



Universitat Autònoma de Barcelona

**Nous agents de solvatació quiral tipus pinça
amb anells antracènics: derivats de
trifluorometilamines i
trifluorometilcarbinols binòlics**

**Eva Monteagudo Soldevilla
Tesi doctoral**

**Programa de doctorat en química
Dirigida pel Professor Dr. Albert Virgili Moya
Departament de Química
Facultat de Ciències**

2012



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Departament de Química
Facultat de Ciències**

Memòria presentada per aspirar al Grau de Doctor per Eva Monteagudo Soldevilla

Vist i plau:

Dr. Albert Virgili Moya

Eva Monteagudo Soldevilla

Bellaterra, a ____ de _____ de 2012

Agraïments

La recerca realitzada en aquesta Tesi Doctoral i recollida a la present memòria ha estat possible gràcies al finançament de les següents entitats públiques:

- Projecte: “Compostos i materials polifuncionals i/o macrocíclics amb cavitats enantiodiferènciadores. Preparació i estudi estructural, teòric i experimental.”
Ministeri d’Educació i Ciència (MEC)

Així mateix, voldria mostrar el meu agraïment personal per les ajudes econòmiques rebudes de la següent institució:

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

Índex

Índex de molècules	1
Llistat d'abreviacions.....	5
1 Introducció	7
1.1 Evolució històrica de la estereoquímica.....	7
1.2 Tipus d'isomeria	9
1.2.1 Eix quiral	10
1.2.2 Pla quiral.....	11
1.2.3 Quiralitat helicoidal	11
1.2.4 Quiralitat supramolecular.....	12
1.3 La importància de l'estereoquímica	13
1.3.1 Activitat biològica específica d'un sol enantiòmer	13
1.3.2 Ambdós enantiòmers tenen la mateixa activitat biològica	14
1.3.3 Diferent activitat biològica per a cada enantiòmer	14
1.4 Mètodes de determinació de la puresa enantiomèrica	17
1.4.1 Determinació de la puresa enantiomèrica per RMN	19
1.4.1.1 Agents de derivatització quiral (CDA)	20
1.4.1.2 Reactius lantànids de desplaçament quiral (CLSR).....	21
1.4.1.3 Agents de solvatació quiral (CSA).....	21
1.4.2 Principis de la interacció CSA-solut.....	26
1.4.3 Característiques estructurals dels CSA's.....	28
1.4.4 Factors que influeixen en la diferenciació de desplaçaments químics ($\Delta\Delta\delta$).....	29
1.4.5 Metodologia per a la utilització d'un CSA.....	30
1.5 Estudi de les interaccions intermoleculars.....	31
1.5.1 Determinació de l'estequiometria d'un complex per RMN (mètode de Job)	31
1.5.2 Determinació de les constants d'associació per RMN.....	33
1.5.2.1 Aspectes teòrics del mètode equimolar.....	33
1.5.2.2 Experiments de difusió.....	35
1.5.3 Geometria del complex. Efecte nuclear Overhauser (efecte nOe).....	37
1.5.4 Ressonància Magnètica Nuclear Dinàmica (RMND)	38
1.5.4.1 Mètode d'anàlisi del perfil de línia (CLSA).....	38
2 Precedents i objectius.....	41

2.1	Precedents.....	41
2.2	Objectius	46
3	Resultats i discussió I: CSA's tipus amina.....	49
3.1	Introducció	49
3.2	Síntesi de la (S,S)-N,N'-bis(1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil)isofalamida, 19	51
3.2.1	Síntesi de la 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina racèmica, 3	51
3.2.2	Síntesi de la (S)- 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina, (S)-3.....	53
3.2.3	Síntesi de la diamida (S,S)-19.....	56
3.2.4	Estudi estructural de la diamida (S,S)-19.....	57
3.2.4.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN de la diamida (S,S)-19.....	57
3.2.4.2	Assignació de l'espectre de ¹³ C-RMN de la diamida (S,S)-19.....	59
3.2.4.3	Càlcul de la barrera de rotació per a la diamida (S,S)-19	61
3.2.5	Estudi estructural de l'àcid (S)-3-(1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetilcarbomoil)benzoic, (S)-31 ...	62
3.2.5.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN de la monoamida (S)-31	63
3.2.5.2	Assignació de l'espectre de ¹³ C-RMN de la monoamida (S)-31	66
3.3	Intents de síntesi la (S,S,S,S)-ciclobis[α,α'-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil]-N,N'-diisofalamida, (S,S,S,S)-20.....	68
3.3.1	Assignació de l'espectre ¹ H-RMN de (S,S,S,S)-35.....	72
4	Resultats i discussió II: CSA's tipus alcohol.....	73
4.1	Introducció	73
4.2	Intents de síntesi del 9-bromo-10-metilantracè, 38	74
4.2.1	Intent 1: Amb Br ₂ excés/FeBr ₃	75
4.2.2	Intent 2: Br ₂ estequiomètric/CH ₂ Cl ₂ /sense llum.....	75
4.2.3	Intent 3: Br ₂ defecte/CCl ₄ /sense llum.....	76
4.2.4	Estudi estructural del 9-bromo-10(bromometil)antracè, 43.....	76
4.2.4.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN del compost dibromat 43.....	77
4.2.4.2	Assignació de l'espectre de ¹³ C-RMN del compost dibromat 43.....	78
4.2.5	Intent 4: NBS/I ₂ cat/CCl ₄	79
4.2.6	Estudi estructural del 9-bromo-10-metilantracè, 38.....	80
4.2.6.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN del 9-bromo-10-metilantracè, 38.....	80
4.2.6.2	Assignació de l'espectre de ¹³ C-RMN del 9-bromo-10-metilantracè, 38.....	83
4.3	Síntesi de la 2,2,2-trifluoro-1-(10-metil-9-antril)etanona, 39	84
4.3.1	Intent 1: A partir del 9-bromo-10-metilantracè, 38	84
4.3.2	Intent 2: A partir del 9-metilantracè, 37.....	85
4.3.3	Estudi estructural de la 2,2,2-trifluoro-1-(10-metil-9-antril)etanona, 39.....	86
4.3.3.1	Assignació de l'espectre de ¹ H-RMN de la 2,2,2-trifluoro-1(10-metil-9-antril)etanona, 39.....	86

4.3.3.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN de la 2,2,2-trifluoro-1(10-metil-9-antril)etanona, 39.....	88
4.4	Síntesi de la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetanona 40	91
4.4.1	Estudi estructural de la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetanona 40.....	91
4.4.1.1	Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetanona 40.	92
4.4.1.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN de la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetanona 40	95
4.5	Síntesi de la dicetona 42	97
4.5.1	Cristal·lització dicetona racèmica 42: Difracció de Raigs X.....	100
4.5.2	Síntesi de la dicetona (aS)-42	104
4.5.3	Estudi estructural de la dicetona (aS)-42.....	105
4.5.3.1	Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de la dicetona (aS)-42	106
4.5.3.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN de la dicetona (aS)-42	111
4.6	Síntesi del diol 21	113
4.6.1	Reducció amb NaBH_4	114
4.6.1.1	Resolució dels diols resultants de la reducció de la dicetona (aS)-42 amb NaBH_4 mitjançant CHPLC	115
4.7	Reducció enantioselectiva de cetones	118
4.7.1	Mètodes estequiomètrics.....	118
4.7.2	Mètodes catalítics.....	119
4.7.3	Reaccions de transferència asimètrica d'hidrogen.....	122
4.8	Síntesi del diol (aS, <i>R,R</i>)-21.....	124
4.8.1	Intents de reducció de la dicetona (aS)-42 amb el catalitzador de Ru(p-cimè)[(<i>R,R</i>)-TsDPEN]	46
4.8.1.1	Intent 1: Reducció amb catalitzador de (<i>R,R</i>)-Noyori en $^i\text{PrOH}$	125
4.8.1.2	Intent 2: Reducció amb catalitzador de (<i>R,R</i>)-Noyori en fase aquosa	125
4.8.1.3	Intent 3: Reducció amb catalitzador de (<i>R,R</i>)-Noyori en fase aquosa i un agent de transferència de fase	127
4.8.1.4	Assaigs paral·lels amb substrats alternatius.....	128
4.8.2	Reducció de la dicetona (aS)-42 amb catecolborà 47/(<i>S</i>)-MeCBS 45	128
4.8.3	Estudi estructural del diol (aS, <i>R,R</i>)-21	131
4.8.3.1	Assignació de l'espectre de ^1H -RMN del diol (aS, <i>R,R</i>)-21	131
4.8.3.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN del diol (aS, <i>R,R</i>)-21	136
4.9	Síntesi del diol (a <i>R,R,R</i>)-21	138
4.9.1	Estudi estructural del diol (a <i>R,R,R</i>)-21 en acetona- d_6	139
4.9.1.1	Assignació de l'espectre de ^1H -RMN del diol (a <i>R,R,R</i>)-21 en acetona- d_6	140
4.9.1.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN del diol (a <i>R,R,R</i>)-21 en acetona- d_6	143
4.9.2	Estudi estructural del diol (a <i>R,R,R</i>)-21 en CDCl_3	145
4.9.2.1	Assignació de l'espectre de ^1H -RMN del diol (a <i>R,R,R</i>)-21 en CDCl_3	145
4.9.2.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN del diol (a <i>R,R,R</i>)-21 en CDCl_3	147
4.9.2.3	Càlcul de la barrera de rotació de (a <i>R,R,R</i>)-21 en CDCl_3	148
5	Resultats i discussió III: Estudi de la dicetona 42	151

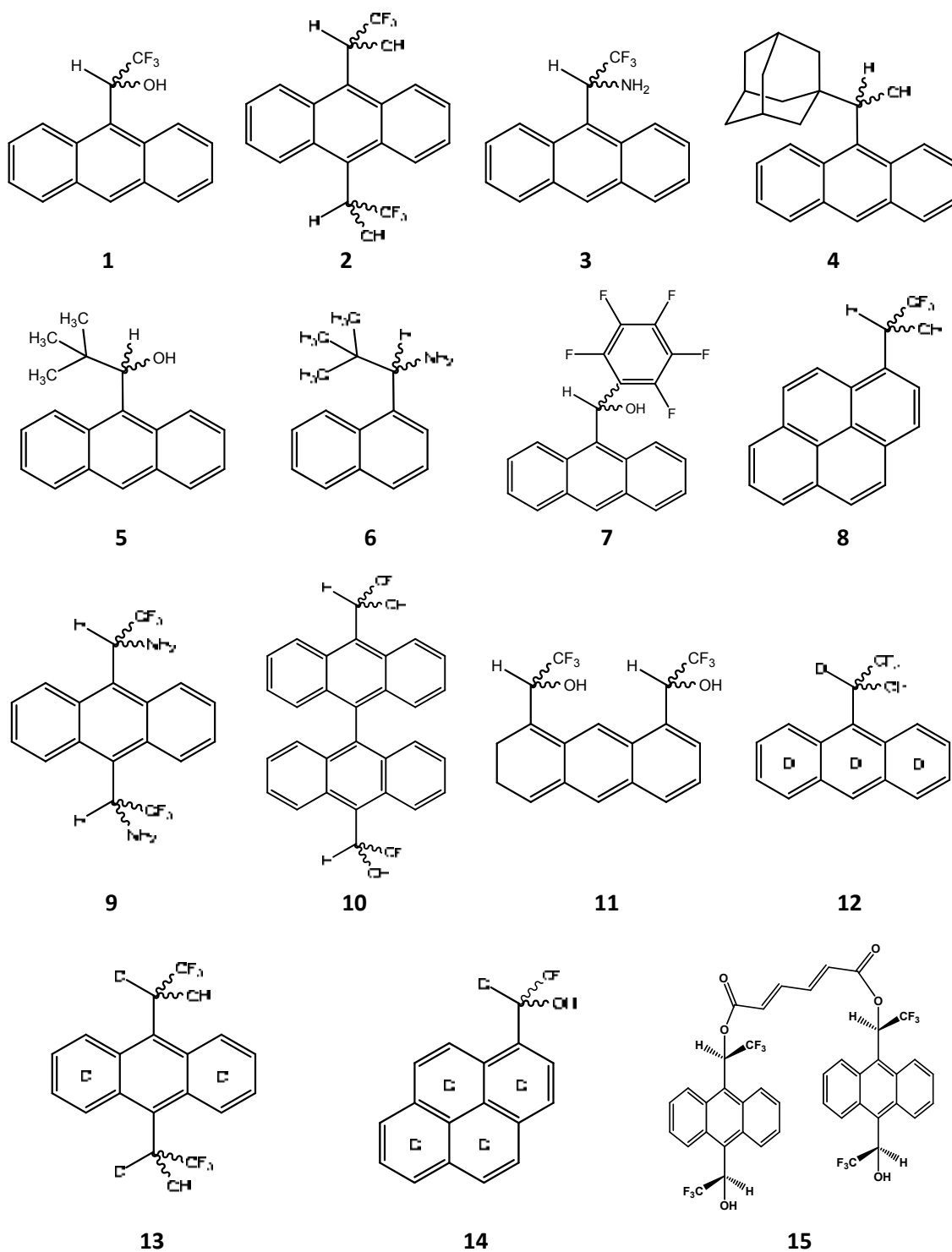
5.1	Estudi de solvatació de la dicetona (aS)-42 front la (\pm)-1-(1-naftil)etilamina 22	151
5.2	Estudi de l'auto-associació dicetona (aS)-42.....	153
5.2.1	Determinació de la constant d'auto-associació de (aS)-42 en CDCl ₃	155
5.3	Intents de cristal·lització dicetona (aS)-42	160
5.4	Gels.....	161
5.4.1	Estudi del procés de gelificació de la dicetona (aS)-42 per ¹ H-RMN	163
5.4.2	Estudi del procés de gelificació de la dicetona (aS)-42 mitjançant dicroisme circular	164
6	Resultats i discussió IV: Assaigs de solvatació	167
6.1	Consideracions generals.....	167
6.2	Estudi de la solvatació entre (aR,R,R)-21 o (aS,R,R)-21 front 1-(1-naftil)etilamina racèmica 22	168
6.3	Estudi de la solvatació entre (aR,R,R)-21 o (aS,R,R)-21 front (\pm)-cis-1-amino-2-indanol 51	175
6.4	Estudi de la solvatació entre (aR,R,R)-21 i (aS,R,R)-21 front a la fluoxetina racèmica 52	182
6.5	Estudi de la solvatació entre (aR,R,R)-21 o (aS,R,R)-21 front (\pm)-1-fenil-1,2-etandiol 53	188
7	Resultats i discussió V: Estudi del complexos d'associació	193
7.1	Determinació de l'estequiometria dels complexos.....	193
7.1.1	Determinació de l'estequiometria del complex entre el diol (aR,R,R)-21 i la 1-(1-naftil)etilamina racèmica 22	194
7.1.2	Determinació de l'estequiometria del complex entre el diol (aR,R,R)-21 i el (1S,2R)-cis-1-amino-2-indanol 51.....	199
7.1.3	Determinació de l'estequiometria del complex entre el diol (aR,R,R)-21 i el (R)-1-fenil-1,2-etandiol 53	202
7.2	Determinació de la constant d'equilibri (K)	206
7.2.1	Determinació de la constant d'equilibri (K) entre el diol (aR,R,R)-21 i el (\pm)-cis-1-amino-2-indanol 51 pel mètode equimolar.....	206
7.2.2	Determinació de la constant d'equilibri (K) entre el diol (aR,R,R)-21 i el (\pm)-cis-1-amino-2-indanol 51 per difusió	212
7.2.3	Determinació de la constant d'equilibri (K) entre el diol (aR,R,R)-21 i el (\pm)-1-fenil-1,2-etandiol 53 pel mètode equimolar	215

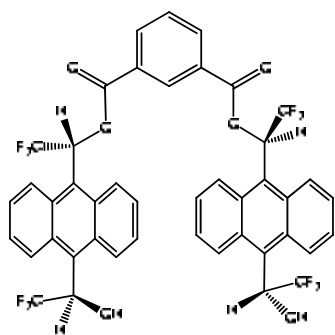
7.2.4	Determinació de la constant d'equilibri (<i>K</i>) entre el diol (<i>aR,R,R</i>)-21 i el (\pm)-1-fenil-1,2-etandiol 53 per difusió	218
8	Resum i conclusions	221
9	Preparació dels productes	225
9.1	Observacions generals	225
9.2	Preparació de productes	226
9.2.1	Síntesi de la 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina racèmica 3	226
9.2.2	Síntesi de la <i>N</i> -(9-antrilmetilen)-2-metil-2-propansulfinimida 29	227
9.2.3	Síntesi de <i>N</i> -[1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil]-2-metil-2-propansulfinamida 30	228
9.2.4	Síntesi de la (<i>S</i>)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina (<i>S</i>)-3	229
9.2.5	Síntesi <i>N,N'</i> -bis(1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil)isofalamida (<i>S,S</i>)-19	231
9.2.5.1	Mètode 1	231
9.2.5.2	Mètode 2	231
9.2.6	Síntesi de 9,10-antracenis- <i>N,N'</i> -(metilen)-2-metil-2-propansulfinamida 33	233
9.2.7	Síntesi de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracenis- <i>N,N'</i> -(metil)-2-metil-2-propansulfinamida 34	235
9.2.8	Síntesi de (<i>S,S</i>)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendis- <i>N,N'</i> -(metil)-2-metil-2-propansulfinamida (<i>S,S</i>)-9	236
9.2.9	Macro ABTA	237
9.2.9.1	Intent 1	237
9.2.9.2	Intent 2	238
9.2.10	Síntesi 9-bromo-10-metilantracè 38	239
9.2.10.1	Intent 1: Amb $\text{Br}_2/\text{FeBr}_3$ en tetracloroetilè:	239
9.2.10.2	Intent 2: Amb Br_2 estequiomètric/ CH_2Cl_2 /protegit de la llum	239
9.2.10.3	Intent 3: Amb dèficit Br_2/CCl_4	240
9.2.10.4	Intent 4: Amb $\text{NBS}/\text{I}_2/\text{CCl}_4$	241
9.2.11	Síntesi de 2,2,2-trifluoro-1-(10-metil-9-antril)etanona 39	242
9.2.11.1	A partir de 9-bromo-10-metilantracè 38	242
9.2.11.2	A partir de 9-metilantracè 37	243
9.2.12	Síntesi de 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetanona 40	244
9.2.13	Síntesi de la dicetona (<i>aS</i>)-42	245
9.2.14	Reducció de la dicetona (<i>aS</i>)-42 amb NaBH_4	247
9.2.15	Intents de reducció de (<i>aS</i>)-42 amb catalitzador (<i>R,R</i>)-Noyori 46	248
9.2.15.1	Intent 1: Amb (<i>R,R</i>)-Noyori 46/ $^i\text{PrOH}$ /Tamb.	248
9.2.15.2	Intent 2: Amb (<i>R,R</i>)-Noyori 46/ $^i\text{PrOH}/50\text{ }^\circ\text{C}$	249
9.2.15.3	Intent 3: Amb (<i>R,R</i>)-Noyori en fase aquosa	249
9.2.15.4	Intent 4: Amb (<i>R,R</i>)-Noyori 46 en fase aquosa/ $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$	250
9.2.16	Procediments generals de reducció de cetones antracèniques amb el catalitzador de (<i>R,R</i>)-Noyori 46	251
9.2.16.1	Mètode 1: Reducció amb catalitzador de (<i>R,R</i>)-Noyori 46 en $^i\text{PrOH}$	251
9.2.16.2	Mètode 2: Reducció amb catalitzador de (<i>R,R</i>)-Noyori 46 en fase aquosa	251

9.2.16.3	Mètode 3: Reducció amb (R,R)-Noyori 46 en fase aquosa/n-Bu ₄ NBr	252
9.2.17	Reducció de (aS)-42 amb catecolborà 47/(S)-MeCBS 46	252
9.2.18	Reducció de (aR)-42 amb catecolborà 47/(S)-MeCBS 45	254

