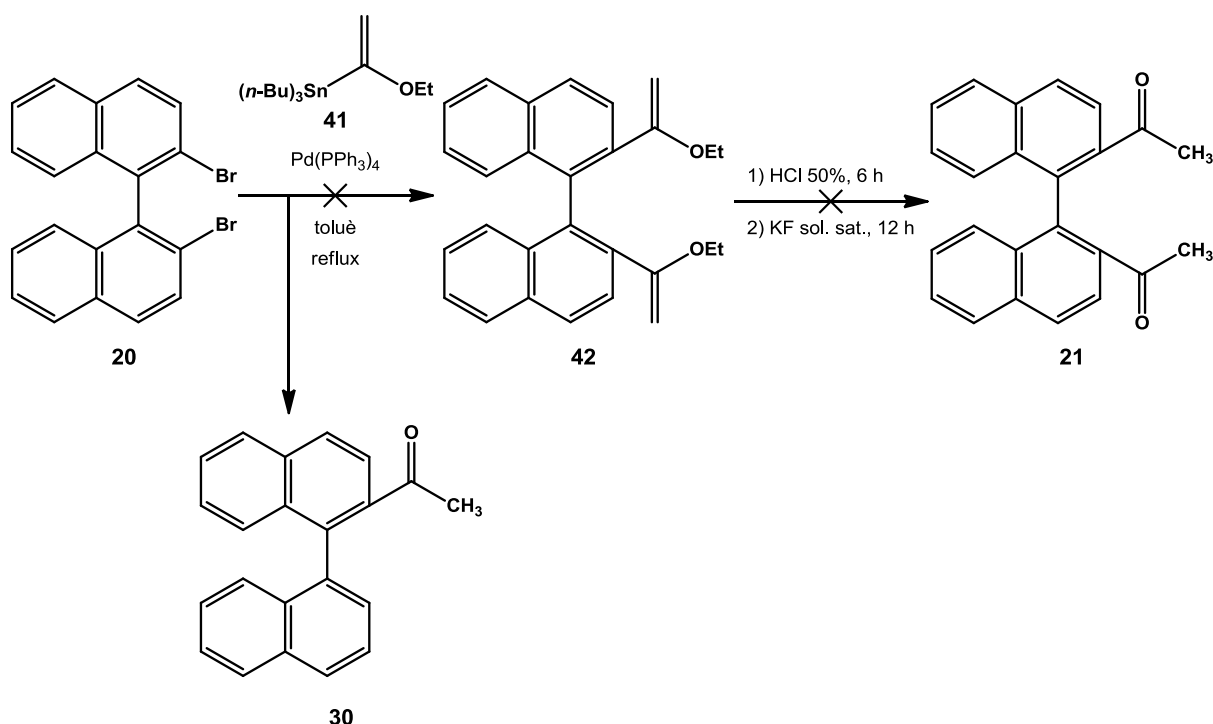
Transcorregudes 24 hores, només s'observa la presència d'1,1'-binaftalè, **35**, a les alíquotes i es prossegueix amb la segona etapa al baló de reacció inicial.

S'addicionen 0.6 mL (8.44 mmol) de clorur d'acetil prèviament destil·lat. Seguidament, es deixa escalfar progressivament la solució fins a temperatura ambient i es controla l'evolució de la reacció per CG i EM.

Passades 3 hores, s'atura la reacció afegint 12 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (3 x 12 mL) i la fase orgànica resultant es tracta mitjançant els següents rentats successius: 12 mL d'una solució de HCl al 5%, 12 mL d'una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i H<sub>2</sub>O destil·lada (2 x 12 mL). La fase orgànica resultant s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

S'obtenen 0.110 g (0.43 mmol, 83%) d'un sòlid de color blanc identificat per CG, EM i <sup>1</sup>H-RMN com a **35**. No s'observa la formació de **21**.

### 7.1.6. Intent de síntesi de **21** a partir de **20** via acoblament de Stille



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.102 g (0.25 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, en 4 mL de toluè anhidre.

Seguidament, s'addicionen 0.250 mL (0.74 mmol) de tributil(1-etoxivinil)estannat, **41**, i es desgasa la solució durant 30 minuts mitjançant la submersió d'una agulla amb corrent de nitrogen i mantenint l'agitació.

A continuació, s'addicionen 0.056 g (0.05 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina) de pal·ladi(0), s'acobla un refrigerant de reflux i s'escalfa la solució a reflux. Es deixa evolucionar la reacció a aquesta temperatura i es controla per cromatografia de capa prima emprant hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60:40) com a eluent.

Transcorregudes 39 hores de reflux es deixa refredar progressivament la solució fins a temperatura ambient, s'addicionen 8 mL d'una solució de HCl al 50% i es manté l'agitació durant 6 hores a temperatura ambient.

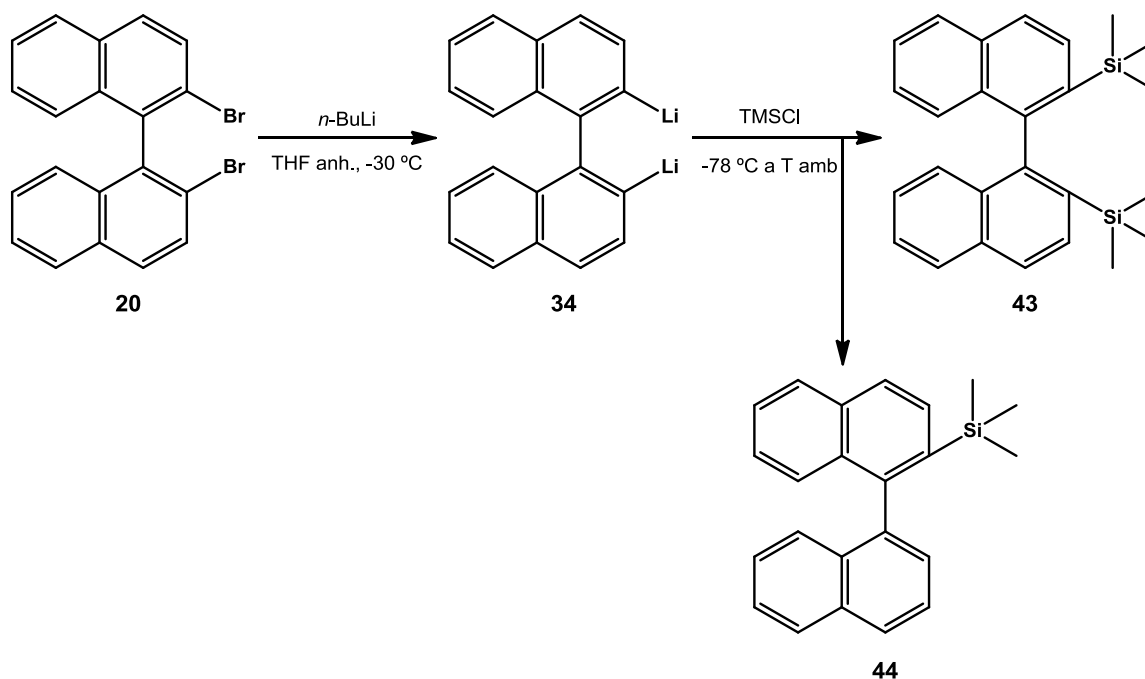
Passat aquest temps, es filtra la solució amb Celite® per a separar el precipitat de pal·ladi negre format, el qual es renta amb toluè.

El filtrat anterior es transvasa a un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i s'addicionen 8 mL d'una solució saturada de KF. Es manté una forta agitació de la solució durant 12 hores a temperatura ambient.

Transcorregut aquest temps, la solució es filtra per succió per a separar el tributilfluoroestannat format. Seguidament se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb toluè (2 x 10 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O. Per últim, la fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

S'obtenen 0.161 g d'un residu sòlid de color marró vermellós. L'anàlisi d'aquest per CG (Mètode CG-1), EM i <sup>1</sup>H-RMN permet detectar la presència d'una mescla d'òxid de trifenilfosfina i d'1'-([1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, **30**, en proporció 3.3:1. No s'observa la formació de la dimetilcetona **21** objectiu. No es purifica el cru de reacció.

### 7.1.7. Síntesi de 2,2'-bis(trimetilsilil)-1,1'-binaftalè, **43**



En un baló de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.505 g (1.23 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, en 20 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a -30 °C amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 2.4 mL (3.84 mmol) de *n*-BuLi 1.6 M en hexà durant uns 20 minuts per a formar el litiat **34**. Durant l'addició té lloc un canvi de la coloració de la solució de reacció passant de groga a verda gradualment.

Acabada l'addició, es manté la solució durant 5 minuts a -30 °C i passat aquest temps es refreda a -78 °C. Un cop assolida aquesta temperatura, s'addiciona lentament durant uns 15 minuts 1 mL (7.88 mmol) de clorur de trimetilsilil (TMSCl) prèviament destil·lat. Durant l'addició el color de la solució canvia a groc.

Seguidament, es deixa agitant la solució 10 minuts a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i després uns altres 10 minuts fora del bany d'acetona/nitrogen líquid.

Passat aquest temps, s'atura la reacció addicionant 20 mL d'una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (3 x 20 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgànica s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color groc s'analitza per CG (Mètode CG-1), EM i  $^1\text{H}$ -RMN i es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil hexà. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 0.263 g (0.66 mmol, 54%) d'un sòlid blanc identificat com a 2,2'-bis(trimetilsilil)-1,1'-binaftalè, **43**.
- 0.159 g d'un oli incolor identificat com a una mescla de **43** i de 2-trimetilsilil-1,1'-binaftalè, **44**, en una proporció 1:2.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **43**

$R_f$  = 0.61 (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90:10)

CG  $t_R$  = 8.81 min (Mètode CG-1)

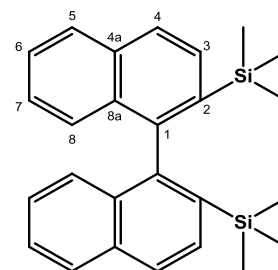
p.f. = 110-111  $^{\circ}\text{C}$

IR ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3041, 2956, 2892, 1258, 1245, 1095, 1021, 822, 807, 756, 743, 684.

EM  $m/z$  (%): 398 ( $\text{M}^+$ , 33), 324 (10), 310 (12), 296 (51), 295 (100), 293 (21), 252 (9), 73 (80).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00 (d,  $J_{4,3}=8.3$  Hz, 2H, H-4), 7.94 (d,  $J_{5,6}=8.2$  Hz, 2H, H-5), 7.83 (d,  $J_{3,4}=8.3$  Hz, 2H, H-3), 7.49 (ddd,  $J_{6,5}=8.2$  Hz,  $J_{6,7}=6.5$  Hz,  $J_{6,8}=1.5$  Hz, 2H, H-6), 7.26 (ddd,  $J_{7,8}=8.5$  Hz,  $J_{7,6}=6.5$  Hz,  $J_{7,5}=1.3$  Hz, 2H, H-7), 7.21 (d ample,  $J_{8,7}\approx 8.5$ , 2H, H-8), -0.20 (s, 18H, H-9).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.1 (C-1), 138.0 (C-2), 133.7 (C-8a), 133.4 (C-4a), 130.6 (C-3), 127.6 (C-5), 127.3 (C-8), 126.7 (C-4), 126.1 (C-6), 125.7 (C-7), 0.0 (C-9).



**43**

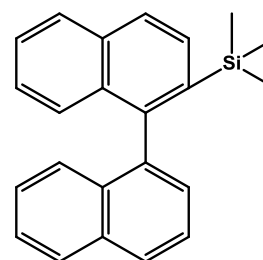
Espectres COSY, HSQC i HMBC han estat enregistrats.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **44**

$R_f$  = 0.54 (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90:10)

CG  $t_R$  = 7.74 min (Mètode CG-1)

EM  $m/z$  (%): 326 ( $\text{M}^+$ , 34), 311 (39), 295 (32), 253 (45), 252 (100), 73 (19).

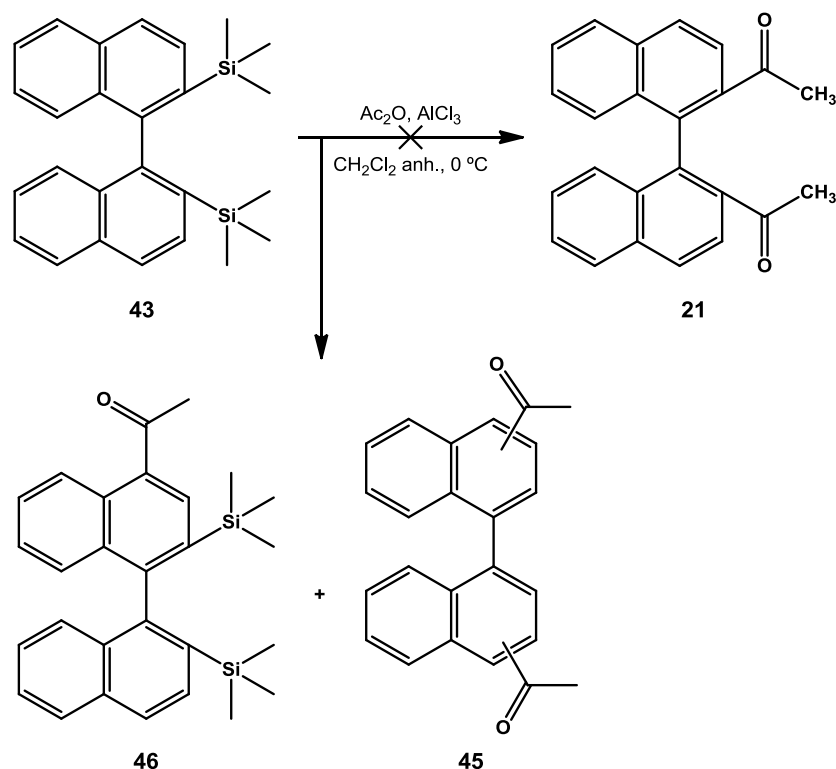


**44**



## 7.1.8. Intent de síntesi de 21 a partir de 43 via reacció de Friedel-Crafts dirigida

### 7.1.8.1. Utilitzant anhídrid acètic i 2.8 equivalents d'AlCl<sub>3</sub>



En un baló de 5 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.460 g (1.15 mmol) de 2,2'-bis(trimetilsilil)-1,1'-binaftalè, **43**, i 0.305 mL (3.23 mmol) d'anhídrid acètic en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre.

Seguidament, s'addiciona lentament l'anterior solució durant 2 hores a un segon baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, que conté una suspensió de 0.861 g (6.46 mmol) de AlCl<sub>3</sub> en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre a 0 °C. Durant l'addició té lloc un canvi de la coloració de la solució de reacció passant de blanca a marró fosca.

Acabada l'addició es manté la solució a 0 °C i es controla l'evolució de la reacció per CG (Mètode CG-1) i EM.

Passades 3 hores i mitja de l'inici de l'addició, s'atura la reacció abocant-la sobre 9 g de gel. A continuació s'extreu la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) i la fase orgànica resultant s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color marró s'adsorbeix en gel de sílice i es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90:10). Durant la separació cromatogràfica es polaritza gradualment la fase mòbil fins a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100% i després fins a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (60:40). L'anàlisi de les fraccions cromatogràfiques per CG (Mètode CG-1), EM i <sup>1</sup>H-RMN permet detectar els següents productes per ordre d'elució:

## 7. Part experimental

- 0.018 g (0.04 mmol, 4%) d'un oli incolor identificat com a 1-[2,2'-bis(trimetilsilil)-[1,1'-binaftalen]-4-il]etanona, **46**.
- 0.070 g (0.21 mmol, 18%) d'un sòlid blanc identificat com a dos isòmers constitucionals de **21** amb els grups acetil en posicions diferents a la 2 i 2', **45**, en proporció 4:1.

No s'obté el producte **21** en cap de les fraccions.

### Dades físiques i espectroscòpiques de **46**

$R_f$  = 0.66 (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70:30)

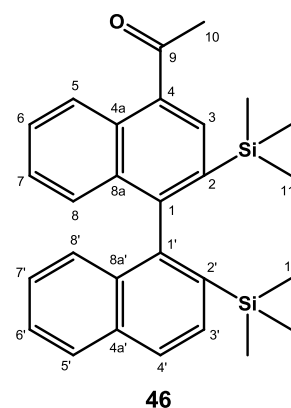
CG  $t_R$  = 11.95 min (Mètode CG-1)

IR ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3050, 2953, 2922, 2895, 2850, 1677, 1247, 873, 826, 757, 688.

EM  $m/z$  (%): 440 ( $M^+$ , 39), 426 (26), 425 (69), 367 (34), 337 (28), 293 (15), 73 (100).

$^1\text{H-RMN}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.80 (d,  $J_{5,6}=8.2$  Hz, 1H, H-5), 8.21 (s, 1H, H-3), 7.98 (d,  $J_{4',3'}=8.3$  Hz, 1H, H-4'), 7.92 (d,  $J_{5',6'}=8.2$  Hz, 1H, H-5'), 7.79 (d,  $J_{3',4'}=8.3$  Hz, 1H, H-3'), 7.58 (ddd,  $J_{6,5}=8.2$  Hz,  $J_{6,7}=6.5$  Hz,  $J_{6,8}=1.5$  Hz, 1H, H-6), 7.48 (ddd,  $J_{6',5'}=8.2$  Hz,  $J_{6',7'}=6.8$  Hz,  $J_{6',8'}=0.9$  Hz, 1H, H-6'), 7.28 – 7.22 (m, 3H, H-7, H-8, H-7'), 7.10 (d,  $J_{8',7'}=8.5$  Hz, 1H, H-8'), 2.89 (s, 3H, H-10), -0.22 (s, 9H, H-11), -0.24 (s, 9H, H-11').

$^{13}\text{C-RMN}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.4 (C-9), 150.4 (C-1), 144.4 (C-1'), 137.9 (C-2'), 136.9 (C-2), 134.5 (C-4), 134.2 (C-8a), 133.38 (C-4a'), 133.21 (C-8a'), 133.14 (C-3), 130.6 (C-3'), 130.1 (C-4a), 128.2 (C-6), 127.80 (C-8), 127.75 (C-5'), 127.1 (C-4', C-8'), 126.35 (C-6'), 126.23 (C-7), 125.9 (C-7'), 125.7 (C-5), 30.2 (C-10), 0.06 (C-11'), -0.09 (C-11).



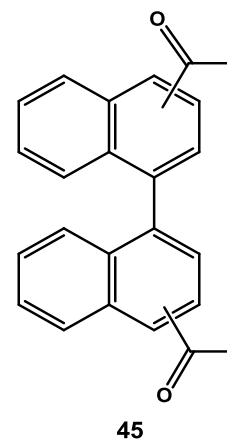
Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.

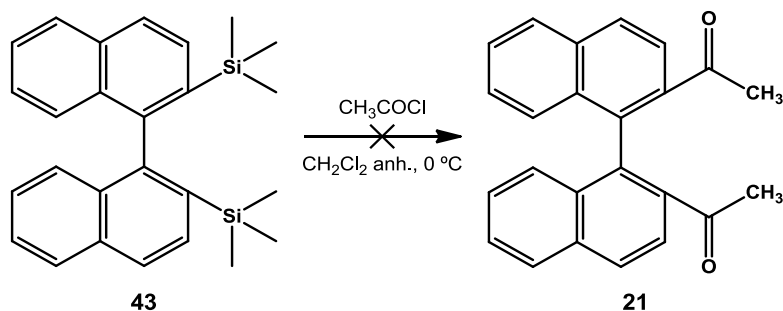
### Dades físiques i espectroscòpiques de **45**

$R_f$  = 0.23 (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70:30)

CG  $t_R$  = 16.68 min (Mètode CG-1)

EM  $m/z$  (%): 339 (24), 338 ( $M^+$ , 93), 324 (25), 323 (100), 253 (31), 252 (96), 250 (44), 154 (26), 126 (30), 125 (24).



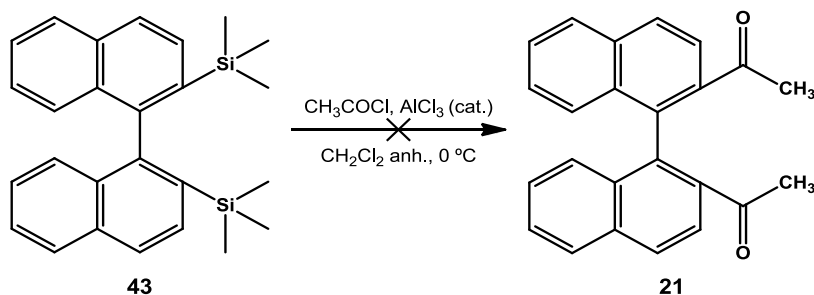
7.1.8.2. Utilitzant clorur d'acetil i sense  $\text{AlCl}_3$ 

En un baló de 5 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.466 g (1.17 mmol) de 2,2'-bis(trimetilsilil)-1,1'-binaftalè, **43**, en 1.8 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. Seguidament, es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua/gel i s'addicionen durant 15 minuts 0.230 mL (3.23 mmol) de clorur d'acetil prèviament destil·lat.

Acabada l'addició es manté la solució a 0 °C i es controla l'evolució de la reacció per CG (Mètode CG-1) i EM durant 1 dia.

Passat aquest temps, no s'observa la formació de **21**. S'atura la reacció abocant-la sobre 9 g de gel. A continuació s'extreu la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) i la fase orgànica resultant s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

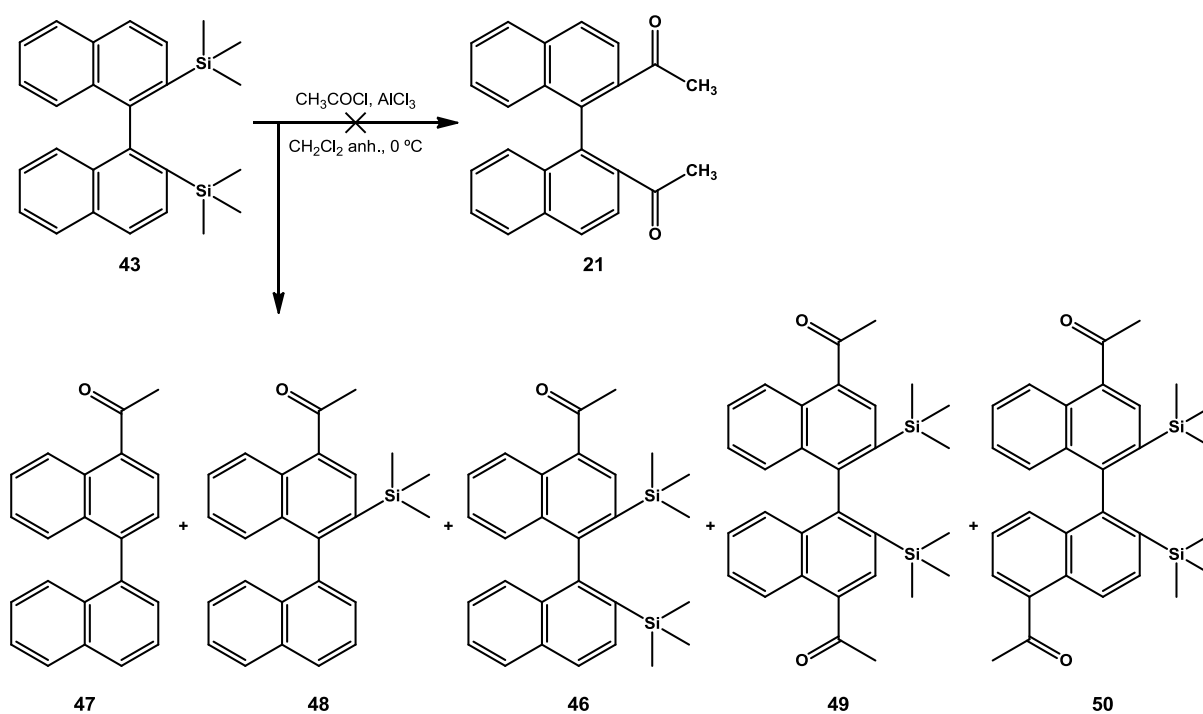
Finalment, el residu oliós resultant de color groc es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil hexà per tal de recuperar el reactiu de partida **43** (0.373 g; 0.94 mmol; 80% recuperació).

7.1.8.3. Utilitzant clorur d'acetil i 0.04 equivalents d' $\text{AlCl}_3$ 

En un baló de 5 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.380 g (0.95 mmol) de 2,2'-bis(trimetilsilil)-1,1'-binaftalè, **43**, i 0.010 g (0.08 mmol) de  $\text{AlCl}_3$  en 1.1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. Seguidament, es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua/gel i s'addicionen durant 15 minuts 0.150 mL (2.10 mmol) de clorur d'acetil prèviament destil·lat.

La reacció es deixa evolucionar i es procedeix de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat 7.1.8.2.

Els resultats obtinguts són equivalents, no s'observa la formació de **21**.

7.1.8.4. Utilitzant clorur d'acetil i 1.3 equivalents d'AlCl<sub>3</sub>

En un baló de 5 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.470 g (1.18 mmol) de 2,2'-bis(trimetilsilil)-1,1'-binaftalè, **43**, i 0.420 g (3.15 mmol) de AlCl<sub>3</sub> en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Seguidament, es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua/gel i s'addicionen durant 15 minuts 0.180 mL (2.53 mmol) de clorur d'acetil prèviament destil·lat.

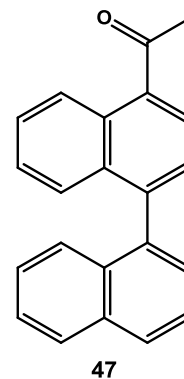
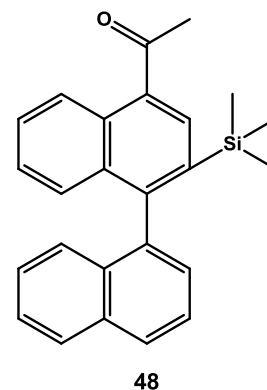
La reacció es deixa evolucionar i es procedeix de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat 7.1.8.2.

Passades 3 hores, s'atura la reacció amb el tractament anteriorment descrit.

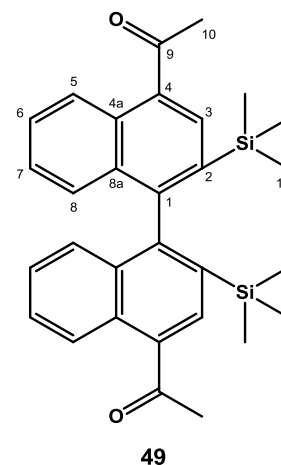
Finalment, el residu oliós resultant de color marró es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75:25). L'anàlisi de les fraccions cromatogràfiques per CG (Mètode CG-1), EM i <sup>1</sup>H-RMN permet detectar els següents productes per ordre d'elució:

- 0.069 g d'un oli de color groc fosc identificat com una mescla d'1-([1,1'-binaftalen]-4-il)etanona, **47**, d'1-[2-(trimetilsilil)-[1,1'-binaftalen]-4-il]etanona, **48**, i de **46** en proporció 1:1.5:1.
- 0.011 g (0.02 mmol, 2%) d'un oli de color blanc groguenc identificat com a 1,1'-[2,2'-bis(trimetilsilil)-[1,1'-binaftalen]-4,4'-diil]diacetona, **49**.
- 0.226 g (0.47 mmol, 40%) d'un oli de color groc identificat com una mescla de **49** i d'1,1'-[2,2'-bis(trimetilsilil)-[1,1'-binaftalen]-4,5'-diil]diacetona, **50**, en proporció 1:1.4.
- 0.009 g (0.02 mmol, 2%) d'un oli de color blanc groguenc identificat com a **50**.

No s'obté el producte **21** en cap de les fraccions.

Dades físiques i espectroscòpiques de 47**CG**  $t_R$  = 9.98 min (Mètode CG-1)**EM**  $m/z$  (%): 296 ( $M^+$ , 65), 281 (71), 253 (54), 252 (100), 250 (37), 126 (53), 125 (28).Dades físiques i espectroscòpiques de 48**CG**  $t_R$  = 10.82 min (Mètode CG-1)**EM**  $m/z$  (%): 369 (25), 368 ( $M^+$ , 81), 367 (67), 353 (53), 337 (24), 295 (25), 279 (57), 278 (21), 265 (23), 252 (42), 250 (24), 169 (29), 73 (100), 59 (26).Dades físiques i espectroscòpiques de 49**R<sub>f</sub>** = 0.52 (hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30:70)**CG**  $t_R$  = 16.56 min (Mètode CG-1)**IR** ATR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3092, 3065, 2954, 2923, 2853, 1673, 1254, 1088, 1015, 873, 822, 794, 759, 688.**EM**  $m/z$  (%): 482 ( $M^+$ , 16), 467 (15), 409 (3), 379 (4), 73 (100).

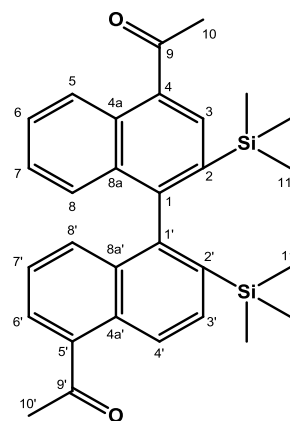
<b>EMAR</b> (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> Si <sub>2</sub> :	505.1990 ( $M+Na^+$ , 100)
	Experimental:	505.1994 ( $M+Na^+$ , 100)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.78 (d,  $J_{5,6}$ =8.3 Hz, 2H, H-5), 8.20 (s, 2H, H-3), 7.59 (ddd,  $J_{6,5}$ =8.3 Hz,  $J_{6,7}$ =6.7 Hz,  $J_{6,8}$ =1.4 Hz, 2H, H-6), 7.29 (ddd,  $J_{7,8}$ =8.6 Hz,  $J_{7,6}$ =6.7 Hz,  $J_{7,5}$ =1.2 Hz, 2H, H-7), 7.18 (d,  $J_{8,7}$ =8.6 Hz, 2H, H-8), 2.88 (s, 6H, H-10), -0.22 (s, 18H, H-11).**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  202.2 (C-9), 149.4 (C-1), 136.7 (C-2), 134.8 (C-4), 133.6 (C-8a), 132.8 (C-3), 130.0 (C-4a), 128.3 (C-6), 127.5 (C-8), 126.4 (C-7), 125.7 (C-5), 30.1 (C-10), -0.1 (C-11).Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.

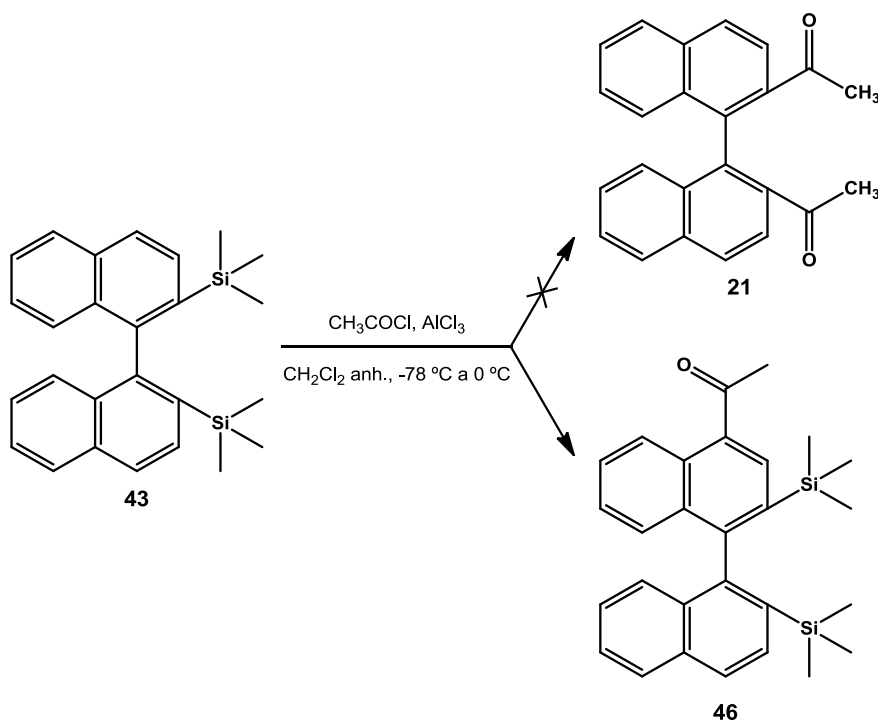
Dades físiques i espectroscòpiques de 50 $R_f = 0.46$  (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 30:70)CG  $t_R = 18.69$  min (Mètode CG-1)IR ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3057, 2954, 2920, 2850, 1677, 1250, 871, 831, 815, 767, 690.EM  $m/z$  (%): 482 ( $\text{M}^+$ , 8), 467 (5), 409 (3), 379 (2), 73 (100).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.84 (d,  $J_{4',3'}=8.8$  Hz, 1H, H-4'), 8.77 (d,  $J_{5,6}=8.6$  Hz, 1H, H-5), 8.20 (s, 1H, H-3), 7.94 – 7.88 (m, 2H, H-6', H-3'), 7.58 (ddd,  $J_{6,5}=8.6$  Hz,  $J_{6,7}=6.7$  Hz,  $J_{6,8}=1.4$  Hz, 1H, H-6), 7.32 – 7.22 (m, 3H, H-8', H-7, H-7'), 7.16 (d,  $J_{8,7}=8.6$  Hz, 1H, H-8), 2.88 (s, 3H, H-10), 2.81 (s, 3H, H-10'), -0.22 (s, 9H, H-11), -0.26 (s, 9H, H-11').

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.3 (C-9), 201.9 (C-9'), 150.0 (C-1), 144.5 (C-1'), 138.9 (C-2'), 136.9 (C-2), 135.4 (C-5'), 134.6 (C-8a'), 134.1 (C-4), 133.4 (C-8a), 132.88 (C-3), 132.78 (C-3'), 131.8 (C-8'), 130.07 (C-4a'), 130.00 (C-4a), 128.8 (C-6'), 128.2 (C-6), 127.6 (C-8), 126.3 (C-7), 125.6 (C-5), 124.8 (C-4'), 124.2 (C-7'), 30.09 (C-10), 30.04 (C-10'), -0.10 (C-11'), -0.16 (C-11).



50

Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.**7.1.8.5. Utilitzant clorur d'acetil i 1.1 equivalents d' $\text{AlCl}_3$  a  $-78^\circ\text{C}$** 

En un baló d'1 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.124 g (0.31 mmol) de 2,2'-bis(trimethylsilyl)-1,1'-binaftalè, **43**, i 0.051 mL (0.72 mmol) de clorur d'acetil prèviament destil·lat en 0.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre.

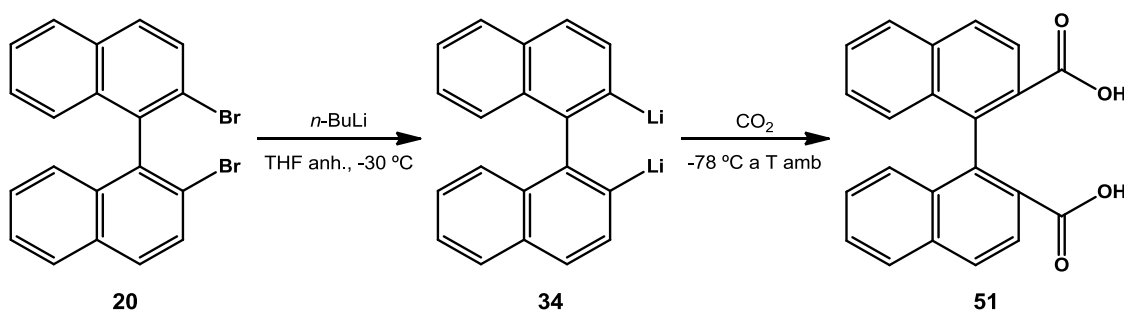
Seguidament, s'addiciona lentament l'anterior solució durant 1 hora a un segon baló d'1 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, que conté una suspensió de 0.092 g (0.69 mmol) de  $\text{AlCl}_3$  en 0.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Durant l'addició té lloc un canvi de la coloració de la mescla de reacció passant de verda a groga ataronjada.

Acabada l'addició es manté la solució a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durant 3 hores i seguidament es deixa escalfar fins a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Es controla l'evolució de la reacció per CG (Mètode CG-1) i EM.

Passades 4 hores de l'inici de l'addició, s'atura la reacció abocant-la sobre 3 g de gel. A continuació s'extreu la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL) i la fase orgànica resultant s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

S'obtenen 0.119 g (0.27 mmol, 87%) d'un residu oliós de color marró identificat com a **46** per CG, EM i  $^1\text{H-RMN}$ . No s'observa la formació de **21**.

### 7.1.9. Síntesi de l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, **51**<sup>118</sup>



En un baló de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 2.001 g (4.86 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, en 80 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 9.104 mL (14.57 mmol) de *n*-BuLi 1.6 M en hexà durant uns 20 minuts per a formar el litiat **34**. Durant l'addició té lloc un canvi de la coloració de la solució de reacció passant de groga a verda gradualment.

Acabada l'addició, es manté la solució durant 5 minuts a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  i passat aquest temps es refreda a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Un cop assolida aquesta temperatura es bombolleja durant uns 15 minuts  $\text{CO}_2$  a la solució de reacció submergint una agulla i deixant una sortida. Durant aquest procés la solució canvia la seva coloració a un color ataronjat. A continuació es treu la sortida del baló i s'acobla un globus de  $\text{CO}_2$  per tal de mantenir l'atmosfera de  $\text{CO}_2$  al baló de reacció. Seguidament, es deixa escalfar progressivament la solució.

Assolits els  $0\text{ }^\circ\text{C}$  es torna a bombollejar  $\text{CO}_2$  durant uns 15 minuts més i es procedeix de la mateixa manera deixant escalfar la solució fins a temperatura ambient i controlant l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima emprant com a fase mòbil una mescla de  $\text{AcOEt/MeOH}$  (90:10). Transcorregudes 5 hores de l'inici de la carboxilació, la reacció es considera completa.

La reacció s'atura afegint  $\text{HCl}$  3 M fins a pH àcid. Se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (3 x 25 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$  i una solució saturada de  $\text{NaCl}$ . La fase orgànica resultant s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu obtingut de color taronja es purifica per recristal·lització en hexà/èter dietílic calent, obtenint 1.646 g (3.95 mmol, 81%) d'un sòlid de color beix identificat com el diàcid **51**. L'anàlisi per  $^1\text{H-RMN}$  del sòlid indica la presència d'una molècula d'èter dietílic per molècula de **51**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **51** : èter dietílic

$R_f = 0.14$  (AcOEt/MeOH, 90:10)

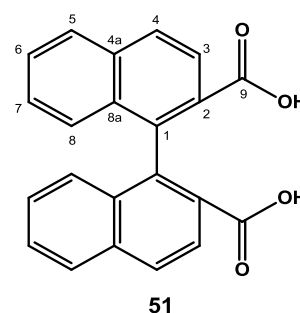
**p.f.** = 274-277 °C [lit.<sup>117a,162</sup>: 272-274 °C; lit.<sup>161</sup>: 271-272.5 °C]

**IR ATR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3059, 2864, 1719, 1686, 1665, 1287, 1254, 1225, 762, 732.

**EMAR** (ESI+)  $m/z$ :    Calculat per a  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_4$ :            365.0784 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100)  
                                  Experimental:                            365.0786 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100)

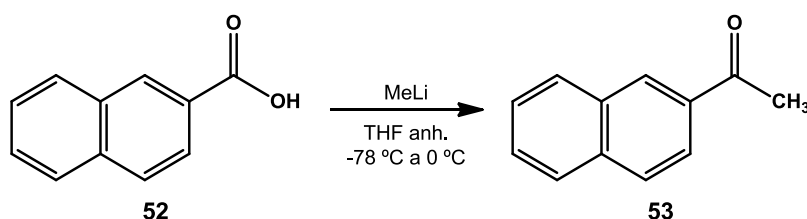
**$^1\text{H-RMN}$**  (600 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  8.24 (d,  $J_{3,4}=8.7$  Hz, 2H, H-3), 8.13 (d,  $J_{4,3}=8.7$  Hz, 2H, H-4), 8.07 (d,  $J_{5,6}=8.2$  Hz, 2H, H-5), 7.58 (ddd,  $J_{6,5}=8.2$  Hz,  $J_{6,7}=6.8$  Hz,  $J_{6,8}=1.2$  Hz, 2H, H-6), 7.31 (ddd,  $J_{7,8}=8.5$  Hz,  $J_{7,6}=6.8$  Hz,  $J_{7,5}=1.2$  Hz, 2H, H-7), 7.05 (d,  $J_{8,7}=8.5$  Hz, 2H, H-8).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (150 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  167.1 (C-9), 140.3 (C-1), 135.1 (C-4a), 133.1 (C-8a), 127.98 (C-5), 127.81 (C-2), 127.63 (C-4), 127.52 (C-6), 127.0 (C-8), 126.6 (C-7), 126.3 (C-3).



Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.

### 7.1.10. Síntesi d'1-(naftalen-2-il)etanona, **53**



En un baló de 5 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.205 g (1.19 mmol) de l'àcid naftalen-2-carboxílic, **52**, en 2 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a  $-78$  °C amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 1.8 mL (2.88 mmol) de metil·liti 1.6 M en èter dietílic durant uns 25 minuts.

Acabada l'addició es manté la solució durant 15 minuts a  $-78$  °C i passat aquest temps es deixa escalfar progressivament la solució fins a  $0$  °C. Un cop assolida aquesta temperatura, es canvia el bany d'acetona per un d'aigua/gel i es controla l'evolució de la reacció per CG (Mètode CG-2), EM i cromatografia de capa prima emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com a eluent.

Transcorregudes 7 hores de l'addició de l'organolitiat, ja no s'observa evolució de la reacció. Arribat aquest punt, s'atura la reacció afegint 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  destil·lada lentament i seguidament HCl 1 M fins a pH àcid. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic



(2 x 2 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

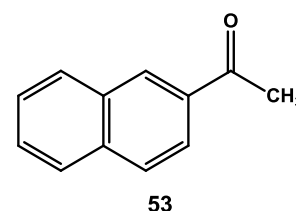
S'obtenen 0.169 g d'un sòlid de color groc. L'anàlisi d'aquest per CG, EM i <sup>1</sup>H-RMN permet detectar la presència d'una mescla de **52** i de **53** en proporció 5:2.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **53**

R<sub>f</sub> = 0.71 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

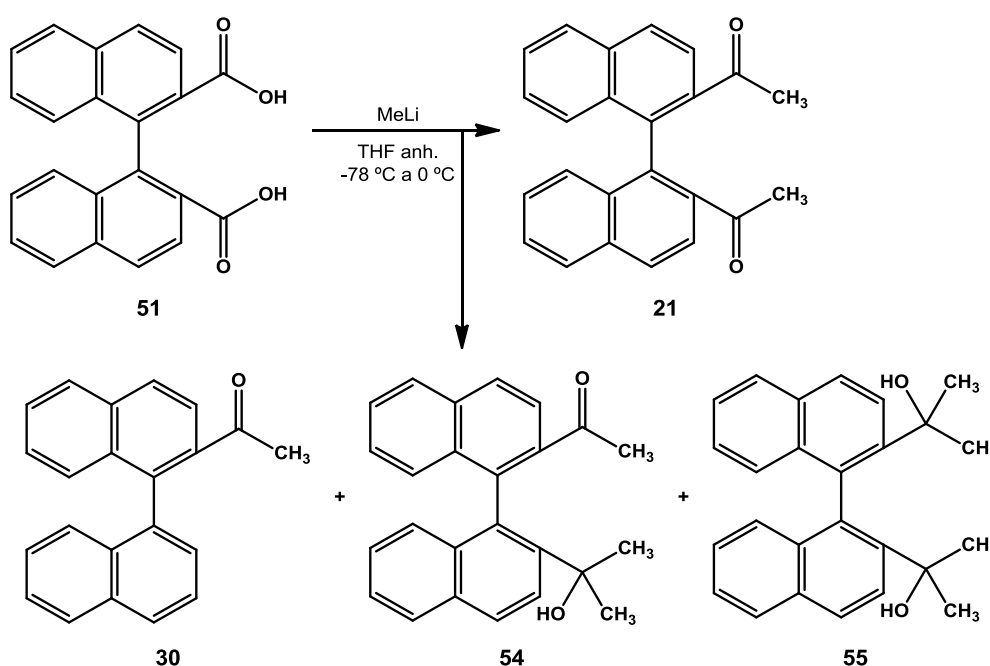
CG t<sub>R</sub> = 10.77 min (Mètode CG-2)

EM m/z (%): 170 (M<sup>+</sup>, 42), 155 (91), 127 (100).



### 7.1.11. Síntesi de **21** a partir de **51**

#### 7.1.11.1. Utilitzant MeLi



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.100 g (0.24 mmol) de l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, **51**: èter dietílic, en 1 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a -78 °C amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addiciona 1 mL (1.60 mmol) de metil·liti 1.6 M en èter dietílic durant uns 10 minuts.

Acabada l'addició es manté la solució durant 15 minuts a -78 °C i passat aquest temps es deixa escalfar progressivament la solució fins a 0 °C. Un cop assolida aquesta temperatura, es canvia el bany d'acetona per un d'aigua/gel i es controla l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima emprant com a fase mòbil una mescla de AcOEt/MeOH (90:10).

Transcorregudes 5 hores de l'addició de l'organolitiat, ja pràcticament no s'observa reactiu de partida. Arribat aquest punt, s'atura la reacció afegint 1 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada i seguidament HCl 1 M

fins a pH àcid. A continuació, se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (2 x 2 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color taronja s'adsorbeix en gel de sílice i posteriorment es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla de toluè/èter dietílic (95:5). S'obtenen 0.041 g (0.12 mmol, 50%) d'un sòlid de color blanc identificat com la dimetilcetona **21**.

En algunes reaccions s'obtenen, a més a més, com a subproductes alguns dels compostos que seguidament s'indiquen en quantitats variables:

- 1-([1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, **30** (entre 3 i 7%).
- 1-[2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-binaftalen]-2-il]etanona, **54** (entre 9 i 12%).
- 2,2'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(propan-2-ol), **55** (entre 5 i 11%).

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **21**

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (toluè/èter dietílic, 95:5)

**CG t<sub>R</sub>** = 10.86 min (Mètode CG-1)

**p.f.** = 149-150 °C

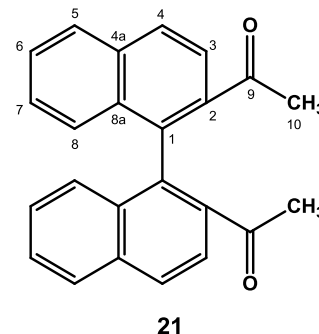
**IR ATR**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3057, 2964, 1676, 1263, 1236, 1094, 1016, 943, 811, 798, 746, 696.

**EM m/z** (%): 338 (M<sup>+</sup>, 3), 296 (23), 295 (100), 281 (13), 252 (24).

**EMAR (ESI+) m/z:**    Calculat per a C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>:            361.1199 (M+Na<sup>+</sup>, 100)  
                                  Experimental:                    361.1206 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

**<sup>1</sup>H-RMN** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.07 (d,  $J_{4,3}$ =8.6 Hz, 2H, H-4), 7.97 (d,  $J_{5,6}$ =8.2 Hz, 2H, H-5), 7.95 (d,  $J_{3,4}$ =8.6 Hz, 2H, H-3), 7.55 (ddd,  $J_{6,5}$ =8.2 Hz,  $J_{6,7}$ =6.8 Hz,  $J_{6,8}$ =1.1 Hz, 2H, H-6), 7.31 (ddd,  $J_{7,8}$ =8.5 Hz,  $J_{7,6}$ =6.8 Hz,  $J_{7,5}$ =1.2 Hz, 2H, H-7), 7.17 (d,  $J_{8,7}$ =8.5 Hz, 2H, H-8), 2.12 (s, 6H, H-10).

**<sup>13</sup>C-RMN** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  201.4 (C-9), 137.1 (C-2), 136.2 (C-1), 134.6 (C-4a), 132.9 (C-8a), 128.6 (C-4), 128.1 (C-5), 127.7 (C-6), 127.2 (C-7, C-8), 124.8 (C-3), 29.5 (C-10).



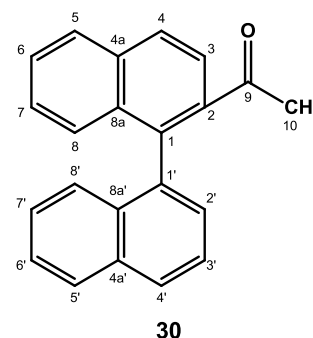
Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.

#### Dades espectroscòpiques de **30**

**IR ATR**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3056, 2962, 2907, 2860, 1676, 1260, 1082, 1014, 795, 784, 749.

**EMAR (ESI+) m/z:**    Calculat per a C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>O:            319.1093 (M+Na<sup>+</sup>, 100)  
                                  Experimental:                    319.1096 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

**<sup>1</sup>H-RMN** (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 8.15 (d,  $J_{4,3}$ =8.6 Hz, 1H, H-4), 8.12 (d,  $J_{4',3'}$ =8.3 Hz, 1H, H-4'), 8.09 (d,  $J_{5,6}$ =8.1 Hz, 1H, H-5), 8.08 (d,  $J_{5',6'}$ =8.1 Hz, 1H, H-5'), 7.87 (d,  $J_{3,4}$ =8.6 Hz, 1H, H-3), 7.69 (dd,  $J_{3',4'}$ =8.3 Hz,  $J_{3',2'}$ =6.9 Hz, 1H, H-3'), 7.61 (ddd,  $J_{6,5}$ =8.1 Hz,  $J_{6,7}$ =6.7 Hz,  $J_{6,8}$ =1.2 Hz, 1H, H-6), 7.56 (ddd,  $J_{6',5'}$ =8.1 Hz,  $J_{6',7'}$ =6.8 Hz,  $J_{6',8'}$ =1.2 Hz, 1H, H-6'), 7.47 (dd,  $J_{2',3'}$ =6.9 Hz,  $J_{2',4'}$ =1.2 Hz, 1H, H-2'), 7.39 (ddd,  $J_{7,8}$ =8.5 Hz,  $J_{7,6}$ =6.7 Hz,  $J_{7,5}$ =1.3 Hz, 1H, H-7), 7.38 (ddd,  $J_{7',8'}$ =8.2 Hz,  $J_{7',6'}$ =6.8 Hz,  $J_{7',5'}$ =1.3 Hz, 1H, H-7'), 7.25 (d ample,  $J$ ≈8.6 Hz, 2H, H-8, H-8'), 1.85 (s, 3H, H-10).



**<sup>13</sup>C-RMN** (150 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 201.7 (C-9), 138.7 (C-2), 136.5 (C-1), 136.2 (C-1'), 134.5 (C-4a), 133.6 (C-4a'), 133.0 (C-8a'), 132.7 (C-8a), 128.59 (C-4'), 128.51 (C-2'), 128.45 (C-5'), 128.31 (C-4), 128.12 (C-5), 127.36 (C-6), 127.30 (C-8), 126.9 (C-7), 126.6 (C-7'), 126.2 (C-6'), 126.0 (C-8'), 125.5 (C-3'), 124.6 (C-3), 28.9 (C-10).

Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de 54

**R<sub>f</sub>** = 0.11 (toluè/èter dietílic, 95:5)

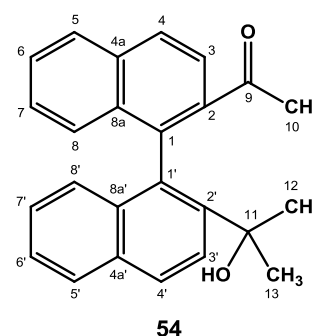
**CG:** Descompon (Mètode CG-1)

**IR** ATR v (cm<sup>-1</sup>): 3430, 3058, 2864, 2928, 2870, 1673, 1356, 1261, 1236, 1097, 1017, 815, 747, 693.

**EM** *m/z* (%): Descompon

<b>EMAR</b> (ESI+) <i>m/z</i> :	Calculat per a C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> :	377.1512 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	377.1519 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

**<sup>1</sup>H-RMN** (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 8.10 (d,  $J_{4,3}$ =8.7 Hz, 1H, H-4), 8.04 (d,  $J_{4',3'}$ =8.9 Hz, 1H, H-4'), 8.03 (d,  $J_{5,6}$ =8.1 Hz, 1H, H-5), 7.96 (d,  $J_{3,4}$ =8.7 Hz, 1H, H-3), 7.95 (d,  $J_{5',6'}$ =8.0 Hz, 1H, H-5'), 7.94 (d,  $J_{3',4'}$ =8.9 Hz, 1H, H-3'), 7.55 (ddd,  $J_{6,5}$ =8.1 Hz,  $J_{6,7}$ =6.7 Hz,  $J_{6,8}$ =1.2 Hz, 1H, H-6), 7.42 (ddd,  $J_{6',5'}$ =8.0 Hz,  $J_{6',7'}$ =6.7 Hz,  $J_{6',8'}$ =1.1 Hz, 1H, H-6'), 7.30 (ddd,  $J_{7,8}$ =8.6 Hz,  $J_{7,6}$ =6.7 Hz,  $J_{7,5}$ =1.3 Hz, 1H, H-7), 7.19 (ddd,  $J_{7',8'}$ =8.6 Hz,  $J_{7',6'}$ =6.7 Hz,  $J_{7',5'}$ =1.3 Hz, 1H, H-7'), 7.13 (d,  $J_{8,7}$ =8.6 Hz, 1H, H-8), 6.85 (d,  $J_{8',7'}$ =8.6 Hz, 1H, H-8'), 3.65 (s, 1H, OH), 2.08 (s, 3H, H-10), 1.47 (s, 3H, H-12 [CH<sub>3</sub>]<sub>intern</sub>), 1.30 (s, 3H, H-13 [CH<sub>3</sub>]<sub>extern</sub>).



**<sup>13</sup>C-RMN** (150 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 202.8 (C-9), 145.9 (C-2'), 138.9 (C-1), 136.9 (C-2), 134.5 (C-4a), 133.8 (C-8a'), 133.5 (C-8a), 132.3 (C-4a'), 130.8 (C-1'), 128.20 (C-8), 128.07 (C-4'), 127.96 (C-5), 127.7 (C-5'), 127.40 (C-4), 127.26 (C-6), 126.36 (C-7), 126.21 (C-7'), 125.95 (C-3'), 125.87 (C-8'), 125.4 (C-6'), 124.3 (C-3), 73.5 (C-11), 32.0 (C-12 [CH<sub>3</sub>]<sub>intern</sub>), 31.1 (C-13 [CH<sub>3</sub>]<sub>extern</sub>), 29.4 (C-10).

Espectres **COSY**, **HSQC**, **HMBC** i **nOe** han estat enregistrats.

Dades físiques i espectroscòpiques de 55 $R_f = 0.09$  (toluè/èter dietílic, 95:5)

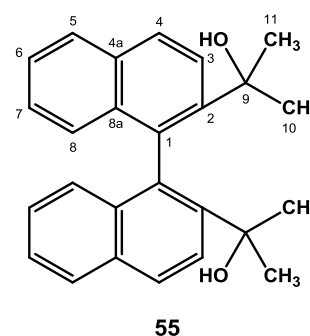
CG: Descompon (Mètode CG-1)

p.f. = 130-133 °C

IR ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3221, 3059, 2962, 2907, 2860, 1259, 1086, 1014, 793, 745.EM  $m/z$  (%): Descompon

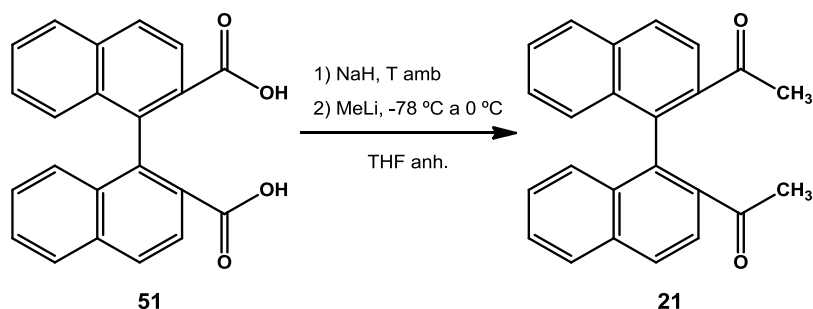
EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_2$ :	393.1825 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100)
	Experimental:	393.1834 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100)

$^1\text{H-RMN}$  (600 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.97 (d,  $J_{4,3}=8.8$  Hz, 2H, H-4), 7.90 (d,  $J_{5,6}=8.1$  Hz, 2H, H-5), 7.82 (d,  $J_{3,4}=8.8$  Hz, 2H, H-3), 7.37 (ddd,  $J_{6,5}=8.1$  Hz,  $J_{6,7}=6.7$  Hz,  $J_{6,8}=1.1$  Hz, 2H, H-6), 7.12 (ddd,  $J_{7,8}=8.7$  Hz,  $J_{7,6}=6.7$  Hz,  $J_{7,5}=1.3$  Hz, 2H, H-7), 6.80 (d,  $J_{8,7}=8.7$  Hz, 2H, H-8), 4.18 (s, 2H, OH), 1.66 (s, 6H, H-10 [ $\text{CH}_3$ ]<sub>intern</sub>), 1.24 (s, 6H, H-11 [ $\text{CH}_3$ ]<sub>extern</sub>).



$^{13}\text{C-RMN}$  (150 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  143.4 (C-2), 135.0 (C-1), 134.2 (C-8a), 132.4 (C-4a), 127.45 (C-5), 127.28 (C-8), 127.15 (C-4), 125.6 (C-3), 125.33 (C-7), 125.15 (C-6), 73.8 (C-9), 32.5 (C-10 [ $\text{CH}_3$ ]<sub>intern</sub>), 30.9 (C-11 [ $\text{CH}_3$ ]<sub>extern</sub>).

Espectres COSY, HSQC, HMBC i nOe han estat enregistrats.

**7.1.11.2. Utilitzant NaH i MeLi**

En un baló de 5 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.102 g (0.24 mmol) de l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, **51** : èter dietílic, en 2.8 mL de THF anhidre.

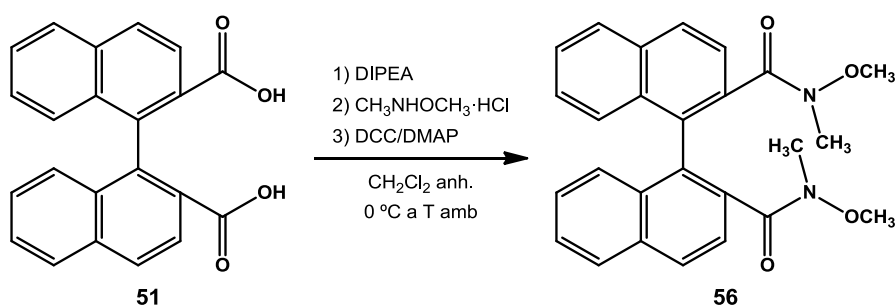
Seguidament, s'addiciona l'anterior solució gota a gota durant 3 minuts a un segon baló de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, que conté 0.028 g (0.70 mmol) de NaH al 60% en dispersió en oli mineral. Acabada l'addició, es manté l'agitació de la solució a temperatura ambient durant 20 minuts. A continuació, es refreda la solució fins a -78 °C amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 0.5 mL (0.80 mmol) de metil·liti 1.6 M en èter dietílic durant uns 5 minuts.

Acabada l'addició es manté la solució durant 45 minuts a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i passat aquest temps es deixa escalfar progressivament la solució fins a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Un cop assolida aquesta temperatura, es canvia el bany d'acetona per un d'aigua/gel i es controla l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima emprant com a fase mòbil una mescla de AcOEt/MeOH (90:10).

Transcorregudes 5 hores de l'addició de l'organolitiat, s'atura la reacció afegint 2.5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  destil·lada i seguidament HCl 1 M fins a pH àcid. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (2 x 3 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgànica s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

L'anàlisi del residu resultant per  $^1\text{H}$ -RMN permet determinar que el compost majoritari present al cru és **51**, mentre que **21** és molt minoritari. No es purifica el cru de reacció.

### 7.1.12. Síntesi d'*N,N'*-dimetil-*N,N'*-dimetoxi-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxamida, **56**



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.108 g (0.26 mmol) de l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, **51** : èter dietílic, en 7.2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. Seguidament, es refreda la solució a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  amb un bany d'aigua/gel i s'addicionen de manera successiva els següents reactius: 0.132 mL (0.76 mmol) d'*N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 0.074 g (0.76 mmol) d'hydroclorur d'*N,N,O*-dimetilhidroxilamina, 0.144 g (0.70 mmol) d'*N,N'*-dicrohexilcarbodiimida (DCC) i 0.038 g (0.31 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

Acabada l'addició de tots els reactius es deixa evolucionar la reacció a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durant 2 hores. Passat aquest temps, es treu el baló del bany d'aigua/gel i es deixa que s'escalfi progressivament fins a temperatura ambient. Es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant com a fase mòbil una mescla de AcOEt/MeOH (90:10).

Transcorregudes 48 hores, la reacció s'atura afegint 4 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  destil·lada lentament. A continuació se separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 12 mL). La fase orgànica s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu sòlid resultant de color groc s'adsorbeix en gel de sílice i posteriorment es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/AcOEt (50:50). S'obtenen 0.070 g (0.16 mmol, 63%) d'un sòlid de color groc fosc identificat com la diamida **56**.

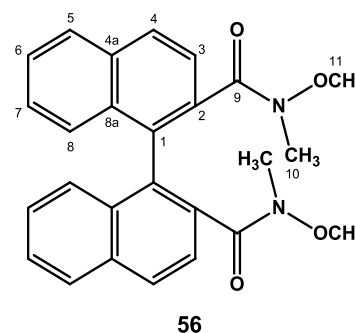
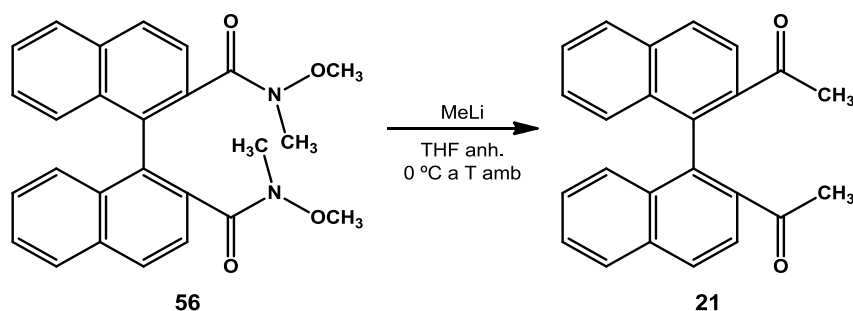
Dades físiques i espectroscòpiques de 56 $R_f = 0.44$  (AcOEt)CG  $t_R = 17.99$  min (Mètode CG-1)

p.f. = 138-140 °C

IR ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3062, 2965, 2930, 2893, 2812, 1658, 1002, 820, 799, 759, 736.EM  $m/z$  (%): 428 ( $M^+$ , 0.2), 369 (26), 368 (100), 308 (18), 252 (23), 250 (24), 154 (24), 88 (22), 60 (16).EMAR (ESI+)  $m/z$ : Calculat per a  $C_{26}H_{24}N_2O_4$ : 451.1628 ( $M+Na^+$ , 100)Experimental: 451.1629 ( $M+Na^+$ , 100)

$^1\text{H-RMN}$  (600 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  8.06 (d,  $J_{4,3}=8.5$  Hz, 2H, H-4), 8.00 (d,  $J_{5,6}=8.2$  Hz, 2H, H-5), 7.68 (d,  $J_{3,4}=8.5$  Hz, 2H, H-3), 7.52 (ddd,  $J_{6,5}=8.2$  Hz,  $J_{6,7}=6.8$  Hz,  $J_{6,8}=1.2$  Hz, 2H, H-6), 7.28 (ddd,  $J_{7,8}=8.5$  Hz,  $J_{7,6}=6.8$  Hz,  $J_{7,5}=1.0$  Hz, 2H, H-7), 7.15 (d,  $J_{8,7}=8.5$  Hz, 2H, H-8), 3.47 (s, 6H, H-11), 3.06 (s, 6H, H-10).

$^{13}\text{C-RMN}$  (150 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  168.4 (ample, C-9), 134.7 (C-1), 133.8 (C-8a), 133.5 (C-4a), 133.0 (C-2), 128.0 (C-8), 127.77 (C-5), 127.61 (C-4), 126.6 (C-6), 126.0 (C-7), 124.4 (C-3), 59.7 (C-11), 34.1 (ample, C-10).

Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.**7.1.13. Síntesi de 21 a partir de 56**

En un baló de 5 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.062 g (0.14 mmol) d'*N,N'*-dimetil-*N,N'*-dimetoxi-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxamida, **56**, en 3 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua/gel i s'addicionen 0.560 mL (0.90 mmol) de metil·liti 1.6 M en èter dietílic durant uns 5 minuts.

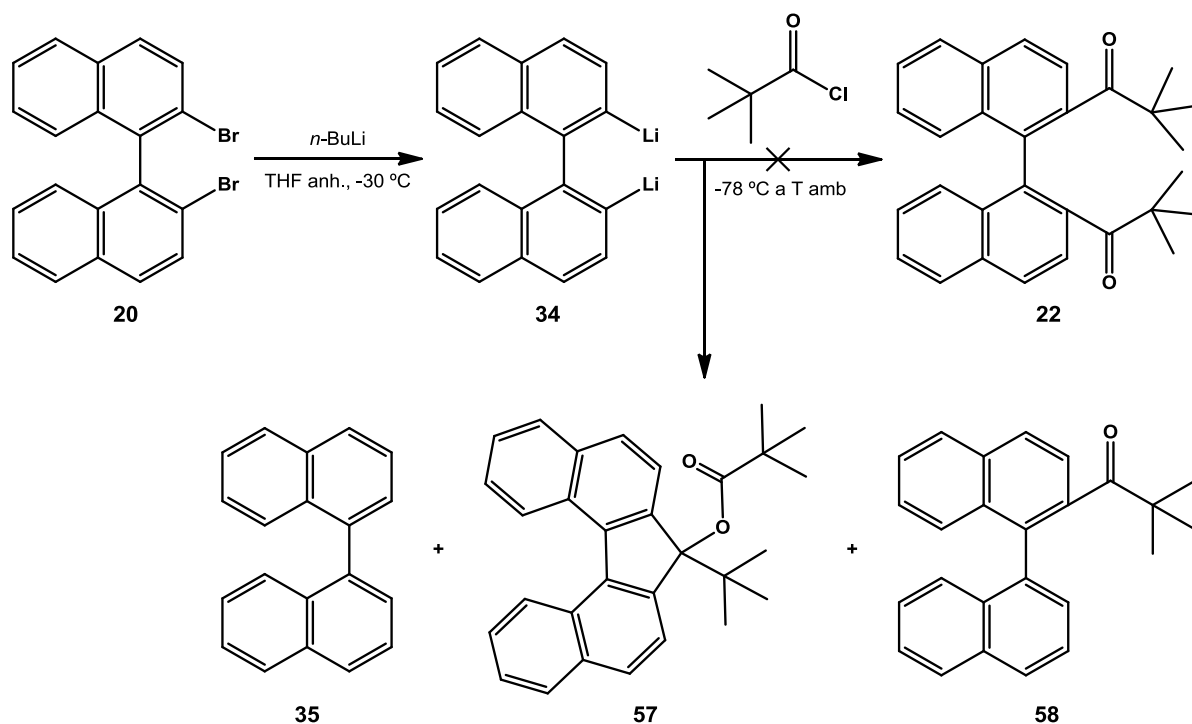
Acabada l'addició es manté la solució durant 15 minuts a 0 °C i passat aquest temps es treu el baló del bany i es deixa escalfar progressivament la solució fins a temperatura ambient. Es controla l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima emprant com a fase mòbil AcOEt.

Transcorreguda una hora de reacció ja no s'observa reactiu de partida. Tot seguit, s'atura la reacció afegint 2 mL d'una solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (2 x 5 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgànica s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color groc s'adsorbeix en gel de sílice i posteriorment es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla de toluè/èter dietílic (95:5). S'obtenen 0.029 g (0.09 mmol, 60%) d'un sòlid de color blanc identificat com la dimetilcetona **21**.

## 7.2. Intent de síntesi d'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(2,2-dimetil-1-propanona), **22**, a partir de **20**

### 7.2.1. Utilitzant clorur de pivaloïl



En un baló de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.518 g (1.26 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, en 20 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 2.6 mL (4.16 mmol) de  $n\text{-BuLi}$  1.6 M en hexà durant uns 20 minuts per a formar el litiat **34**. Durant l'addició té lloc un canvi de la coloració de la solució de reacció passant de groga a verda gradualment.

Acabada l'addició, es manté la solució durant 5 minuts a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  i passat aquest temps es refreda a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Un cop assolida aquesta temperatura, s'addicionen lentament durant uns 20 minuts 2.4 mL (19.49 mmol) de clorur de pivaloïl prèviament destil·lat. Durant l'addició el color de la solució canvia a groc.

Seguidament, es deixa escalfar progressivament la solució fins a temperatura ambient i es controla l'evolució de la reacció per CG (Mètode CG-1) i EM.

Passades 3 hores del final de l'addició ja no s'observa reactiu de partida i s'atura la reacció adicionant lentament 20 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada. Se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (2 x 20 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> fins a pH 7 i amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color taronja marronós s'analitza per CG, EM i <sup>1</sup>H-RMN i es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90:10). No s'observa la formació de **22**. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 0.046 g (0.18 mmol, 14%) d'un sòlid blanc identificat com a 1,1'-binaftalè, **35**.
- 0.395 g (0.93 mmol, 74%) d'un sòlid taronja identificat com a pivalat de 7-(*tert*-butil)-7*H*-dibenzo[*c,g*]fluoren-7-il, **57**.
- 0.060 g d'un oli vermellós identificat com una mescla de **57** i d'1'-([1,1'-binaftalen]-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona, **58**, en proporció 3:1.
- 0.005 g (0.01 mmol, 1%) d'un oli vermellós identificat com a **58**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **57**

R<sub>f</sub> = 0.29 (hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 80:20)

CG t<sub>R</sub> = 17.00 min (Mètode CG-1)

p.f. = 149-150 °C

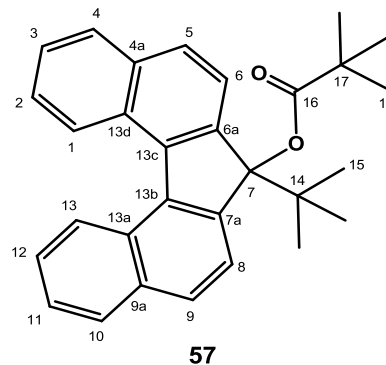
IR ATR ν (cm<sup>-1</sup>): 3053, 2978, 2965, 2936, 2909, 2873, 1740, 1150, 813, 771, 759, 748.

EM *m/z* (%): 422 (M<sup>+</sup>, 20), 366 (19), 282 (28), 281 (100), 252 (23), 85 (18), 57 (67).

EMAR (ESI+) *m/z*:      Calculat per a C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>:           445.2138 (M+Na<sup>+</sup>, 100)  
                                  Experimental:               445.2147 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.77 (d, *J*<sub>1,2</sub>=8.5 Hz, 2H, H-1 i H-13), 8.05 (d, *J*<sub>4,3</sub>=8.2 Hz, 2H, H-4 i H-10), 7.92 (d, *J*<sub>5,6</sub>=8.3 Hz, 2H, H-5 i H-9), 7.69 (d, *J*<sub>6,5</sub>=8.3 Hz, 2H, H-6 i H-8), 7.66 (t ample, *J*<sub>2,1</sub>≈*J*<sub>2,3</sub>≈7.6 Hz, 2H, H-2 i H-12), 7.61 (t ample, *J*<sub>3,4</sub>≈*J*<sub>3,2</sub>≈7.4 Hz, 2H, H-3 i H-11), 1.42 (s, 9H, H-18), 1.17 (s, 9H, H-15).

<sup>13</sup>C-RMN (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.9 (C-16), 146.1 (C-6a i C-7a), 138.5 (C-13c i C-13b), 135.3 (C-4a i C-9a), 129.19 (C-4 i C-10), 128.99 (C-13d i C-13a), 127.8 (C-1 i C-13), 127.5 (C-5 i C-9), 125.7 (C-3 i C-11), 125.4 (C-2 i C-12), 121.6 (C-6 i C-8), 92.1 (C-7), 39.91 (C-14 o C-17), 39.89 (C-17 o C-14), 27.7 (C-18), 26.5 (C-15).

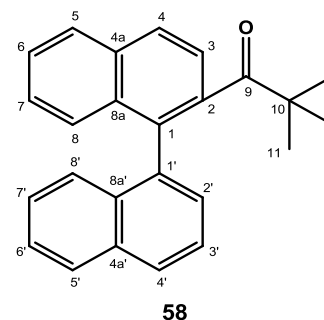


Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.

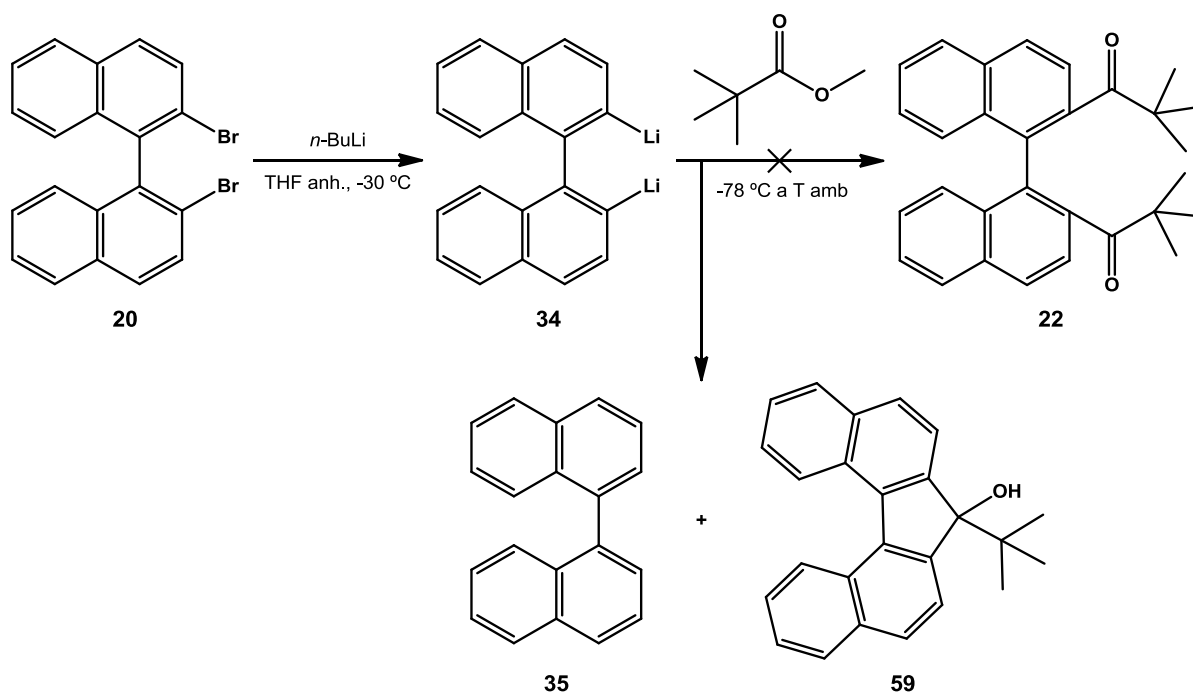


Dades físiques i espectroscòpiques de 58 $R_f = 0.25$  (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 80:20)CG  $t_R = 9.44$  min (Mètode CG-1)EM  $m/z$  (%): 338 ( $M^+$ , 5), 282 (23), 281 (100), 252 (40), 57 (4).

$^1\text{H-RMN}$  (600 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  8.12 (d,  $J_{4,3}=8.4$  Hz, 1H, H-4), 8.08 (d,  $J_{5,6}=8.1$  Hz, 1H, H-5), 8.04 (d,  $J_{4',3'}=8.3$  Hz, 1H, H-4'), 8.02 (d,  $J_{5',6'}=8.1$  Hz, 1H, H-5'), 7.63 (dd,  $J_{3',4'}=8.3$  Hz,  $J_{3',2'}=7.0$  Hz, 1H, H-3'), 7.58 (d,  $J_{3,4}=8.4$  Hz, 1H, H-3), 7.57 (ddd,  $J_{6,5}=8.1$  Hz,  $J_{6,7}=6.7$  Hz,  $J_{6,8}=1.1$  Hz, 1H, H-6), 7.52 (ddd,  $J_{6',5'}=8.1$  Hz,  $J_{6',7'}=6.8$  Hz,  $J_{6',8'}=1.2$  Hz, 1H, H-6'), 7.49 (dd,  $J_{2',3'}=7.0$  Hz,  $J_{2',4'}=1.2$  Hz, 1H, H-2'), 7.38 – 7.33 (m, 2H, H-7, H-7'), 7.25 (d,  $J_{8',7'}=8.5$  Hz, 1H, H-8'), 7.17 (d,  $J_{8,7}=8.6$  Hz, 1H, H-8), 0.90 (s, 9H, H-11).



$^{13}\text{C-RMN}$  (150 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  213.1 (C-9), 140.5 (C-2), 135.3 (C-1'), 133.5 (C-4a'), 133.23 (C-8a'), 133.16 (C-1), 133.06 (C-4a), 132.89 (C-8a), 129.4 (C-2'), 128.5 (C-4'), 128.24 (C-5'), 128.21 (C-5), 127.7 (C-4), 126.97 (C-8'), 126.77 (C-7), 126.74 (C-8), 126.5 (C-6), 125.93 (C-7'), 125.85 (C-6'), 125.0 (C-3'), 122.5 (C-3), 43.8 (C-10), 27.1 (C-11).

Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.**7.2.2. Utilitzant pivalat de metil**

En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.218 g (0.53 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, en 8 mL de THF anhidre.

Seguidament, es refreda la solució a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addiciona 1 mL (1.60 mmol) de *n*-BuLi 1.6 M en hexà durant uns 20 minuts per a formar el litiat **34**. Durant l'addició té lloc un canvi de la coloració de la solució de reacció passant de groga a verda gradualment.

Acabada l'addició, es manté la solució durant 5 minuts a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  i passat aquest temps es refreda a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Un cop assolida aquesta temperatura, s'addiciona lentament durant uns 30 minuts 1 mL (7.52 mmol) de pivalat de metil prèviament destil·lat. Durant l'addició el color de la solució canvia a groc.

La mescla de reacció es tracta de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat anterior.

Finalment, el residu oliós resultant de color groc s'analitza per CG (Mètode CG-1), EM i  $^1\text{H}$ -RMN i es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70:30). No s'observa la formació de **22**. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 0.044 g (0.17 mmol, 33%) d'un sòlid blanc identificat com a 1,1'-binaftalè, **35**.
- 0.080 g (0.24 mmol, 45%) d'un oli groc identificat com a 7-(*tert*-butil)-7*H*-dibenzo[*c,g*]fluoren-7-ol, **59**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **59**

$R_f = 0.07$  (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70:30)

CG  $t_R = 15.10$  min (Mètode CG-1)

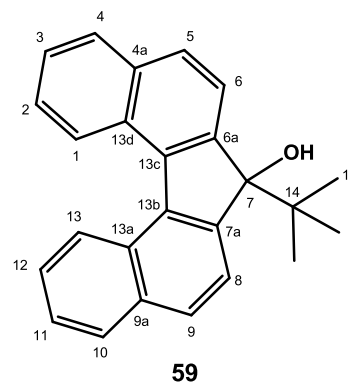
IR ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3431, 3049, 2960, 2907, 2871, 1261, 1098, 1013, 820, 796, 769, 739.

EM  $m/z$  (%): 338 ( $M^+$ , 11), 282 (48), 281 (100), 252 (50), 250 (21), 57 (4).

EMAR (ESI+)  $m/z$ :    Calculat per a  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}$ :            361.1563 ( $M+\text{Na}^+$ , 100)  
                                  Experimental:                    361.1566 ( $M+\text{Na}^+$ , 100)

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.60 – 8.54 (m, 2H, H-1 i H-13), 7.98 – 7.93 (m, 2H, H-4 i H-10), 7.81 (s, 4H, H-5 i H-9, H-6 i H-8), 7.56 (ddd,  $J_{2,1}=8.5$  Hz,  $J_{2,3}=6.8$  Hz,  $J_{2,4}=1.8$  Hz, 2H, H-2 i H-12), 7.53 (ddd,  $J_{3,4}=8.2$  Hz,  $J_{3,2}=6.8$  Hz,  $J_{3,1}=1.5$  Hz, 2H, H-3 i H-11), 2.16 (s, 1H, OH), 1.07 (s, 9H, H-15).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.1 (C-6a i C-7a), 137.5 (C-13c i C-13b), 134.9 (C-4a i C-9a), 128.6 (C-4 i C-10), 128.2 (C-13d i C-13a), 127.23 (C-1 i C-13), 127.14 (C-5 i C-9), 125.3 (C-3 i C-11), 124.9 (C-2 i C-12), 122.6 (C-6 i C-8), 87.9 (C-7), 38.7 (C-14), 26.2 (C-15).

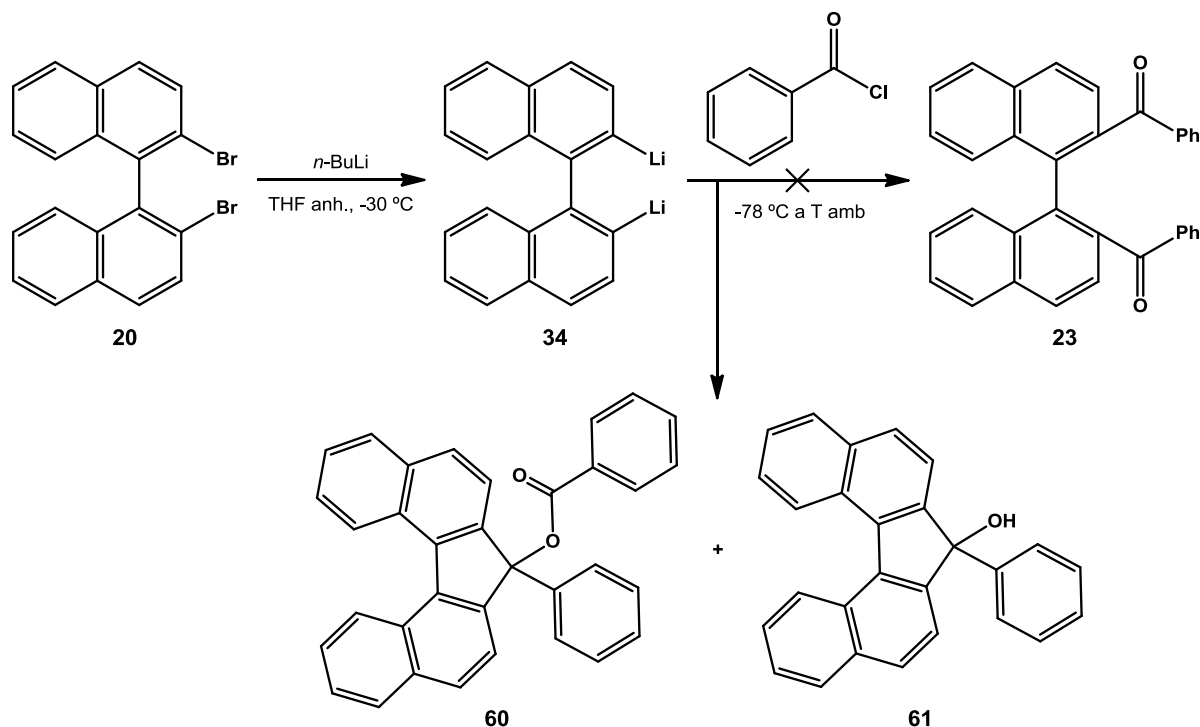


Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.

### 7.3. Síntesi d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23**

#### 7.3.1. Intent de síntesi de **23** a partir de **20**

##### 7.3.1.1. Utilitzant clorur de benzoil



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.201 g (0.49 mmol) de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè, **20**, en 8 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a -30 °C amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 1.2 mL (1.92 mmol) de *n*-BuLi 1.6 M en hexà durant uns 20 minuts per a formar el litiat **34**. Durant l'addició té lloc un canvi de la coloració de la solució de reacció passant de groga a verda gradualment.

Acabada l'addició, es manté la solució durant 5 minuts a -30 °C i passat aquest temps es refreda a -78 °C. Un cop assolida aquesta temperatura, s'addiciona lentament durant uns 20 minuts 1 mL (8.61 mmol) de clorur de benzoil prèviament destil·lat a pressió reduïda. Durant l'addició el color de la solució canvia a groc.

Seguidament, es deixa escalfar progressivament la solució fins a temperatura ambient i es controla l'evolució de la reacció per CG (Mètode CG-1) i EM.

Passades 3 hores i mitja del final de l'addició s'atura la reacció addicionant lentament 10 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada. Se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (2 x 10 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> fins a pH 7 i amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color groc s'analitza per CG, EM i <sup>1</sup>H-RMN i es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80:20). No s'observa la formació de **23**. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

## 7. Part experimental

- 0.062 g (0.13 mmol, 27%) d'un sòlid de color groc clar identificat com a benzoat de 7-fenil-7H-dibenzo[*c,g*]fluoren-7-il, **60**.
- 0.031 g d'un oli incolor identificat com a 7-fenil-7H-dibenzo[*c,g*]fluoren-7-ol, **61**, amb impureses.

### Dades físiques i espectroscòpiques de 60

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 70:30)

**CG:** Descompon (Mètode CG-1)

**p.f.** = 150-151 °C

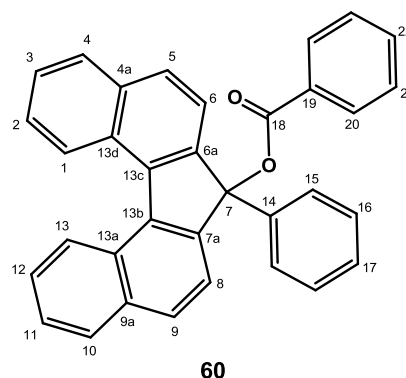
**IR** ATR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3054, 1727, 1273, 1106, 1095, 805, 738, 704, 693, 682.

**EM** *m/z* (%): Descompon

**EMAR** (ESI+) *m/z*:    Calculat per a C<sub>34</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>:        485.1512 (M+Na<sup>+</sup>, 100)  
                                  Experimental:            485.1518 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

**<sup>1</sup>H-RMN** (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.75 (d,  $J_{1,2}$ =8.6 Hz, 2H, H-1 i H-13), 8.15 – 8.11 (m, 2H, H-20), 8.05 (d,  $J_{4,3}$ =8.0 Hz, 2H, H-4 i H-10), 7.95 (d,  $J_{5,6}$ =8.2 Hz, 2H, H-5 i H-9), 7.71 (ddd,  $J_{2,1}$ =8.6 Hz,  $J_{2,3}$ =6.8 Hz,  $J_{2,4}$ =1.3 Hz, 2H, H-2 i H-12), 7.69 – 7.65 (m, 1H, H-22), 7.65 (d,  $J_{6,5}$ =8.2 Hz, 2H, H-6 i H-8), 7.61 (ddd,  $J_{3,4}$ =8.0 Hz,  $J_{3,2}$ =6.8 Hz,  $J_{3,1}$ =0.9 Hz, 2H, H-3 i H-11), 7.58 – 7.53 (m, 4H, H-21, H-15), 7.37 – 7.32 (m, 2H, H-16), 7.32 – 7.28 (m, 1H, H-17).

**<sup>13</sup>C-RMN** (150 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  163.3 (C-18), 146.9 (C-6a i C-7a), 140.7 (C-14), 137.6 (C-13c i C-13b), 135.4 (C-4a i C-9a), 133.2 (C-22), 130.6 (C-19), 129.50 (C-20), 129.46 (C-5 i C-9), 129.1 (C-4 i C-10), 128.70 (C-16), 128.68 (C-21), 128.59 (C-13d i C-13a), 127.9 (C-17), 127.0 (C-1 i C-13), 125.82 (C-3 i C-11), 125.68 (C-2 i C-12), 125.3 (C-15), 121.1 (C-6 i C-8), 89.1 (C-7).



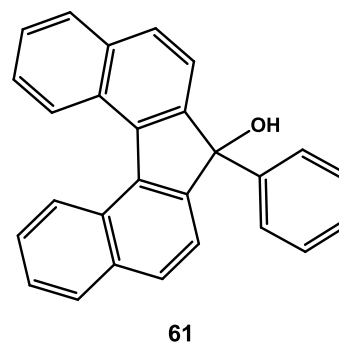
Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.

### Dades físiques i espectroscòpiques de 61

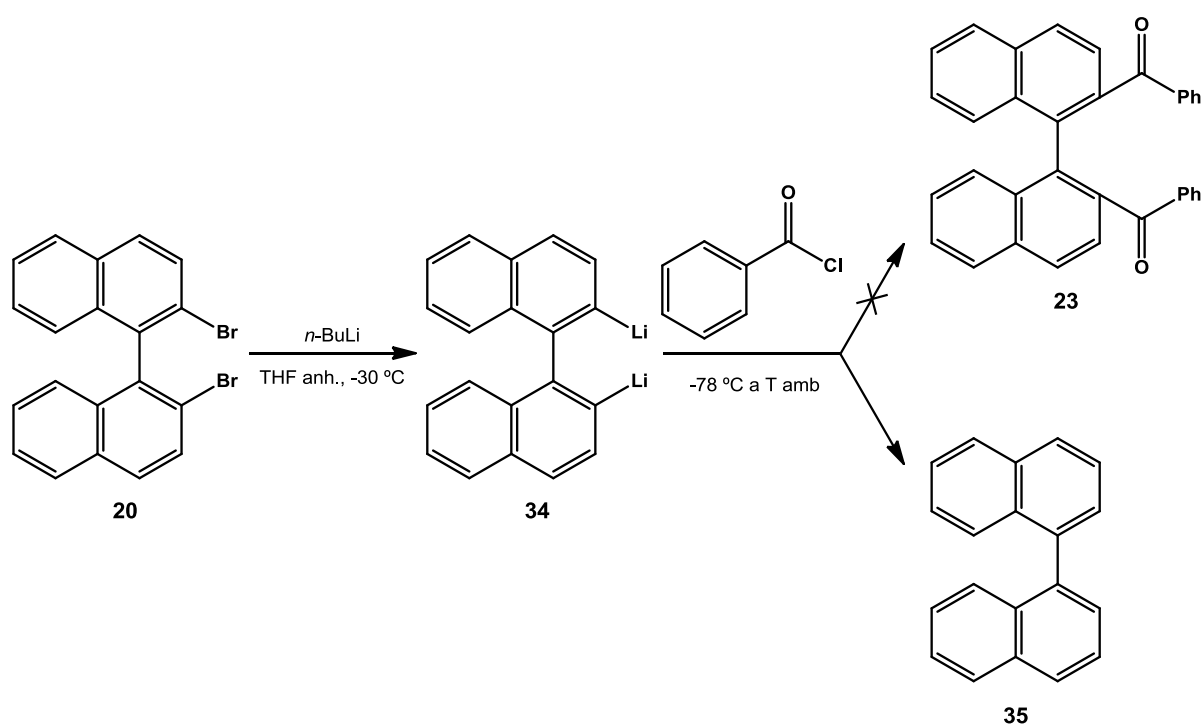
**R<sub>f</sub>** = 0.14 (hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 70:30)

**CG** *t<sub>R</sub>* = 15.20 min (Mètode CG-1)

**EM** *m/z* (%): 359 (28), 358 (M<sup>+</sup>, 100), 281 (55), 253 (82), 252 (94), 250 (39), 105 (63), 77 (33).



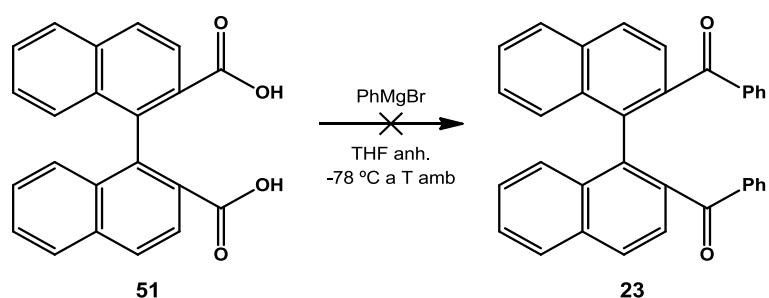
## 7.3.1.2. Addicionant 34 sobre el clorur de benzoïl



La reacció es duu a terme de manera anàloga al cas anterior, amb la diferència que té lloc una addició inversa, és a dir, s'addiciona la solució del litiat **34** sobre el clorur de benzoïl mitjançant un transvasament amb cànula estant ambdós balons a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ .

L'anàlisi del cru per CG (Mètode CG-1) i EM permet determinar que no s'ha obtingut la difenilcetona **23** objectiu. El compost majoritari present al cru és 1,1'-binaftalè, **35**.

## 7.3.2. Síntesi de 23 a partir de 51

7.3.2.1. Intent de síntesi utilitzant  $\text{PhMgBr}$ 

En un baló d'1 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.050 g (0.12 mmol) de l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, **51** : èter dietílic, en 0.5 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 0.160 mL (0.48 mmol) de bromur de fenilmagnesi 3 M en èter dietílic durant uns 5 minuts. Durant l'addició té lloc la precipitació d'un sòlid blanc dins el baló de reacció.

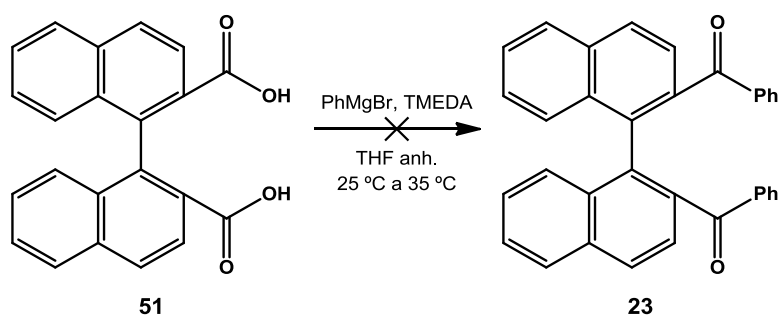
Acabada l'addició, es manté la solució durant 15 minuts a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i posteriorment es deixa escalfar progressivament fins a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A continuació es canvia el bany d'acetona per un d'aigua/gel i es controla l'evolució de la reacció per CG (Mètode CG-1), EM i per cromatografia de capa prima emprant com a fase mòbil una mescla de AcOEt/MeOH (90:10).

Transcorregudes 4 hores de l'addició del magnesià, i en veure que la reacció no evoluciona, es deixa escalfar la solució fins a temperatura ambient i es controla la seva evolució d'igual manera durant 2 dies.

No es detecta la formació de la difenilcetona **23** objectiu. La reacció s'atura afegint HCl 1 M fins a pH àcid. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (2 x 5 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgànica s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

S'obtenen 0.037 g d'un residu oliós de color blanc groguenc que no es purifica ja que per  $^1\text{H-RMN}$  es detecta que conté majoritàriament **51**.

### 7.3.2.2. Intent de síntesi utilitzant PhMgBr i TMEDA



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.050 g (0.12 mmol) de l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, **51** : èter dietílic, en 1 mL de THF anhidre i s'addicionen 4 gotes d'*N,N,N,N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA). Durant l'addició s'observa la precipitació d'un sòlid blanc.

Seguidament, s'addicionen a temperatura ambient 0.170 mL (0.51 mmol) de bromur de fenilmagnesi 3 M en èter dietílic durant uns 20 minuts. Durant l'addició té lloc la redissolució del precipitat blanc anterior i queda una solució groga.

Acabada l'addició, es manté l'agitació de la solució a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  en absència de llum i es controla l'evolució de la reacció per CG (Mètode CG-1), EM i per cromatografia de capa prima emprant com a fase mòbil una mescla de AcOEt/MeOH (90:10).

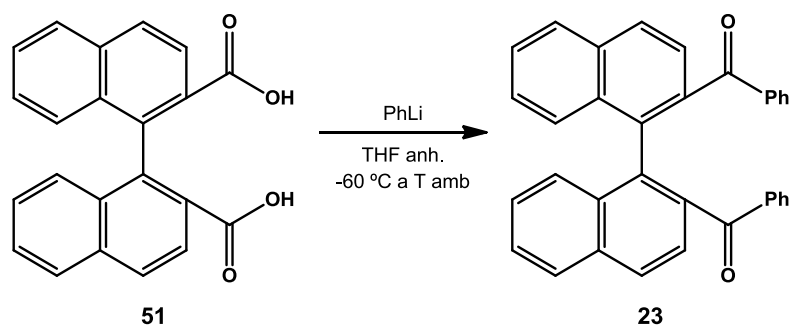
Transcorregudes 27 hores de l'addició del magnesià, i veient que la reacció no evoluciona, s'escalfa la solució a  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$  durant 3 hores i es controla la seva evolució d'igual manera. Seguidament, es torna a deixar evolucionar la reacció a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  uns dies més.

Passats 16 dies, no es detecta la formació de la difenilcetona **23** objectiu. La reacció s'atura afegint HCl 1 M fins a pH àcid. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter

dietílic (2 x 5 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

S'obtenen 0.020 g d'un residu oliós de color blanc groguenc que no es purifica ja que per <sup>1</sup>H-RMN es detecta que conté majoritàriament **51**.

### 7.3.2.3. Síntesi utilitzant PhLi



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.201 g (0.48 mmol) de l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, **51** : èter dietílic, en 1.2 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a -60 °C amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 1.3 mL (2.34 mmol) de feniliti 1.8 M en dibutil èter durant uns 20 minuts.

Acabada l'addició es deixa escalfar progressivament la solució fins a temperatura ambient i es controla l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima emprant dues fases mòbils diferents, d'una banda una mescla de AcOEt/MeOH (90:10), i d'altra banda, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Transcorregudes 4 hores i mitja de l'addició de l'organolitiat, ja pràcticament no s'observa reactiu de partida. S'atura la reacció afegint HCl 1 M fins a pH àcid. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu sòlid resultant de color ataronjat s'adsorbeix en gel de sílice i posteriorment es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40:60). S'obtenen 0.162 g (0.35 mmol, 73%) d'un sòlid de color blanc identificat com la difenilcetona **23**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **23**

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**CG t<sub>R</sub>** = 50.56 min (Mètode CG-1)

**p.f.** = 246-247 °C

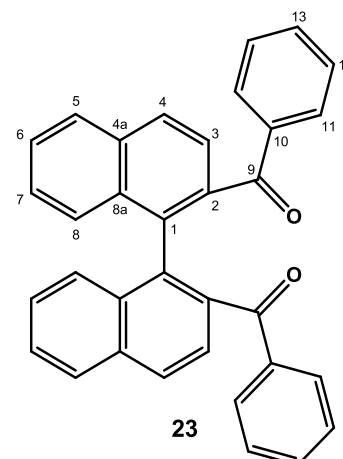
**IR ATR** ν (cm<sup>-1</sup>): 3056, 1656, 1594, 1278, 1245, 979, 934, 849, 809, 784, 753, 713, 695.

**EM m/z** (%): 462 (M<sup>+</sup>, 5), 358 (28), 357 (100), 250 (9), 105 (38), 77 (43).

<b>EMAR (ESI+) <math>m/z</math>:</b>	Calculat per a $C_{34}H_{22}O_2$ :	485.1512 ( $M+Na^+$ , 100)
	Experimental:	485.1507 ( $M+Na^+$ , 100)

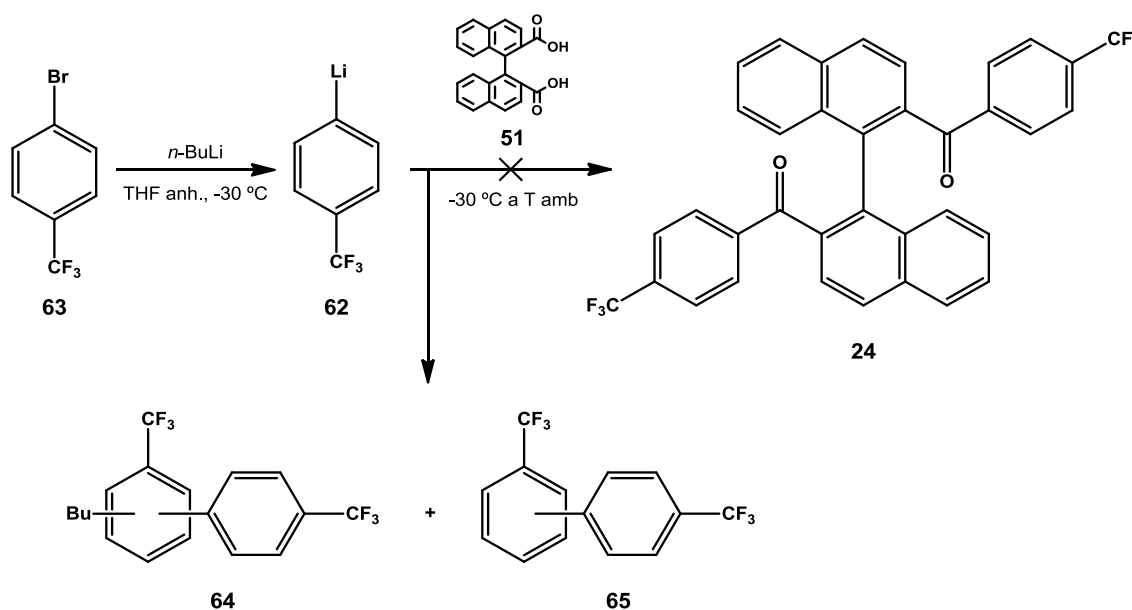
**$^1H$ -RMN** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.95 (d,  $J_{5,6}=8.3$  Hz, 2H, H-5), 7.93 (d,  $J_{4,3}=8.6$  Hz, 2H, H-4), 7.56 (ddd,  $J_{7,8}=11.8$  Hz,  $J_{7,6}=4.3$  Hz,  $J_{7,5}=3.8$  Hz, 2H, H-7), 7.54 (d,  $J_{3,4}=8.6$  Hz, 2H, H-3), 7.49 – 7.46 (m, 4H, H-11), 7.38 – 7.36 (m, 4H, H-6, H-8), 7.28 – 7.24 (m, 2H, H-13), 7.09 – 7.05 (m, 4H, H-12).

**$^{13}C$ -RMN** (150 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  197.2 (C-9), 137.3 (C-10), 136.7 (C-4a), 136.1 (C-2), 134.0 (C-8a), 133.7 (C-1), 132.3 (C-13), 130.0 (C-11), 128.25 (C-8), 128.07 (C-5), 127.61 (C-12), 127.47 (C-4), 127.27 (C-7), 126.9 (C-6), 125.6 (C-3).



Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.

#### 7.4. Intent de síntesi d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis[4-(trifluorometil)fenil]metanona, **24**



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, s'introdueixen 0.130 mL (0.93 mmol) d'1-bromo-4-(trifluorometil)benzè, **63**, i 0.6 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a  $-30$  °C amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 0.800 mL (1.28 mmol) de *n*-BuLi 1.6 M en hexà durant uns 10 minuts per a formar el litiat **62**. Durant l'addició té lloc un canvi de la coloració de la solució de reacció passant de groga a verda gradualment.

Passats 5 minuts, s'addiciona lentament al baló de reacció durant 5 minuts una solució de 0.050 g (0.12 mmol) de l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, **51** : èter dietílic, en 0.3 mL de THF anhidre.

Acabada l'addició es manté la solució durant 10 minuts a  $-30$  °C i passat aquest temps es deixa escalfar progressivament fins a temperatura ambient. Es controla l'evolució de la reacció per CG



(Mètode CG-3) i per cromatografia de capa prima emprant com a fase mòbil una mescla de AcOEt/MeOH (90:10).

Transcorregudes 26 hores de l'addició del diàcid **51**, s'atura la reacció afegint HCl 1 M fins a pH àcid. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

S'analitza per CG i <sup>1</sup>H-RMN el residu oliós resultant de color vermell i es detecta la presència del diàcid **51**, el qual se separa del cru de reacció mitjançant rentats bàsics (0.042 g; 0.10 mmol; 84% recuperació).

Finalment, el residu oliós resultant de l'anterior rentat s'analitza per CG, EM i <sup>1</sup>H-RMN i es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil hexà. No s'observa la formació de **24**. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

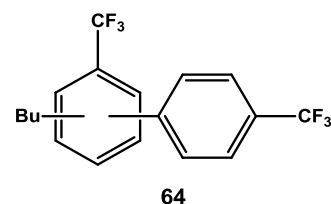
- 0.048 g d'un oli incolor identificat com a isòmers constitucionals del bis(trifluorometilfenil) butilat, **64**.
- 0.040 g d'un oli incolor identificat com a isòmers constitucionals del bis(trifluorometilfenil), **65**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de **64**

**R<sub>f</sub>** = 0.61 (hexà)

**CG t<sub>R</sub>** = 16.03 min, 16.48 min, 16.61 min (Mètode CG-3)

**EM m/z (%)**: 346 (M<sup>+</sup>, 58), 327 (11), 304 (100), 303 (76), 235 (93), 165 (25).

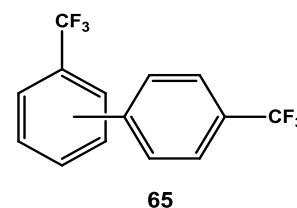


#### Dades físiques i espectroscòpiques de **65**

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (hexà)

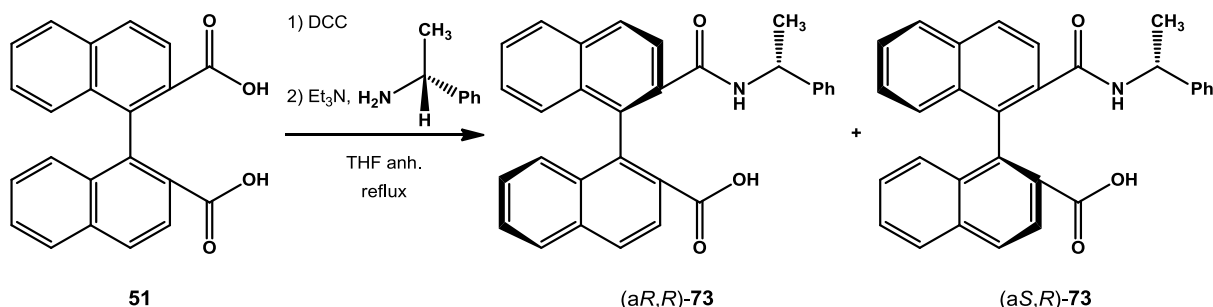
**CG t<sub>R</sub>** = 15.05 min, 15.17 min, 15.27 min (Mètode CG-3)

**EM m/z (%)**: 290 (M<sup>+</sup>, 100), 271 (24), 152 (13), 145 (6).



## 7.5. Resolució de 51

### 7.5.1. Síntesi dels diastereoisòmers de l'àcid 2'-[*(R)*-1-feniletil]carbamoïl]-[1,1'-binaftalen]-2-carboxílic, (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**73**<sup>161</sup>



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inert de nitrogen i un refrigerant de reflux, es dissolen 1.300 g (3.12 mmol) de l'àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, **51** : èter dietílic, en 10 mL de THF anhidre. Paral·lelament, en un altre baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, s'introdueixen 0.787 g (3.81 mmol) d'*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) i 9 mL de THF anhidre.

Seguidament, s'addiciona lentament durant 1 hora aquesta darrera solució al baló de reacció. Acabada l'addició, s'agita la mescla a temperatura ambient durant 2 hores.

Passat aquest temps, s'escalfa la mescla de reacció a reflux durant 4 hores. Es controla l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima emprant AcOEt/MeOH (90:10) com a eluent.

Transcorregudes les 4 hores de reflux, s'addicionen en calent al baló de reacció 0.350 mL (2.51 mmol) de trietilamina prèviament destil·lada i 0.480 mL (3.77 mmol) d'*(R)*-1-feniletilamina. Es continua el reflux durant 3 hores més i es controla l'evolució de la reacció d'igual manera. Passat aquest temps, la reacció s'atura deixant-la refredar a temperatura ambient. El sòlid blanc d'*1,3*-diciclohexilurea (DCU) format s'elimina mitjançant filtració per gravetat i es renta amb THF. El filtrat obtingut es concentra al rotavapor.

El residu resultant es dissol en 25 mL de CHCl<sub>3</sub> i es realitzen els següents rentats successius: HCl concentrat (2 x 25 mL) i H<sub>2</sub>O (4 x 25 mL). Seguidament, s'asseca la fase orgànica resultant sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

Finalment, s'obtenen 1.874 g d'un cru oliós espumós de color groc que conté les dues amides diastereoisomèriques (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**73** contaminades amb una petita quantitat de DCU. Aquestes amides se separen per cristal·lització de la següent manera:<sup>168</sup>

El cru obtingut es dissol en 75 mL d'acetonitril calent i es deixa cristal·litzar a temperatura ambient durant 5 dies. Seguidament, se separen els cristalls mitjançant filtració per succió i es renten amb acetonitril, obtenint 0.476 g (1.07 mmol, 34%, >99% ed) d'uns cristalls incoloros identificats com l'amida (*aR,R*)-**73**.

<sup>168</sup> Aquesta separació de les amides diastereoisomèriques (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**73** es pot realitzar mitjançant cromatografia en columna emprant com a fase mòbil AcOEt si es treballa a petita escala (<200 mg).

Seguidament, les aigües mares anteriors es concentren al rotavapor. A continuació el residu resultant es dissol en 30 mL d'etanol calent i es deixa cristal·litzar a temperatura ambient durant 10 dies. Un cop formats els cristalls, se separen mitjançant filtració per succió i es renten amb etanol, obtenint 0.396 g (0.89 mmol, 28%, >99% ed) d'uns cristalls incoloros identificats com l'amida (a*S,R*)-**73**.

El rendiment global dels productes aïllats és del 62%.

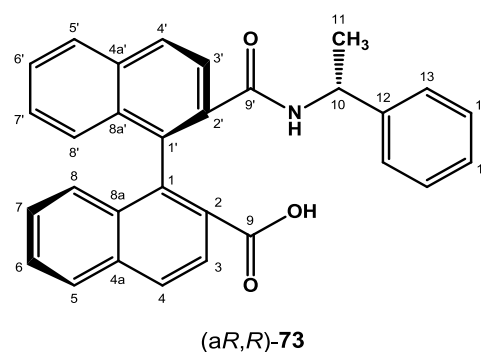
#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(a*R,R*)-**73**

$R_f$  = 0.18 (AcOEt/MeOH, 90:10)

**p.f.** = 199-200 °C [(a*S,S*)-**73** solvatat amb CH<sub>3</sub>CN en proporció 1:1: lit.<sup>161</sup>: 190.5-192 °C]

$[\alpha]_D^{25}$  = 126.2 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [(a*S,S*)-**73** solvatat amb CH<sub>3</sub>CN en proporció 1:1: lit.<sup>161</sup>:  $[\alpha]_D^{25}$  = -123.3 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)]

<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 8.37 (d,  $J_{NH,10}$ =6.0 Hz, 1H, NH), 8.21 (d,  $J_{4,3}$ =8.5 Hz, 1H, H-4), 8.16 (d,  $J_{4',3'}$ =8.5 Hz, 1H, H-4'), 8.11 (d,  $J_{5,6}$ =8.2 Hz, 1H, H-5), 8.06 (d,  $J_{5',6'}$ =8.2 Hz, 1H, H-5'), 7.89 (d,  $J_{3,4}$ =8.5 Hz, 1H, H-3), 7.81 (d,  $J_{3',4'}$ =8.5 Hz, 1H, H-3'), 7.59 (ddd,  $J_{6,5}$ =8.2 Hz,  $J_{6,7}$ =6.8 Hz,  $J_{6,8}$ =1.2 Hz, 1H, H-6), 7.56 (ddd,  $J_{6',5'}$ =8.2 Hz,  $J_{6',7'}$ =6.8 Hz,  $J_{6',8'}$ =1.1 Hz, 1H, H-6'), 7.36 (ddd,  $J_{7,8}$ =8.6 Hz,  $J_{7,6'}$ =6.8 Hz,  $J_{7,5}$ =1.3 Hz, 1H, H-7'), 7.32 (ddd,  $J_{7,8}$ =8.6 Hz,  $J_{7,6}$ =6.8 Hz,  $J_{7,5}$ =1.3 Hz, 1H, H-7), 7.19 – 7.15 (m, 3H, H-14, H-15), 7.14 (d,  $J_{8,7}$ =8.6 Hz, 1H, H-8), 7.05 (d,  $J_{8',7'}$ =8.6 Hz, 1H, H-8'), 6.98 – 6.92 (m, 2H, H-13), 4.84 (quint,  $J_{10,NH} \approx J_{10,11} \approx 7.0$  Hz, 1H, H-10), 1.06 (d,  $J_{11,10}$ =7.0 Hz, 3H, H-11).



<sup>13</sup>C-RMN (150 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 169.86 (C-9'), 169.79 (C-9), 143.2 (C-12), 134.58 (C-4a), 134.50 (C-2'), 134.19 (C-4a'), 134.05 (C-1), 133.4 (C-1'), 133.0 (C-2), 132.54 (C-8a'), 132.40 (C-8a), 128.86 (C-4), 128.74 (C-4'), 128.25 (C-14), 128.23 (C-5'), 128.21 (C-5), 127.4 (C-6), 127.18 (C-7'), 127.13 (C-7), 127.07 (C-6'), 126.75 (C-15), 126.61 (C-8), 126.1 (C-8'), 125.7 (C-13), 124.6 (C-3), 124.0 (C-3'), 49.0 (C-10), 21.0 (C-11).

Espectres **COSY**, **HSQC** i **HMBC** han estat enregistrats.

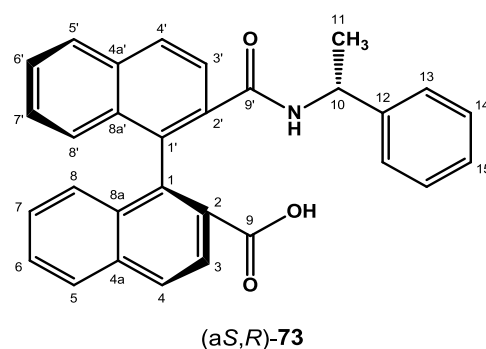
#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(a*S,R*)-**73**

$R_f$  = 0.36 (AcOEt/MeOH, 90:10)

**p.f.** = 264-265 °C [(a*R,S*)-**73** solvatat amb EtOH en proporció 1:1: lit.<sup>161</sup>: 260-261 °C]

$[\alpha]_D^{25} = -143.5$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ) [(*aR,S*)-**73** solvatat amb EtOH en proporció 1:1: lit.<sup>161</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = 183.2$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )]

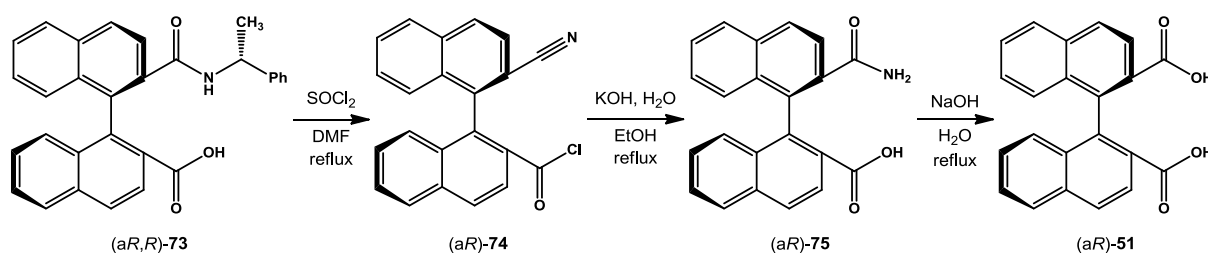
<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.46 (d,  $J_{\text{NH},10}=6.7$  Hz, 1H, NH), 8.20 (d,  $J_{4',3'}=8.5$  Hz, 1H, H-4'), 8.16 (d,  $J_{4,3}=8.5$  Hz, 1H, H-4), 8.11 (d,  $J_{5,6}=8.2$  Hz, 1H, H-5), 8.08 (d,  $J_{5',6'}=8.2$  Hz, 1H, H-5'), 7.88 (d,  $J_{3',4'}=8.5$  Hz, 1H, H-3'), 7.84 (d,  $J_{3,4}=8.5$  Hz, 1H, H-3), 7.64 (ddd,  $J_{6,5}=8.2$  Hz,  $J_{6,7}=6.8$  Hz,  $J_{6,8}=1.2$  Hz, 1H, H-6), 7.58 (ddd,  $J_{6',5'}=8.2$  Hz,  $J_{6',7'}=6.8$  Hz,  $J_{6',8'}=1.2$  Hz, 1H, H-6'), 7.37 (ddd,  $J_{7,8}=8.4$  Hz,  $J_{7,6'}=6.8$  Hz,  $J_{7,5}=1.3$  Hz, 1H, H-7'), 7.35 (ddd,  $J_{7,8}=8.6$  Hz,  $J_{7,6}=6.8$  Hz,  $J_{7,5}=1.3$  Hz, 1H, H-7), 7.12 (d,  $J_{8,7}=8.6$  Hz, 1H, H-8), 7.08 – 7.02 (m, 2H, H-8', H-15), 6.99 – 6.94 (m, 2H, H-14), 6.76 (d ample,  $J_{13,14}\approx 7.4$  Hz, 2H, H-13), 4.93 (quint,  $J_{10,\text{NH}}\approx J_{10,11}\approx 7.1$  Hz, 1H, H-10), 1.22 (d,  $J_{11,10}=7.0$  Hz, 3H, H-11).



<sup>13</sup>C-RMN (150 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  170.4 (C-9'), 169.7 (C-9), 142.9 (C-12), 134.5 (C-4a), 134.25 (C-4a'), 134.21 (C-2'), 133.65 (C-1'), 133.45 (C-1), 133.28 (C-2), 132.56 (C-8a'), 132.43 (C-8a), 128.8 (C-4, C-4'), 128.29 (C-5), 128.27 (C-5'), 128.1 (C-14), 127.41 (C-6), 127.27 (C-7'), 127.22 (C-7), 127.18 (C-6'), 126.7 (C-8), 126.4 (C-15), 126.1 (C-8'), 125.3 (C-13), 124.5 (C-3), 124.0 (C-3'), 48.9 (C-10), 21.1 (C-11).

Espectres COSY, HSQC i HMBC han estat enregistrats.

### 7.5.2. Hidròlisi d'(*aR,R*)-**73** per a obtenir (*aR*)-**51**<sup>161</sup>



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inert de nitrogen i un refrigerant de reflux, es dissolen 0.136 g (0.31 mmol) de l'àcid (*aR,R*)-2'-[(1-feniletil)carbamoil]-[1,1'-binaftalen]-2-carboxílic, (*aR,R*)-**73**, en 1.6 mL de clorur de tionil prèviament destil·lat i una gota de DMF. La mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 3 hores. Es controla l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima emprant AcOEt com a eluent. Passat aquest temps es deixa que el baló es refredi a temperatura ambient i s'evapora escalfant a 70 °C a pressió reduïda l'excés de  $\text{SOCl}_2$  per tal d'obtenir el clorur d'(*aR*)-2'-ciano-[1,1'-binaftalen]-2-carbonil, (*aR*)-**74**.

Seguidament, el cru obtingut es dissol en 2 mL de EtOH calent. A continuació s'addiciona en calent una solució de 0.154 g (2.74 mmol) de KOH en 0.5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  i s'escalfa a reflux durant 5 hores. Transcorregut aquest temps, la reacció s'atura deixant-la refredar a temperatura ambient. A

continuació s'evaporen els compostos volàtils escalfant a 30 °C a pressió reduïda per a obtenir l'àcid (aR)-2'-carbamoil-[1,1'-binaftalen]-2-carboxílic, (aR)-**75** en suspensió aquosa.

Per últim, al residu del pas anterior s'afegeix una solució de 0.980 g (24.50 mmol) de NaOH en 6 mL de H<sub>2</sub>O i s'escalfa a reflux durant 40 hores. Es controla l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima emprant AcOEt/MeOH (90:10) com a eluent. Passat aquest temps, es deixa que el baló es refredi a temperatura ambient i s'addicionen 3 mL de H<sub>2</sub>O. Seguidament, es tracta el cru de la següent manera: es fan rentats amb èter dietílic (2 x 3 mL) per a eliminar els compostos no àcids, la fase aquosa resultant s'acidifica amb HCl concentrat, s'extreu amb AcOEt (3 x 3 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb una solució saturada de NaCl (2 x 3 mL). Per últim, la fase orgànica obtinguda s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

Finalment, el sòlid resultant de color ocre es purifica<sup>169</sup> per recristal·lització en hexà/èter dietílic calent, obtenint 0.090 g (0.22 mmol, 71%) d'un sòlid de color beix identificat com el diàcid (aR)-**51** : èter dietílic.

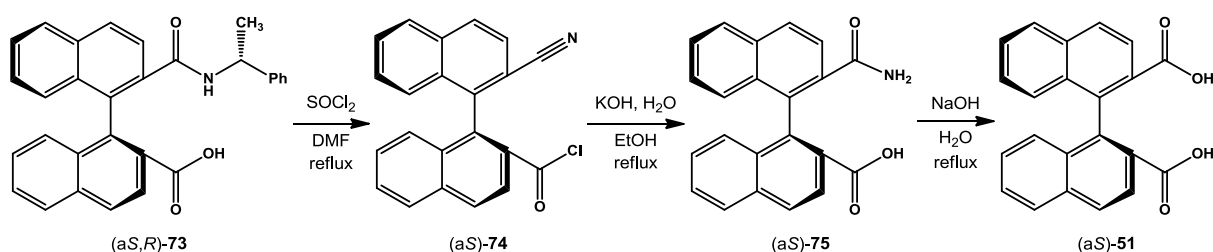
#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(aR)-**51** : èter dietílic

**p.f.** = Descompon a 140 °C [lit.<sup>117a,162</sup>: Descompon]

$[\alpha]_D^{25} = 23.2$  (c 1.0, THF)

**EMAR** (ESI+) *m/z*:    Calculat per a C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>:            365.0784 (M+Na<sup>+</sup>, 100)  
                                  Experimental:                365.0782 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

#### **7.5.3. Hidròlisi d'(aS,R)-**73** per a obtenir (aS)-**51****<sup>161</sup>



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inert de nitrogen i un refrigerant de reflux, es dissolen 0.158 g (0.35 mmol) de l'àcid (aS,R)-2'-[(1-feniletil)carbamoil]-[1,1'-binaftalen]-2-carboxílic, (aS,R)-**73**, en 1.8 mL de clorur de tionil prèviament destil·lat i una gota de DMF.

La mescla de reacció es tracta de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat 7.5.2 per a l'obtenció d'(aR)-**51**.

<sup>169</sup> Aquest procés de recristal·lització no és necessari si l'anàlisi per <sup>1</sup>H-RMN del sòlid anterior determina que la contaminació amb àcid acètic és menyspreable.

Finalment, el sòlid de color groguenc resultant es purifica<sup>169</sup> per recristal·lització en hexà/èter dietílic calent, obtenint 0.125 g (0.30 mmol, 85%) d'un sòlid de color beix identificat com el diàcid (a*S*)-**51** : èter dietílic.

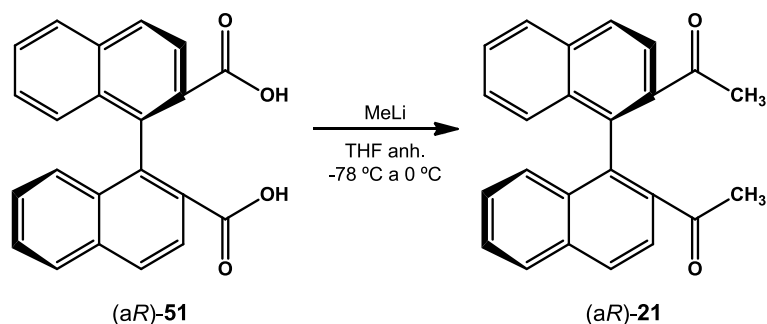
Dades físiques i espectroscòpiques d'(a*S*)-**51** : èter dietílic

**p.f.** = Descompon a 149 °C [lit.<sup>117a,162</sup>: Descompon]

$[\alpha]_D^{25} = -24.6$  (c 1.0, THF)

<b>EMAR</b> (ESI+) <i>m/z</i> :	Calculat per a C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> :	365.0784 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	365.0787 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

### 7.6. Síntesi d'(a*R*)-**21**



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.289 g (0.69 mmol) de l'àcid (a*R*)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, (a*R*)-**51** : èter dietílic, en 2 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a -78 °C amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 2.4 mL (3.84 mmol) de metil·liti 1.6 M en èter dietílic durant uns 10 minuts.

La mescla de reacció es tracta de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat 7.1.11.1 per a l'obtenció de **21**.

Finalment, el residu oliós resultant de color taronja s'adsorbeix en gel de sílice i posteriorment es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla de toluè/èter dietílic (95:5). S'obtenen 0.073 g (0.22 mmol, 31%, >99% ee) d'un sòlid de color blanc identificat com la dimetilcetona (a*R*)-**21**.

Dades físiques i espectroscòpiques d'(a*R*)-**21**

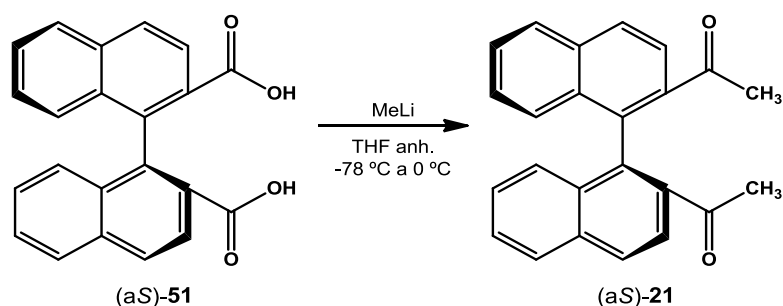
**HPLC**  $t_R = 16.4$  min (*Daicel Chiralcel OD*; hexà/*i*-PrOH, 95:5)

**p.f.** = 104-106 °C

<b>EMAR</b> (ESI+) <i>m/z</i> :	Calculat per a C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> :	361.1199 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	361.1209 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

$[\alpha]_D^{25} = -23.6$  (c 1.0, THF)

## 7.7. Síntesi d'(aS)-21



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.312 g (0.75 mmol) de l'àcid (aS)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, (aS)-51 : èter dietílic, en 2 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 2.4 mL (3.84 mmol) de metil·liti 1.6 M en èter dietílic durant uns 10 minuts.

La mescla de reacció es tracta de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat 7.1.11.1 per a l'obtenció de **21**.

Finalment, el residu oliós resultant de color taronja s'adsorbeix en gel de sílice i posteriorment es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla de toluè/èter dietílic (95:5). S'obtenen 0.063 g (0.19 mmol, 25%, >99% ee) d'un sòlid de color blanc identificat com la dimetilcetona (aS)-21.

Dades físiques i espectroscòpiques d'(aS)-21

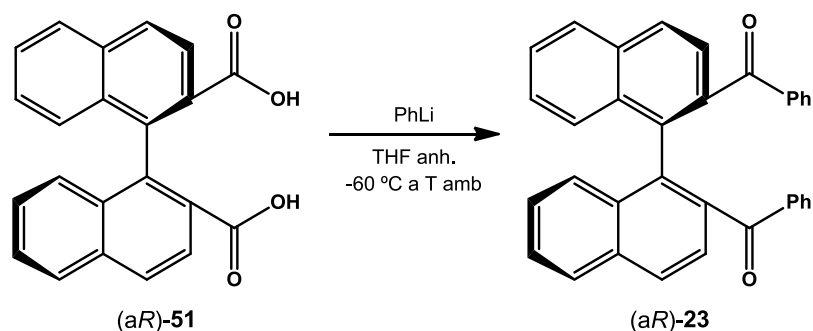
HPLC  $t_R = 23.0$  min (Daicel Chiralcel OD; hexà/*i*-PrOH, 95:5)

p.f. =  $107\text{-}108\text{ }^\circ\text{C}$

EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_2$ :	361.1199 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100)
	Experimental:	361.1203 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100)

$[\alpha]_D^{25} = 22.0$  (c 1.0, THF)

## 7.8. Síntesi d'(aR)-23



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.455 g (1.33 mmol) de l'àcid (aR)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic,<sup>170</sup> (aR)-**51**, en 3.5 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a -60 °C amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 4.5 mL (8.10 mmol) de fenilliti 1.8 M en dibutil èter durant uns 20 minuts.

La mescla de reacció es tracta de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat 7.3.2.3 per a l'obtenció de **23**.

Finalment, s'obtenen 0.336 g (0.73 mmol, 55%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com la difenilcetona (aR)-**23**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(aR)-**23**

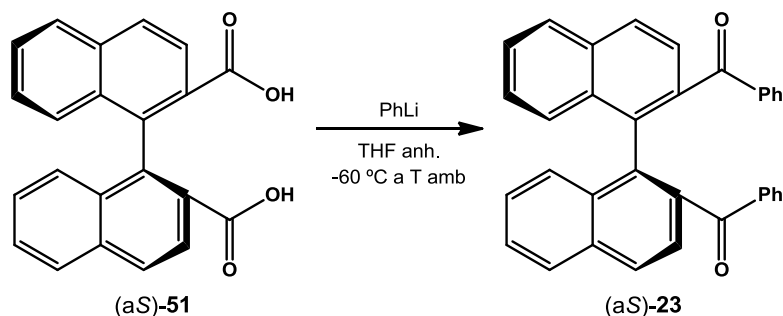
HPLC  $t_R$  = 30.4 min (Daicel Chiralpak IC; hexà/*i*-PrOH, 90:10)

p.f. = 140-141 °C

$[\alpha]_D^{25}$  = 95.7 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a C <sub>34</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> :	485.1512 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	485.1522 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

### 7.9. Síntesi d'(aS)-**23**



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.603 g (1.76 mmol) de l'àcid (aS)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic,<sup>170</sup> (aS)-**51**, en 4.7 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a -60 °C amb un bany d'acetona/nitrogen líquid i s'addicionen 5.3 mL (9.54 mmol) de fenilliti 1.8 M en dibutil èter durant uns 20 minuts.

La mescla de reacció es tracta de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat 7.3.2.3 per a l'obtenció de **23**.

Finalment, s'obtenen 0.344 g (0.74 mmol, 42%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com la difenilcetona (aS)-**23**.

<sup>170</sup> Aquest diàcid no conté èter dietílic ja que no ha estat recristal·litzat prèviament degut a la seva puresa.



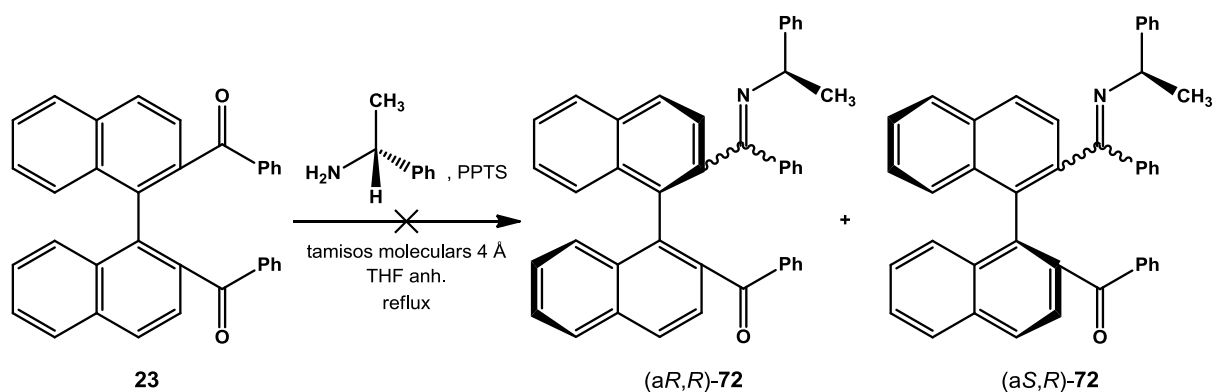
Dades físiques i espectroscòpiques d'(*aS*)-**23**HPLC  $t_R$  = 20.5 min (*Daicel Chiralpak IC*; hexà/*i*-PrOH, 90:10)

p.f. = 140-142 °C

 $[\alpha]_D^{25}$  = -98.3 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

EMAR (ESI+) <i>m/z</i> :	Calculat per a C <sub>34</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> :	485.1512 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	485.1527 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

### 7.10. Intent de resolució de **23**. Intent de síntesi dels diastereoisòmers de fenil(2'-{fenil[*(R)*-1-feniletil]imino}metil)-[1,1'-binaftalen]-2-il)metanona, (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**72**



En un baló de 5 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inert de nitrogen i un refrigerant de reflux, es prepara una solució de 0.139 g (0.30 mmol) d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23**, i uns quants cristalls de *p*-toluensulfonat de piridini (PPTS) en 2.6 mL de THF anhidre. A continuació s'afegeixen uns quants tamisos moleculars de 4 Å prèviament activats i s'escalfa la mescla a reflux. Seguidament, s'addicionen 0.1 mL (0.79 mmol) d'(*R*)-1-feniletilamina.

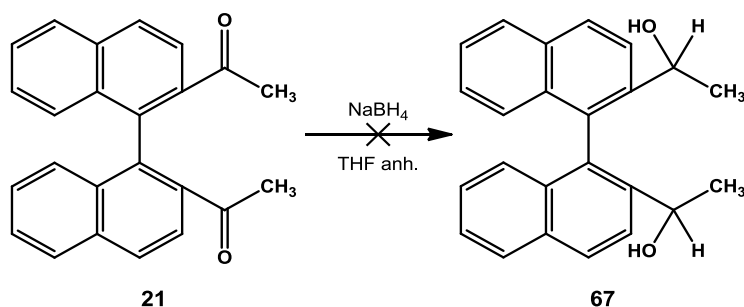
La reacció es deixa evolucionar i es realitzen controls periòdics per CG (Mètode CG-1), EM i cromatografia de capa prima emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a eluent, fins a un període de 6 dies. No es detecta la formació de les imines (*aR,R*)- i (*aS,R*)-**72** tot i afegir més equivalents de PPTS i d'(*R*)-1-feniletilamina.

La reacció s'atura deixant-la refredar a temperatura ambient i afegint 2.5 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (3 x 5 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu sòlid resultant de color groc es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> per tal de recuperar la difenilcetona **23** de partida (0.135 g; 0.29 mmol; 97% recuperació).

### 7.11. Síntesi dels diols racèmics (*aRS,RS,RS*)-, (*aRS,RS,SR*)- i (*aRS,SR,SR*)- 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (*aRS,RS,RS*)-, (*aRS,RS,SR*)- i (*aRS,SR,SR*)-67

#### 7.11.1. Intent de reducció de 21 amb NaBH<sub>4</sub>

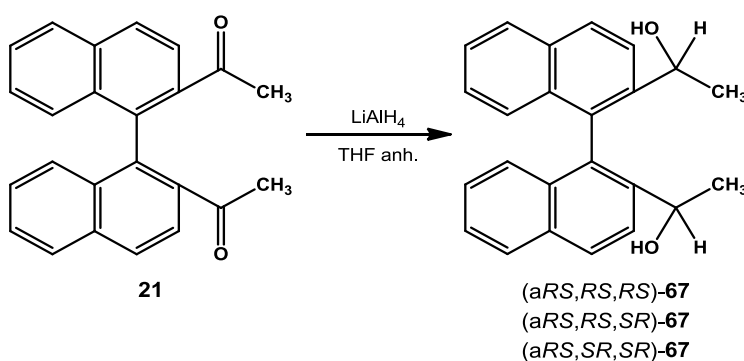


En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.0505 g (0.15 mmol) d'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, **21**, i 0.0177 g (0.47 mmol) de NaBH<sub>4</sub> en 3.2 mL de THF anhidre.

La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (80:20) com a eluent, fins a un període de 30 hores. En cap anàlisi es detecta la formació dels diols **67** tot i afegir més equivalents de NaBH<sub>4</sub> i escalfar a 40 °C. La reacció s'atura afegint 3 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada lentament i seguidament HCl 1 M fins a pH àcid. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (2 x 8 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color groc es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> per a recuperar la dimetilcetona **21** (0.043 g; 0.13 mmol; 85% recuperació).

#### 7.11.2. Reducció de 21 amb LiAlH<sub>4</sub>



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.053 g (0.16 mmol) d'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, **21**, i 0.014 g (0.37 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 3.2 mL de THF anhidre.

La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (80:20) com a eluent.

Transcorregudes 21 hores de l'addició del reductor, s'addicionen de nou 0.014 g (0.37 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  al baló de reacció i se segueix d'igual manera l'evolució de la reacció fins la completa reducció de la dimetilcetona **21**.

Un cop finalitzada la reducció, s'atura la reacció afegint 3 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  destil·lada lentament i seguidament  $\text{HCl}$  1 M fins a pH àcid. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (2 x 8 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgànica s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color groc es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (80:20). Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 0.018 g (0.053 mmol, 34%) d'un sòlid blanc identificat com a (a*RS,RS,RS*)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (a*RS,RS,RS*)-**67**.
- 0.018 g (0.053 mmol, 34%) d'un sòlid blanc identificat com a (a*RS,RS,SR*)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (a*RS,RS,SR*)-**67**.
- 0.007 g (0.020 mmol, 13%) d'un sòlid blanc identificat com a (a*RS,SR,SR*)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (a*RS,SR,SR*)-**67**.

El rendiment global de la reacció de reducció és del 81%.

#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(a*RS,RS,RS*)-67

**R<sub>f</sub>** = 0.63 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ , 80:20)

**CG:** Descompon (Mètode CG-1)

**p.f.** = 157-159 °C

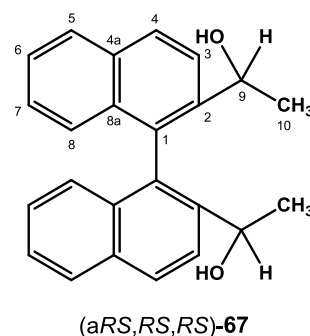
**IR** ATR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3352, 3055, 2969, 2922, 2868, 2855, 1259, 1106, 1061, 1003, 912, 854, 818, 750, 716.

**EM** *m/z* (%): Descompon

**EMAR** (ESI+) *m/z*:      Calculat per a  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_2$ :           365.1512 (M+Na<sup>+</sup>, 100)  
                                  Experimental:                   365.1504 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

**<sup>1</sup>H-RMN** (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.11 (d,  $J_{4,3}$ =8.7 Hz, 2H, H-4), 7.99 (d,  $J_{5,6}$ =8.2 Hz, 2H, H-5), 7.97 (d,  $J_{3,4}$ =8.7 Hz, 2H, H-3), 7.47 (ddd,  $J_{6,5}$ =8.2 Hz,  $J_{6,7}$ =6.7 Hz,  $J_{6,8}$ =1.2 Hz, 2H, H-6), 7.24 (ddd,  $J_{7,8}$ =8.5 Hz,  $J_{7,6}$ =6.7 Hz,  $J_{7,5}$ =1.3 Hz, 2H, H-7), 7.17 (d,  $J_{8,7}$ =8.5 Hz, 2H, H-8), 4.48 (dq,  $J_{9,10}$ =6.4 Hz,  $J_{9,\text{OH}}$ =3.7 Hz, 2H, H-9), 3.73 (d,  $J_{\text{OH},9}$ =3.7 Hz, 2H, OH), 1.39 (d,  $J_{10,9}$ =6.4 Hz, 6H, H-10).

**<sup>13</sup>C-RMN** (150 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  143.0 (C-2), 133.1 (C-4a), 132.7 (C-8a), 132.1 (C-1), 128.4 (C-4), 127.8 (C-5), 126.6 (C-8), 126.1 (C-7), 125.7 (C-6), 123.9 (C-3), 66.2 (C-9), 24.1 (C-10).



Espectres **COSY**, **HSQC**, **HMBC** i **nOe** han estat enregistrats.

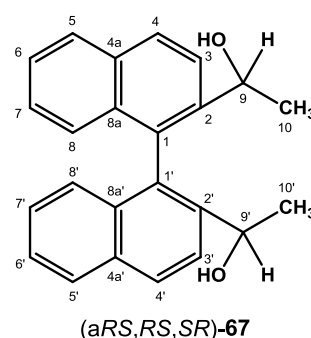
Dades físiques i espectroscòpiques d'(aRS,RS,SR)-67 $R_f = 0.21$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt, 80:20)

CG: Descompon (Mètode CG-1)

p.f. = 192-194 °C

IR ATR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3547, 3398, 3328, 3058, 2962, 2924, 2865, 1260, 1104, 1083, 1059, 1024, 1000, 821, 799, 748.EM  $m/z$  (%): DescomponEMAR (ESI+)  $m/z$ :    Calculat per a C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>:            365.1512 (M+Na<sup>+</sup>, 100)                                  Experimental:                    365.1513 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.11 (d,  $J \approx 8.7$  Hz, 2H, H-4, H-4'), 8.02 (d,  $J_{3',4'} = 8.7$  Hz, 1H, H-3'), 8.00 (d,  $J \approx 8.0$  Hz, 2H, H-5, H-5'), 7.97 (d,  $J_{3,4} = 8.7$  Hz, 1H, H-3), 7.49 – 7.45 (m, 2H, H-6, H-6'), 7.26 (ddd,  $J_{7,8'} = 8.5$  Hz,  $J_{7',6'} = 6.7$  Hz,  $J_{7',5'} = 1.3$  Hz, 1H, H-7'), 7.24 (ddd,  $J_{7,8} = 8.5$  Hz,  $J_{7,6} = 6.7$  Hz,  $J_{7,5} = 1.3$  Hz, 1H, H-7), 7.11 (d,  $J_{8,7} = 8.5$  Hz, 1H, H-8), 6.92 (d,  $J_{8',7'} = 8.5$  Hz, 1H, H-8'), 4.51 (dq,  $J_{9',10'} = 6.4$  Hz,  $J_{9',OH'} = 3.6$  Hz, 1H, H-9'), 4.44 (dq,  $J_{9,10} = 6.4$  Hz,  $J_{9,OH} = 4.0$  Hz, 1H, H-9), 4.07 (d,  $J_{OH,9} = 4.0$  Hz, 1H, OH), 3.98 (d,  $J_{OH',9'} = 3.6$  Hz, 1H, OH'), 1.40 (d,  $J_{10',9'} = 6.4$  Hz, 3H, H-10'), 1.17 (d,  $J_{10,9} = 6.4$  Hz, 3H, H-10).



<sup>13</sup>C-RMN (150 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):  $\delta$  143.3 (C-2), 142.9 (C-2'), 132.95 (C-4a'), 132.92 (C-4a), 132.86 (C-8a'), 132.4 (C-8a), 131.69 (C-1), 131.64 (C-1'), 128.32 (C-4), 128.29 (C-4'), 128.09 (C-5'), 127.9 (C-5), 126.48 (C-8'), 126.42 (C-8), 126.1 (C-7), 125.81 (C-7'), 125.61 (C-6), 125.51 (C-6'), 124.19 (C-3'), 123.99 (C-3), 66.49 (C-9'), 66.45 (C-9), 25.0 (C-10'), 24.3 (C-10).

Espectres COSY, HSQC, HMBC i nOe han estat enregistrats.

Dades físiques i espectroscòpiques d'(aRS,SR,SR)-67 $R_f = 0.13$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt, 80:20)

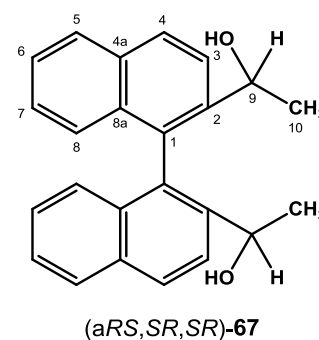
CG: Descompon (Mètode CG-1)

p.f. = 197-200 °C

IR ATR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3327, 3056, 2967, 2922, 2868, 2849, 1260, 1102, 1067, 1025, 1006, 859, 821, 808, 745.EM  $m/z$  (%): DescomponEMAR (ESI+)  $m/z$ :    Calculat per a C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>:            365.1512 (M+Na<sup>+</sup>, 100)                                  Experimental:                    365.1518 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

$^1\text{H-RMN}$  (600 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  8.12 (d,  $J_{4,3}=8.7$  Hz, 2H, H-4), 8.02 (d,  $J_{5,6}=8.2$  Hz, 2H, H-5), 7.96 (d,  $J_{3,4}=8.7$  Hz, 2H, H-3), 7.49 (ddd,  $J_{6,5}=8.2$  Hz,  $J_{6,7}=6.7$  Hz,  $J_{6,8}=1.2$  Hz, 2H, H-6), 7.28 (ddd,  $J_{7,8}=8.5$  Hz,  $J_{7,6}=6.7$  Hz,  $J_{7,5}=1.3$  Hz, 2H, H-7), 6.97 (d,  $J_{8,7}=8.5$  Hz, 2H, H-8), 4.50 (q,  $J_{9,10}=6.4$  Hz, 2H, H-9), 4.37 (s, 2H, OH), 1.23 (d,  $J_{10,9}=6.4$  Hz, 6H, H-10).

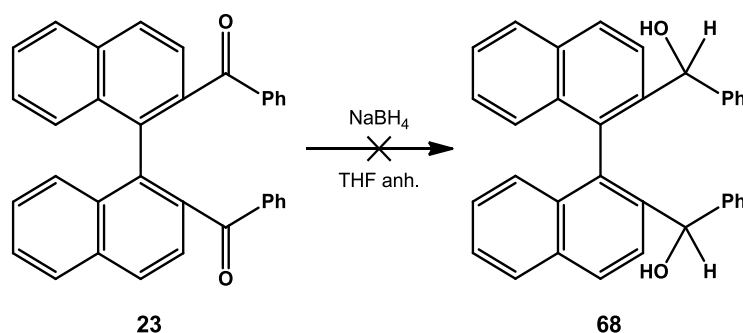
$^{13}\text{C-RMN}$  (150 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  142.1 (C-2), 133.0 (C-4a, C-8a), 132.7 (C-1), 128.4 (C-4), 128.1 (C-5), 126.4 (C-8), 126.2 (C-7), 125.7 (C-6), 123.8 (C-3), 65.8 (C-9), 22.8 (C-10).



Espectres **COSY**, **HSQC**, **HMBC** i **nOe** han estat enregistrats.

## 7.12. Síntesi dels diols racèmics (aRS,RS,RS)- i (aRS,RS,SR)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), (aRS,RS,RS)- i (aRS,RS,SR)-68

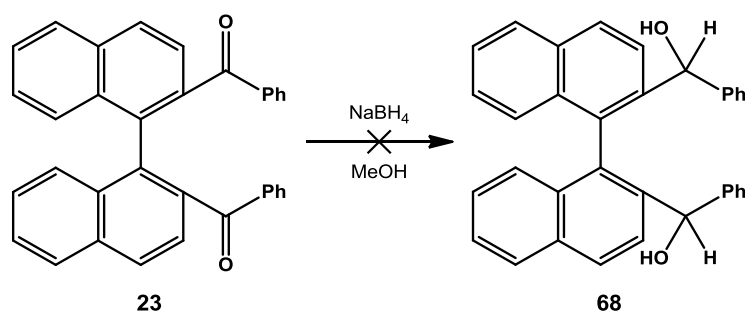
### 7.12.1. Intent de reducció de 23 amb $\text{NaBH}_4$ en THF



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.0531 g (0.11 mmol) d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23**, i 0.0135 g (0.36 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  en 2.5 mL de THF anhidre.

La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (95:5) com a eluent fins a un període de 30 hores. No es detecta la formació dels diols **68** tot i afegir més equivalents de  $\text{NaBH}_4$ . La reacció s'atura afegint 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  destil·lada i seguidament  $\text{HCl}$  1 M fins a pH àcid. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 8 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgànica s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

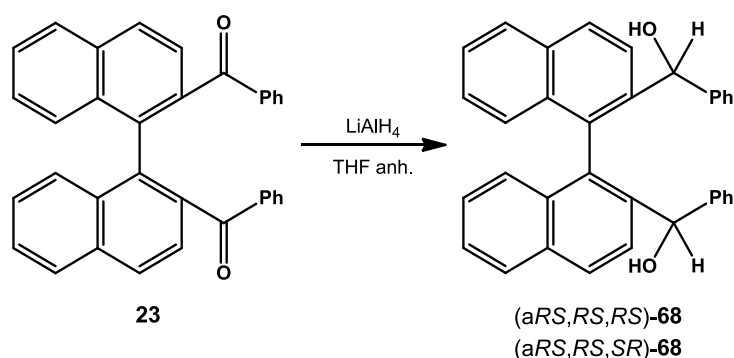
Finalment, el residu oliós resultant de color groguenc es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30:70) per tal de recuperar la difenilcetona **23** de partida (0.045 g; 0.10 mmol; 85% recuperació).

7.12.2. Intent de reducció de **23** amb NaBH<sub>4</sub> en MeOH

En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.040 g (0.09 mmol) d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23**, i 0.0130 g (0.34 mmol) de NaBH<sub>4</sub> en 2 mL de metanol.

La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (95:5) com a eluent fins a un període de 2 dies. No es detecta la formació dels diols **68** tot i afegir més equivalents de NaBH<sub>4</sub>. La reacció s'atura afegint 2 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada i seguidament HCl 1 M fins a pH àcid. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 8 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el cru resultant es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30:70) per tal de recuperar la difenilcetona **23** de partida (0.034 g; 0.07 mmol; 85% recuperació).

7.12.3. Reducció de **23** amb LiAlH<sub>4</sub>

En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.268 g (0.58 mmol) d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23**, i 0.064 g (1.69 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 13 mL de THF anhidre.

La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (95:5) com a eluent.

Transcorregudes 24 hores de l'addició del reductor, s'addicionen de nou 0.064 g (1.69 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> al baló de reacció i se segueix d'igual manera l'evolució de la reacció fins la completa reducció de la difenilcetona **23**.

Un cop finalitzada la reducció, s'atura la reacció afegint 5 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada lentament i seguidament HCl 1 M fins a pH àcid. A continuació se separen les fases, la fase aquosa s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 35 mL) i la fase orgànica resultant es renta amb H<sub>2</sub>O. La fase orgànica s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant incolor es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 0.139 g (0.30 mmol, 51%) d'un sòlid blanc identificat com a (a*RS,RS,RS*)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), (a*RS,RS,RS*)-**68**.
- 0.047 g (0.10 mmol, 17%) d'un sòlid blanc identificat com a (a*RS,RS,SR*)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), (a*RS,RS,SR*)-**68**.

El rendiment global de la reacció de reducció és del 68%.

#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(a*RS,RS,RS*)-**68**

**R<sub>f</sub>** = 0.73 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt, 95:5)

**CG**: Descompon (Mètode CG-1)

**p.f.** = 185-187 °C

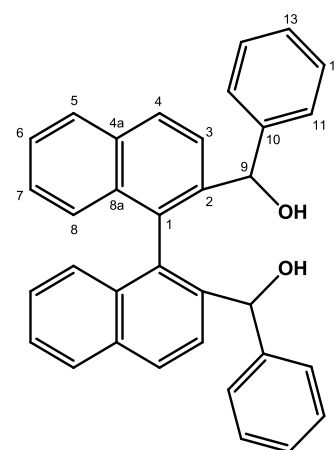
**IR** ATR ν (cm<sup>-1</sup>): 3327, 3082, 3053, 3028, 2897, 1598, 1493, 1447, 1015, 816, 747, 723, 694.

**EM** *m/z* (%): Descompon

**EMAR** (ESI+) *m/z*:      Calculat per a C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>:           489.1825 (M+Na<sup>+</sup>, 100)  
                                  Experimental:               489.1831 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

**<sup>1</sup>H-RMN** (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 8.07 (d, *J*<sub>4,3</sub>=8.7 Hz, 2H, H-4), 8.02 (d, *J*<sub>5,6</sub>=8.2 Hz, 2H, H-5), 7.60 (d, *J*<sub>3,4</sub>=8.7 Hz, 2H, H-3), 7.53 (ddd, *J*<sub>6,5</sub>=8.2 Hz, *J*<sub>6,7</sub>=6.6 Hz, *J*<sub>6,8</sub>=1.4 Hz, 2H, H-6), 7.32 (ddd, *J*<sub>7,8</sub>=8.5 Hz, *J*<sub>7,6</sub>=6.6 Hz, *J*<sub>7,5</sub>=1.2 Hz, 2H, H-7), 7.28 (d, *J*<sub>8,7</sub>=8.5 Hz, 2H, H-8), 7.15 – 7.10 (m, 2H, H-13), 7.10 – 7.05 (m, 4H, H-12), 6.97 (d ample, *J*<sub>11,12</sub>≈7.2 Hz, 4H, H-11), 5.60 (d ample, *J*<sub>9,OH</sub>≈5.6 Hz, 2H, H-9), 4.28 (d ample, *J*<sub>OH,9</sub>≈5.4 Hz, 2H, OH).

**<sup>13</sup>C-RMN** (150 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 144.0 (C-10), 140.6 (C-2), 134.4 (C-1), 133.2 (C-4a, C-8a), 128.3 (C-4), 127.88 (C-5), 127.73 (C-12), 127.23 (C-8), 127.09 (C-11), 126.7 (C-13), 126.30 (C-3), 126.15 (C-7), 126.09 (C-6), 72.2 (C-9).



(a*RS,RS,RS*)-**68**

Espectres **COSY**, **HSQC**, **HMBC** i **nOe** han estat enregistrats.

#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(a*RS,RS,SR*)-**68**

**R<sub>f</sub>** = 0.61 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt, 95:5)

**CG**: Descompon (Mètode CG-1)

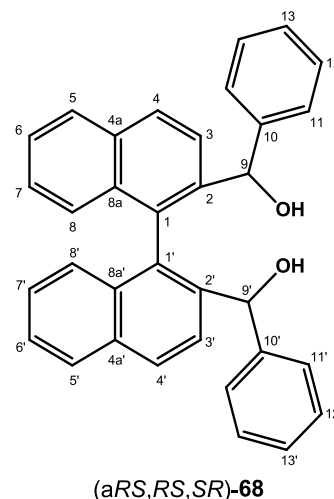
**p.f.** = 86-90 °C

**IR** ATR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3307, 3039, 3055, 3028, 2951, 2905, 1594, 1492, 1450, 1180, 1026, 812, 747, 726, 698.

**EM**  $m/z$  (%): Descompon

**EMAR** (ESI+)  $m/z$ :    Calculat per a C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>:            489.1825 (M+Na<sup>+</sup>, 100)  
                                  Experimental:                    489.1828 (M+Na<sup>+</sup>, 100)

**<sup>1</sup>H-RMN** (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.11 (d,  $J_{4',3'}=8.7$  Hz, 1H, H-4'), 8.10 (d,  $J_{4,3}=8.7$  Hz, 1H, H-4), 7.99 (d ample,  $J_{\approx 8.5}$  Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.96 (d,  $J_{5,6}=8.2$  Hz, 1H, H-5), 7.90 (d,  $J_{3,4}=8.7$  Hz, 1H, H-3), 7.48 (ddd,  $J_{6',5'}=8.1$  Hz,  $J_{6',7'}=6.8$  Hz,  $J_{6',8'}=1.2$  Hz, 1H, H-6'), 7.43 – 7.40 (m, 2H, H-11), 7.38 (ddd,  $J_{6,5}=8.2$  Hz,  $J_{6,7}=6.8$  Hz,  $J_{6,8}=1.1$  Hz, 1H, H-6), 7.29 – 7.26 (m, 2H, H-12), 7.24 (ddd,  $J_{7',8'}=8.5$  Hz,  $J_{7,6'}=6.8$  Hz,  $J_{7,5'}=1.3$  Hz, 1H, H-7'), 7.21 – 7.16 (m, 1H, H-13), 7.12 (d,  $J_{8',7'}=8.5$  Hz, 1H, H-8'), 7.04 – 7.00 (m, 1H, H-13'), 7.00 – 6.96 (m, 2H, H-12'), 6.94 (ddd,  $J_{7,8}=8.5$  Hz,  $J_{7,6}=6.8$  Hz,  $J_{7,5}=1.2$  Hz, 1H, H-7), 6.82 (d ample,  $J_{11',12'}\approx 7.1$  Hz, 2H, H-11'), 6.60 (d,  $J_{8,7}=8.5$  Hz, 1H, H-8), 5.73 (d,  $J_{9,\text{OH}}=4.4$  Hz, 1H, H-9), 5.26 (d,  $J_{9',\text{OH}'}=3.5$  Hz, 1H, H-9'), 4.56 (d,  $J_{\text{OH},9}=4.4$  Hz, 1H, OH), 3.81 (d,  $J_{\text{OH}',9'}=3.5$  Hz, 1H, OH').

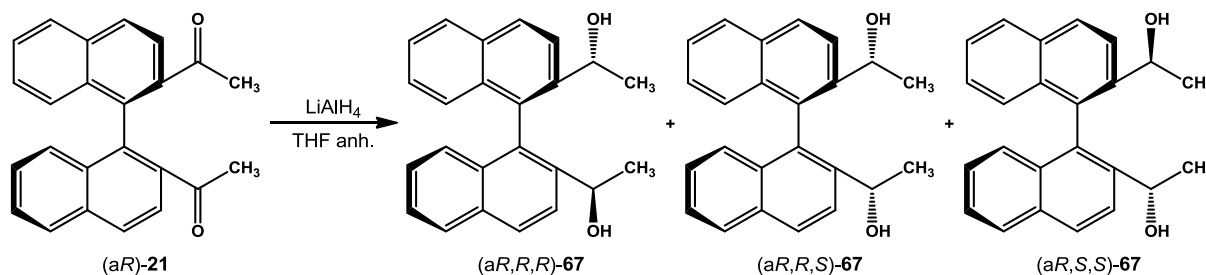


**<sup>13</sup>C-RMN** (150 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  144.3 (C-10), 143.7 (C-10'), 141.2 (C-2'), 140.5 (C-2), 133.7 (C-1), 133.10 (C-1'), 133.03 (C-8a), 132.93 (C-4a'), 132.91 (C-4a), 132.80 (C-8a'), 128.32 (C-4'), 128.25 (C-4), 127.96 (C-12), 127.81 (C-5'), 127.72 (C-5), 127.52 (C-12'), 126.99 (C-8), 126.89 (C-11), 126.83 (C-8'), 126.82 (C-11'), 126.77 (C-13), 126.58 (C-13'), 126.11 (C-7'), 125.99 (C-3), 125.84 (C-6'), 125.75 (C-6), 125.60 (C-7), 125.0 (C-3'), 72.94 (C-9), 72.75 (C-9').

Espectres **COSY**, **HSQC**, **HMBC** i **nOe** han estat enregistrats.

## 7.13. Síntesi dels 6 diastereoisòmers del diol 67 en forma enantiopura

### 7.13.1. Reducció d'(aR)-21 amb LiAlH<sub>4</sub>



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.140 g (0.41 mmol) d'(aR)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)diacetona, (aR)-21, i 0.044 g (1.16 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 9 mL de THF anhidre.



La reacció es deixa evolucionar i es procedeix de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat 7.11.2 en la que es parteix de la dicetona racèmica **21**.

En aquest cas les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 0.052 g (0.15 mmol, 37%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (aR,R,R)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (aR,R,R)-**67**.
- 0.053 g (0.15 mmol, 37%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (aR,R,S)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (aR,R,S)-**67**.
- 0.023 g (0.07 mmol, 16%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (aR,S,S)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (aR,S,S)-**67**.

El rendiment global de la reacció de reducció és del 90 %.

#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(aR,R,R)-67

HPLC  $t_R$  = 16.6 min (Daicel Chiralcel OD; hexà/*i*-PrOH, 95:5)

p.f. = 174-176 °C

$[\alpha]_D^{25}$  = 166.1 (c 1.0, THF)

EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a $C_{24}H_{22}O_2$ :	365.1512 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	365.1505 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(aR,R,S)-67

HPLC  $t_R$  = 39.5 min (Daicel Chiralcel OD; hexà/*i*-PrOH, 95:5)

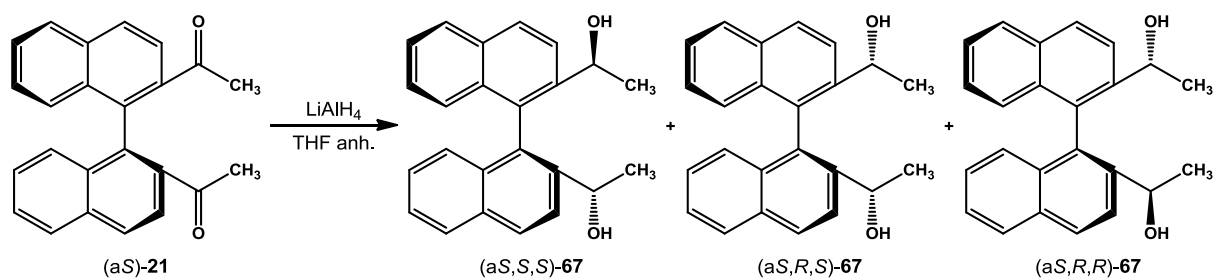
p.f. = 82-85 °C

$[\alpha]_D^{25}$  = 58.9 (c 1.0, THF)

EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a $C_{24}H_{22}O_2$ :	365.1512 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	365.1515 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(aR,S,S)-67

Veure a l'apartat 7.13.4.2.

7.13.2. Reducció d'(aS)-21 amb LiAlH<sub>4</sub>

En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.118 g (0.35 mmol) d'(aS)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, (aS)-**21**, i 0.039 g (1.03 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 8 mL de THF anhidre.

La reacció es deixa evolucionar i es procedeix de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat 7.11.2 en la que es parteix de la dicetona racèmica **21**.

En aquest cas les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 0.038 g (0.11 mmol, 32%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (aS,S,S)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (aS,S,S)-**67**.
- 0.055 g (0.16 mmol, 46%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (aS,R,S)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (aS,R,S)-**67**.
- 0.018 g (0.05 mmol, 15%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (aS,R,R)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (aS,R,R)-**67**.

El rendiment global de la reacció de reducció és del 93%.

Dades físiques i espectroscòpiques d'(aS,S,S)-67

Veure a l'apartat 7.13.4.2.

Dades físiques i espectroscòpiques d'(aS,R,S)-67

HPLC  $t_R$  = 26.3 min (*Daicel Chiralcel OD*; hexà/*i*-PrOH, 95:5)

p.f. = 74-76 °C

$[\alpha]_D^{25}$  = -68.6 (c 1.0, THF)

EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> :	365.1512 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	365.1513 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

Dades físiques i espectroscòpiques d'(aS,R,R)-67

HPLC  $t_R$  = 18.6 min (*Daicel Chiralpak IC*; hexà/*i*-PrOH, 98:2)

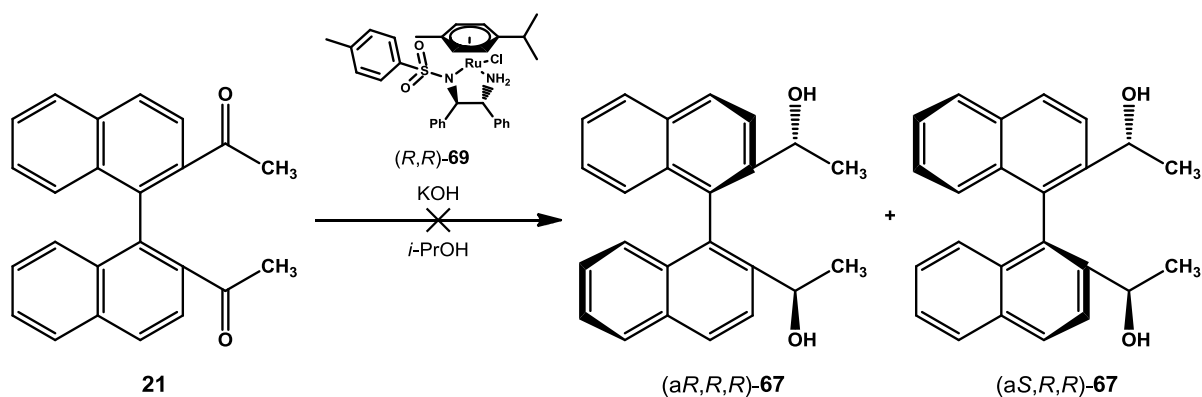
p.f. = 150-152 °C

$$[\alpha]_D^{25} = -7.7 \text{ (c 0.9, THF)}$$

<b>EMAR (ESI+) <math>m/z</math>:</b>	Calculat per a $C_{24}H_{22}O_2$ :	365.1512 ( $M+Na^+$ , 100)
	Experimental:	365.1518 ( $M+Na^+$ , 100)

### 7.13.3. Intent de reducció de **21** via transferència asimètrica d'hidrogen utilitzant el catalitzador de ruteni (*R,R*)-Noyori (*R,R*)-**69**

#### 7.13.3.1. Utilitzant *i*-PrOH com a dissolvent

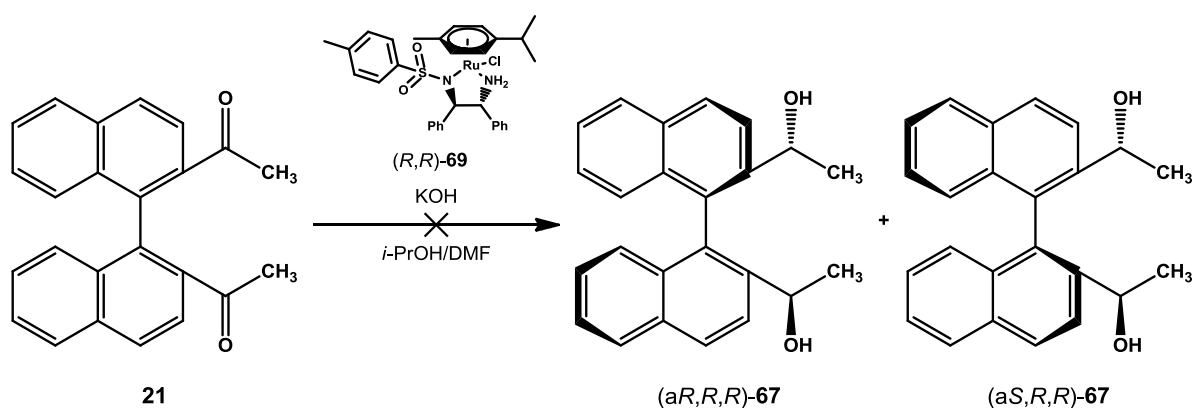


En un baló d'1 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.0058 g (0.0091 mmol) de  $RuCl[(1R,2R)-(-)-N\text{-tosil-1,2-difeniletan-1,2-diamina}](\eta^6\text{-4-cimè})$ , (*R,R*)-**69**, i 0.0010 g de KOH (0.02 mmol) en 0.75 mL de *i*-PrOH. La solució es deixa en agitació durant 10 minuts per tal d'activar el catalitzador. Durant aquest temps la solució s'enfosqueix.