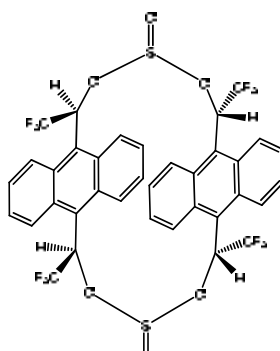
10 Annex..... 257

Índex de molècules

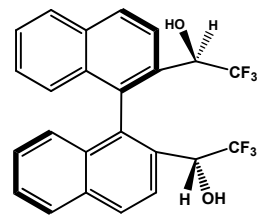




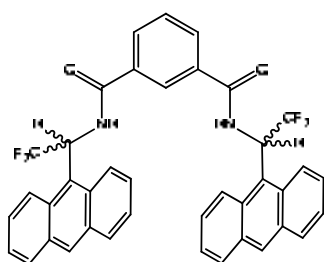
16



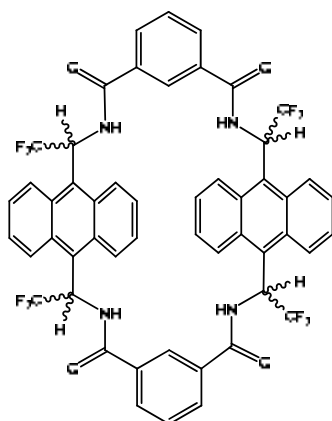
17



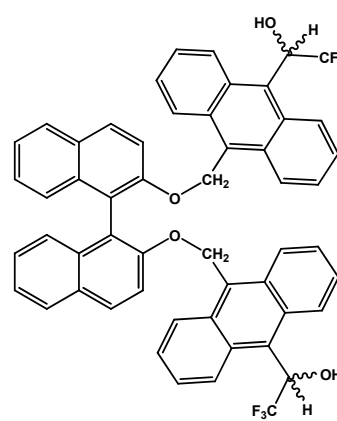
18



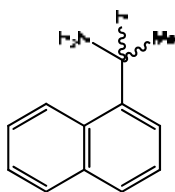
19



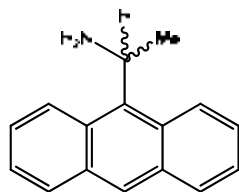
20



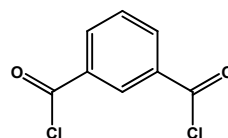
21



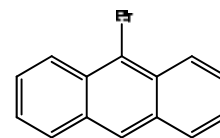
22



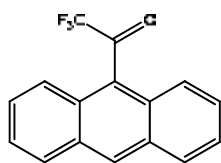
23



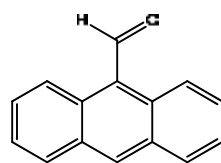
24



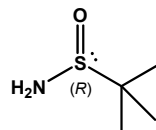
25



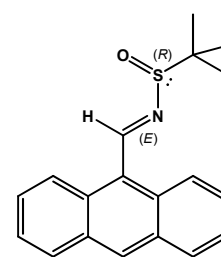
26



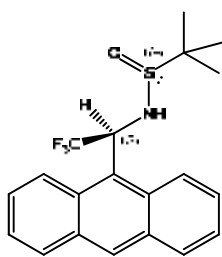
27



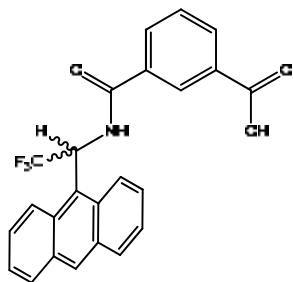
28



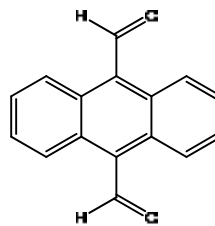
29



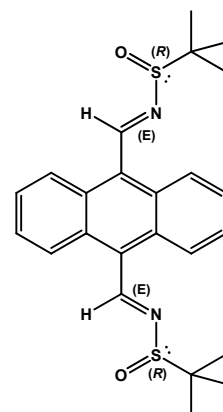
30



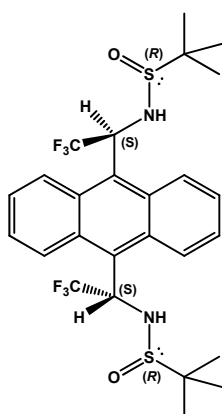
31



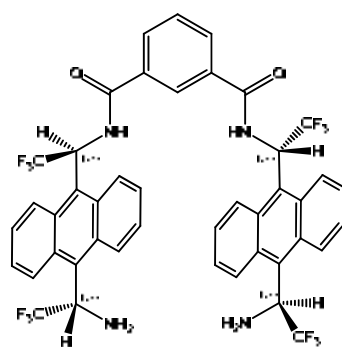
32



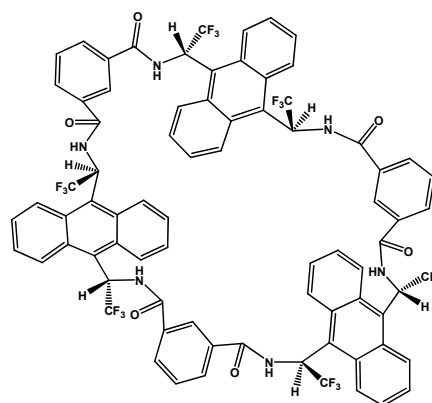
33



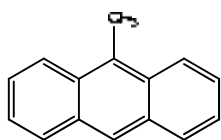
34



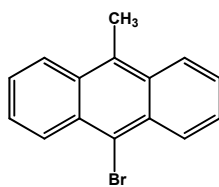
35



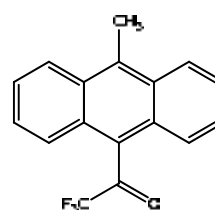
36



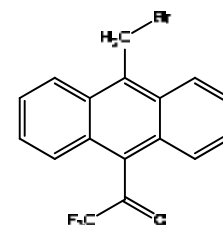
37



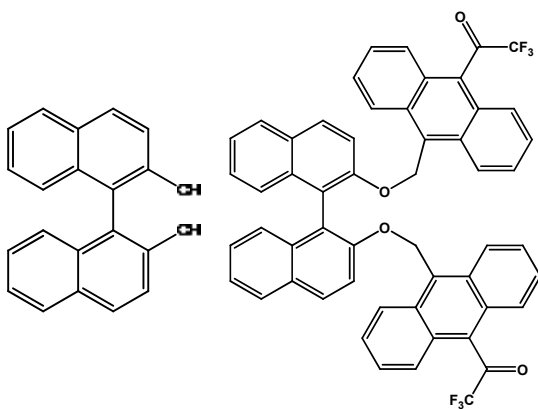
38



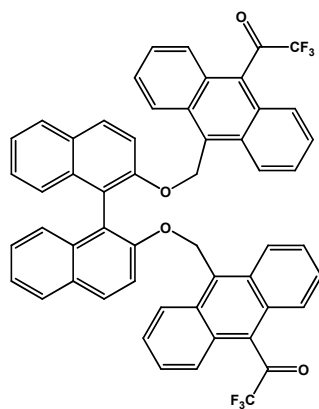
39



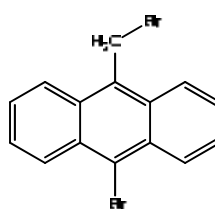
40



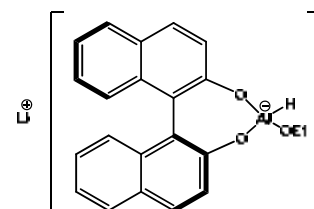
41



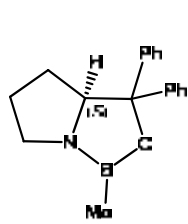
42



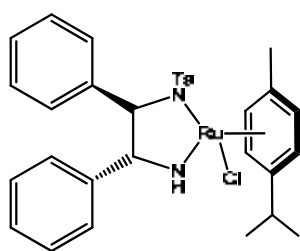
43



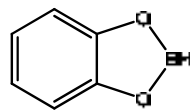
44



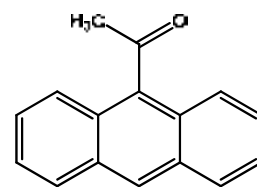
45



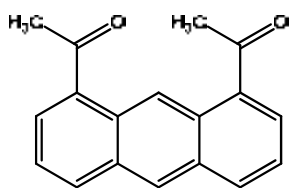
46



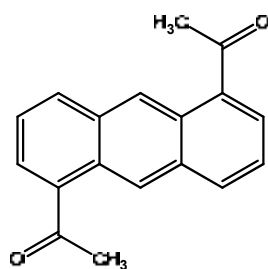
47



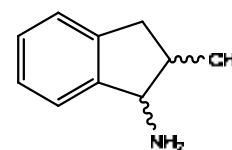
48



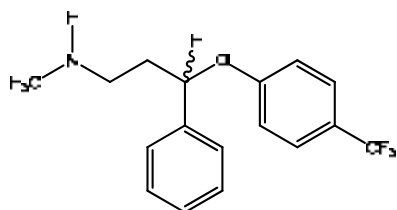
49



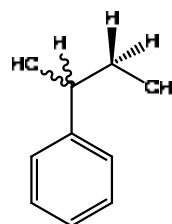
50



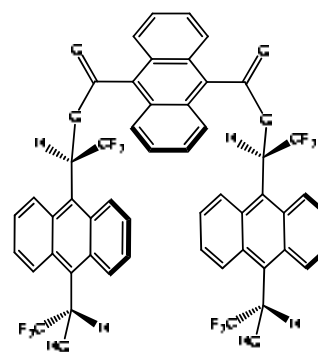
51



52



53



54

Llistat d'abreviacions

ABTA	α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina
ABTE	α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol
CBS	Corey-Bakashi-Shibata
CDA	Chiral Derivating Agent
CG	Cromatografia de gasos
CLSA	Complete Line Shape Analysis
CLSR	Chiral Lanthanide Shift Reagent
COSY	Correlated Spectroscopy
CSA	Chiral solvating Agent
CSP	Chiral Stationary Phase
DC	Dicroisme Circular
DEPT	Distortionless Enhanced by Polarisation Transfer
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DPFGE-NOE	Double Pulsed Field Gradient Spin-Echo NOE
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infrared Spectroscopy
MS	Mass Spectroscopy
nOE	Nuclear Overhauser Effect
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
RMND	Ressonància Magnètica Nuclear Dinàmica
TFFA	Anhídrid trifluoroacètic
TMAF	Fluorur de tetrametilamoni
TMSCF3	Trifluorometiltrimetilsilà

1 Introducció

1.1 Evolució històrica de la estereoquímica¹

El primer científic en descriure el fenomen de quiralitat va ser el mineròleg francès René-Just Haüy, quan a l'any 1801 es va adonar de l'existència de dos tipus de cristalls de quars hemièdrics, és a dir, aquells que es poden descriure com a imatge especular l'un de l'altre però no són superposables. Així per anomenar aquest tipus de cristalls va néixer el terme *enantiomorf* que significa de morfologia oposada [figura 1.1].

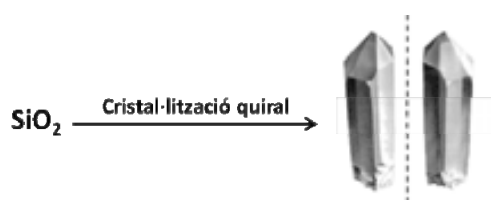


Figura 1.1. Cristalls de quars dextro i levo rotatoris

Anys més tard, Jean-Baptiste Biot (1774-1862) va observar que els cristalls de quars amb dues cares paral·leles tallades ortogonalment a un eix del cristall eren capaços de girar el pla de la llum polaritzada en un angle determinat, el valor del qual era proporcional al gruix del cristall; aquesta propietat va ésser anomenada *poder rotatori*. Biot va observar també aquesta propietat en solucions de compostos químics com l'alcanfor² o la glucosa³. Així doncs, es feia evident que el poder rotatori no era una propietat exclusiva dels cristalls, sinó que el seu origen havia de recaure a l'estructura molecular.

Al 1848 Louis Pasteur (1822-1895) va aconseguir separar els cristalls del tartrat sòdic amònic⁴ [figura 1.2.] partir d'una mostra de pell de raïm que no presentava activitat òptica. A partir d'aquests va poder preparar una solució de cadascun dels cristalls per separat, al mesurar la seva activitat òptica va observar que aquesta tenia exactament el mateix valor, però de signe contrari. Semblava evident aleshores que la rotació òptica de les mesclades enantiomorfes és el resultat de la suma de l'activitat òptica de les molècules que les formen.

¹ Quiroga Feijóo, M. L., *Estereoquímica. Conceptos y Aplicaciones en Química Orgánica* Ed. Síntesis **2007**, p.12-13. ISBN:978-84-975660-6-6

² Biot, J.B. *Bull. Soc. Philomath.* **1815**, 190-192

³ Biot, J.B. *Mém. Acad. Sci.* **1817**, 2, 41-136

⁴ Pasteur, L. *Ann. Chim. Phys.* **1848**, 24, 442-459

Pasteur va anomenar a la seva tesi doctoral *enantiòmers*⁵ a aquelles substàncies que existeixen en dues formes que mantenen una relació entre l'objecte i la seva imatge especular no superposable.

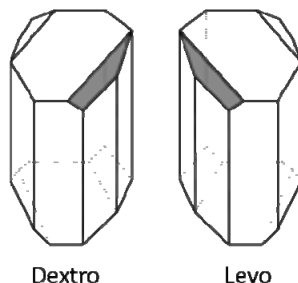


Figura 1.2. Cristalls del tartrat sòdic amònic

L'enantiòmer que desvia el pla de la llum polaritzada en sentit horari es va anomenar *dextrorotatori* (*D* o (+)), mentre que a l'enantiòmer que gira la llum polaritzada en sentit antihorari es va anomenar *levorotatori* (*L* o (-)).

Malgrat els avenços de Pasteur, encara no s'havia arribat a cap conclusió sobre el paper que jugava la ordenació dels àtoms a l'espai en la desviació del pla de la llum polaritzada. No va ser fins a l'any 1874 en que Jacobius Henricus van't Hoff i Joseph Achille Le Bel van proposar, per separat i quasi a la vegada, que l'activitat òptica tenia la seva base estructural en l'existència de l'àtom de *carboni asimètric*, és a dir, aquell àtom de carboni que suporta quatre substituents diferents. A l'any 1893 Lord Kelvin va introduir el terme *quiral* per denominar la dissimetria del carboni tetraèdric amb quatre substituents diferents [figura 1.3.]. Cal aclarir que la quiralitat no és una propietat exclusiva de l'àtom de carboni, sinó que existeixen altres compostos com les fosfines⁶ o els sulfòxids⁷ que presenten activitat òptica en absència d'un àtom de carboni asimètric.

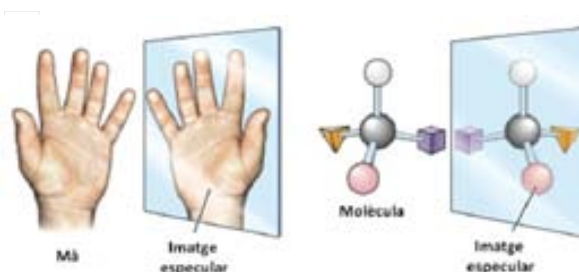


Figura 1.3. Estructura dissimètrica del carboni

⁵ Pasteur, L. **Doctoral Thesis**. *PasteurCEuvre tome 1- Dissymétri Moléculaire*. 1847. Bibliothèque Nationale de France, Gallica

⁶ Pietrusiewicz, K.M.; Zablocka, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1375-1411

⁷ Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-3705

La nomenclatura actualment emprada per anomenar la configuració absoluta d'un centre quiral segueix les regles proposades per Cahn, Ingold i Prelog⁸ a l'any 1966. Les regles consisteixen bàsicament en assignar prioritats a cadascun dels substituents en funció del nombre atòmic en ordre descendent. Posteriorment, mitjançant la regla de la seqüència descrita pels mateixos autors es denomina *R* (del llatí *rectus*) a aquell enantiòmer en el que aplicant la regla de la seqüència seguim un gir en sentit horari al anar del substituent més prioritari al menys; pel contrari, s'anomena amb la lletra *S* (del llatí *sinister*) quan el gir designat per la regla de la seqüència segueix el sentit antihorari. Cal fer notar en aquest punt, que no existeix cap relació entre la nomenclatura *R/S* i el sentit en que cada enantiòmer desvia el pla de la llum polaritzada (+) o (-).

1.2 Tipus d'isomeria

L'estereoquímica és el camp de la química que estudia la disposició espacial dels àtoms que formen les molècules i com aquesta afecta a les seves propietats. Es poden definir com isòmers aquelles molècules que tenen la mateixa fórmula molecular però diferent fórmula estructural.

Al següent esquema es resumeixen els principals tipus d'isomeria [figura 1.4.].

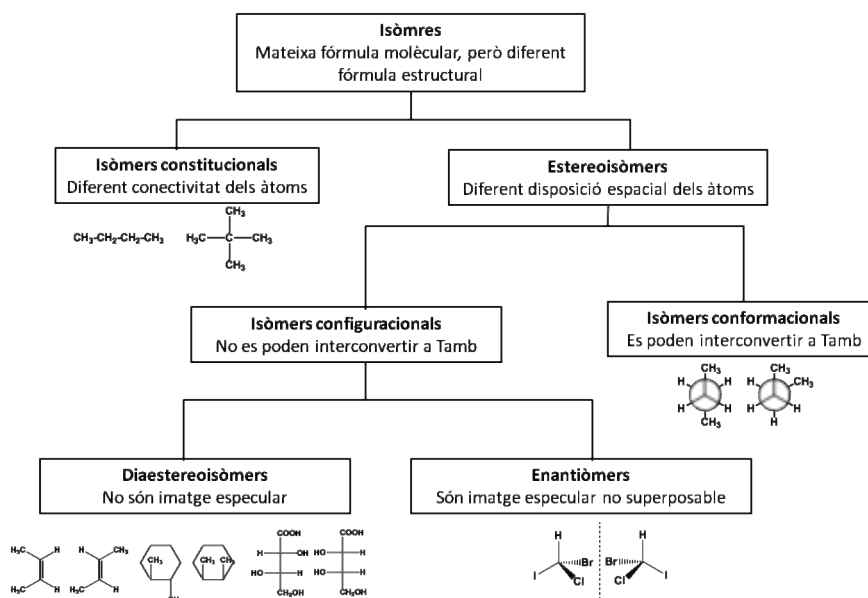


Figura 1.4. Classificació dels diferents tipus d'isomeria

⁸ a) Cahn, R.S.; Ingold, C.K.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1966**, *5*, 385-415. b) Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1982**, *21*, 567-584

Com es pot observar a l'esquema anterior no és necessària la presència d'un centre quiral per a la dissimetria molecular.⁹ Es pot considerar que la quiralitat de les molècules es deu a més a més a tres elements diferents dels centres quirals: els eixos quirals, els plans quirals i la helicitat.

1.2.1 Eix quiral

Un exemple clàssic de molècules que contenen un eix quiral són els bifenils o,o'-disubstituïts, ja que aquests presenten dues formes enantiomèriques configuracionalment estables degut a la diferent orientació dels substituents respecte a l'eix definit per l'enllaç 1 i 1' entre els dos anells. La barrera energètica, superior a les 25 kcal/mol, fa que les dues formes no es puguin interconvertir a temperatura ambient. La **figura 1.5** mostra un exemple de la nomenclatura habitualment utilitzada per a designar els eixos quirals. Normalment es fa servir el prefix *a* (*axial chirality*) davant de la notació configuracional *R/S*, però també es poden utilitzar els descriptors *M* (*minus*) i *P* (*plus*) en lloc de *aR/aS* si comparem la quiralitat dels compostos amb la de dues hèlixs que giren en sentits oposats.

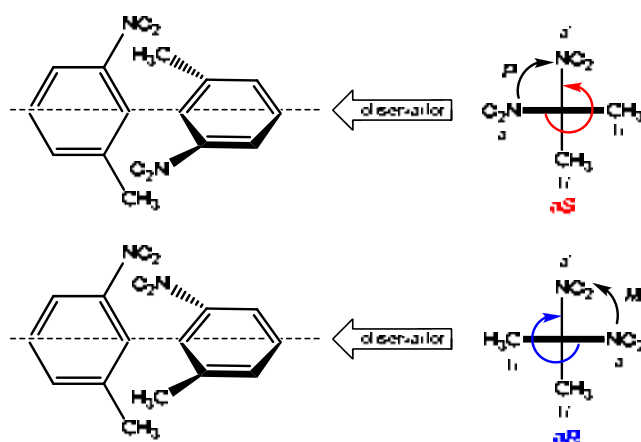


Figura 1.5. Exemple de nomenclatura d'un eix quiral

Altres exemples de molècules que contenen un eix quiral són alguns espirocompostos, al·lens i alquilidencicloalcans disubstituïts, on els diferents substituents de les dues subunitats torsionades fan que la molècula sigui quiral i aquesta quiralitat també està referida entorn a un eix quiral [figura 1.6.].

⁹ Testa, B.; *Principles of Organic Stereochemistry*. Marcel Dekker, Inc . 1979

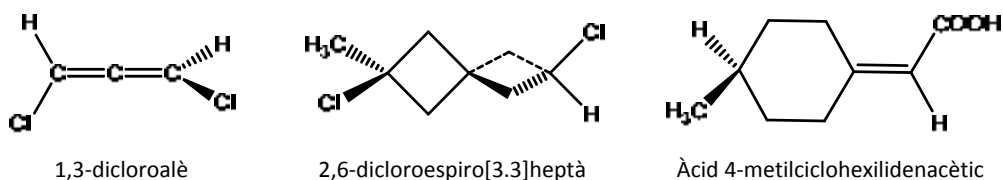


Figura 1.6. Alguns exemples de molècules que contenen un eix quiral

1.2.2 Pla quiral

Un pla quiral es defineix mitjançant tres àtoms consecutius i conté gran part dels àtoms de la molècula, però no tots. A la **figura 1.7** es mostra la molècula de l'àcid [10]paraciclofanocarboxílic, on el pla que conté l'anell benzènic, els dos àtoms d'oxigen i l'àtom de brom és un pla quiral degut a la presència del pont de polimetilè que uneix els dos àtoms d'oxigen i desimetritza la molècula. En absència d'aquest pont el pla resultant seria un pla de simetria.

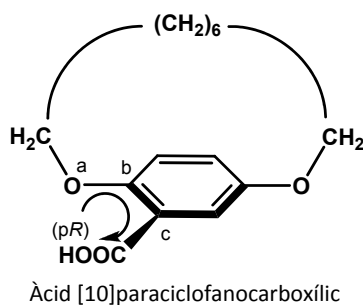


Figura 1.7. Exemple de molècula amb pla quiral

1.2.3 Quiralitat helicoïdal

Una hèlix és un objecte quiral. Si un observador se situa mirant a través del seu eix quiral des del davant fins al darrera de l'hèlix, pot seguir un sentit de gir horari (*P*) o antihorari (*M*). Un excel·lent exemple d'objecte quotidià que presenta aquest tipus de quiralitat són els llevataps, però per descomptat a nivell molecular també trobem compostos amb quiralitat helicoïdal, com per exemple els helicens, molècules on el impediment estèric als extrems de l'anell força la pèrdua de la planaritat [figura 1.8].

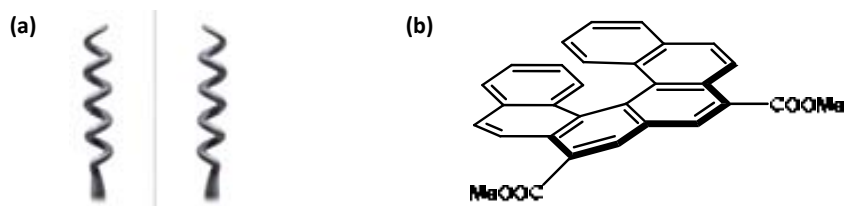


Figura 1.8. Exemples de quiralitat helicoidal a) Llevataps b) derivat del helicè¹⁰

1.2.4 Quiralitat supramolecular

El terme quiralitat supramolecular es fa servir per descriure els agregats moleculars que presenten imatge especular no superposable. Aquestes macroestructures són el resultat de l'auto-associació molecular mitjançant enllaços no-covalents; es tracta d'un cas particular on la quiralitat de les supramolècules pot ésser deguda a la presència d'un component quiral en la seva estructura o bé a la disposició asimètrica a l'espai de molècules aquirals.¹¹

Es pot afirmar que quasi tots els éssers vius són intrínsicament quirals, ja que essencialment estan formats per molècules òpticament pures com els D-glúcids, els D-nucleòsids i els L-aminoàcids. A la natura trobem nombrosos exemples de macroestructures quirals com les hèlixs, les cintes i les estructures polièdriques, que són quirals degut a la determinada disposició que adopten a l'espai les molècules que les conformen. Un clar exemple d'aquest control quiral es pot trobar a l'estructura de la doble hèlix de DNA, on els D-nucleotids indueixen la formació d'una doble hèlix dextrogira en les estructures del A i B DNA, mentre que la doble hèlix levogira del l'estructura de Z-DNA és conseqüència d'una determinada seqüència de bases nitrogenades, concretament quan s'alternen guanines i citosines¹² [figura 1.9].

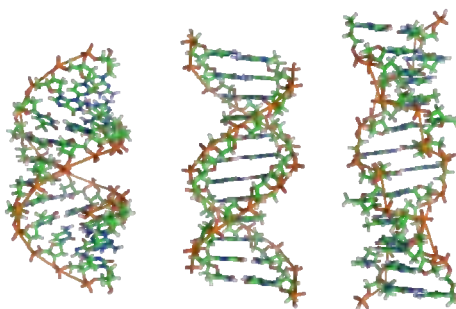


Figura 1.9. Estructures de A-DNA, B-DNA i Z-DNA (d'esquerra a dreta)

¹⁰ a) (-)-7,7'-bismetoxicarbonil[6]helicè. b) Balan, A.; Gottlieb, H.G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2* **1981**, 350-352

¹¹ Lehn, J.M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives* VCH, Weinheim **1995**

¹² Amabilino D.B. *Chirality at the nanoscale* Ed, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2009** ISBN: 978-3-527-32013-4

1.3 La importància de l'estereoquímica

La disposició espacial dels àtoms i els grups funcionals d'una molècula estan directament relacionats amb la seva activitat farmacològica *in-vivo* degut al fenomen del reconeixement molecular,¹³ ja que tant els enzims com les proteïnes, tenen cavitats especialment dissenyades per unir-se a un tipus concret de molècules amb un nivell molt alt d'estereoselectivitat. L'any 1894 H. E. Fisher va proposar el model "clau-pany" per a explicar els processos entre substàncies quirals, on el producte resultant provenia del millor acoblament estereoquímic. Així doncs, els processos en que existeix una diferent activitat biològica per a cada enantiòmer reben el nom de *biodiscriminació quiral* [figura 1.10.].