Transcorregut aquest temps, s'addiciona l'anterior solució a un segon baló d'1 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, que conté 0.043 g (0.13 mmol) d'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)diacetona, **21**. La dicetona **21** és molt insoluble en el dissolvent emprat i pràcticament no es dissol.

La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant  $CH_2Cl_2/AcOEt$  (80:20) com a eluent fins a un període de 2 dies. No es detecta la formació dels diols enantiopurs de **67** tot i afegir més equivalents de catalitzador de ruteni i de KOH. Arribat aquest punt, s'atura la reacció evaporant el dissolvent al rotavapor. Posteriorment, es dissol el cru en 2 mL de  $CH_2Cl_2$  i es renta amb  $H_2O$ . La fase orgànica s'asseca sobre  $MgSO_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el cru resultant es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil  $CH_2Cl_2$  per tal de recuperar la dimetilcetona **21** de partida (0.020 g; 0.06 mmol; 46% recuperació).

7.13.3.2. Utilitzant *i*-PrOH/DMF com a dissolvent

En un baló d'1 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.0061 g (0.0096 mmol) de  $\text{RuCl}[(1R,2R)\text{-}(-)\text{-}N\text{-tosil-1,2-difeniletan-1,2-diamina}](\eta^6\text{-4-cimè})$ ,  $(R,R)\text{-69}$ , i 0.0021 g de KOH (0.04 mmol) en 0.25 mL de *i*-PrOH. La solució es deixa en agitació durant 10 minuts per tal d'activar el catalitzador. Durant aquest temps la solució s'enfosqueix.

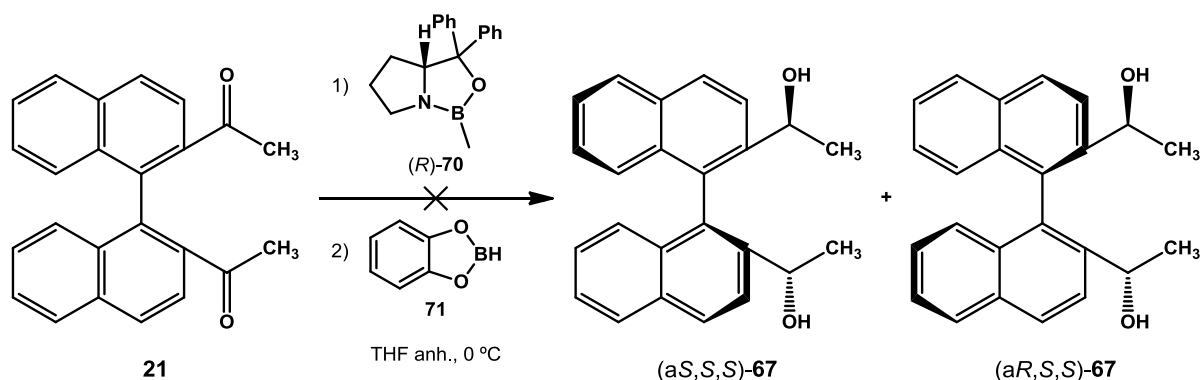
Transcorregut aquest temps, s'addiciona l'anterior solució a un segon baló d'1 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, que conté 0.016 g (0.05 mmol) d'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, **21**, dissolts en 0.1 mL de DMF.

La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (80:20) com a eluent fins a un període de 21 dies. No es detecta la formació dels diols enantiopurs de **67** tot i afegir més equivalents de catalitzador de ruteni i de KOH. Arribat aquest punt, s'atura la reacció evaporant el dissolvent al rotavapor. Posteriorment, es dissol el cru en 1.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgànica s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el cru resultant es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  per tal de recuperar la dimetilcetona **21** de partida (0.007 g; 0.02 mmol; 44% recuperació).

7.13.4. Reducció de **21** via reducció de Corey-Bakshi-Shibata (CBS)

## 7.13.4.1. Intent de reducció utilitzant THF com a dissolvent



En un baló de 5 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.020 g (0.06 mmol) d'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, **21**, en 1.8 mL de THF anhidre. Seguidament, es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua/gel i s'addicionen 0.06 mL (0.06 mmol) de (3*aR*)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborole, (*R*)-**70**, 1 M en toluè. Acabada l'addició, s'agita la mescla durant 1 hora mantenint la temperatura a 0 °C.

Passat aquest temps, s'addicionen molt lentament, durant 2 hores, 0.35 mL (0.35 mmol) de catecolborà, **71**, 1 M en THF. Acabada l'addició del reductor, es deixa evolucionar la reacció a 0 °C i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (80:20) com a eluent fins a un període de 2 dies. No es detecta la formació dels diols enantiopurs de **67** tot i augmentar la temperatura de reacció fins a temperatura ambient i afegir més (*R*)-**70** i **71**.

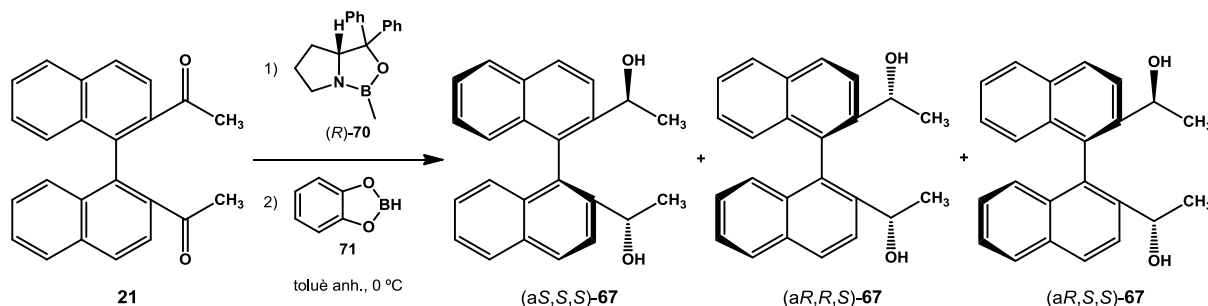
Arribat aquest punt, es tracta el cru de reacció mitjançant els següents rentats successius:

- 3 x 4 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada
- 5 x 4 mL d'una solució de NaOH al 10%
- 3 x 4 mL d'una solució de HCl 1 M
- 3 x 4 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada

Un cop realitzats aquests rentats, s'asseca la fase orgànica resultant sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

Finalment, el cru resultant es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> per tal de recuperar la dimetilcetona **21** de partida (0.009 g; 0.03 mmol; 45% recuperació).

#### 7.13.4.2. Reducció utilitzant toluè com a dissolvent



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.105 g (0.31 mmol) d'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, **21**, en 9 mL de toluè anhidre. Seguidament, es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua/gel i s'addicionen 0.310 mL (0.31 mmol) de (3*aR*)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborole, (*R*)-**70**, 1 M en toluè. Acabada l'addició, s'agita la mescla durant 1 hora mantenint la temperatura a 0 °C.

Passat aquest temps, s'addicionen molt lentament, durant 2 hores, 1.9 mL (1.9 mmol) de catecolborà, **71**, 1 M en THF. Acabada l'addició del reductor, es deixa evolucionar la reacció a 0 °C i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (80:20) com a eluent. Passades 3 hores del final de la darrera addició ja no s'observa reactiu de partida.

A continuació, es tracta el cru de reacció mitjançant els següents rentats successius:

- a) 3 x 18 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada
- b) 5 x 18 mL d'una solució de NaOH al 10%
- c) 3 x 18 mL d'una solució de HCl 1 M
- d) 3 x 18 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada

Un cop realitzats aquests rentats, s'asseca la fase orgànica resultant sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color groc es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (80:20). Les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 0.042 g (0.12 mmol, 40%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (a*S,S,S*)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (a*S,S,S*)-**67**.
- 0.008 g (0.02 mmol, 8%, 9% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (a*R,R,S*)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (a*R,R,S*)-**67**.
- 0.043 g (0.13 mmol, 40%, 99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (a*R,S,S*)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (a*R,S,S*)-**67**.

El rendiment global de la reacció de reducció és del 88%.

#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(a*S,S,S*)-**67**

HPLC  $t_R$  = 20.8 min (*Daicel Chiralcel OD*; hexà/*i*-PrOH, 95:5)

p.f. = 174-176 °C

$[\alpha]_D^{25}$  = -156.9 (c 1.0, THF)

EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> :	365.1512 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	365.1513 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(a*R,S,S*)-**67**

HPLC  $t_R$  = 24.1 min (*Daicel Chiralpak IC*; hexà/*i*-PrOH, 98:2)

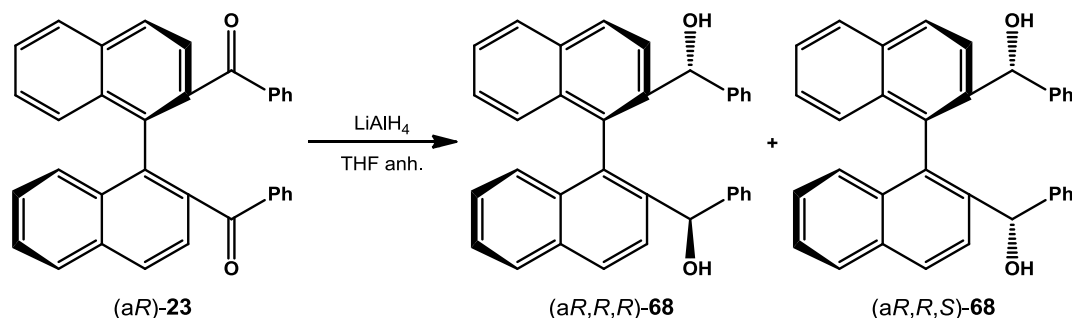
p.f. = 156-158 °C

$[\alpha]_D^{25}$  = 1.5 (c 0.9, THF)

EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> :	365.1512 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	365.1510 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

## 7.14. Síntesi de 4 diastereoisòmers del diol 68 en forma enantiopura

### 7.14.1. Reducció d'(aR)-23 amb LiAlH<sub>4</sub>



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.295 g (0.64 mmol) d'(aR)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), (aR)-23, i 0.060 g (1.58 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 14 mL de THF anhidre.

La reacció es deixa evolucionar i es procedeix de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat 7.12.3 en la que es parteix de la dicetona racèmica 23.

En aquest cas les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 0.192 g (0.41 mmol, 65%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (aR,R,R)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), (aR,R,R)-68.
- 0.036 g (0.08 mmol, 12%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (aR,R,S)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), (aR,R,S)-68.

El rendiment global de la reacció de reducció és del 77%.

#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(aR,R,R)-68

HPLC  $t_R$  = 9.1 min (Daicel Chiralpak IC; hexà/*i*-PrOH, 95:5)

p.f. = 234-238 °C

$[\alpha]_D^{25}$  = 449.1 (c 1.0, THF)

EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> :	489.1825 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	489.1826 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

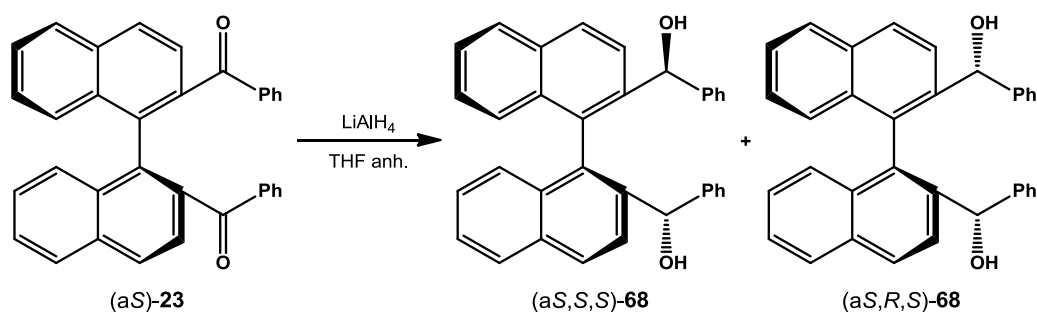
#### Dades físiques i espectroscòpiques d'(aR,R,S)-68

HPLC  $t_R$  = 19.3 min (Daicel Chiralcel OD; hexà/*i*-PrOH, 95:5)

p.f. = 85-89 °C

$[\alpha]_D^{25}$  = 72.4 (c 1.0, THF)

EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> :	489.1825 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	489.1826 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

7.14.2. Reducció d'(aS)-23 amb LiAlH<sub>4</sub>

En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.303 g (0.66 mmol) d'(aS)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), (aS)-23, i 0.060 g (1.58 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 14 mL de THF anhidre.

La reacció es deixa evolucionar i es procedeix de manera anàloga a la reacció descrita a l'apartat 7.12.3 en la que es parteix de la dicetona racèmica 23.

En aquest cas les fraccions obtingudes per ordre d'elució són les següents:

- 0.183 g (0.39 mmol, 60%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (aS,S,S)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), (aS,S,S)-68.
- 0.047 g (0.10 mmol, 15%, >99% ee) d'un sòlid blanc identificat com a (aS,R,S)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol), (aS,R,S)-68.

El rendiment global de la reacció de reducció és del 75%.

Dades físiques i espectroscòpiques d'(aS,S,S)-68

HPLC  $t_R$  = 14.6 min (Daicel Chiralpak IC; hexà/i-PrOH, 95:5)

p.f. = 246-248 °C

$[\alpha]_D^{25}$  = -472.3 (c 1.0, THF)

EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> :	489.1825 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	489.1831 (M+Na <sup>+</sup> , 100)

Dades físiques i espectroscòpiques d'(aS,R,S)-68

HPLC  $t_R$  = 42.2 min (Daicel Chiralcel OD; hexà/i-PrOH, 95:5)

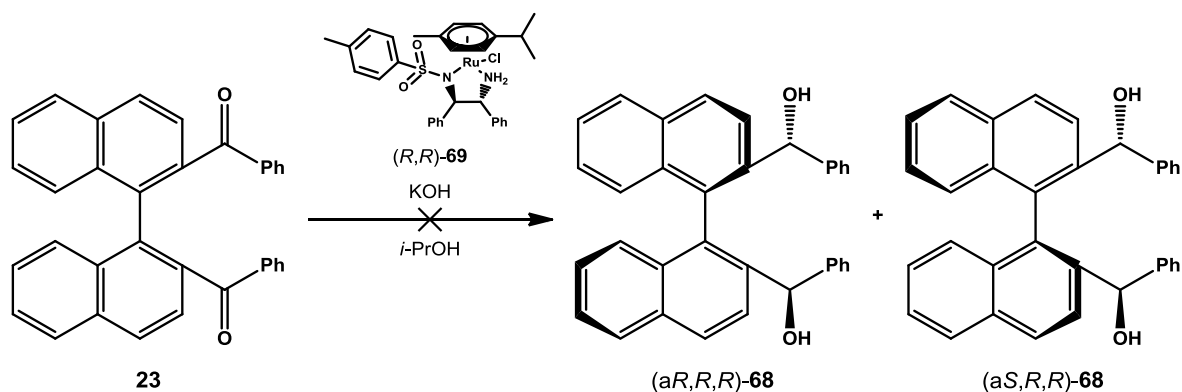
p.f. = 75-77 °C

$[\alpha]_D^{25}$  = -79.6 (c 1.0, THF)

EMAR (ESI+) $m/z$ :	Calculat per a C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> :	489.1825 (M+Na <sup>+</sup> , 100)
	Experimental:	489.1826 (M+Na <sup>+</sup> , 100)



### 7.14.3. Intent de reducció de **23** via transferència asimètrica d'hidrogen utilitzant el catalitzador de ruteni (*R,R*)-Noyori (*R,R*)-**69**



En un baló d'1 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es prepara una solució de 0.0101 g (0.016 mmol) de  $\text{RuCl}[(1R,2R)\text{-}(-)\text{-}N\text{-tosil-1,2-difeniletan-1,2-diamina}](\eta^6\text{-4-cimè})$ , (*R,R*)-**69**, i 0.0016 g de KOH (0.03 mmol) en 0.5 mL de *i*-PrOH. La solució es deixa en agitació durant 10 minuts per tal d'activar el catalitzador. Durant aquest temps la solució s'enfosqueix.

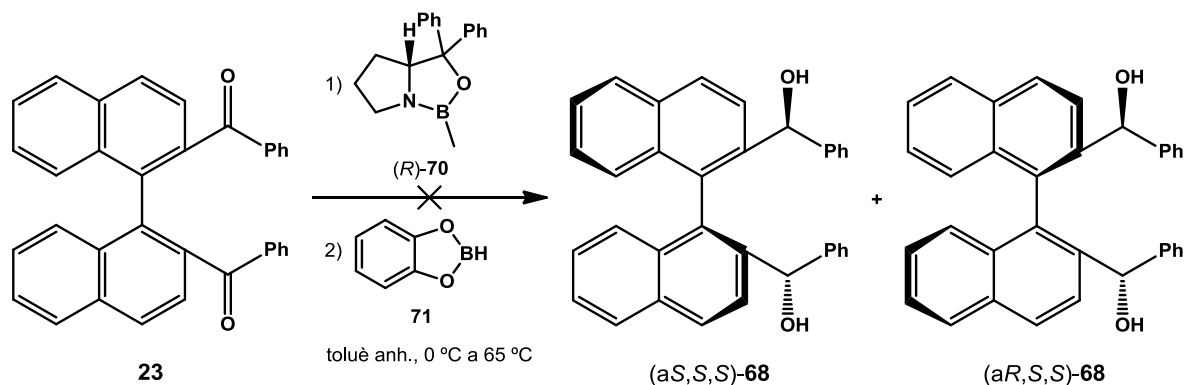
Transcorregut aquest temps, s'addiciona l'anterior solució a un segon baló d'1 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, que conté 0.0499 g (0.11 mmol) d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23**. La dicetona **23** és força insoluble en el dissolvent emprat i només es dissol parcialment.

La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (95:5) com a eluent fins a un període de 7 dies. No es detecta la formació dels diols enantiopurs de **68** tot i afegir més equivalents de catalitzador de ruteni i de KOH. Arribat aquest punt, s'atura la reacció evaporant el dissolvent al rotavapor. Posteriorment, es dissol el cru en 1.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgànica s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es filtra i es concentra al rotavapor.

Finalment, el cru resultant es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla de hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30:70) per tal de recuperar la difenilcetona **23** de partida (0.046 g; 0.10 mmol; 92% recuperació).

7.14.4. Intent de reducció de **23** via reducció de Corey-Bakshi-Shibata (CBS)

## 7.14.4.1. Utilitzant toluè com a dissolvent a 65 °C



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, s'introdueixen 0.050 g (0.11 mmol) d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23**, i 3.2 mL de toluè anhidre. La dicetona **23** no es dissol completament.

Seguidament, es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua/gel i s'addicionen 0.110 mL (0.11 mmol) de (3*aR*)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborole, (*R*)-**70**, 1 M en toluè. Acabada l'addició, s'agita la mescla durant 1 hora mantenint la temperatura a 0 °C.

Passat aquest temps, s'addicionen molt lentament, durant 2 hores, 0.650 mL (0.65 mmol) de catecolborà, **71**, 1 M en THF. Acabada l'addició del reductor, es deixa evolucionar la reacció a 0 °C i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (95:5) com a eluent.

Passades 26 hores del final de la darrera addició, i veient que la reacció no evoluciona, s'acobra al baló de reacció un refrigerant de reflux i s'escalfa fins a 65 °C. Es controla de nou l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima durant un període d'1 dia més. No es detecta la formació dels diols enantiopurs de **68** tot i augmentar la temperatura de reacció.

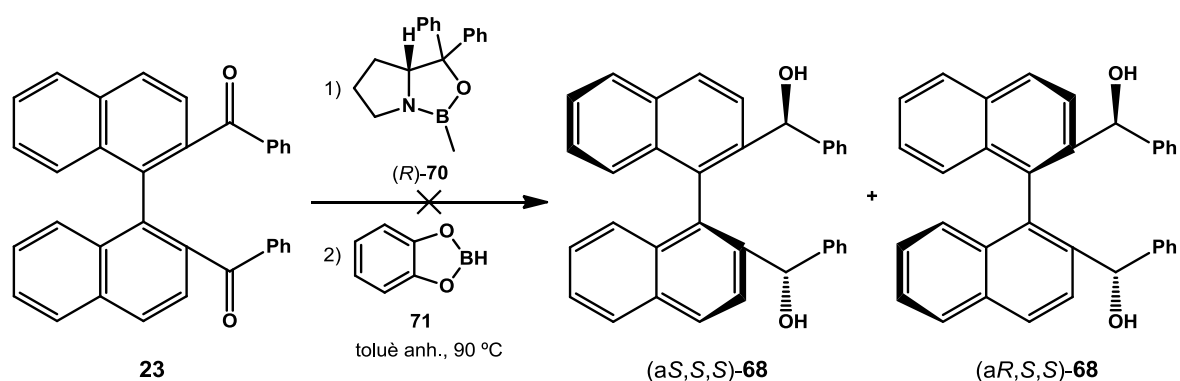
Arribat aquest punt, s'atura la reacció evaporant el dissolvent al rotavapor. A continuació es dissol el cru en 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i posteriorment es tracta mitjançant els següents rentats successius:

- 3 x 12 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada
- 5 x 12 mL d'una solució de NaOH al 10%
- 3 x 12 mL d'una solució de HCl 1 M
- 3 x 12 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada

Un cop realitzats aquests rentats, s'asseca la fase orgànica resultant sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color marró es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30:70) per tal de recuperar la difenilcetona **23** de partida (0.040 g; 0.09 mmol; 80% recuperació).

## 7.14.4.2. Utilitzant toluè com a dissolvent a 90 °C



En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, s'introdueixen 0.051 g (0.11 mmol) d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23**, i 3.2 mL de toluè anhidre. S'escalfa el baló de reacció fins aconseguir la completa dissolució de la dicetona **23** a 90 °C.

Seguidament, s'addicionen 0.110 mL (0.11 mmol) de (3a*R*)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborole, (*R*)-**70**, 1 M en toluè. Acabada l'addició, la mescla es manté a la mateixa temperatura durant 1 hora.

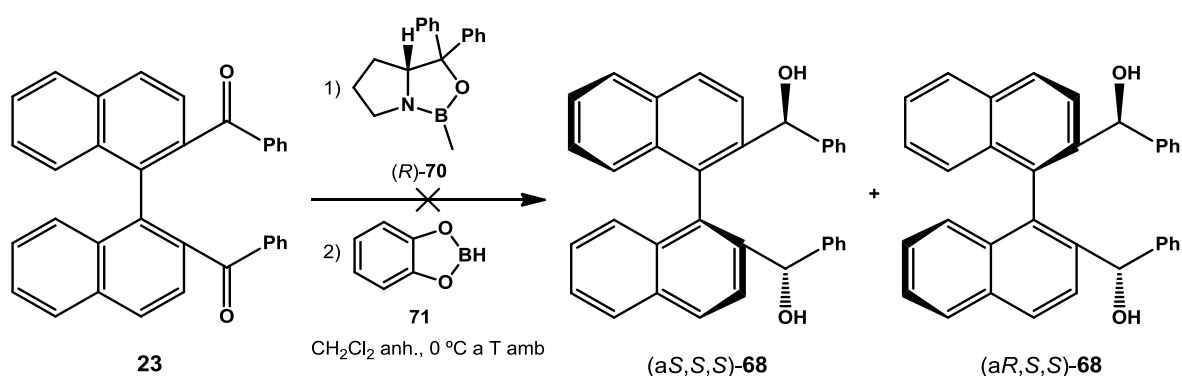
Passat aquest temps, s'addicionen molt lentament, durant 2 hores, 0.660 mL (0.66 mmol) de catecolborà, **71**, 1 M en THF. Acabada l'addició del reductor, es deixa evolucionar la reacció a 90 °C i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (95:5) com a eluent fins a un període de 2 dies. No es detecta la formació dels diols enantiopurs de **68** tot i afegir més (*R*)-**70** i **71**.

Arribat aquest punt, s'atura la reacció. Es refreda la solució fins a temperatura ambient i es tracta mitjançant els següents rentats successius:

- 3 x 7 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada
- 5 x 7 mL d'una solució de NaOH al 10%
- 3 x 7 mL d'una solució de HCl 1 M
- 3 x 7 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada

Un cop realitzats aquests rentats, s'asseca la fase orgànica resultant sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

Finalment, el residu oliós resultant de color marró fosc es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30:70) per tal de recuperar la difenilcetona **23** de partida (0.042 g; 0.09 mmol; 82% recuperació).

7.14.4.3. Utilitzant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a dissolvent

En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert de nitrogen, es dissolen 0.050 g (0.11 mmol) d'([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), **23**, en 3.2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre.

Seguidament, es refreda la solució a 0 °C amb un bany d'aigua/gel i s'addicionen 0.110 mL (0.11 mmol) de (3*aR*)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborole, (*R*)-**70**, 1 M en toluè. Acabada l'addició, s'agita la mescla durant 1 hora mantenint la temperatura a 0 °C.

Passat aquest temps, s'addicionen molt lentament, durant 2 hores, 0.650 mL (0.65 mmol) de catecolborà, **71**, 1 M en THF. Acabada l'addició del reductor, es deixa evolucionar la reacció a 0 °C i es realitzen controls periòdics per cromatografia de capa prima emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (95:5) com a eluent fins a un període de 6 dies. No es detecta la formació dels diols enantiopurs de **68** tot i augmentar la temperatura de reacció fins a temperatura ambient i afegir més (*R*)-**70** i **71**.

Arribat aquest punt, es tracta el cru de reacció mitjançant els següents rentats successius:

- a) 3 x 7 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada
- b) 5 x 7 mL d'una solució de NaOH al 10%
- c) 3 x 7 mL d'una solució de HCl 1 M
- d) 3 x 7 mL de H<sub>2</sub>O destil·lada

Un cop realitzats aquests rentats, s'asseca la fase orgànica resultant sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

Finalment, el residu sòlid de color carn resultant es purifica per cromatografia en columna emprant com a fase mòbil una mescla d'hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30:70) per tal de recuperar la difenilcetona **23** de partida (0.044 g; 0.10 mmol; 88% recuperació).

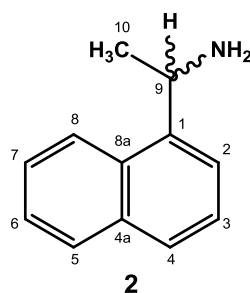
## **8. Annex**

---



## 8. Annex

### 8.1. 1-(1-naftil)etilamina, 2



Fórmula molecular:  $C_{12}H_{13}N$

Pes molecular: 171.24

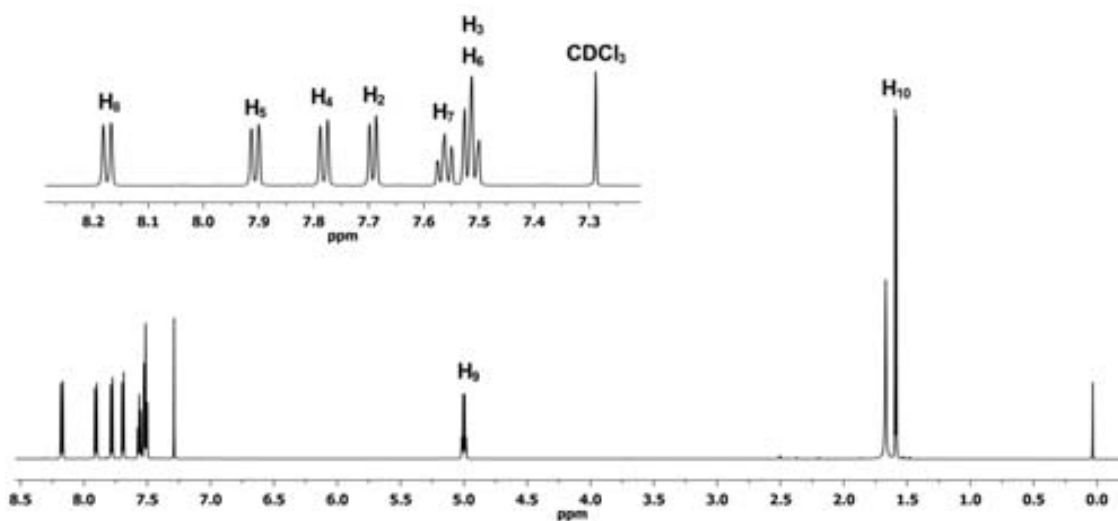
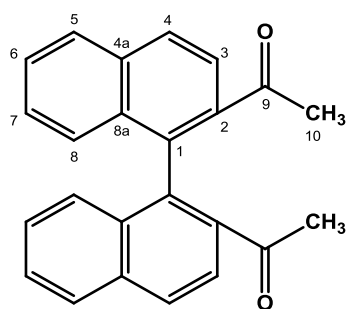


Figura 8.1. Espectre d' $^1H$ -RMN (600 MHz,  $CDCl_3$ ) de 2.

## 8.2. 1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanona, 21



21

Fórmula molecular:  $C_{24}H_{18}O_2$

Pes molecular: 338.40

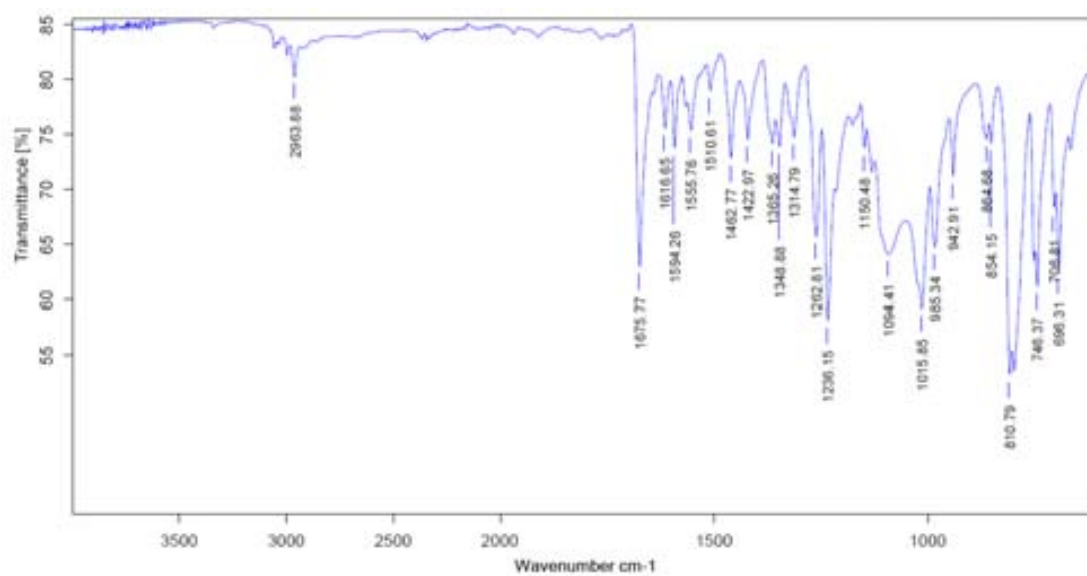


Figura 8.2. Espectre IR de 21.

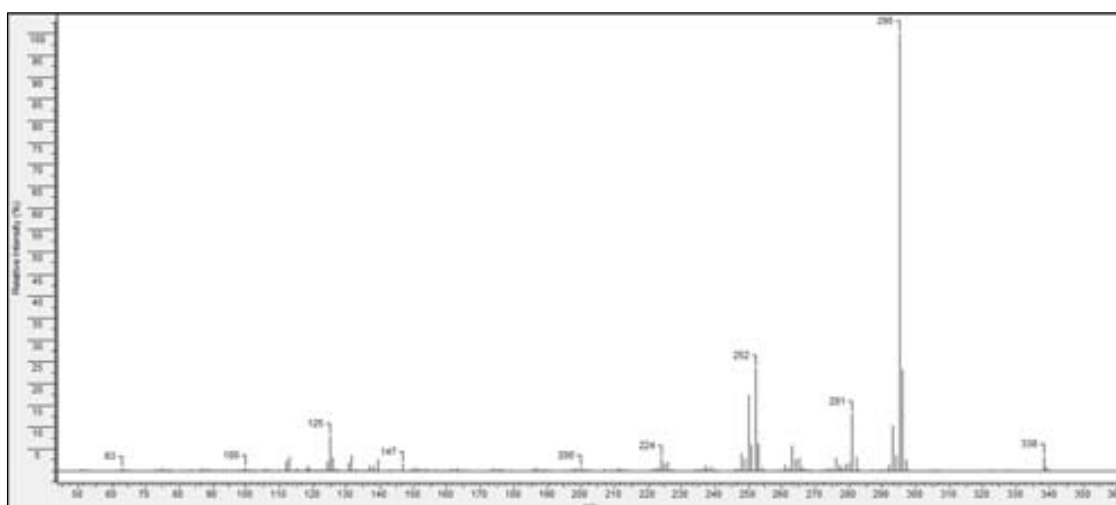
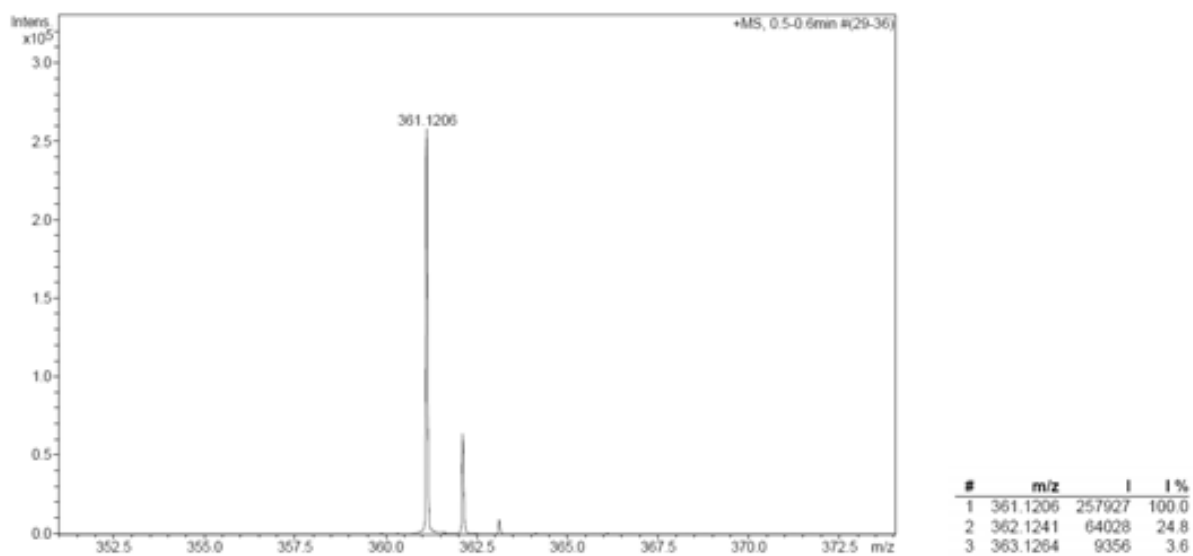
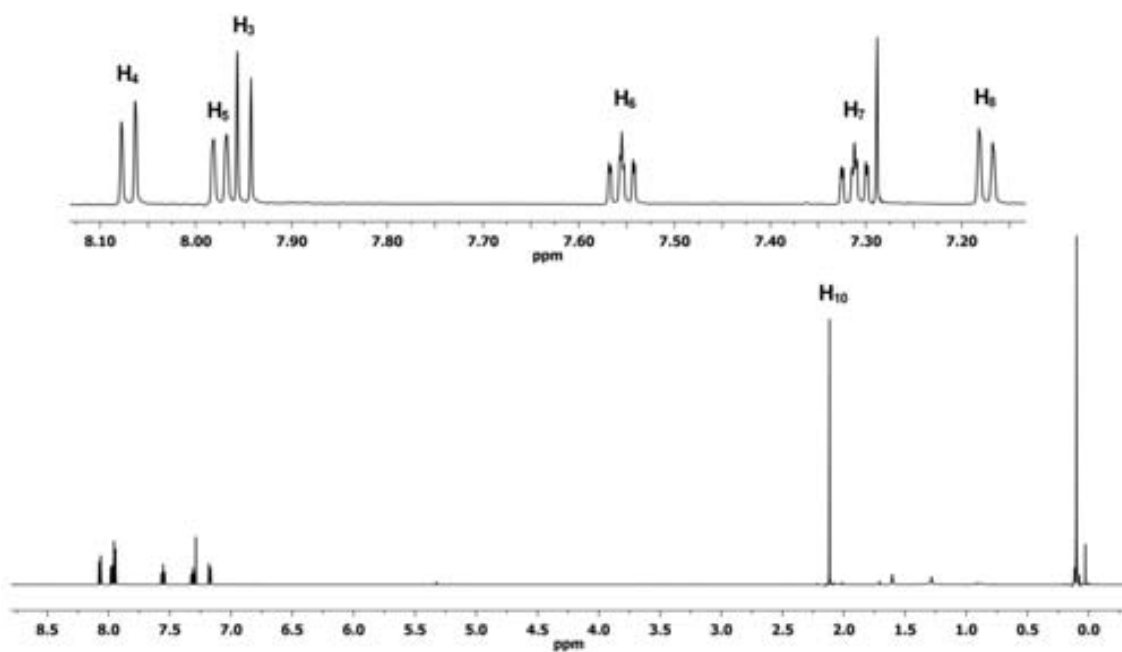


Figura 8.3. Espectre de masses de 21.



Figura 8.4. Espectre de masses d'alta resolució de **21**.Figura 8.5. Espectre d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **21**.

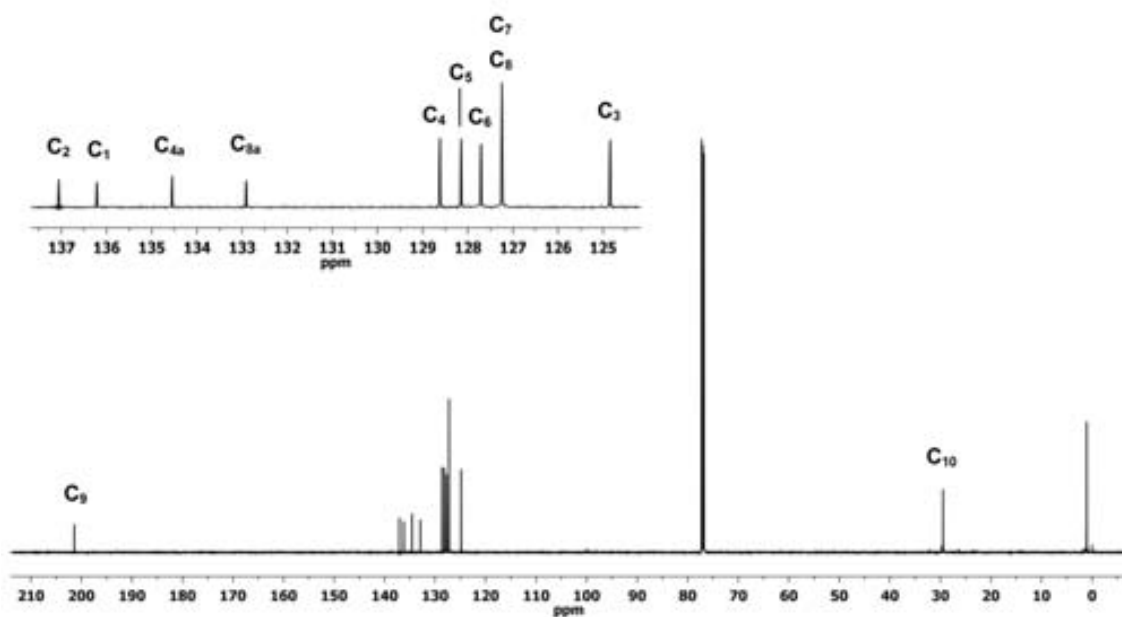


Figura 8.6. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 21.

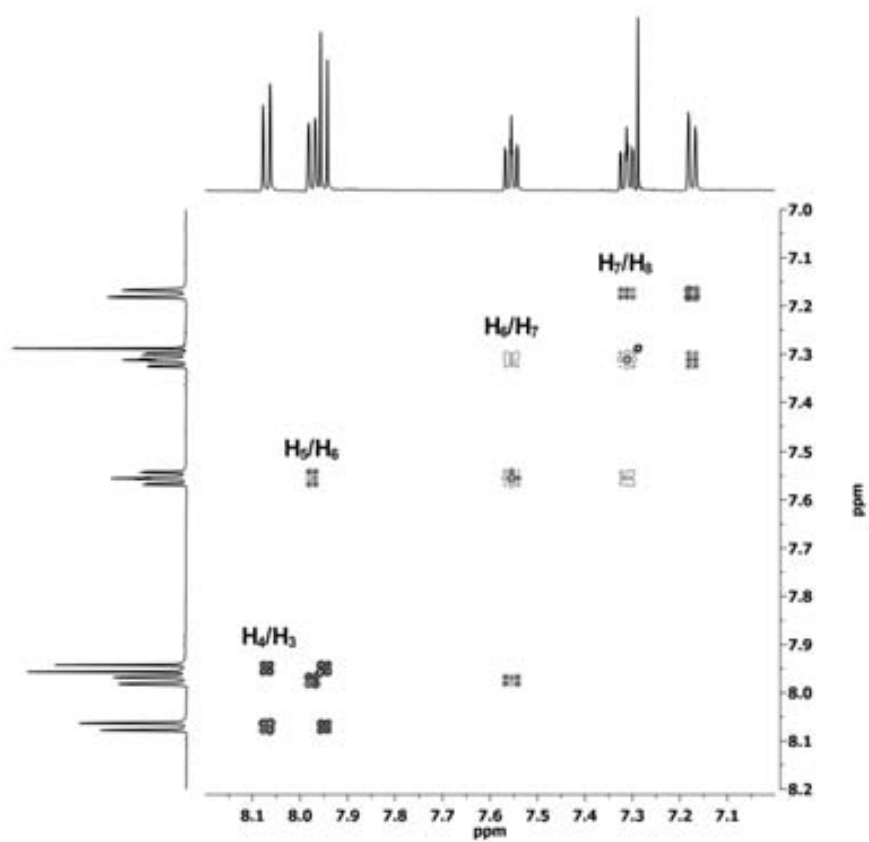


Figura 8.7. Espectre COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 21.

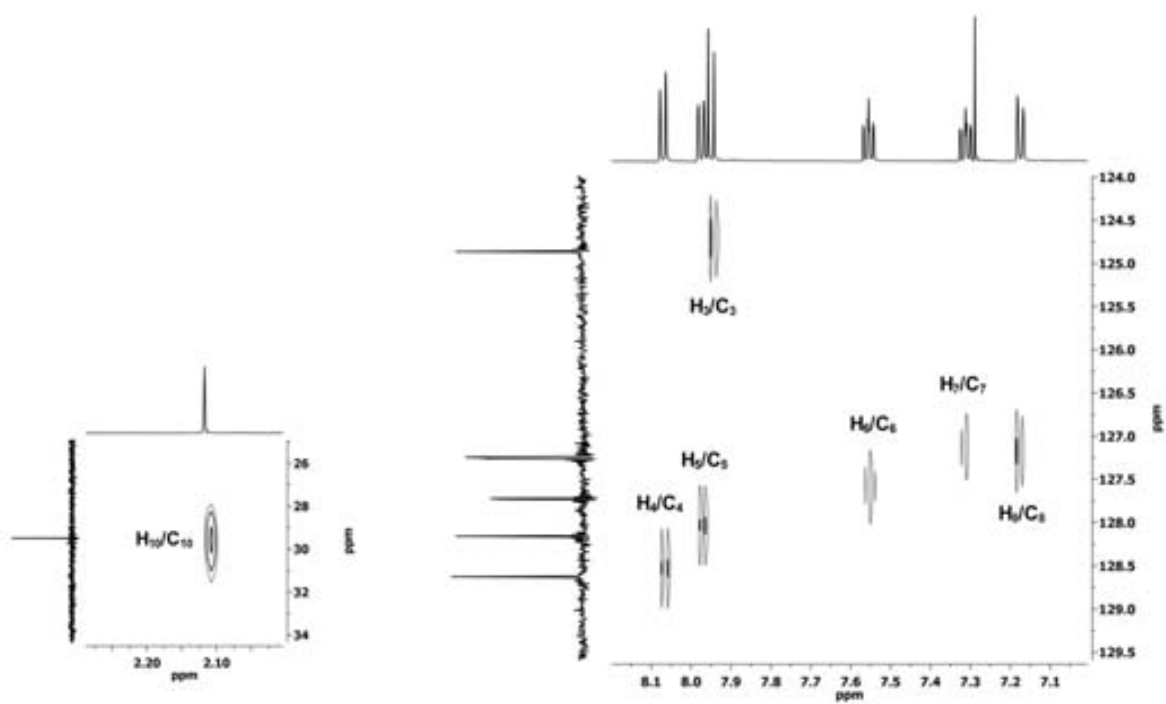


Figura 8.8. Espectre HSQC (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **21**.

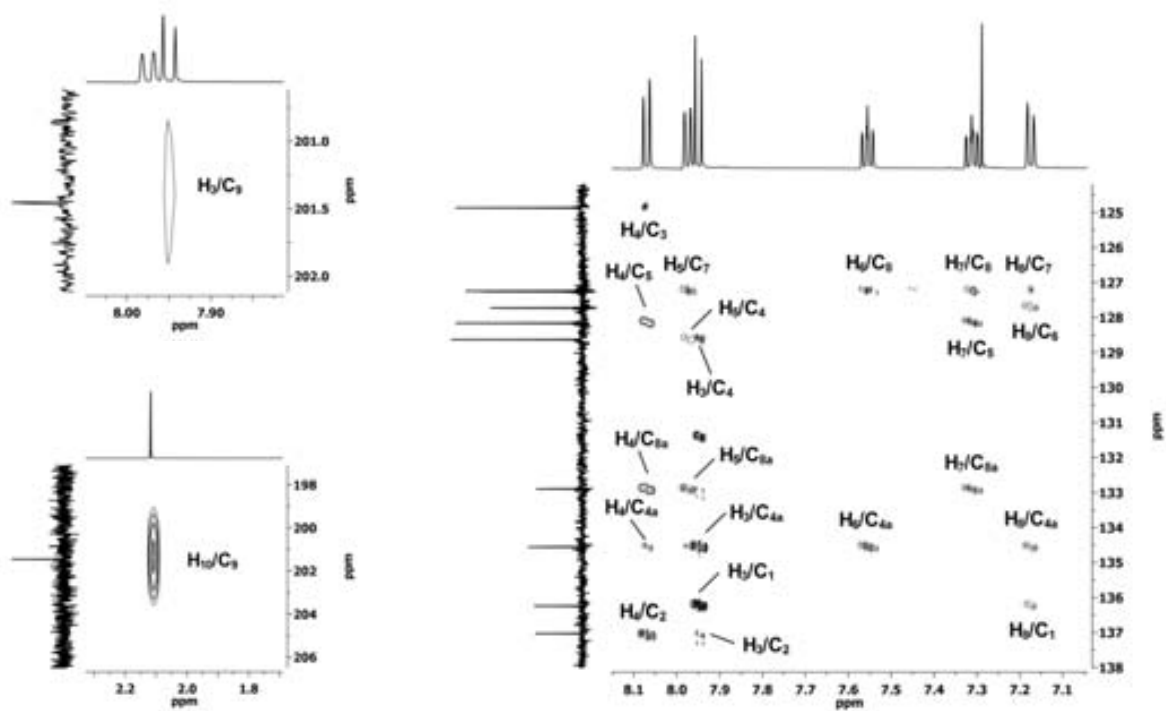
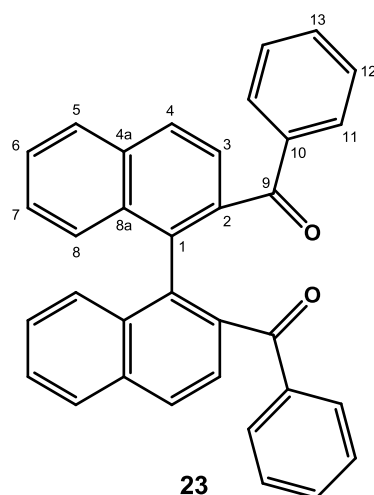


Figura 8.9. Espectre HMBC (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **21**.

**8.3. ([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanona), 23****23**Fórmula molecular:  $C_{34}H_{22}O_2$ 

Pes molecular: 462.54

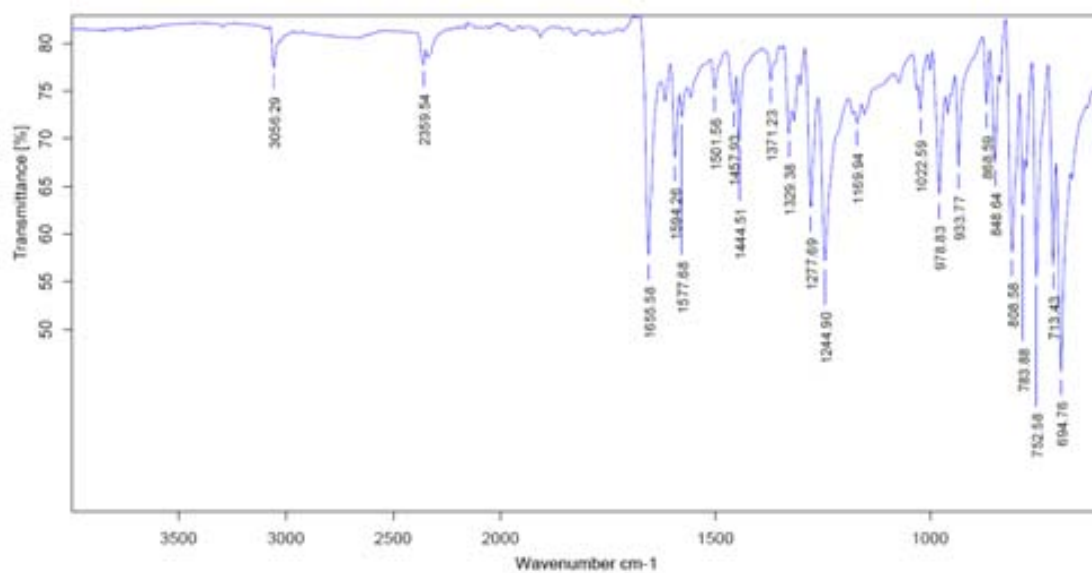


Figura 8.10. Espectre IR de 23.

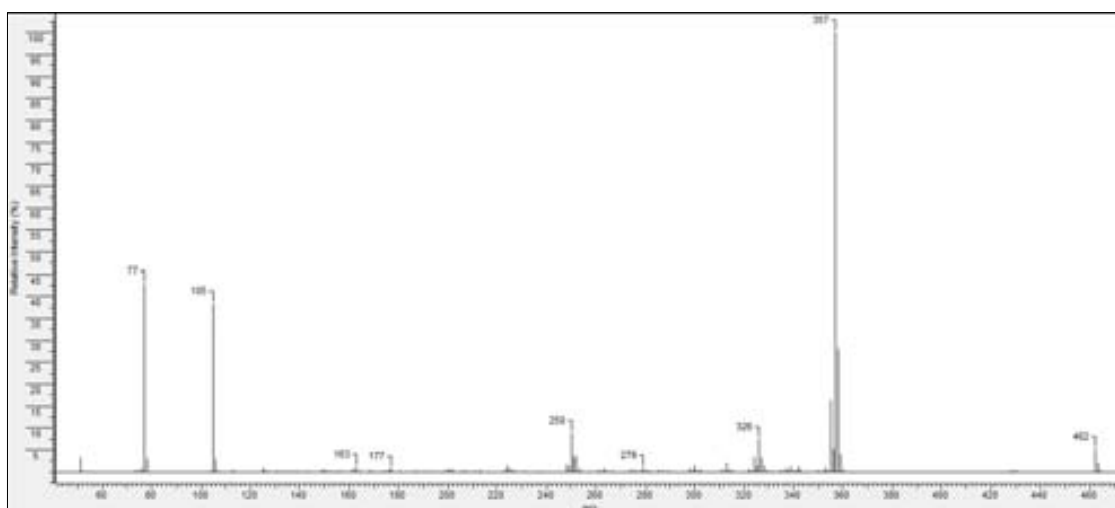


Figura 8.11. Espectre de masses de 23.

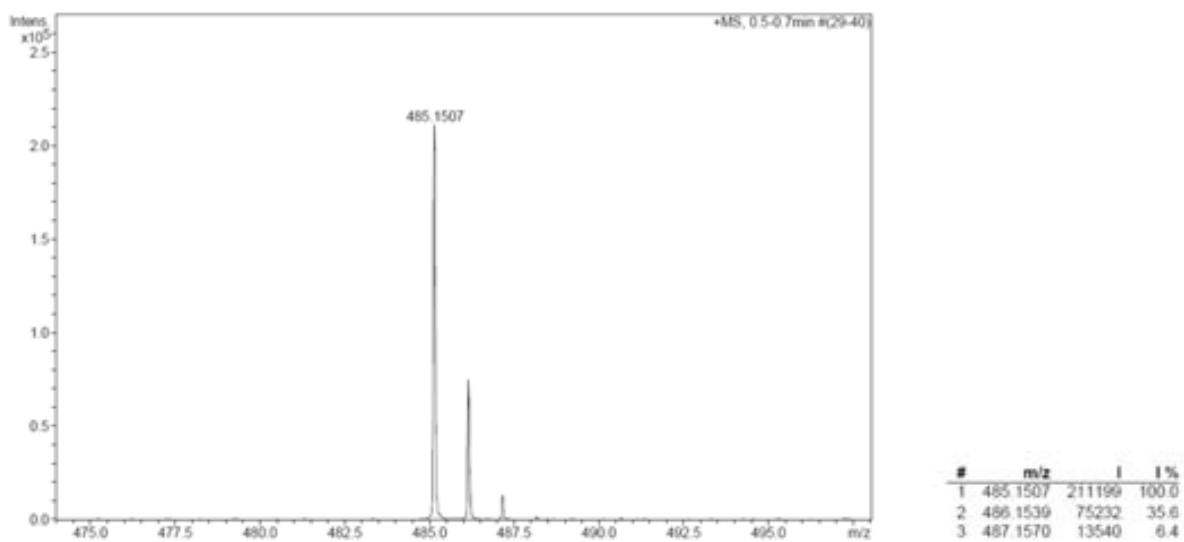


Figura 8.12. Espectre de masses d'alta resolució de **23**.

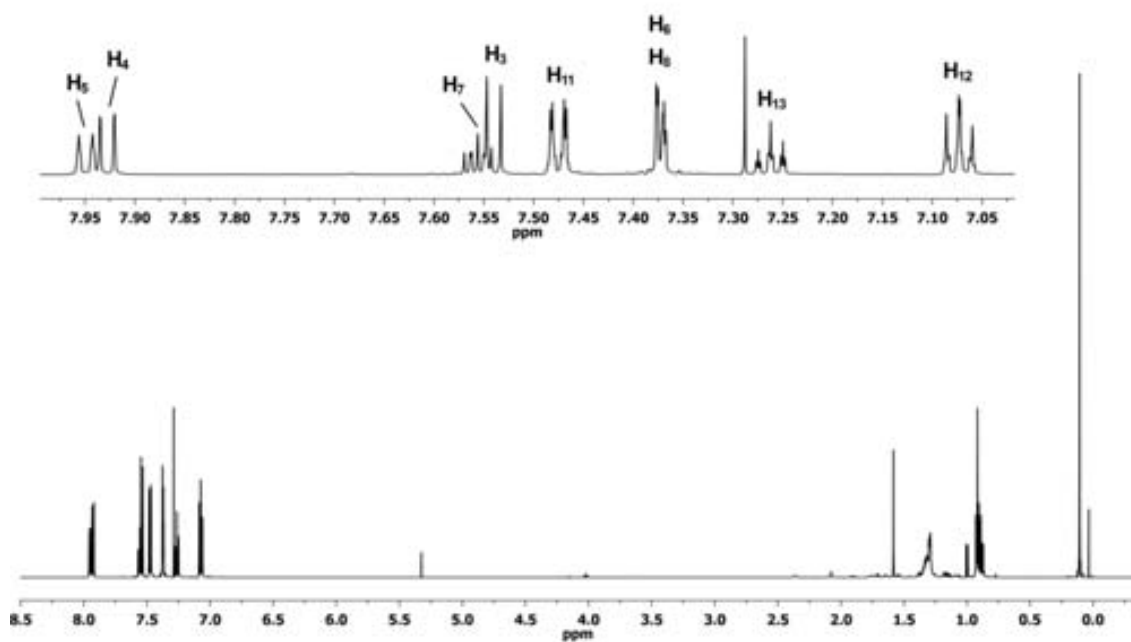
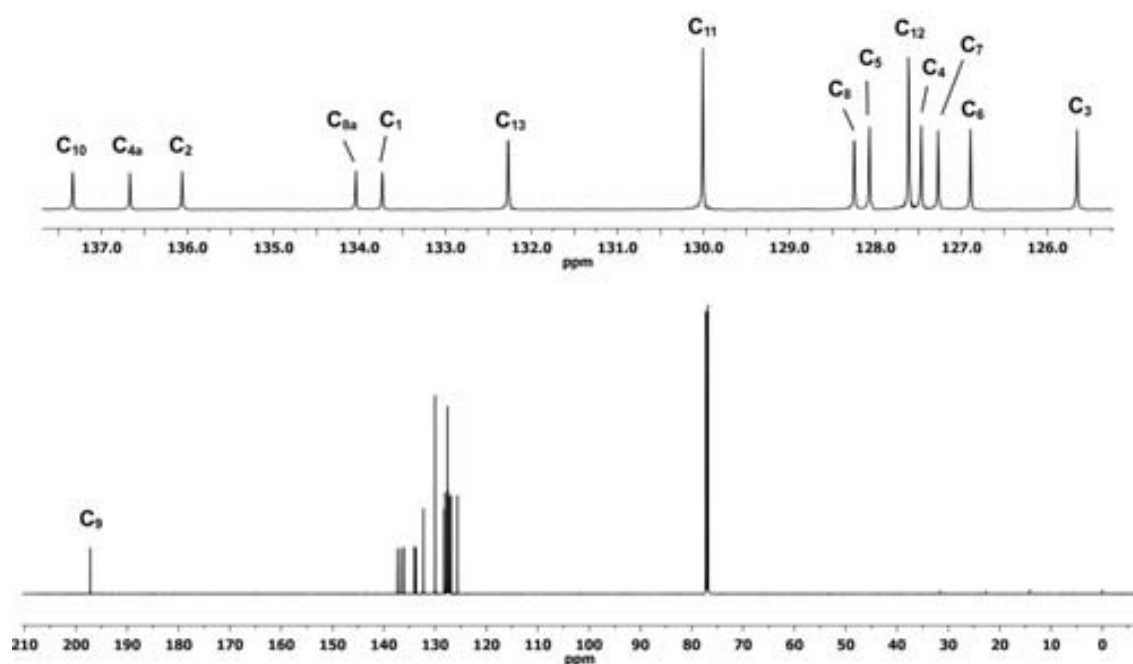
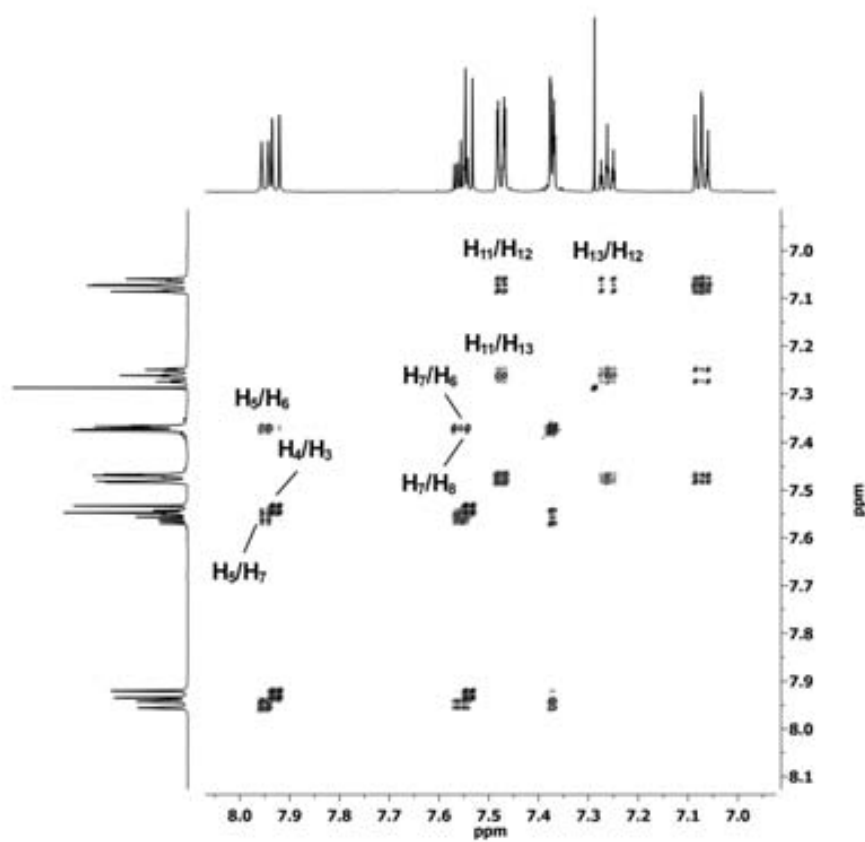


Figura 8.13. Espectre d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **23**.

Figura 8.14. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 23.Figura 8.15. Espectre COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 23.

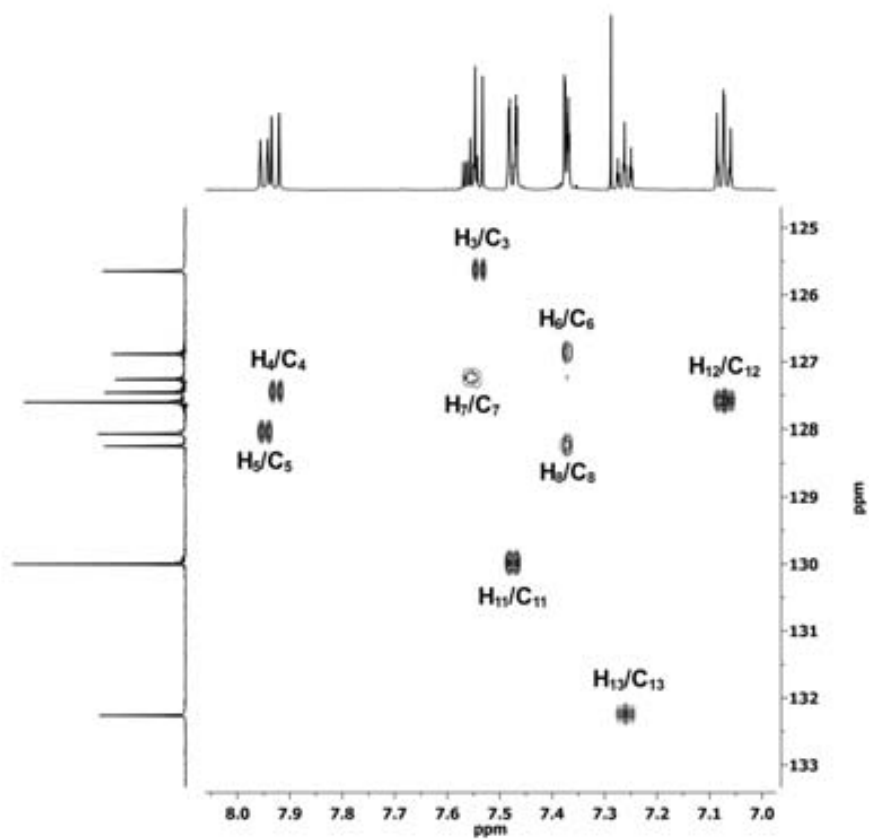


Figura 8.16. Espectre HSQC (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **23**.

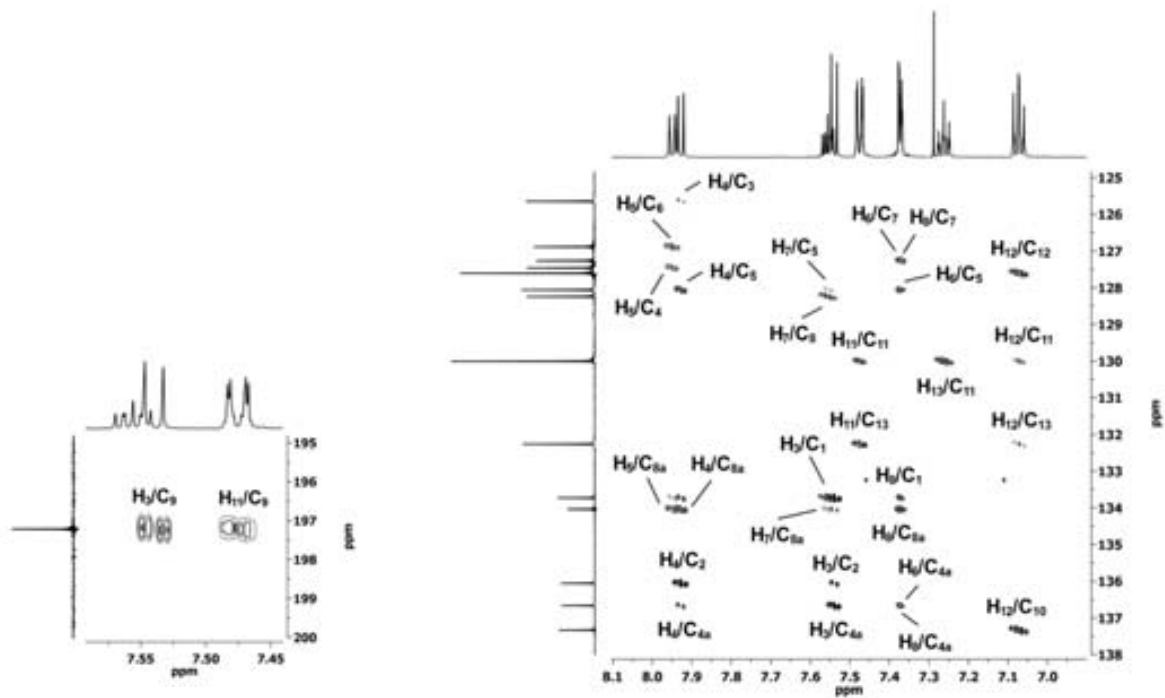
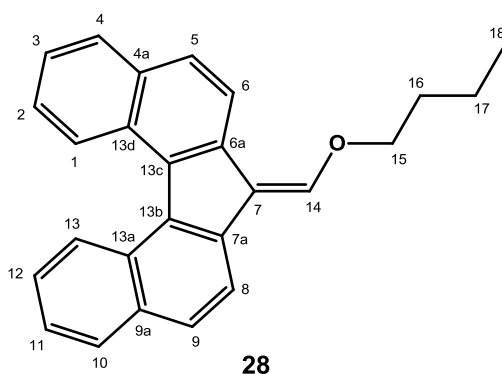


Figura 8.17. Espectre HMBC (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **23**.

8.4. 7-(butoximetilen)-7H-dibenzo[*c,g*]fluorè, 28Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O

Pes molecular: 350.45

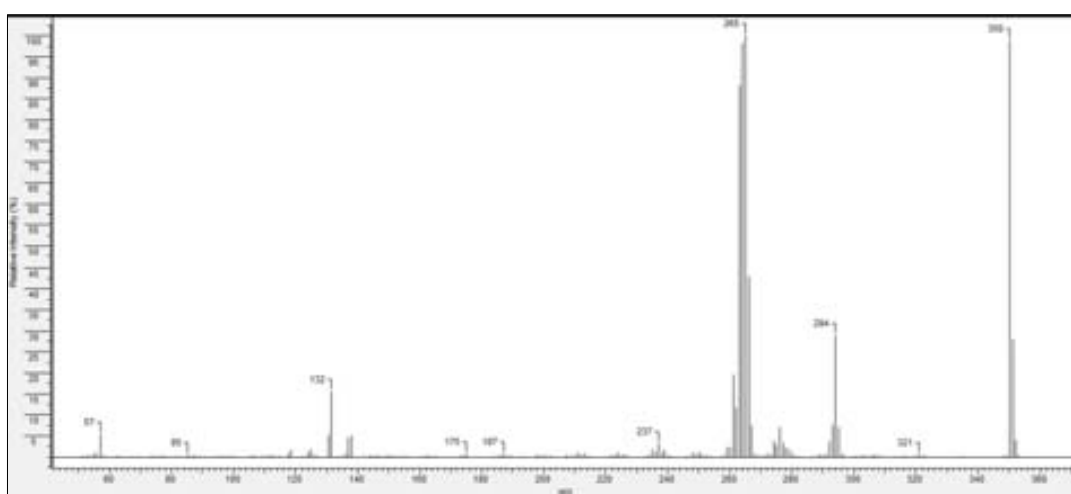
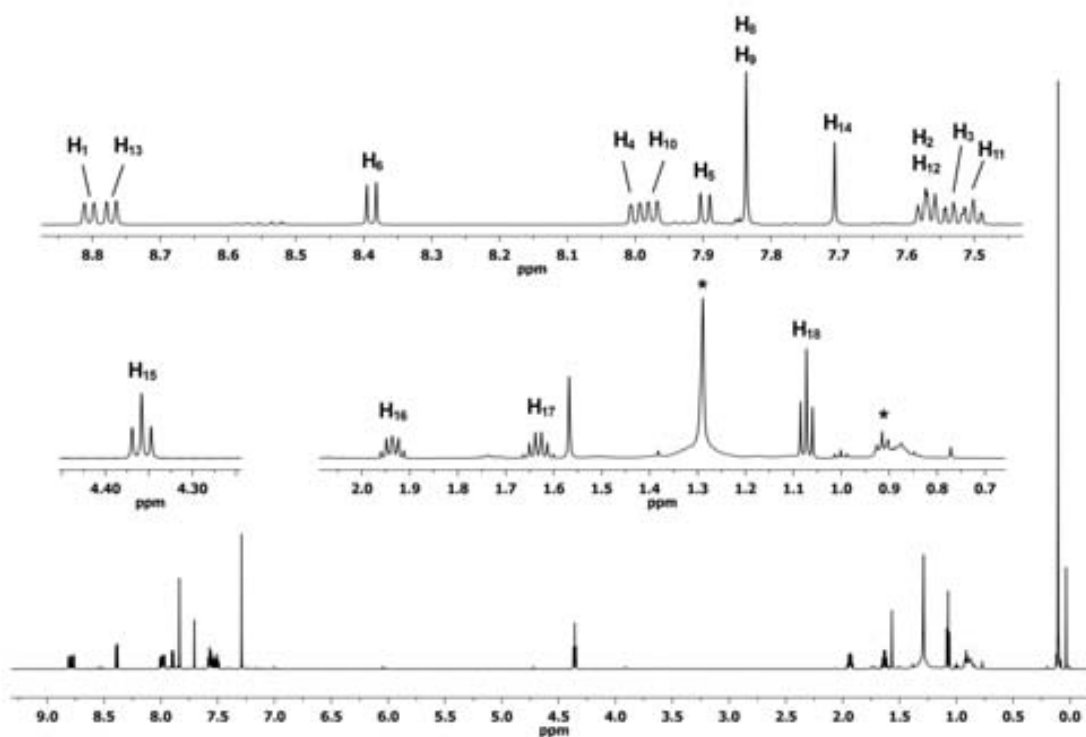


Figura 8.18. Espectre de masses de 28.

Figura 8.19. Espectre d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 28. (\*) Indica impuresa.





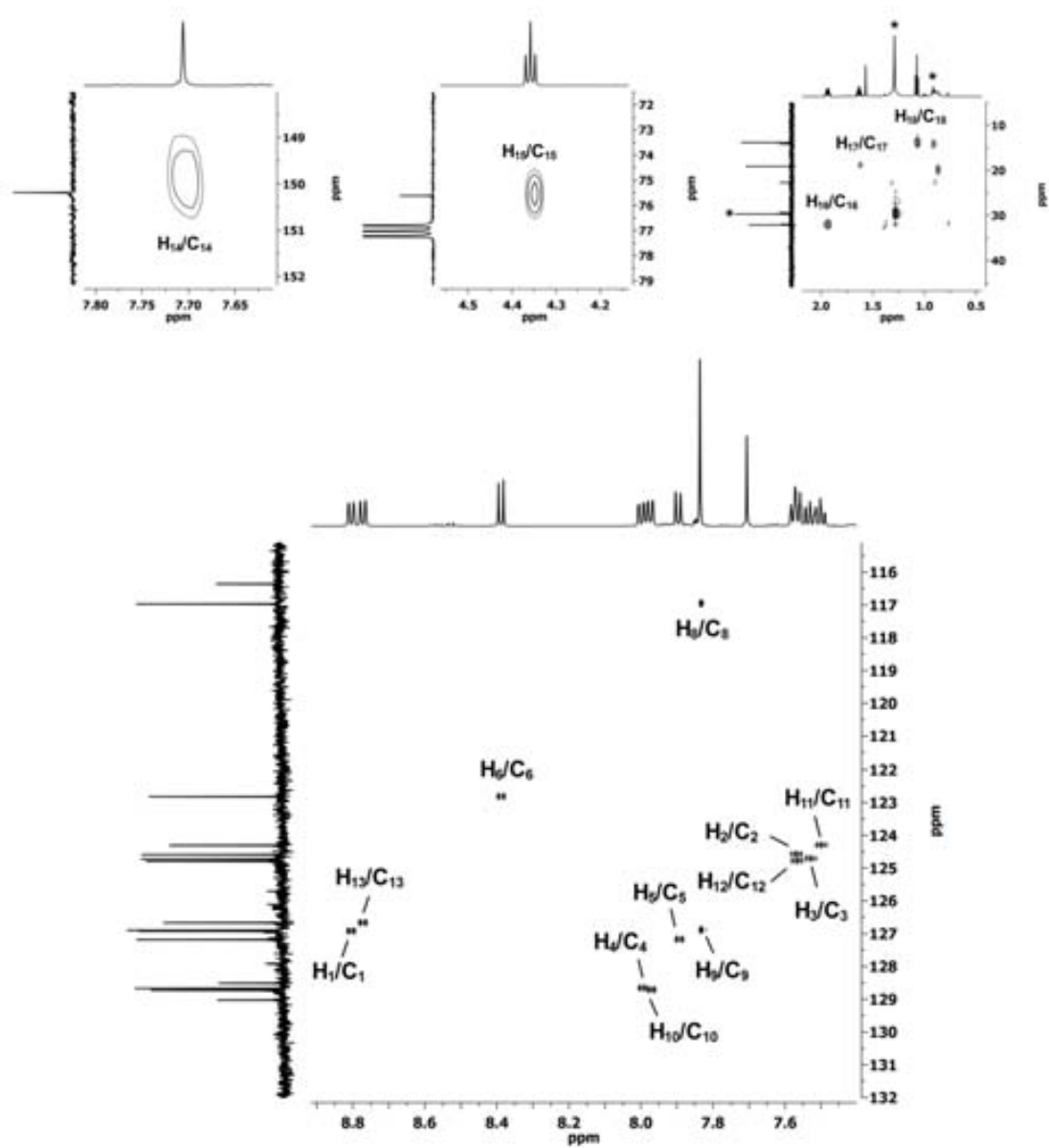
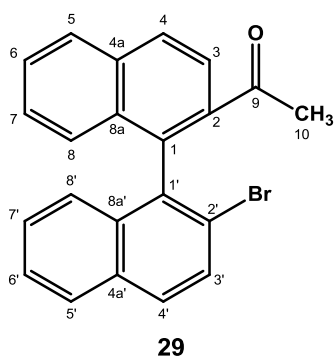


Figura 8.22. Espectre HSQC (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 28. (\*) Indica impuresa.



## 8.5. 1-(2'-bromo-[1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, 29

Fórmula molecular:  $C_{22}H_{15}BrO$ 

Pes molecular: 375.26

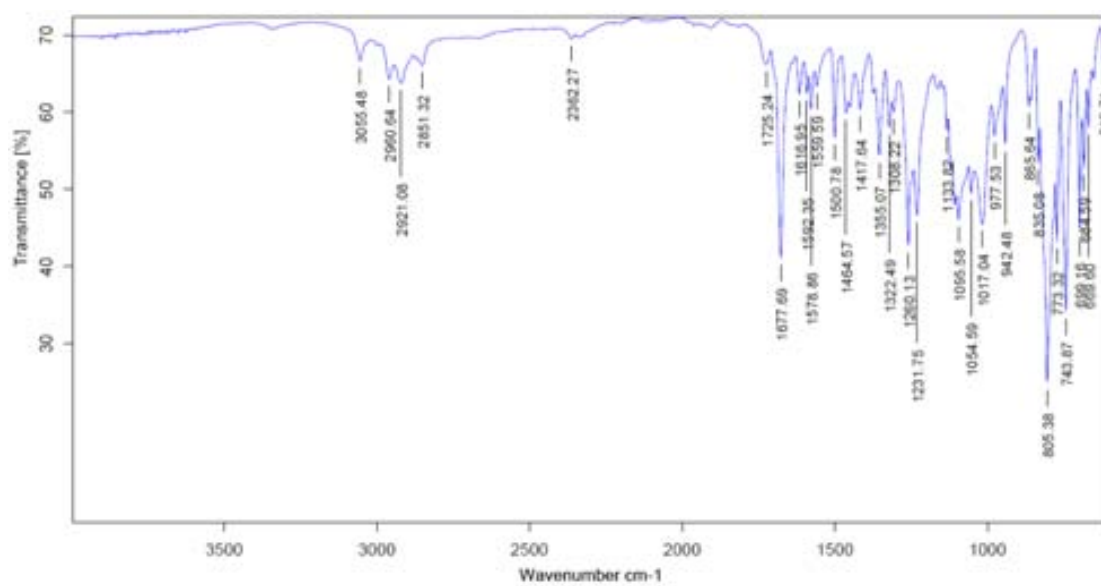


Figura 8.25. Espectre IR de 29.

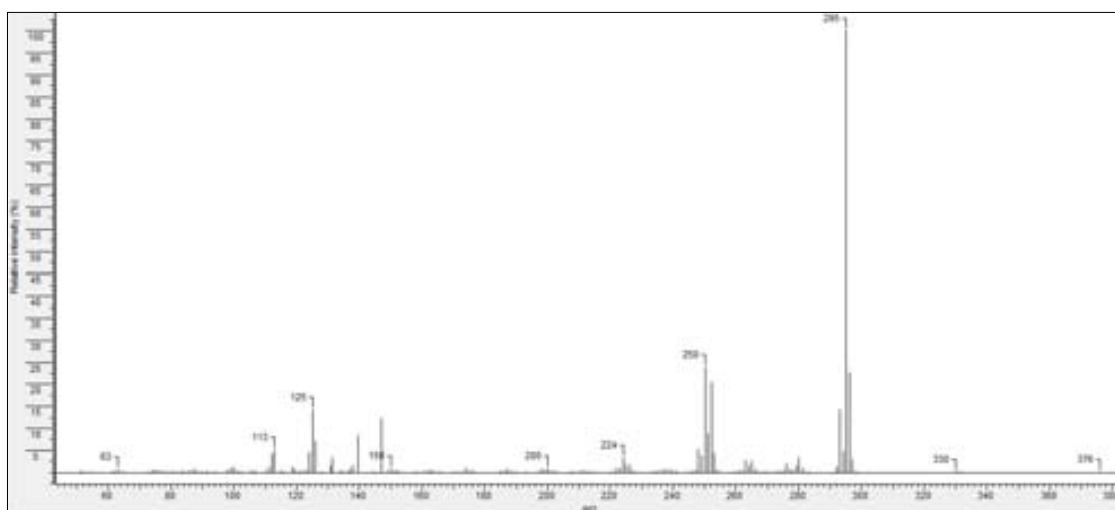


Figura 8.26. Espectre de masses de 29.