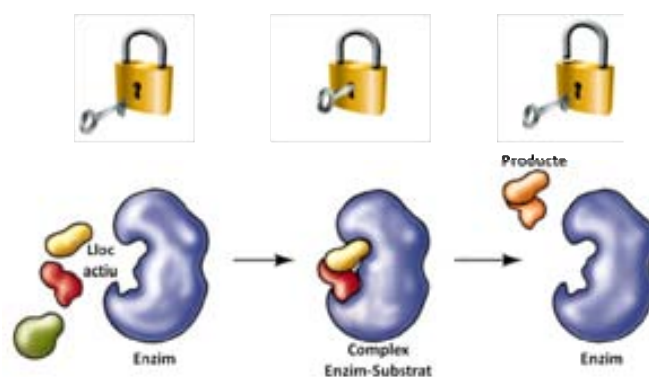


Figura 1.10. Exemple de reconeixement molecular entre un enzim i una proteïna

De fet, en nombroses ocasions les diferències entre l'activitat de cadascun dels enantiòmers és notable; aquest fet dóna lloc a que l'enantiòmer més actiu s'anomeni *eutòmer*, mentre que el menys actiu és anomenat *distòmer*. A continuació s'explicaran les tres possibles situacions més comunes i s'il·lustraran amb exemples.

1.3.1 Activitat biològica específica d'un sol enantiòmer

Com a exemple de compost on només un dels dos enantiòmers és actiu podem citar la levodopa¹⁴. Aquesta s'utilitza per augmentar els nivells de dopamina en el tractament de la malaltia de Parkinson, ja que és una substància capaç de travessar la barrera encefàlica, cosa que no pot fer la dopamina. Una vegada la levodopa entra al sistema nerviós central (SNC) es

¹³ Gellman, S.H. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1231-1232

¹⁴ a) IUPAC: Àcid (*S*)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoic. b) Carlsson, A.; Lindqvist, M.; Magnusson T. *Nature*. **1957**, *180*, 1200. c) Benes, F.M.; *Trends in Pharmacological Sciences* **2001**, *22*, 46-47. d) Abbot, A. *Nature*. **2007**, *447*, 368-370

metabolitza a la corresponent dopamina permetent així el tractament de la malaltia [figura 1.11.].



Figura 1.11. Reacció de descarboxilació de la levodopa en dopamina

1.3.2 Ambdós enantiòmers tenen la mateixa activitat biològica

En aquest apartat podem citar el propranolol.¹⁵ Aquest compost és un β -bloquejant no selectiu àmpliament utilitzat per al tractament de la hipertensió¹⁶ que es comercialitza sota la seva forma racèmica tot i que es coneix que l'eutòmer, que és l'enantiòmer *S*, és quaranta vegades més actiu que l'enantiòmer *R* [figura 1.12.].

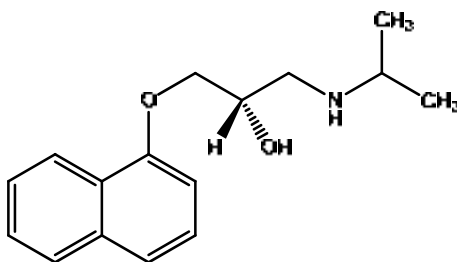


Figura 1.12. Estructura del (*S*)-propranolol

1.3.3 Diferent activitat biològica per a cada enantiòmer

En aquest tercer cas podem trobar dues situacions ben diferenciades. La primera és aquella en que els dos enantiòmers tenen activitats qualitativament diferents. Per exemple la fluoxetina¹⁷ (*Prozac*®) es va comercialitzar en un inici de forma racèmica [figura 1.13.], però estudis fets recentment deixen entreveure que l'enantiòmer actiu per al control de la

¹⁵ IUPAC: 1-(isopropilamino)-3-(naftalen-1-iloxi)propan-2-ol

¹⁶ a) Prichard. B.N.C.; Gillam, P.M.S. *Br. 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

¹⁷ a) IUPAC: *N*-metil-3-fenil-3-(4-trifluorometilfenoxi)propilamina. b) Wong, D.T.; Perry, K.W.; Bymaster, F.P. *Nat. Rev. Drug discov.* **2005**, *4*, 764-774

síndrome de la depressió¹⁸ és la (*R*)-fluoxetina, mentre que la (*S*)-fluoxetina és l'eutòmer per al tractament de la migranya.

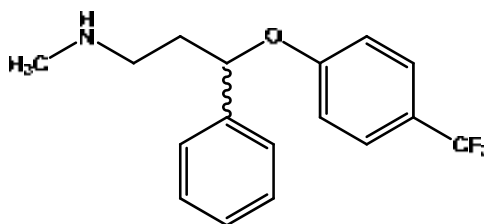


Figura 1.13. Estructura del la fluoxetina racèmica

La segona de les situacions, i la més perillosa, és aquella en que un dels dos enantiòmers té una certa activitat biològica beneficiosa mentre que l'altre enantiòmer és tòxic. Exemples ben coneguts són el benoxaprofè¹⁹, la terodilina²⁰ i el cas més famós la talidomida.²¹

Als anys 60 es va produir el conegut desastre de la talidomida [figura 1.14.], un fàrmac que se subministrava de forma racèmica a les dones embarassades, degut a la seva inusual seguretat, per pal·liar els marejos degut al seu efecte sedant. Lamentablement, en estudis posteriors és va poder comprovar que només l'enantiòmer *R* tenia aquesta activitat sedant, mentre que l'enantiòmer *S* era un potent teratogènic que causava malformacions al fetus.

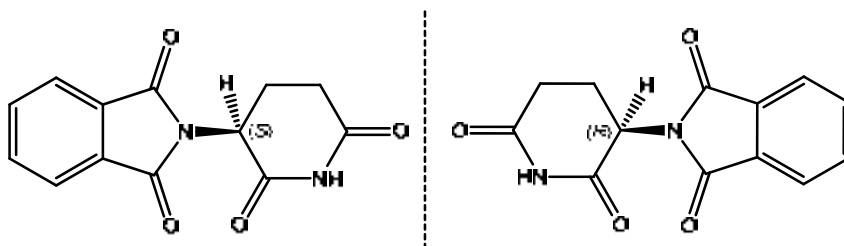


Figura 1.14. Estructures de la (*S*)-talidomida i la (*R*)-talidomida

¹⁸ a) Wong, D.T.; Horng, J.; Bymaster, F.; Hauser, K.; Molloy, B. *Life Sci.* **1974**, *15*, 471-479. 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

¹⁹ a) IUPAC: Àcid 2-[2-(4-clorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il]propanoic. b) Dahl, S.L.; Ward, J.R. *Pharmacotherapy* **1982**, *2*, 354-366. c) Marschall, E. *Science* **1985**, *229*, 1071

²⁰ a) IUPAC: *N*-tertbutil-4,4-difenilbutan-2-amina. b) Langtry, H.D.; McTavish, D. *Drugs* **1990**, *40*, 748-761

²¹ a) IUPAC: (\pm)-*N*-(2,6-dioxo-3-piperidinil)isoindol-1,3-diona. b) Burgio, G.R. *Eur. J. Pediatr.* **1981**, *136*, 229-230

Aquest cas ha fet que en els darrers anys tant la comunitat científica com la indústria farmacèutica desenvolupin un gran interès en l'estudi de síntesis estereoselectives i en tècniques de separació d'enantiòmers.

A principis de la dècada dels noranta, el 90 % dels fàrmacs quirals es venien encara sota la seva forma racèmica degut a les dificultats en la síntesi dels compostos en la seva forma enantiopura. Va ser al 1992 quan la *Food and Drug Administration (FDA)* va introduir una nova normativa que regulava les barreges racèmiques,²² fomentant així la comercialització dels fàrmacs enantiopurs i el conseqüent desenvolupament de les tècniques per a la determinació de la puresa enantiomèrica.

Una visió general de les vendes mundials en els darrers anys indica que els fàrmacs comercialitzats de forma enantiopura han sobrepassat als compostos aquirals, mentre que les noves mescles racèmiques estan pràcticament fora del mercat actual²³ [figura 1.15.]. Durant el període de 1983-1986 les vendes mundials de fàrmacs racèmics suposaven un 30-40 % del total de fàrmacs comercialitzats, mentre que aquest percentatge es va reduir considerablement a partir del l'any 1990 fins arribar entorn al 10 % al 1999. Actualment, aquest percentatge està al voltant d'un 3 % essent els fàrmacs comercialitzats en la seva forma enantiopura els que lideren el mercat.

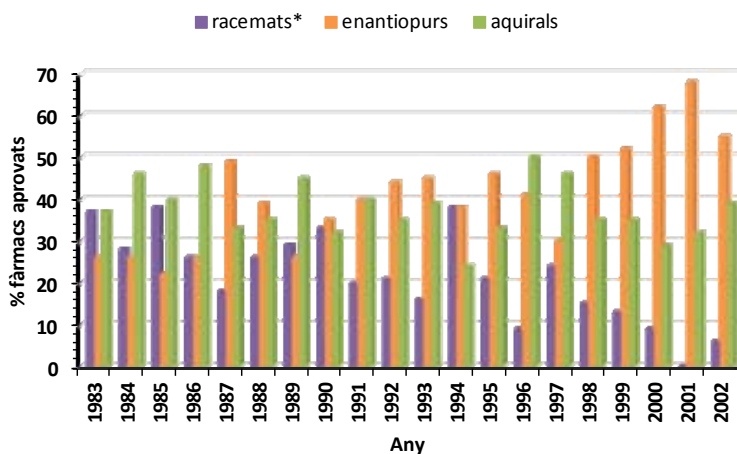


Figura 1.15. Distribució anual de fàrmacs aprovats des de 1983 fins 2002. (*) Inclou mescles diastereoisomèriques

²² Stinson, S.C. *Chem. Eng. News* **1992**, 70, 46-79

²³ Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. *Drug. Discov. Today* **2004**, 9, 105-110

1.4 Mètodes de determinació de la puresa enantiomèrica

L'estereoquímica de les molècules és una característica molt important ja que en molts casos és crucial a l'hora de determinar el seu comportament químic i biològic. Com hem vist, la importància de la quiralitat es veu reflectida a la natura, degut a que gran part dels processos bioquímics involucren molècules quirals, com per exemple els aminoàcids i com a conseqüència directa les proteïnes.

D'ençà del descobriment de la importància de la quiralitat els principals objectius de la ciència en aquest camp han estat l'estudi de les interaccions de les molècules quirals, el desenvolupament de noves rutes sintètiques que condueixin a compostos enantiopurs i la necessitat de trobar mètodes fàcils i precisos per a la determinació de la puresa enantiomèrica.

Històricament, la mesura de la puresa enantiomèrica es realitza mitjançant mètodes òptics en que es mesura la desviació del pla de la llum polaritzada o rotació òptica específica de la molècula, $[\alpha]$ [figura 1.16.]. Es tracta d'un mètode senzill, però poc precís degut a que depèn d'un gran nombre de variables experimentals com són el dissolvent, la temperatura, la concentració, la longitud d'ona de la llum incident, el camí òptic, etc... També té l'inconvenient de que cal conèixer el valor de referència de la substància pura per tal de poder comparar-lo amb el obtingut experimentalment, fita difícil d'assolir si es tracta d'una nova molècula. A més a més, és una mesura que està sotmesa a lectures errònies provocades per la presència d'altres espècies òpticament actives a la solució.²⁴

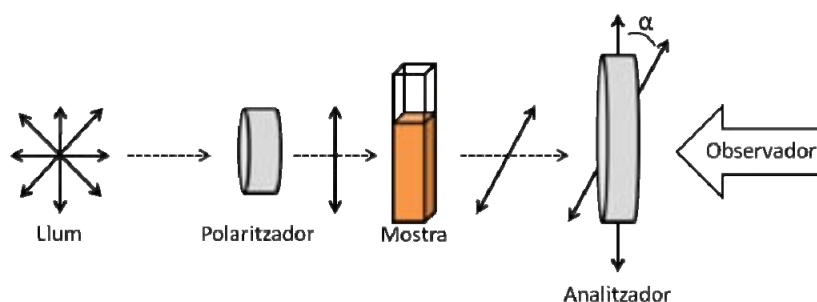


Figura 1.16. Esquema de la determinació del poder rotatori $[\alpha]$

Tot i que conèixer el valor del poder rotatori continua essent indispensable per a la descripció física de qualsevol nova molècula, el gran nombre d'inconvenients que té la tècnica,

²⁴ Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457

fa que avui en dia es facin servir altres mètodes per a la determinació de la puresa enantiomèrica.

Actualment, les tècniques més utilitzades són les tècniques de separació cromatogràfica, ja sigui, cromatografia de gasos²⁵ (GC) o cromatografia líquida d'alta resolució²⁶ (HPLC), però ambdues precisen de l'ús de fases estacionàries quirals (CSP) per tal de poder discriminar entre els enantiòmers d'una barreja. Per altra banda, disposem també d'una potent eina diferent a la cromatografia capaç de diferenciar i quantificar enantiòmers. Aquesta és la ressonància magnètica nuclear (RMN) que tot i ser una tècnica aquiral, mitjançant la utilització d'additius quirals és capaç de discriminar els enantiòmers d'una mescla. Cal destacar que fer servir aquesta última tècnica presenta notables avantatges, en termes d'estalvi de temps i cost d'anàlisi, respecte a les cromatografies.

Si comparem la RMN i la HPLC a grans trets, trobem que les dues tècniques es fonamenten en la formació de complexos diastereoisomèrics de diferent estabilitat i/o geometria entre l'auxiliar quiral (RMN) o fase estacionària quiral (HPLC) i la barreja d'enantiòmers. Tanmateix, existeix una diferència bàsica entre les dues tècniques: la diferenciació dels enantiòmers per RMN emprant un agent de solvatació quiral (un tipus concret d'auxiliar quiral) es duu a terme a l'equilibri, mentre que en cromatografia el complex es veu desplaçat contínuament de l'equilibri.

Una segona diferència fonamental és que la informació que ens proporciona cadascuna de les tècniques és diferent. Amb l'ús de la cromatografia podem obtenir informació sobre el grau de retenció que té cada enantiòmer amb la fase estacionària, és a dir, ens proporciona informació purament termodinàmica dels adsorbats diastereoisomèrics formats. Amb la RMN, en canvi, la informació que extraïem està relacionada amb el desplaçament químic, aquest és un paràmetre resultat de la contribució mitjana entre les diferents espècies presents al equilibri de formació del complex diastereoisomèric (controlat per la termodinàmica i la cinètica) i ens aporta informació relacionada amb la geometria i/o l'estabilitat del complex. Així, la informació que obtenim dels diferents experiments de RMN no només serveix per determinar la puresa enantiomèrica, sinó que ens permet també determinar la estequiometria del complex, calcular paràmetres termodinàmics, constants d'associació, i fins i tot, mitjançant experiments de nOe intermolecular podem extreure informació sobre l'estructura del complex.

²⁵ Schurig, V.; Nowotny, A. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 939-952

²⁶ 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

1.4.1 Determinació de la puresa enantiomèrica per RMN

La ressonància magnètica nuclear és una tècnica aquiral que no permet diferenciar entre nuclis enantiomèrics. D'aquesta manera, al enregistrar l'espectre de RMN d'una mescla racèmica o d'una barreja enantiomèricament enriquida, els senyals que s'observen en un entorn aquiral seran idèntics. Mentre que si s'enregistra l'espectre corresponent a una barreja de diastereoisòmers s'observaran senyals anisòcrons, és a dir, a diferent desplaçament químic. Es dedueix aleshores, que per a poder fer servir la RMN com a eina per a la determinació de la puresa enantiomèrica necessitarem l'ajuda d'auxiliars quirals amb els quals els enantiòmers formaran complexos diastereoisomèrics, obtenint així senyals diferenciats, on per mitjà de la seva integració s'extraurà directament la proporció enantiomèrica de la mostra analitzada.

La primera referència bibliogràfica que trobem d'aquest fet data del 1965, quan Mislow i Raban van proposar que l'ús d'un dissolvent quiral podria provocar la separació dels senyals d'un solut quiral.²⁷ No va ser fins a un any més tard en que Pirkle va confirmar el fet enregistant l'espectre de ¹⁹F-RMN del 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol dissolt en un dissolvent òpticament actiu, la (*R*)- α -feniletilamina.²⁸ A l'espectre es podien observar dues senyals diferenciades, una per a cada un dels singlets del fluor de l'enantiòmer (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanol i l'altre per a l'enantiòmer (*S*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanol. Aquesta metodologia es va estendre ràpidament a la ¹H-RMN quan Pirkle observà resultats similars per a la 1-(1-naftil)etilamina.²⁹

Actualment els auxiliars quirals més comunament emprats³⁰ són:

- Els agents de derivatització quiral o *Chiral Derivatizing Agent*³¹ (CDA)
- Els reactius lantànids de desplaçament quiral o *Chiral Lanthanide Shift Reagents*³² (CLSR)
- Els agents de solvatació quiral o *Chiral Solvating Agents*³³ (CSA)

²⁷ Raban, M.; Mislow, K. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4249-4253

²⁸ Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1837

²⁹ Burlingame, T.G.; Pirkle, W.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4294

³⁰ a) Wenzel, T. J.; Wilcox, J. D. *Chirality* **2003**, *15*, 256-270. b) Wenzel, T.J. *Discrimination of chiral compounds using NMR spectroscopy* Ed. Wiley **2007** ISBN: 978-0-471-76352-9

³¹ Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117

³² a) Sullivan, G. R. *Top. Stereochem.* **1976**, *10*, 287-329. b) Peters, J. A.; Huskens, J.; Rober, D. J. *Prog. NMR Spectros.* **1996**, *28*, 283-350

³³ Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263-331

1.4.1.1 Agents de derivatització quiral (CDA)

Un agent de derivatització quiral és un compost enantiopur que reacciona amb els enantiòmers de la mescla que es vol analitzar, donant lloc a un enllaç covalent o a una sal soluble. La formació d'un derivat diastereoisomèric proporcionarà diferències en els desplaçaments químics ($\Delta\delta$), però s'ha d'estar segur que la reacció no donarà lloc a una racemització del compost a analitzar ni produirà una resolució cinètica dels enantiòmers.

Els CDAs més utilitzats són l'àcid de Mosher (MTPA)³⁴ i l'àcid O-metilmandèlic³⁵ [figura 1.17.]; aquests es fan servir habitualment per a derivatitzar alcohols i amines, donant lloc als corresponents èsters i amides diastereoisomèriques. En els últims temps s'han utilitzat aquest tipus de compostos per a la determinació de la configuració absoluta.

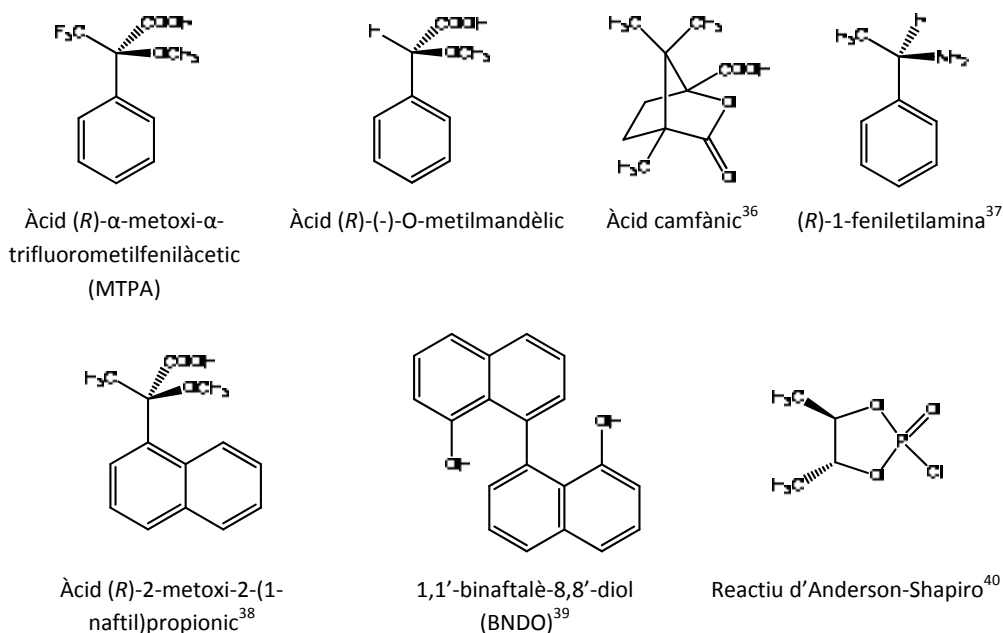


Figura 1.17. Alguns exemples d'agents de derivatització quiral (CDAs)

³⁴ Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519

³⁵ 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

³⁶ Gerlach, H.; Zagalak, B. *Chem. Commun.* **1973**, 274-275

³⁷ Feringa, B.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2547-2557

³⁸ Taji, H.; Kasai, Y.; Sugio, A.; Kuwahara, S.; Watanabe, M.; Harada, N.; Ichikawa, A. *Chirality* **2002**, *14*, 81-84

³⁹ Fukushi, Y.; Shigematsu, K.; Mizutani, J.; Tahara, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4737-4740

⁴⁰ Anderson, R.C.; Shapiro, M.J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1304-1305

1.4.1.2 Reactius lantànids de desplaçament quiral (CLSR)

Són compostos òpticament actius formats per un centre metàl·lic lantànid envoltat de lligands quirals de naturalesa molt diferent. Aquests tenen la capacitat de formar complexos heptacoordinats amb una gran varietat de molècules orgàniques que continguin centres bàsics a la seva estructura.⁴¹ En aquest cas la diferència entre els desplaçaments químics ($\Delta\delta$) ve determinada per la distància entre el centre metàl·lic i el nucli observat. Aquests, a diferència dels CDAs, no requereixen de reacció prèvia amb l'analit, però la seva principal limitació és que a camps magnètics alts (> 100 MHz) donen senyals amples, cosa que dificulta o inclús impedeix la interpretació de l'espectre.

Els CLSRs més coneguts són els derivats d'acilcamforats [figura 1.18].

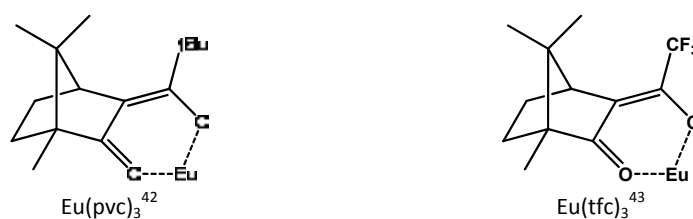


Figura 1.18. Estructures d'alguns CLSRs àmpliament utilitzats

1.4.1.3 Agents de solvatació quiral (CSA)

Un agent de solvatació quiral és una molècula enantiopura que actua com a auxiliar quiral formant complexos diastereoisomèrics transitoris capaços d'ésser diferenciats mitjançant ressonància magnètica nuclear, proporcionant així, un mètode senzill, ràpid i econòmic per a la determinació de la puresa enantiomèrica.

L'ús d'un agent de solvatació quiral no implica una reacció química prèvia ni la presència d'un centre metàl·lic, evitant els problemes de racemització de la mostra o de l'eixamplament de bandes que ens trobem quan fem servir un CDA o CLSR. Els CSA's es basen en el fenomen del reconeixement molecular entre el CSA i el solut per a poder discriminar entre els enantiòmers de la mescla.

El reconeixement molecular consisteix en la formació d'interaccions intermoleculares donada la compatibilitat existent gràcies a la mida, geometria, complementaritat i tipus de

⁴¹ Sullivan, G.R. *Top. Stereochem.* **1976**, *10*, 287-329

⁴² Whitesides, G.M.; Lewis, D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6979-6980

⁴³ Goering, H.L.; Eikenberry, J.N.; Koerner, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5913-5914

grups funcionals presents entre ambdues substàncies implicades. Aquestes són interaccions febles de tipus no enllaçant, com poden ser els ponts d'hidrogen, les interaccions àcid-base, les interaccions π -stacking, les interaccions dipol-dipol o les forces de van der Waals.

Un cas concret de reconeixement molecular és el que es basa en la capacitat que té una molècula enantiopura (en el nostre cas el CSA) de formar complexos diferenciats amb cada un dels enantiòmers del solut [figura 1.19.], és a dir, la formació complexos diastereoisomèrics que tindran ara estructura i propietats físiques i químiques diferents. Aquestes diferències es posen de manifest a l'espectre de RMN mitjançant diferències en el desplaçament químic ($\Delta\delta$). Els canvis observats en la posició dels senyals depenen essencialment de la constant d'associació i/o de la geometria adoptada per cada un dels complexos, ja que aportarà un entorn magnètic no equivalent per a cada un dels nuclis enantiomèrics. Si s'aconsegueix que la separació entre els senyals sigui prou bona, la seva integració donarà directament la proporció de cada enantiòmer a la barreja original.

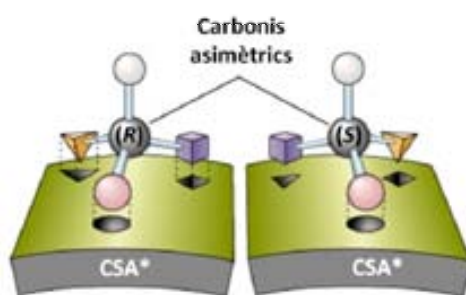


Figura 1.19. Exemple de reconeixement quiral

Existeix un ampli ventall de CSA's [figura 1.20.] amb capacitat per a discriminar diferents tipus de compostos quirals com amines, alcohols, àcids carboxílics, èters, èsters, etc. Es tracta de molècules petites amb capacitat per formar interaccions febles amb el CSA.

Entre els CSA's mostrats a la figura 1.20 s'ha de destacar el (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol o alcohol de Pirkle^{28,44} com a molècula pionera que ha permès el desenvolupament de nombrosos estudis en aquest camp de recerca. Actualment, existeixen un gran nombre d'arilalquilcarbinols i arilalquilamines amb molt bona capacitat enantiodiferenciadora, com és el cas d'ABTE,⁴⁵ el derivat difuncionalitzat de l'alcohol de Pirkle.

⁴⁴ Burlingame, T.G.; Pirkle, W.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4294

⁴⁵ Estivill, C.; Ivanov, P.M.; Pomares, M.; Sánchez-Arís, M.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1431-1436

Per altra banda, hi ha altres tipus d'estructures com els derivats de la quinina⁴⁶ o àcids amb grups 3,5-dinitroaril⁴⁷ que també són capaços d'actuar com a CSA.

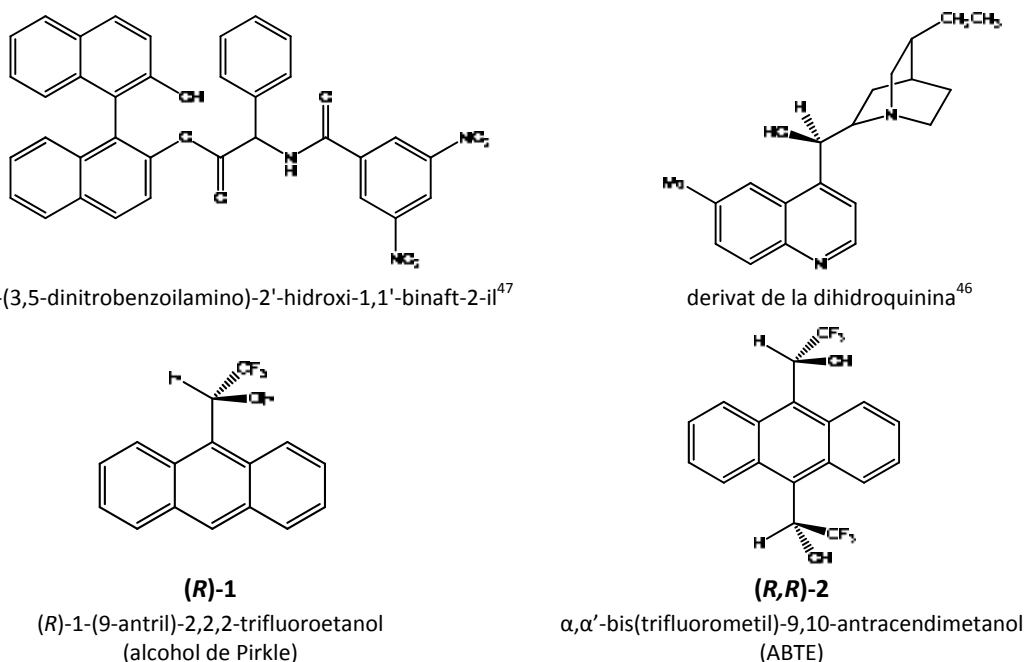


Figura 1.20. Alguns exemples de CSA's àmpliament utilitzats

Altres CSA són les molècules cícliques que disposen d'una cavitat quiral amb capacitat per formar complexos *host-guest*. El CSA actuarà ara de molècula *host* front al solut quiral, que serà el *guest*, formant un complex d'inclusió diastereoisomèric diferent amb cada un dels enantiòmers de la mescla. Aquests compostos estan dissenyats per tal de poder allotjar a la seva cavitat molècules orgàniques, les interaccions que es donaran per formar el complex *host-guest* també són interaccions febles de tipus no covalent com ponts d'hidrogen, interaccions π -stacking, forces de van der Waals, etc. Un factor crucial per a la estabilitat del complex, a més de la complementarietat funcional, és la compatibilitat de dimensions entre la cavitat quiral del *host* i el solut.⁴⁸ Esmentar també, que el balanç energètic de tot procés d'inclusió no depèn només d'aquesta compatibilitat, doncs també intervenen factors com el dissolvent utilitzat, la polaritat del solut i la de la cavitat.

⁴⁶ Uccello-Baretta, G.; Bardoni, S.; Balzano, F.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2019-2023

⁴⁷ Iuliano, A.; Bartalucci, D., Uccello-Barretta, G.; Balzano, F.; Salvadori, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2177-2184

⁴⁸ Cohen, J. J. *Pharm. Sci.* **1963**, *52*, 132-136

La idea de fer servir complexos d'inclusió per a la resolució d'enantiòmers va aparèixer per primera vegada a la bibliografia al 1949, quan L. Pauling⁴⁹ va proposar la síntesi d'un polímer amb una cavitat quiral que només permetés la inclusió d'un dels enantiòmers d'una mescla racèmica. La idea pretenia imitar la funció biològica dels enzims, proteïnes que acostumen a tenir cavitats quirals d'alta especificitat per reconèixer els enantiòmers d'un determinat substrat.

Existeix una gran varietat de compostos macrocíclics amb capacitat d'actuar com a *host* en complexos d'inclusió que permeten la diferenciació de substrats quirals, com per exemple els ciclofans,⁵⁰ els criptants,⁵¹ o els barbiturats macrocíclics,⁵² però els compostos macrocíclics més estudiats són les ciclodextrines i els èters corona.

Les ciclodextrines són oligosacàrids cíclics formats per diverses unitats de α -D-glucopiranososa, unides mitjançant enllaços $\alpha(1\rightarrow4)$ glicosídics. Les més comunes són les ciclodextrines naturals α , β i γ formades per 6, 7 i 8 unitats de glucopiranososa respectivament [figura 1.21.]. Una característica fonamental d'aquest tipus de compost és que les glucoses adopten una disposició geomètrica de forma cònica on els grups hidroxils formen una superfície exterior hidrofílica, mentre que l'interior de la cavitat és hidrofòbica facilitant així la inclusió de les parts apolars⁵³ del substrats. La seva versatilitat i baix preu ha fet que les ciclodextrines siguin molècules molt utilitzades en la resolució de mescles mitjançant mètodes cromatogràfics⁵⁴ i actuant com a agents de solvatació quiral per RMN.⁵⁵ Existeixen a més, una gran varietat de ciclodextrines modificades per tal incrementar la seva solubilitat i facilitar la seva manipulació que han aportat notables millores en termes d'enantiodiscriminació.⁵⁶

⁴⁹ Pauling, L. *Chem. Eng. News* **1949**, *27*, 313

⁵⁰ a) Takahashi, I.; Odashima, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 973-976. b) Takahashi, I.; Aoyagi, Y.; Nakamura, I.; Kitagawa, A.; Matsumoto, K.; Kitajima, H.; Isa, K.; Odashima, K.; Koga, K. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1371-1388

⁵¹ Anelli, P.L.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4910-4914

⁵² Rasmussen, B.S.; Elezcano, U.; Skrydstrup, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1723-1733

⁵³ a) Bender, M. L.; Komiyama, M. *Cyclodextrin Chemistry*, New York, Springer Verlag **1978** b) Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1753. b) Sánchez, M.; Parella, T.; Cervelló, E.; Jaime, C.; Virgili, A. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 925-931

⁵⁴ a) Hinze, W.L.; Riehl, T.E.; Armstrong, D.W.; DeMond, W.; Alak, A.; Ward, T. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 237-242. b) Piperaki, S.; Parissi-Poulou, M. *Chirality* **1993**, *5*, 258-266. c) Ward, T.J.; Baker, B.A. *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 4363-4372

⁵⁵ Redondo, J.; Blázquez, M.A.; Torrens, A. *Chirality* **1999**, *11*, 694-700

⁵⁶ a) Rekharsky, M.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Inoue, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5360-5361. b) Kano, K.; Hasegawa, H.; Miyamura, M. *Chirality* **2001**, *13*, 474-482

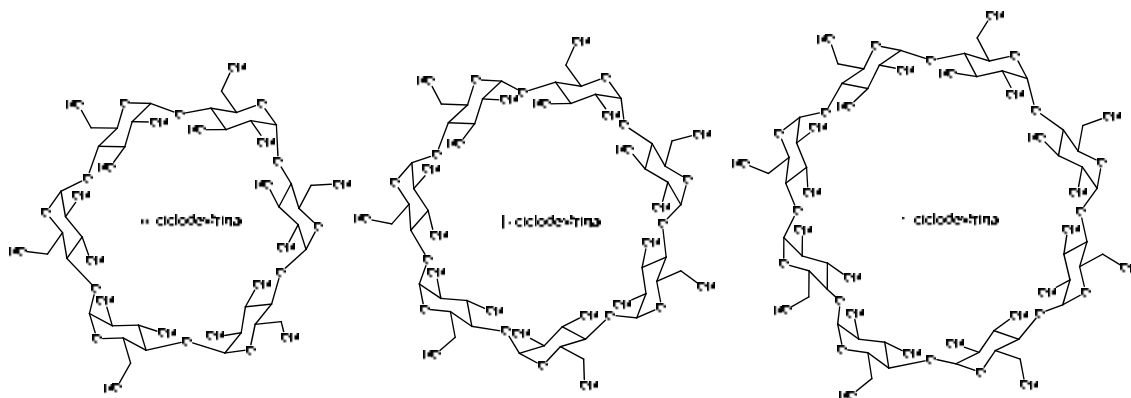
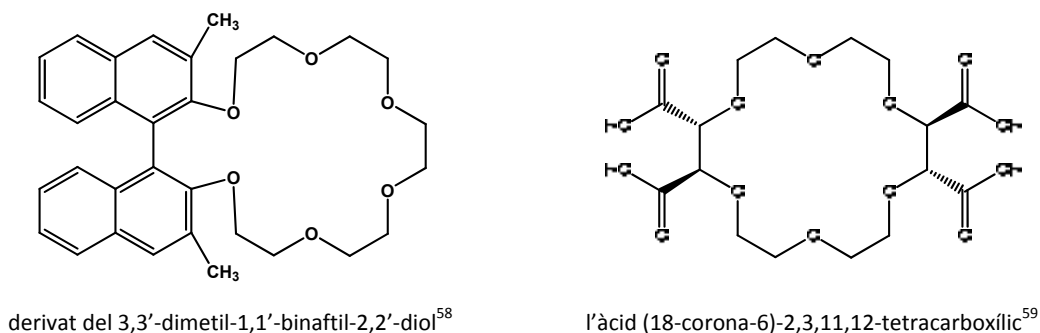


Figura 1.21. Estructures de les tres ciclodextrines naturals α , β i γ àmpliament utilitzades en el camp de les separacions cromatogràfiques

Els èters corona són un altre tipus de macrocicle molt utilitzat per la seva capacitat enantiodiferenciadora en la formació de complexos *host-guest*. L'any 1977 Cram i col·laboradors⁵⁷ van sintetitzar el primer èter corona amb activitat òptica, aquest va ésser utilitzat posteriorment en la separació dels enantiòmers de diversos èsters d'aminoàcids mitjançant HPLC. Actualment, existeixen una gran varietat d'èters corona utilitzats com a CSA, entre ells es poden citar un derivat del 3,3'-dimetil-1,1'-binaftil-2,2'-diol⁵⁸ i l'àcid (18-corona-6)-2,3,11,12-tetracarboxílic⁵⁹ [figura 1.22.].



derivat del 3,3'-dimetil-1,1'-binaftil-2,2'-diol⁵⁸

l'àcid (18-corona-6)-2,3,11,12-tetracarboxílic⁵⁹

Figura 1.22. Exemples d'èters corona utilitzats com a CSA's

⁵⁷ Siegel, M.; Kaplan, L.; Sogah, G.D.Y.; Cram, D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4173-4184

⁵⁸ Zhang, X.X.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3313-3361

⁵⁹ 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

A banda dels compostos macrocíclics existeixen un tipus de receptors moleculars oberts, però que disposen d'una cavitat còncava capaç d'interaccionar amb determinats substrats; aquests compostos són anomenats compostos pinça o clip molecular.⁶⁰

Els compostos tipus pinça molecular, terme introduït per primera vegada a l'any 1978 per H.W. Whitlock,⁶¹ que es caracteritzen per tenir dues pinces planes, generalment aromàtiques, separades per un espaiador més o menys rígid, amb la qual cosa es crea una cavitat on es pot encabir una molècula aromàtica amb constants d'associació molt elevades.⁶² La **figura 1.23** mostra dos exemples de receptors sintètics tipus pinça molecular que han demostrat la seva capacitat enantiodiferenciadora mitjançant HPLC quiral i RMN, respectivament.⁶³

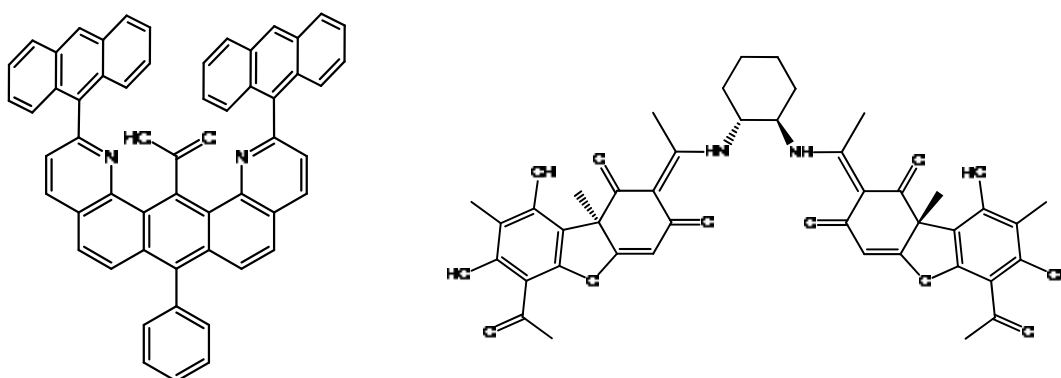


Figura 1.23. Exemple de dues pinces moleculars quirals

Com és veurà més endavant, el nostre grup de recerca ha treballat també sintetitzant derivats tipus pinça a partir dels CSA's primaris del tipus trifluoroarilacrbínols.

1.4.2 Principis de la interacció CSA-solut

Com ja s'ha esmentat breument, la determinació de la puresa enantiomèrica fent servir un CSA enantiopur (CSA*) es basa en la formació de complexos diastereoisomèrics entre aquest i cada un dels enantiòmers del solut.

⁶⁰ a) Klärtner, F.G.; Kahlert, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 919-932. b) Harmata, M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 862-873

⁶¹ Chen, C.W.; Whitlock, H.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4921-4922

⁶² Kurebayashi, H.; Haino, T.; Usui, S.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8667-8674

⁶³ a) Zimmerman, S.C. *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 71-102. b) Legouin, B.; Gayral, M.; Uriac, P.; Tomasi, S.; van de Wehe, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1307-1310

Si considerem la formació dels complexos binaris $[R\text{-CSA}^*]$ i $[S\text{-CSA}^*]$, podem expressar els equilibris de formació com:

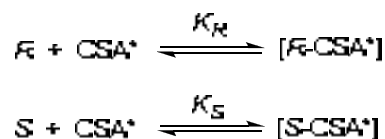


Figura 1.24. Equilibris de formació dels complexos diastereoisomèrics $\text{CSA}^*\text{-solut}$

on K_R i K_S són les corresponents constants d'associació de cada un dels complexos.

Si els equilibris esmentats són prou ràpids, respecte a l'escala de treball de la RMN, aleshores podem observar desplaçaments químics diferenciats per a cada enantiòmer, δR_{obs} i δS_{obs} . Aquests senyals venen descrits per la mitjana ponderada entre els desplaçaments químics corresponent a l'enantiòmer lliure i el corresponent al complex diastereoisomèric format i s'expressen amb les següents equacions:

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

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

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 apreciar en la següent equació:

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

on δ_{rac} és el desplaçament químic que presenta el solut en absència d'un entorn quiral, és a dir, en absència de CSA^* .

Expressant les constants d'equilibri per a la formació de cada un dels complexos com $K_i = (1-p_i)/p_i$, i substituint δR_{obs} i δS_{obs} per les corresponents **equacions 1.1** i **1.2** s'obté la següent equació:

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

Podem concloure que l'anisocronia observada entre ambdues espècies dependrà bàsicament de dos factors:

- La estabilitat de cadascun dels complexos formats com a conseqüència de les diferents constants d'associació, K_R i K_S , de cada un dels complexos.
- El desplaçament químic intrínsec de cada complex, $\delta_{[R-CSA^*]}$ i $\delta_{[S-CSA^*]}$, degut a que les diferències geomètriques de cada complex provoquen un entorn magnètic no equivalent diferent per a cada un dels complexos.

1.4.3 Característiques estructurals dels CSA's

Tot i que anteriorment s'han esmentat altres tipus d'interaccions febles possibles la principal força d'interacció entre el CSA i els solut són els ponts d'hidrogen. Perquè es produeixi el fenomen del reconeixement quiral cal que hi hagi certa complementaritat entre els grups funcionals del CSA i del solut. Així, com s'ha vist anteriorment, existeixen CSA's de natura molt diversa, àcids,⁶⁴ amines,⁶⁵ alcohols,^{45,66} tioureas,⁶⁷ ciclodextrines,⁶⁸ èters corona,⁶⁹ etc. que interaccionaran diferènciament amb els enantiòmers de soluts apropiats. A més, a l'estructura del CSA trobem també un grup altament anisotròpic a prop del centre quiral que afavoreix la formació d'un entorn magnètic no equivalent als centres quirals del solut, afavorint la enantiodiferenciació. Per tant, l'estudi i desenvolupament d'un bon model de solvatació és essencial per a realitzar un anàlisi configuracional correcte.

Posant com a exemple la família dels ariltrifluorocarbonils [figura 1.25.] àmpliament estudiada pel professor W.H. Pirkle i col·laboradors,²⁹ es pot observar com aquests contenen a la seva estructura dos grups amb capacitat per a formar ponts d'hidrogen: el protó del grup hidroxil i el protó metínic, l'acidesa dels quals es veu afavorida per l'efecte electroatracent del grup trifluorometil i podran interaccionar amb dos centres bàsics del solut. A més, el grup aril situat a prop del centre quiral aportarà, gràcies a la densitat d'electrons π , no tant sols una gran anisotropia magnètica, sinó també la possibilitat de formar interaccions per π -stacking.

⁶⁴ Benson, S.C.; Cai, P.; Colon, M.; Haiza, M.A.; Tokles, M.; Snyder, J.K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5335-5341

⁶⁵ a) Wang, W.; Ma, F.; Shen, X.; Zhang, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 832-837. b) Ma, F.; Shen, X.; Ou-Yang, J.; Deng, Z.; Zhang, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 31-37

⁶⁶ Ardej-Jakubisiak, M.; Kawecki, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2645-2647

⁶⁷ Hernández-Rodríguez, M.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7673-7678

⁶⁸ Uccello-Barretta, G.; Cuzzola, A.; Balzano, F.; Menicagli, R.; Salvadori, P. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2009-2012

⁶⁹ a) Lovely, A.E.; Wenzel, T.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2642-2648 b) Wenzel, T.J.; Bourne, C.E.; Clark, R.L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2052-2060



Figura 1.25. Estructura general de dos tipus de CSA's molt usats

La rigidesa en l'estructura del CSA també és un factor important. Per una banda, com més rígid sigui l'enllaç Csp^2-Csp^3 de l'exemple anterior reduïrem el nombre de possibles conformacions del complex diastereoisomèric, però per contra si aquest és massa rígid no tindrem la suficient llibertat conformacional per a que el substrat s'adeqüi al CSA i es formi el complex.

A la figura 1.26 es mostra el model de solvatació proposat⁷⁰ per a un substrat dibàsic.



Figura 1.26. Model de solvatació entre un ariltrifluorocarbino i un substrat dibàsic

1.4.4 Factors que influeixen en la diferenciació de desplaçaments químics ($\Delta\Delta\delta$)

A l'hora de realitzar estudis per a determinació de l'excés enantiomèric d'una mescla amb un CSA cal escollir amb cura les condicions de treball per tal d'obtenir una resolució espectral i una separació entre els senyals òptims. Per això, és necessari conèixer bé els diferents paràmetres que influiran en la enantiodiferenciació.

En primer lloc s'ha de tenir en compte l'efecte del dissolvent. Normalment es fan servir dissolvents no pròtics, per tal d'evitar la competència per solvatació entre el CSA i el solvent, obtenint valors més grans de $\Delta\Delta\delta$.

En segon lloc cal considerar la relació entre el CSA/solut. El valor de $\Delta\Delta\delta$ augmentarà com més gran sigui aquesta relació, fins arribar a un punt en que $\Delta\Delta\delta$ es manté constant, és a dir, s'arriba al punt de saturació de la solvatació i el sistema es troba en estat d'equilibri.

El tercer factor important a controlar és la temperatura. La formació dels complexos diastereoisomèrics generalment és exotèrmica. Així, una disminució de la temperatura farà

⁷⁰ Pirkle, W.H.; Sikkenga, D.L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1370-1374

que augmenti $\Delta\Delta\delta$, ja que els equilibris d'associació CSA-solut es desplacen cap a la formació dels complexos.

En resum, és molt important a l'hora de comparar la capacitat enantiodiferenciadora de diferents CSA's enfront un determinat solut, que es faci en les mateixes condicions de dissolvent, concentració i temperatura.

1.4.5 Metodologia per a la utilització d'un CSA

La utilització d'un CSA per a la determinació de la puresa enantiomèrica mitjançant RMN comporta la realització d'una sèrie d'experiments relativament senzills. El mètode consisteix en dissoldre, dins d'un tub de ressonància, el solut en un determinat dissolvent deuterat. Tot seguit s'afegeix una quantitat coneguda de CSA i s'enregistra el corresponent espectre. Es realitzen aleshores successives addicions de CSA fins aconseguir la suficient separació per a una bona integració dels senyals o fins a que no s'observi un augment en la diferència entre els desplaçaments químics ($\Delta\Delta\delta$). Normalment aquest punt s'assoleix quan hem afegit una relació molar CSA:solut de 2:1 ó 3:1. Les dades obtingudes es poden estudiar gràficament representant $\Delta\Delta\delta$ (ppm) en front a la relació CSA/solut, obtenint així un gràfic similar al següent [figura 1.27].