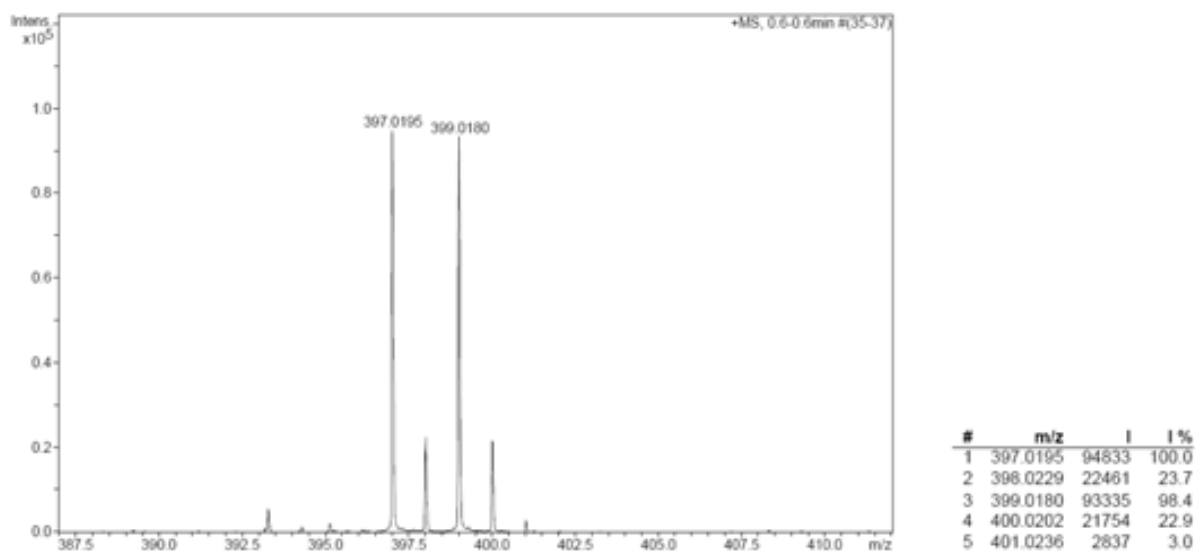


Figura 8.27. Espectre de masses d'alta resolució de 29.

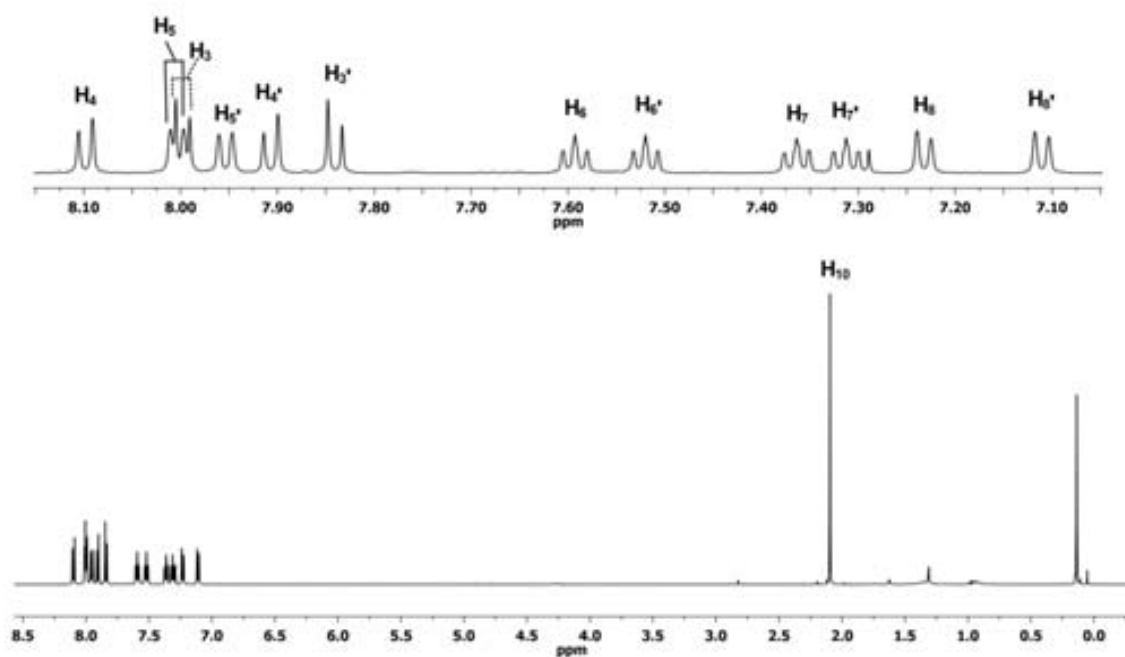
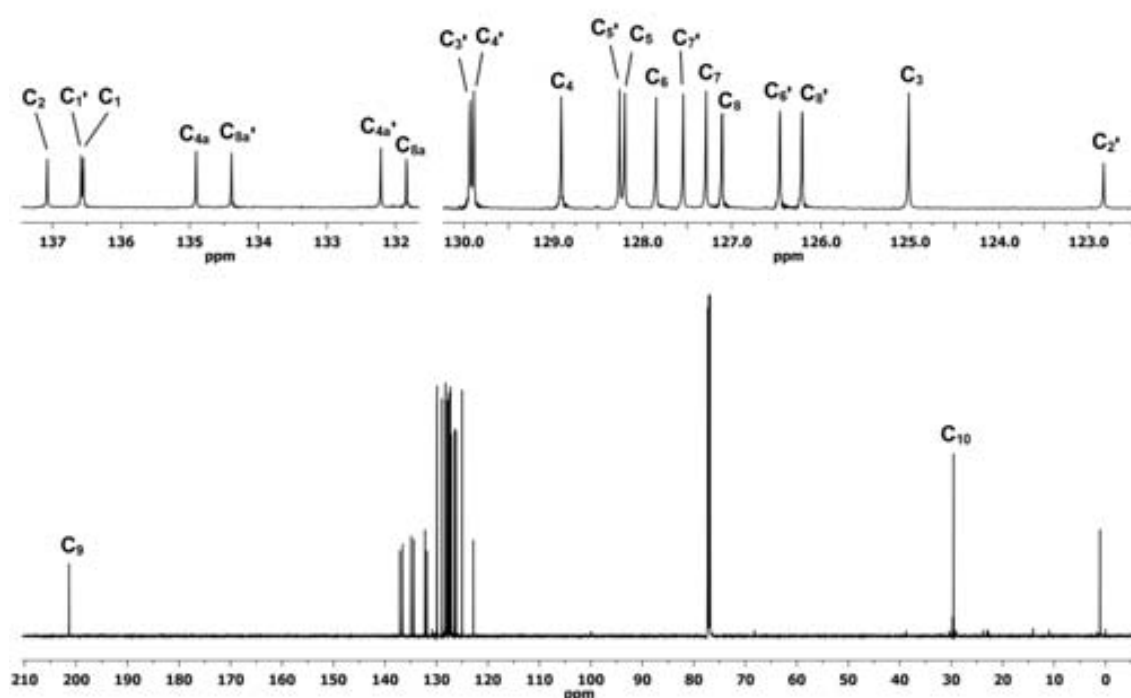
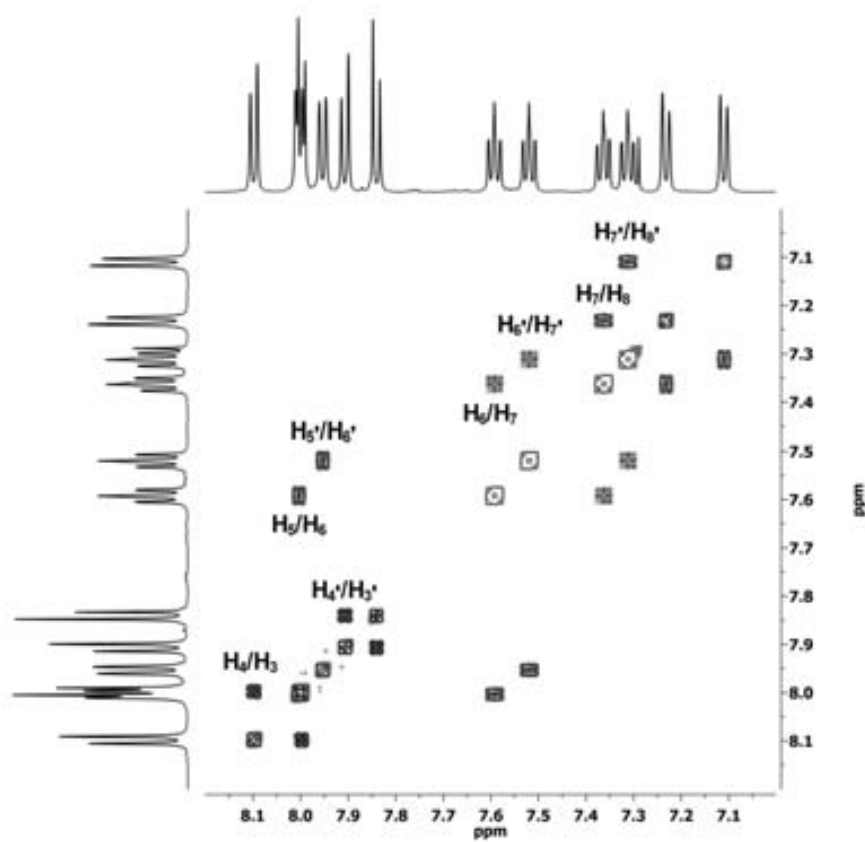


Figura 8.28. Espectre d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 29.

Figura 8.29. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 29.Figura 8.30. Espectre COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 29.

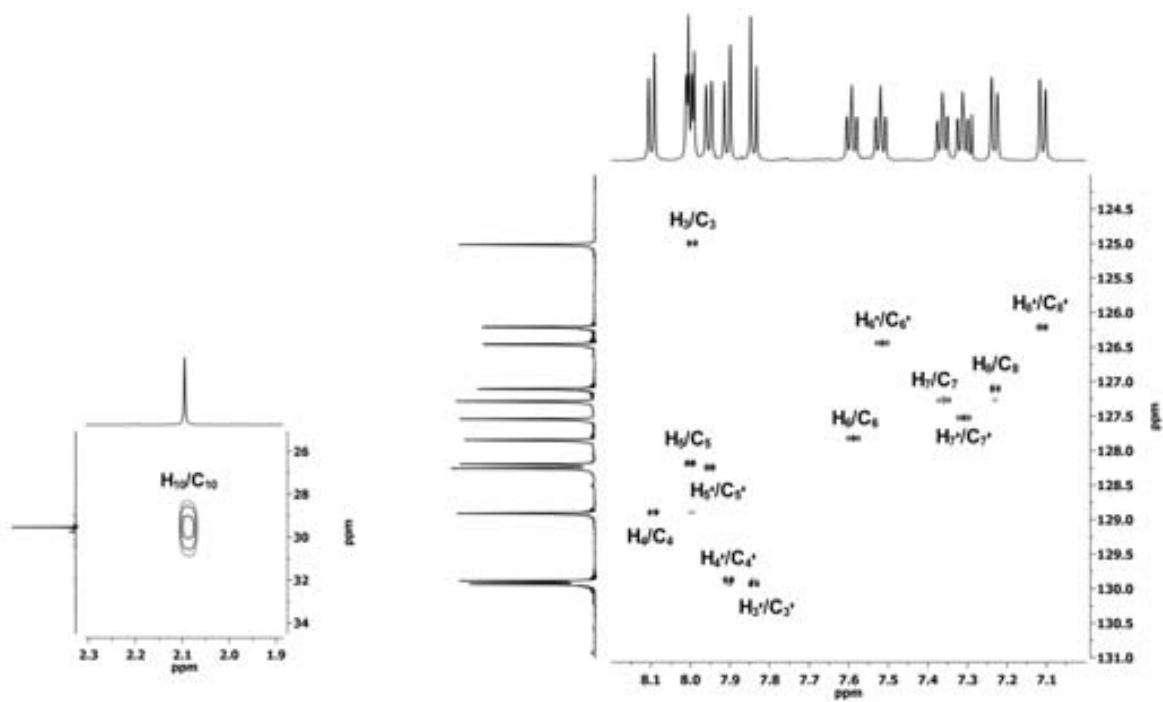


Figura 8.31. Espectre HSQC (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 29.

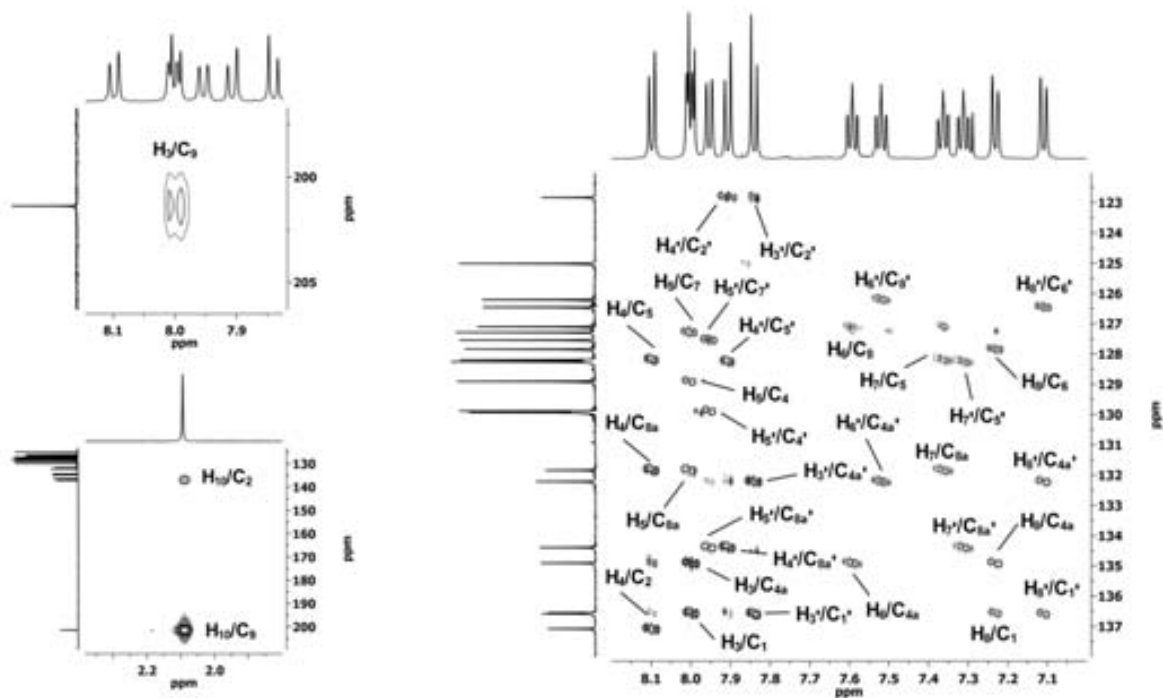


Figura 8.32. Espectre HMBC (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 29.

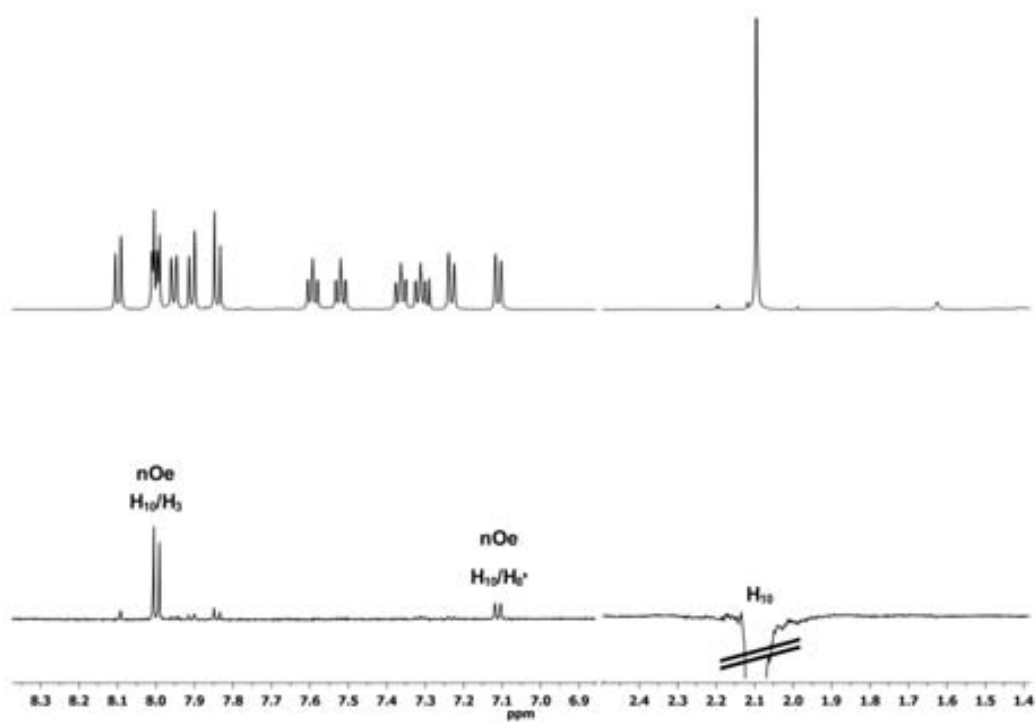
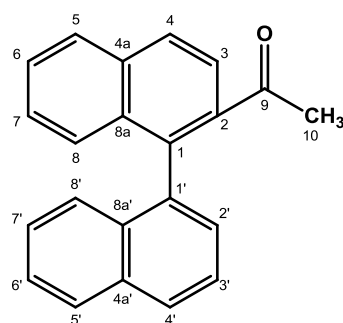


Figura 8.33. Espectre nOe (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 29.



## 8.6. 1-([1,1'-binaftalen]-2-il)etanona, 30



30

Fórmula molecular:  $C_{22}H_{16}O$ 

Pes molecular: 296.36

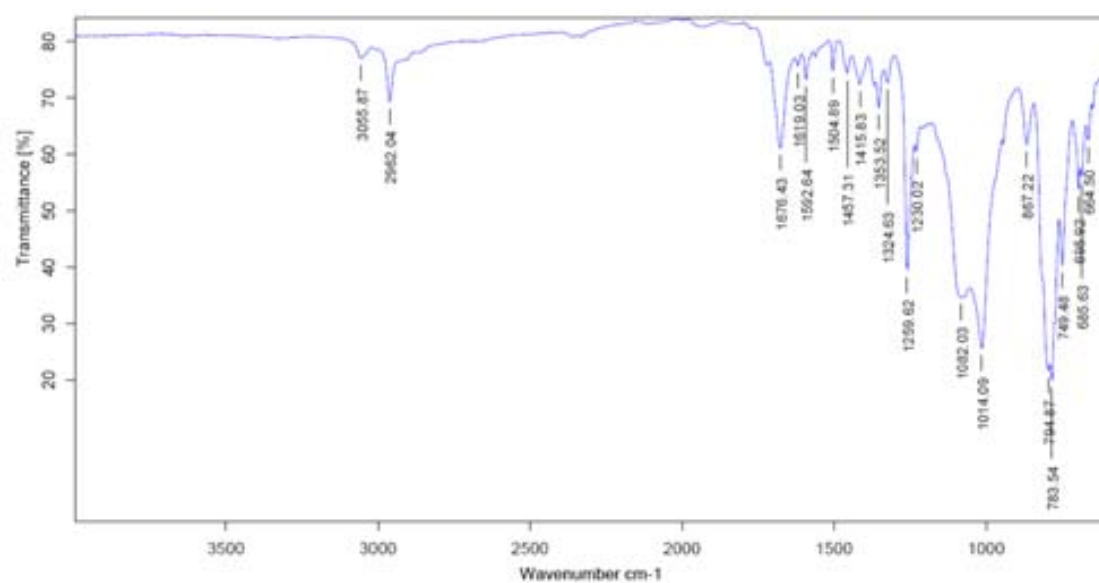


Figura 8.34. Espectre IR de 30.

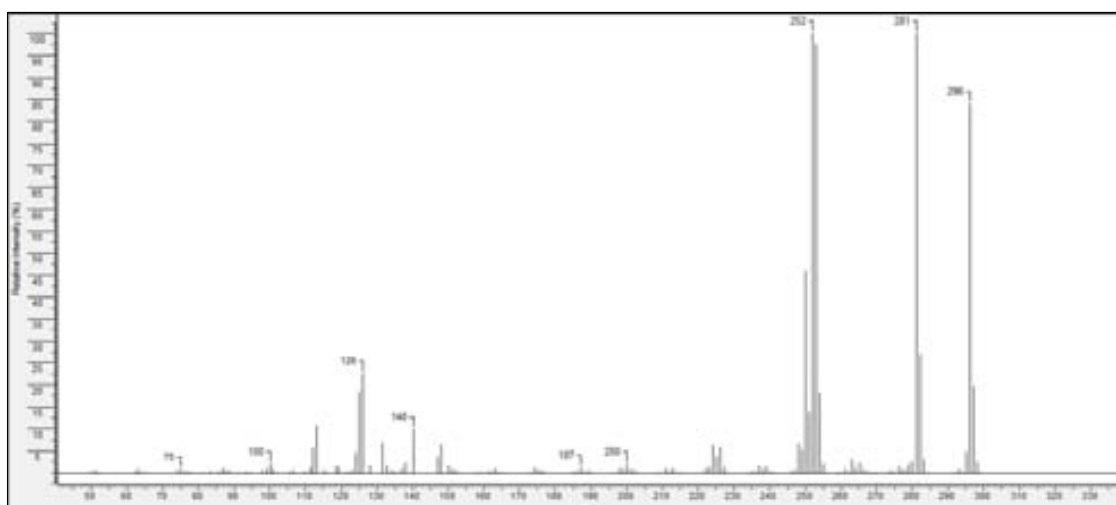


Figura 8.35. Espectre de masses de 30.

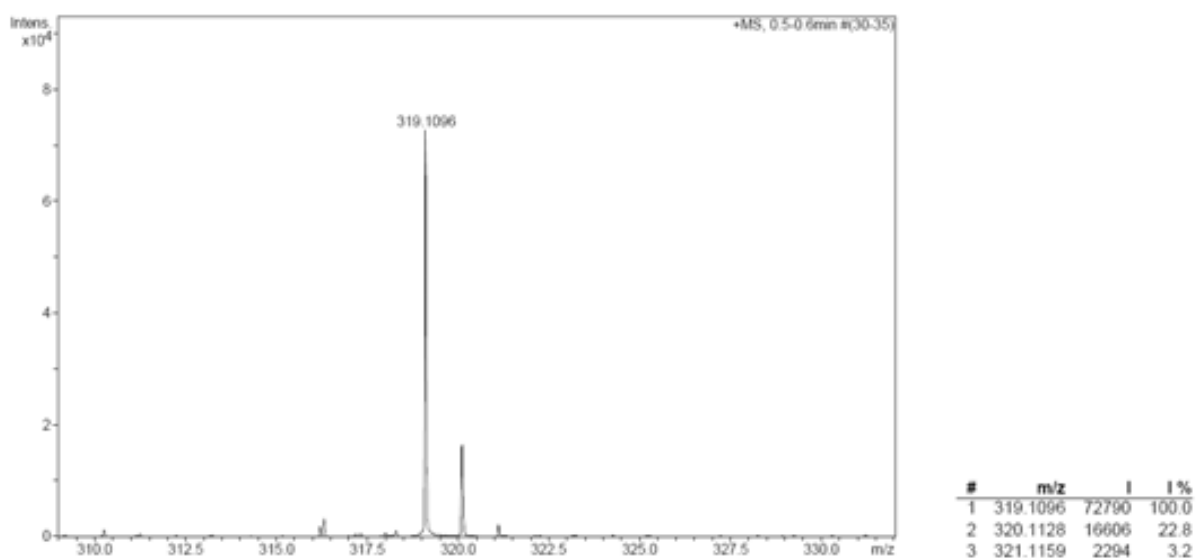
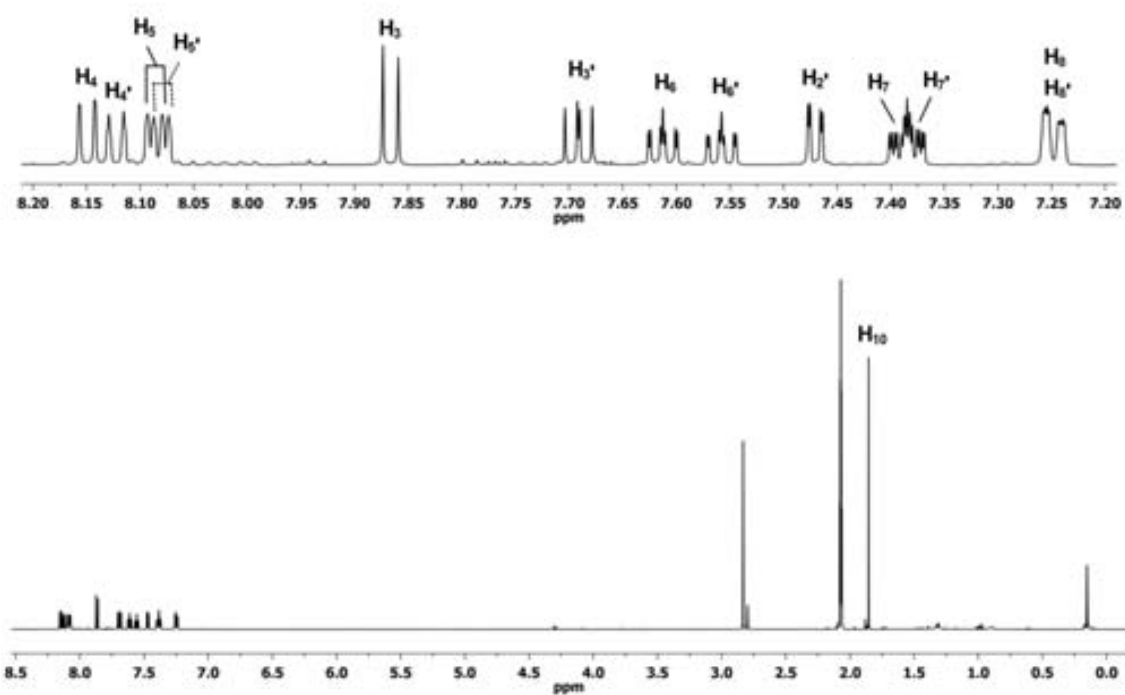


Figura 8.36. Espectre de masses d'alta resolució de 30.

Figura 8.37. Espectre d<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) de 30.

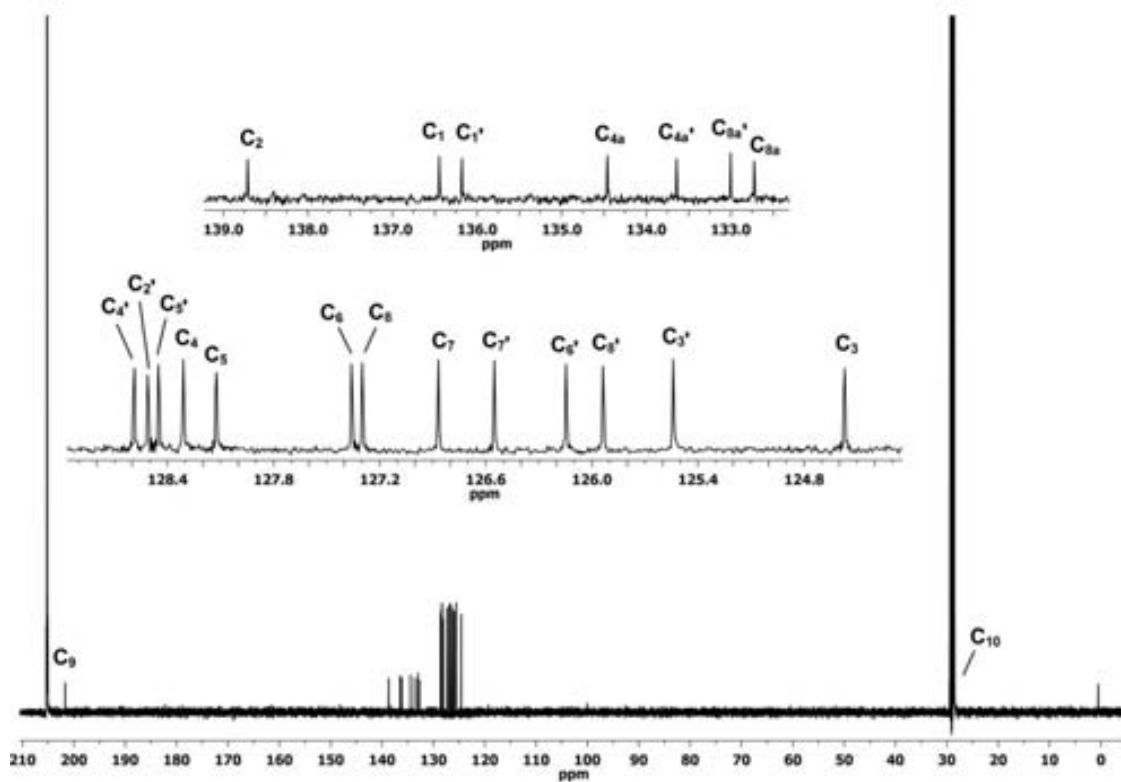


Figura 8.38. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) de **30**.

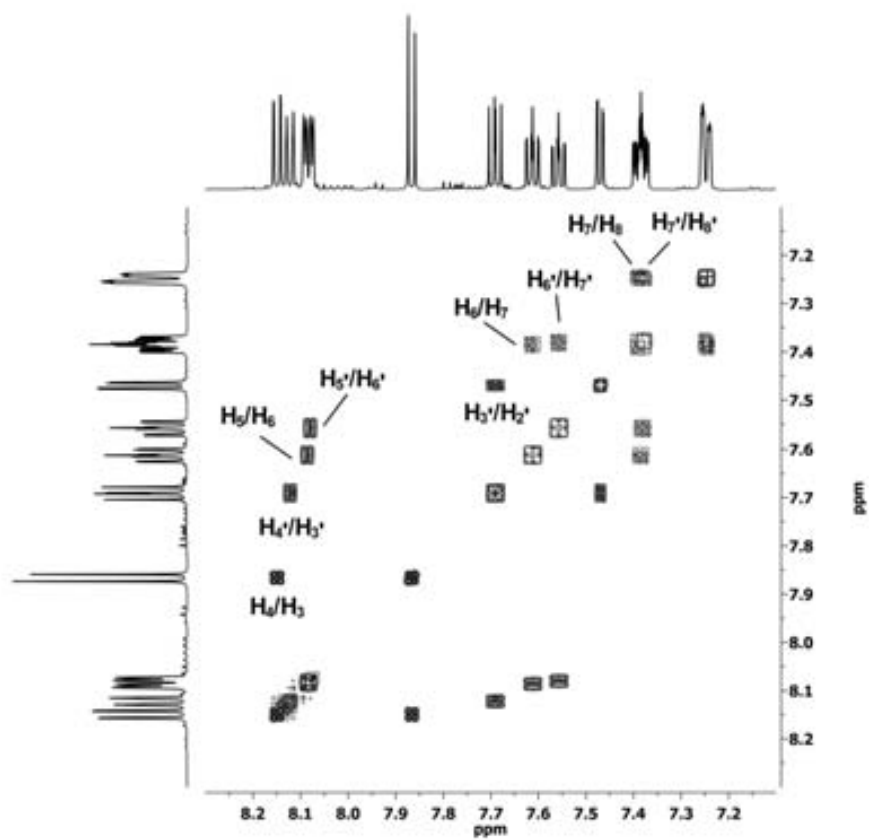


Figura 8.39. Espectre COSY (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de **30**.

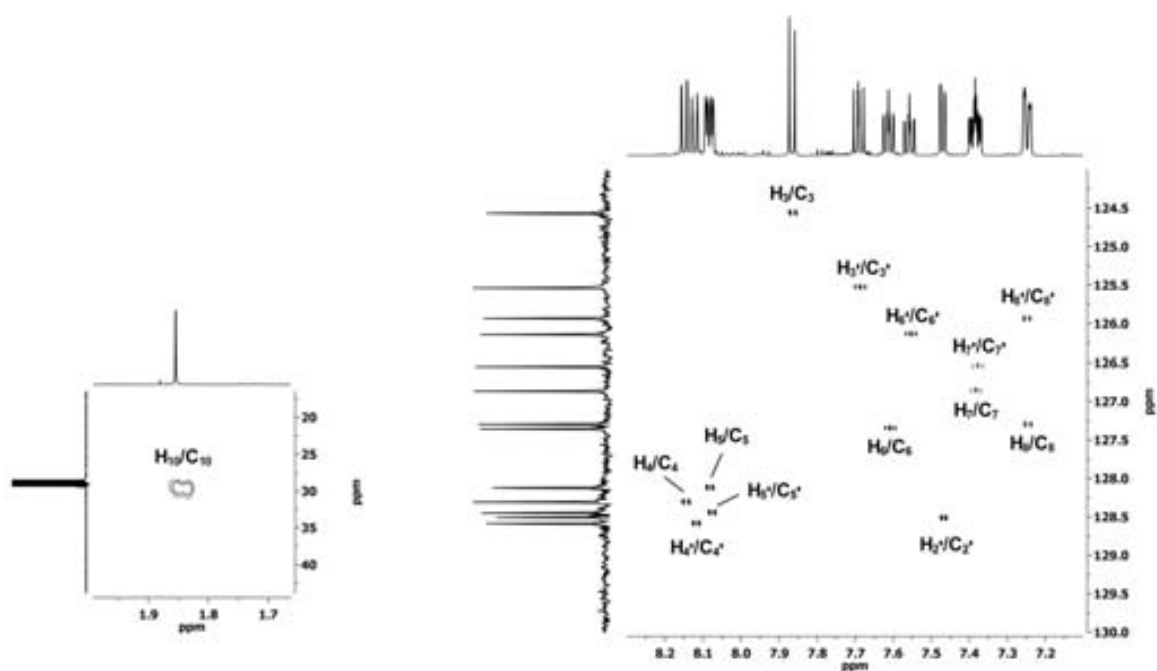


Figura 8.40. Espectre HSQC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 30.

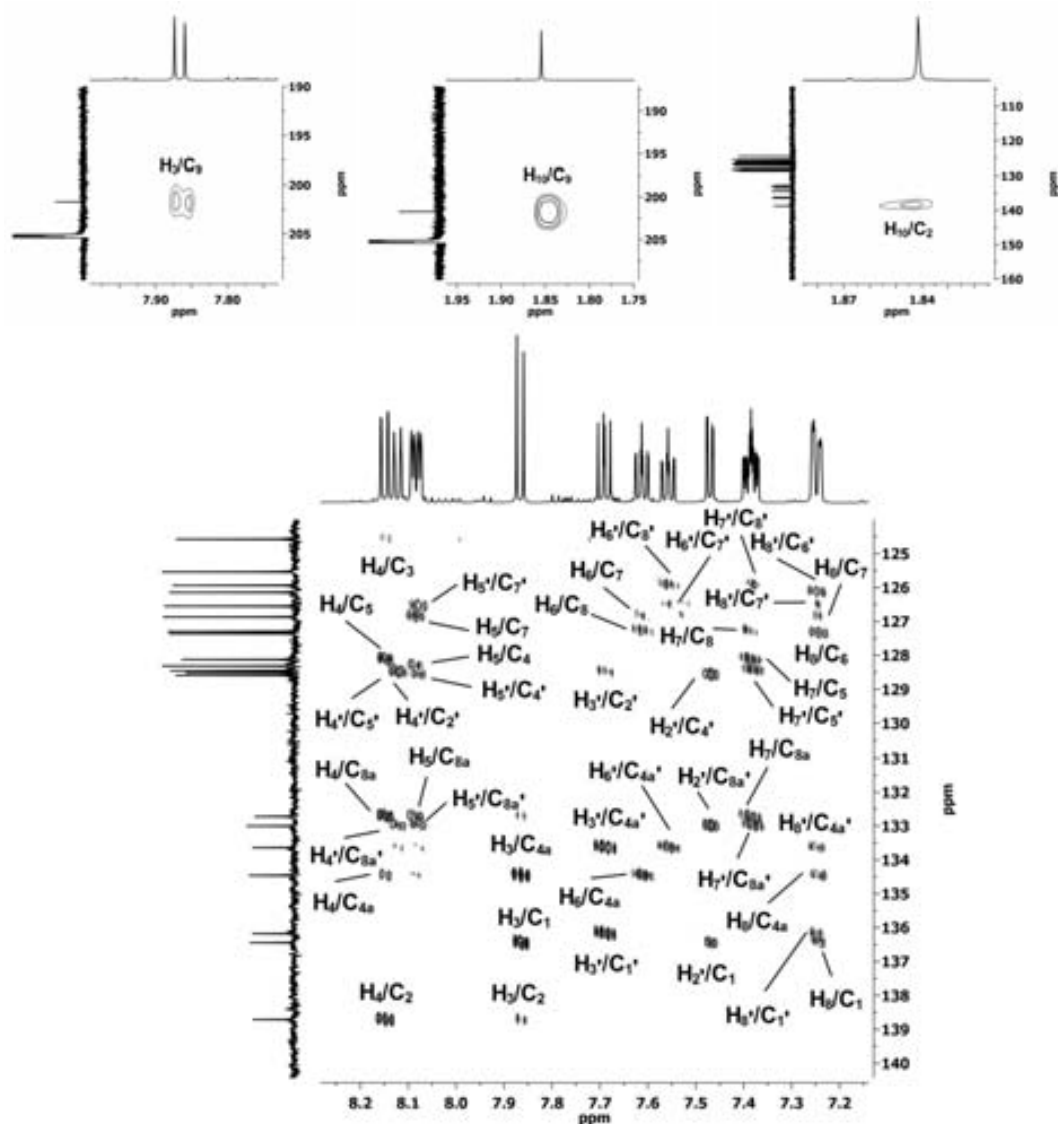
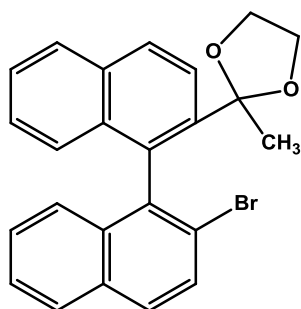


Figura 8.41. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 30.

**8.7. 2-(2'-bromo-[1,1'-binaftalen]-2-il)-2-metil-1,3-dioxolà, 31****31**Fórmula molecular:  $C_{24}H_{19}BrO_2$ 

Pes molecular: 419.31

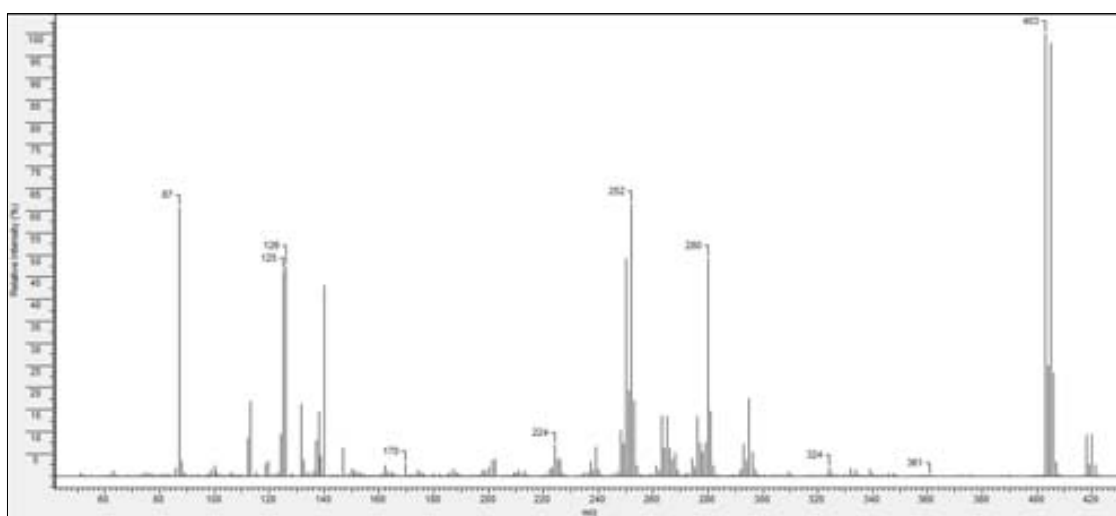
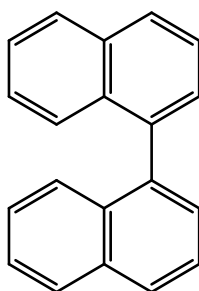


Figura 8.42. Espectre de masses de 31.

### 8.8. 1,1'-binaftalè, 35



**35**

Fórmula molecular: C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>

Pes molecular: 254.33

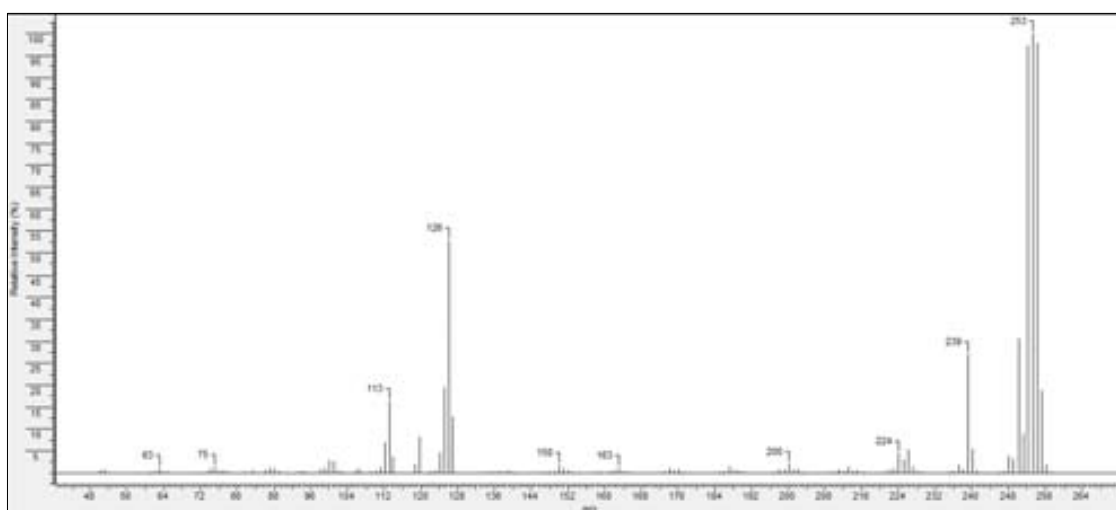
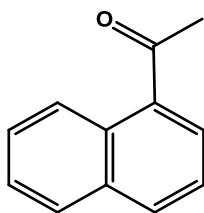
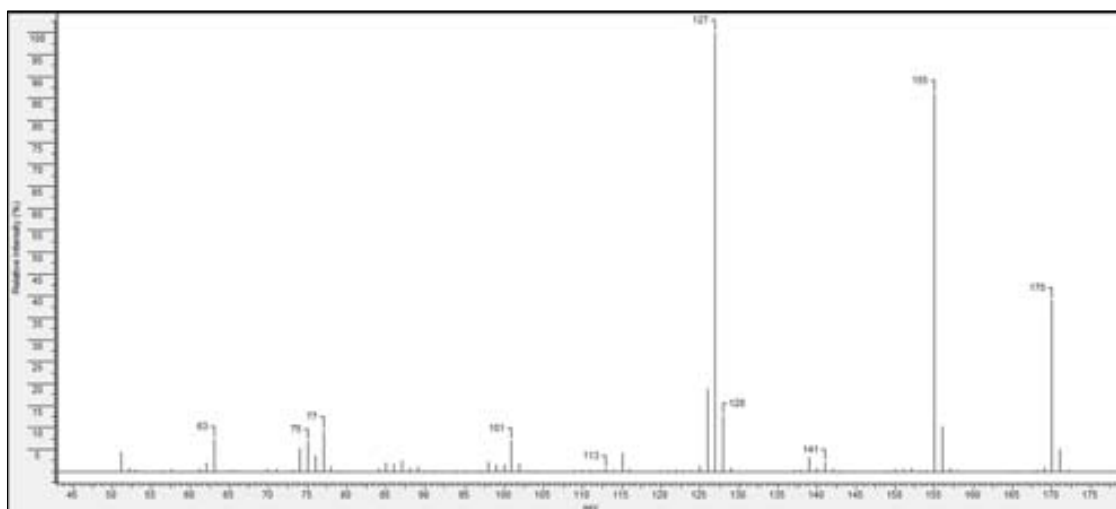


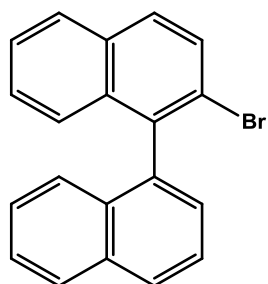
Figura 8.43. Espectre de masses de 35.

**8.9. 1-(naftalen-1-il)etanona, 38****38**Fórmula molecular:  $C_{12}H_{10}O$ 

Pes molecular: 170.21

**Figura 8.44.** Espectre de masses de **38**.

### 8.10. 2-bromo-1,1'-binaftalè, 40



**40**

Fórmula molecular:  $C_{20}H_{13}Br$

Pes molecular: 333.22

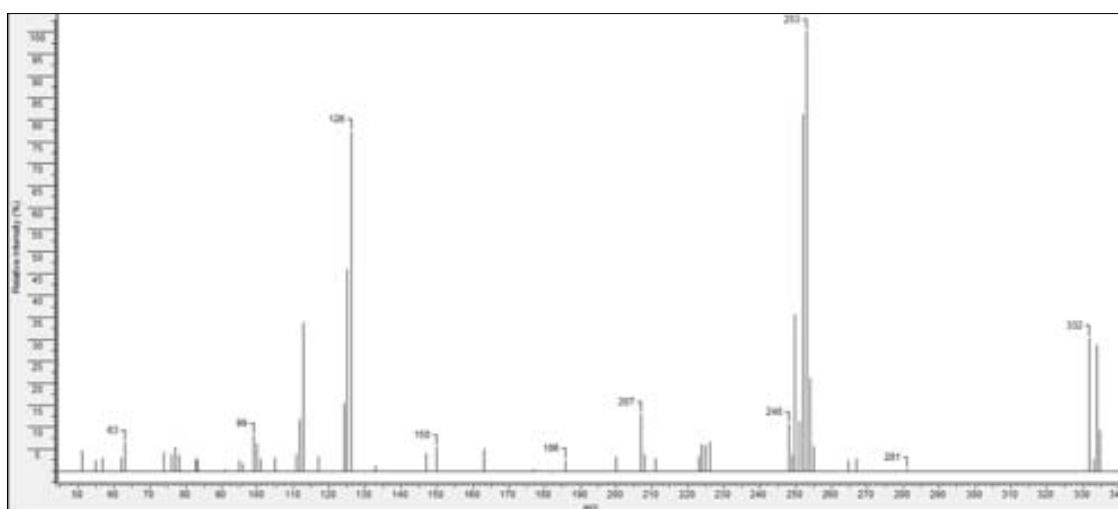
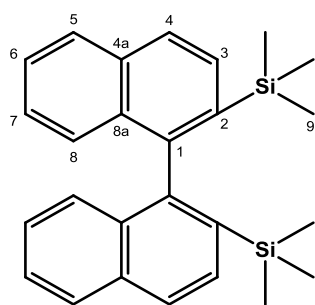


Figura 8.45. Espectre de masses de 40.



## 8.11. 2,2'-bis(trimetilsilil)-1,1'-binaftalè, 43



43

Fórmula molecular:  $C_{26}H_{30}Si_2$ 

Pes molecular: 398.69

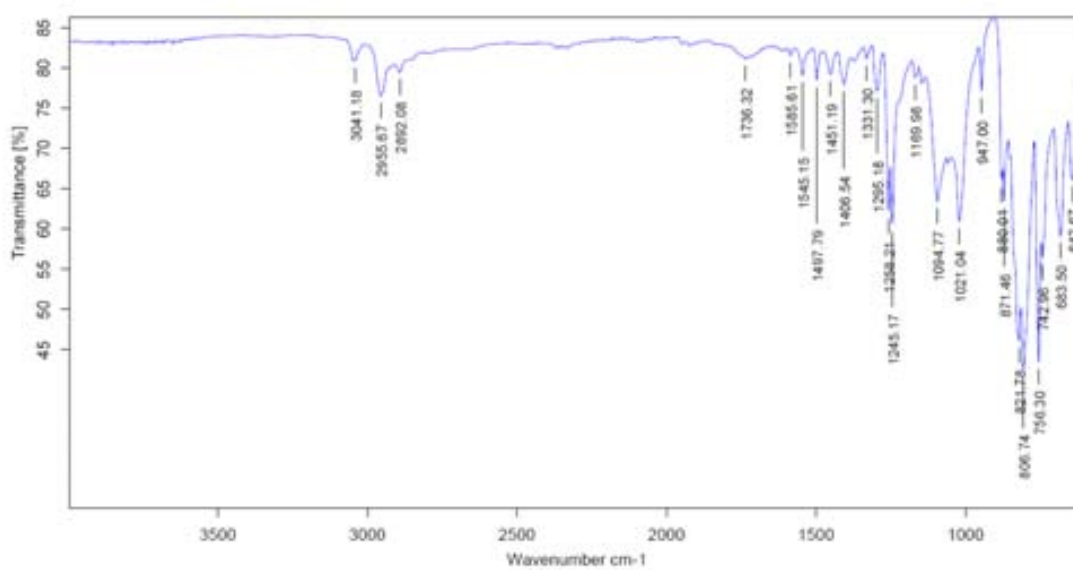


Figura 8.46. Espectre IR de 43.

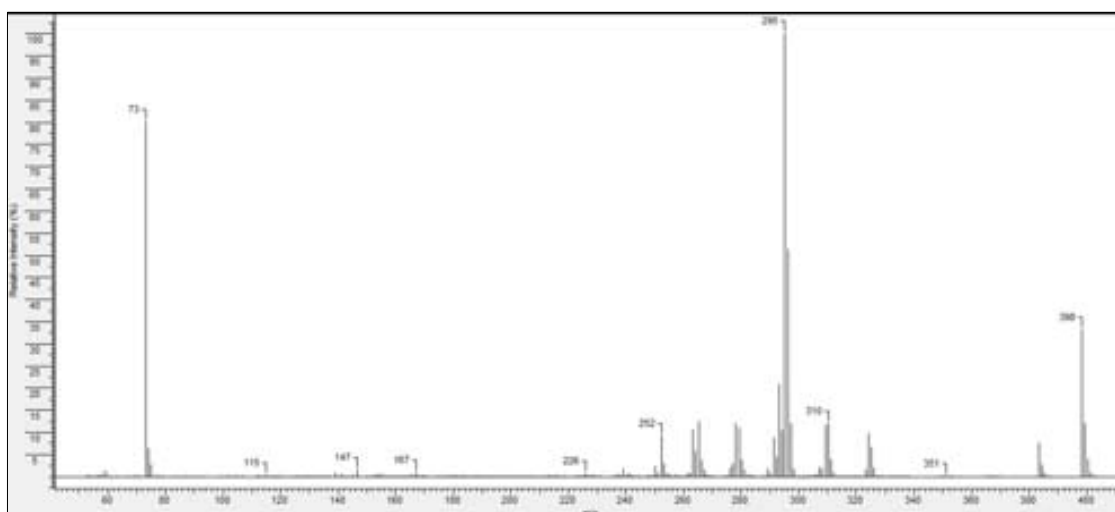
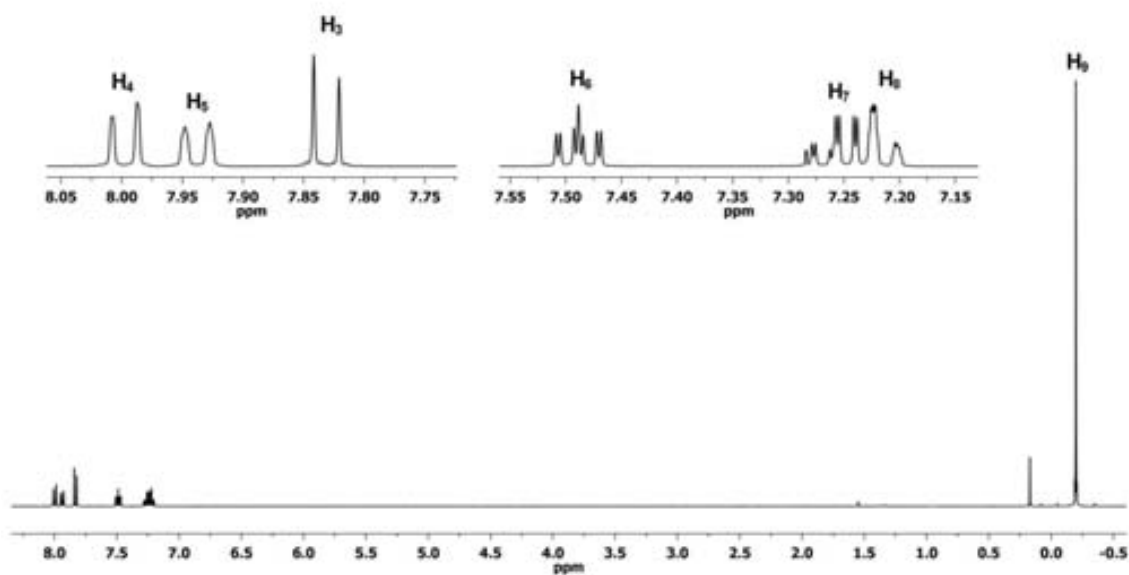
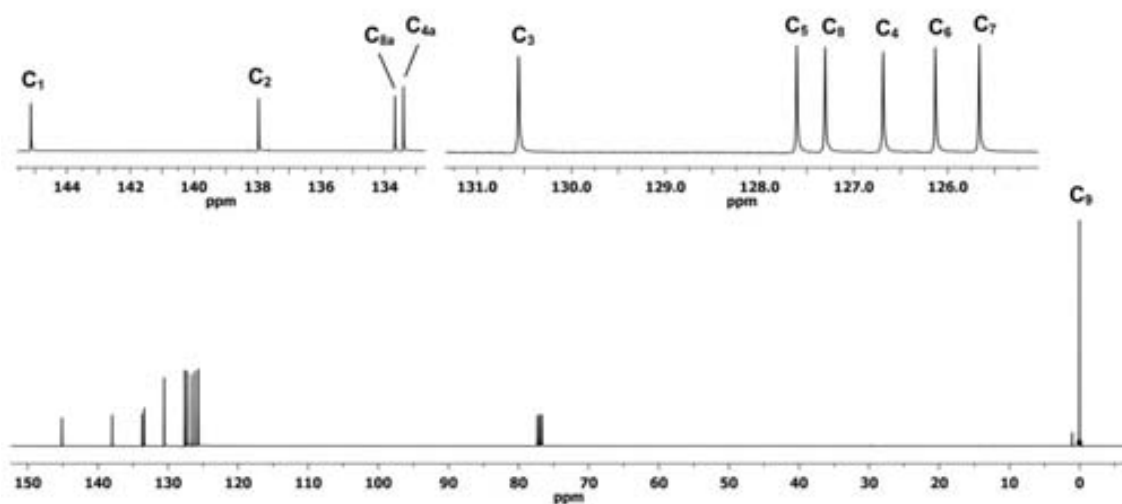


Figura 8.47. Espectre de masses de 43.

Figura 8.48. Espectre de  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 43.Figura 8.49. Espectre de  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 43.

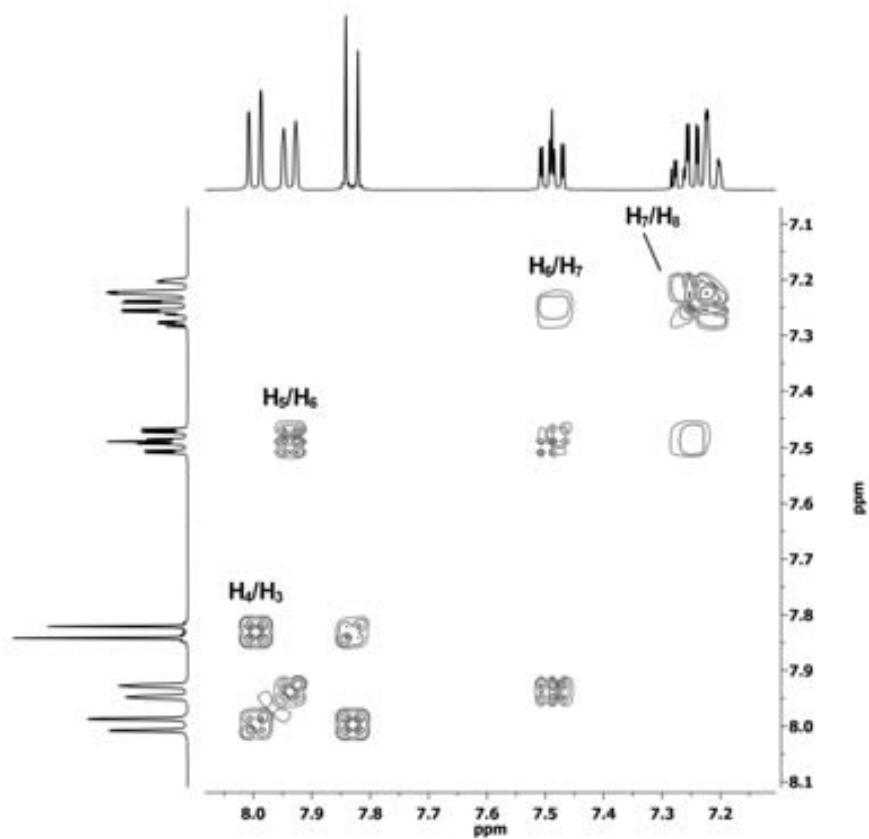


Figura 8.50. Espectre COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 43.

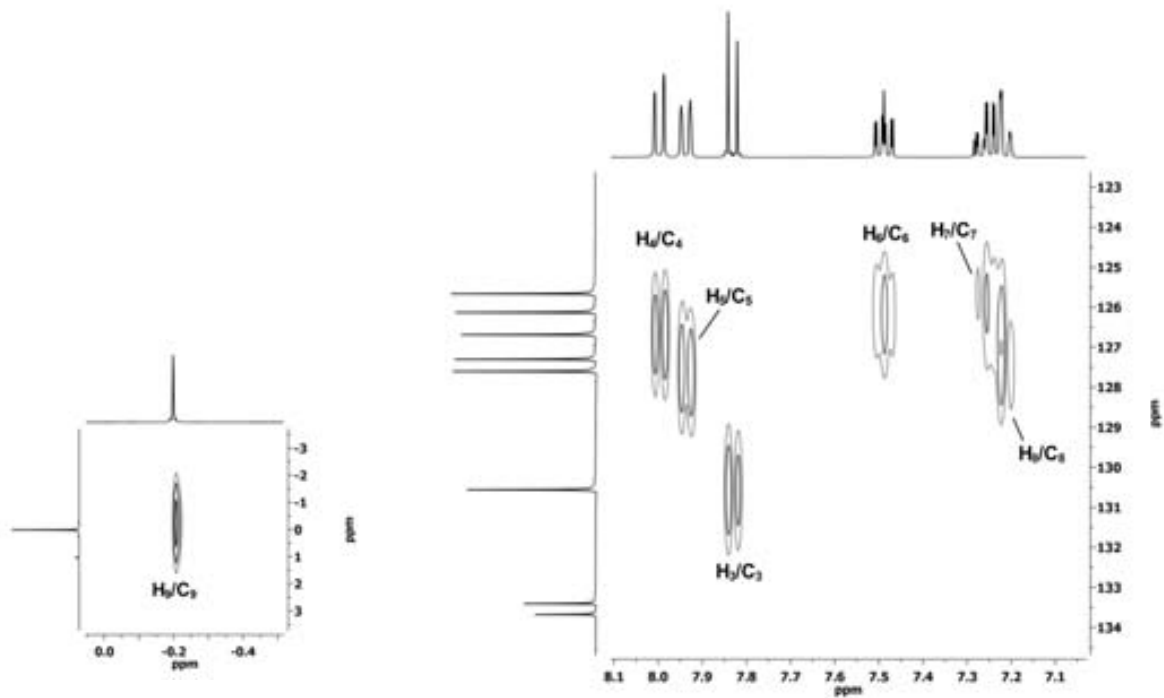


Figura 8.51. Espectre HSQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 43.

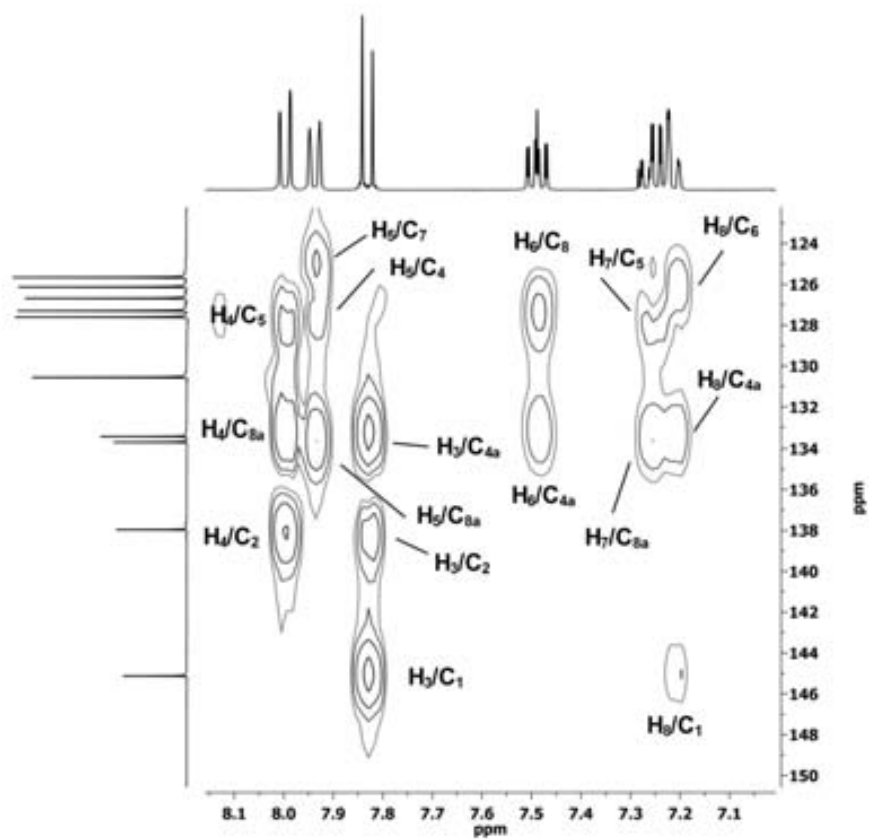
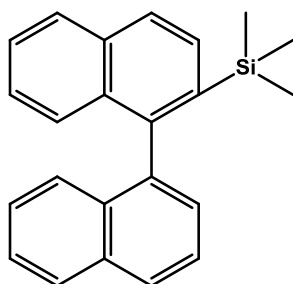


Figura 8.52. Espectre HMBC (400 MHz,  $CDCl_3$ ) de 43.

**8.12. 2-trimethylsilyl-1,1'-binaftalè, 44****44**Fórmula molecular:  $C_{23}H_{22}Si$ 

Pes molecular: 326.51

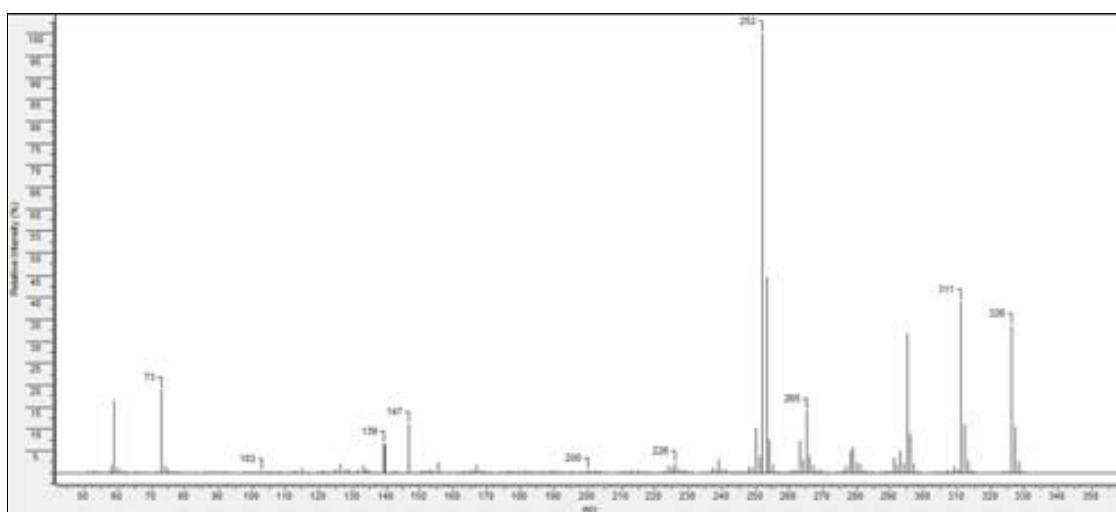
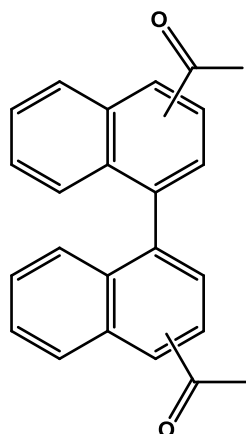


Figura 8.53. Espectre de masses de 44.

### 8.13. Isòmers constitucionals de l'1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)-dietanona, 45



45

Fórmula molecular:  $C_{24}H_{18}O_2$ 

Pes molecular: 338.40

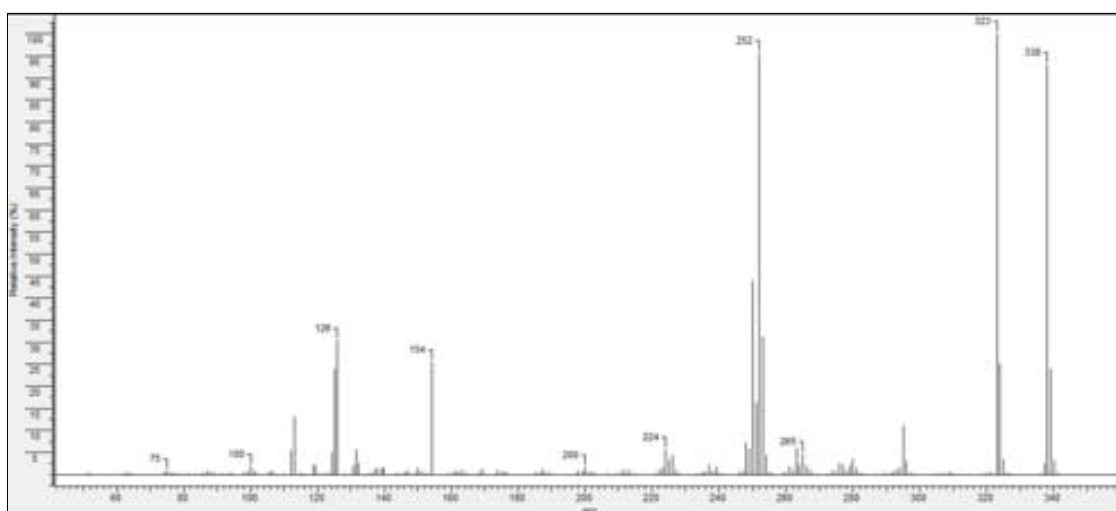
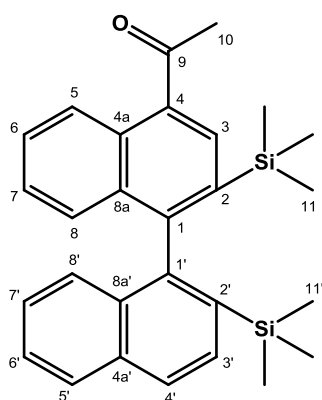


Figura 8.54. Espectre de masses de 45.

## 8.14. 1-[2,2'-bis(triméthylsilyl)-[1,1'-binaftalen]-4-il]éтанона, 46



46

Fórmula molecular:  $C_{28}H_{32}OSi_2$ 

Pes molecular: 440.72

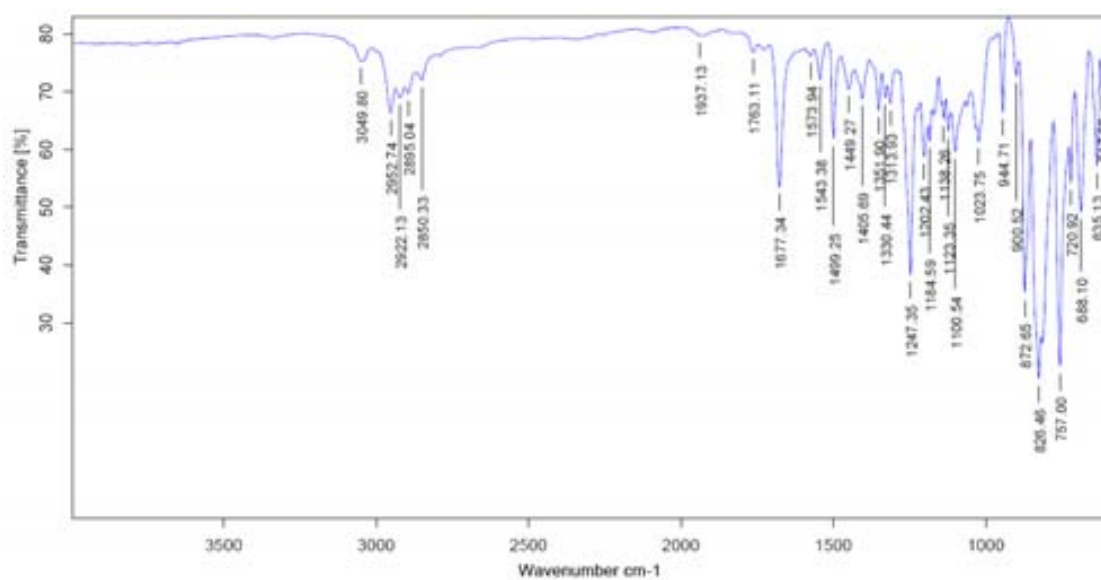


Figura 8.55. Espectre IR de 46.

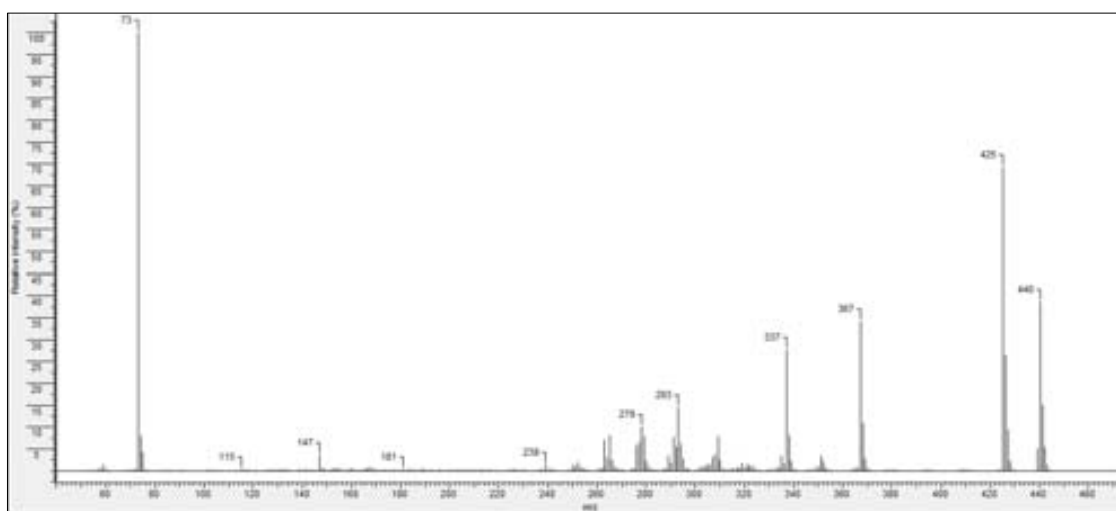
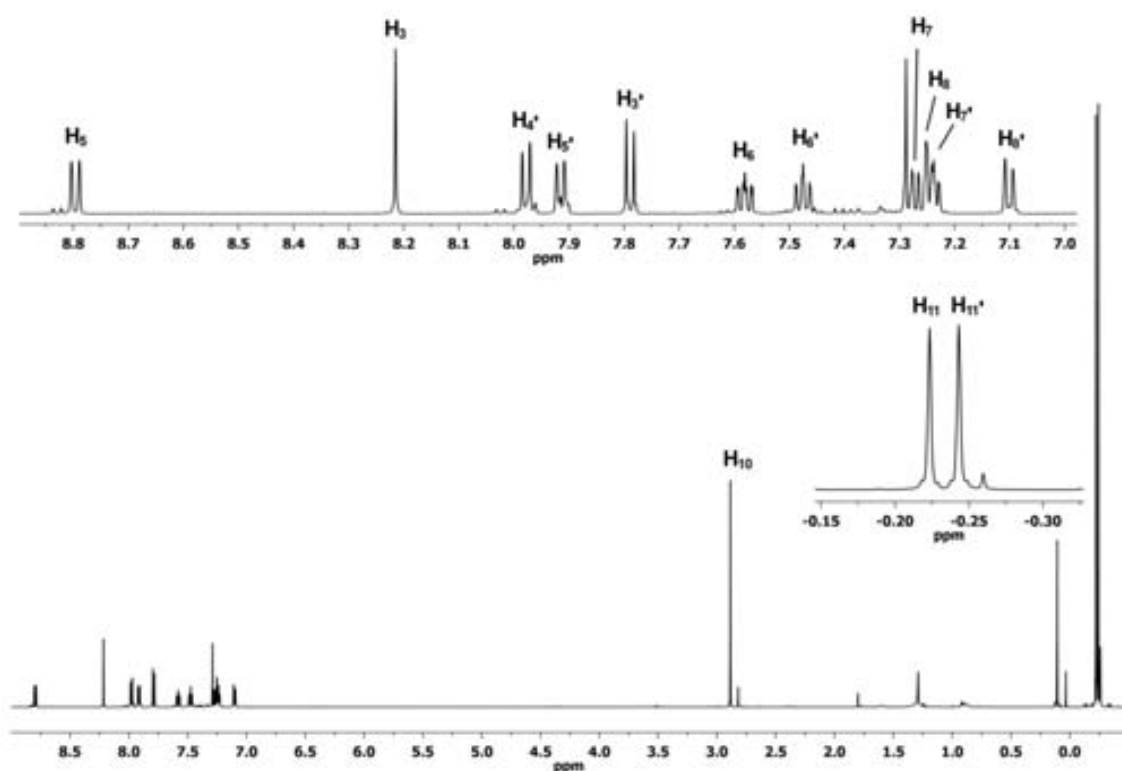
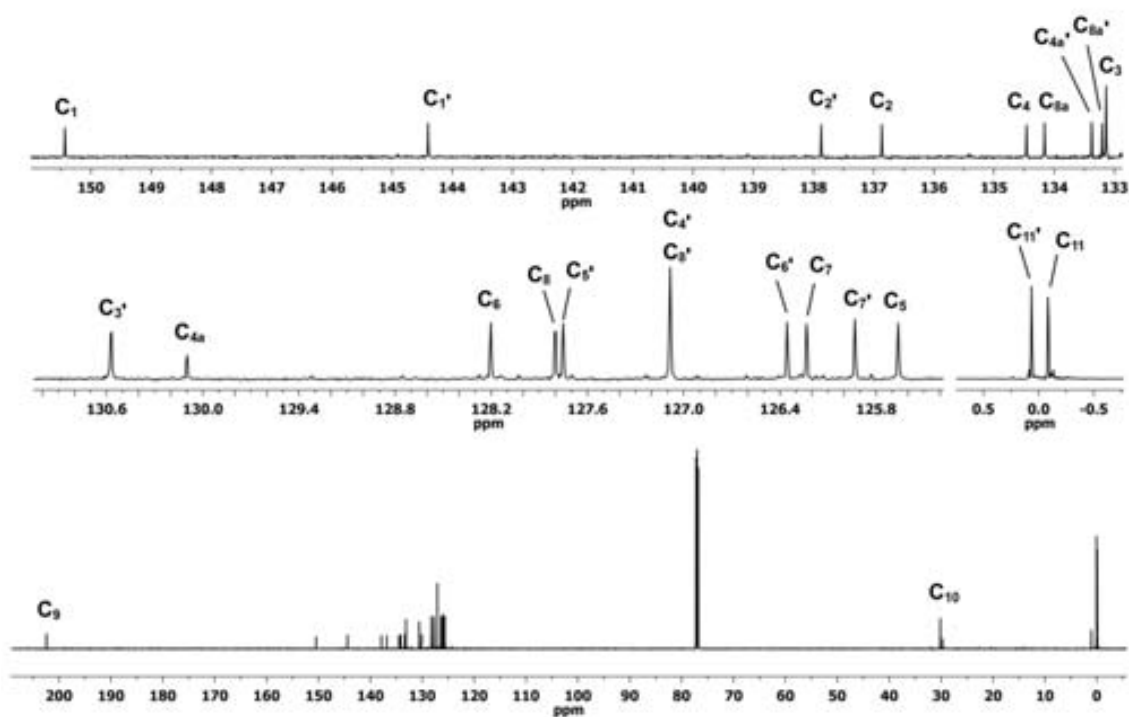


Figura 8.56. Espectre de masses de 46.

Figura 8.57. Espectre d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 46.Figura 8.58. Espectre de <sup>13</sup>C-RMN (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 46.



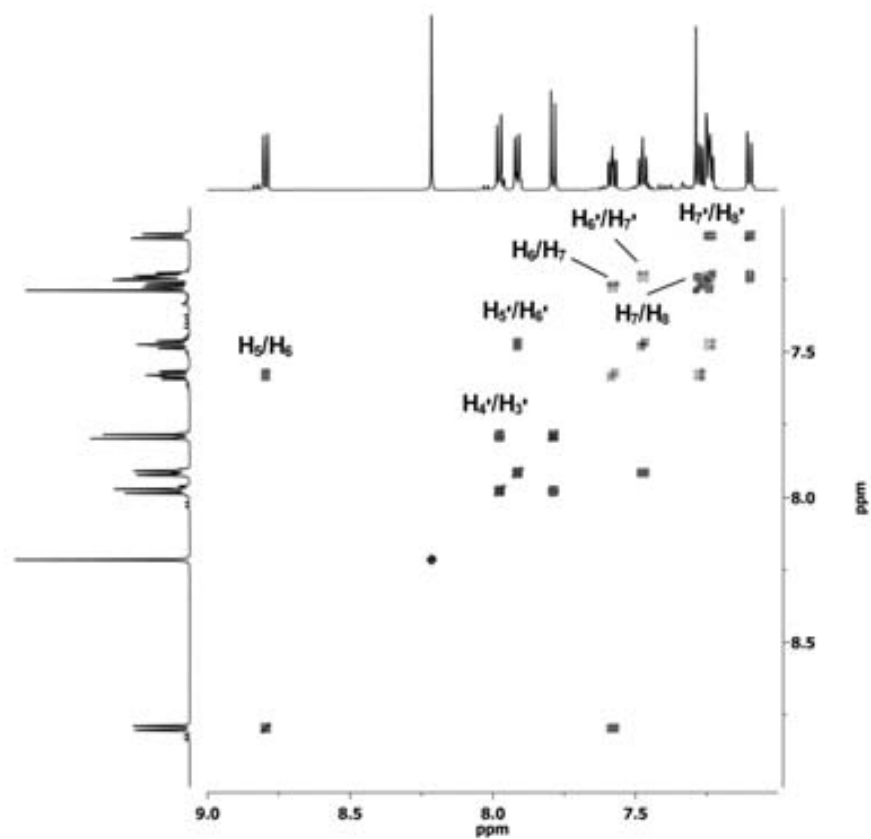


Figura 8.59. Espectre COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46.

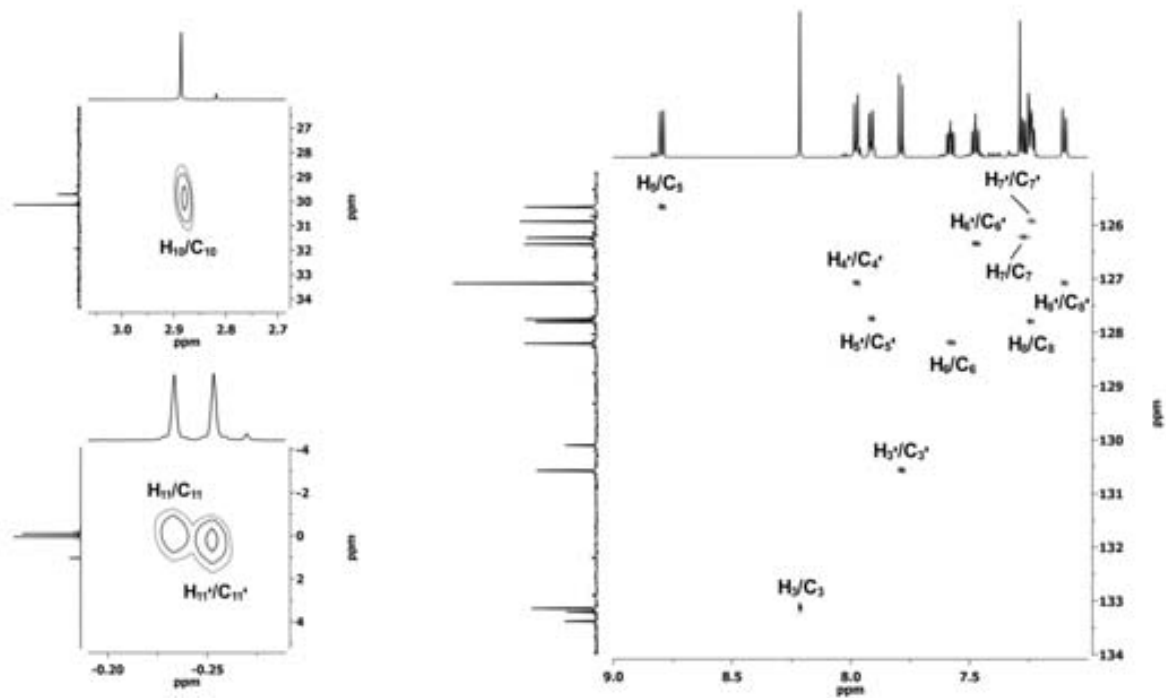
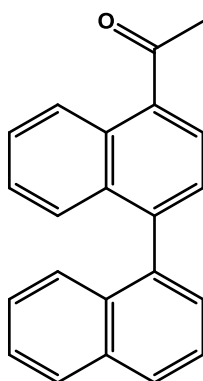


Figura 8.60. Espectre HSQC (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 46.