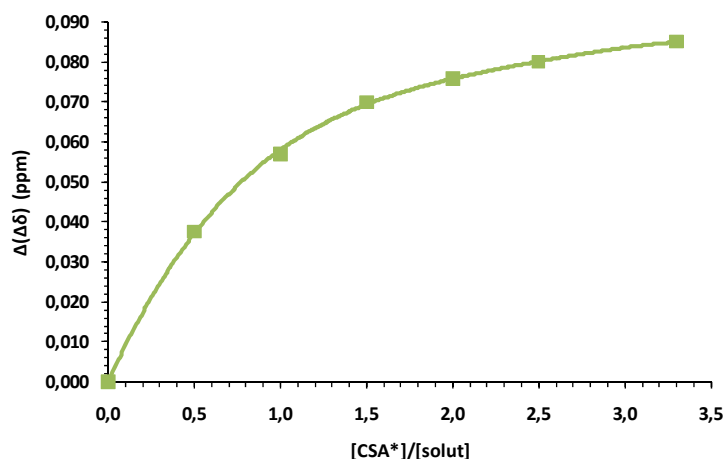


Figura 1.27. Exemple de la representació gràfica $\Delta\Delta\delta$ (ppm) vs. $[\text{CSA}^*]/[\text{solut}]$

És molt important destacar que els agents de solvatació no han de ser necessàriament enantiopurs, valors de puresa enantiomèrica inferiors al 100% es traduiran en una disminució en $\Delta\Delta\delta$, però no canviarà el valor de les integrals dels senyals de l'espectre. Únicament si el CSA fos racèmic, obtindríem diferències en el desplaçament químic nul·les.

Per altra banda, la utilització d'un CSA en la determinació de la puresa enantiomèrica acostuma a proporcionar valors de $\Delta\Delta\delta$ més petits dels que s'obtidrien fent servir un CDA o CLSR. A dia d'avui això no és cap inconvenient greu, ja que la utilització de espectròmetres de RMN d'alt camp (500 MHz, 600 MHz) fa que el problema es minimitzi.

1.5 Estudi de les interaccions intermoleculares

Mitjançant l'ús de la RMN podem obtenir informació estructural tant de les molècules com dels complexos formats entre un receptor quiral, en el nostre cas el CSA, i els enantiòmers d'una barreja. Les dades obtingudes ens permeten determinar l'estequiometria del complex format, les constants d'equilibri de formació (K) per a cada un dels complexos, i finalment els punts d'interacció entre el CSA i el solut es poden estudiar mitjançant experiments nOe intermolecular. Tota aquesta informació en conjunt ajudarà a explicar les diferències en la enantiodiscriminació observada per a cada estudi de solvatació realitzat.

1.5.1 Determinació de l'estequiometria d'un complex per RMN (mètode de Job)

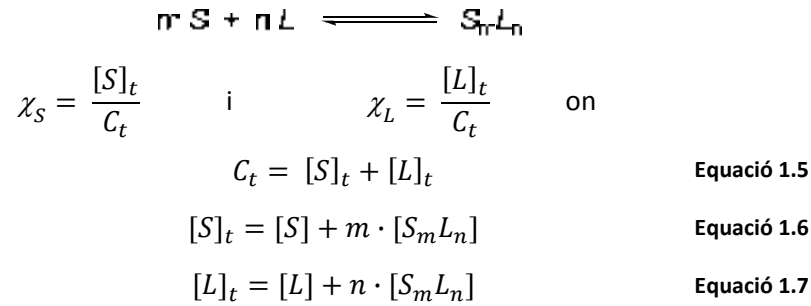
El mètode de Job⁷¹ és la metodologia més emprada per a la determinació de l'estequiometria de complexos davant d'un procés d'intercanvi ràpid en dissolució i es poden enregistrar dades mitjançant experiments de RMN. Aquest també és anomenat mètode de la variació contínua i proporcionarà la relació n/m per a un complex S_mL_n , on S és el solut i L el CSA [equació 1.5].

El desplaçament químic (δ) dels senyals de protó de les espècies implicades en la formació del complex S_mL_n és el paràmetre, mesurat experimentalment, escollit per a dur a terme l'estudi del procés de complexació entre CSA i el solut, ja que és pot relacionar amb la seva estequiometria.

El procediment experimental consisteix en la preparació d'una sèrie de mostres que contenen proporcions variables del CSA (L) i el solut (S) de tal manera que es cobreixi un rang complet de relacions molars (χ $0 \leq [L]/([L]+[S]) \leq 1$) i on la concentració total (C_i) per a cada solució sigui constant.

⁷¹ a) Connors, K.A. *Binding Constants*, John Wiley & Sons, New York, **1987**, cap. 2, p.24. b) Job, P. *Ann. Chem.* **1928**, 9, 113. c) Djedaini, F. *J. Pharm. Sci.* **1990**, 79, 643

Així doncs, tenint en compte la formació del complex segons il·lustra la següent reacció:



El paràmetre observat (δ_{obs}) és el resultat de la suma del terme corresponent a la forma lliure i a la forma complexada.

$$\delta_{obs}[S]_t = \delta_c \cdot [S_m L_n] + \delta_f \cdot [S]_f \quad \text{Equació 1.8}$$

$$\delta_{obs}[L]_t = \delta_c \cdot [S_m L_n] + \delta_f \cdot [L]_f \quad \text{Equació 1.9}$$

on δ_c i δ_f són els valors del desplaçament químic de les formes complexada i lliure, respectivament, $[S]_t$ i $[L]_t$ són les concentracions totals de solut i CSA, $[S]_f$ i $[L]_f$ són les concentracions de solut i CSA lliure, i finalment $[S_m L_n]$ és la concentració del complex.

Si es representa $\Delta\delta_{obs}[S]_t$ en funció de χ_S o bé $\Delta\delta_{obs}[L]_t$ en funció de χ_L , on $\Delta\delta = \Delta\delta_{obs} - \delta_f$, s'obté una corba parabòlica on el punt màxim, $\chi_{m\grave{a}x} = \frac{m}{m+n}$, ens dóna directament el valor del coeficient estequiomètric del complex. Així, si s'obté $\chi_{m\grave{a}x} = 0.5$ tindrem un complex d'estequiometria 1:1 (SL).

Si les corbes tenen una forma simètrica voldrà dir que no hi ha processos de complexació competitiu, mentre que si el punt màxim es veu desplaçat, significa que existeixen altres espècies addicionals d'estequiometria 2:1 i/o 1:2.

1.5.2 Determinació de les constants d'associació per RMN

A part d'informació estructural dels complexos formats, emprant la RMN també podem extreure dades dels valors de les constants termodinàmiques implicades en la formació d'aquests.

Es coneixen diversos mètodes que permeten la determinació del valor de la constant d'associació⁷² (K) en sistemes de bescanvi ràpid dins de l'escala de temps de mesura de la RMN. Els més utilitzats són els mètodes gràfics, com per exemple: *Two-step*,⁷³ *Gradient*⁷⁴ i *Reciprocal* (mètode de Benesi-Hildebrand).⁷⁵ Aquests tres mètodes tenen un tret comú, tots tres són vàlids només en el cas que es formi un únic complex i amb estequiometria 1:1.

El mètode *Equimolar*⁷⁶ presenta un avantatge principal front als altres mètodes anteriorment esmentats, ja que en aquest cas si es permet considerar l'existència de dos estequiometries de complexació diferents. Així doncs, el mètode equimolar ha estat el utilitzat en el present treball per a la determinació del valor de la constant termodinàmica.

Per altra banda, cal esmentar que a part dels mètodes gràfics existeixen altres mètodes per a l'obtenció del valor de K , com són l'ajust de corbes⁷⁷ i els experiments de RMN de difusió per gradients⁷⁸ (PGSE).

1.5.2.1 Aspectes teòrics del mètode equimolar

Aquest mètode va ésser desenvolupat a l'any 1972 per Bouquant i Chucho. El seu treball recull la simplificació que es pot aplicar quan la concentració inicial de solut (S_0) i de CSA (L_0) són iguals, és a dir quan $S_0 = L_0$. Per tant quan l'estequiometria del complex és 1:1. Tot i que també permet l'estudi en el cas de tenir algun altre tipus de complex, tot i que les equacions en aquest cas es compliquen.

⁷² Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151-6170

⁷³ a) Johnston, M.D.; Shapiro, B.L.; Shapiro, M.J.; Proulx, T.W.; Godwin, A.D.; Pearce, H.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 542-554

⁷⁴ Allinger, N.L.; Eliel, E.L.; Hofer, O. *Top. Stereochem.* **1976**, *9*, 111-197

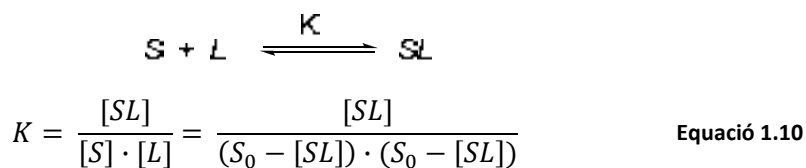
⁷⁵ a) Benesi, H.A.; Hildebrand, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703-2707. b) Armitage, I.; Dunsmore, G.; Hall, L.D.; Marshall, A.G. *Chem. Comm.* **1971**, 1281-1282

⁷⁶ Bouquant, J.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *23*, 2337-2340

⁷⁷ Frassinetti, C.; Ghelli, S.; Gans, P.; Sabatini, A.; Moruzzi, M.S.; Vacca, A. *Anal. Biochem.* **1995**, *231*, 374-382

⁷⁸ Wimmer, R.; Aachmann, F.L.; Larsen, K.L.; Petersen, S.B. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 841-849

Així doncs, si es considera la formació del complex 1:1 i $S_0 = L_0$, aleshores:



Si es té en compte ara la diferència de desplaçament químic observat com:

$$\Delta\delta = \delta_{obs} - \delta_f = \frac{[SL]}{S_0} \cdot \delta_c \quad \text{Equació 1.11}$$

on δ_c és el desplaçament químic del complex i δ_f el desplaçament químic del solut lliure.

Combinant les **equacions 1.10 i 1.11** s'obté el valor de la constant termodinàmica (K) en funció del desplaçament químic (δ).

$$K = \frac{S_0 \cdot \frac{\Delta\delta}{\delta_c}}{\left(S_0 - S_0 \cdot \frac{\Delta\delta}{\delta_c}\right)^2} \quad \text{Equació 1.12}$$

La derivada d'aquesta equació, segons Bouquant i Chuche, en funció de $\Delta\delta$ dona lloc a una nova expressió matemàtica:

$$\Delta\delta = \delta_c - \left(\frac{\delta_c}{K}\right)^{1/2} \cdot \left(\frac{\Delta\delta}{S_0}\right)^{1/2} \quad \text{Equació 1.13}$$

Finalment, la representació de $\Delta\delta$ en front de $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ es pot ajustar a una recta de pendent $(\delta_c/K)^{1/2}$ i ordenada a l'origen δ_c i a partir d'aquests valors es pot aïllar el valor de la constant termodinàmica (K). Cal remarcar que en aquest treball el valor de $\Delta\delta$ (diferència entre la posició del senyal en absència i en presència de CSA) s'ha mesurat utilitzant el substrat de forma enantiopura, sempre que s'ha disposat dels enantiòmers aïllats, ja que l'ús del racemat pot donar lloc a interaccions entre els diferents complexos diastereoisomèrics presents a la solució.

Finalment, una vegada conegut el valor de K es pot determinar també l'energia lliure de formació associada al procés (ΔG^0) gràcies a la següent equació:

$$\Delta G^0 = -R \cdot T \cdot \ln K \quad \text{Equació 1.14}$$

1.5.2.2 Experiments de difusió

L'experiment DOSY (*Diffusion Ordered Spectroscopy*) permet la mesura de la difusió molecular de manera no invasiva i acurada en mescles químiques. La translació de les molècules és deguda a la seva energia cinètica; aquestes al moure's xoquen les unes amb les altres i canvien la seva direcció. El coeficient de difusió (D) descriu la distància que es mou una molècula en un medi concret i en un interval de temps determinat. Així doncs, aquest es defineix individualment per a cada molècula en un dissolvent concret i a una temperatura específica.

La mesura quantitativa del coeficient de difusió (D) requereix la l'obtenció d'una sèrie d'experiments de RMN, on la intensitat global del gradient (g) augmenta positivament. L'atenuació del senyal segueix la següent equació:

$$I = I_0 \cdot \exp(-D\gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)) \quad \text{Equació 1.15}$$

on I és la intensitat de la senyal, I_0 és la intensitat del senyal inicial, γ és la constant magnetogirica, g és el gradient aplicat, δ és la durada del gradient (p30·2) i Δ és el temps de difusió (d_{20}).

Si es representen els valors obtinguts segons l'**equació 1.16** s'obté una recta on el pendent és el coeficient de difusió (D).

$$\ln(I/I_0) = -D\gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad \text{Equació 1.16}$$

L'equació de Stokes-Einstein relaciona el coeficient de difusió amb la mida de la molècula.

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_h} \quad \text{Equació 1.17}$$

Els coeficients de difusió permeten l'estudi i/o la determinació de la dimensió i massa molecular,⁷⁹ la caracterització de barreges,⁸⁰ els processos d'associació⁸¹ i els processos d'intercanvi químic.⁸²

La representació 2D DOSY és la més emprada. Aquesta consisteix en la representació en forma d'espectre bidimensional on es pot trobar el corresponent espectre de protó al *eix x* i el coeficient de difusió al *eix y*. A la **figura 1.28** es mostra una representació teòrica d'un espectre DOSY corresponent a una barreja de tres compostos amb diferent coeficient de difusió. Es pot apreciar com els senyals corresponents a cadascun dels components de la barreja apareixen en una línia horitzontal al llarg del *eix y*. Cal esmentar que és possible l'extracció de les projeccions horitzontals de cada substància per al seu posterior estudi qualitatiu.

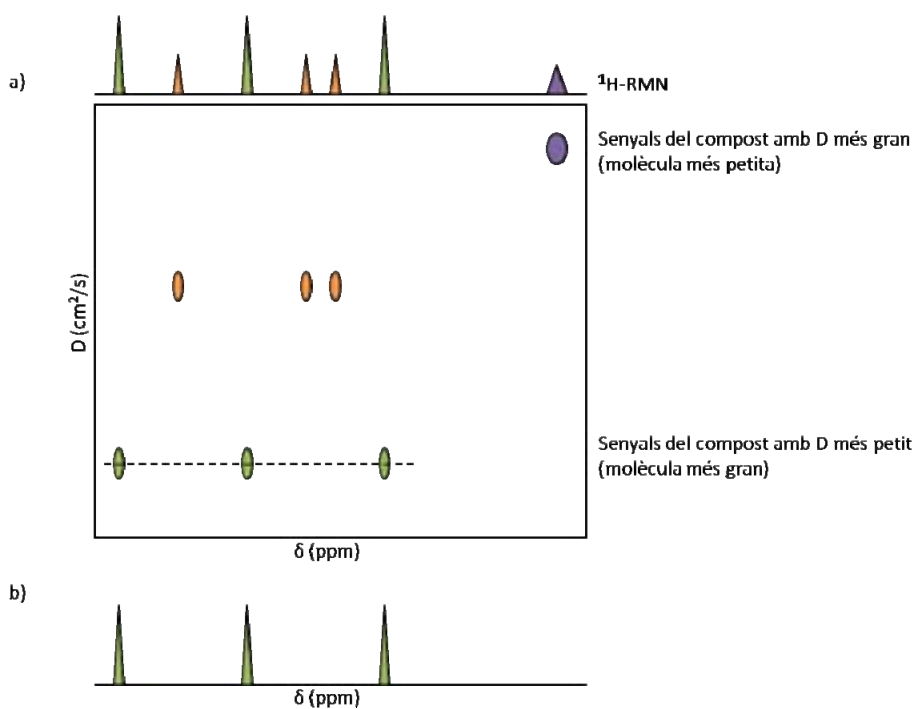


Figura 1.28. a) Representació 2D DOSY b) Extracció de la traça 1D corresponent al compost amb coeficient de difusió més petit (molècula més gran)

⁷⁹ a) Viel, S.; Capitani, D.; Mannina, L.; Segre, A. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1843-1847 b) Macchioni, A.; Ciancaleoni, G.; Zuccaccia, C.; Zuccaccia, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 479-489

⁸⁰ a) Lin, M.; Shapiro, M.J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7617-7619 b) Gostan, T.; Moreau, C.; Juteau, A.; Guichard, E.; Delsuc, M-A. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 496-499

⁸¹ a) Chen, A.; Shapiro, M.J. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 669A-675A b) Avram, L.; Cohen, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4365-4368 c) Fracaroli, A.M.; Granados, A.M.; de Rossi, R.H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2114-2119

⁸² Cabrita, E.J.; Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* **2002**, *40*, S122-S127

1.5.3 Geometria del complex. Efecte nuclear Overhauser (efecte nOe)

Les mesures de relaxació són àmpliament utilitzades en la determinació de la geometria de molècules, complexos *host-guest* i biomolècules. L'efecte nOe es posa de manifest en un augment d'intensitats dels senyals en l'espectre quan un altre nucli proper en l'espai (generalment $< 5 \text{ \AA}$) és pertorbat amb un camp de radiofreqüència feble. El sistema d'espins nuclears respon a aquesta pertorbació selectiva retornant a l'equilibri tèrmic mitjançant canvis de població entre nuclis propers que compensen la pertorbació.

El valor mesurat d'efecte nOe es defineix com:

$$nOe = \int_I (S) = \frac{(I - I_0)}{I_0} \quad \text{Equació 1.18}$$

on S és el nucli saturat, I és la intensitat del nucli observat després de la saturació de S i I_0 correspon a la intensitat del nucli observat en absència de saturació.

Un aspecte important a tenir en compte és que l'efecte nOe és un fenomen relativament lent en comparació amb la velocitat dels canvis conformacionals de les molècules o la velocitat dels processos d'associació/dissociació d'un complex i per tant l'efecte observat correspondrà a la contribució mitjana de totes les estructures possibles.

En molts casos s'ha fet ús d'experiments monodimensionals amb selecció de la magnetització per gradients que permeten una excitació selectiva òptima i eviten les magnetitzacions no desitjades, com és el cas de l'experiment DPFGENOE.⁸³ Aquest experiment permet l'obtenció de bons espectres sense l'aparició d'artefactes, a diferència del que succeeix amb el NOEDIFF. L'excitació selectiva DPFGENOE destrueix completament tota la magnetització no excitada selectivament. Per altra banda en el cas de molècules grans la realització d'experiments anàlegs bidimensionals NOESY poden ajudar a la determinació de totes les interaccions del tipus nOe en un temps raonable.

⁸³ Stott, K; Stonehaus, J.; Keeler, J.; Hwang, T.L.; Shaka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4199-4200

1.5.4 Ressonància Magnètica Nuclear Dinàmica (RMND)

La ressonància magnètica nuclear dinàmica (RMND) consisteix en aplicar la RMN a l'estudi de processos dependents del temps, com per exemple equilibris conformacionals,⁸⁴ rotacions al voltant d'un enllaç,⁸⁵ processos de bescanvi entre lligands lliures i els coordinats en un complex,⁸⁶ els processos de bescanvi entre el protó d'un alcohol i els protons de l'aigua, etc.

La determinació de la barrera de rotació en l'enllaç Csp²-Csp³ dels CSA's sintetitzats al nostre grup de recerca és un experiment habitual, ja que aquest paràmetre proporciona informació relacionada amb la rigidesa de la molècula. El mètode utilitzat és l'anàlisi del perfil de línia⁸⁷ (*Complete Line Shape Analysis*, CLSA) el qual s'explicarà en detall al següent apartat.

1.5.4.1 Mètode d'anàlisi del perfil de línia (CLSA)

Aquesta metodologia es basa en enregistrar una sèrie d'espectres a diferents temperatures en un hipotètic procés dinàmic, on dos nuclis es bescanvien entre ells amb una determinada constant de velocitat (*k*). Inicialment, s'observa l'espectre corresponent a la situació d'intercanvi lent dins l'escala de mesura de la RMN, és a dir, aquella situació en la que s'observen els senyals suficientment separades i no es solapen. Posteriorment, i degut a l'efecte de l'augment de temperatura, s'observa l'espectre corresponent a un bescanvi ràpid entre els nuclis, és a dir, en augmentar la temperatura els senyals es van ampliant fins a que col·lapsen en una sola banda ample resultat de la mitjana ponderada dels senyals de les espècies individuals. La temperatura a la que es dona el col·lapse entre ambdues senyals s'anomena temperatura de coalescència (*T_c*). Traspassada aquesta temperatura s'observaria un sol pic estret corresponent als dos nuclis.

La constant de velocitat (*k*) del procés de bescanvi a la temperatura de coalescència (*T_c*) s'expressa segons la següent equació:

$$k = \frac{\pi \cdot \delta\nu}{\sqrt{2}} \quad \text{Equació 1.19}$$

⁸⁴ Stærk, D.; Norrby, P.-O.; Jaroszewski, J.W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2217-2221

⁸⁵ Anderson, J.E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8494-8499

⁸⁶ Von Ahsen, B.; Bach, C.; Balzer, G.; Bley, B.; Bodenbinder, M.; Hägele, G.; Willner, H.; Abuke, F. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 520-527

⁸⁷ a) Sandström, J.; Jensen, K.A. *Acta Chem. Scand* **1969**, *23*, 1911-1915 b) Sandström, J. *Dynamic NMR Spectroscopy*, Academic Press: London-New York, **1982**

on $\delta\nu$ és la diferència en el desplaçament químic (Hz) entre les dues senyals en la situació de bescanvi lent més allunyada de la temperatura de coalescència.

Aquesta expressió només és vàlida si el procés dinàmic segueix una cinètica de primer ordre, si les dues conformacions estan igualment poblades i si els nuclis que es bescanvien no estan acoblats. Tot i la seva simplicitat, el mètode de l'anàlisi del perfil de línia ha demostrat la seva eficàcia en la determinació de barreres de rotació.⁸⁸ En situacions complexes, on l'expressió anterior no és aplicable, s'utilitzen programes de simulació on mitjançant la comparació dels corresponents espectres s'obtenen les constants de velocitat a cada temperatura.

La constant de velocitat (k) del procés d'intercanvi es relaciona amb l'energia lliure de d'activació (ΔG^\ddagger) mitjançant l'equació d'Eyring⁸⁹ [equació 1.20].

$$k = \frac{K \cdot k_B \cdot T \cdot \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{R \cdot T}\right)}{h} \quad \text{Equació 1.20}$$

on K és el coeficient de transmissió que s'aproxima a la unitat, k_B és la constant de Boltzman, h és la constant de Plank i T és la temperatura de treball.

Substituint les constants esmentades i linealitzant l'equació 1.21, s'obté l'expressió següent [equació 1.21].

$$\Delta G^\ddagger = 4.58 \cdot 10^{-3} \cdot T \cdot \left(10.32 + \log \frac{T}{k}\right) \quad \text{Equació 1.21}$$

Substituint a l'expressió anterior la temperatura de treball (T [K]) i la constant de velocitat (k [s^{-1}]), s'obté l'energia lliure d'activació (ΔG^\ddagger [Kcal/mol]).

⁸⁸ Kost, D.; Carlson, E.H.; Raban, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 656-657

⁸⁹ Eyring, H. *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 65-77

2 Precedents i objectius

2.1 Precedents

Com ja s'ha esmentat a la introducció, en els últims anys ha augmentat l'interès per la síntesi enantioselectiva, els mètodes de resolució d'enantiòmers, l'anàlisi de la puresa enantiomèrica i la determinació de la configuració absoluta de compostos químics.

La present tesi doctoral s'emmarca en l'àmbit de la determinació de la puresa enantiomèrica mitjançant l'ús de la ressonància magnètica nuclear. La principal línia de recerca del nostre grup es centra en la síntesi i estudi de nous agents de solvatació quiral (CSA). La utilització d'aquest tipus de compostos es basa en la formació de complexos diaestereoisomèrics amb els enantiòmers del solut quiral que es vol analitzar; aquests presentaran un espectre de RMN amb senyals diferenciades. Els factors claus que influeixen en la enantiodiferenciació són la diferent estabilitat i/o geometria de cadascun dels complexos formats. L'explicació detallada de la metodologia per a la determinació de la puresa enantiomèrica mitjançant un CSA es pot trobar a la introducció.⁹⁰

El repte a l'hora de dissenyar nous CSA's és aconseguir compostos fàcils de sintetitzar, que siguin capaços de diferenciar un ampli ventall de substrats quirals amb la màxima eficàcia possible i que presentin un espectre senzill, és a dir, el mínim número de senyals possibles a fi d'evitar el seu solapament amb les bandes del solut. Amb aquesta finalitat, en els darrers anys al nostre grup de recerca s'han anat introduint una sèrie de modificacions sobre CSA's amb estructura del tipus arilalquilcarbíbols i arilquilamines com l'alcohol de Pirkle o 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina [figura 2.1].

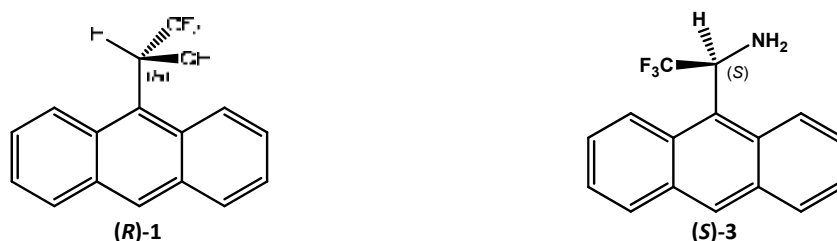


Figura 2.1. Estructures de (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol o alcohol de Pirkle, (*R*)-**1**, i (*S*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina, (*S*)-**3**

⁹⁰ Apartat 1.4.5. Metodologia per a la utilització d'un CSA (pàgina 31)

Els dos compostos anteriors contenen a la seva estructura els elements característics d'aquest tipus de CSA's, és a dir, disposen de centres donadors i acceptors (grup –OH i protó metínic) amb capacitat de dur a terme interaccions febles amb el solut. Addicionalment, contenen un substituent altament anisotròpic com és l'anell antracènic per tal d'afavorir la enantiodiferenciació.

La primera de les modificacions que es va intentar va consistir en estudiar la influència de la rigidesa de l'enllaç Csp²-Csp³. Així, es va substituir el grup alquilfluorat per grups més voluminosos com per exemple un grup adamantil, *tert*-butil o pentafluorobenzil [figura 2.2.]. El resultat va ser una pèrdua del caràcter àcid del protó metínic degut a que els substituents utilitzats són menys electroatracients que el grup trifluorometil. Com a conseqüència en alguns casos no s'aconseguia millorar la capacitat enantiodiferenciadora.

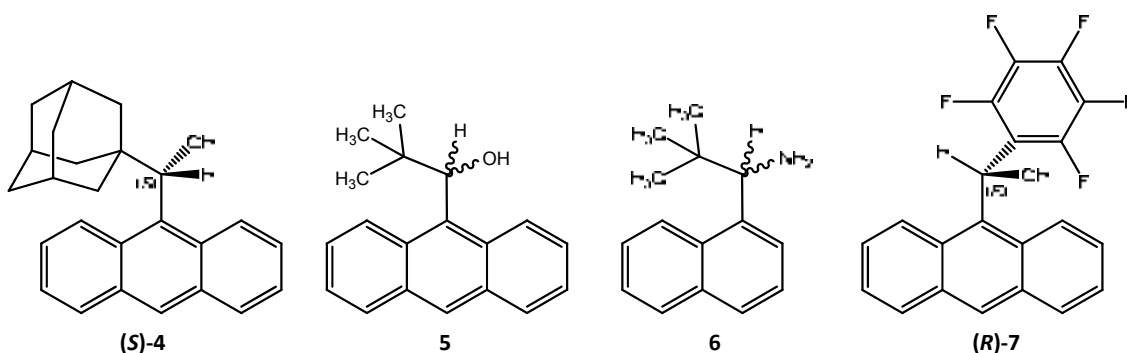


Figura 2.2. Estructures de (*S*)-1-adamantil-9-antrilmetanol,⁹¹ (**S**)-4; 1-(9-antril)-2,2-dimetilpropanol,⁹² **5**; 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanamina,⁹³ **6**; (*R*)-9-antrilpentafluorofenilmetanol,⁹⁴ (**R**)-7

La segona modificació va consistir en substituir el grup antril per un grup amb una superfície aromàtica més gran, com per exemple el grup pirenil [figura 2.3]. Aquest canvi no es va traduir en una major enantiodiferenciació, sinó que es va demostrar que era més important la orientació del grup aromàtic que no pas la seva extensió.

⁹¹ Almer, S.; Cervelló, E.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3719-3725

⁹² a) Moragas, M.; Port, A.; Sánchez-Ruiz, X.; Jaime, C.; Roussel, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1307-1310. b) Moragas, M.; Cervelló, E.; Port, A.; Jaime, C.; Virgili, A.; Ancian, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8689-8695

⁹³ Port, A.; Virgili, A.; Jaime, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1295-1302

⁹⁴ Pérez-Trujillo, M.; Virgili, A.; Molins, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1615-1621

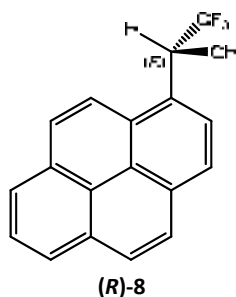


Figura 2.3. Estructura de CSA amb major superfície aromàtica: (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol,⁹⁵ (**R**)-8

La modificació que més èxit va tenir va ésser la introducció d'un segon centre estereogènic sobre els CSA's estudiats fins al moment. Així, la difuncionalització de l'alcohol de Pirkle, (**R**)-1, dona lloc al (*R,R*)- α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol, (**R,R**)-2 (ABTE), el CSA que millors resultats ha donat al nostre grup fins al punt d'arribar a ser comercialitzat.⁹⁶ Seguint la mateixa estratègia es va realitzar la difuncionalització sobre la (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina, (**R**)-3, obtenint la (*R,R*)- α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanamina, (**R,R**)-9 (ABTA), encara que malauradament aquesta no va donar tant bons resultats com l'ABTE [figura 2.4.].

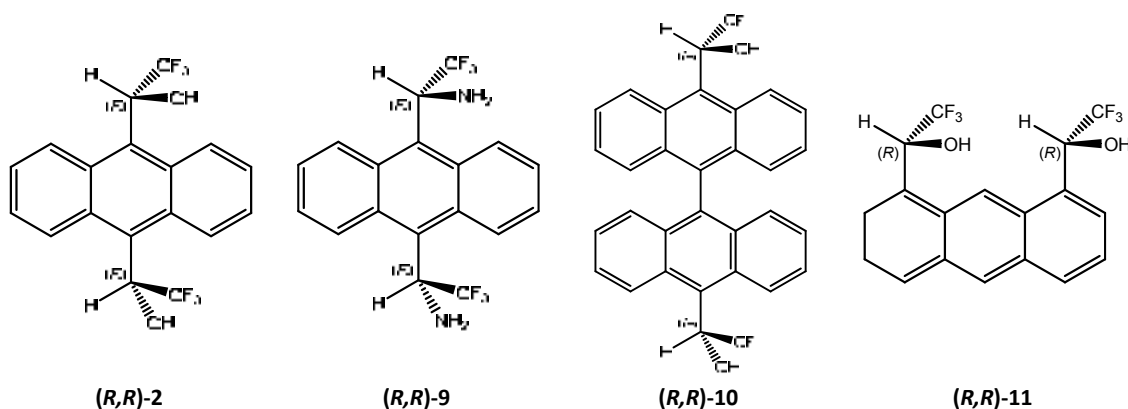


Figura 2.4. Estructures dels CSA's difuncionals: (*R,R*)- α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol,⁹⁷ (**R,R**)-2, (*R,R*)- α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanamina,⁹⁸ (**R,R**)-9, (*R,R*)- α,α' -(bistrifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol⁹⁹ (**R,R**)-10 i (*R,R*)- α,α' -bis(trifluorometil)-1,8-antracendimetanol¹⁰⁰ (**R,R**)-11 (o ABTE-18)

⁹⁵ Muñoz, A.; Sánchez, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5069-5071

⁹⁶ Acros referència nº 36399 i 36419

⁹⁷ a) Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 753-758 b) Pomares, M. *Tesi Doctoral UAB* **2002** c) Estivill, C. *Tesi Doctoral UAB* **2006**

⁹⁸ Estivill, C.; Mendizabal, J.; Virgili, A.; Monteagudo, E.; Flor, T.; Sánchez-Ferrando, F.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 171-176

⁹⁹ Sánchez-Aris, M.; Estivill, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3129-3135

¹⁰⁰ Pérez-Trujillo, M.; Maestre, I.; Jaime, C.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3084-3093

Arribats a aquest punt esmentar que un avenç important també va ser la síntesi de CSA's perdeuterats [figura 2.5.]. Aquests gràcies a la absència de senyals als espectres de protó eviten el solapament de bandes amb el solut i permeten analitzar un nombre més ampli de protons. És més, es va demostrar⁹³ que l'alcohol (**R**)-**12** és capaç de distingir els enantiòmers de la pròpia molècula no deuterada, l'acohol de Pirkle **1**. Aquest fenomen també s'observà amb altres compostos perdeuterats.

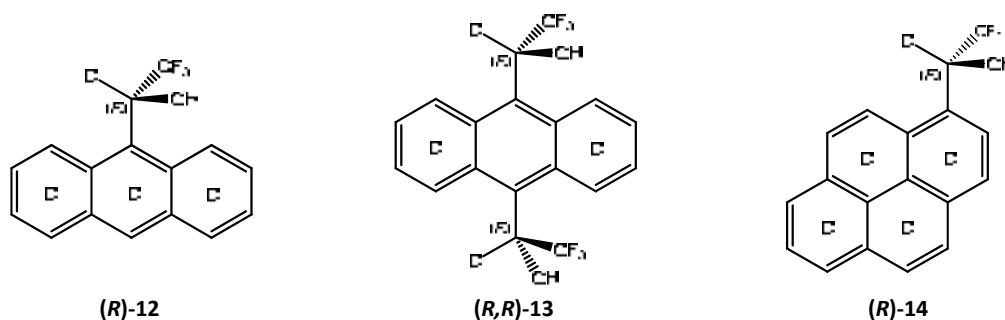


Figura 2.5. (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(1-antril)etanol perdeuterat,¹⁰¹ (**R**)-**12**, (*R,R*)- α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol perdeuterat,^{97a} (**R,R**)-**13** i (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol perdeuterat,⁹⁵ (**R**)-**14**

Degut a l'èxit que va suposar la difuncionalització dels CSA's es va pensar en la síntesi de molècules polifuncionalitzades, però malauradament la introducció d'un nou centre quiral a l'estructura antracènica no es va aconseguir. Es va decidir, doncs, canviar la estratègia i realitzar l'augment dels centres estereogènics presents a la molècula a partir de la síntesi de compostos tipus pinça o macrocíclics derivats de ABTE [figura 2.6.].

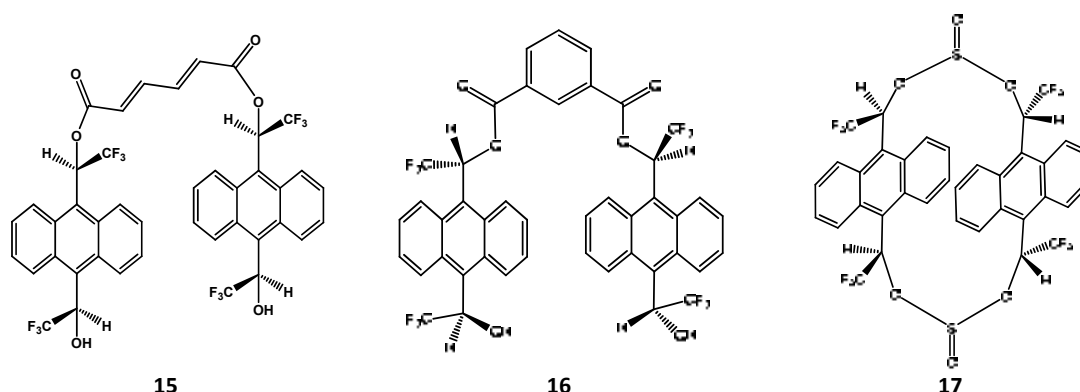


Figura 2.6. Estructures dels CSA's tipus pinça i macrocíclics muconat de di-(*R,R*)-ABTE,¹⁰² **15**, isoftalat de di-(*R,R*)-ABTE,¹⁰³ **16** i ciclobis[α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetilsulfid],¹⁰⁴ **17**

¹⁰¹ a) Gil, J.; Virgili, A.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7274-7276 b) Muñoz, A.; Virgili, A. *Enantiomer* **2001**, *6*, 235-244

¹⁰² a) Palomino, M. *Tesi Doctoral UAB* **2006** b) Palomino, M.; Virgili, A.; Gil, S.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8114-8120

¹⁰³ Gil, S.; Palomino, M.; Burusco, K.K.; Jaime, C.; Virgili, A. *Chirality* **2010**, *22*, 548-556

¹⁰⁴ Sánchez-Aris, M.; Maestre, I.; Parella, T.; Jaime, C.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1231-1236

Es pot considerar que aquestes molècules tenen una cavitat quiral que permet allotjar el substrat provocant així un major entorn quiral i una gran zona generadora d'anisotropia al voltant del solut, amb la conseqüència que es doni un reconeixement quiral més gran. Podem destacar el muconat de diABTE, **15**, com el CSA tipus pinça que millors resultats ha donat front als diferents soluts estudiats.

Tot i l'èxit en la enantiodiferenciació obtingut amb els CSA's tipus pinça derivats d'ABTE la seva síntesi i purificació pot arribar a ésser complicada degut a reaccions parcials i/o de polimerització i com a conseqüència els rendiments obtinguts en alguns casos no són del tot acceptables. Així, la darrera modificació introduïda va ser augmentar la "càrrega quiral" de la molècula, és a dir, el número d'elements estereogènics presents a la molècula, sense augmentar el número de centres quirals reactius. Aquest augment en la càrrega quiral total s'aconsegueix mitjançant la introducció d'un eix quiral com el que conté la molècula de bisnaftalè.

A la **figura 2.7** es mostra l'estructura del primer CSA d'aquest tipus sintetitzat al nostre grup. El diol **(aR,R,R)-18** conté en la seva estructura un eix quiral a través de l'enllaç 1 i 1' existent entre les dues subunitats naftalèniques, i dos centres estereogènics, concretament dos substituents trifluorocarbonils a les posicions 2 i 2' de l'anell bisnaftalènic. L'alta simetria de la molècula, degut a l'existència d'un eix C_2 perpendicular l'eix quiral, fa disminuir el número de senyals en el seu espectre de protó evitant el solapament amb els senyals del solut. El diol **(aR,R,R)-18** ha demostrat la seva eficàcia en la discriminació dels enantiòmers dels diferents soluts analitzats. A més a més, la seva ciclació amb una molècula pont adequada, com per exemple el clorur de fumaril, dona lloc a un auxiliar quiral que pot actuar com a dienòfil en reaccions de cicloaddició del tipus Diels-Alder enantioselectives. Aquesta última aplicació ha estat també prèviament estudiada al nostre grup de recerca amb la síntesi d'altres dienòfils.¹⁰⁵

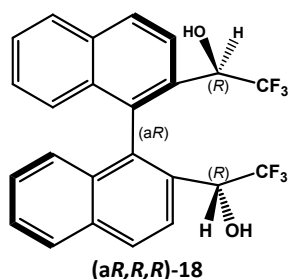


Figura 2.7. (aR,R,R)-1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol),¹⁰⁶ **18**

¹⁰⁵ 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

¹⁰⁶ Mendizabal, J. *Tesi Doctoral UAB* **2011**

2.2 Objectius

Seguint amb la línia de treball del grup es van plantejar quatre objectius principals, tal com es descriuen a continuació.

El primer objectiu plantejat és la síntesi i estudi estructural de CSA's tipus pinça molecular i macrocíclics derivats de la 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina, **3**, i la α,α' -bis(trifluoro)-9,10-antracendimetanamina, **9**. Així, el dos CSA's objectiu seran la N,N'-bis(1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil)isofalamida, **19**, i la ciclobis[α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil]-N,N'-diisofalamida, **20**.

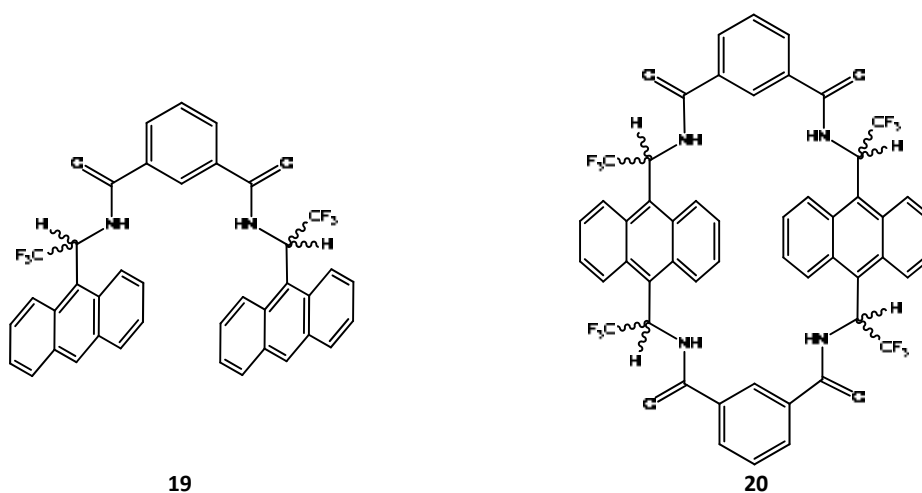


Figura 2.8. Estructura dels CSA's tipus pinça i macrocíclics objectiu

El segon objectiu és la comprovació de la capacitat enantiodiferenciadora dels CSA's enantiopurs **19** i **20** front a diferents soluts racèmics i la comparació amb la dels CSA's sintetitzats fins al moment al nostre grup.

En base als bons resultats obtinguts amb la darrera modificació comentada als precedents, és a dir, la introducció d'un eix quiral com a element estereogènic a través d'un esquelet bisnaftalènic, el tercer dels objectius proposat consisteix en la síntesi de 1,1'-(10,10'-(1,1'-binaftil-2,2'-diilbis(oxi))bis(metilen))bis(antracen-9,9'-diil))bis(2,2,2-trifluoroetanol)¹⁰⁷ **21** en les seves dues formes enantiopures diferenciades en l'eix quiral [figura 2.9.].

¹⁰⁷ Per simplicitat aquest s'anomenarà diol **21** al llarg del text

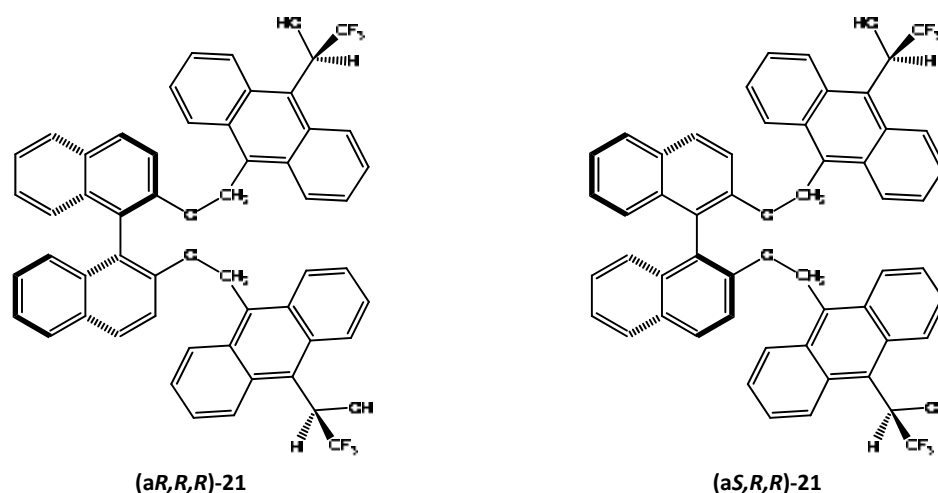


Figura 2.9. Estructures dels dos diols objectiu

Aquesta molècula es caracteritza per contenir una estructura tipus BINOL,¹⁰⁸ que ha estat àmpliament utilitzada com a auxiliar quiral en síntesis enantioselectives¹⁰⁹ gràcies al seu eix quiral. Per altra banda l'estructura conté també dos molècules d'antracè que aportaran anisotropia magnètica i finalment trobem dos centres quirals (trifluorometilcarbinols) amb capacitat de formar interaccions febles amb el solut. Per tant, es preveu que aquesta molècula contingui una cavitat quiral que podrà allotjar els diferents soluts quirals i discriminar així entre els seus enantiòmers mitjançant l'ús de la RMN.

Finalment, el quart i últim objectiu plantejat en la present tesi doctoral és l'estudi de la capacitat enantiodiferenciadora de **(aR,R,R)-21** i **(aS,R,R)-21** front a diversos soluts quirals i la comparació amb altres CSA's sintetitzats fins ara al nostre grup. També s'estudiaran els complexos diastereoisomèrics formats per tal d'entendre les raons per les quals es dona el fenomen del reconeixement quiral.

¹⁰⁸ Brunel, J.M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR1-PR45

¹⁰⁹ Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A.K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3211

3 Resultats i discussió I: CSA's tipus amina

3.1 Introducció

Tal com s'ha esmentat als precedents, una de les principals modificacions que s'ha fet al nostre grup de recerca per tal d'obtenir nous i millors CSA's ha estat la obtenció de compostos tipus pinça i macrocicles derivats del eficaç agent de solvatació quiral difuncionalitzat ABTE.¹¹⁰ El present treball es centra en la síntesi de molècules antagòniques a les anteriors, que es caracteritzen per contenir a la seva l'estructura una α -trifluorometilamina aromàtica i un grup funcional amida i, per tant, tindran la capacitat de discriminar els enantiòmers de substrats que els antracentrifluorocarinols no són capaços de diferenciar.

Els CSA's tipus amina o amida han estat relativament poc estudiats⁴⁷ i es fan servir habitualment per a diferenciar àcids carboxílics,¹¹¹ èsters i alcohols.¹¹² Les amines quirals més importants han estat la 1,2-difeniletan-1,2-diamina,¹¹³ la quinina¹¹⁴ i la família de les arilalquilamines, com per exemple la 1-feniletilamina,²⁸ la 2-naftiletilamina, **22**, o la 9-antriletilamina,¹¹⁵ **(S)-23**. Dins del grup de recerca hi ha una contribució prèvia en aquest camp amb la síntesi de la 1-(1-naftil)-2,2-dimetilpropilamina,¹¹⁶ **(S)-6**, la 1-(9-antil)-2,2,2-trifluoroetanamina, **3**, i la α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina, **9** (ABTA)^{98,117} [figura 3.1.].