## 8.15. 1-([1,1'-binaftalen]-4-il)etanona, 47



47

Fórmula molecular: C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>O

Pes molecular: 296.36

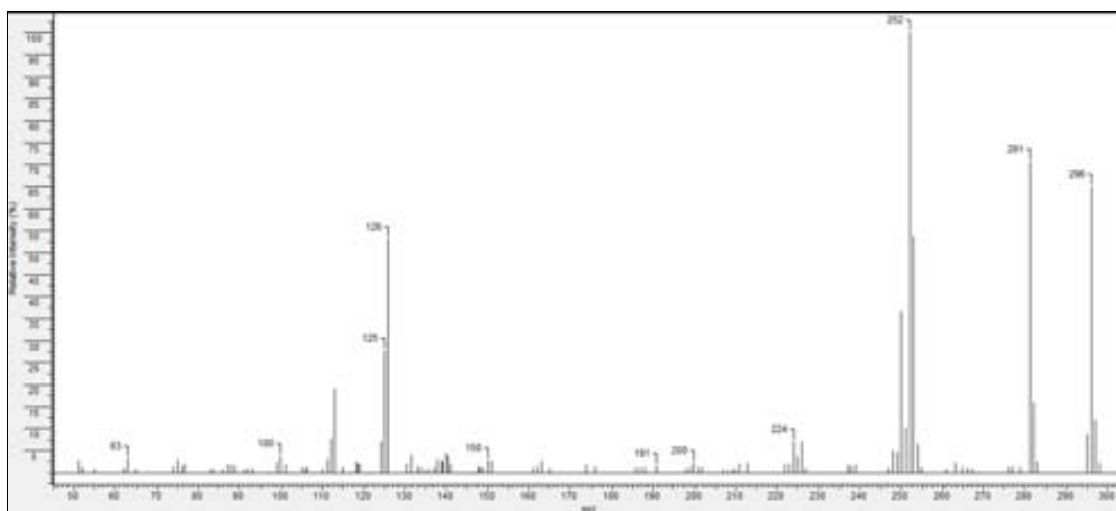
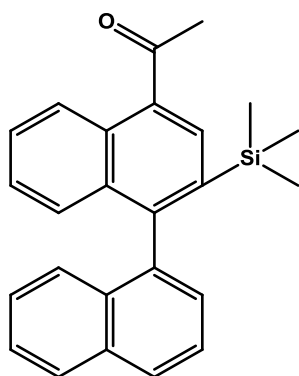
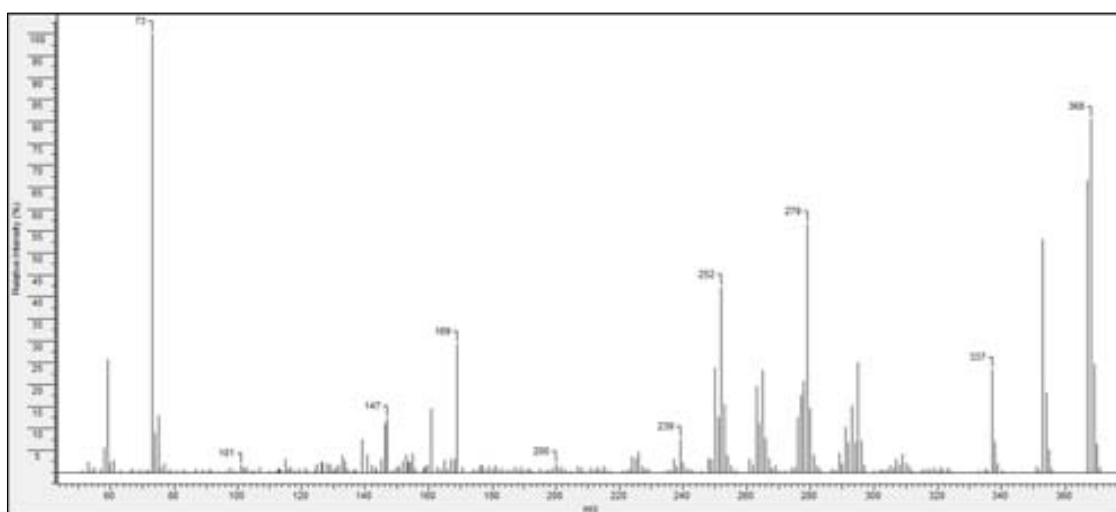


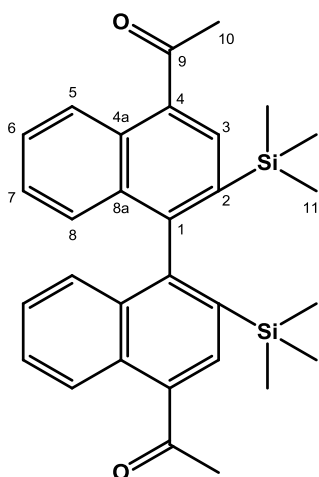
Figura 8.62. Espectre de masses de 47.

**8.16. 1-[2-(trimetilsilil)-[1,1'-binaftalen]-4-il]etanona, 48****48**Fórmula molecular:  $C_{25}H_{24}OSi$ 

Pes molecular: 368.54

**Figura 8.63.** Espectre de masses de **48**.

## 8.17. 1,1'-[2,2'-bis(trimetilsilil)-[1,1'-binaftalen]-4,4'-diil]diacetona, 49



49

Fórmula molecular:  $C_{30}H_{34}O_2Si_2$ 

Pes molecular: 482.76

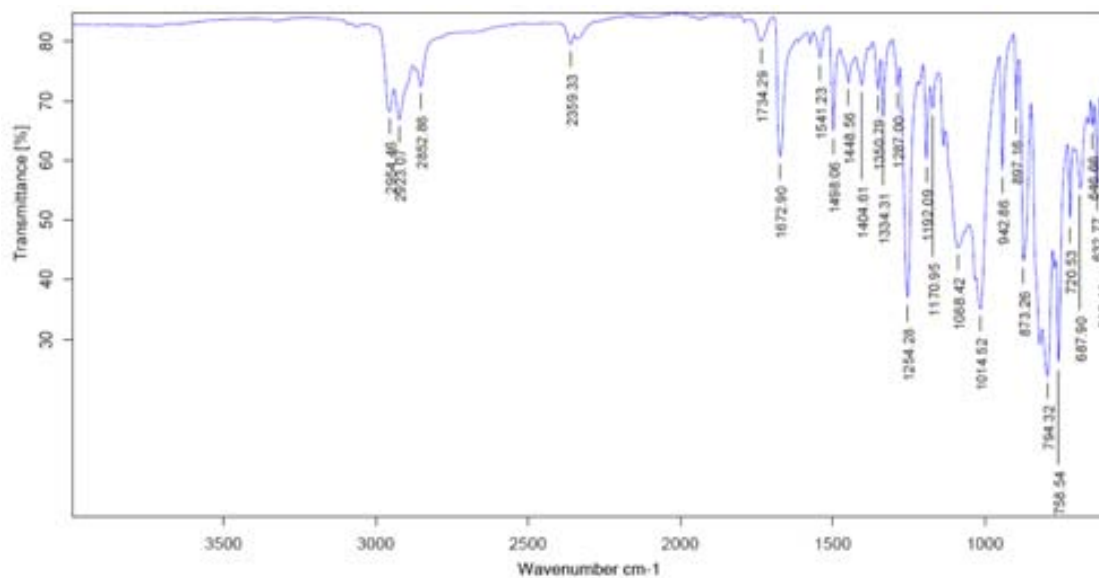


Figura 8.64. Espectre IR de 49.

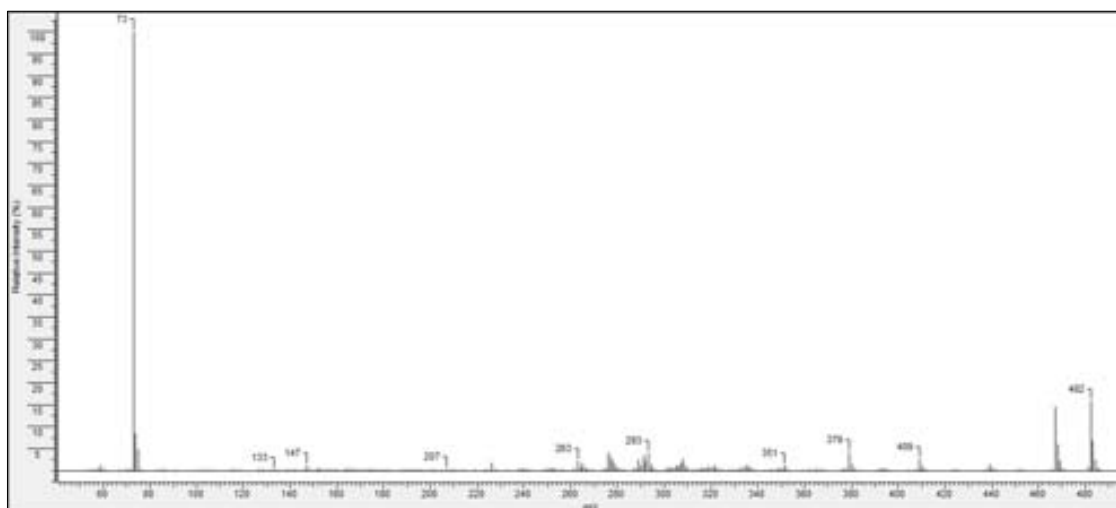


Figura 8.65. Espectre de masses de 49.

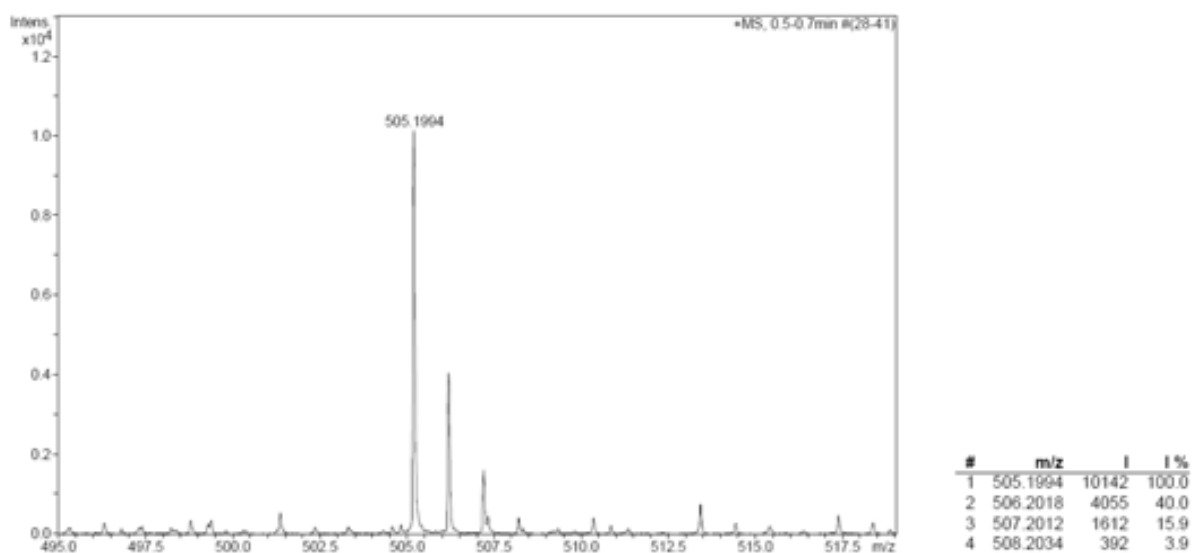
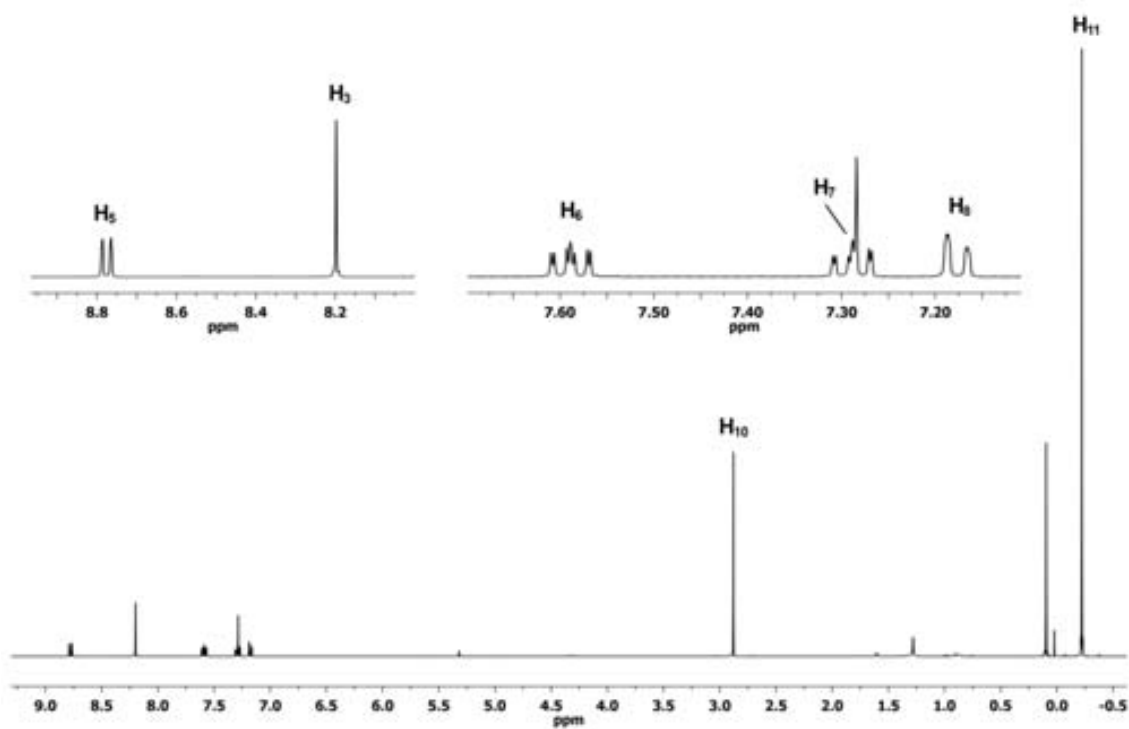
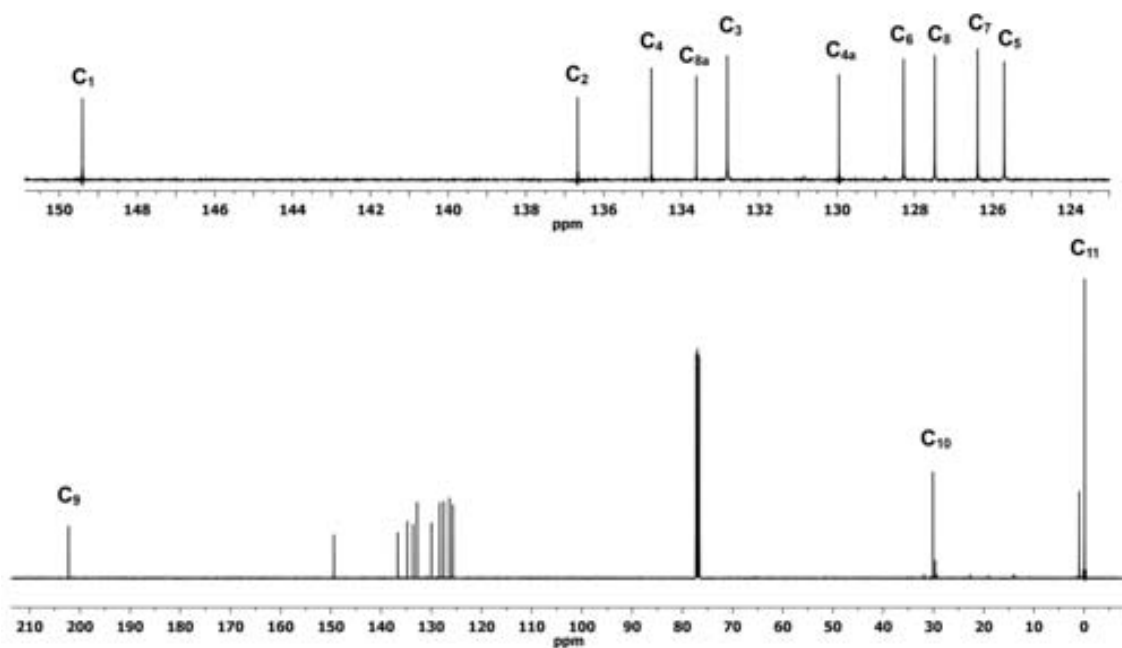
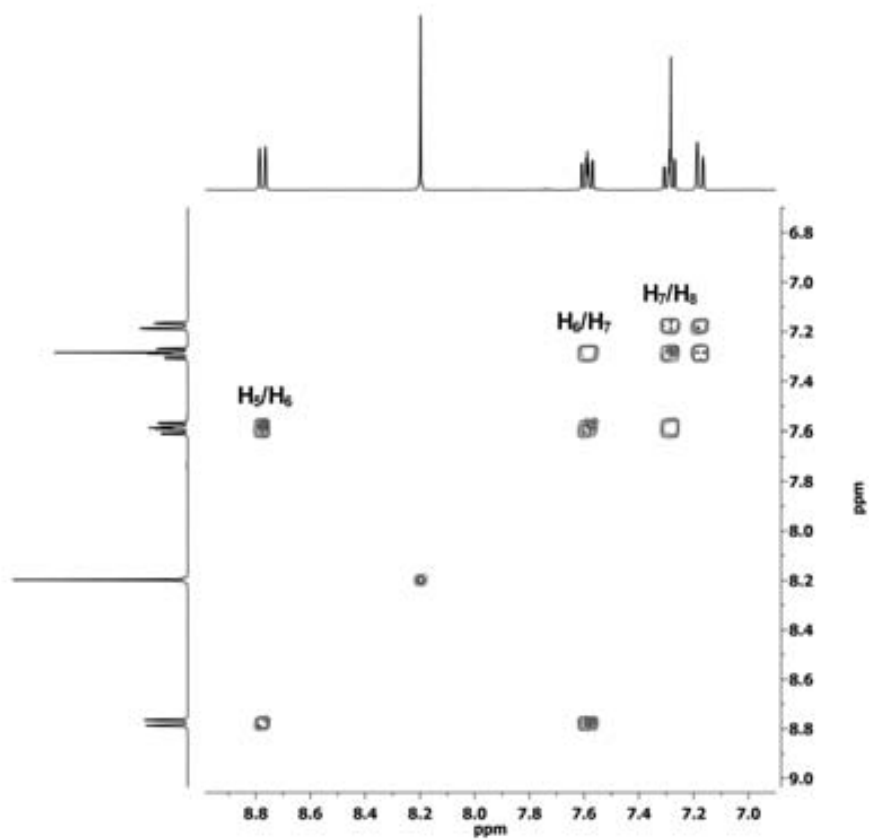


Figura 8.66. Espectre de masses d'alta resolució de 49.

Figura 8.67. Espectre d<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 49.

Figura 8.68. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 49.Figura 8.69. Espectre COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 49.

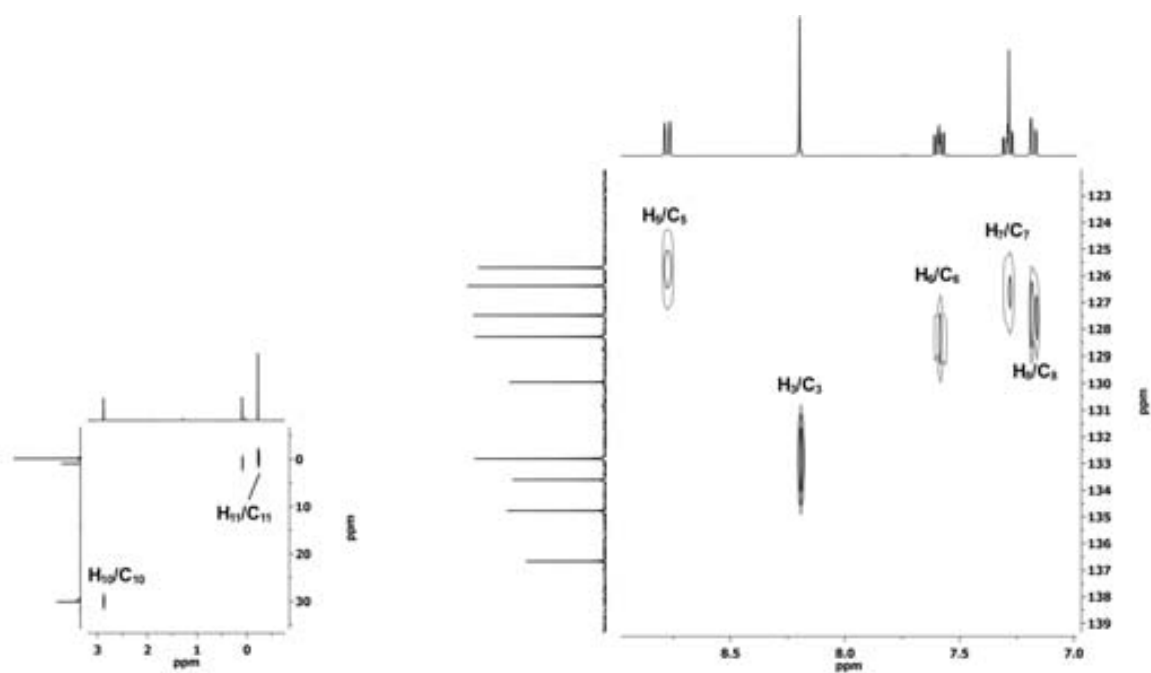


Figura 8.70. Espectre HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 49.

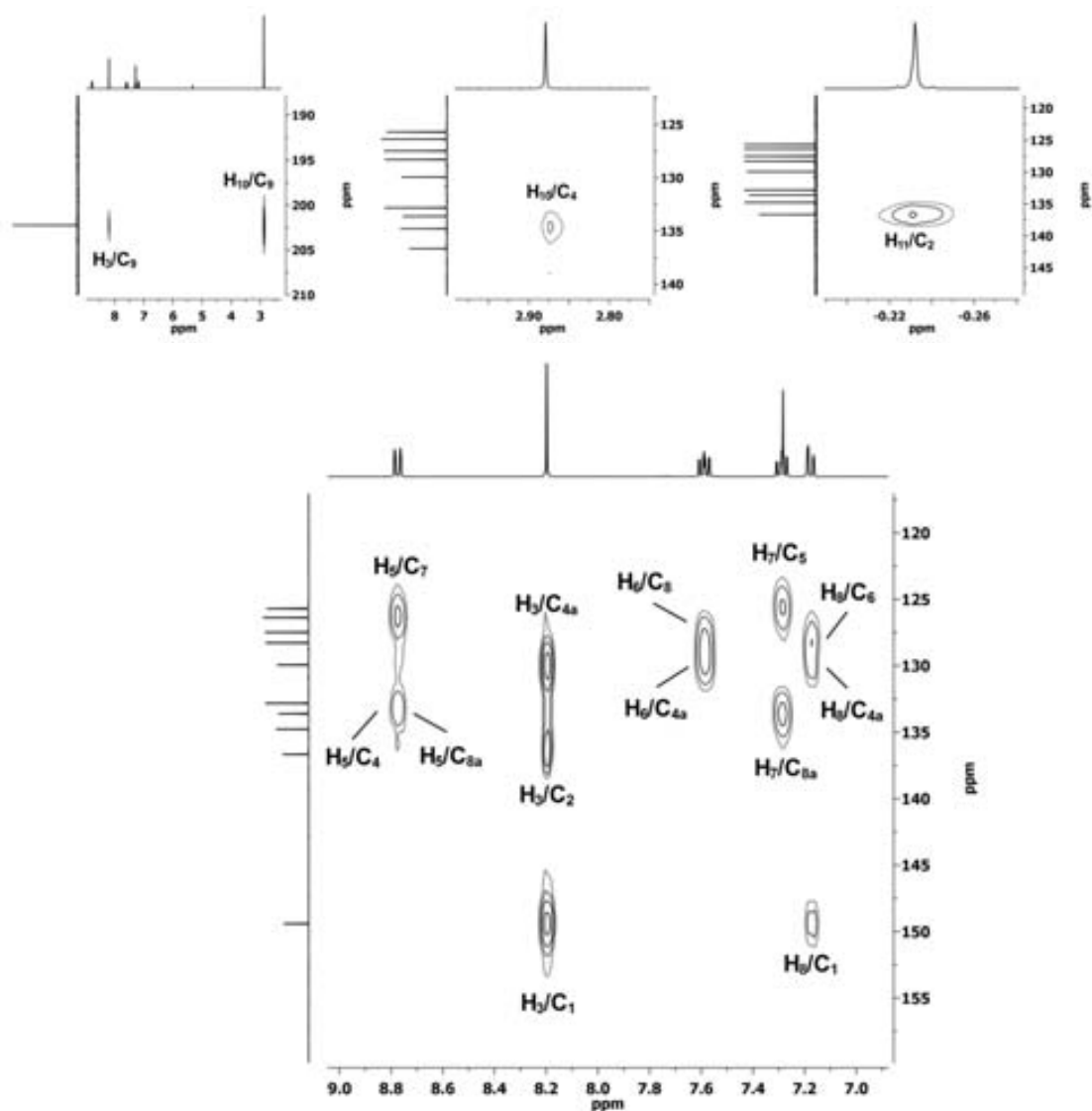
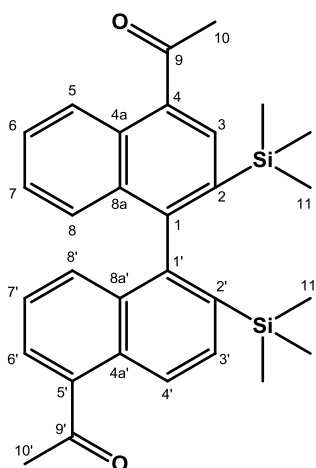


Figura 8.71. Espectre HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 49.



## 8.18. 1,1'-[2,2'-bis(trimetilsilil)-[1,1'-binaftalen]-4,5'-diil]diéтанона, 50



50

Fórmula molecular:  $C_{30}H_{34}O_2Si_2$ 

Pes molecular: 482.76

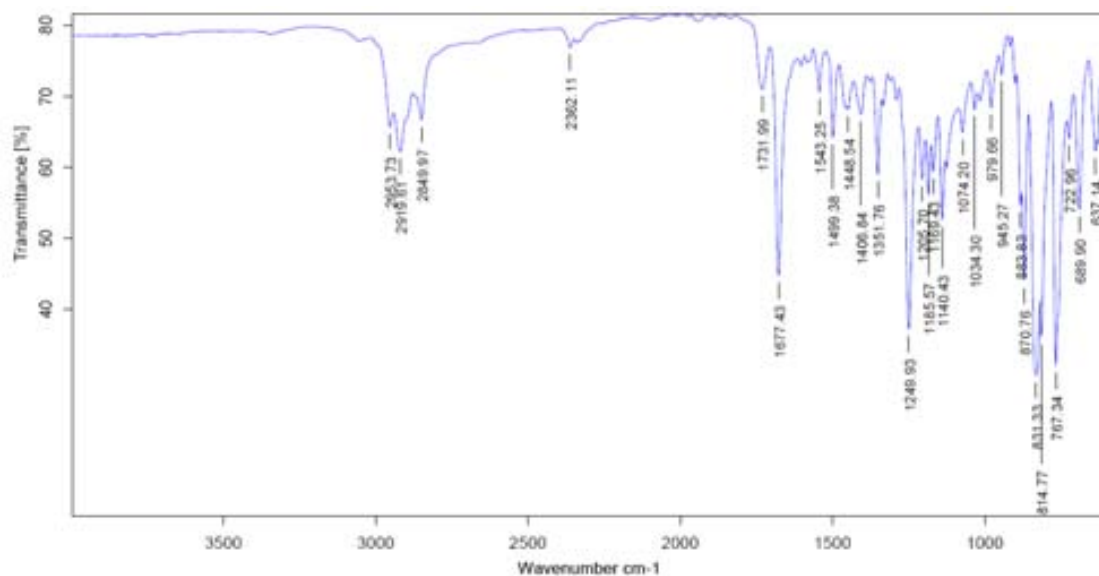


Figura 8.72. Espectre IR de 50.

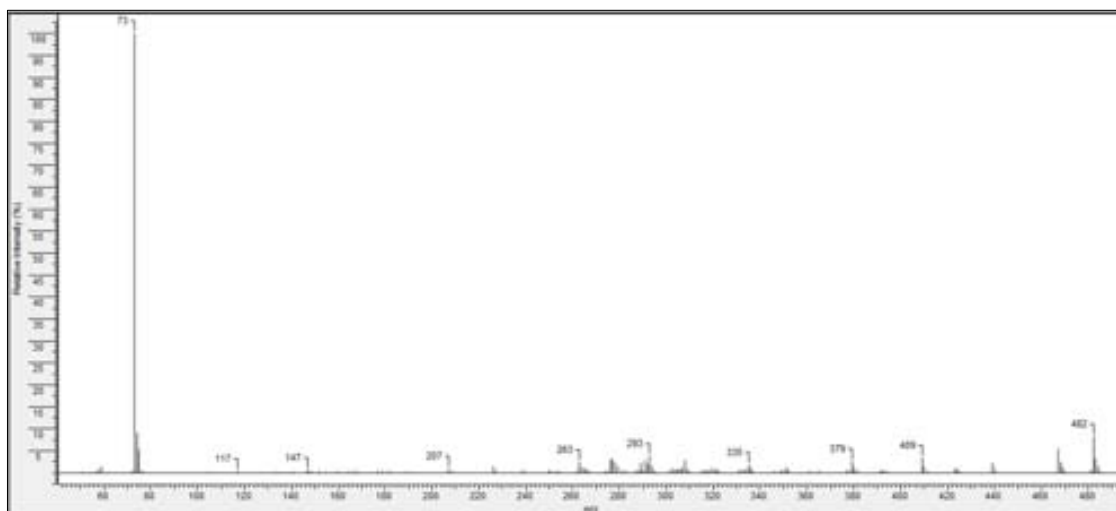


Figura 8.73. Espectre de masses de 50.

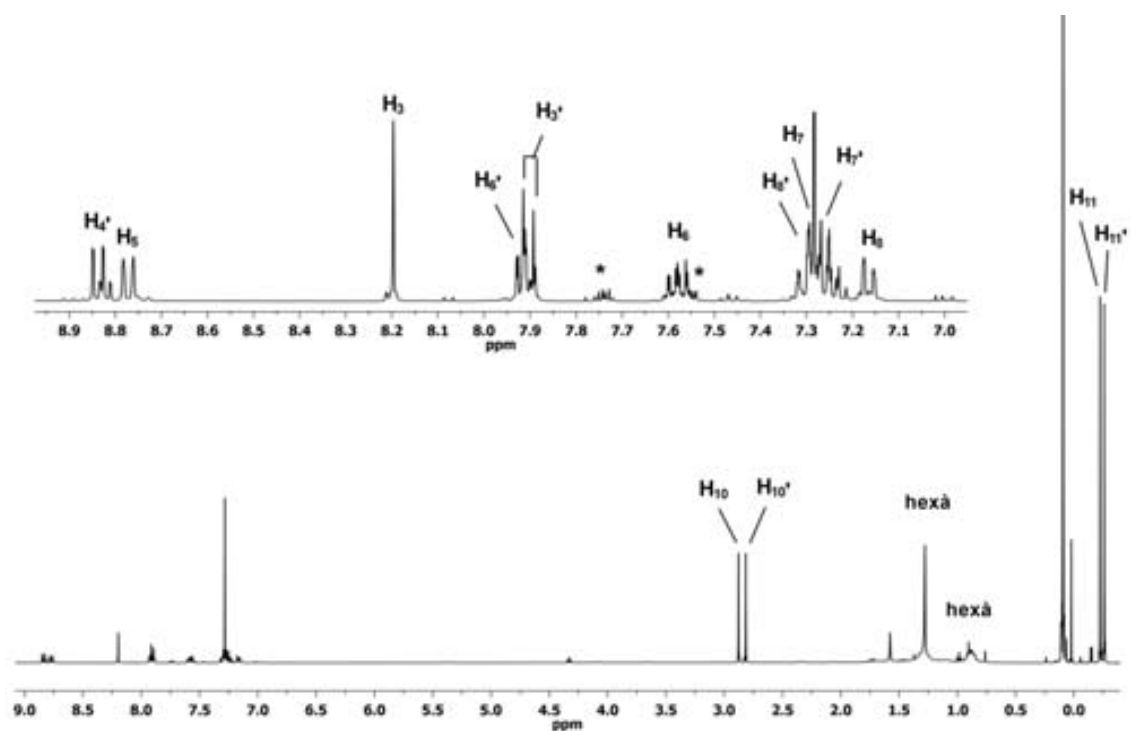


Figura 8.74. Espectre d' $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 50.  
(\* Indica impuresa de ftalat de butil.

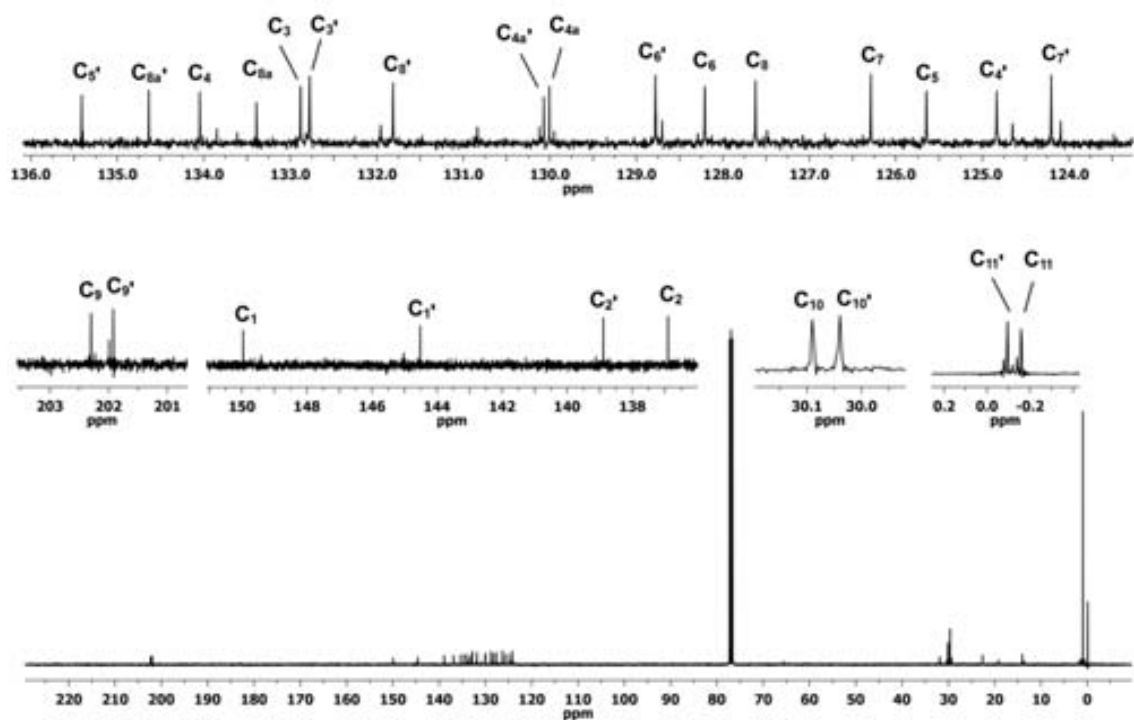


Figura 8.75. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 50.

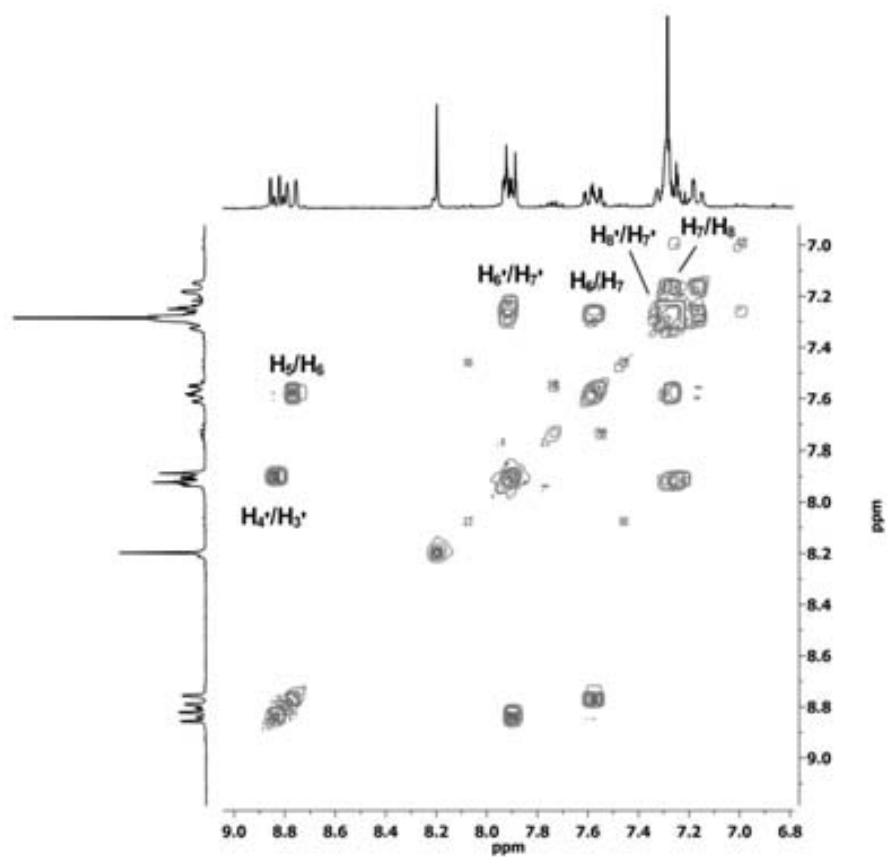


Figura 8.76. Espectre COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 50.

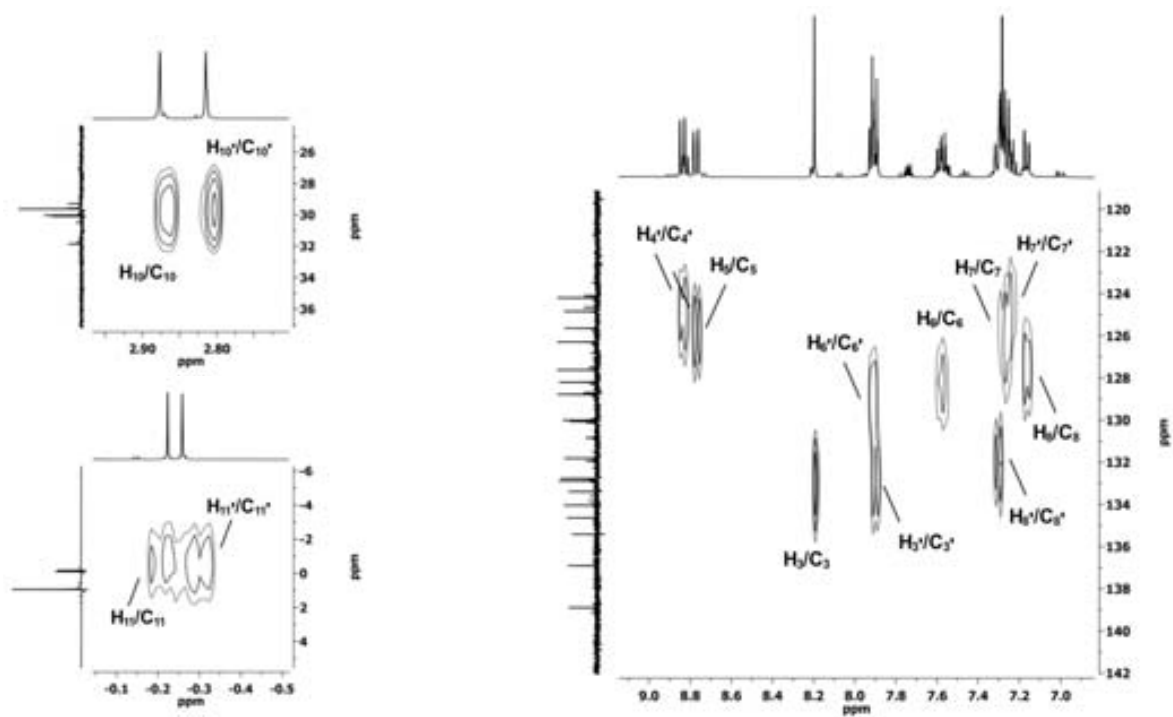
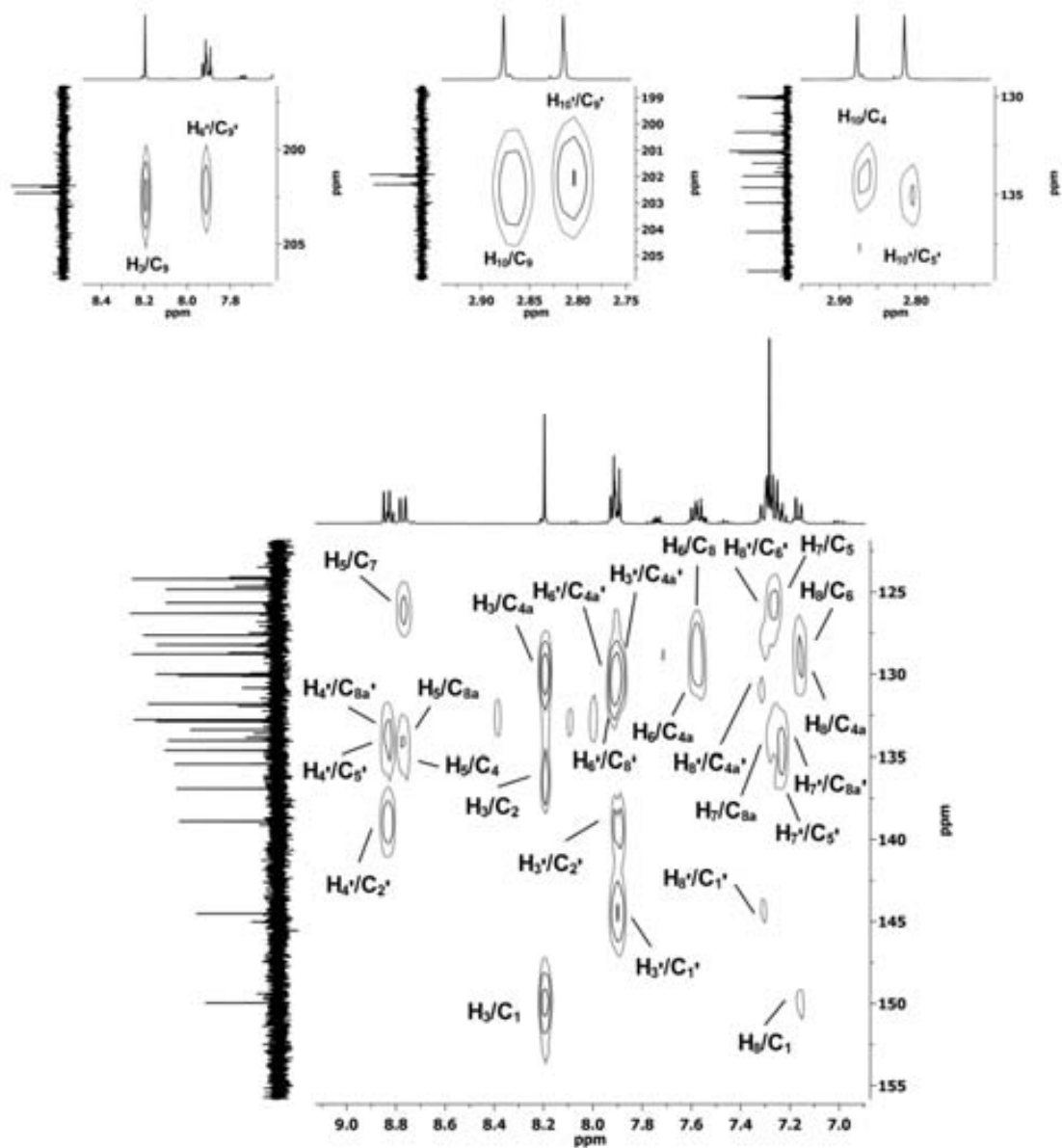
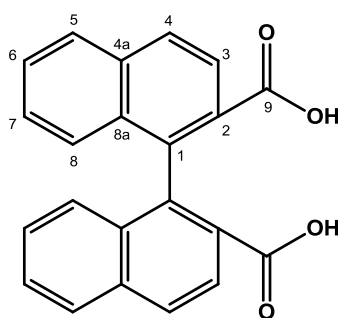


Figura 8.77. Espectre HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 50.

Figura 8.78. Espectre HMBC (400 MHz,  $CDCl_3$ ) de 50.

## 8.19. Àcid [1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílic, 51



51

Fórmula molecular:  $C_{22}H_{14}O_4$ 

Pes molecular: 342.34

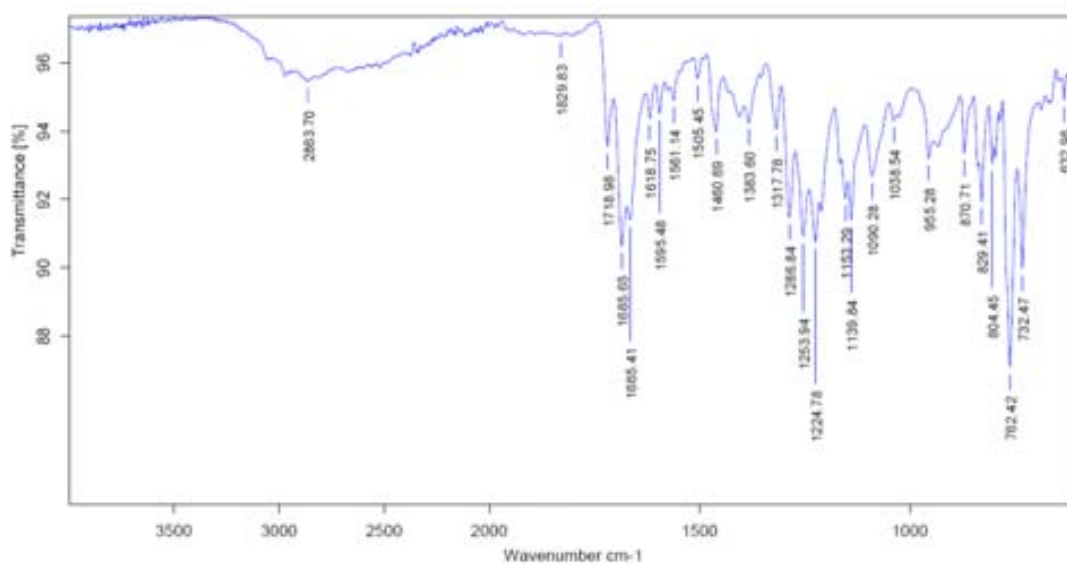


Figura 8.79. Espectre IR de 51.

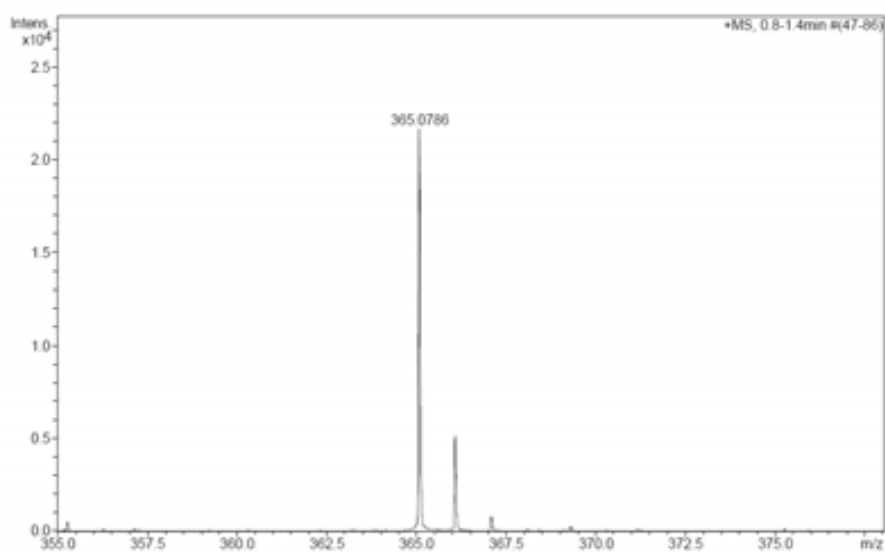
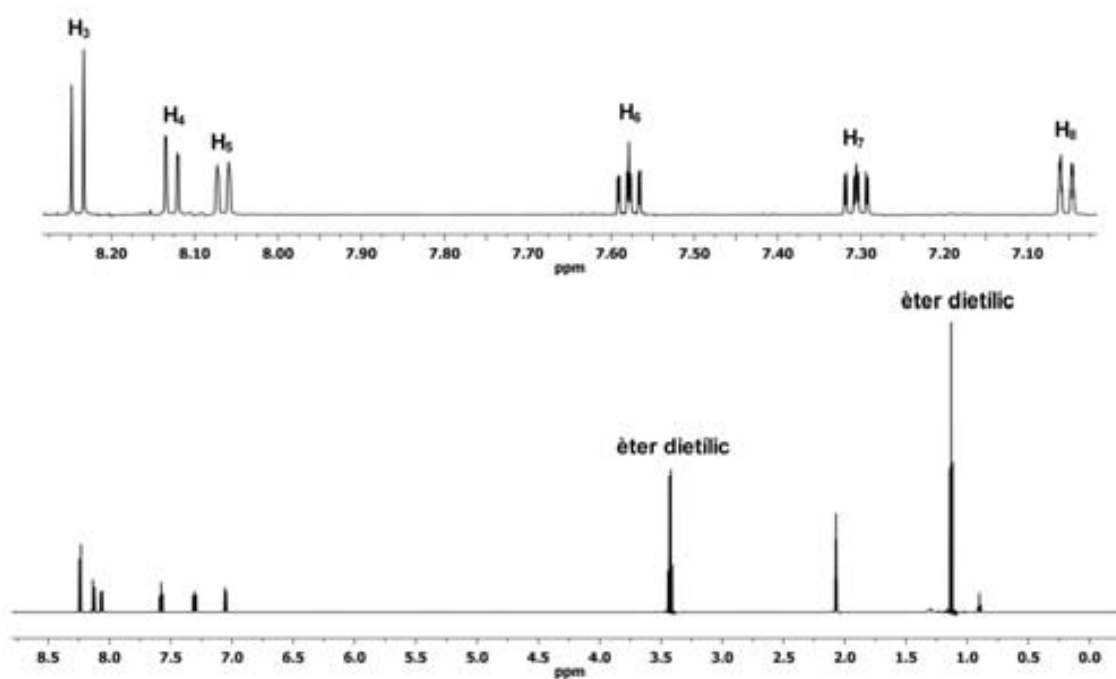
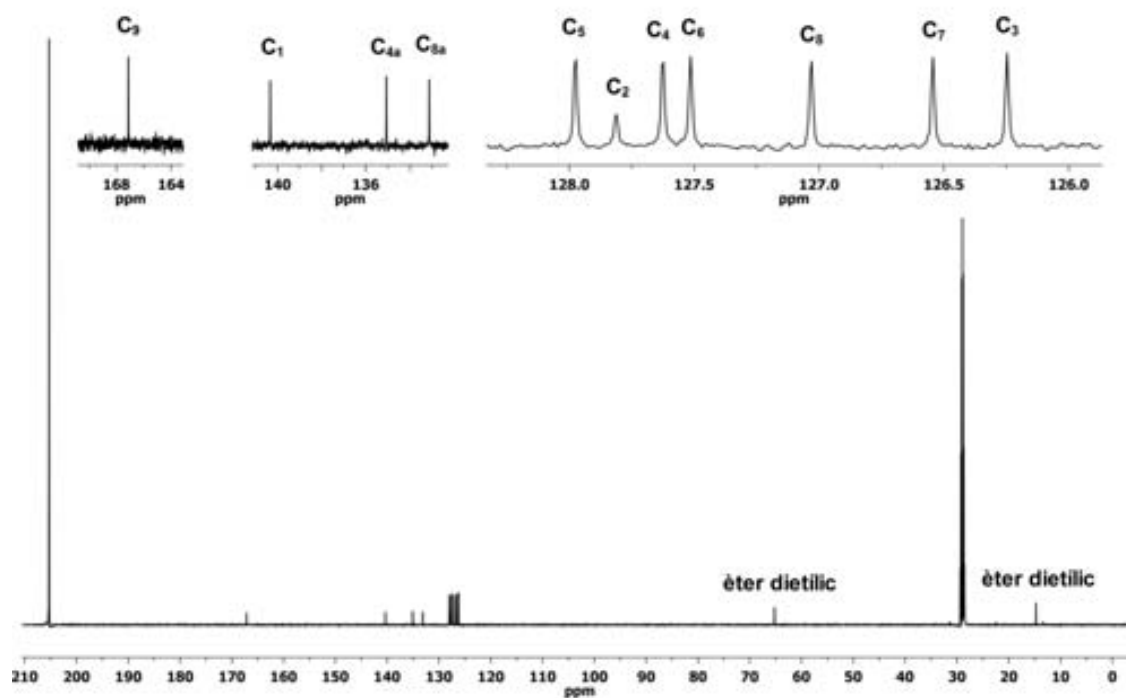


Figura 8.80. Espectre de masses d'alta resolució de 51.

Figura 8.81. Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 51.Figura 8.82. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) de 51.

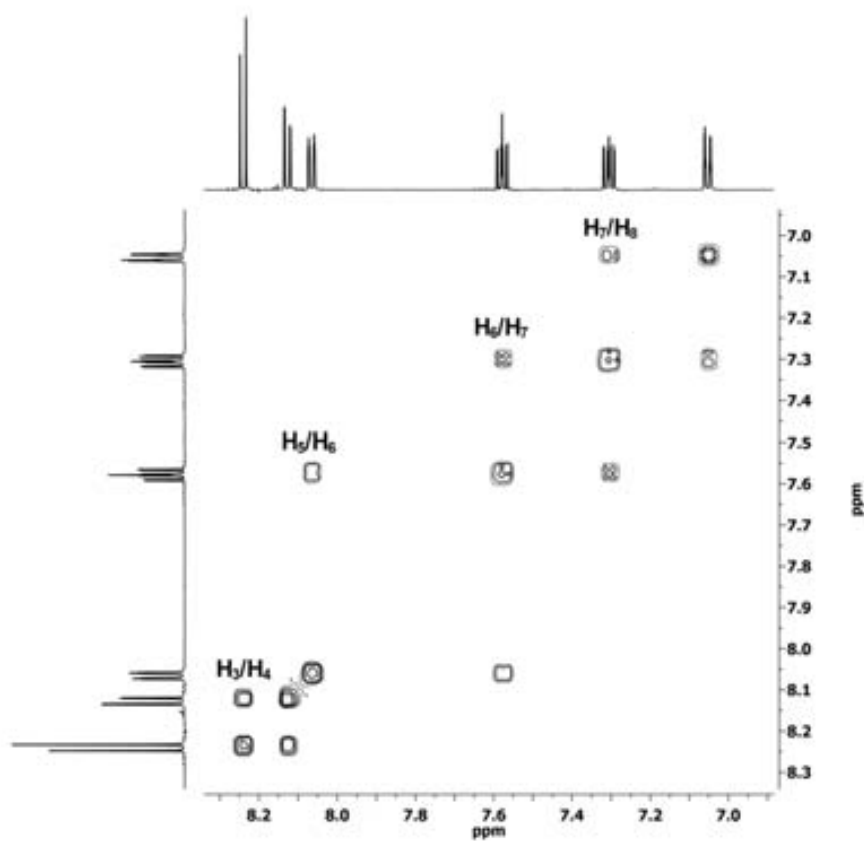


Figura 8.83. Espectre COSY (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 51.

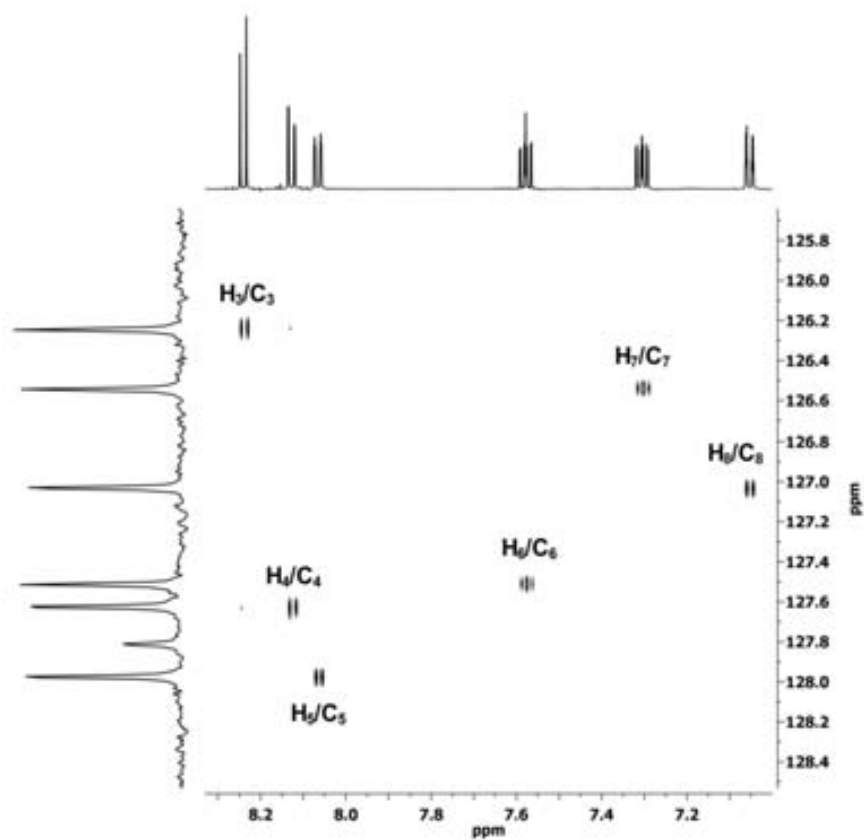
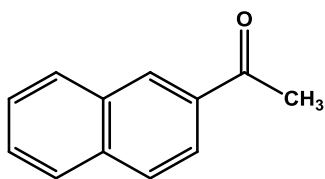


Figura 8.84. Espectre HSQC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 51.





## 8.20. 1-(naftalen-2-il)etanona, 53



53

Fórmula molecular: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O

Pes molecular: 170.21

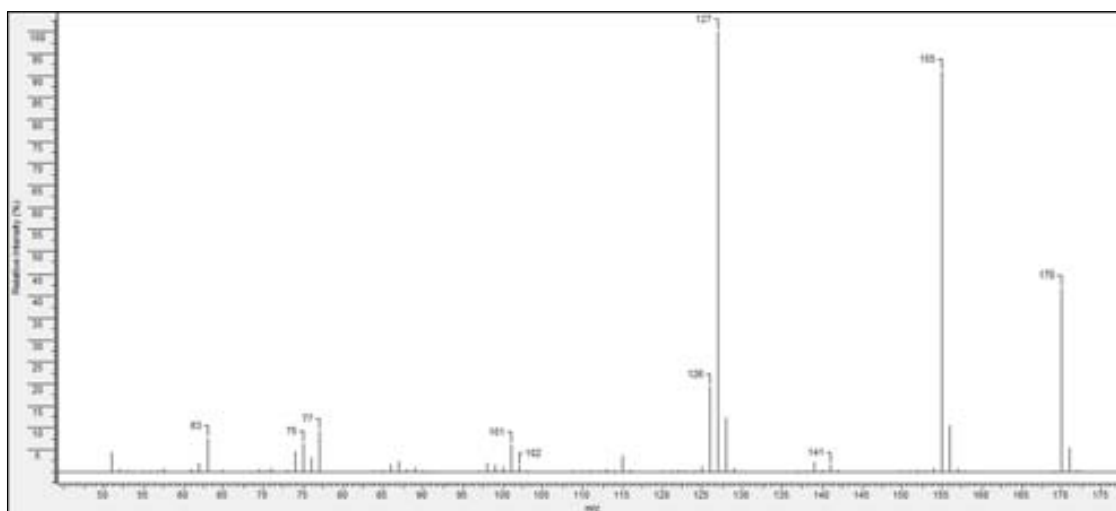
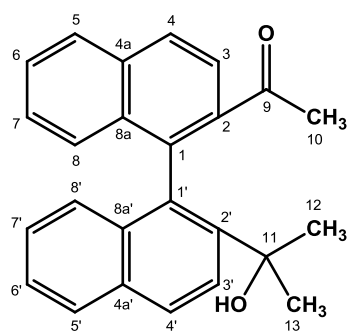


Figura 8.86. Espectre de masses de 53.

## 8.21. 1-[2'-(2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-binaftalen]-2-il]etanona, 54



54

Fórmula molecular:  $C_{25}H_{22}O_2$ 

Pes molecular: 354.44

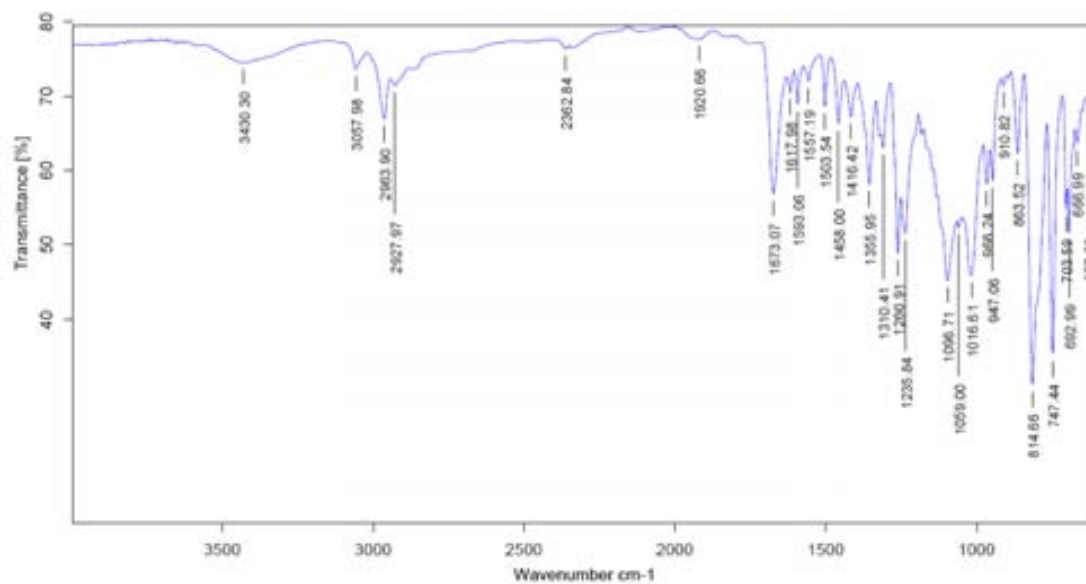


Figura 8.87. Espectre IR de 54.

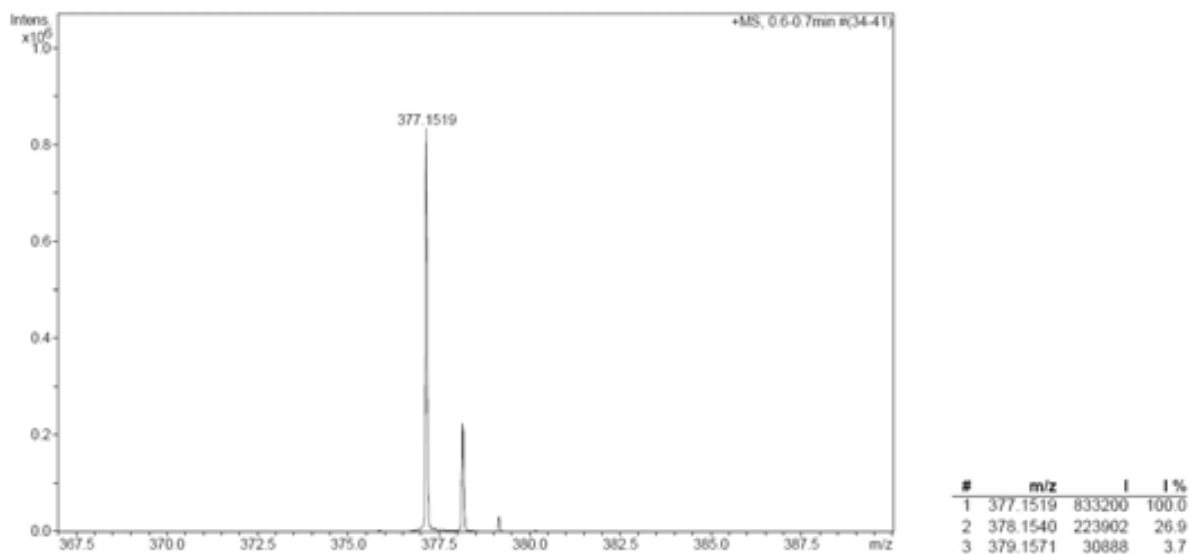


Figura 8.88. Espectre de masses d'alta resolució de 54.

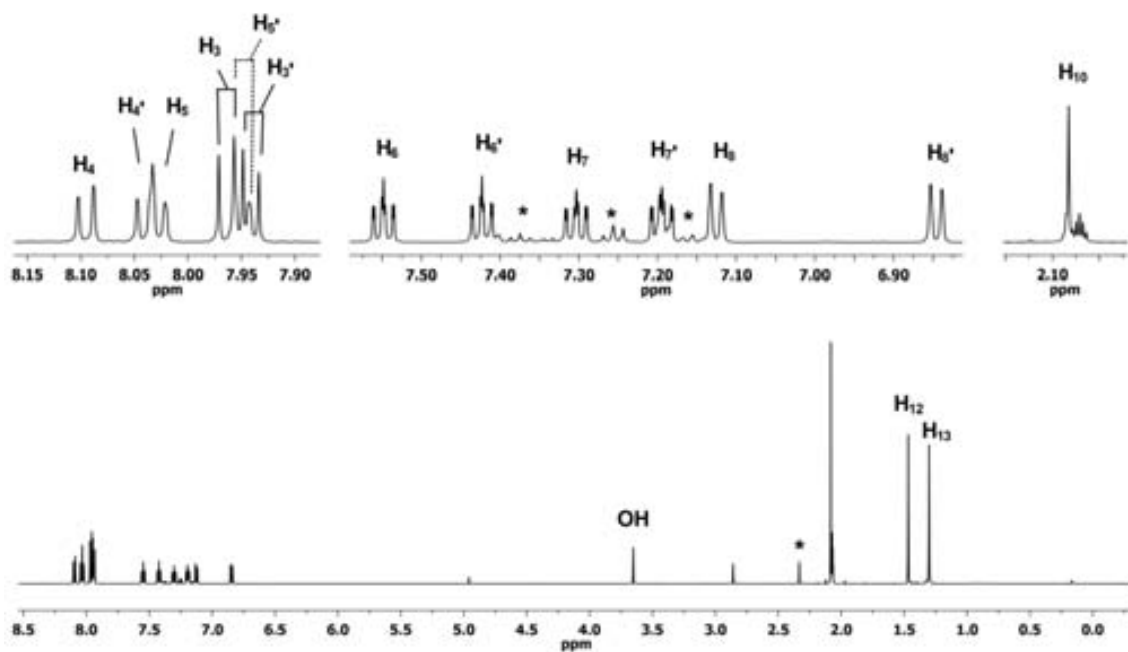


Figura 8.89. Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 54.  
(\*) Indica toluè.

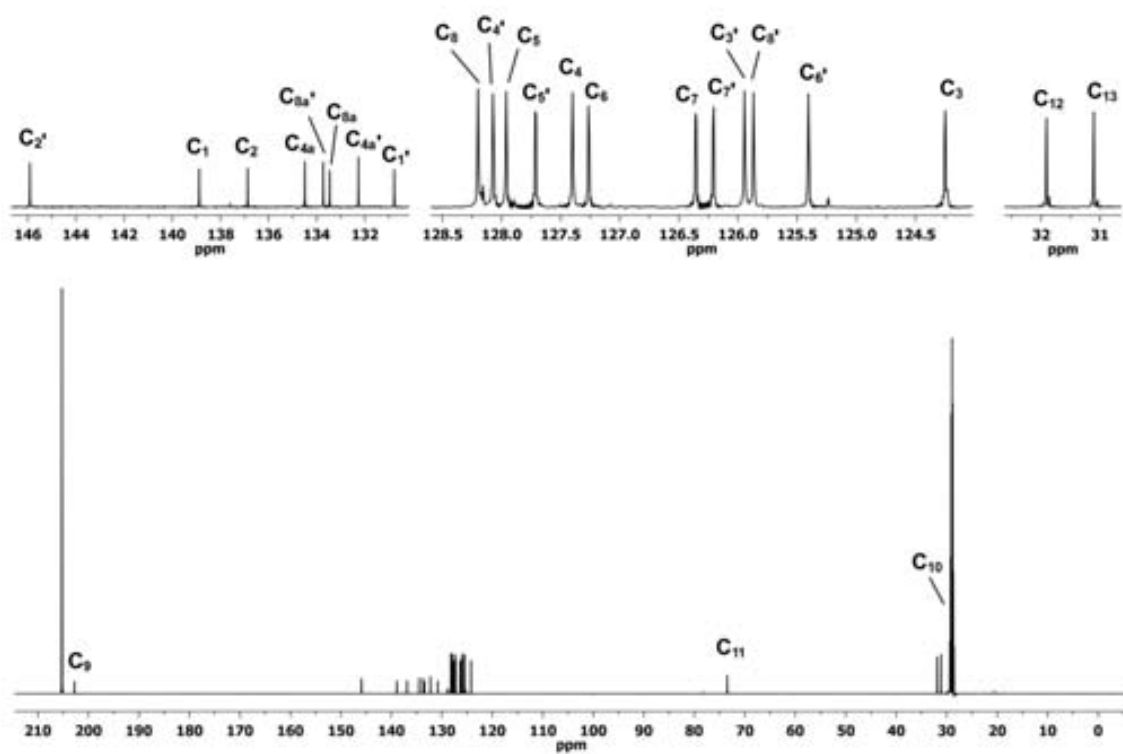


Figura 8.90. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) de 54.

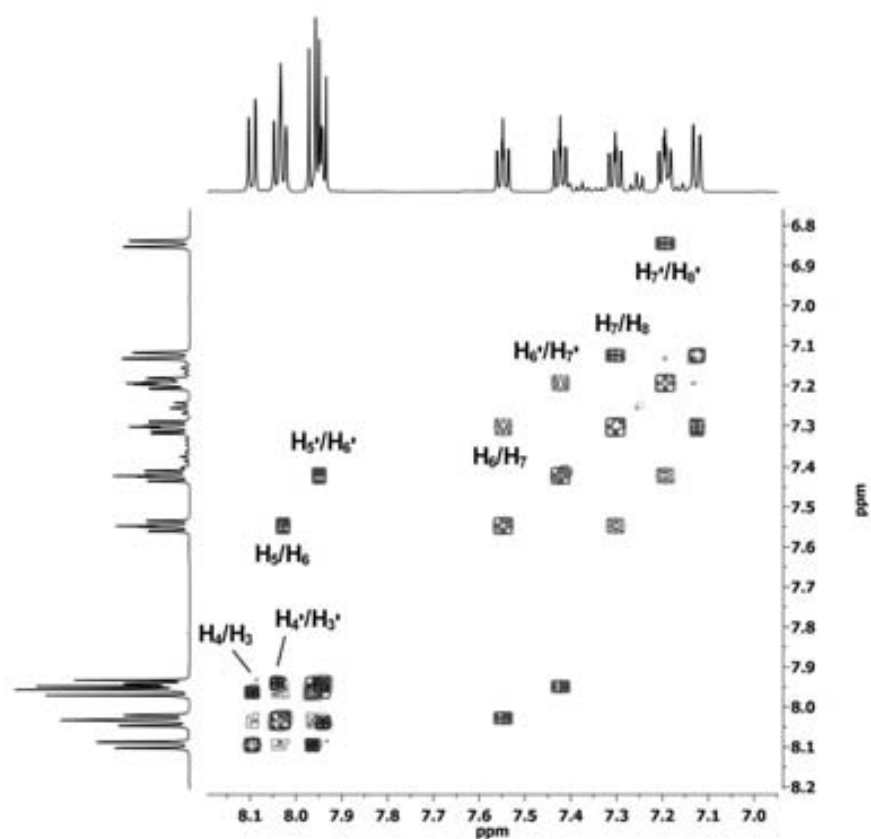


Figura 8.91. Espectre COSY (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 54.

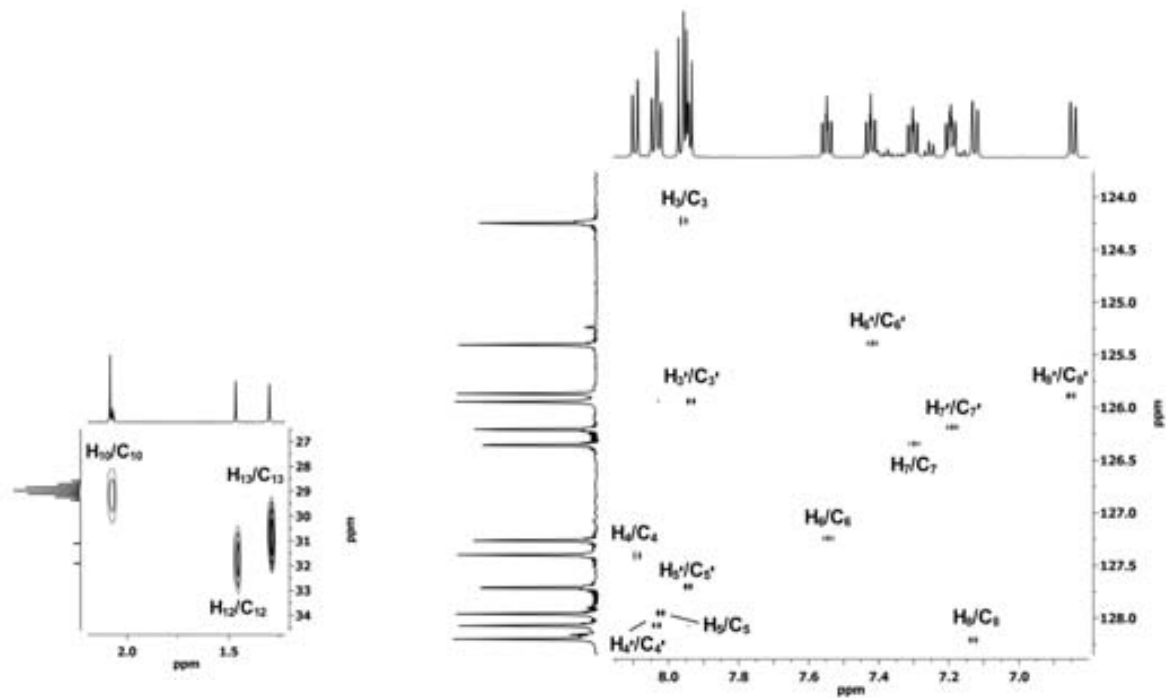


Figura 8.92. Espectre HSQC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 54.

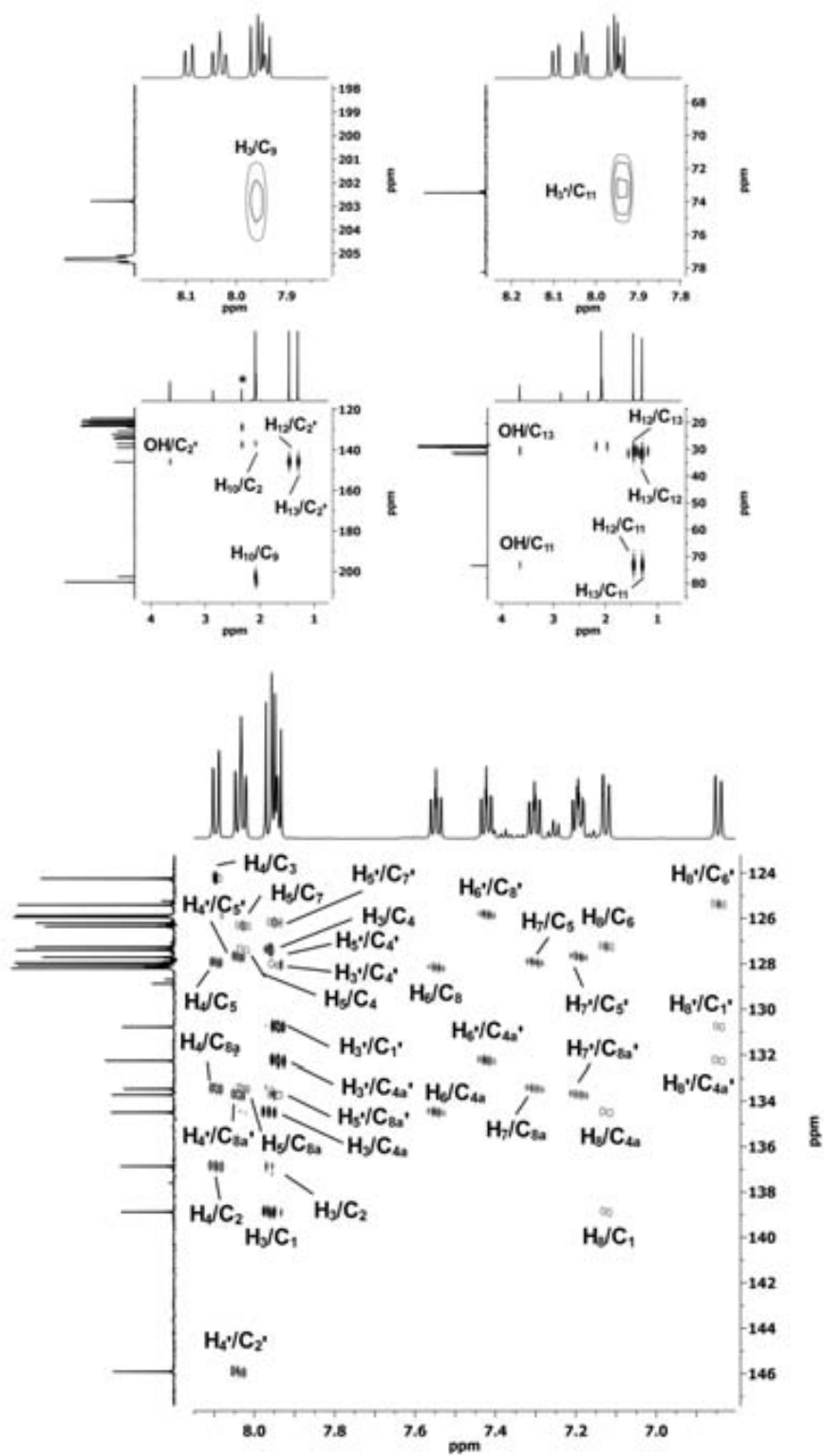


Figura 8.93. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 54.

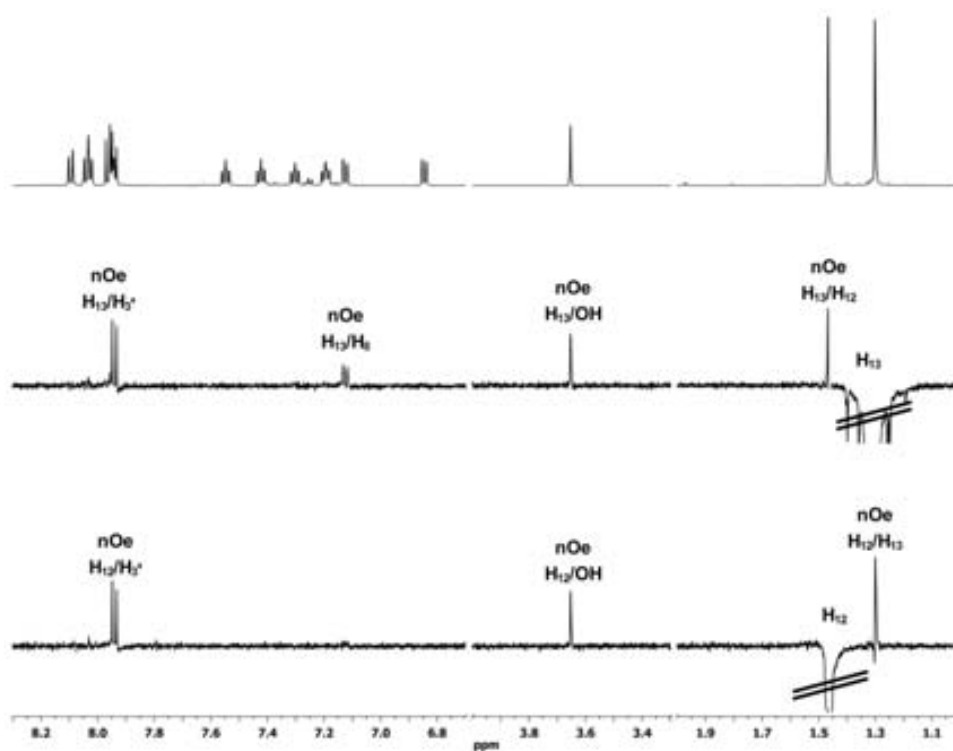
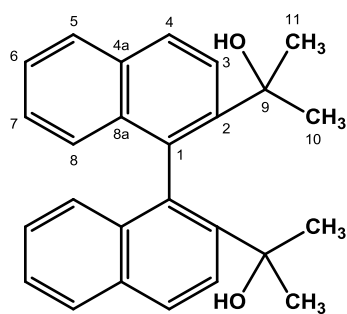


Figura 8.94. Espectres  $n\text{Oe}$  (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 54.

## 8.22. 2,2'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(propan-2-ol), 55



55

Fórmula molecular:  $C_{26}H_{26}O_2$ 

Pes molecular: 370.48

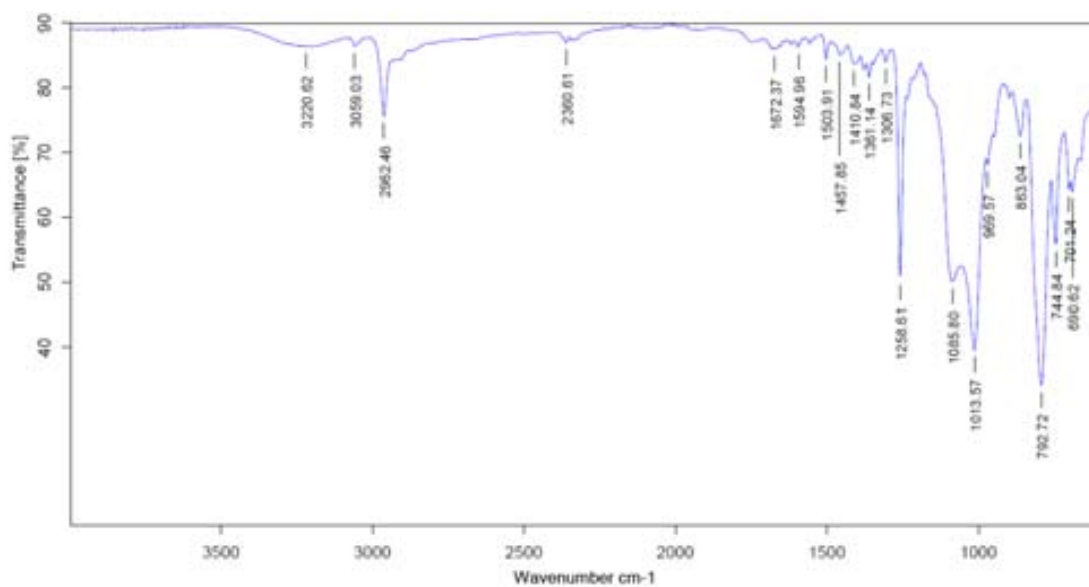


Figura 8.95. Espectre IR de 55.

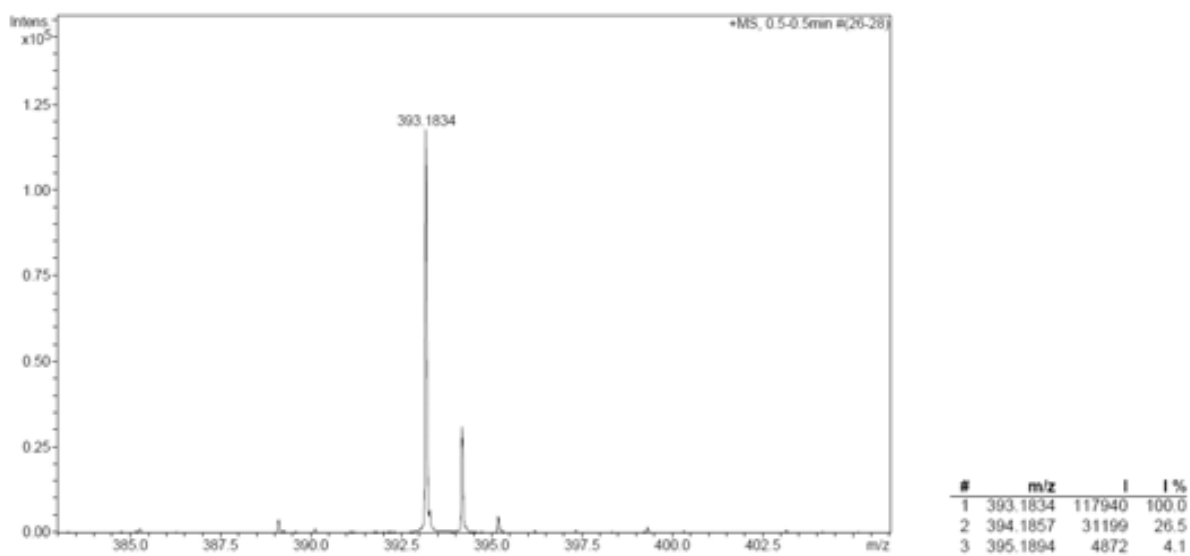


Figura 8.96. Espectre de masses d'alta resolució de 55.

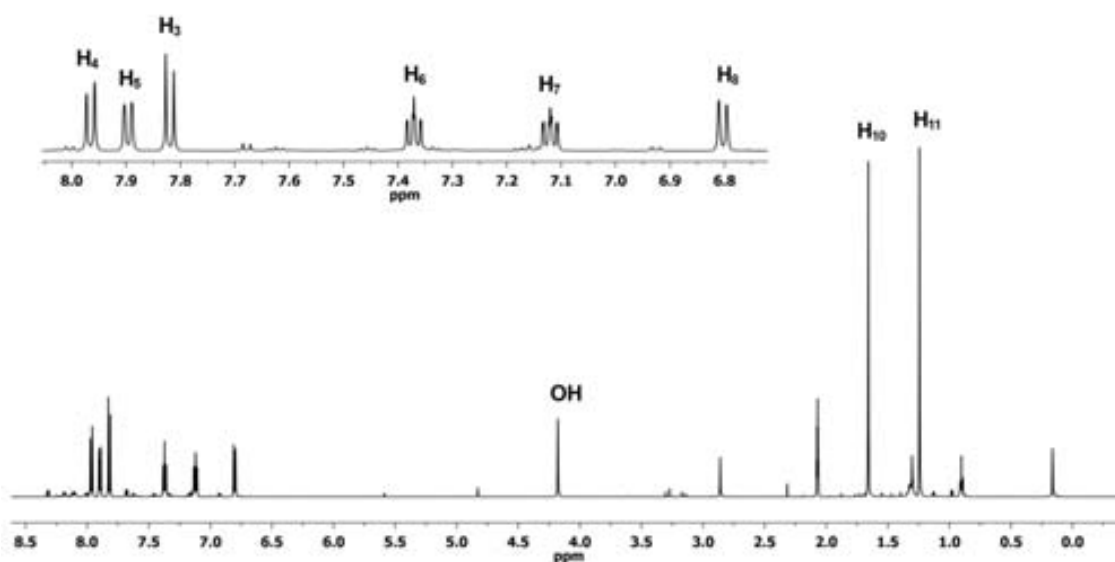


Figura 8.97. Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 55.

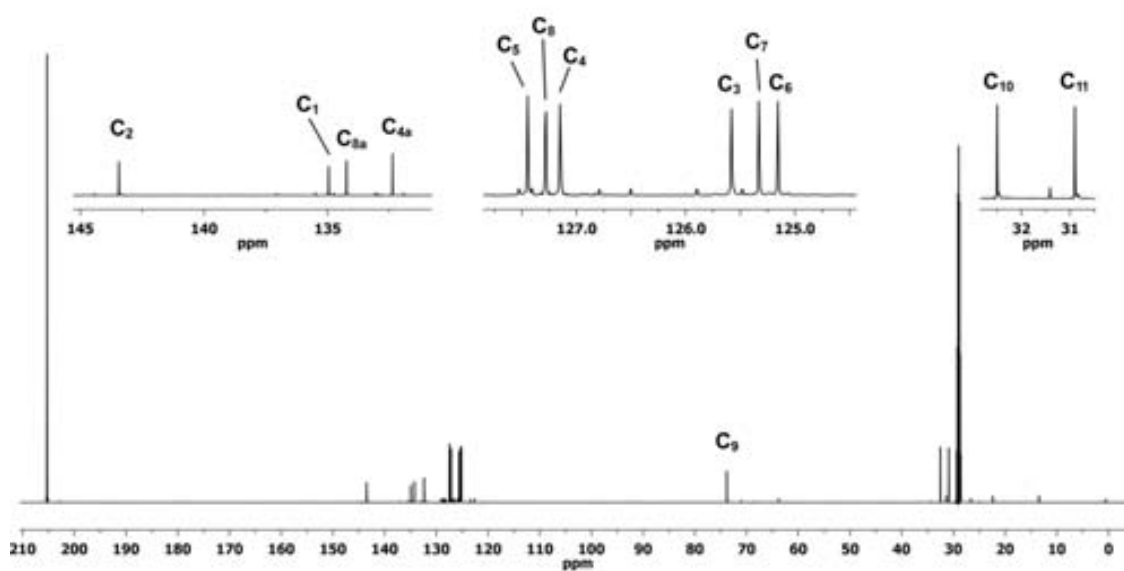


Figura 8.98. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) de 55.



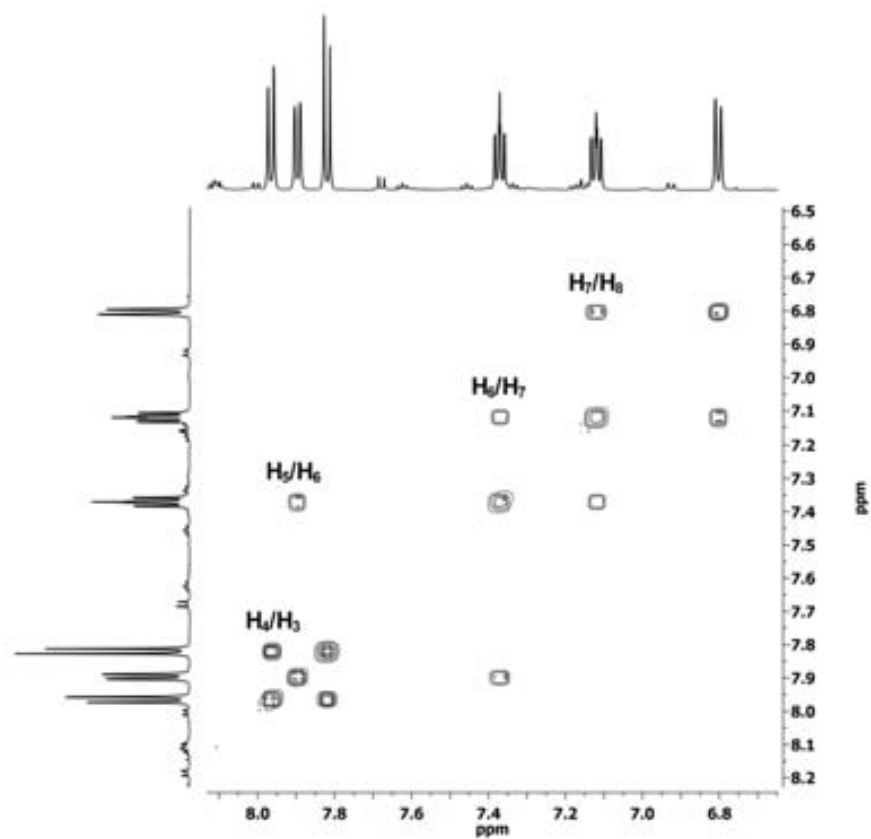


Figura 8.99. Espectre COSY (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 55.

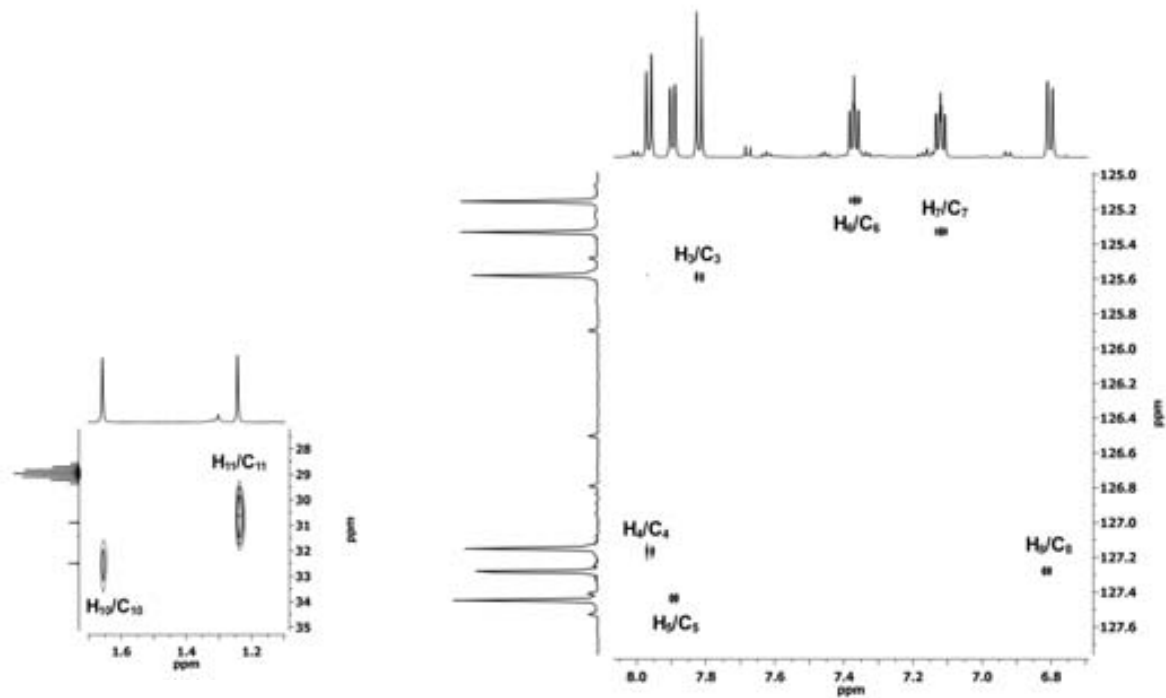


Figura 8.100. Espectre HSQC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 55.

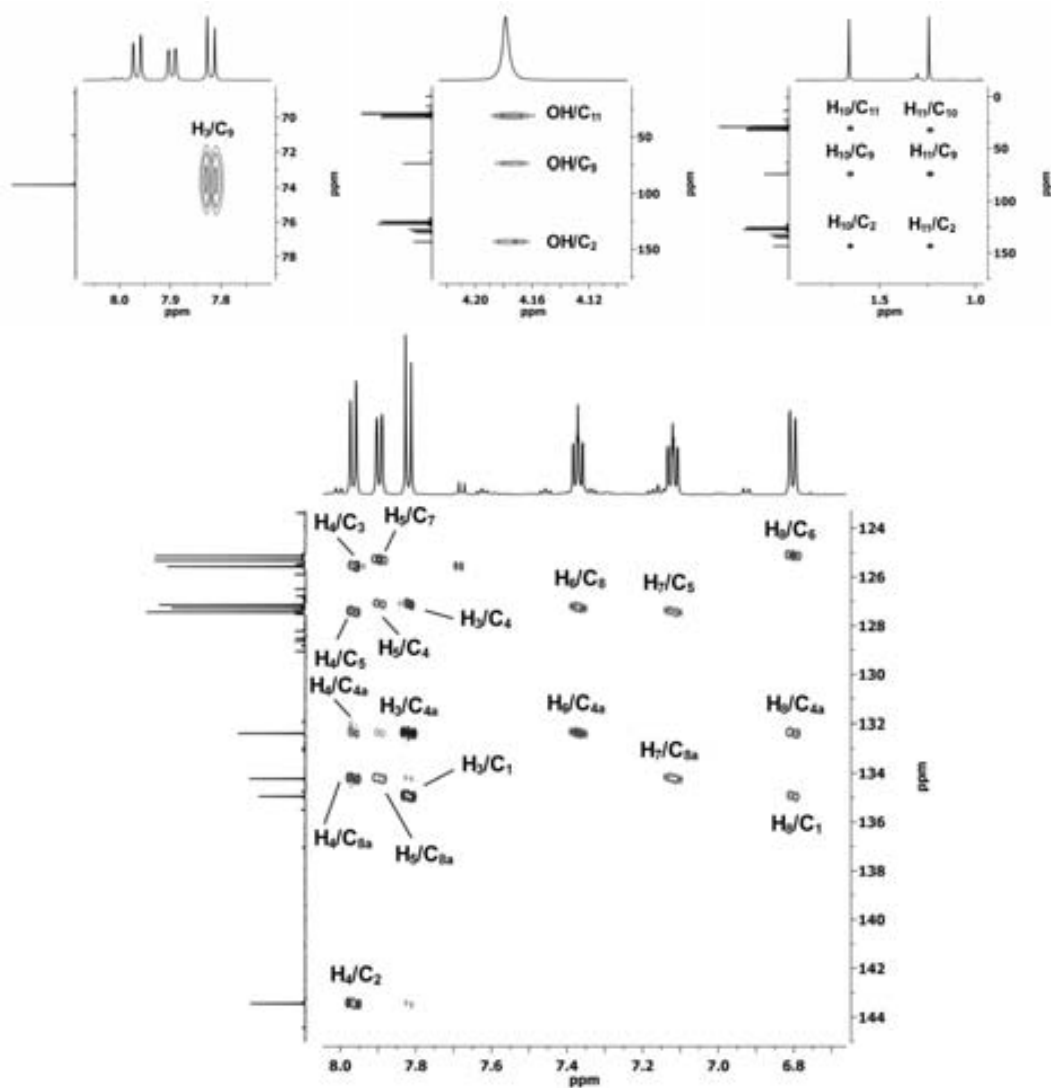


Figura 8.101. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 55.

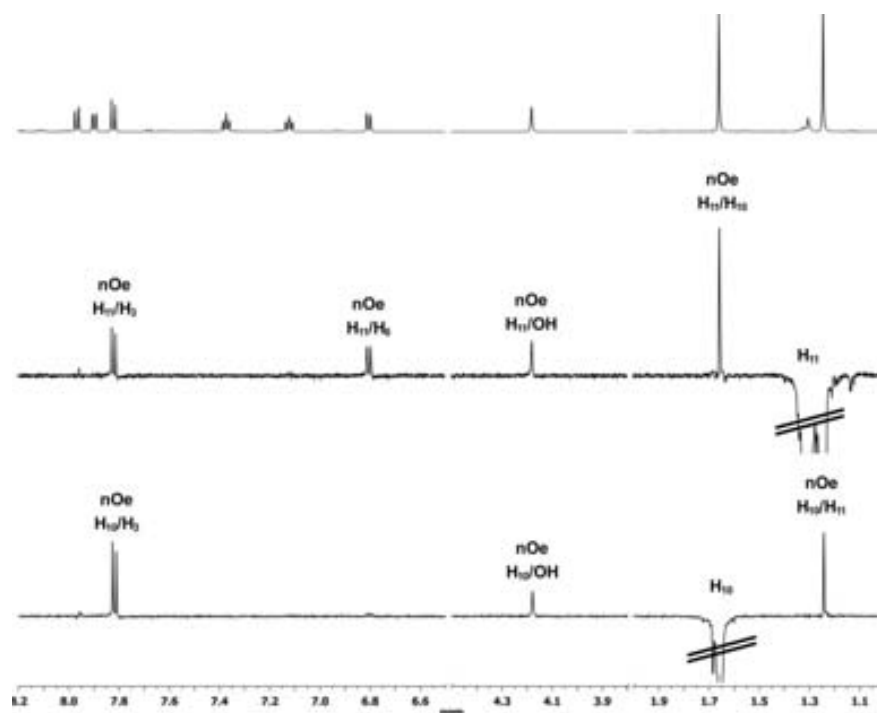
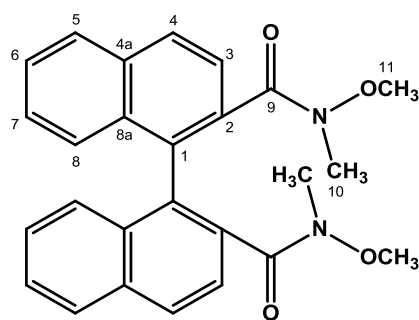


Figura 8.102. Espectres nOe (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 55.

8.23. *N,N'*-dimetil-*N,N'*-dimetoxi-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxamida, 56

56

Fórmula molecular:  $C_{26}H_{24}N_2O_4$ 

Pes molecular: 428.48

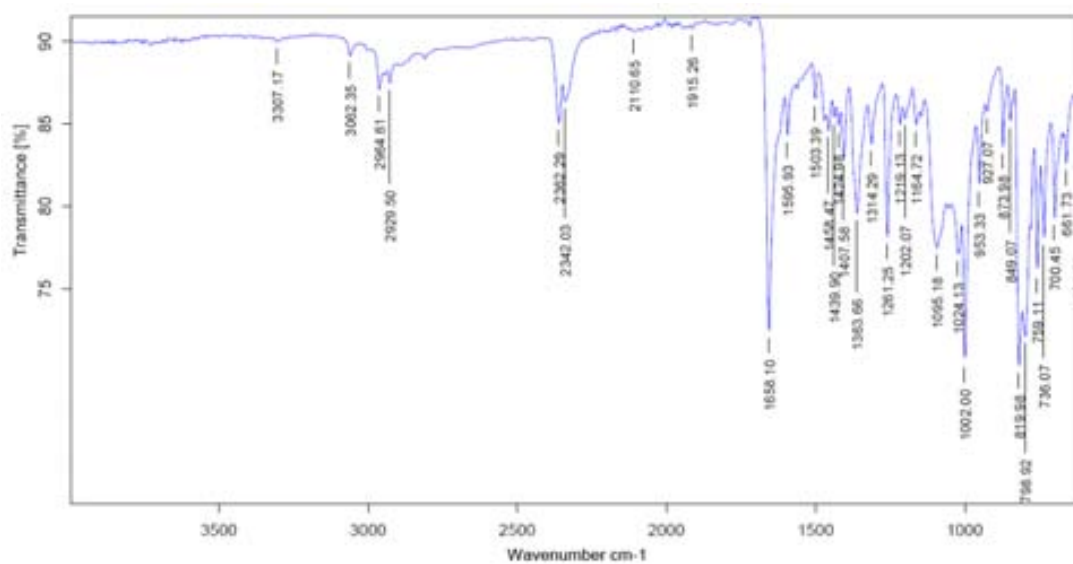


Figura 8.103. Espectre IR de 56.

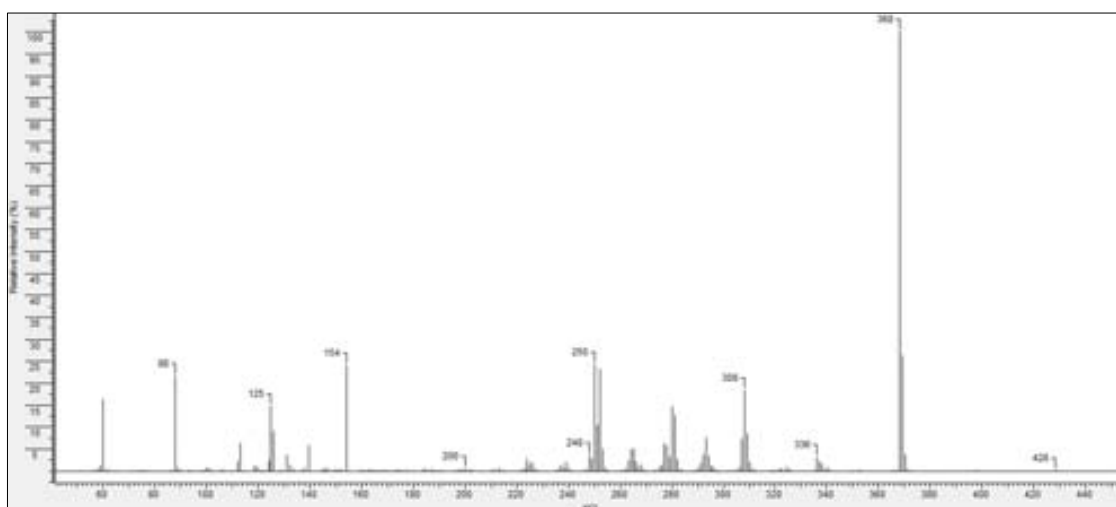


Figura 8.104. Espectre de masses de 56.

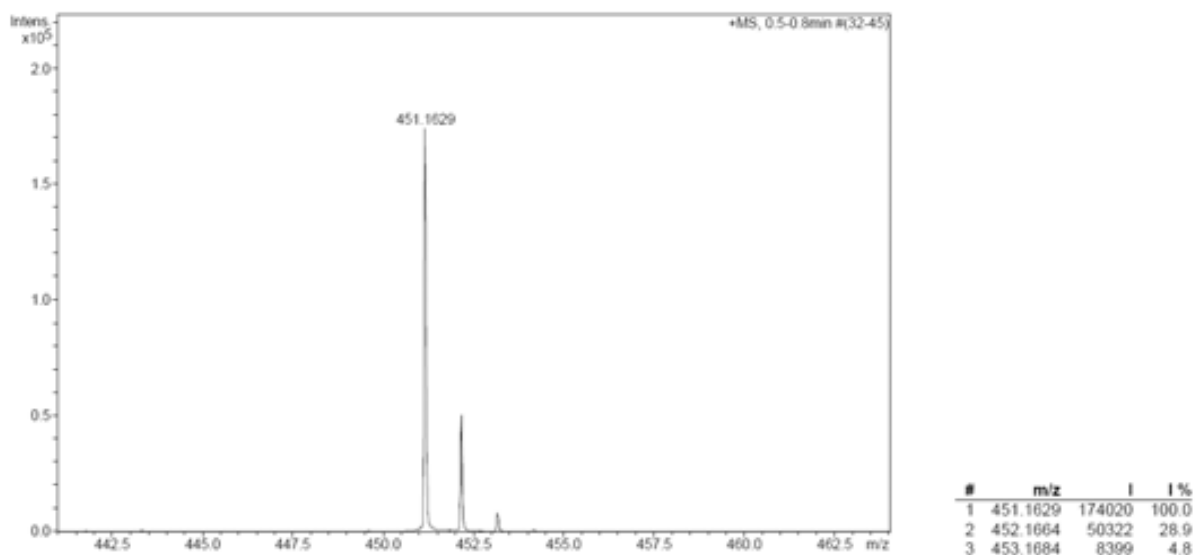
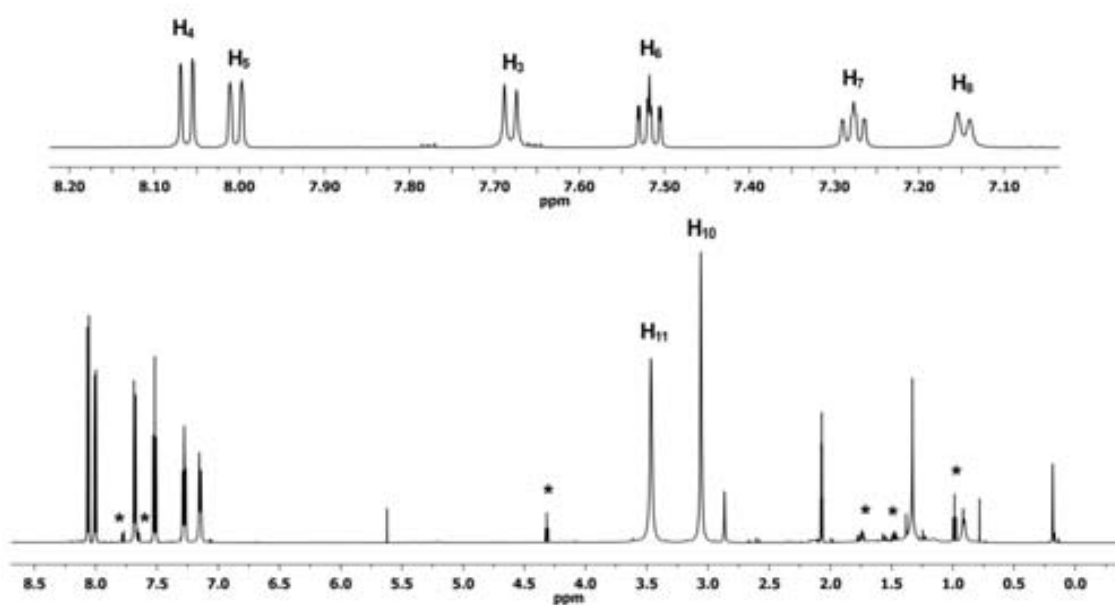


Figura 8.105. Espectre de masses d'alta resolució de 56.

Figura 8.106. Espectre d<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) de 56.  
(\*) Indica impuresa de ftalat de butil.

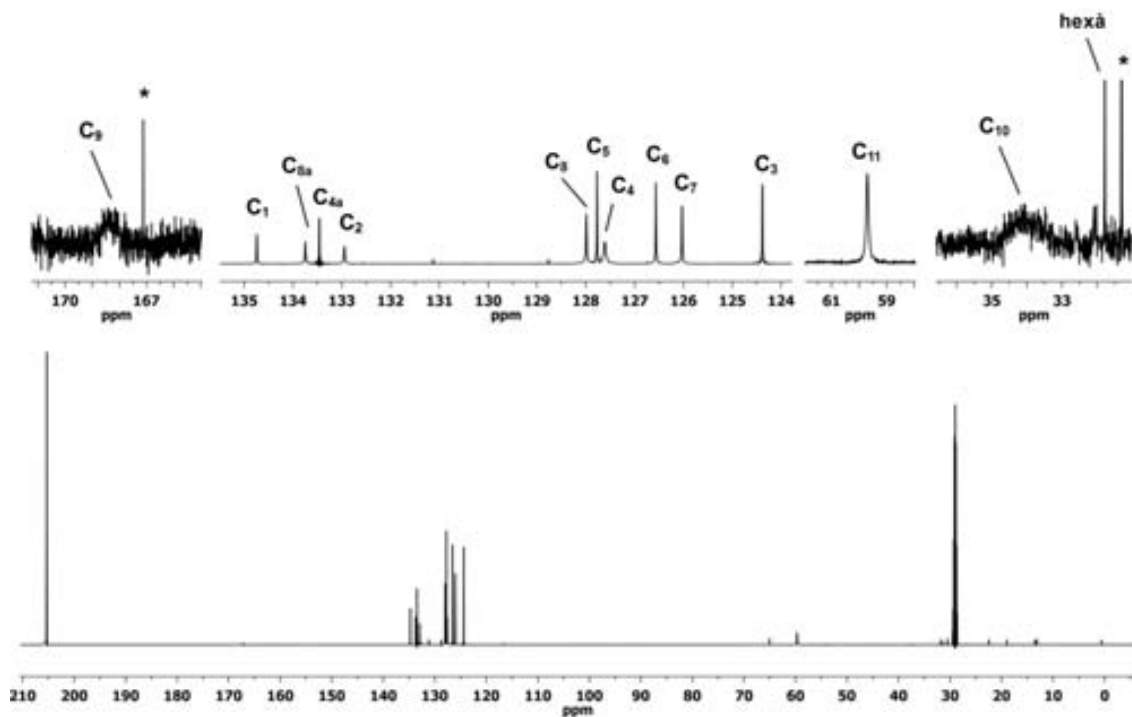


Figura 8.107. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) de 56.  
(\*) Indica impureza de ftalat de butil.

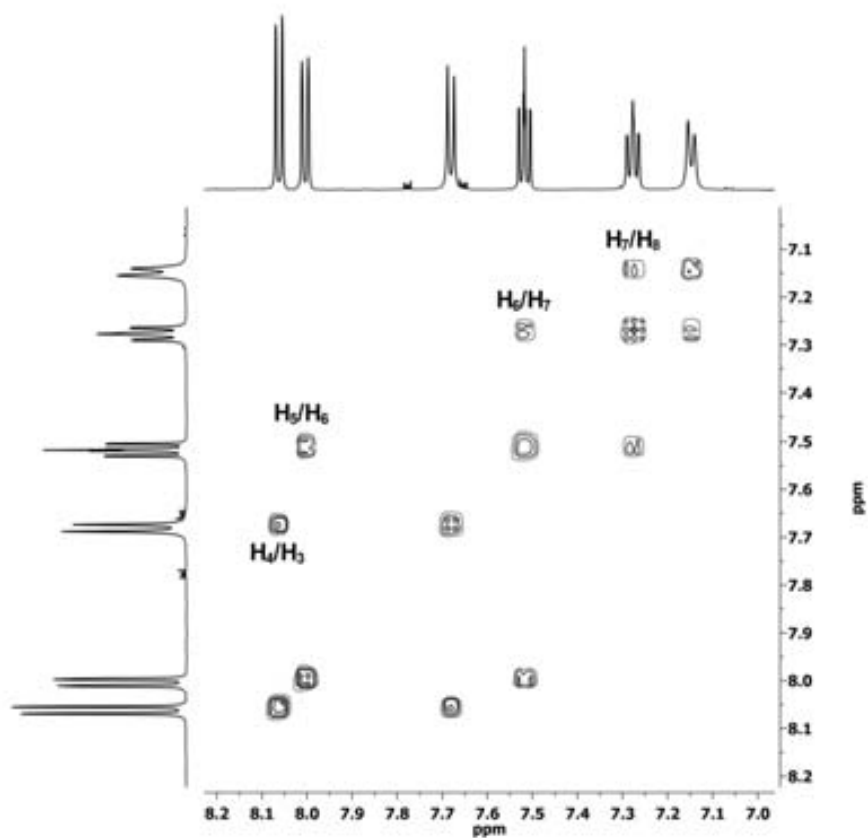


Figura 8.108. Espectre COSY (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 56.

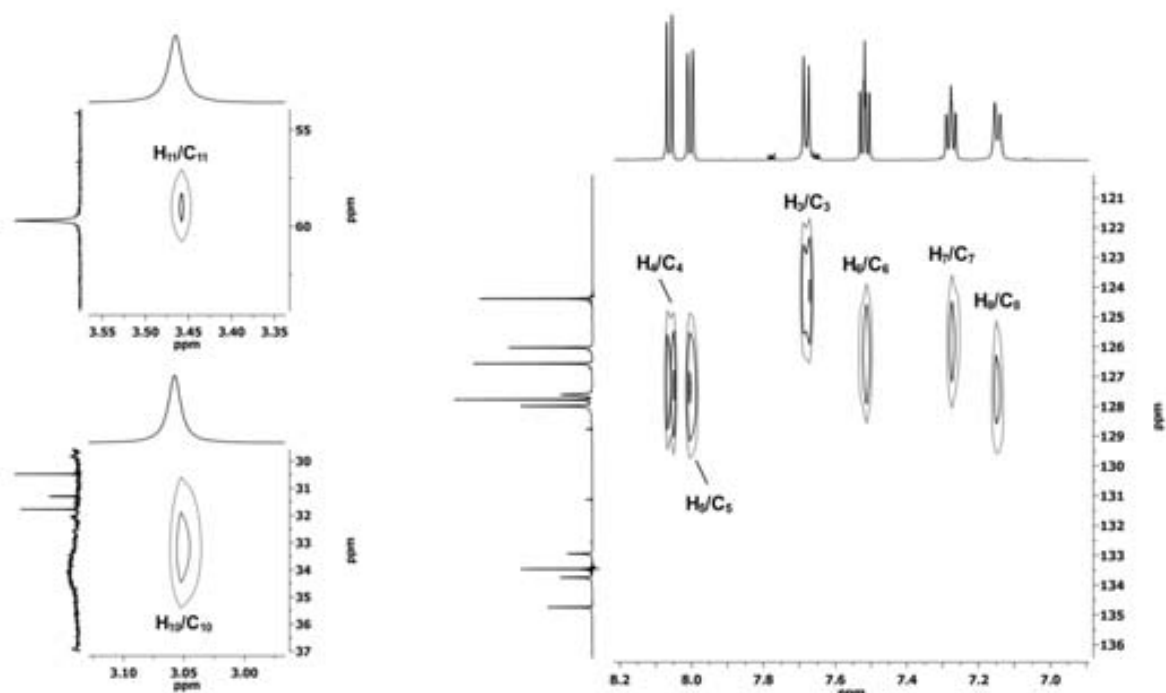


Figura 8.109. Espectre HSQC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 56.

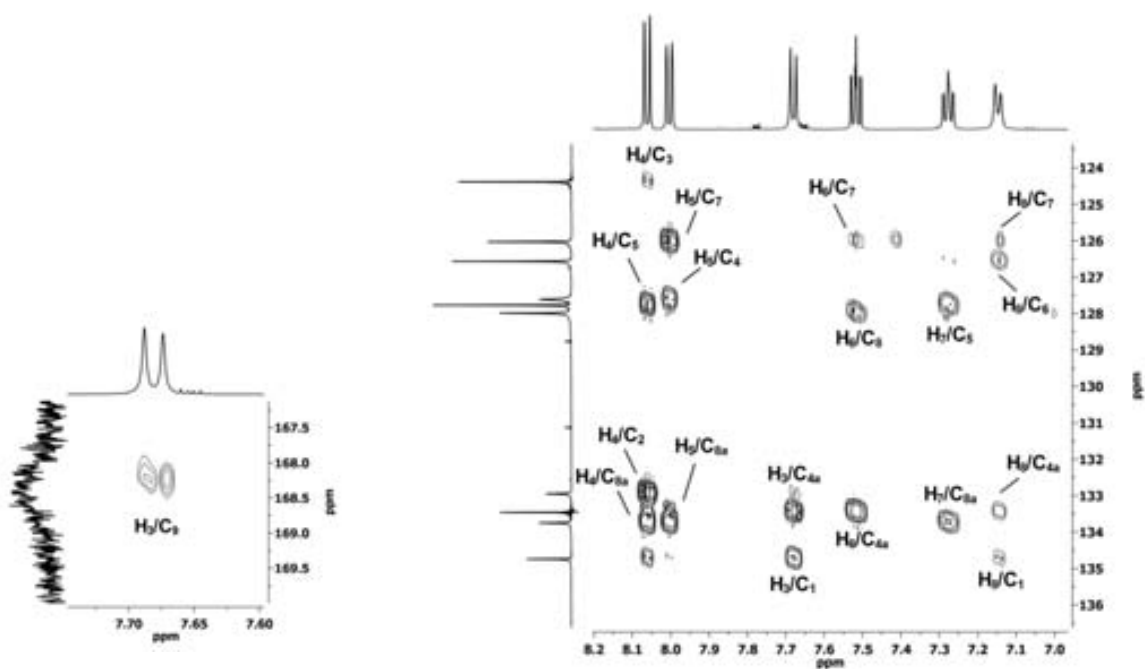
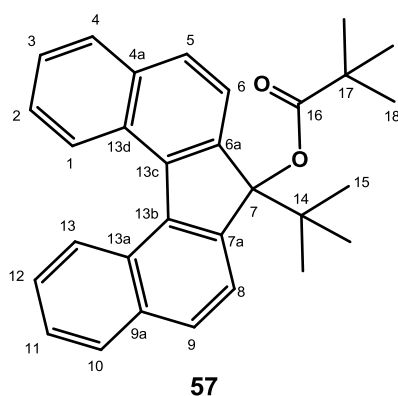


Figura 8.110. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 56.

8.24. Pivalat de 7-(*tert*-butil)-7*H*-dibenzo[*c,g*]fluoren-7-il, 57Fórmula molecular:  $C_{30}H_{30}O_2$ 

Pes molecular: 422.56

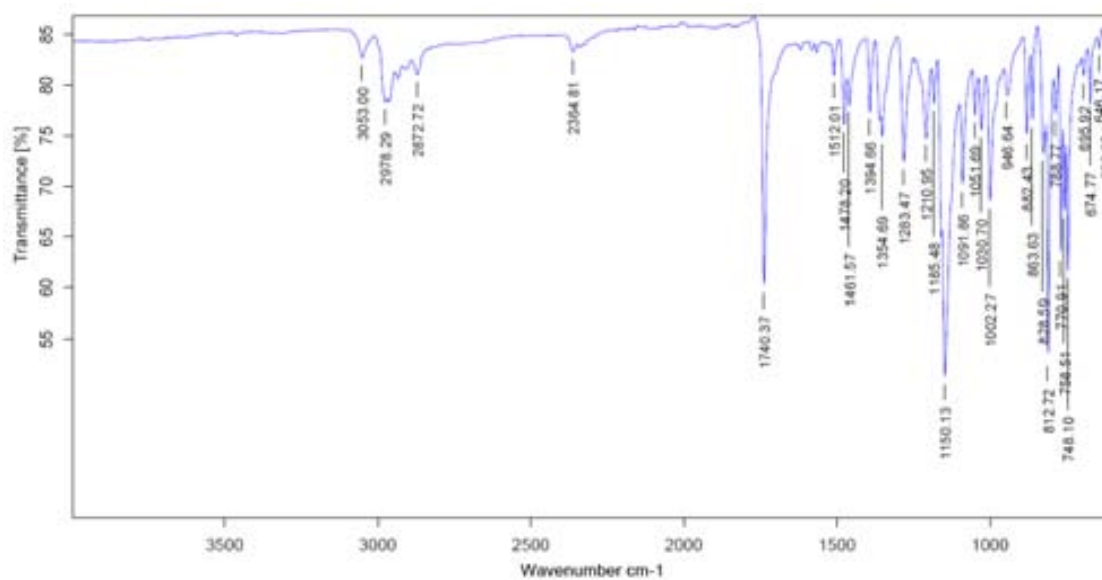


Figura 8.111. Espectre IR de 57.

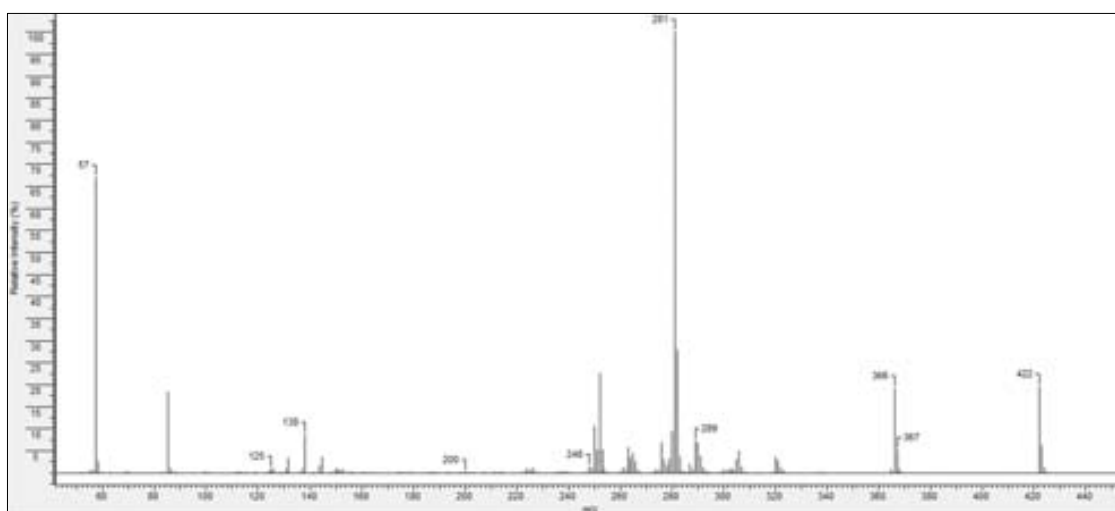


Figura 8.112. Espectre de masses de 57.

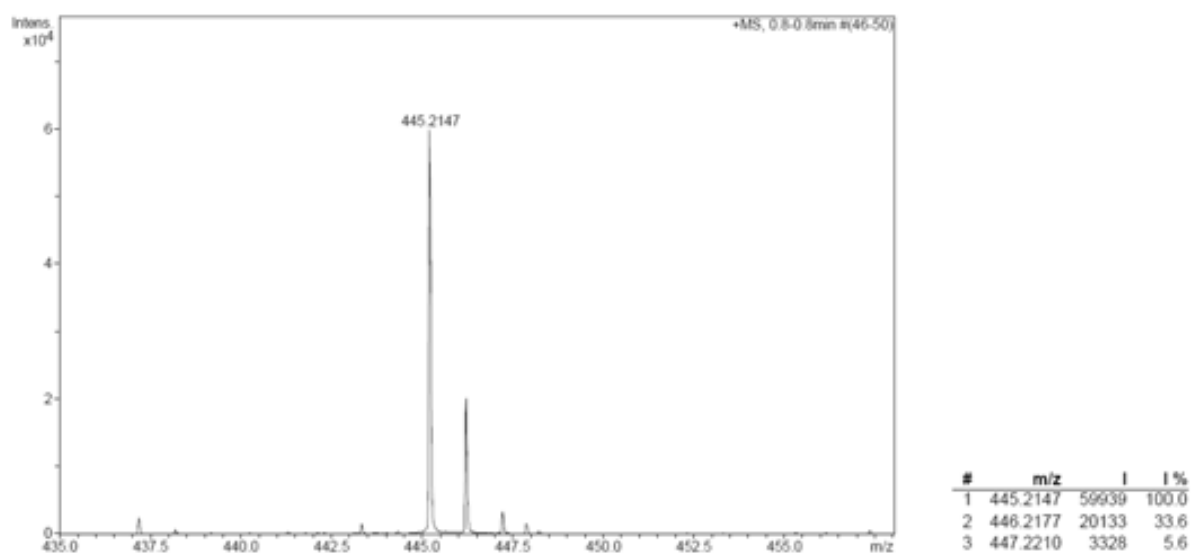


Figura 8.113. Espectre de masses d'alta resolució de 57.

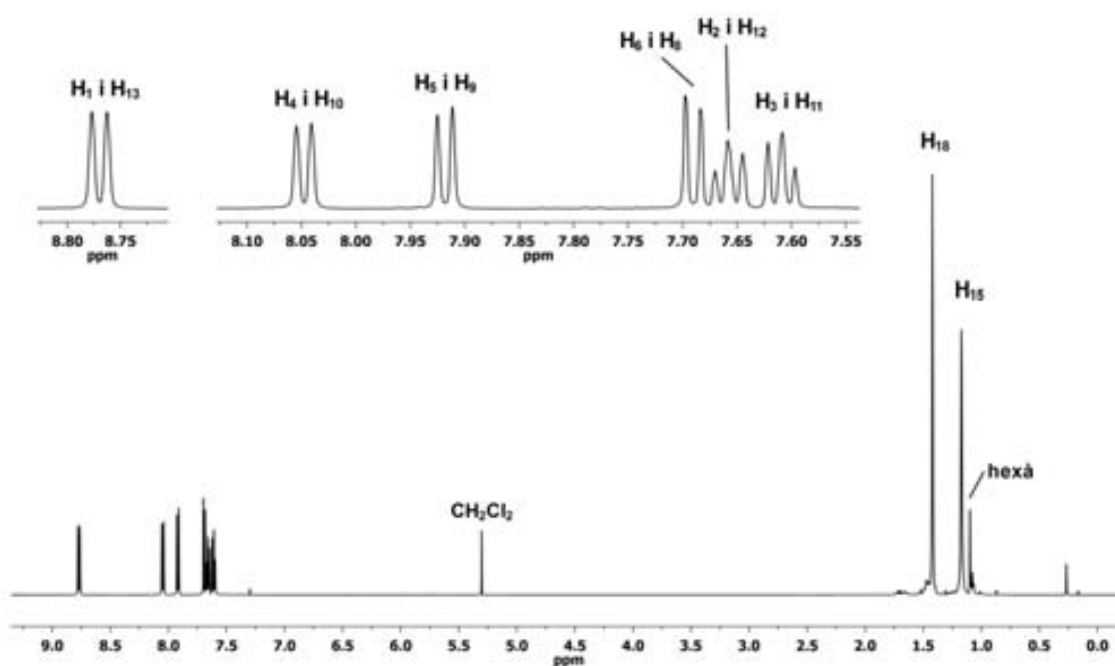


Figura 8.114. Espectre d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 57.



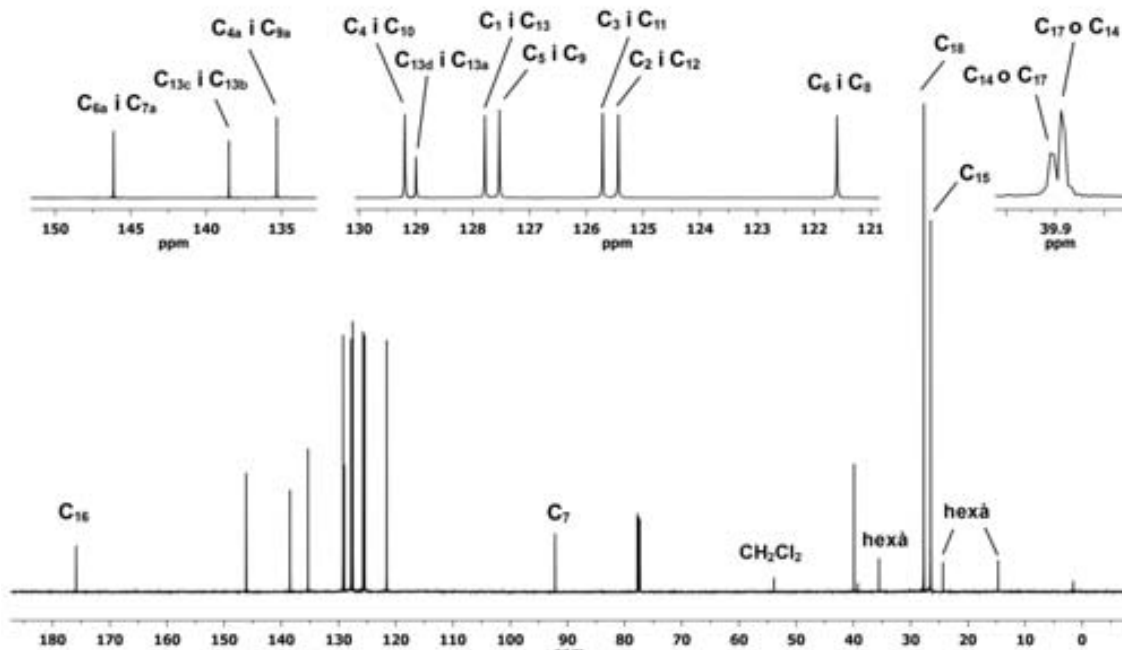


Figura 8.115. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 57.

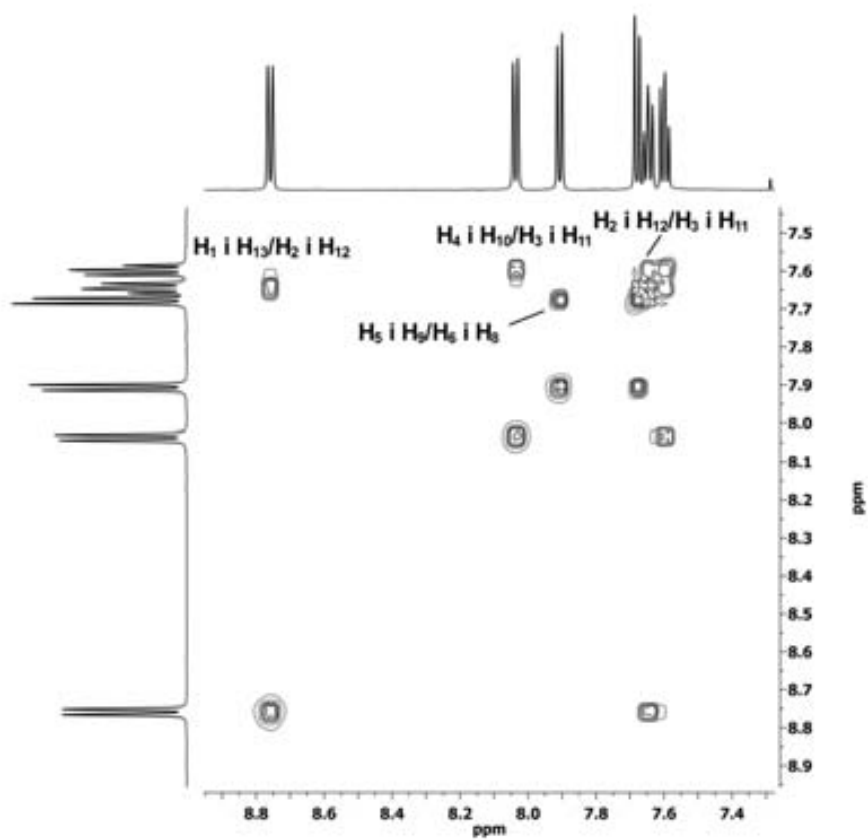


Figura 8.116. Espectre COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 57.

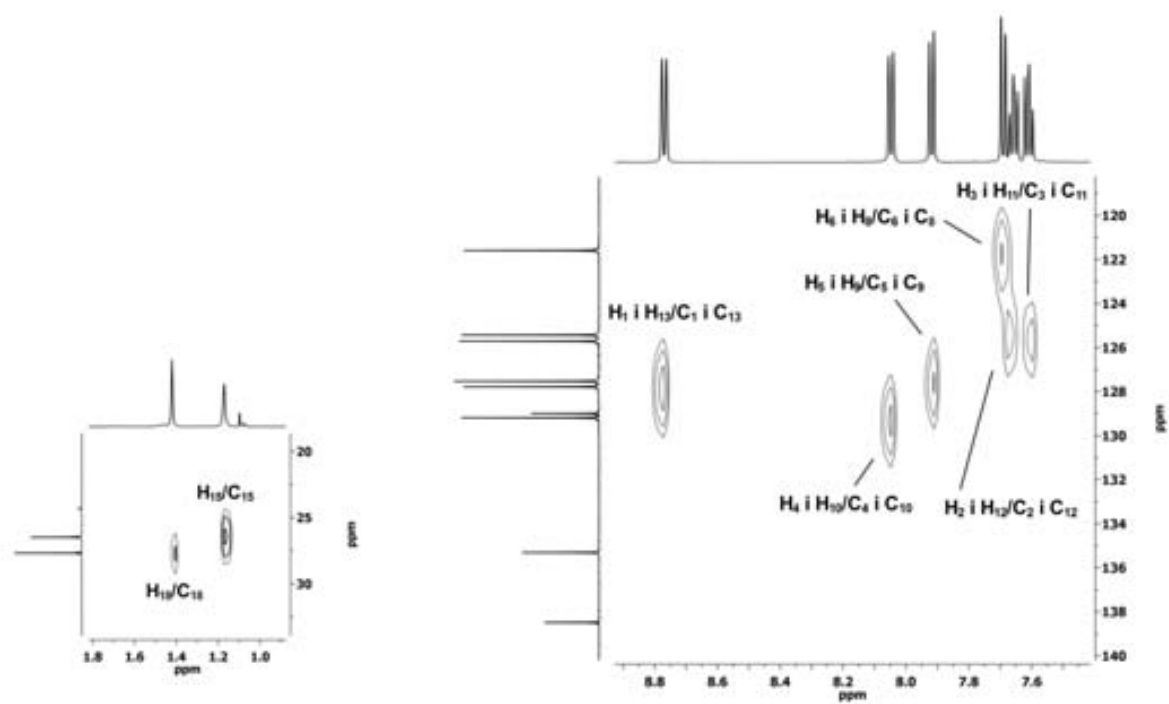


Figura 8.117. Espectre HSQC (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 57.

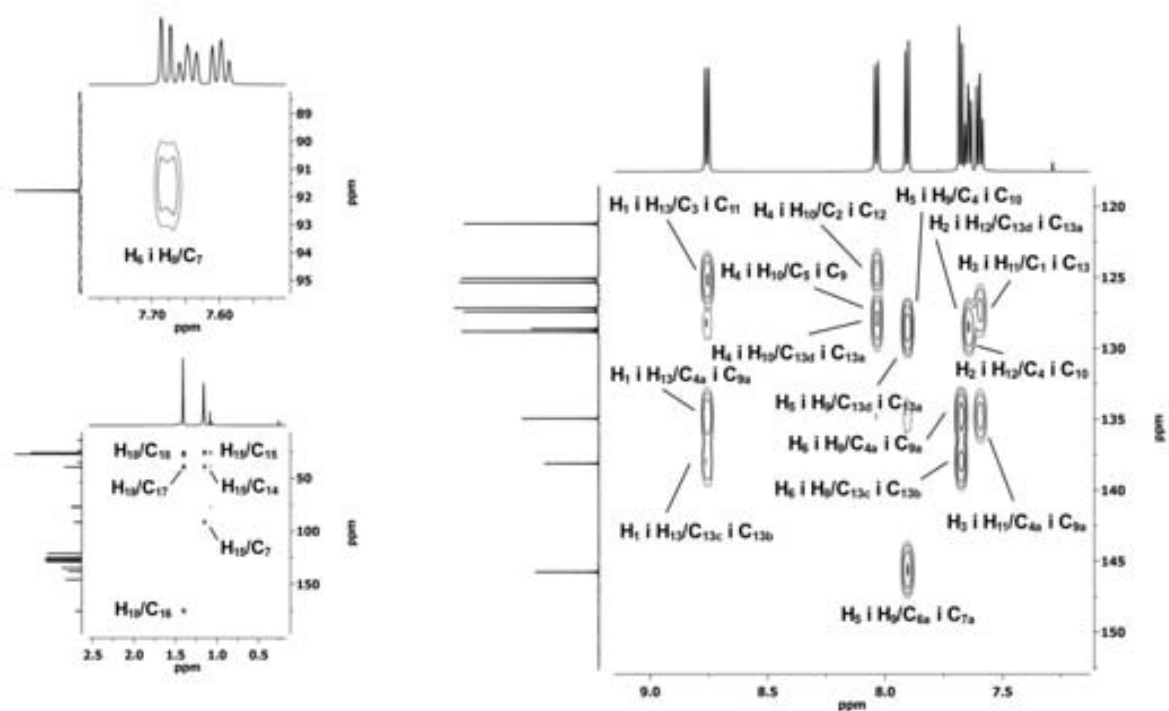
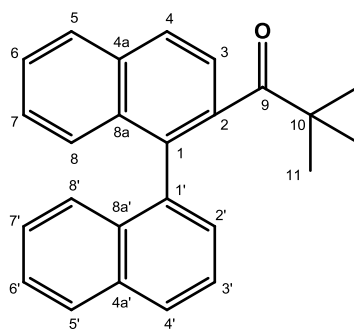


Figura 8.118. Espectre HMBC (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 57.

## 8.25. 1-([1,1'-binaftalen]-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona, 58



58

Fórmula molecular:  $C_{25}H_{22}O$ 

Pes molecular: 338.44

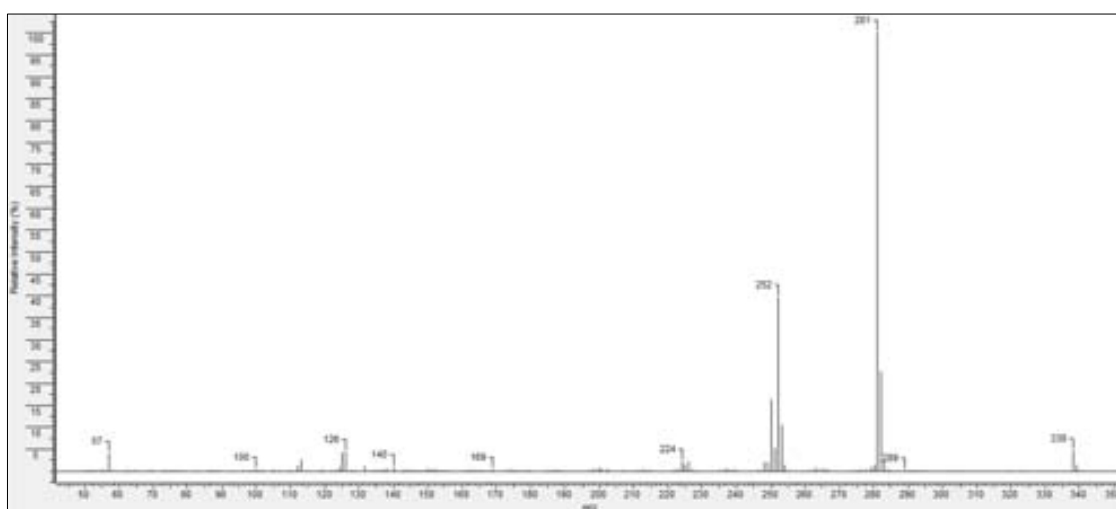
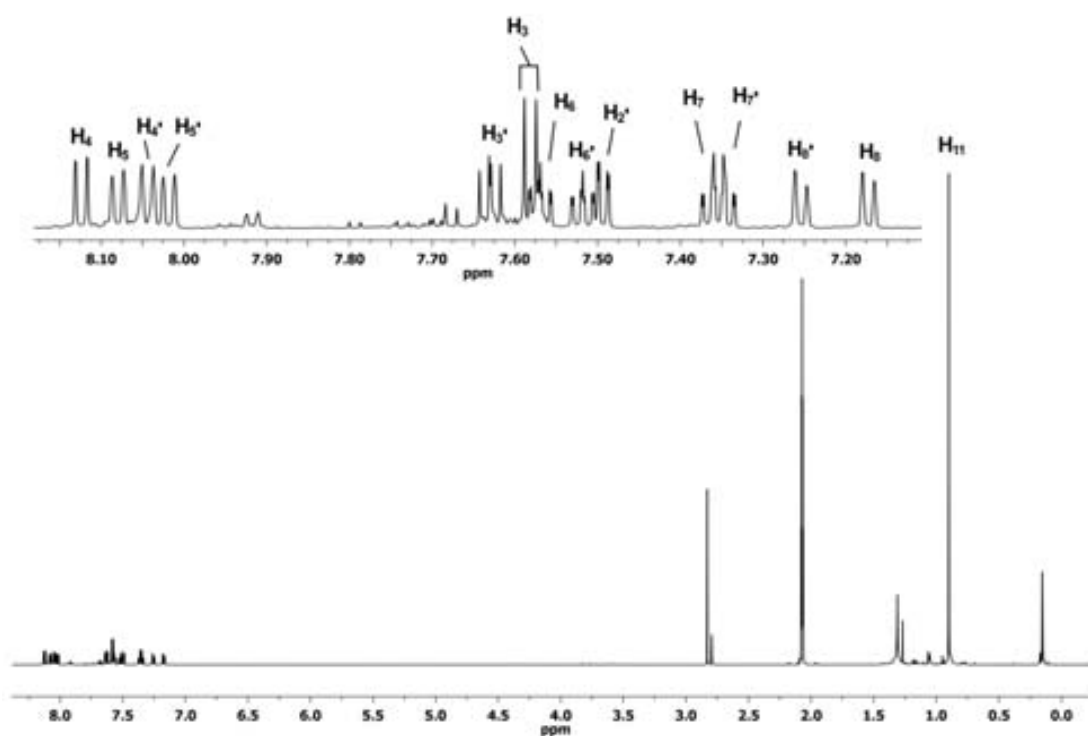


Figura 8.119. Espectre de masses de 58.

Figura 8.120. Espectre d' $^1H$ -RMN (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 58.

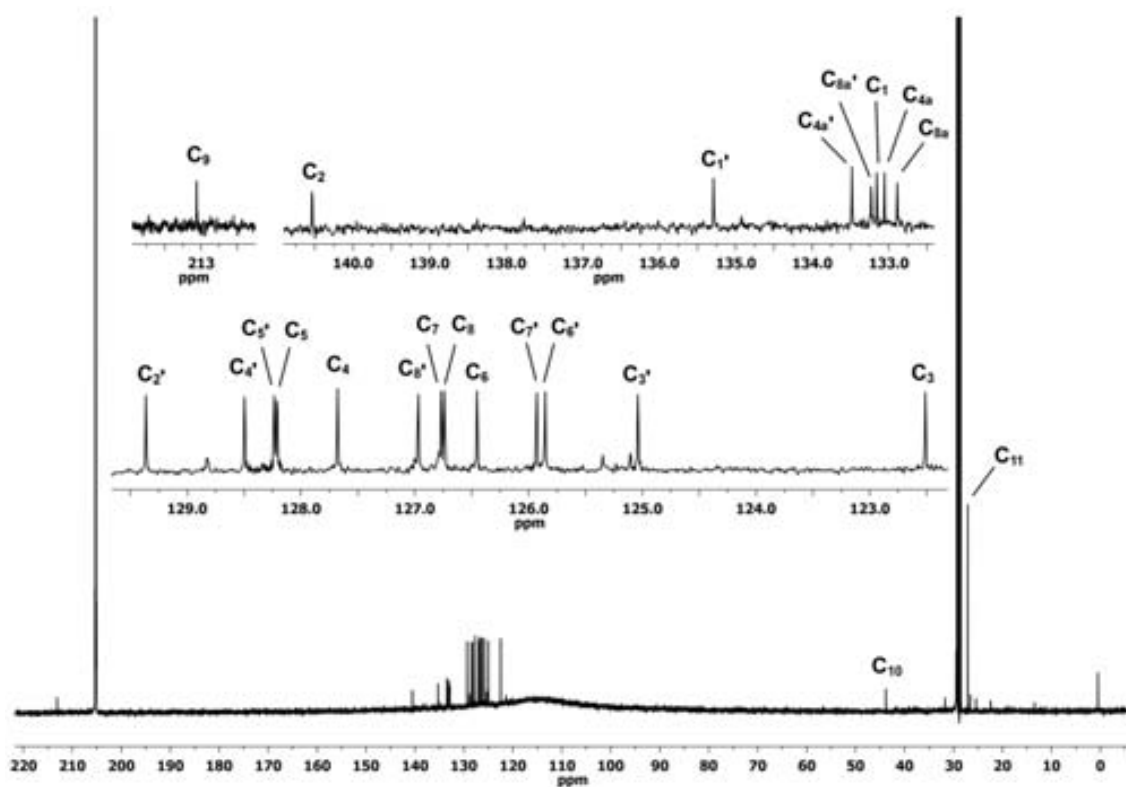


Figura 8.121. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) de 58.

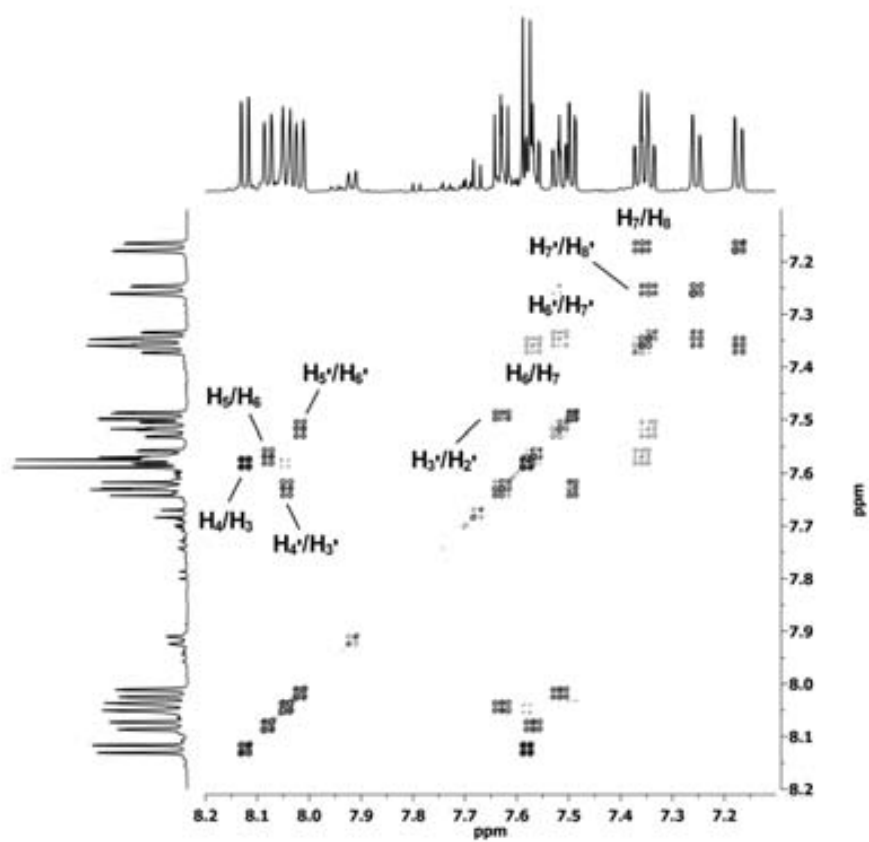


Figura 8.122. Espectre COSY (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 58.

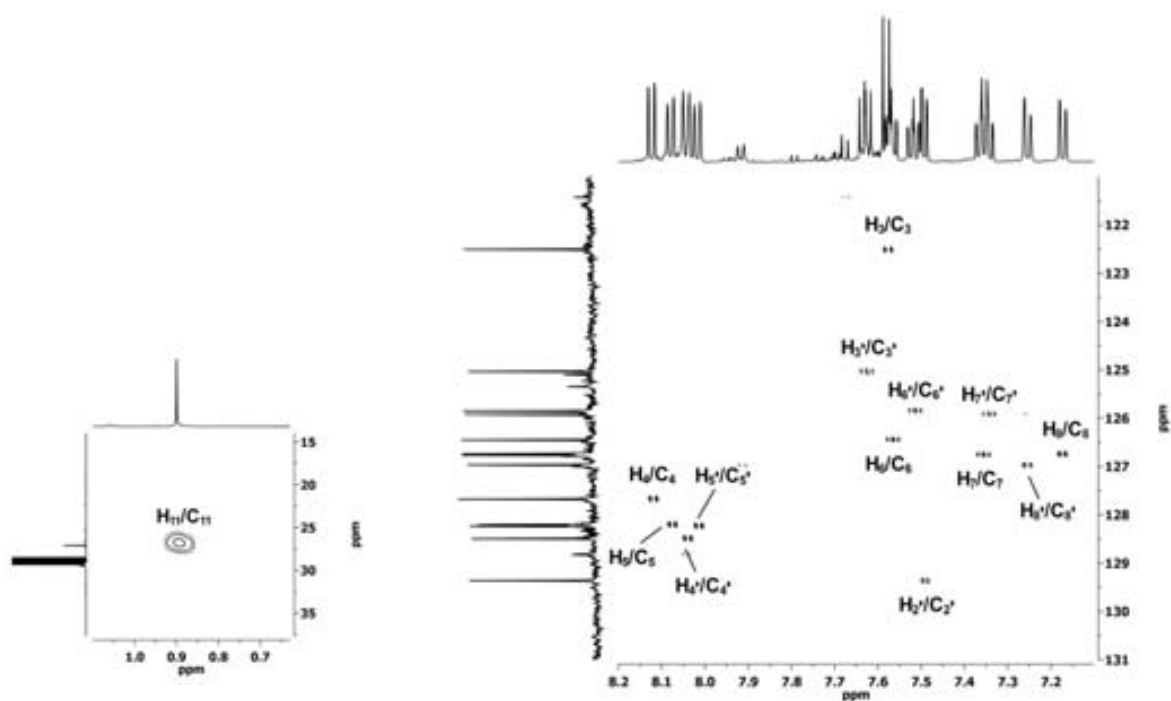


Figura 8.123. Espectre HSQC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 58.

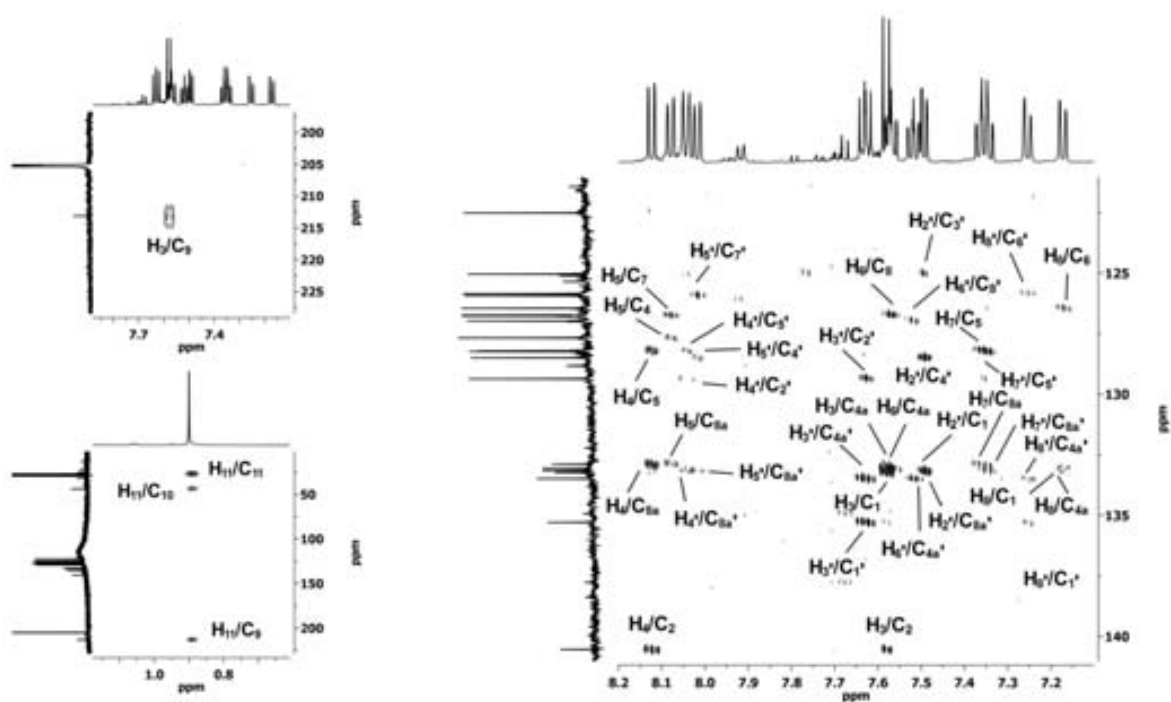
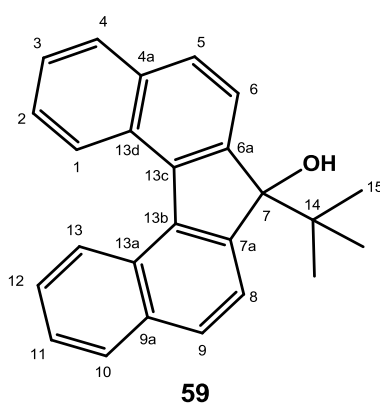


Figura 8.124. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 58.

8.26. 7-(*tert*-butil)-7*H*-dibenzo[*c,g*]fluoren-7-ol, 59Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O

Pes molecular: 338.44

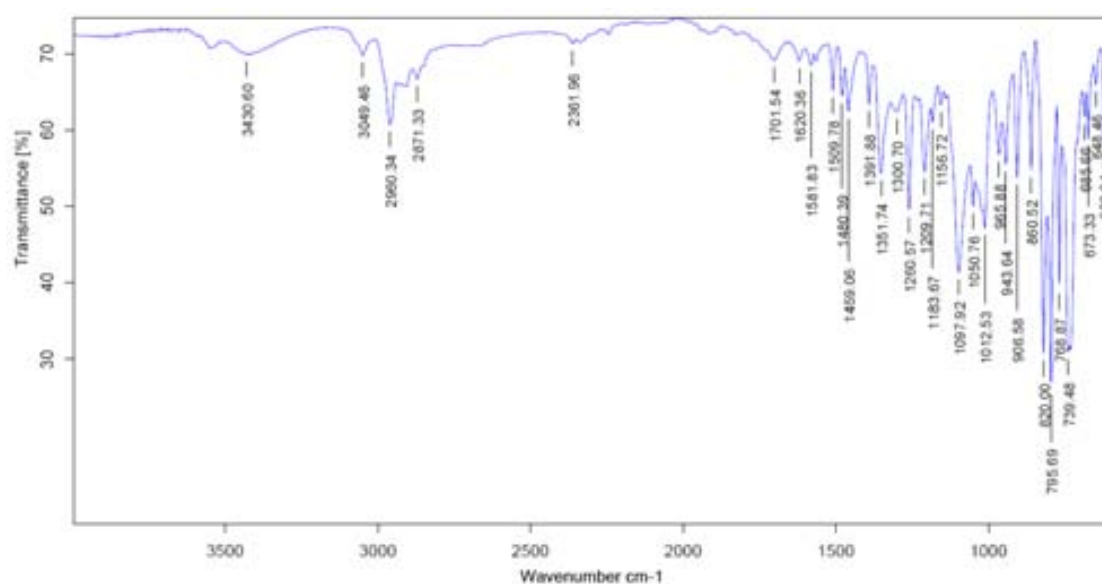


Figura 8.125. Espectre IR de 59.

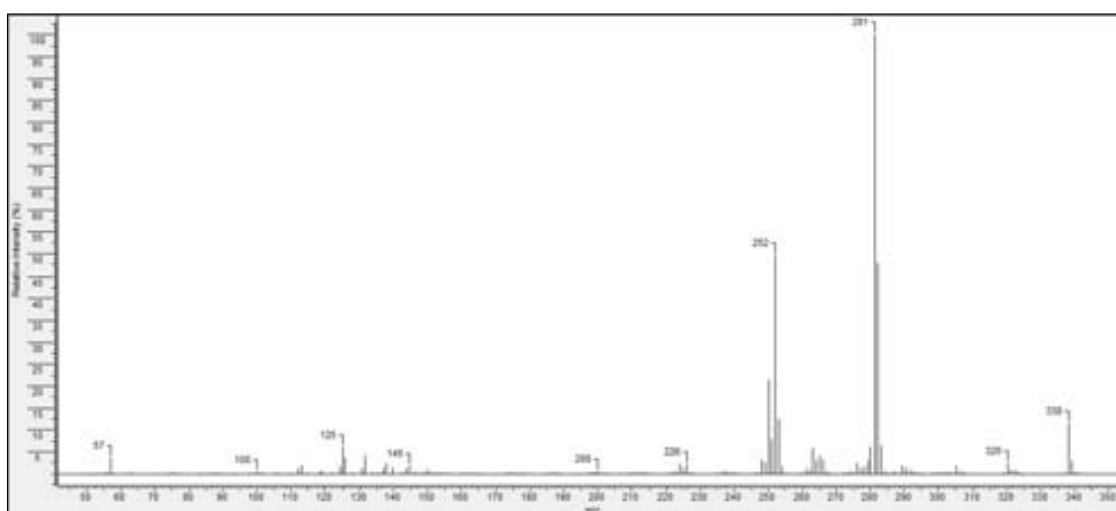


Figura 8.126. Espectre de masses de 59.

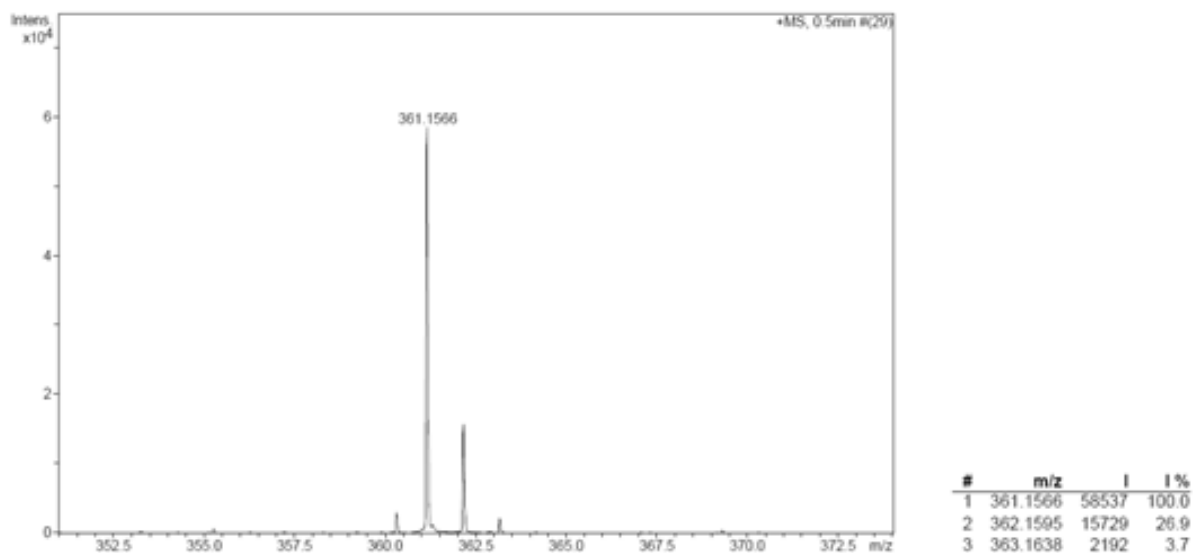


Figura 8.127. Espectre de masses d'alta resolució de 59.

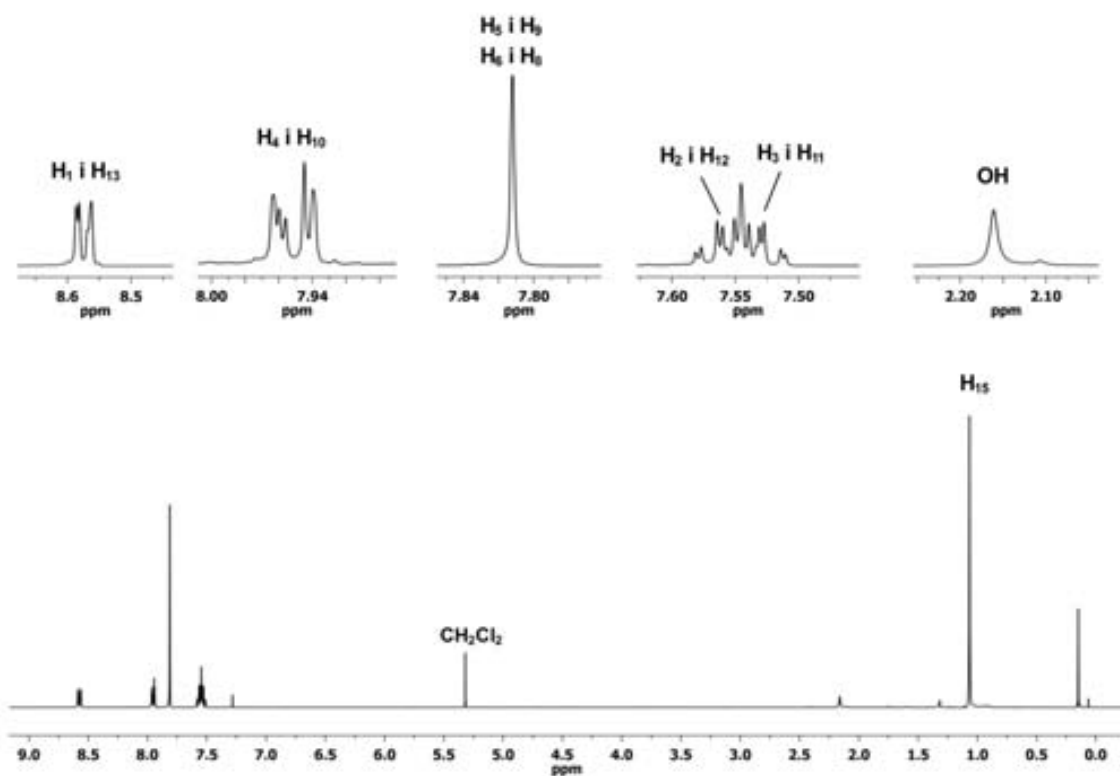
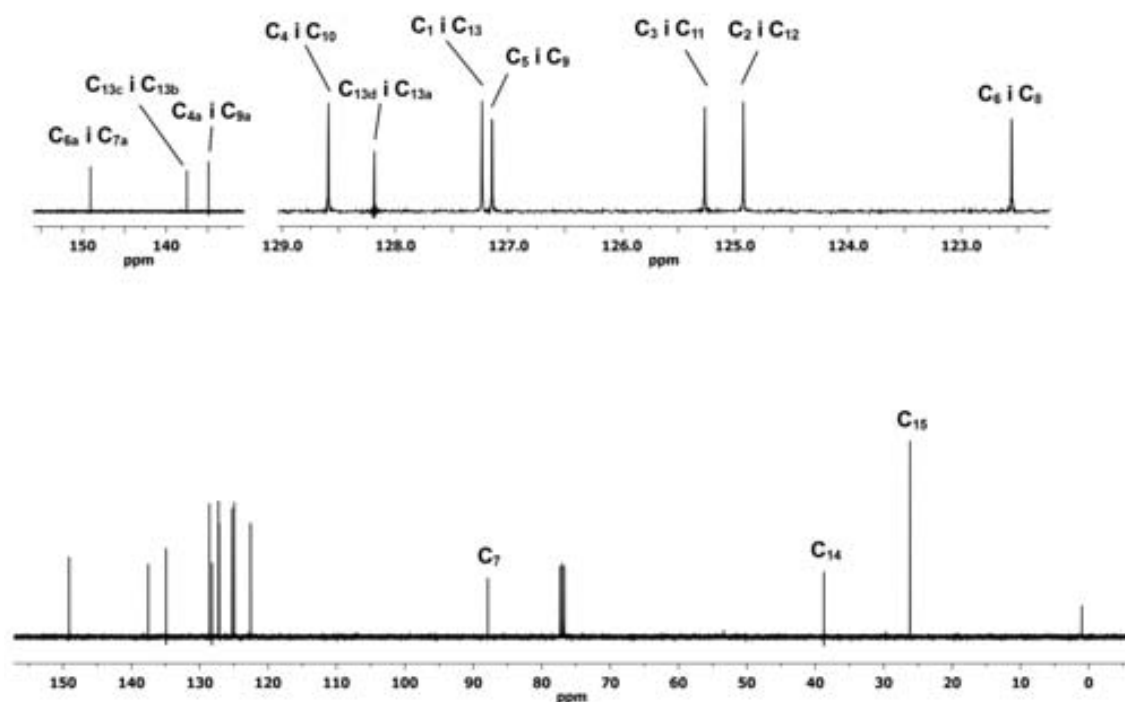
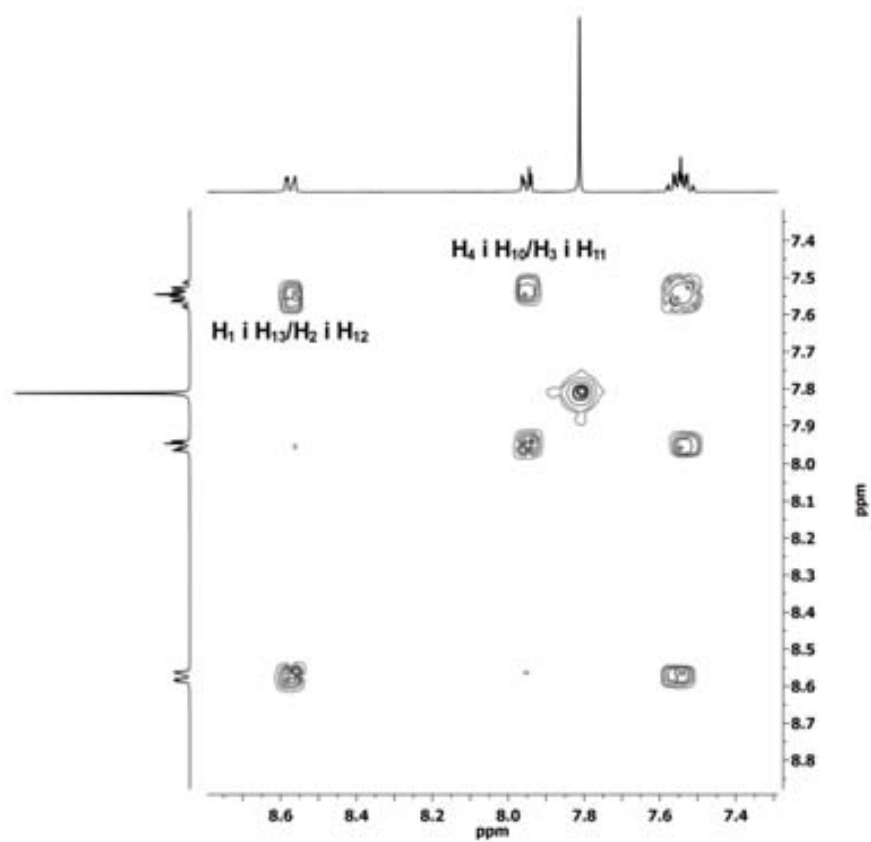


Figura 8.128. Espectre d' $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) de 59.