¹¹⁰ a) Sánchez, M. *Tesi Doctoral UAB* **2001** b) Almer, S. *Tesi Doctoral UAB* **2001** c) Pomares, M. *Tesi Doctoral UAB* **2002** d) Palomino, M. *Tesi Doctoral UAB* **2006**.

¹¹¹ Peña, C.; González-Sabín, J.; Alfonso, I.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7709-7717

¹¹² Iuliano, A.; Uccello-Barretta, G.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1555-1563

¹¹³ Rajamoorthi, K.; Stockton, G. *Spectroscopy Letters* **2001**, *34*, 255-266

¹¹⁴ Uccello-Barretta, G.; Mirabella, F.; Balzano, F.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1511-1516

¹¹⁵ Buddrus, J.; Herzog, H.; Risch, K. *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 40-42

¹¹⁶ Port, A.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3747-3757

¹¹⁷ a) Estivill, C. *Tesi Doctoral UAB*

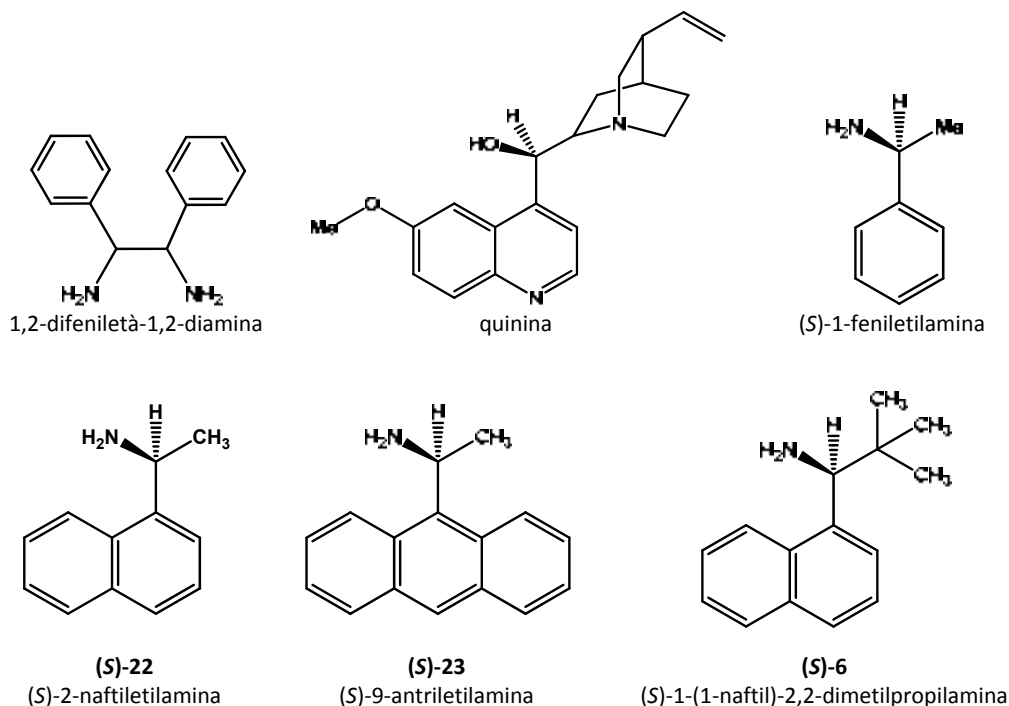


Figura 3.1. Exemples d'alguns CSA tipus amina

Així, a continuació s'abordarà la síntesi de nous CSA's tipus pinça i/o macrocíclics derivats de la 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina, **3**, i de la α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina, **9** (ABTA), diamina estructuralment anàloga al diol ABTE [figura 3.2.].

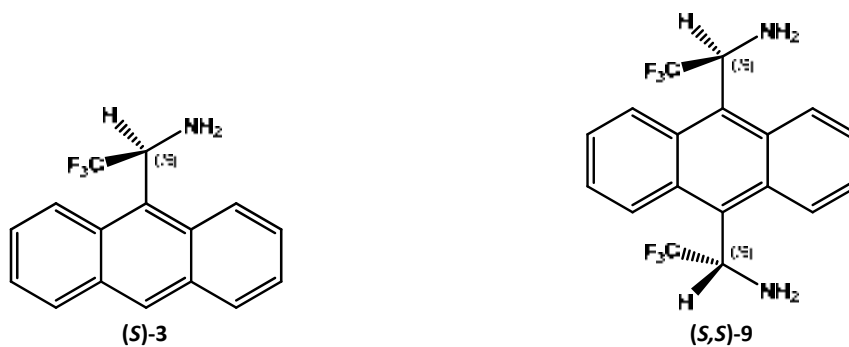


Figura 3.2. CSA tipus antrilalquilamina (S)-3 i (S,S)-9 prèviament sintetitzats

En primer lloc, es va començar per la síntesi de la pinça derivada de la monoamina **3** ja que l'experiència prèvia del grup demostra que la síntesi de derivats tipus pinça dels CSA's difuncionals en nombroses ocasions resulta complicada degut a les possibles reaccions parcials i/o de polimerització que es puguin donar.

3.2 Síntesi de la (S,S)-N,N'-bis(1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil)isofalamida, **19**

La síntesi de la (S,S)-N,N'-bis(1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil)isofalamida,¹¹⁸ **(S,S)-19** es va platejar segons la metodologia clàssica de síntesi d'amides. En el nostre cas concret la reacció consistí en fer reaccionar dues molècules de la (S)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina enantiopura,¹¹⁹ **(S)-3**, amb el clorur de l'àcid isoftàlic, **24**, que farà de molècula pont per a la formació de la diamida **(S,S)-19** desitjada [figura 3.3].

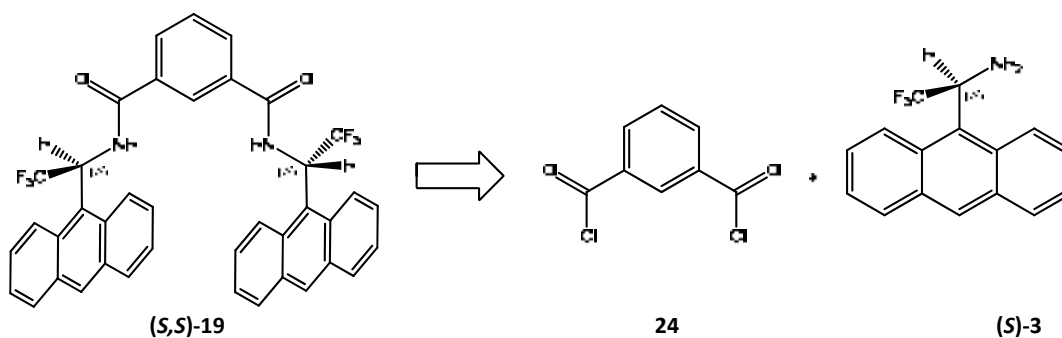


Figura 3.3. Retrosíntesi de la diamida **(S)-19**

El diclorur **24** és un producte comercial i assequible econòmicament. En canvi, l'amina **3** es sintetitza segons la bibliografia a partir del 9-antracenaldehid **27** seguint un procés de tres etapes que involucra tota una sèrie de reactius òpticament purs i cars. Així, degut al relativament llarg i costós procés d'obtenció d'alguns dels reactius implicats en la síntesi es va decidir assajar la formació de la diamida racèmica **19** a partir de la barreja racèmica de la 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina, **3**.

3.2.1 Síntesi de la 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina racèmica, **3**

La formació de l'amina racèmica **19** es va realitzar segons la reacció descrita per a altres antriltrifluorocetones,¹²⁰ la metodologia descrita consisteix en una aminació reductiva de la 1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometilcetona **26** (o monocetona de Pirkle). Cal esmentar que aquesta trifluorometilantrilcetona de partida s'ha de preparar mitjançant litiació del 9-bromoantracè **25** seguida de l'addició d'anhidrid trifluoroacètic en el si d'èter dietílic a -78°C [figura 3.4].

¹¹⁸ Per simplicitat aquesta s'anomenarà diamida **(S,S)-19** al llarg del text

¹¹⁹ Per simplicitat sempre es parlarà de la amina *S* tot i que la síntesi d'ambos enantiòmers es possible

¹²⁰ Gosselin, F.; O'Shea, P.D.; Roy, S.; Reamer, R.A.; Chen, C.; Volante, R.P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 355-358

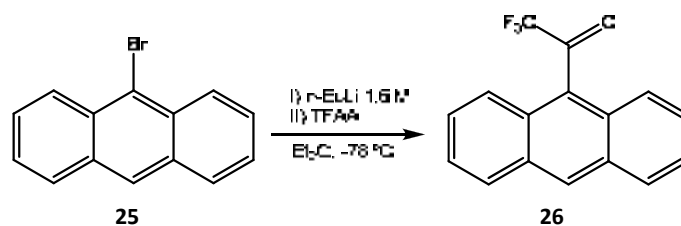


Figura 3.4. Síntesi de la monocetona de Pirkle **26**

Un cop preparada la cetona **26**, el primer pas de la síntesi de l'amina **3** es basa en afegir l'amidur de bis(trimetilsilil) sodic (nucleòfil impedit i base forta) sobre la cetona trifluorometilada obtenint la N-TMS-imina. Aquesta es redueix *in-situ* emprant $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ per acabar donant lloc a la corresponent amina racèmica amb un 77% de rendiment global després de la seva purificació mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice [figura 3.5.].

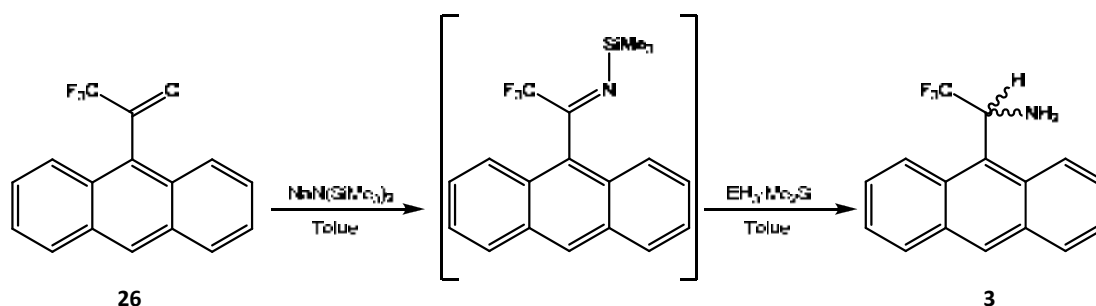


Figura 3.5. Síntesi de la barreja racèmica de la 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina, **3**

Un cop sintetitzada la monoamina racèmica **3** de manera ràpida i senzilla, aquesta es va utilitzar per assajar la síntesi de la diamida racèmica **19**. El procés consisteix en l'addició lenta del clorur de l'àcid isoftàlic **24** sobre una solució de 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina racèmica, **3**, en el si de CH_2Cl_2 anhidre. El dissolvent conté també un excés de trietilamina la qual captarà l'àcid clorhídric que es formarà durant l'evolució de la reacció [figura 3.6.]. Com ja s'ha esmentat s'ha triat l'àcid isoftàlic **24** com a espaiador en base als bons resultats obtinguts en les pinces anàlogues derivades d'ABTE.^{102b,103}

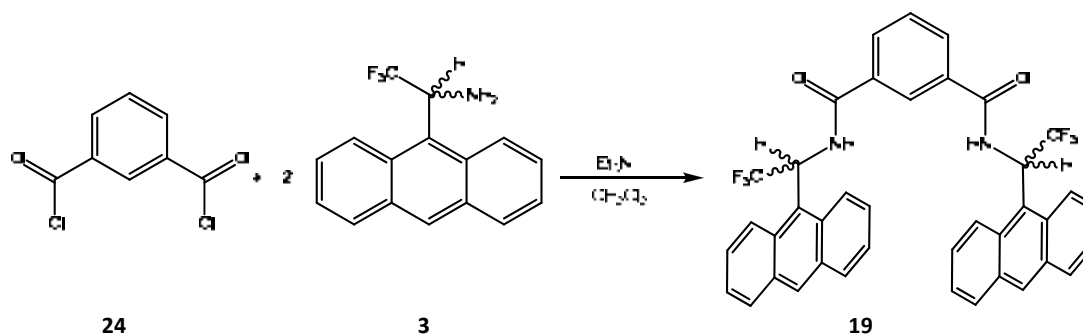


Figura 3.6. Síntesi de la barreja racèmica de la diamida **19**

Un cop fet el tractament i purificació del cru de reacció, es detecta la formació de l'enllaç amida mitjançant ^1H -RMN, ja que el senyal del quartet corresponent al protó H_{11} (6.15 ppm) de la monoamina **3** es desplaça cap a camps més baixos degut a la influència del grup carbonil [figura 3.7]. Per altra banda, també es troben evidències de la formació de la amida **19** al seu espectre de IR [veure annex espectre 10.1].

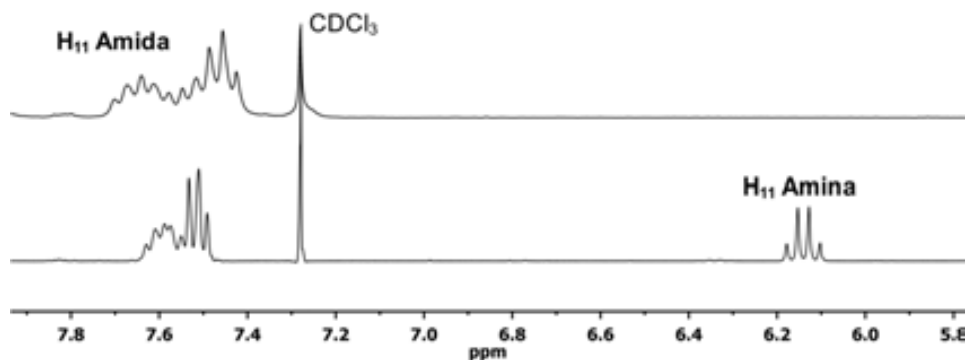


Figura 3.7. Desplaçament del senyal del protó H_{11} degut a la formació de l'amida

3.2.2 Síntesi de la (S)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina, (S)-3

En base al resultat obtingut, es va decidir abordar la síntesi de la (S)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoro-etanamina, (S)-3, enantiomericament pura per a la seva posterior utilització en la formació del CSA tipus pinça **19**. La síntesi d'aquesta amina va ésser publicada a l'any 2001 per Prakash i col·laboradors¹²¹ entre altres amines trifluorometilades d'interès, però va ser en la tesi doctoral de C. Estivill on es va optimitzar la seva preparació.

Com s'ha esmentat breument a l'apartat anterior, la síntesi de (S)-3 consisteix en tres etapes sintètiques. El primer pas correspon a la síntesi de la N-(9-antrilmetil)-2-metil-2-propansulfonimida, **29**, a partir de la condensació del 9-antracenaldehid, **27**, amb la (R)-(+)-2-metil-propansulfonimida, **28**, catalitzada per $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ en el si de THF anhidre. Després de 25 hores de reacció i la corresponent purificació per cromatografia en columna de gel de sílice, s'obté el producte desitjat amb un 64 % de rendiment [figura 3.8].

¹²¹ Prakash, G.K.; Mandal, M.; Olah, G.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589-590

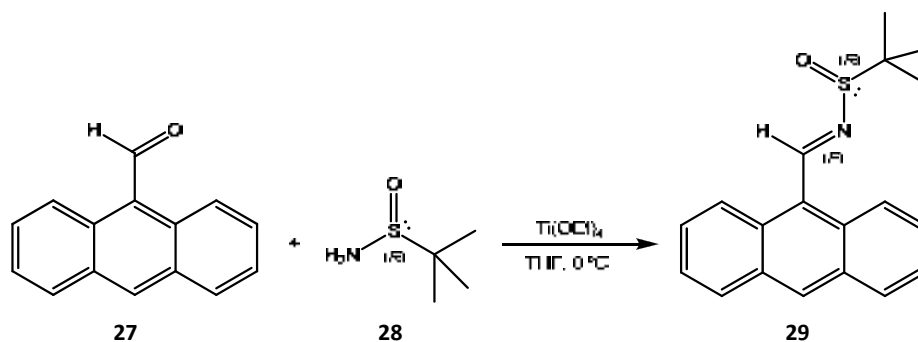


Figura 3.8. Reacció de condensació emprant $\text{Ti}(\text{OEt})_4$

La segona etapa és la trifluorometilació de la sulfinimida **29** amb TMSCF_3 i TMAF com a iniciador¹²² en el si de THF anhidre a -78°C [figura 3.9.]. La presència del sulfòxid quiral permet la entrada selectiva del grup trifluorometil per una de les cares, obtenint-se el compost **30** desitjat passades tres hores de reacció amb un 81% de rendiment després de la seva corresponent purificació.

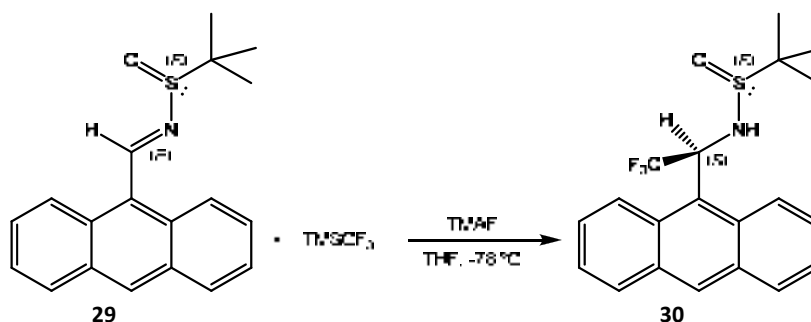


Figura 3.9. Reacció de trifluorometilació de **29**

Finalment, la tercera i última etapa per arribar a la (S)- 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina, (**S**)-**3**, és una hidròlisi àcida de la sulfinamida **30** fent servir una solució de HCl 4 M (en 1,4-dioxà) en el si de MeOH. Passades quatre hores de reacció i després de l'adient tractament i purificació del cru de reacció, s'obté el producte desitjat amb un 80% de rendiment [figura 3.10.].

¹²² a) Cogan, D.A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8883-8904. b) Plobeck, N.; Powell, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 303-310

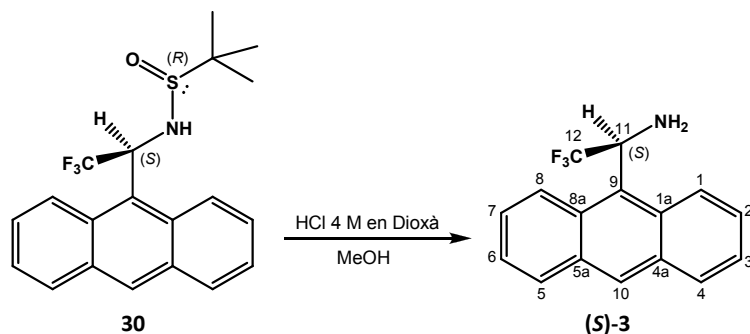
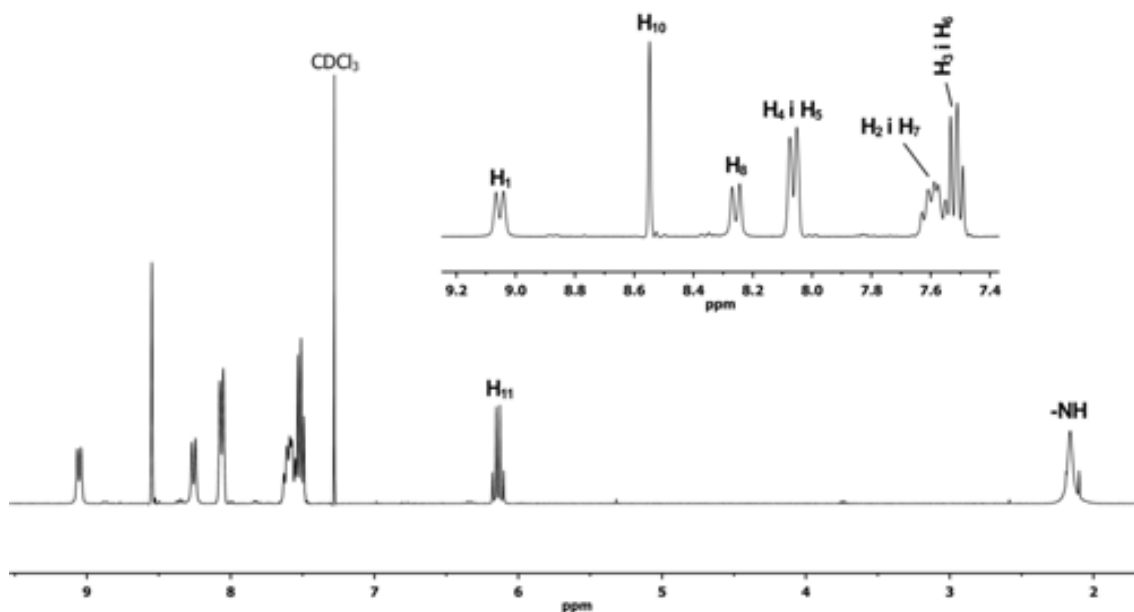


Figura 3.10. Hidròlisi àcida de la sulfonamida **30**

El rendiment global corresponent a les tres etapes és d'un 41%.

A l'espectre de protó [espectre 3.1.] es pot apreciar clarament que la molècula presenta un sol rotàmer majoritari que fa que es perdin els possibles elements de simetria i els nuclis observats apareguin com a senyals anisòcrones. La rotació al voltant de l'enllaç C₉-C₁₁ és prou lenta com per poder distingir, dins l'escala de la RMN, els protons H₁ i H₈, mentre que la resta de parelles de protons s'observen com a senyals solapades degut a que presenten desplaçaments químics molt semblants.



Espectre 3.1. Espectre de protó de 360 MHz de l'amina **(S)-3** a 298 K en CDCl₃. La FID ha estat tractada amb GM (LB = -1 Hz, GB = 0.6)

3.2.3 Síntesi de la diamida (*S,S*)-19

Per a la síntesi del compost tipus pinça (*S,S*)-19 es van dur a terme dos procediments lleugerament diferents.

En primer lloc es van fer servir les mateixes condicions experimentals que en la síntesi del compost racèmic [figura 3.11.]. Així, el clorur de l'àcid isoftàlic, **24**, s'afegeix poc a poc sobre una dissolució de la (*S*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina, (**S**)-3, i excés de trietilamina, en el si de CH₂Cl₂. La mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 2 hores i un cop recuperada la temperatura ambient es fa el corresponent tractament i purificació, obtenint-se amb un 15% de rendiment el producte (*S,S*)-19 desitjat. També es recupera una part del producte de partida (**S**)-3 sense reaccionar i el producte de monoaddició, l'àcid 3-(1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetilcarbomoiil)benzoic, **31**.