Figura 8.129. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 59.Figura 8.130. Espectre COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 59.



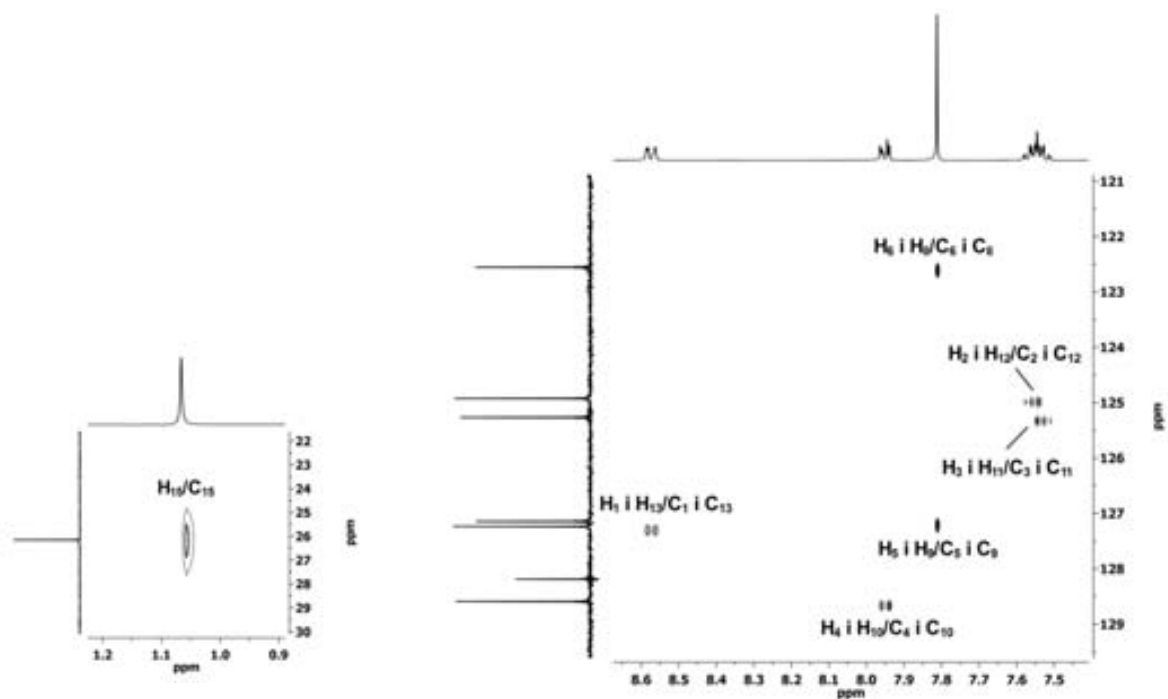


Figura 8.131. Espectre HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 59.

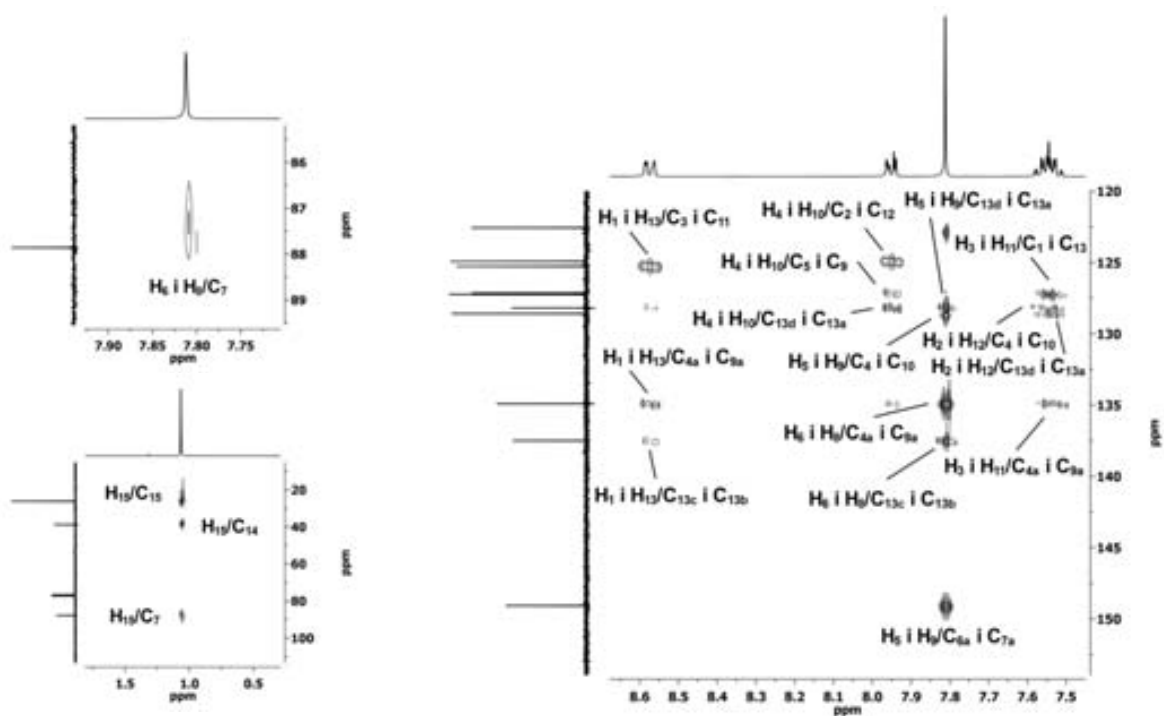
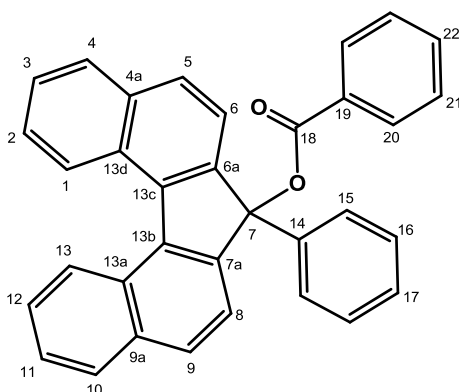


Figura 8.132. Espectre HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 59.

8.27. Benzoat de 7-fenil-7H-dibenzo[*c,g*]fluoren-7-il, 60

60

Fórmula molecular: C<sub>34</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

Pes molecular: 462.54

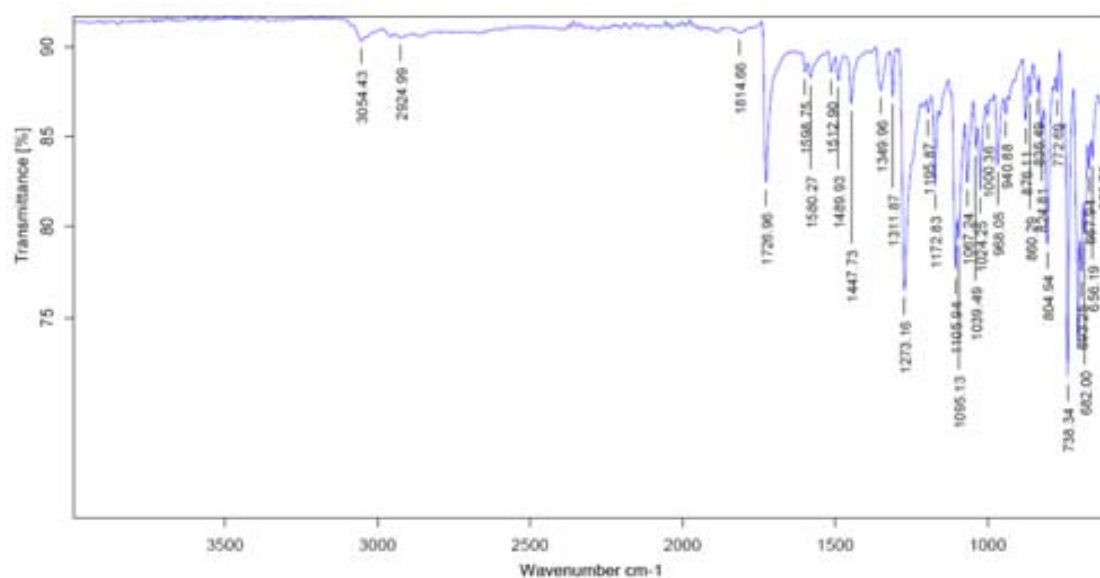


Figura 8.133. Espectre IR de 60.

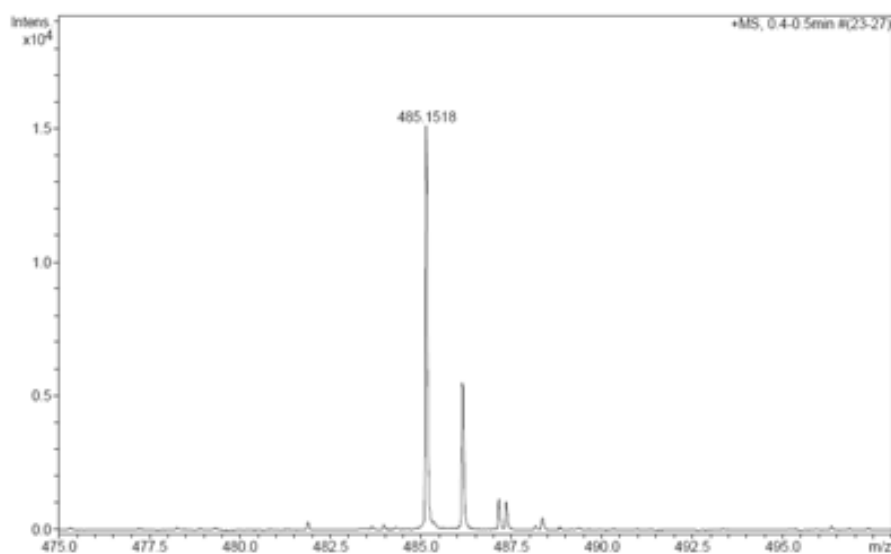


Figura 8.134. Espectre de masses d'alta resolució de 60.

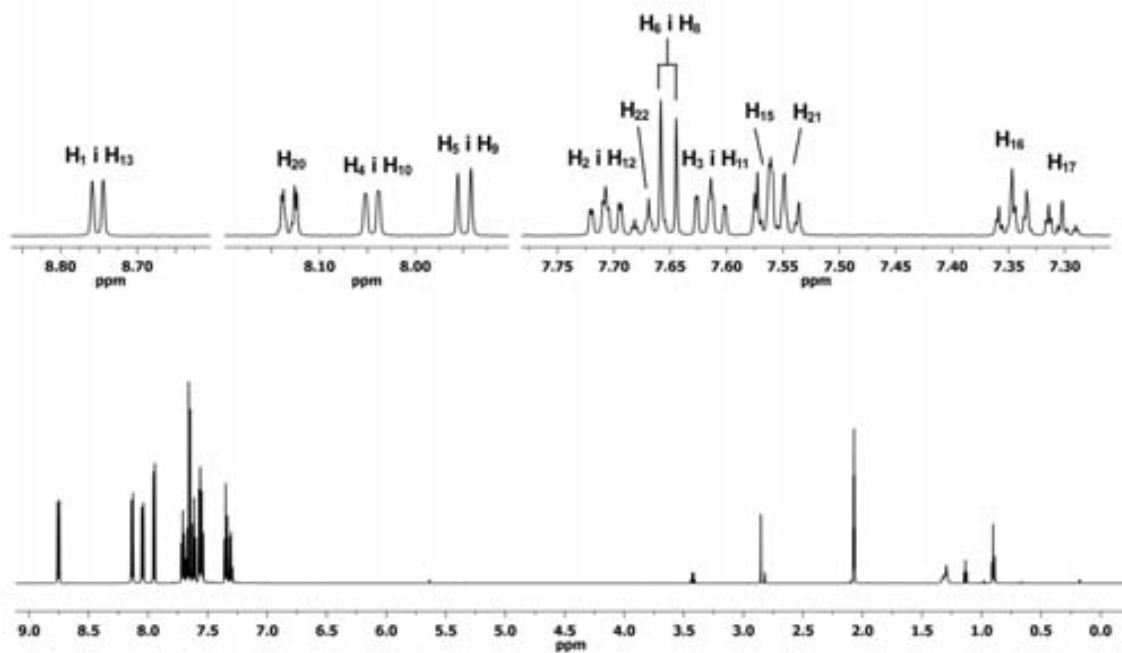


Figura 8.135. Espectre d' $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 60.

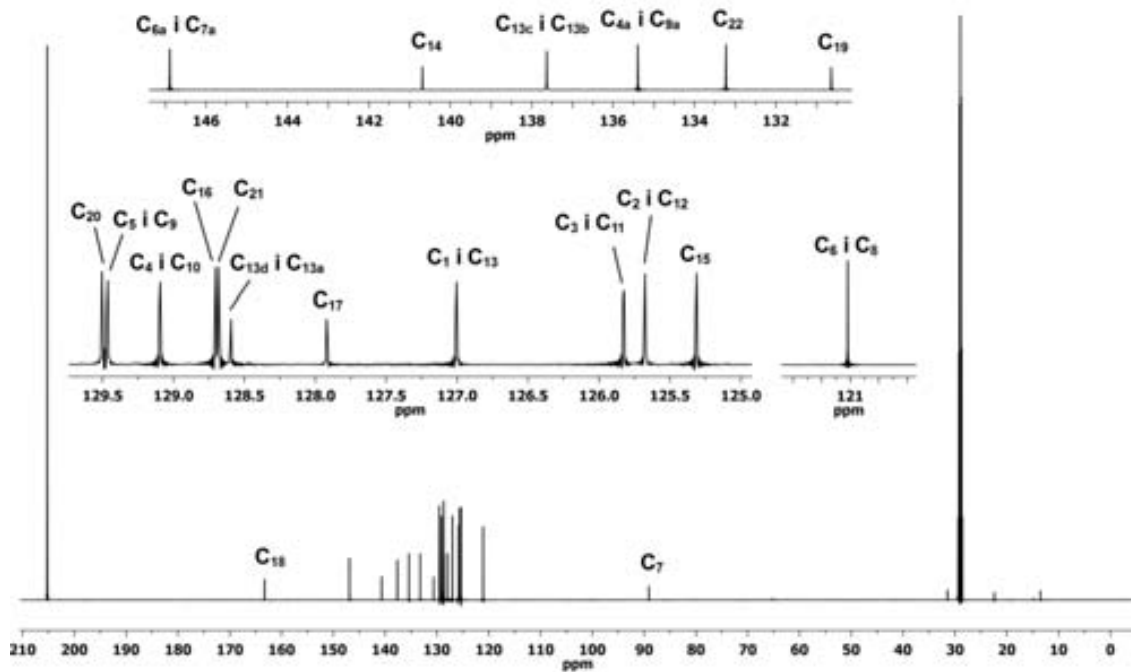


Figura 8.136. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) de 60.

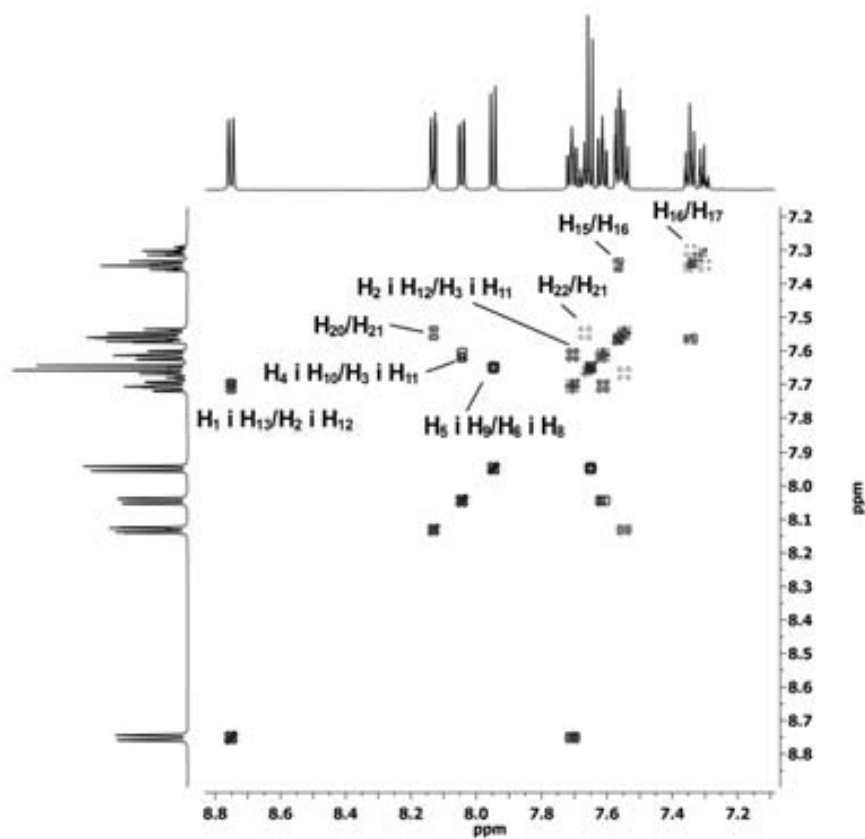


Figura 8.137. Espectre COSY (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 60.

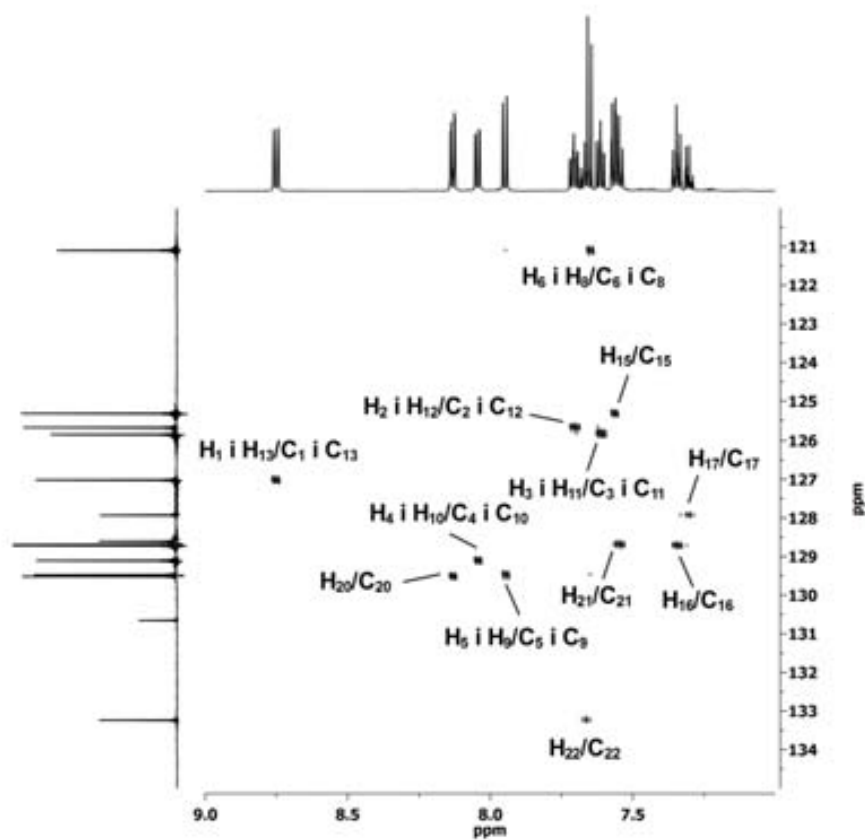


Figura 8.138. Espectre HSQC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 60.

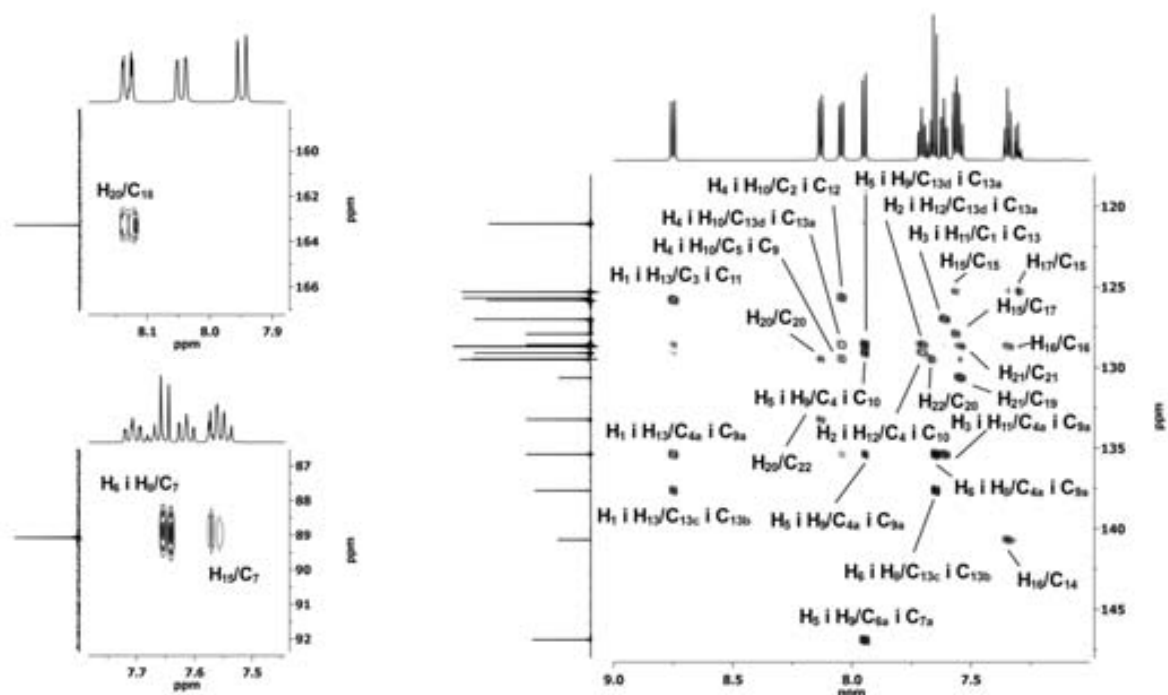
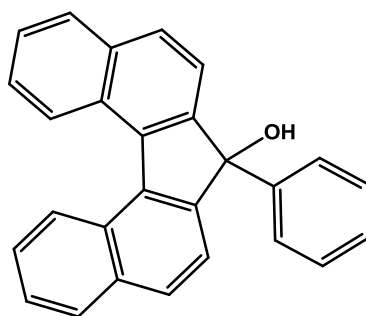
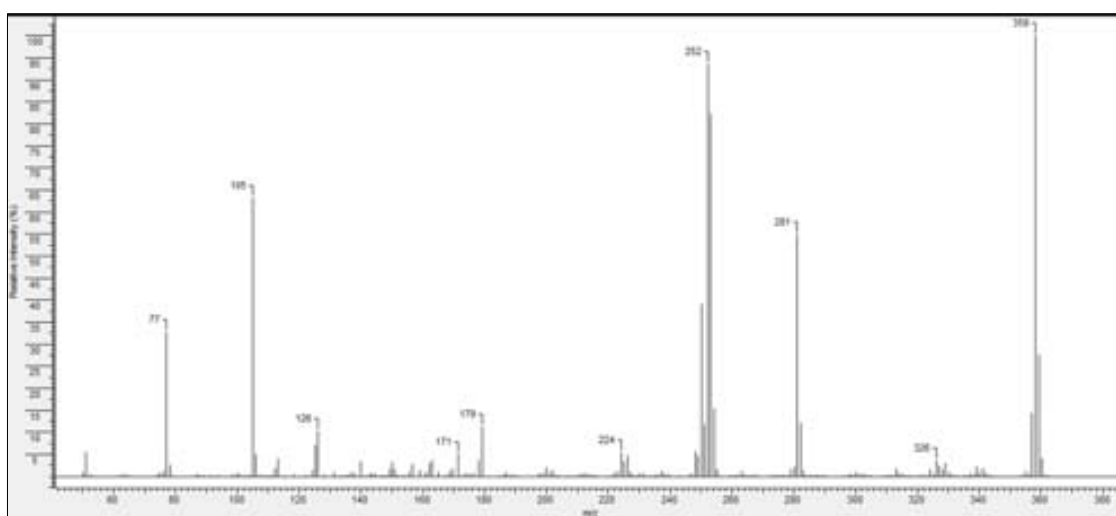
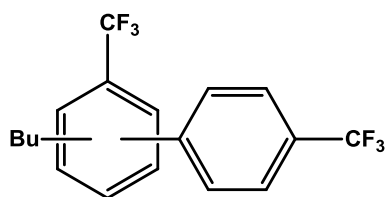


Figura 8.139. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de 60.

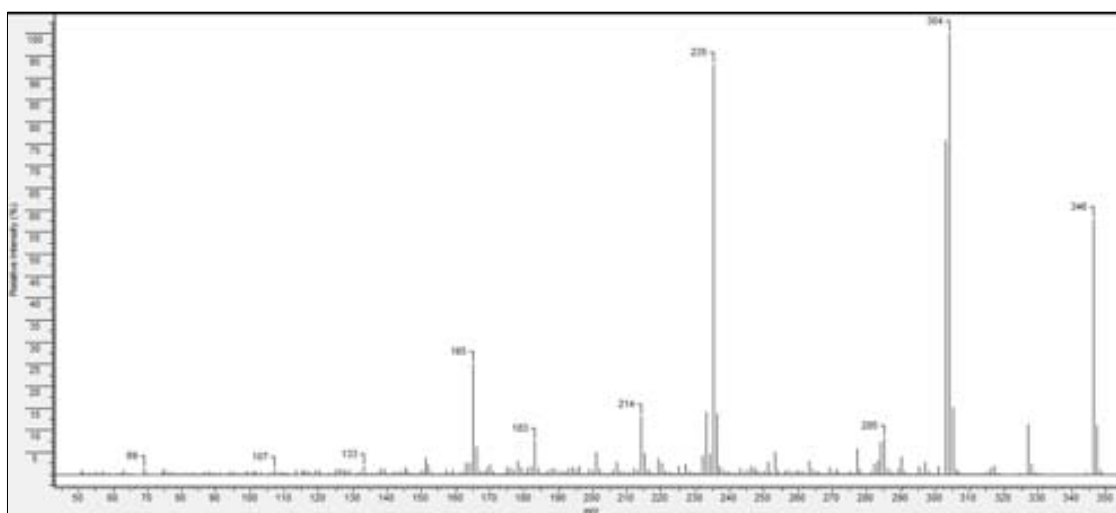
**8.28. 7-fenil-7H-dibenzo[*c,g*]fluoren-7-ol, 61****61**Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>O

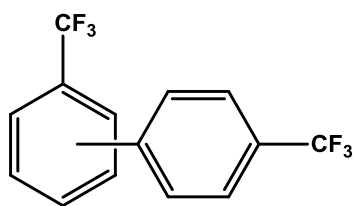
Pes molecular: 358.43

**Figura 8.140.** Espectre de masses de **61**.

**8.29. Isòmers constitucionals del bis(trifluorometilfenil) butilat, 64****64**Fórmula molecular:  $C_{18}H_{16}F_6$ 

Pes molecular: 346.31

**Figura 8.141.** Espectre de masses de **64**.

**8.30. Isòmers constitucionals del bis(trifluorometilfenil), 65****65**Fórmula molecular:  $C_{14}H_8F_6$ 

Pes molecular: 290.20

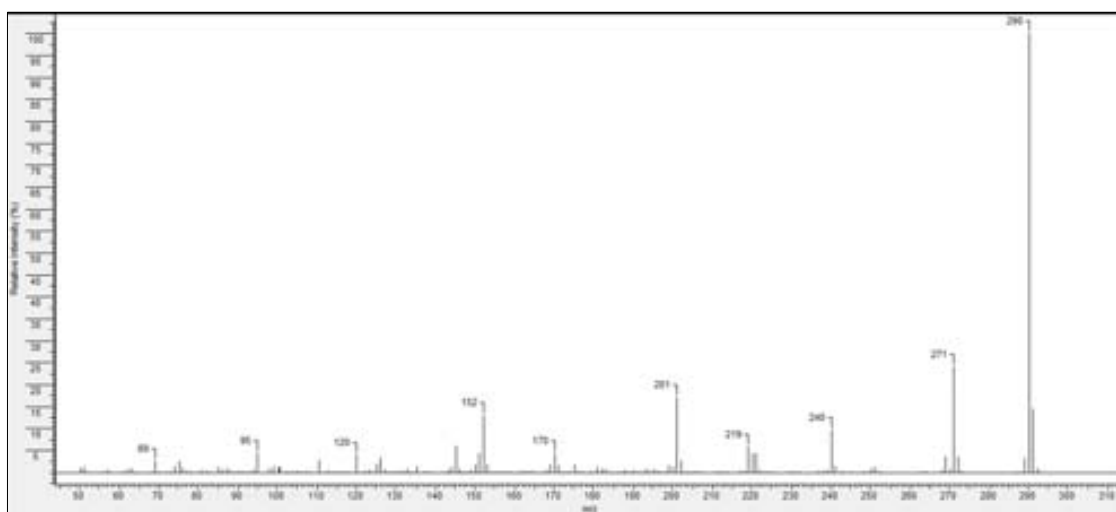
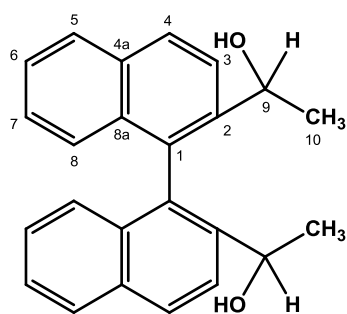


Figura 8.142. Espectre de masses de 65.



## 8.31. (aRS,RS,RS)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (aRS,RS,RS)-67



(aRS,RS,RS)-67

Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

Pes molecular: 342.43

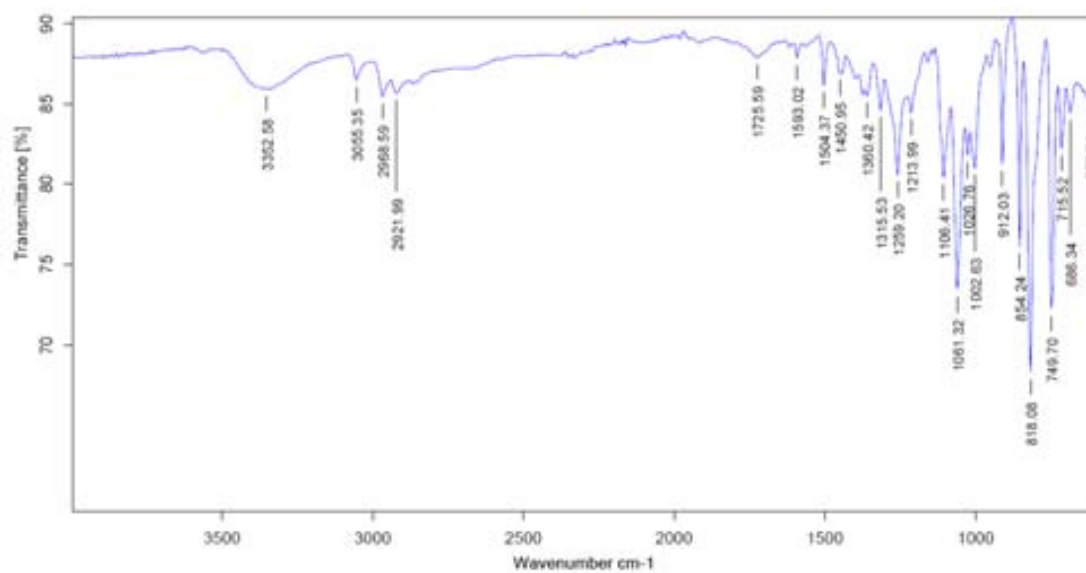


Figura 8.143. Espectre IR d'(aRS,RS,RS)-67.

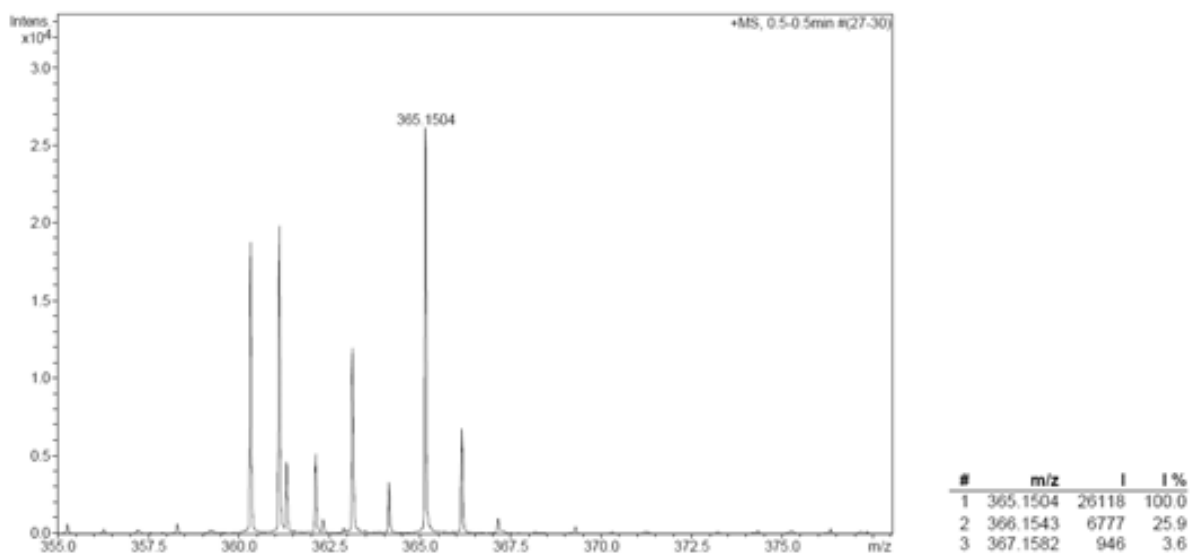
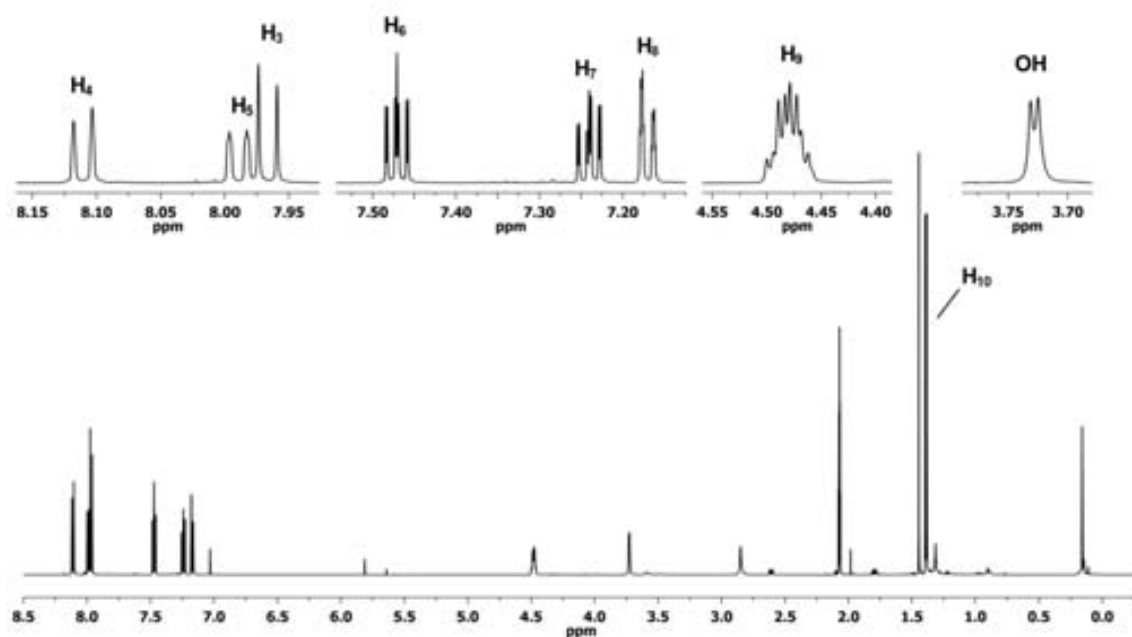
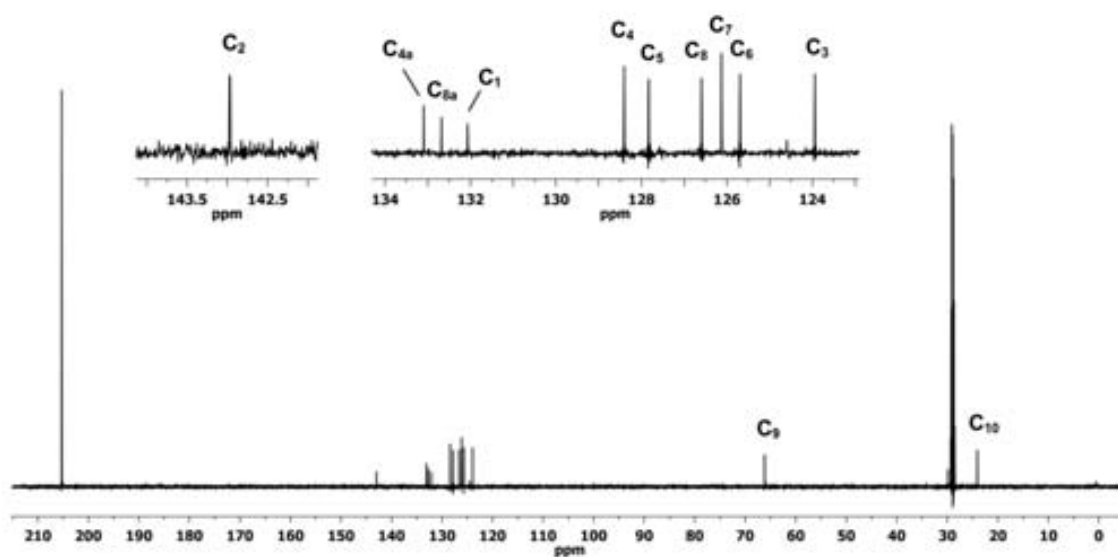


Figura 8.144. Espectre de masses d'alta resolució d'(aRS,RS,RS)-67.

Figura 8.145. Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, acetona- $d_6$ ) de  $d'(aRS,RS,RS)$ -67.Figura 8.146. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) de  $d'(aRS,RS,RS)$ -67.

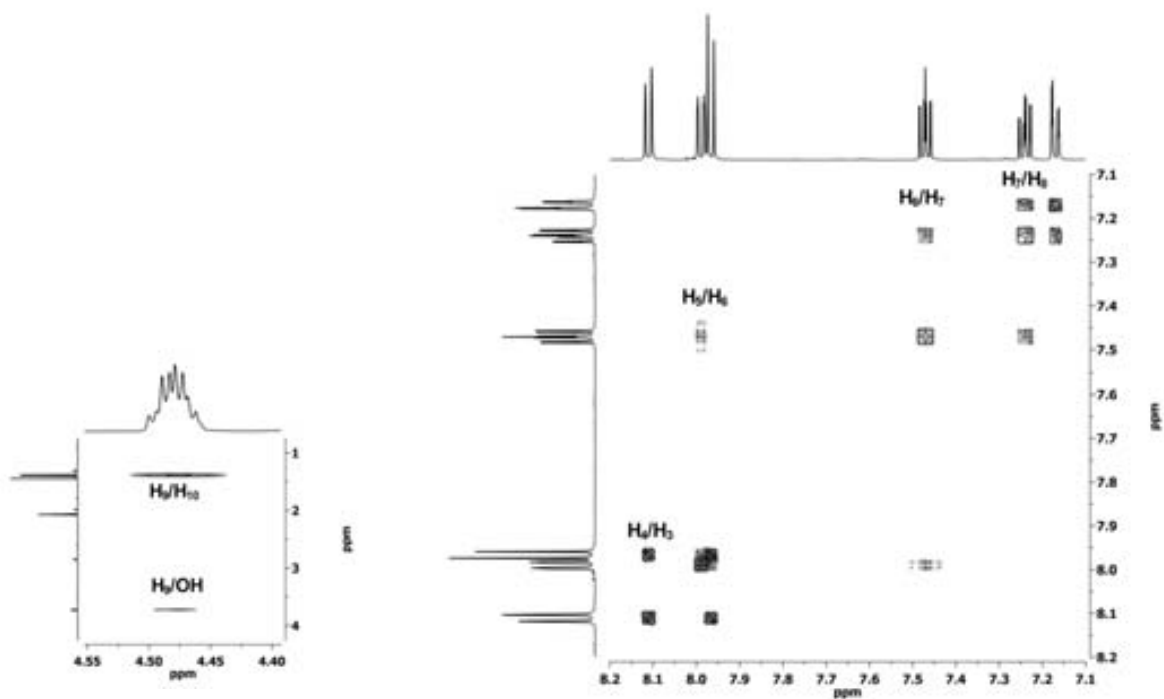


Figura 8.147. Espectre COSY (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,RS)-67.

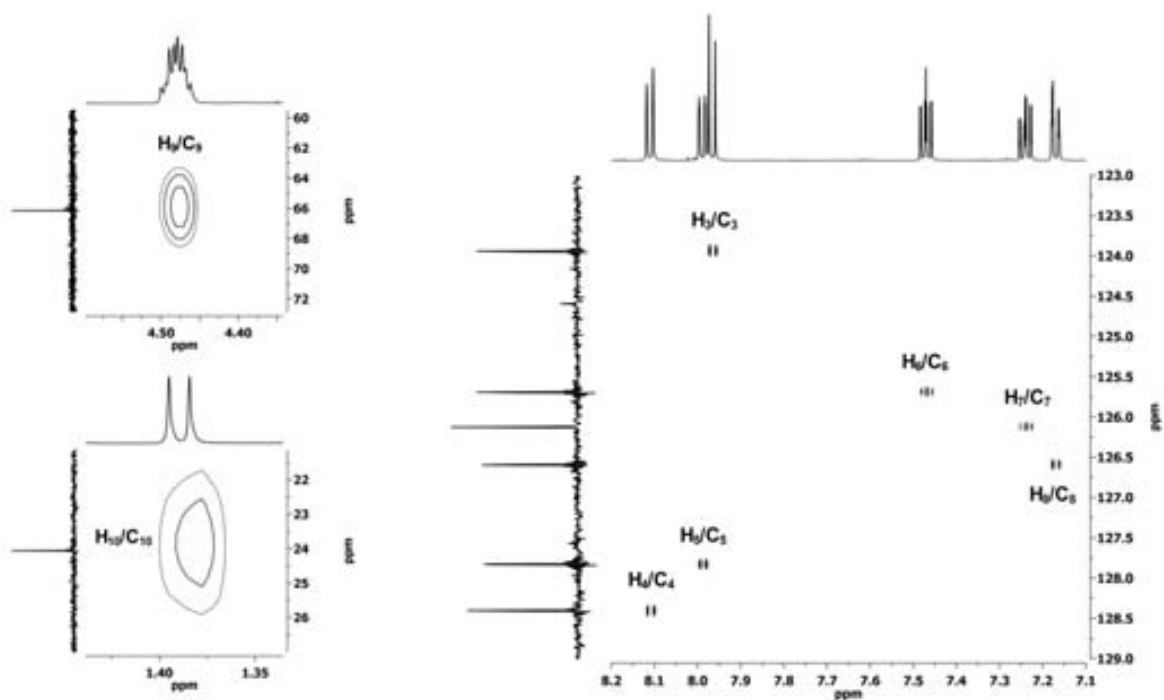


Figura 8.148. Espectre HSQC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,RS)-67.

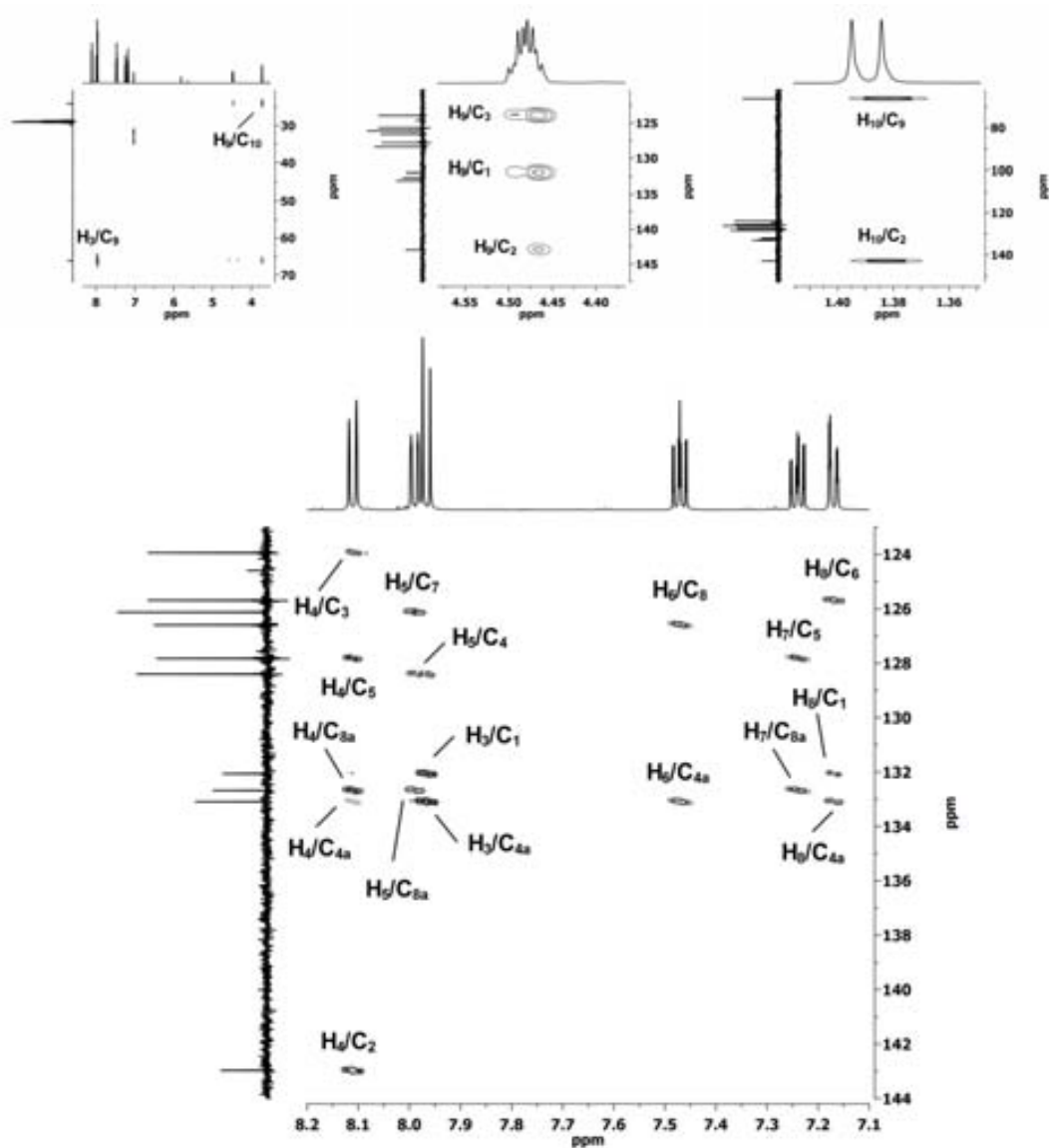


Figura 8.149. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,RS)-67.

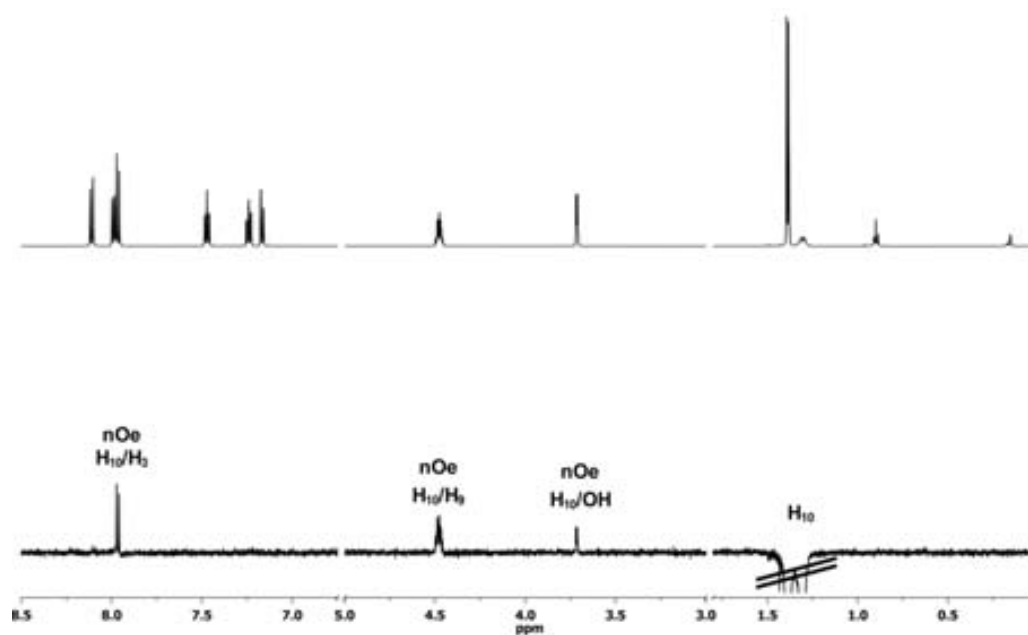
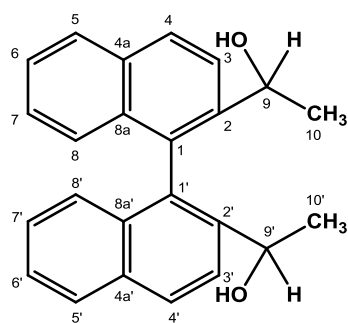
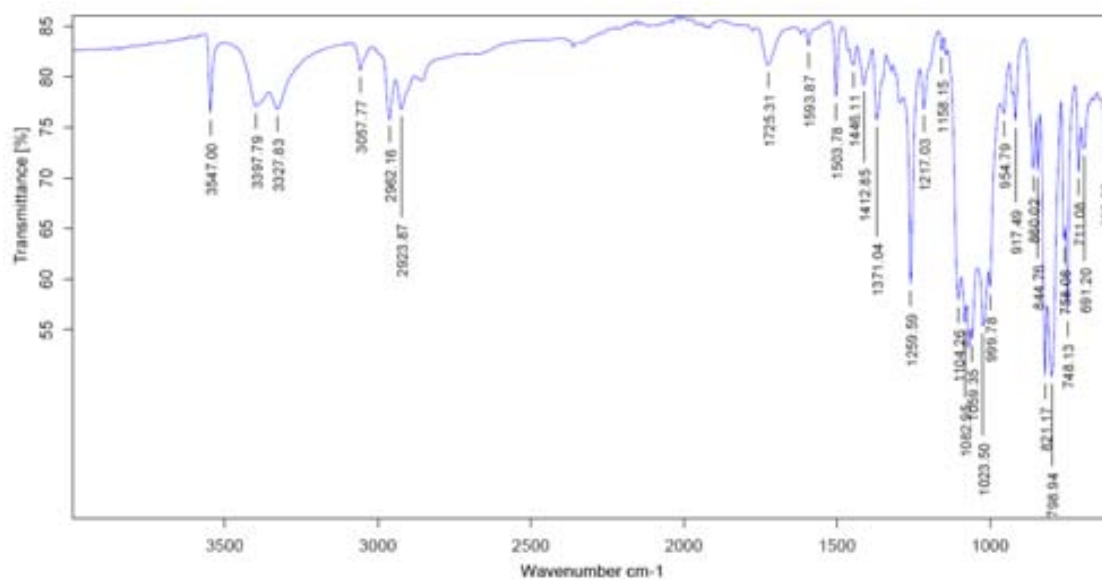
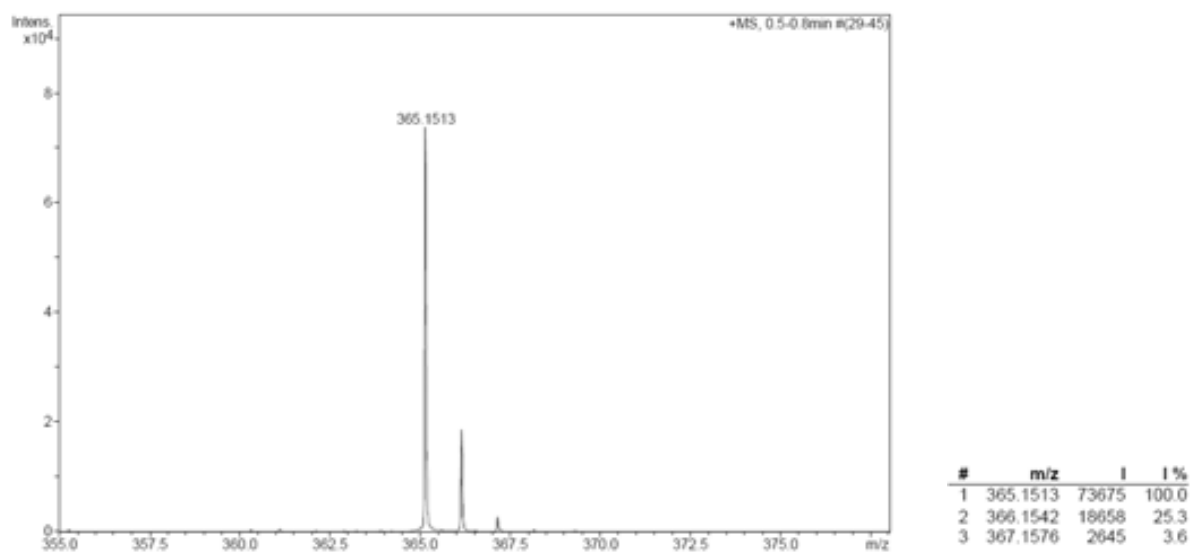


Figura 8.150. Espectre nOe (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,RS)-67.

8.32. (a*RS,RS,SR*)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (a*RS,RS,SR*)-67(a*RS,RS,SR*)-67Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

Pes molecular: 342.43

Figura 8.151. Espectre IR d'(a*RS,RS,SR*)-67.Figura 8.152. Espectre de masses d'alta resolució d'(a*RS,RS,SR*)-67.

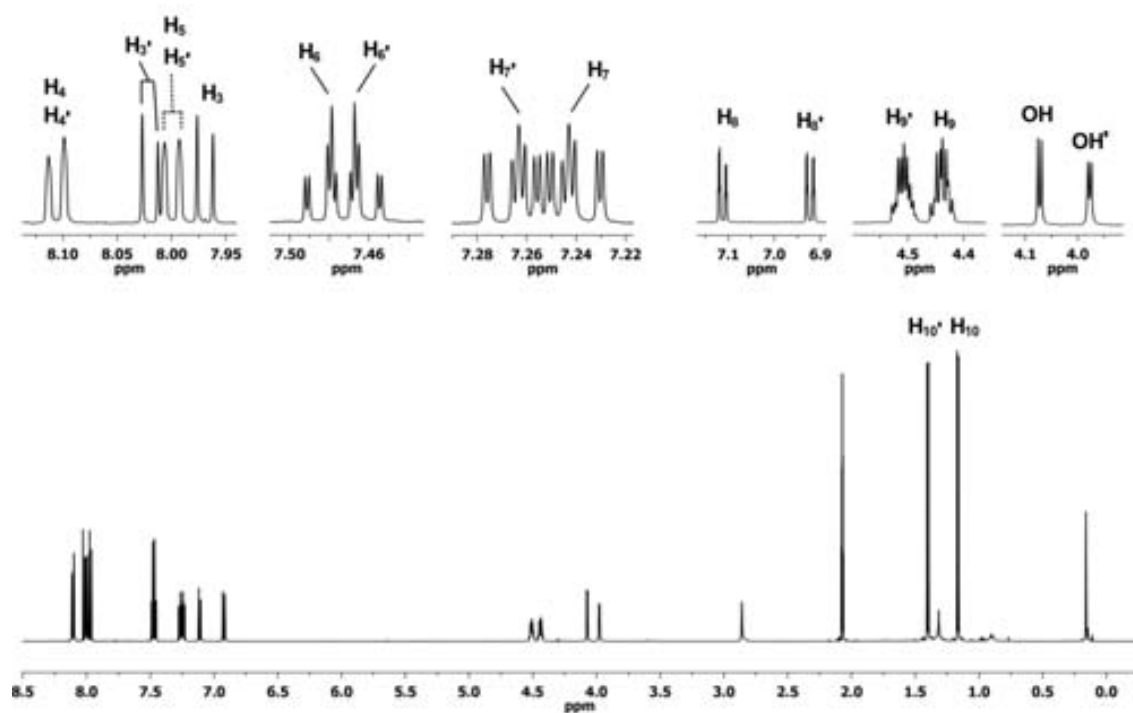


Figura 8.153. Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,SR)-67.

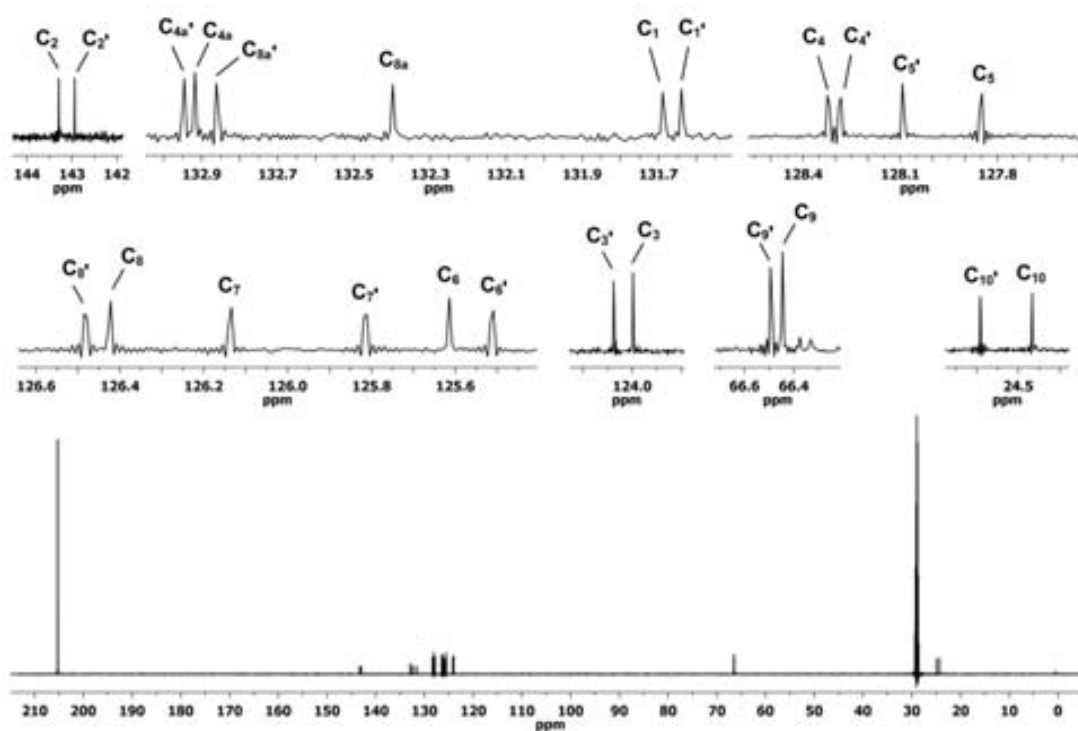


Figura 8.154. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,SR)-67.

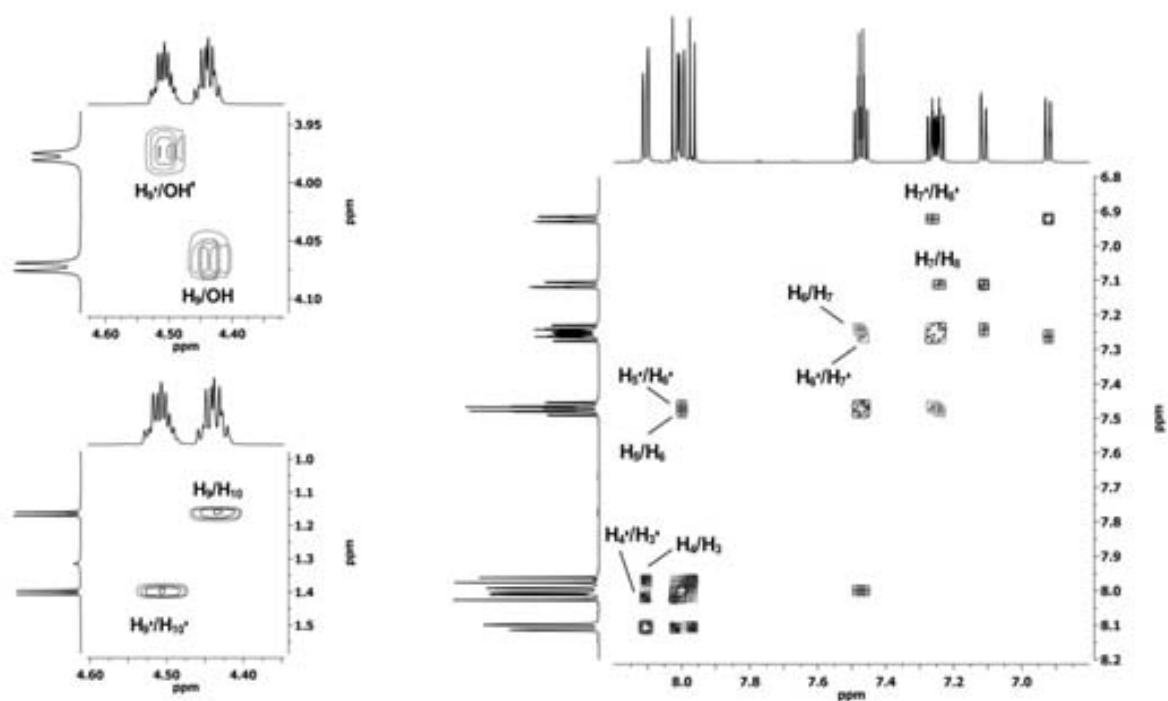


Figura 8.155. Espectre COSY (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,SR)-67.

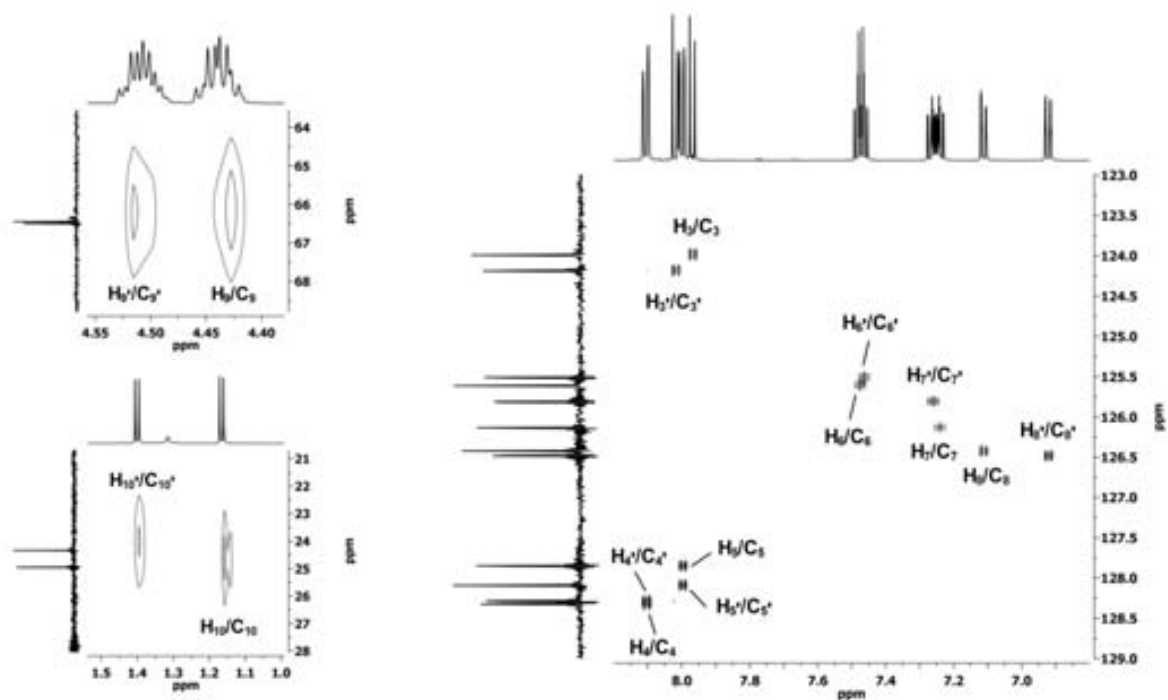


Figura 8.156. Espectre HSQC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,SR)-67.

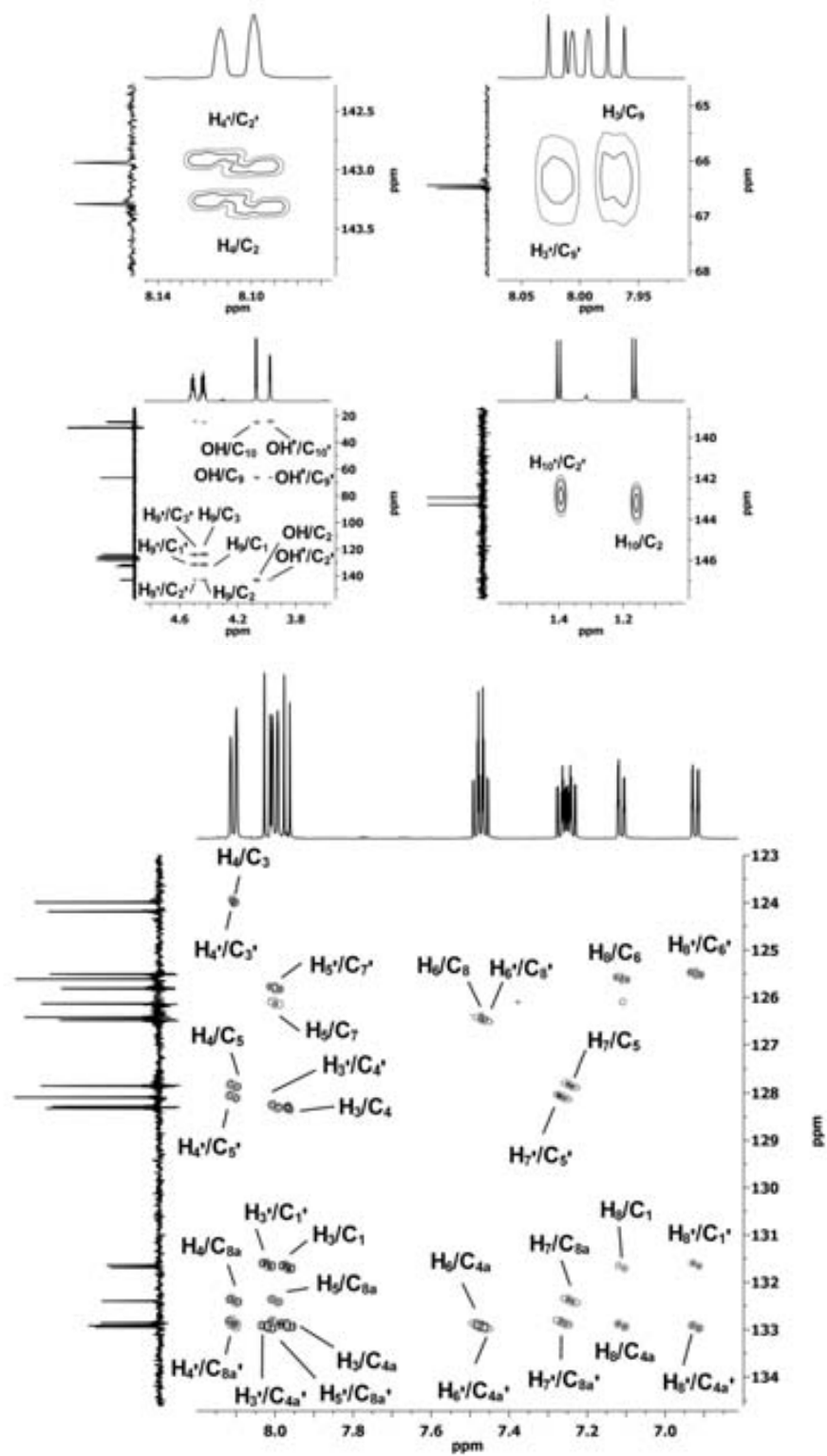


Figura 8.157. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,SR)-67.



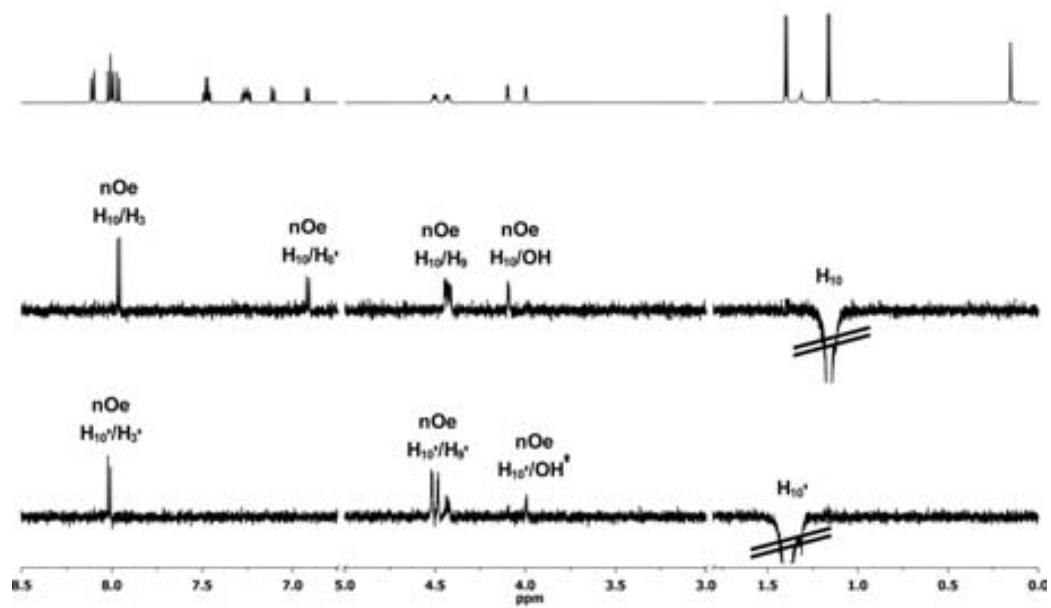
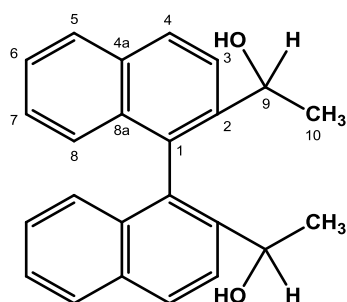


Figura 8.158. Espectres nOe (600 MHz, acetona- $d_6$ )  $d'(aRS,RS,SR)-67$ .

## 8.33. (aRS,SR,SR)-1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)dietanol, (aRS,SR,SR)-67



(aRS,SR,SR)-67

Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

Pes molecular: 342.43

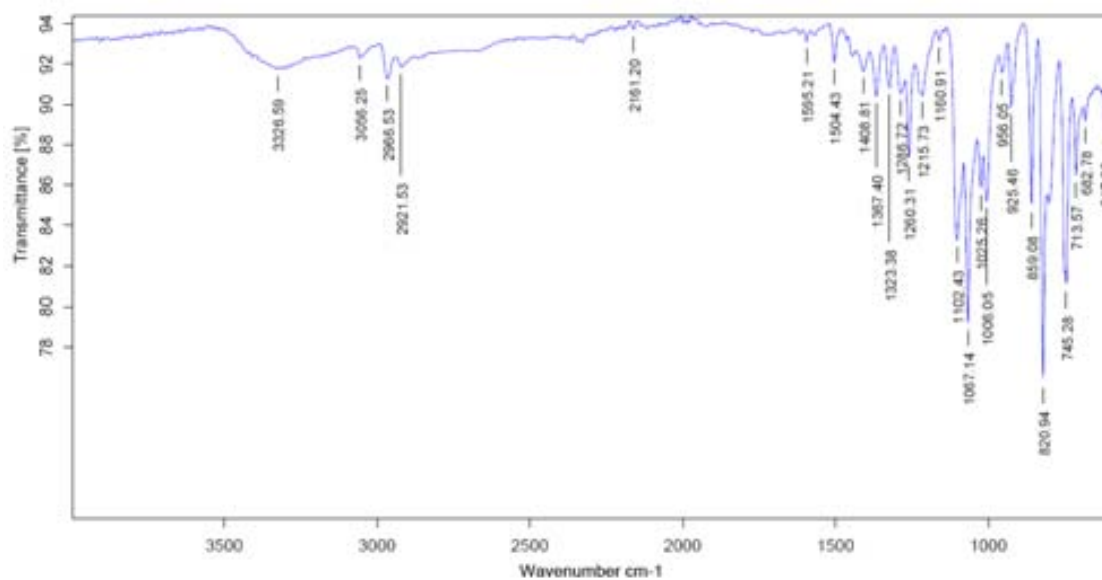


Figura 8.159. Espectre IR d'(aRS,SR,SR)-67.

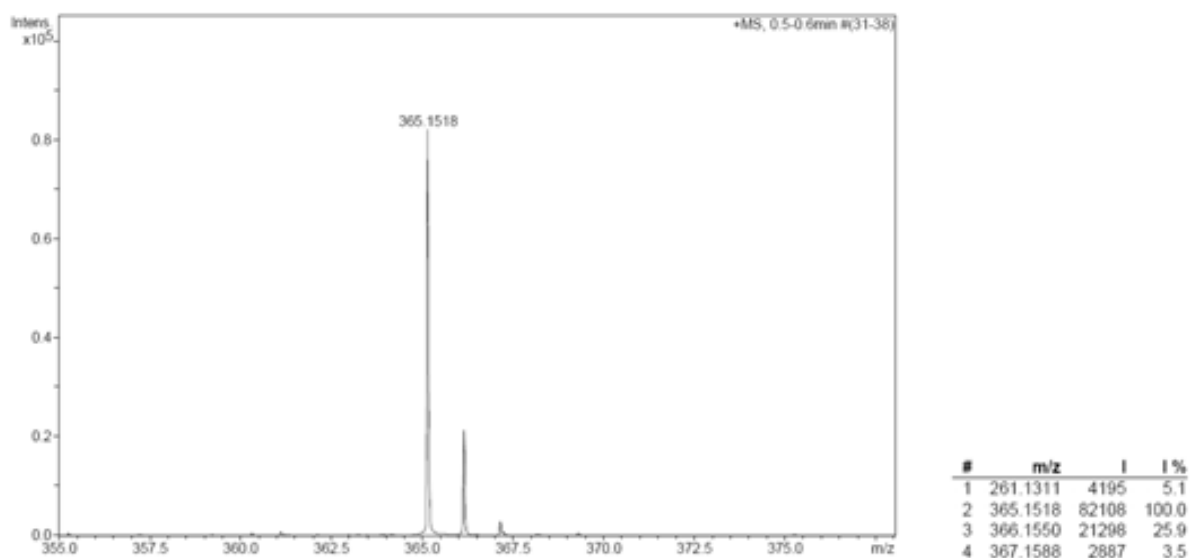
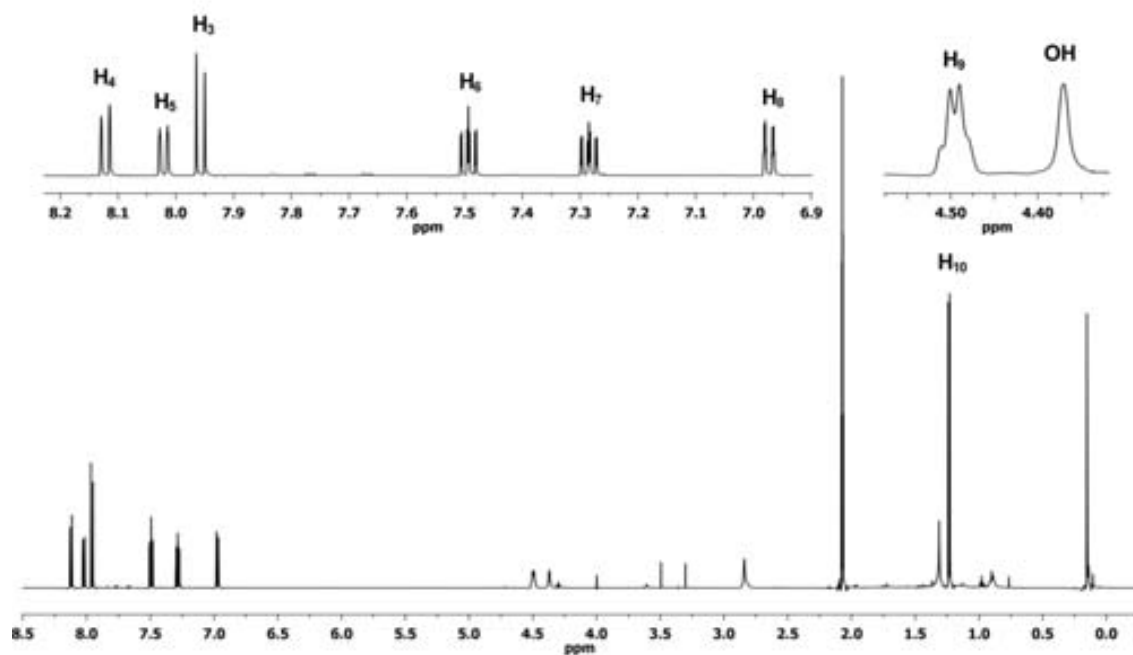
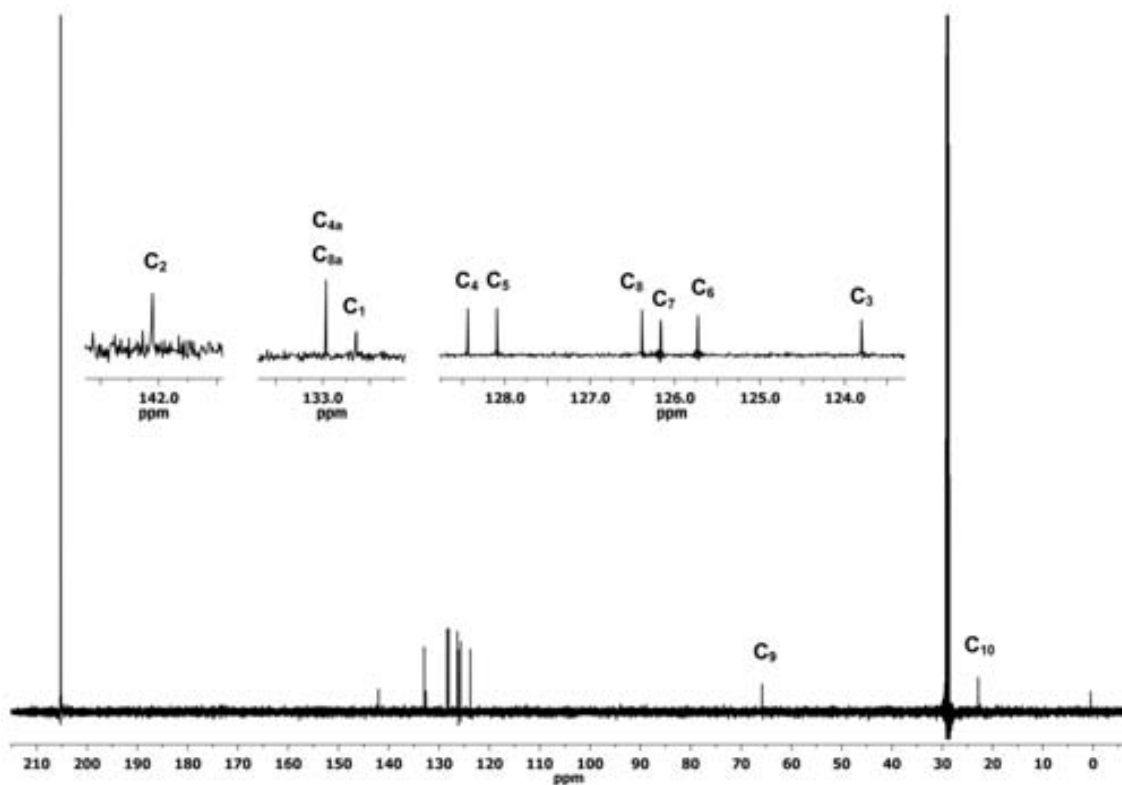
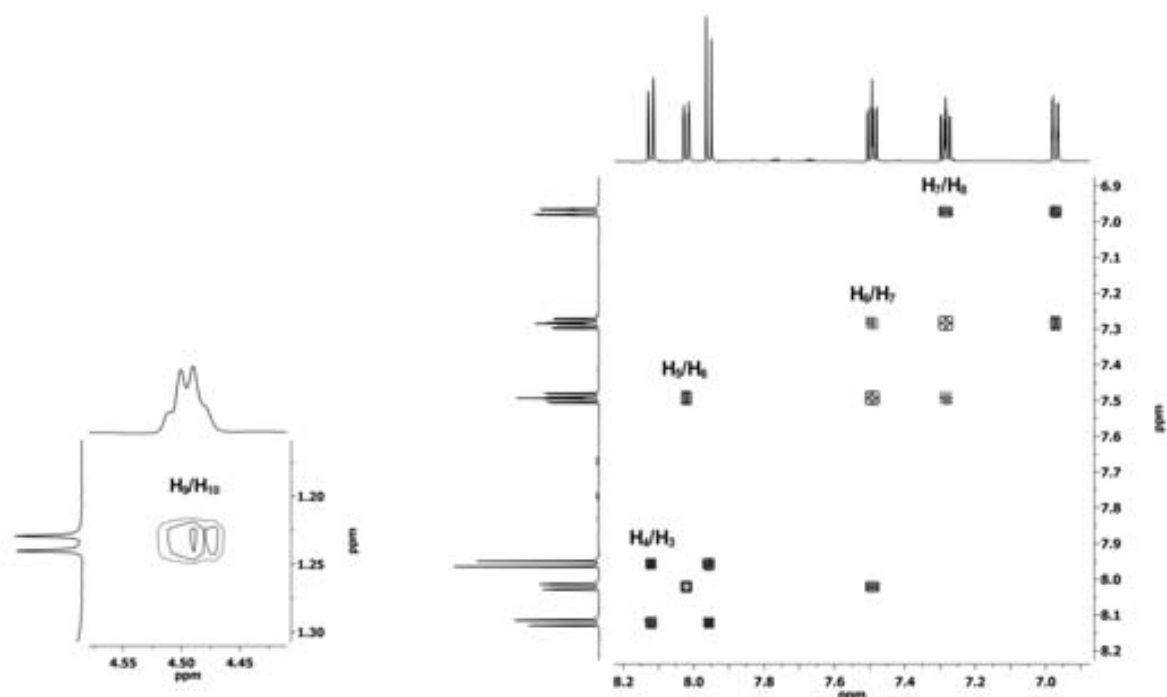
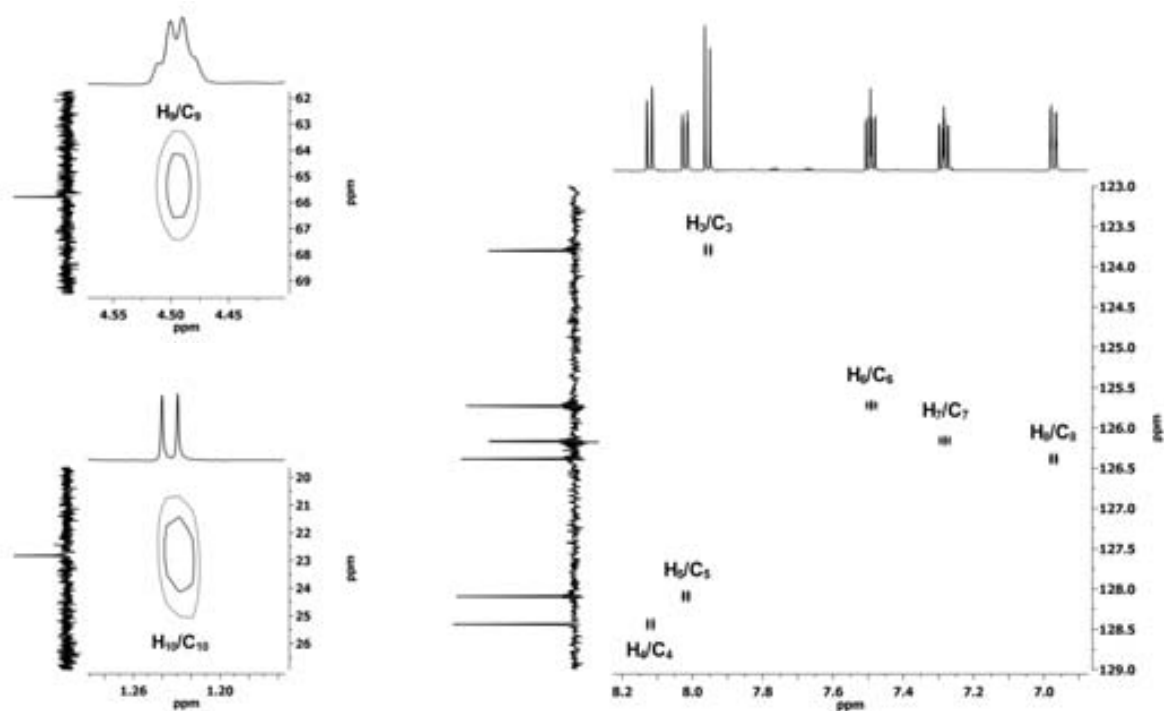


Figura 8.160. Espectre de masses d'alta resolució d'(aRS,SR,SR)-67.

Figura 8.161. Espectre de  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{acetone-}d_6$ ) de **67**.Figura 8.162. Espectre de  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{acetone-}d_6$ ) de **67**.

Figura 8.163. Espectre COSY (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) d'(aRS,SR,SR)-67.Figura 8.164. Espectre HSQC (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) d'(aRS,SR,SR)-67.

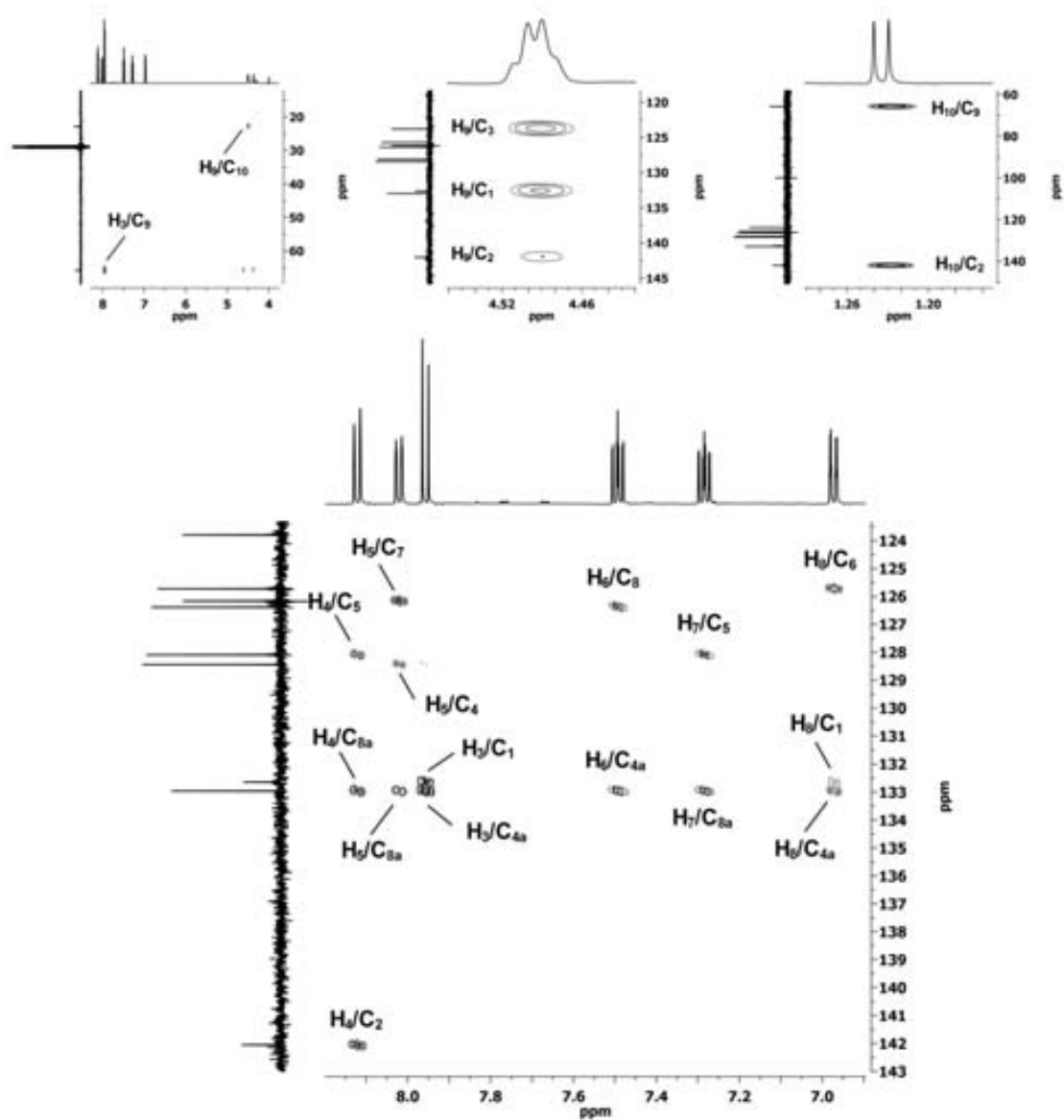


Figura 8.165. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,SR,SR)-67.

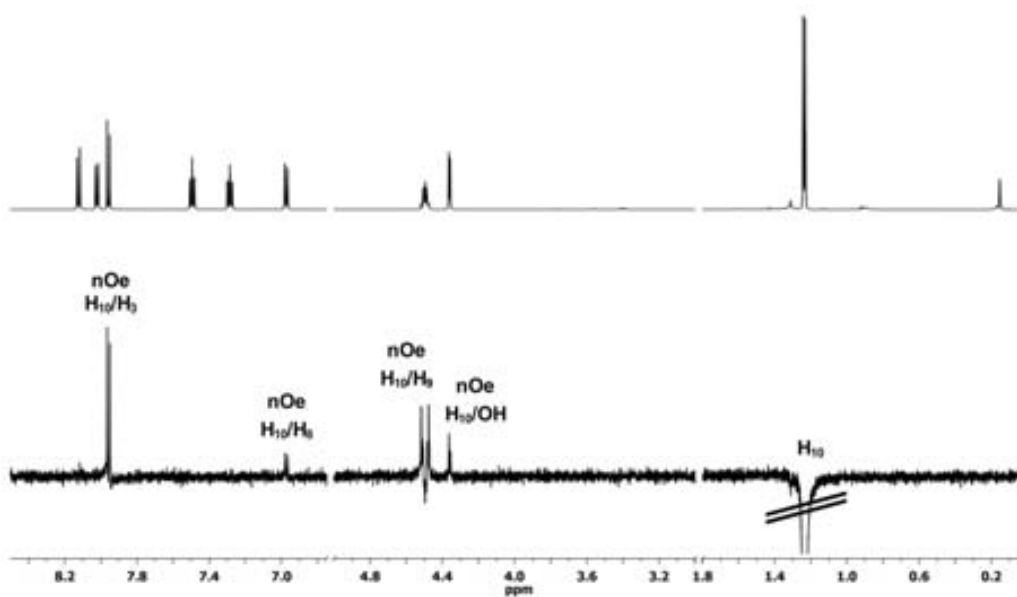
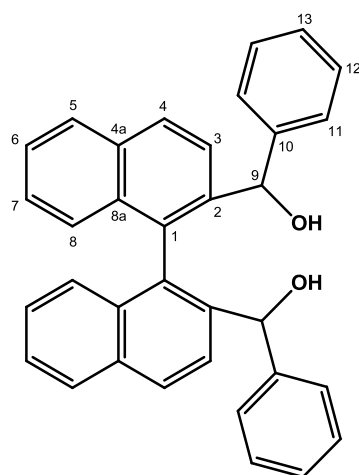


Figura 8.166. Espectre nOe (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,SR,SR)-67.

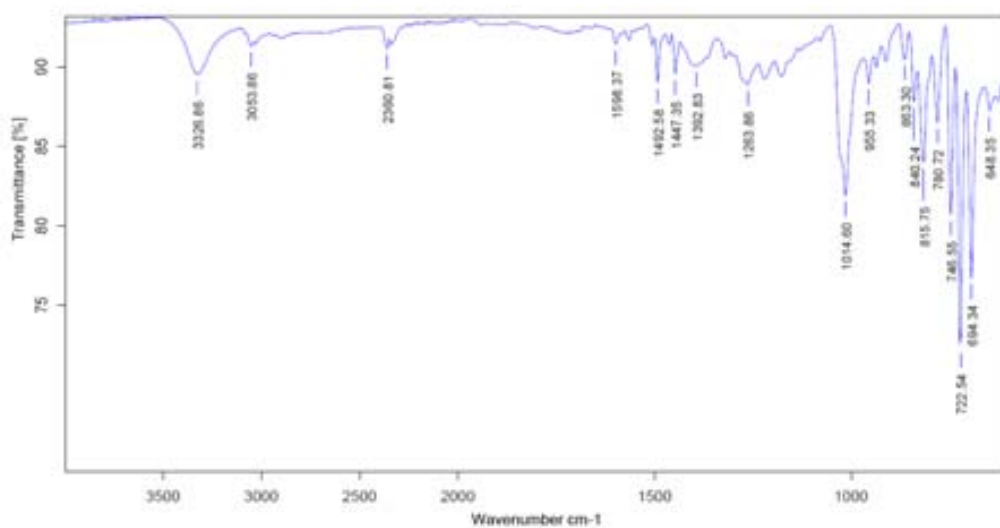
**8.34. (a*RS,RS,RS*)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol),  
(a*RS,RS,RS*)-68**



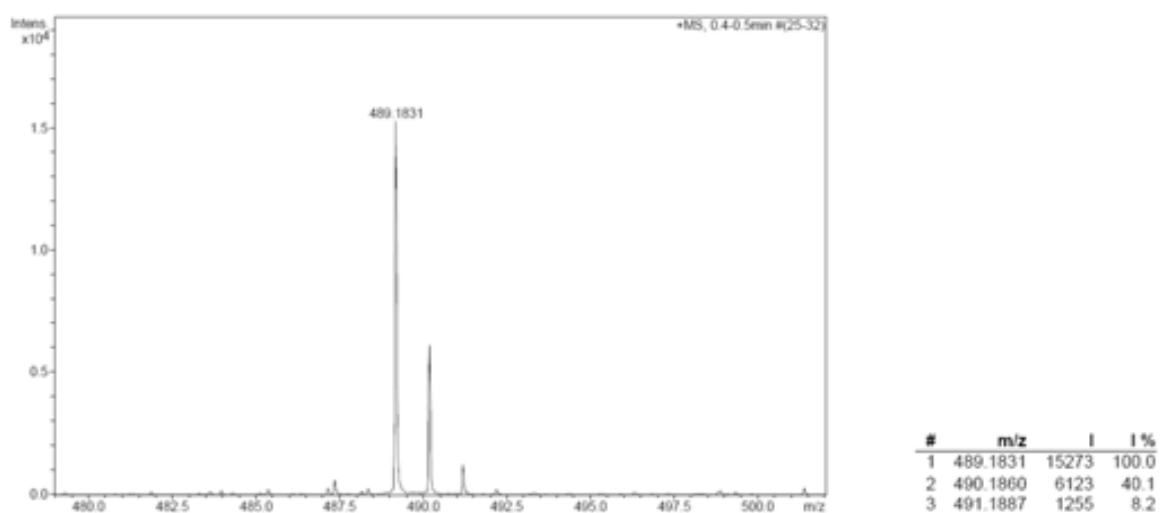
**(a*RS,RS,RS*)-68**

Fórmula molecular:  $C_{34}H_{26}O_2$

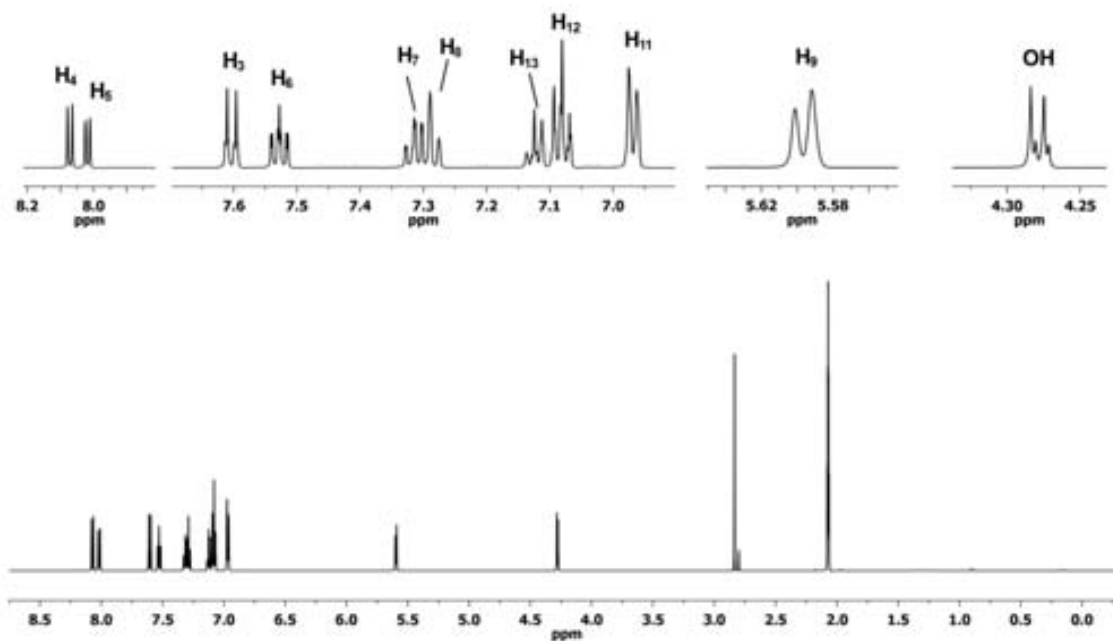
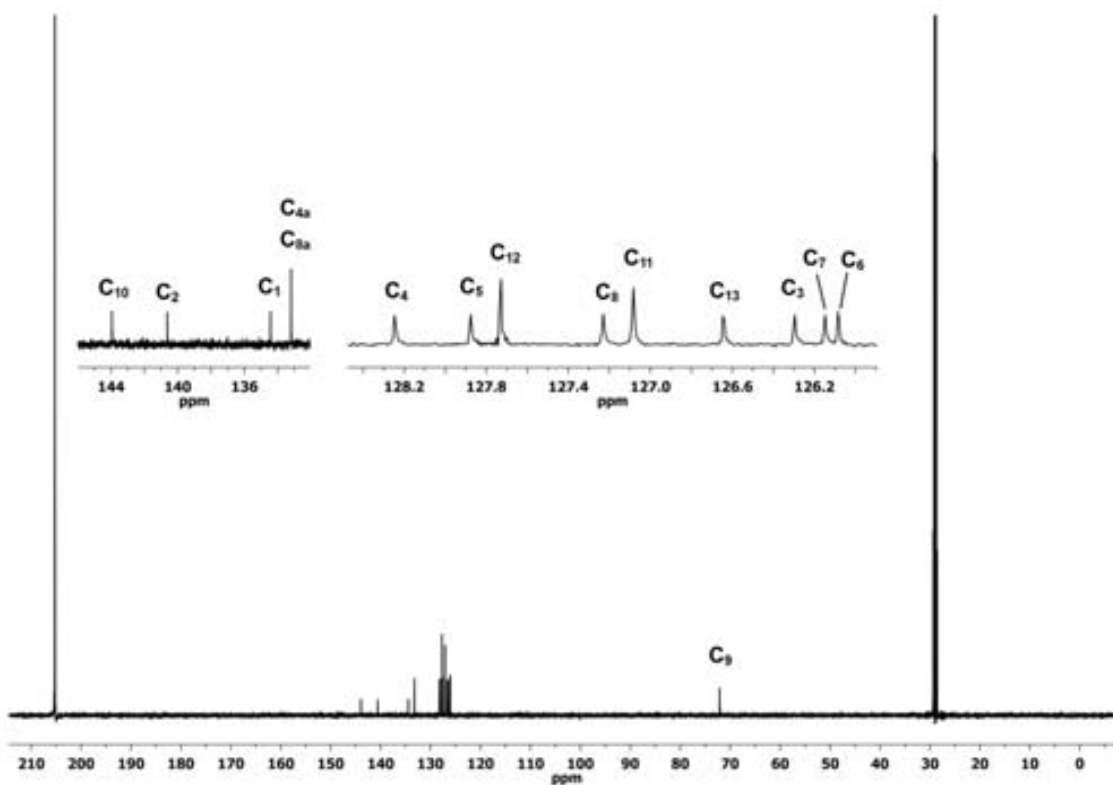
Pes molecular: 466.57

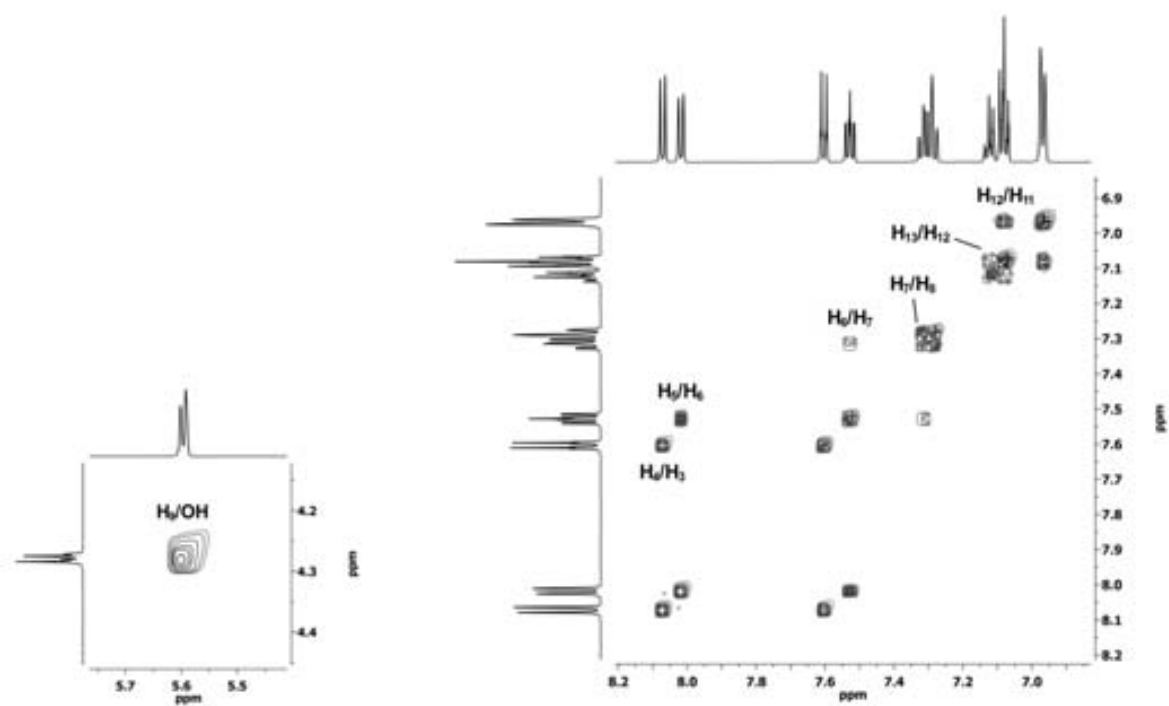
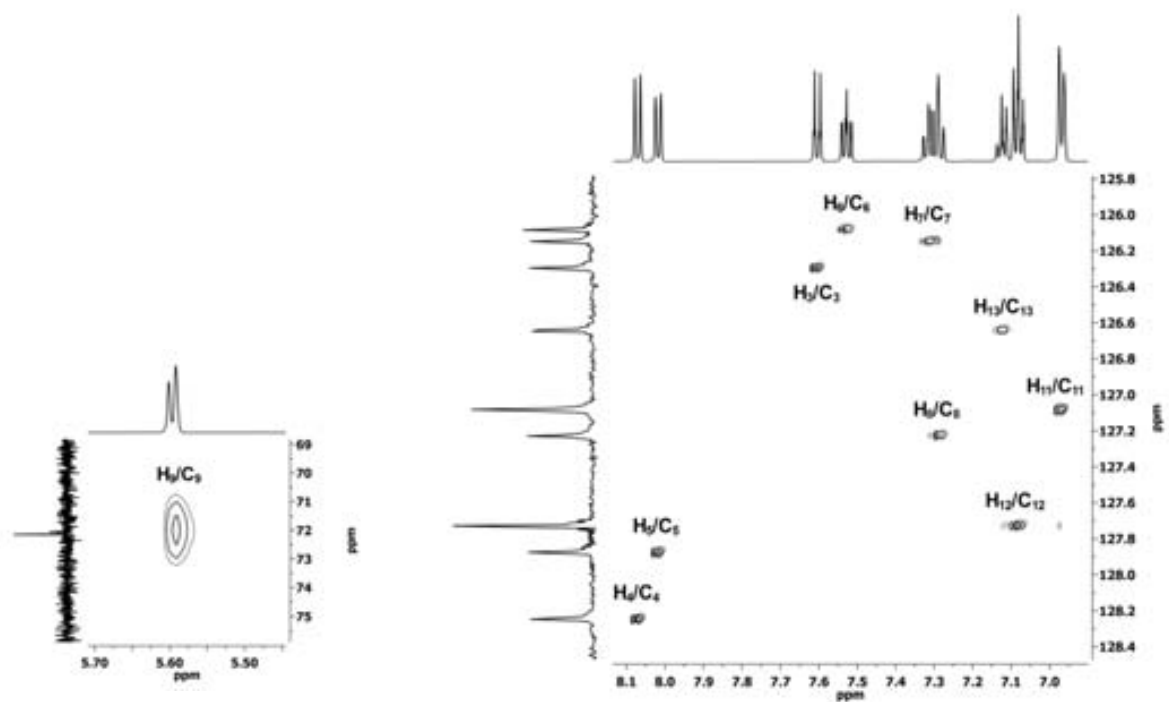


**Figura 8.167.** Espectre IR d'(*aRS,RS,RS*)-68.



**Figura 8.168.** Espectre de masses d'alta resolució d'(*aRS,RS,RS*)-68.

Figura 8.169. Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,RS)-**68**.Figura 8.170. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,RS)-**68**.

Figura 8.171. Espectre COSY (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) d'(aRS,RS,RS)-68.Figura 8.172. Espectre HSQC (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) d'(aRS,RS,RS)-68.



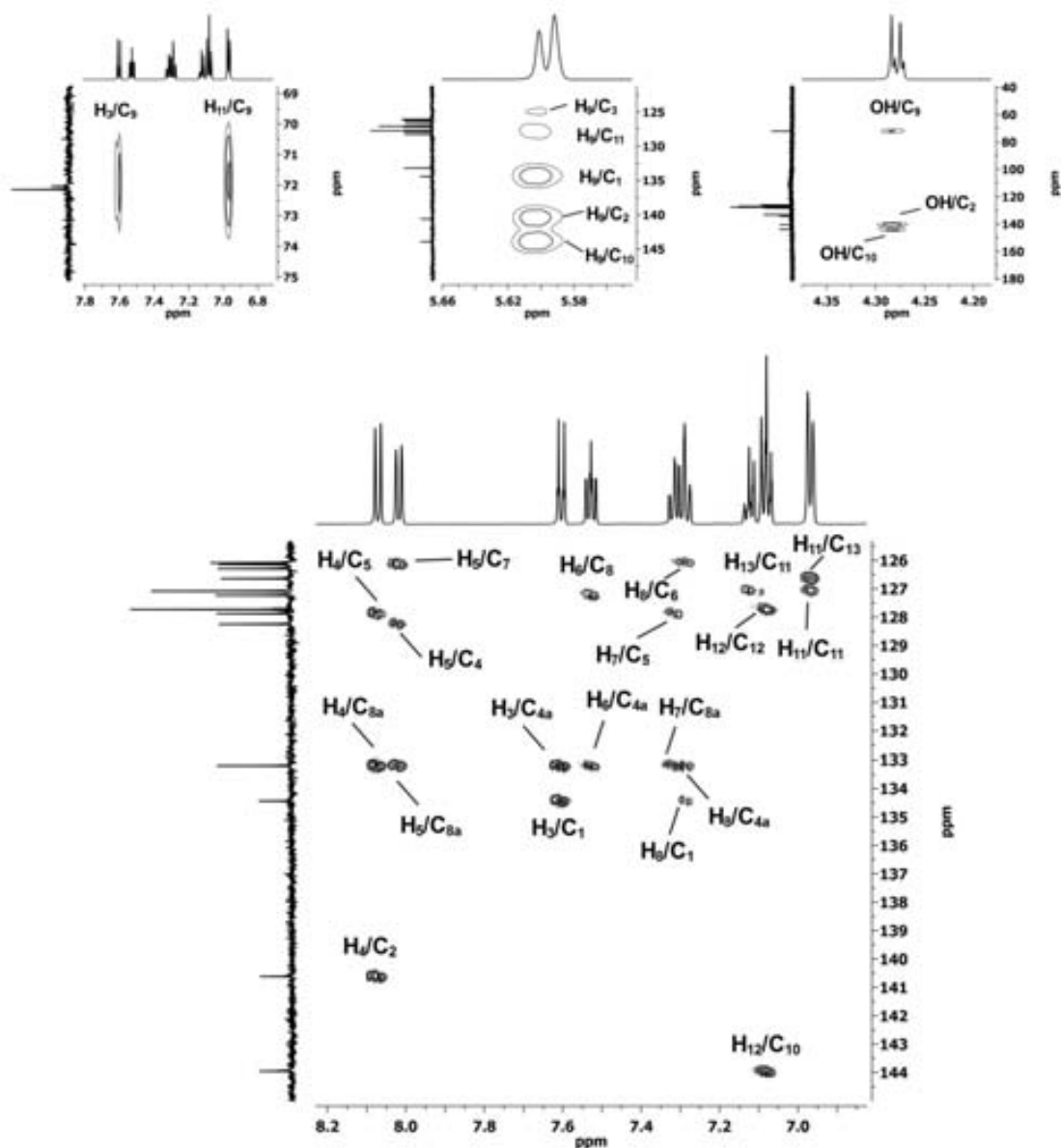


Figura 8.173. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,RS)-68.

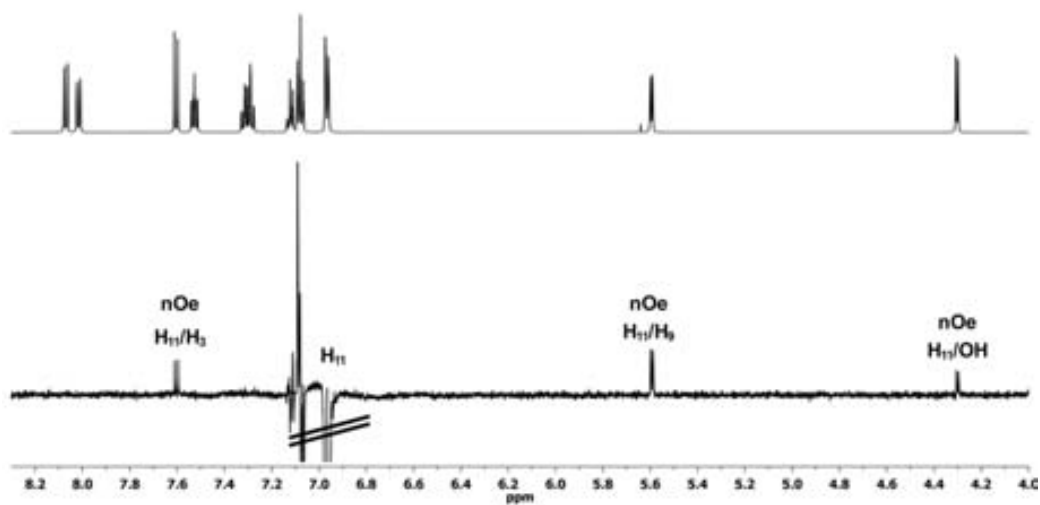
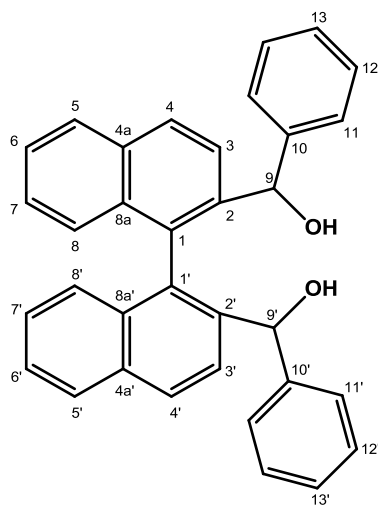


Figura 8.174. Espectre nOe (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,RS)-68.

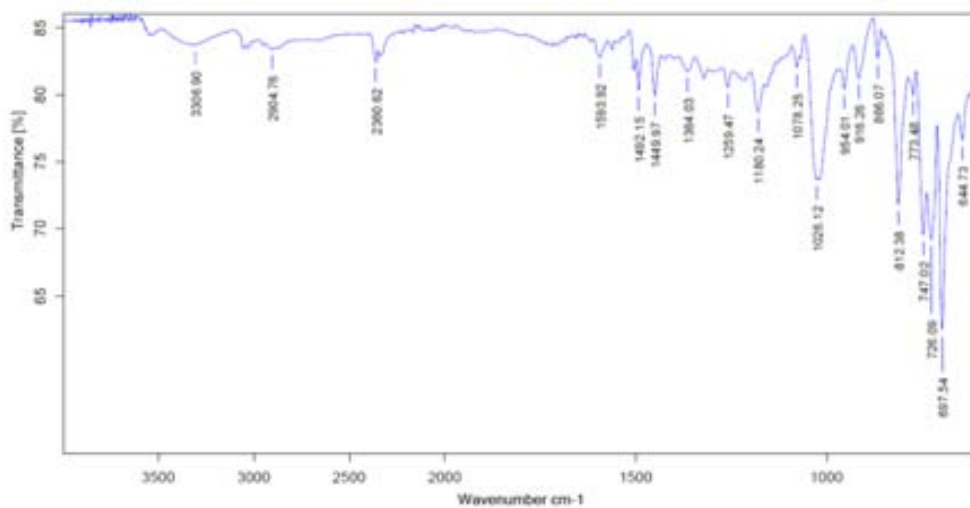
**8.35. (aRS,RS,SR)-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(fenilmetanol),  
(aRS,RS,SR)-68**



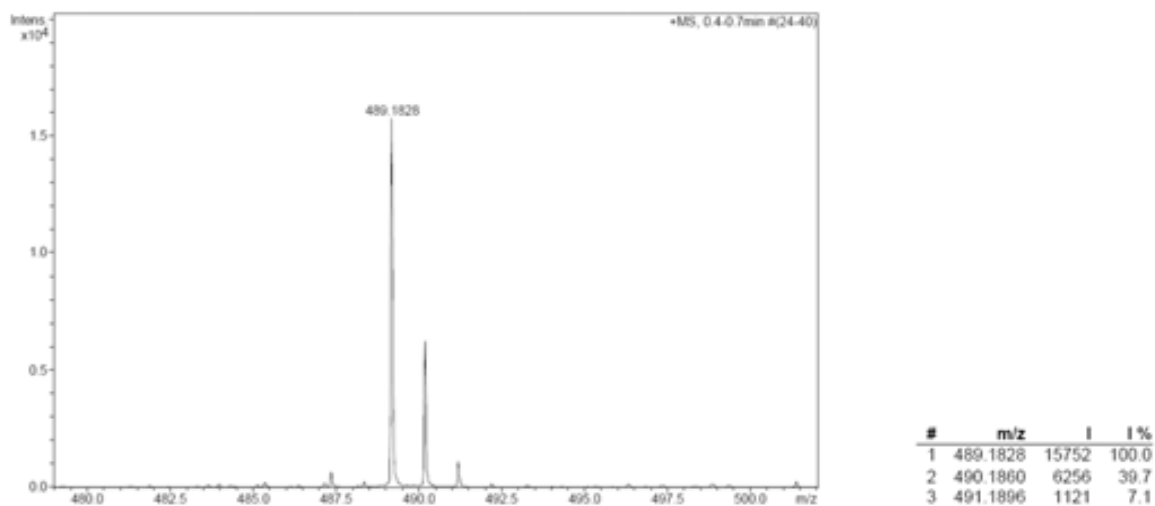
**(aRS,RS,SR)-68**

Fórmula molecular:  $C_{34}H_{26}O_2$

Pes molecular: 466.57



**Figura 8.175.** Espectre IR d'(*aRS,RS,SR*)-68.



**Figura 8.176.** Espectre de masses d'alta resolució d'(*aRS,RS,SR*)-68.

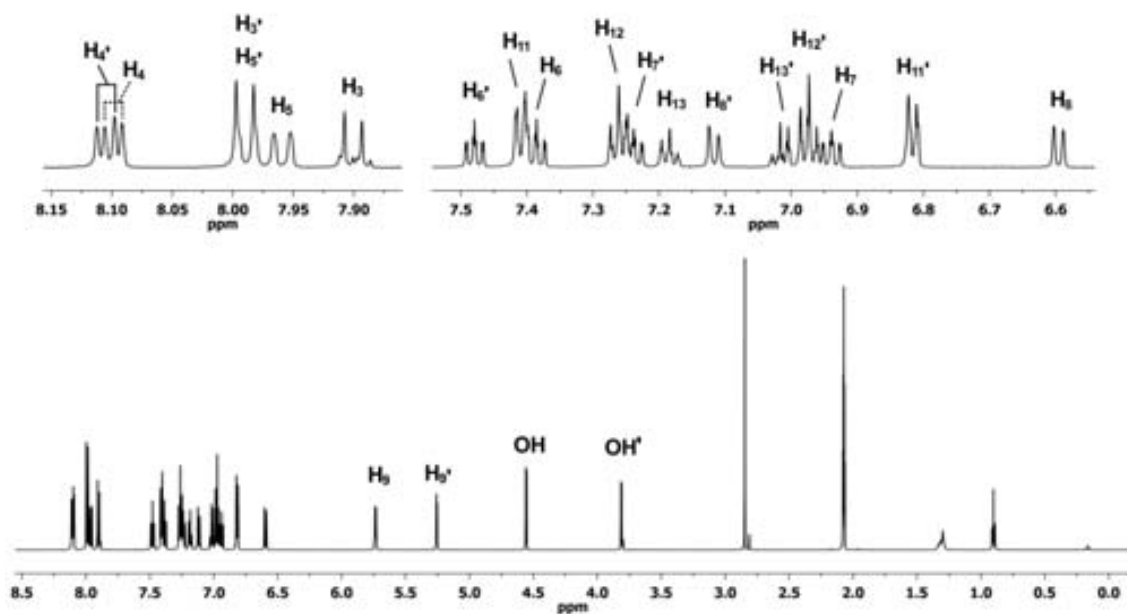


Figura 8.177. Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,SR)-68.

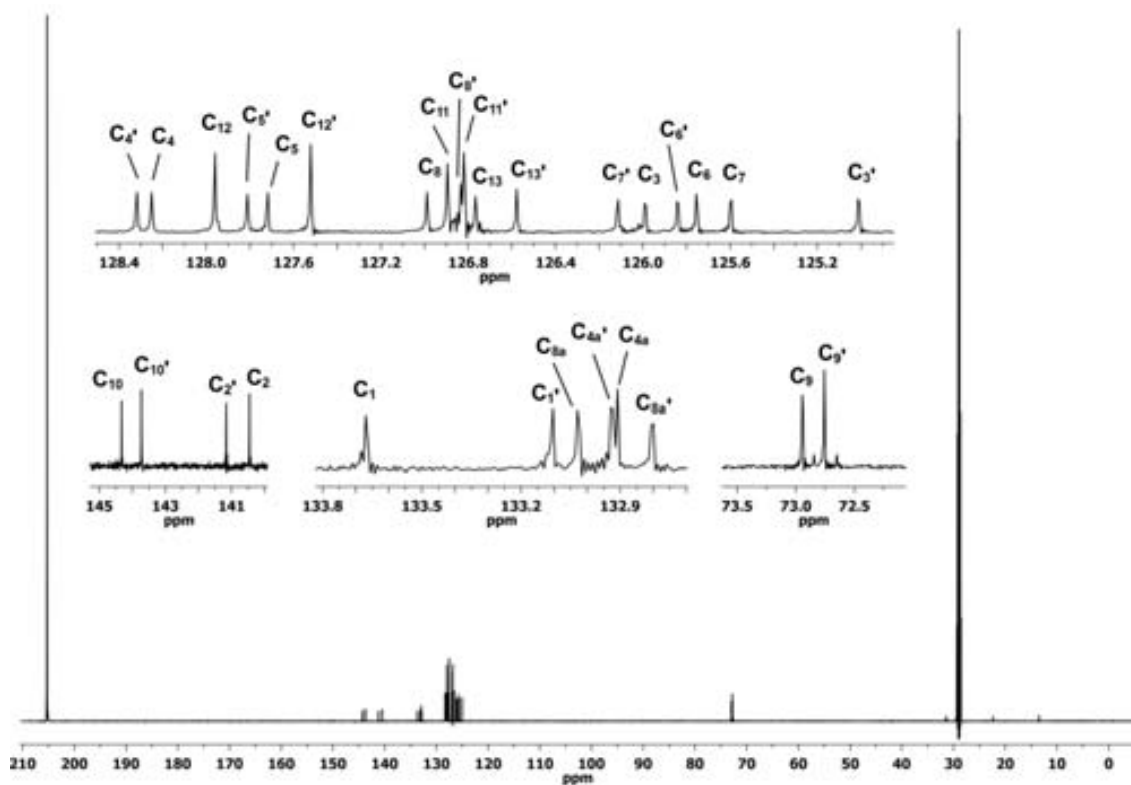
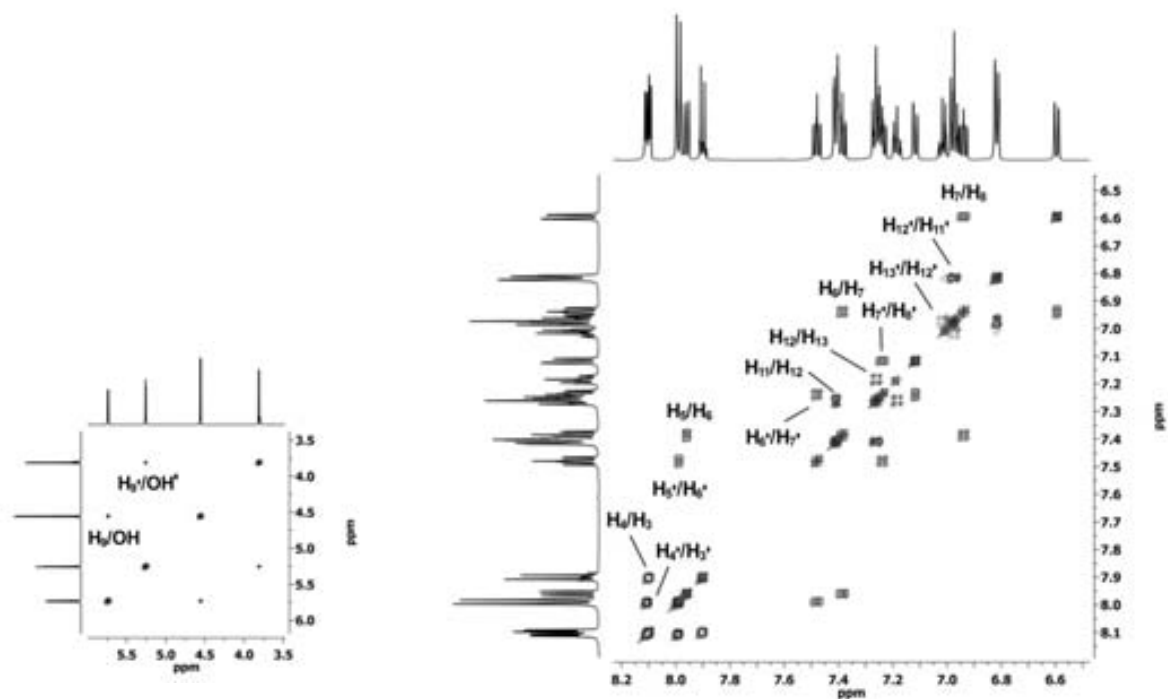
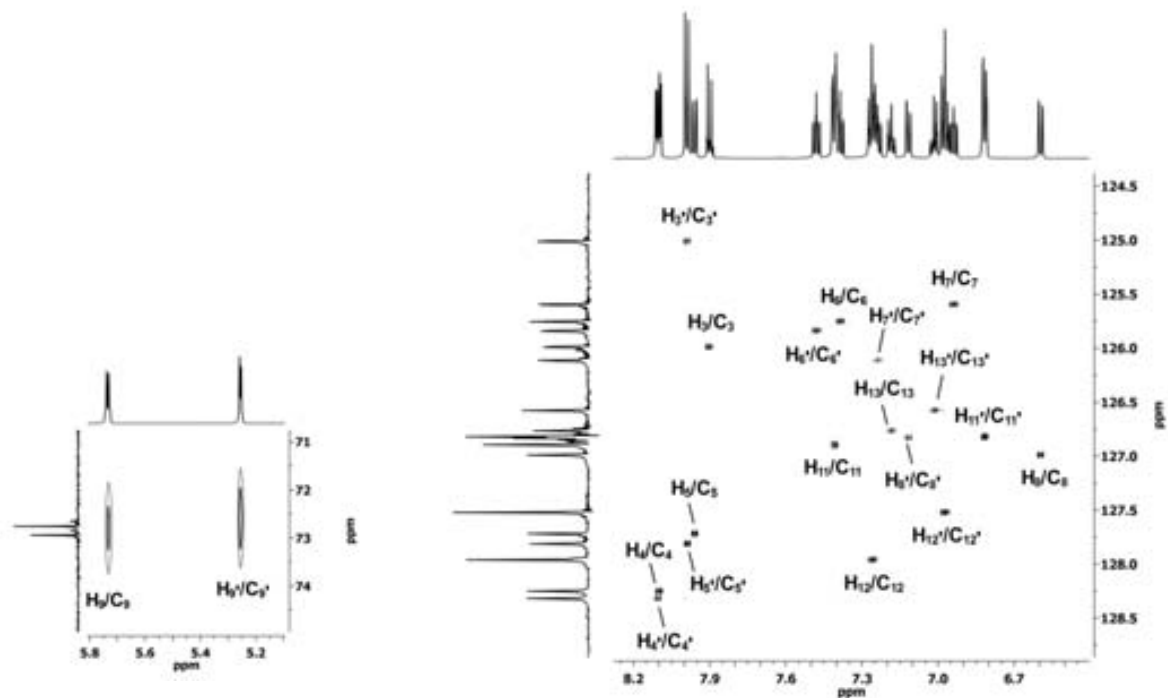


Figura 8.178. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aRS,RS,SR)-68.

Figura 8.179. Espectre COSY (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) d'(aRS,RS,SR)-68.Figura 8.180. Espectre HSQC (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) d'(aRS,RS,SR)-68.

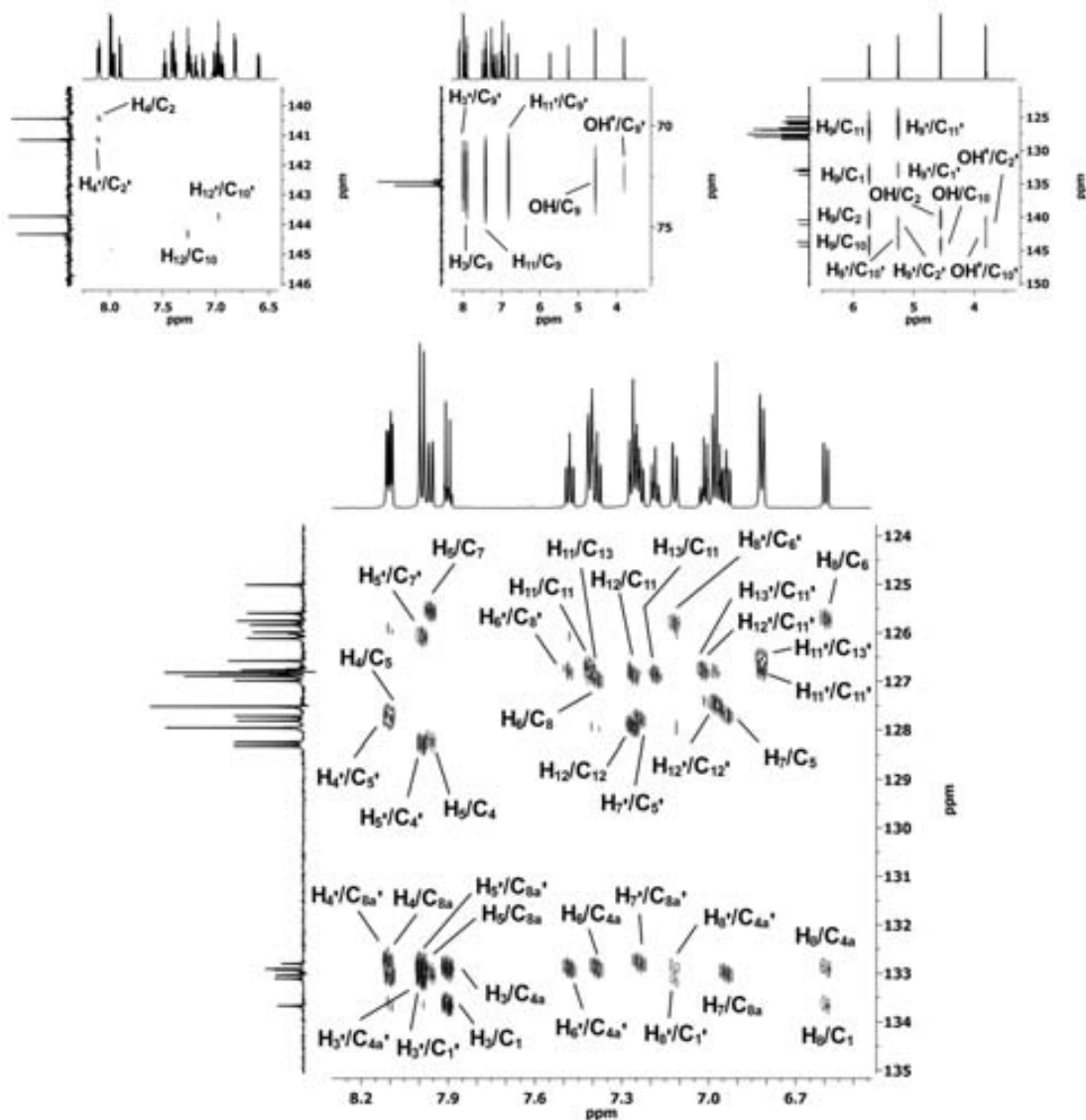


Figura 8.181. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ )  $d'(aRS,RS,SR)-68$ .

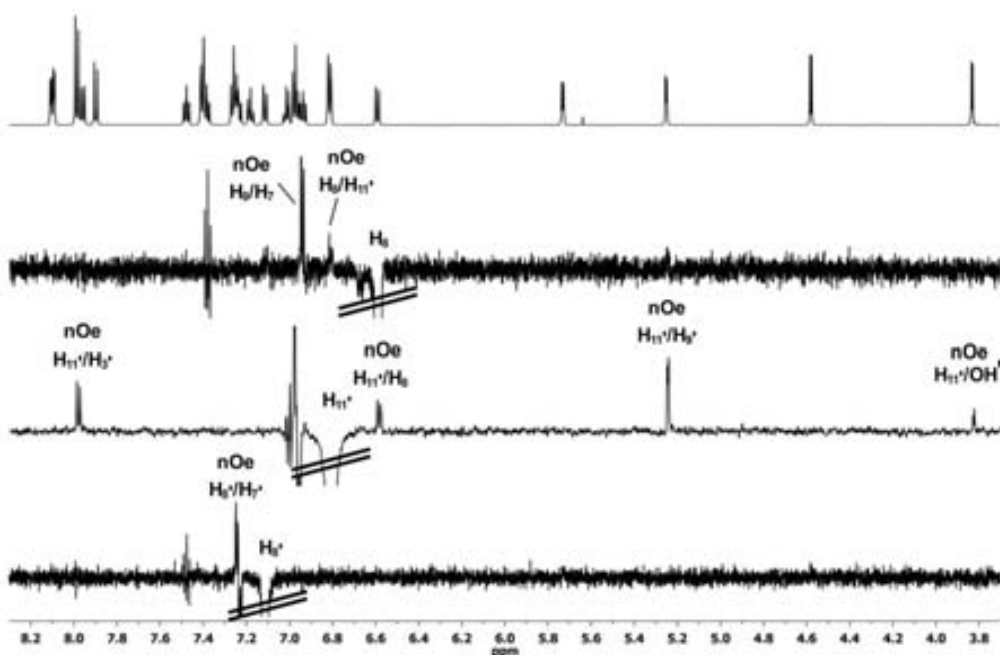
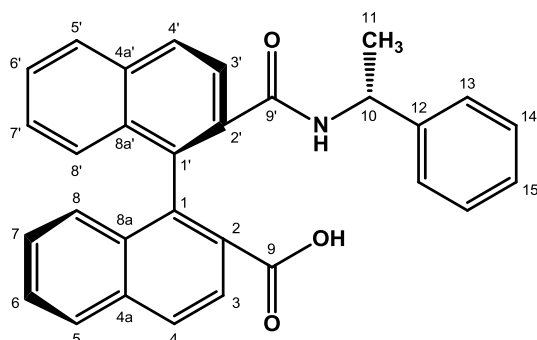


Figura 8.182. Espectres nOe (600 MHz, acetona- $d_6$ )  $d'(aRS,RS,SR)-68$ .

### 8.36. Àcid (a*R,R*)-2'-[[1-feniletil]carbamoil]-[1,1'-binaftalen]-2-carboxílic, (a*R,R*)-73

(a*R,R*)-73Fórmula molecular: C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

Pes molecular: 445.51

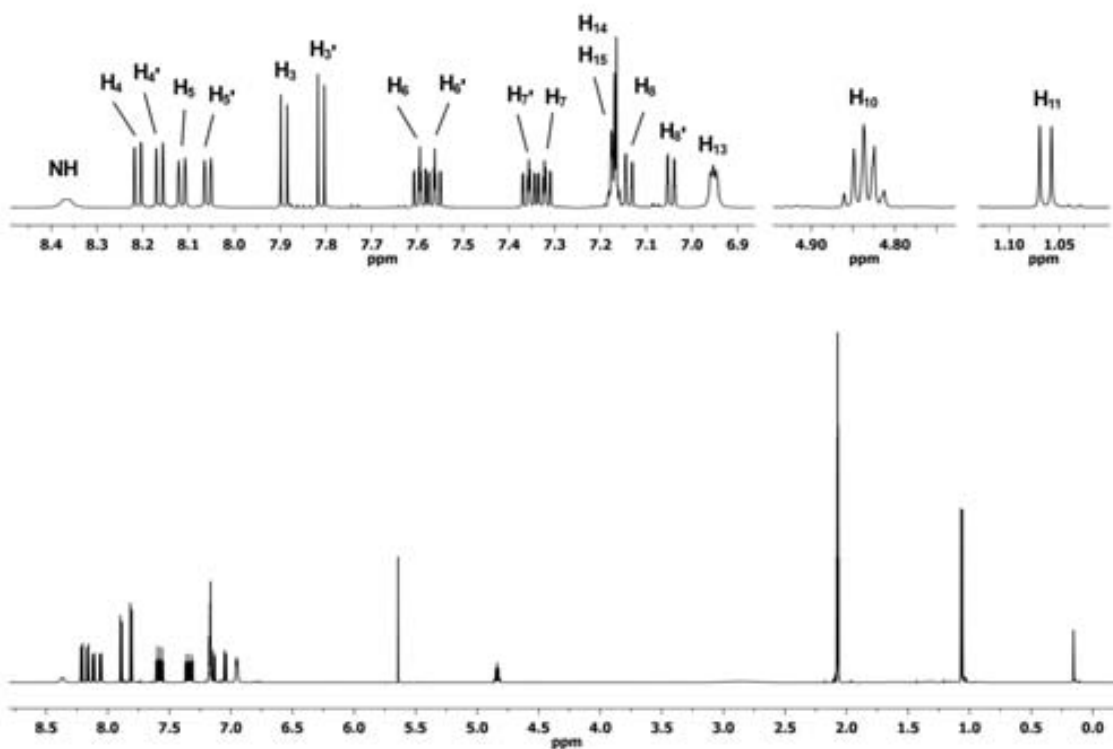


Figura 8.183. Espectre d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) d'(a*R,R*)-73.

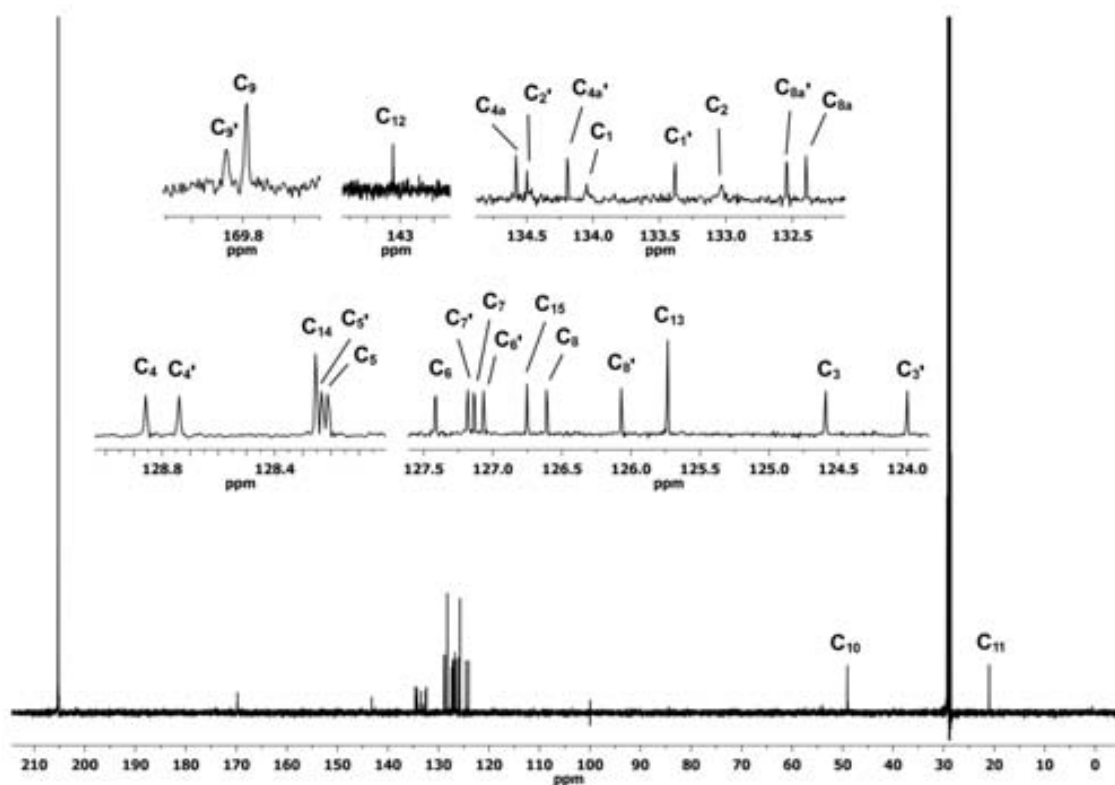


Figura 8.184. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aR,R)-73.

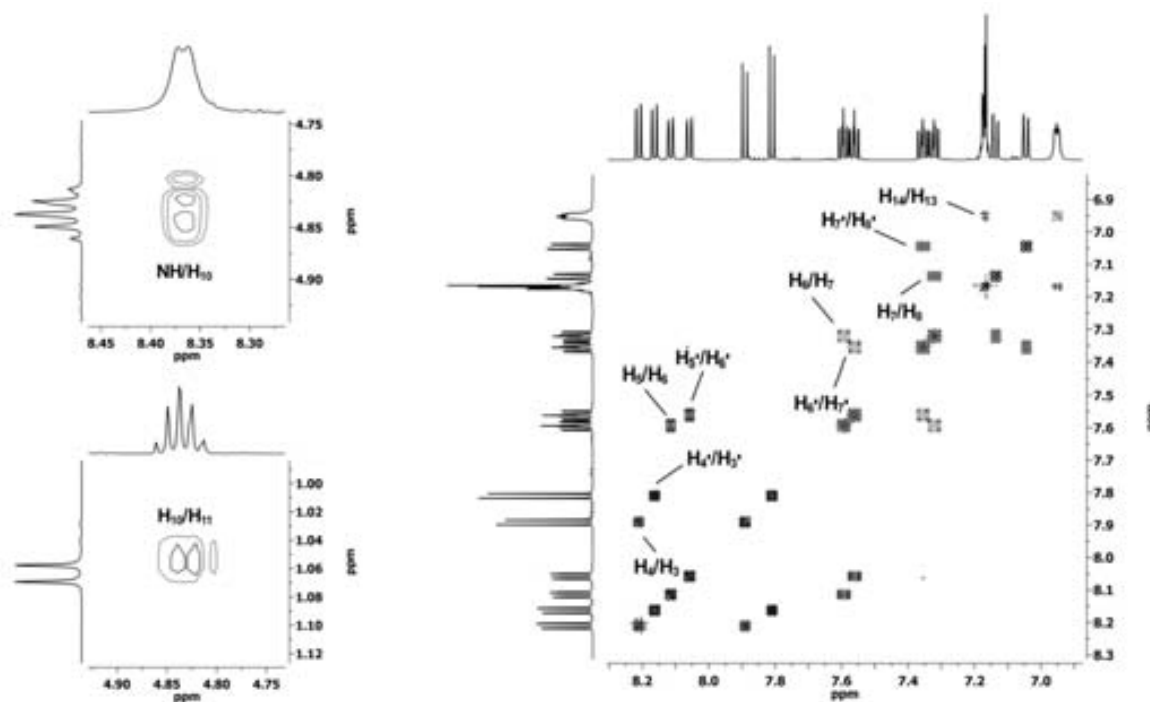


Figura 8.185. Espectre COSY (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aR,R)-73.

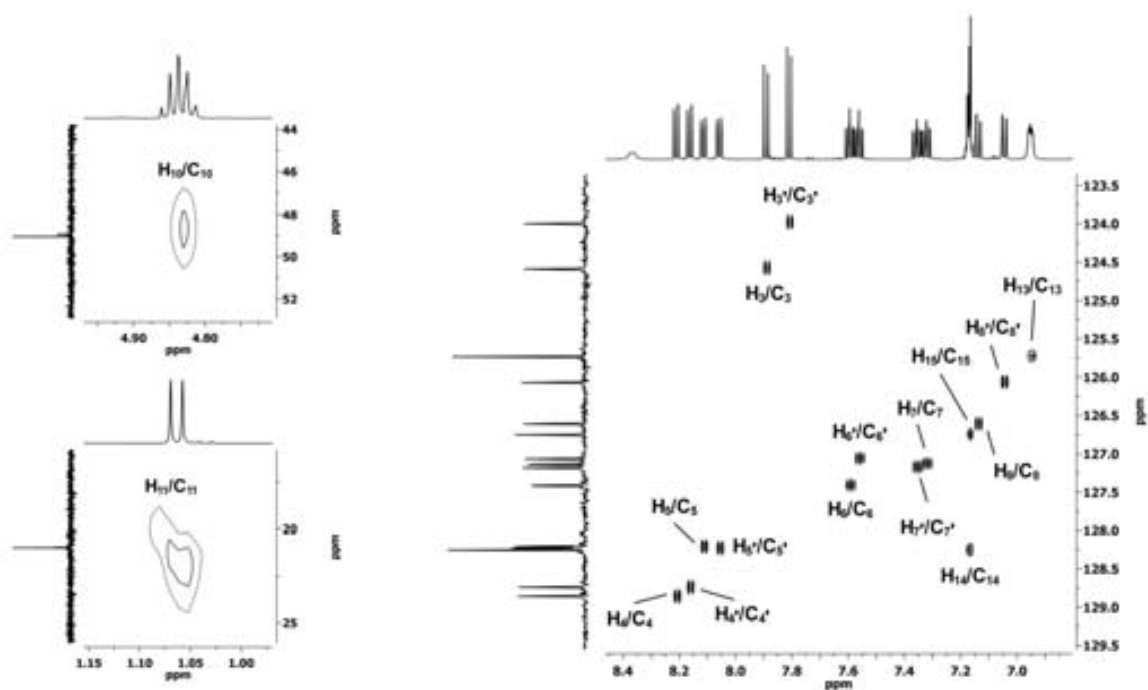


Figura 8.186. Espectre HSQC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aR,R)-73.

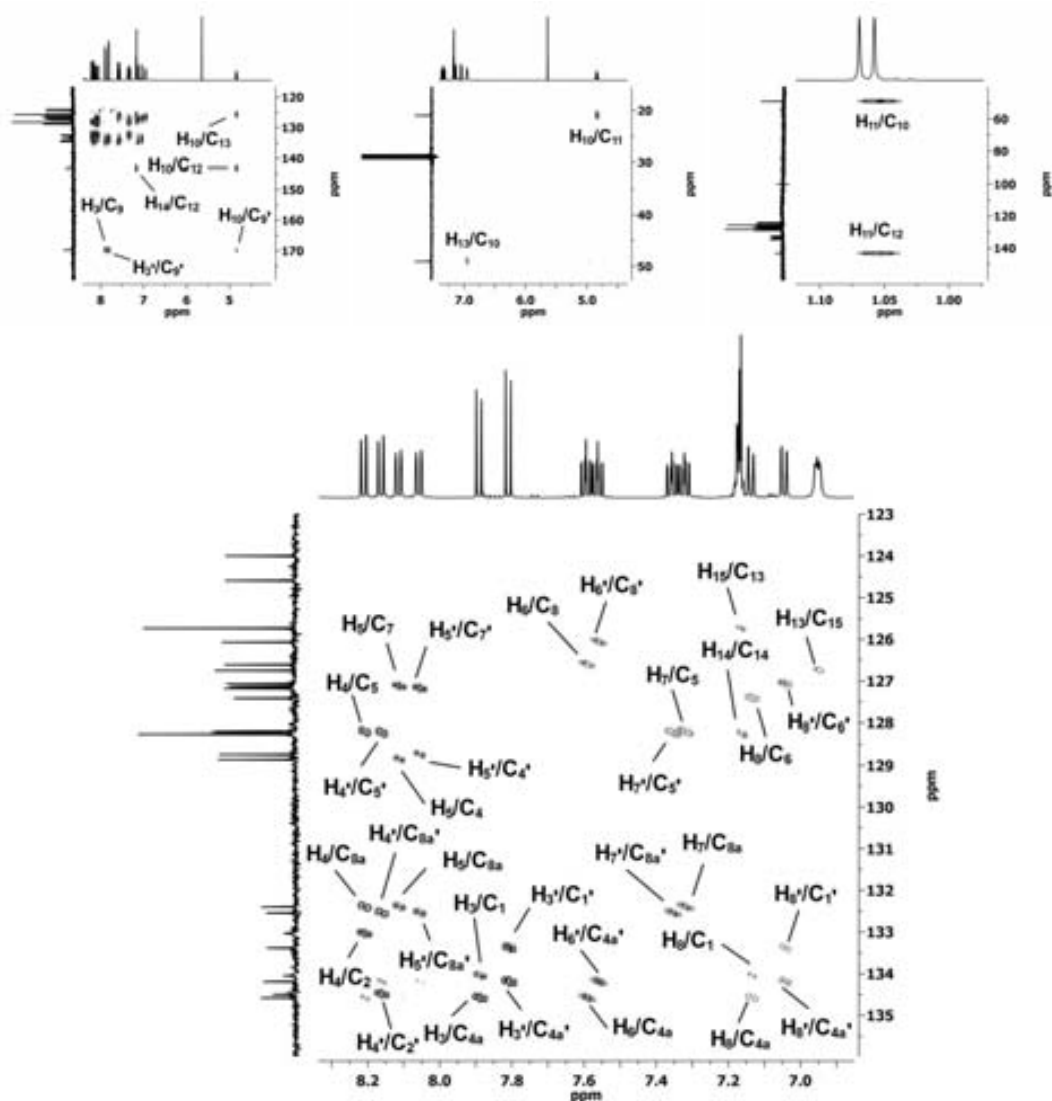
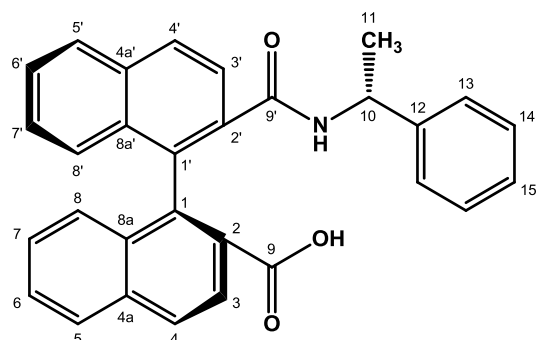


Figura 8.187. Espectre HMBC (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aR,R)-73.



8.37. Àcid (a*S*,*R*)-2'-[[1-feniletil]carbamoïl]-[1,1'-binaftalen]-2-carboxílic,  
(a*S*,*R*)-73



(a*S*,*R*)-73

Fórmula molecular: C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

Pes molecular: 445.51

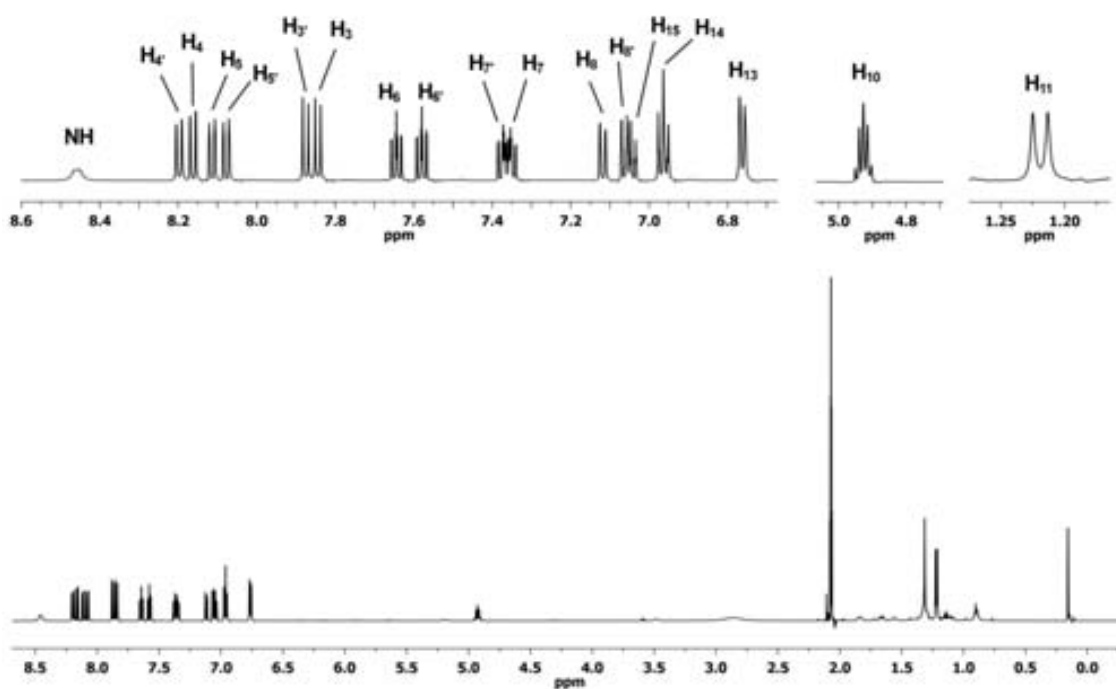


Figura 8.188. Espectre d'<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) d'(a*S*,*R*)-73.

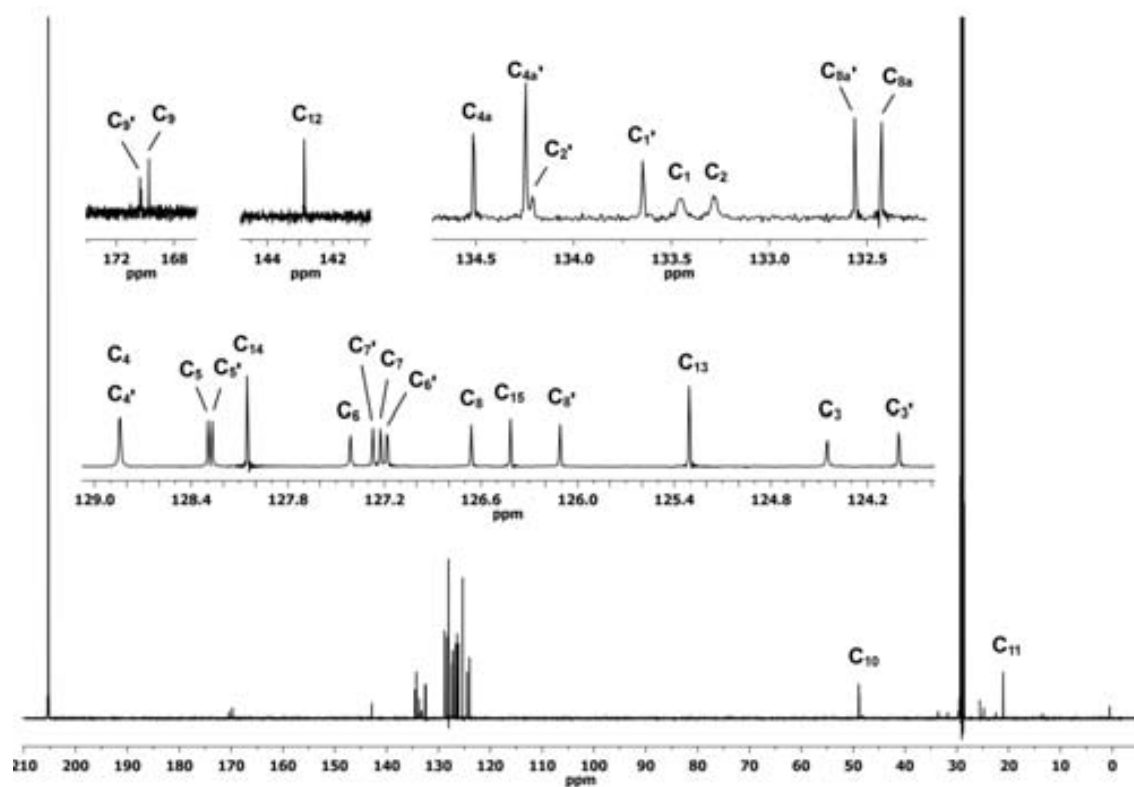


Figura 8.189. Espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (150 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aS,R)-73.

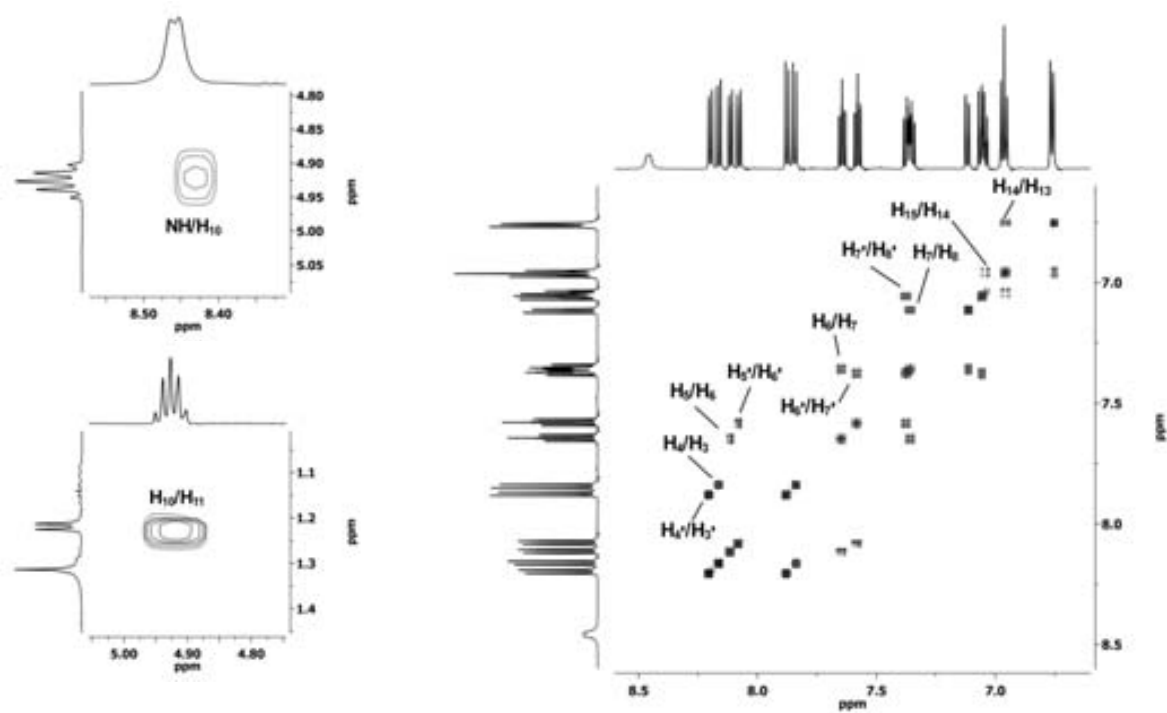
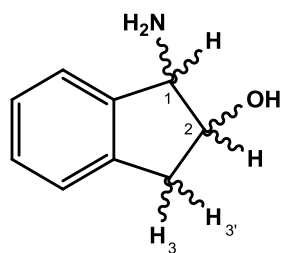


Figura 8.190. Espectre COSY (600 MHz, acetona- $d_6$ ) d'(aS,R)-73.

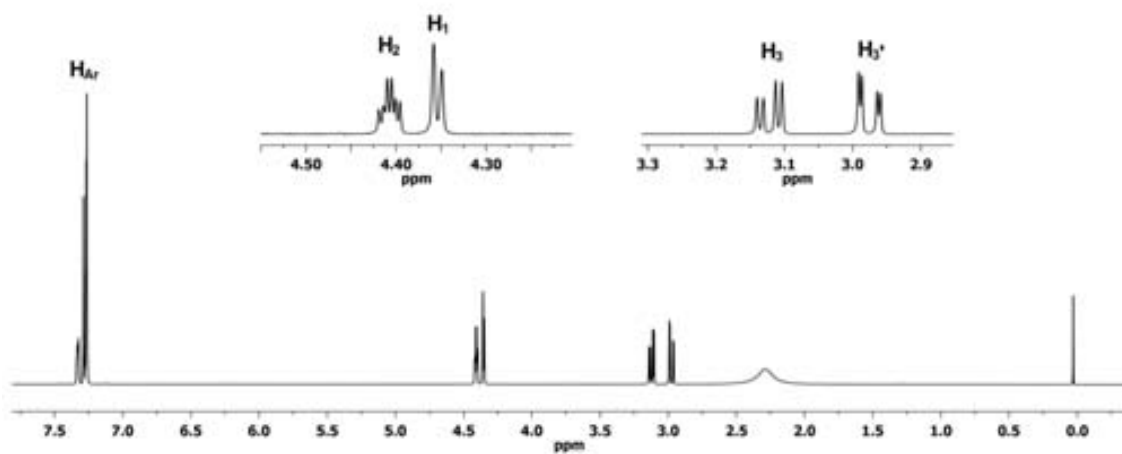


8.38. *cis*-1-amino-2-indanol, 76

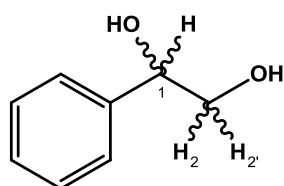
76

Fórmula molecular: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO

Pes molecular: 149.19

Figura 8.193. Espectre d<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 76.

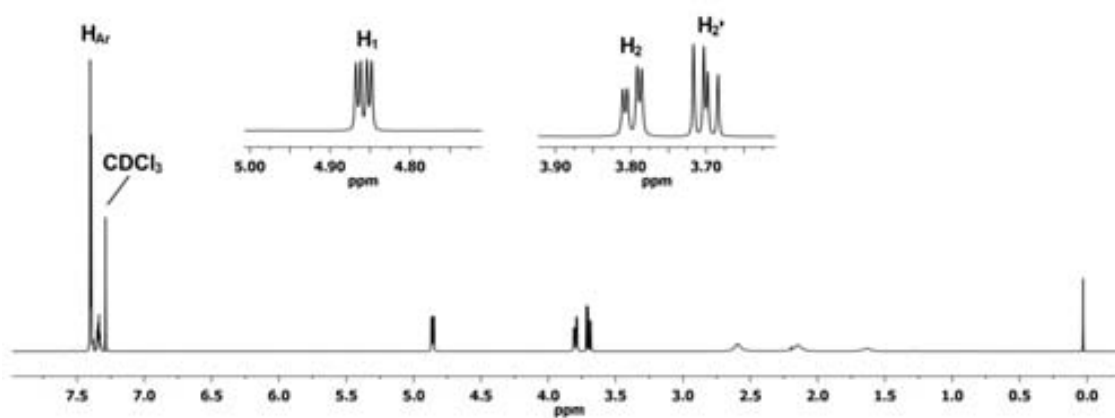
## 8.39. 1-fenil-1,2-etandiol, 77



77

Fórmula molecular:  $C_8H_{10}O_2$ 

Pes molecular: 138.16

Figura 8.194. Espectre d<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 77.