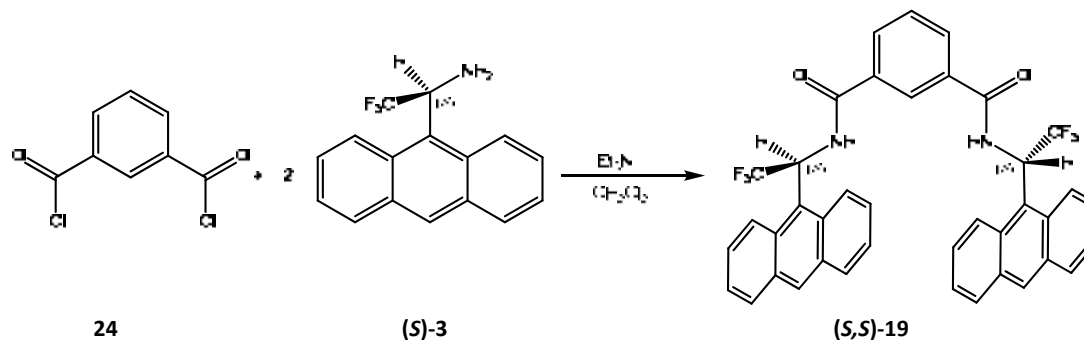


Figura 3.11. Síntesi de la diamida **19** enantiopura

El segon procediment és molt similar al mostrat a la **figura 3.11** i consisteix en addicionar el clorur de l'àcid isoftàlic, **24**, lentament (0.15 ml/min) sobre una mescla de la (*S*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina, (**S**)-3, i un excés de trietilamina, en el si de CH₂Cl₂. En aquest cas es va addicionar també DMAP com a catalitzador i la reacció es va deixar evolucionar a temperatura ambient durant 25 hores. Malauradament, els rendiments resultants d'aquest segon intent no van millorar en cap cas els obtinguts amb el procediment anterior.

3.2.4 Estudi estructural de la diamida (*S,S*)-19

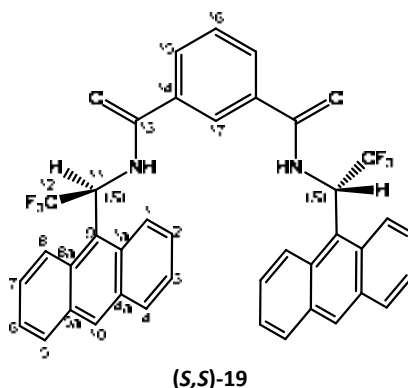


Figura 3.12. Estructura numerada de (*S,S*)-*N,N'*-bis(1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil)isofalamida, (*S,S*)-19

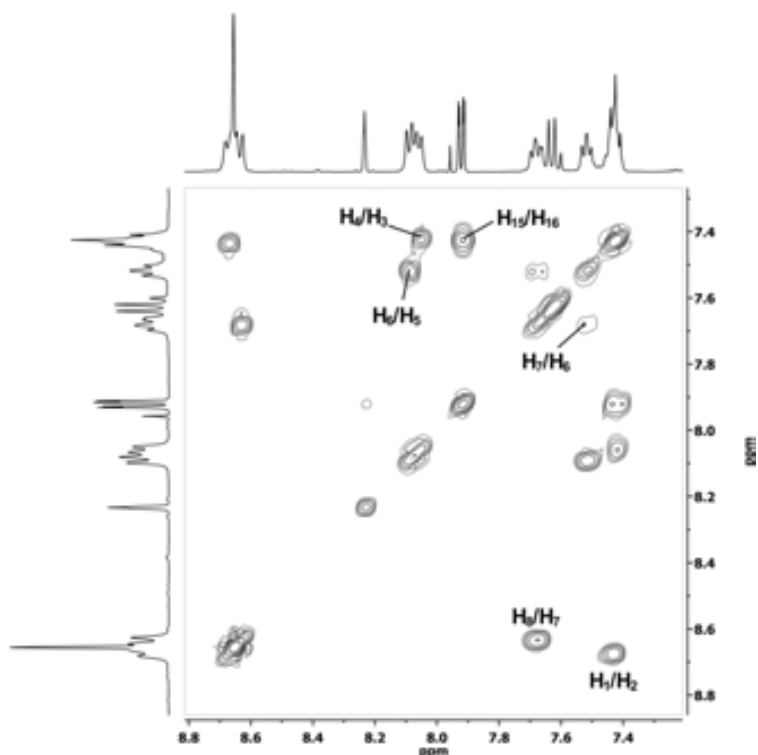
La diamida (***S,S***-19) és una molècula que té un eix de simetria C_2 que passa pels carbonis C_{16} i C_{17} continguts al pla de l'anell benzènic, amb la qual cosa els corresponents espectres de protó i carboni se simplifiquen degut a que tots aquells nuclis que són equivalents per simetria apareixen com a senyals isòcrones.

3.2.4.1 Assignació de l'espectre de 1H -RMN de la diamida (*S,S*)-19

Els espectres necessaris per a realitzar l'assignació dels protons de la diamida (***S,S***-19) van ésser enregistrats en un espectròmetre *Bruker* de 500 MHz a baixa temperatura, ja que a temperatura ambient s'observen bandes amples degut a la rotació impedida al voltant de l'enllaç C_9 - C_{11} . A més a més, aquest fenomen es produeix en els dos anells i la velocitat de gir no necessàriament coincidirà, afavorint així l'aparició de senyals amples. Es va fer servir acetona- d_6 com a dissolvent, perquè aquesta permet treballar a temperatures més baixes que el cloroform degut a que el seu punt de fusió és inferior. Malauradament, no va ser possible treballar a temperatures inferiors a 268 K degut a que el producte precipita, cosa que dificulta l'adquisició de l'espectre.

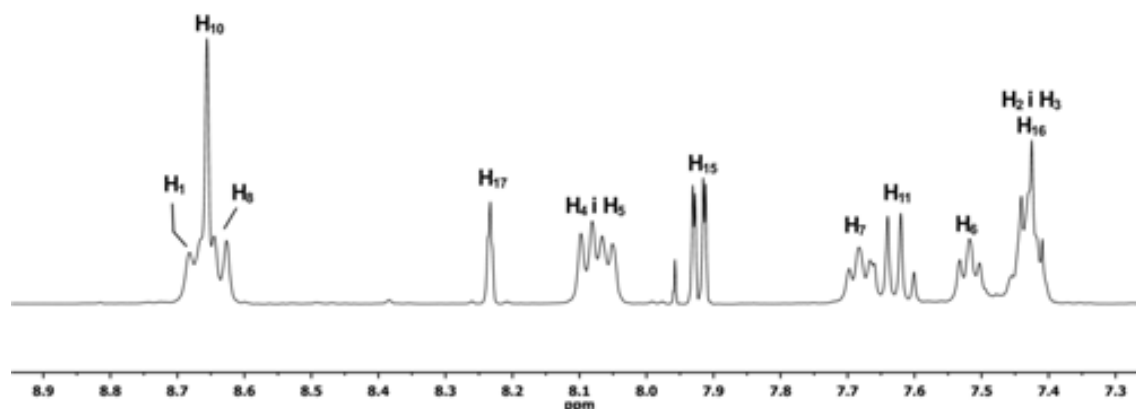
Ajudant-nos de l'experiència prèvia amb aquest tipus de molècules dins el nostre grup de recerca, es va partir de la premissa que el protó H_1 ressona a desplaçaments químics més alts respecte al protó H_8 , degut a la influència del grup amino. Així es té un punt d'inici per a la identificació de cada protó antracènic a l'espectre bidimensional de correlació homonuclear de protó, COSY [espectre 3.2.]. Per altra banda els protons de l'anell benzènic s'assignen partint del singlet a 8.23 ppm que integra un protó i no presenta correlació amb cap altre senyal a

l'espectre COSY. Per tant, el senyal ha de correspondre al protó H₁₇. Finalment, el doble doblat a 7.29 ppm (2H) es correlaciona amb el multiplet a 7.43 ppm i per tant, han de correspondre als protons H₁₅ i H₁₆, respectivament. Per corroborar l'assignació s'enregistra també un experiment bidimensional de transmissió de l'efecte nOe, NOESY [veure annex espectre 10.11].



Espectre 3.2. Espectre COSY 500 MHz de la diamida (**S,S**)-**19** en acetona-*d*₆ i a 280 K

A continuació es mostra l'espectre de protó [espectre 3.3] de la diamida (**S,S**)-**19** totalment assignat, així com la taula amb el desplaçament químic, multiplicitat i constants d'acoblament per a cada protó [taula 3.1]. La falta de resolució i amplitud d'algunes senyals s'atribueix a la presència de dues rotacions impedides, als enllaços C₉-C₁₁ i C_{9'}-C_{11'}, que no tenen perquè coincidir. Aquest fet es podria solucionar enregistrant l'espectre en un dissolvent que permetés assolir una temperatura més baixa sense problemes de precipitació de la mostra.



Espectre 3.3. Espectre de ^1H -RMN 500 MHz de la diamida (**S,S**)-**19** en acetona- d_6 i a 280 K. La FID ha estat tractada amb GM (LB = -1 Hz, GB = 0.6)

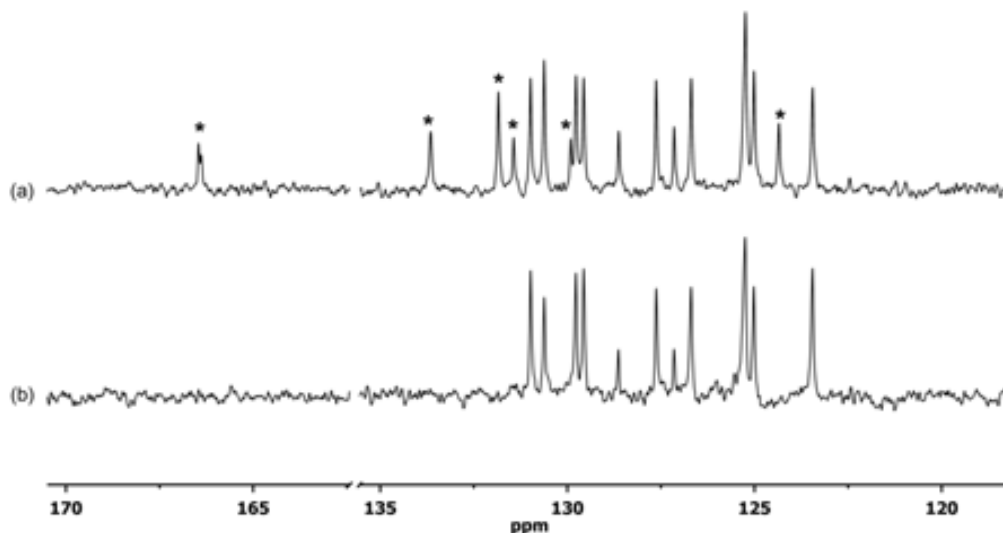
Protó	H ₁ , H ₈ i H ₁₀	H ₁₇	H ₄ i H ₅	H ₁₅	H ₇	H ₁₁	H ₆	H ₂ , H ₃ i H ₁₆
δ (ppm)	8.65	8.23	8.07	7.92	7.68	7.63	7.52	7.43
Multiplicitat	m	s	m	dd	t	q	t	m
J (Hz)	---	---	---	$^3J_{15,16} = 7.7$ $^4J_{15,17} = 1.8$	$^3J_{7,6/8} = 7.5$	$^3J_{11,F} = 10$	$^3J_{6,5/7} = 7.5$	---

Taula 3.1. Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons de la diamida (**S,S**)-**19** en acetona- d_6 , 500 MHz i 280 K

3.2.4.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN de la diamida (**S,S**)-**19**

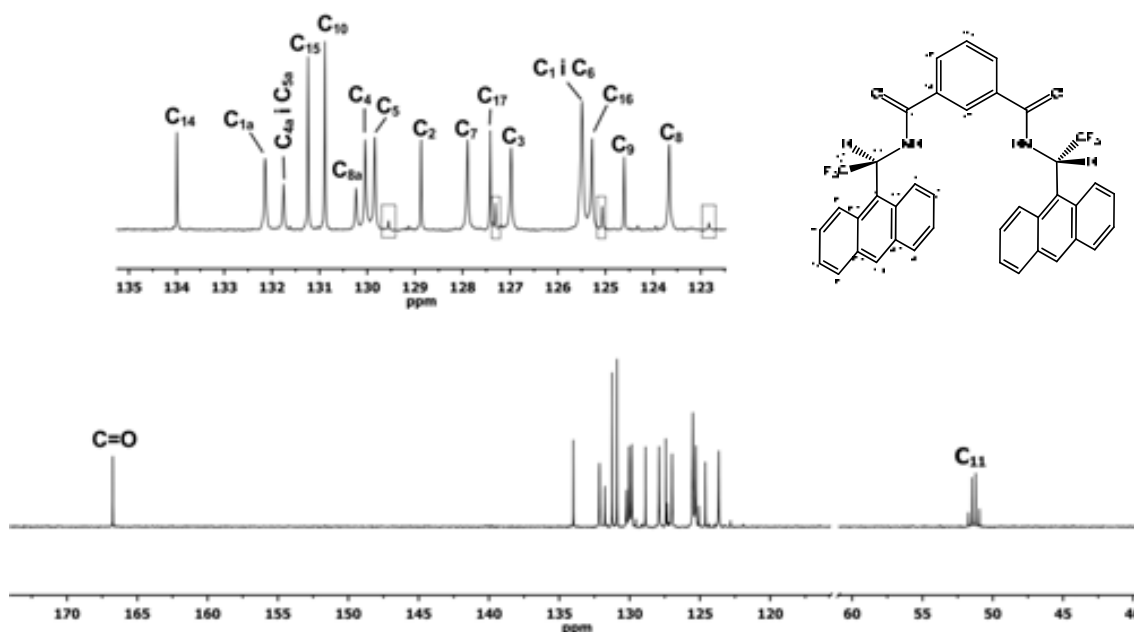
L'espectre de carboni de la diamida (**S,S**)-**19** es caracteritza per acumular un gran nombre dels seus senyals a la zona dels carbonis aromàtics. Per a l'assignació dels carbonis aromàtics directament enllaçats a protó ha estat necessari enregistrar espectres bidimensionals de correlació directe protó-carboni (HMQC), mentre que l'assignació dels carbonis aromàtics quaternaris s'ha deduït de la informació proporcionada per l'espectre bidimensional de correlació a llarga distància protó-carboni (HMBC). Aquests experiments es poden trobar a l'annex [espectre 10.12 i 10.13].

Per altra banda, degut a la gran densitat de senyals compreses entre 135 i 120 ppm l'enregistrament d'un espectre DEPT és de gran utilitat a l'hora de discriminar entre els senyals pertanyents als carbonis protonats dels corresponents carbonis quaternaris, degut a que aquestes últimes no apareixen a l'espectre DEPT [espectre 3.4.].



Espectre 3.4. Espectres de **(S,S)-19** en acetona- d_6 , 360 MHz i 280 K **a)** Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre ^{13}C -RMN **b)** Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre DEPT135 (*) Indica els carbonis quaternaris

Finalment, les ressonàncies a 166.7 i 51.3 ppm són fàcilment assignables al carboni carbonílic i al carboni metínic C_{11} , respectivament. Cal destacar que el senyal del carboni C_{11} apareix com a quartet degut al seu acoblament amb els tres fluors equivalents del grup trifluorometil ($J_{\text{C-F}} = 282.0 \text{ Hz}$). Per altra banda, el senyal del C_{12} queda intercalat entre els senyals dels carbonis aromàtics tal com es pot observar convenientment indicat a l'**espectre 3.5**.



Espectre 3.5. Espectre de ^{13}C -RMN 500 MHz de la diamida **(S,S)-19** en acetona- d_6 i a 280 K. La FID ha estat tractada amb EM (LB = 3 Hz).

A la **taula 3.2** es recullen els desplaçaments químics i constants d'acoblament C-F mesurades a l'espectre de carboni de la diamida (**S,S**)-19.

Carboni	C=O	C ₁₄	C _{1a}	C _{4a} i C _{5a}	C ₁₅	C ₁₀	C _{8a}	C ₄	C ₅	C ₂
δ (ppm)	166.7	134.0	132.1	131.7	131.2	130.9	130.2	130.0	129.8	128.9
J_{C-F} (Hz)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Carboni	C ₇	C ₁₇	C ₃	C ₁₂	C ₁ i C ₆	C ₁₆	C ₉	C ₈	C ₁₁
δ (ppm)	127.9	127.4	127.0	126.3	125.5	125.3	124.6	123.7	51.3
J_{C-F} (Hz)	---	---	---	282.0	---	---	---	---	32.4

Taula 3.2. Desplaçaments químics i constants d'acoblament dels carbonis de la diamida (**S,S**)-19 en acetona-*d*₆, 500 MHz i 280 K

3.2.4.3 Càlcul de la barrera de rotació per a la diamida (**S,S**)-19

Per estudiar amb més detall la cinètica de rotació al voltant de l'enllaç C₉-C₁₁ que s'ha observat a baixa temperatura per a la diamida (**S,S**)-19 es van enregistrar una sèrie d'espectres de protó a diferents temperatures compreses entre 268 i 310 K, essent aquesta última la temperatura de coalescència a la que els senyals dels protons H₁ i H₈ convergeixen en una única banda ample.

Per a la determinació de les constants de velocitat a la temperatura de coalescència associada a la rotació al voltant de l'enllaç Csp²-Csp³ estudiat es va aplicar la següent equació¹²³:

$$k = \frac{\pi \cdot \delta\nu}{\sqrt{2}} \quad \text{Equació 3.1}$$

on $\delta\nu$ és la diferència en el desplaçament químic (Hz) entre les dues senyals observades en la situació de bescanvi lent més allunyada de la temperatura de coalescència. Dels valors resultants de l'experiment i l'aplicació de l'equació d'Eyring⁸⁹ s'obté l'energia lliure d'activació (ΔG^\ddagger).

¹²³ L'explicació detallada del mètode d'anàlisi del perfil de línia (CLSA) es pot trobar a l'apartat 1.5.4.1 (pàgina 39)

Enllaç	$\delta\nu$ (s ⁻¹)	T _c (K)	k (s ⁻¹)	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
C ₉ -C ₁₁	12,8	310	28,4	16,1

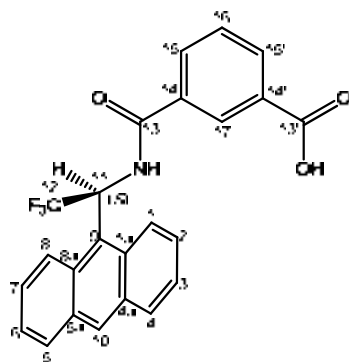
Taula 3.3. Constant de velocitat i energia lliure d'activació a la temperatura de coalescència

El valor de ΔG^\ddagger prèviament determinat¹¹⁷ per a l'amina **3** lliure és de 15.9 kcal/mol, mentre que el valor obtingut per a la diamida (**S,S**)-**19** és lleugerament més elevat. Aquest és un resultat coherent degut a que la rotació al voltant del enllaç proper al grup amida esta més impedida que en el cas de l'amina lliure.

3.2.5 Estudi estructural de l'àcid (**S**)-3-(1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetilcarbomoil)benzoic, (**S**)-**31**

Al dur a terme la síntesi de la (*S,S*)-N,N'-bis(1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil)isofalamida, (**S,S**)-**19**, es va obtenir com a subproducte en una quantitat apreciable el compost format per una molècula de (*S*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanamina (**S**)-**3** i una molècula de clorur de l'àcid isoftàlic, **24**, obtenint així l'àcid (*S*)-3-(1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetilcarbomoil)benzoic, que anomenarem monoamida (**S**)-**31** al llarg del text següent.

En aquest cas, la molècula no té cap element de simetria i per tant, tots els nuclis de l'anell benzènic són diferents. A més a més, com en el cas de la diamida (**S,S**)-**19** els protons H₁ i H₈ de l'anell antracènic es diferencien en el seu desplaçament químic per la proximitat a l'espai amb els grups -NH i -CF₃, respectivament, mentre que la resta de protons surten a desplaçaments químics molt semblants i són difícils de distingir.

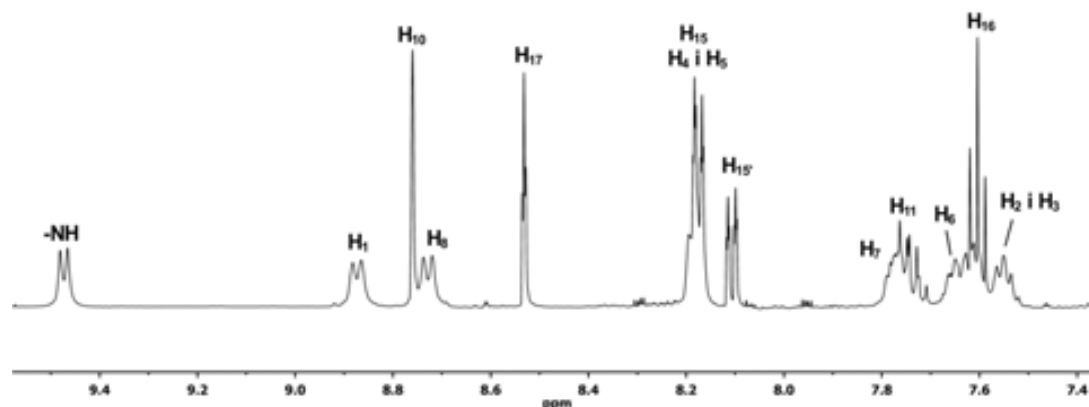


(S)-31

Figura 3.13. Estructura numerada de l'àcid (S)-3-(1-(9-antril)-2,2,2-trifluroetilcarbomoil)benzoic, (S)-31

3.2.5.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de la monoamida (S)-31

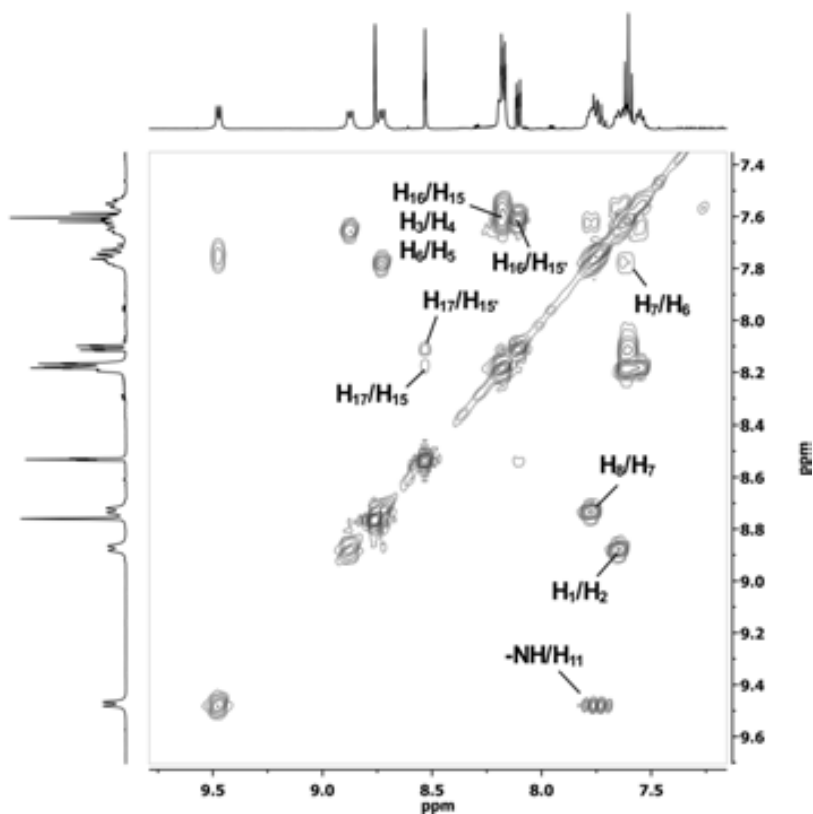
Per realitzar l'assignació dels protons de la monoamida (S)-31 es va enregistrar el corresponent espectre de protó a 280 K, donat que a temperatura ambient els protons H_4 , H_5 i H_{15} sortien solapats i no es podien discriminar els seus senyals. Els dissolvent deuterat emprat fou acetona- d_6 , però malauradament no va ser possible baixar la temperatura més enllà de 280 K, degut a problemes de precipitació de la mostra. Com a conseqüència no es va poder aconseguir una millor resolució espectral de la que es mostra a l'espectre 3.6.



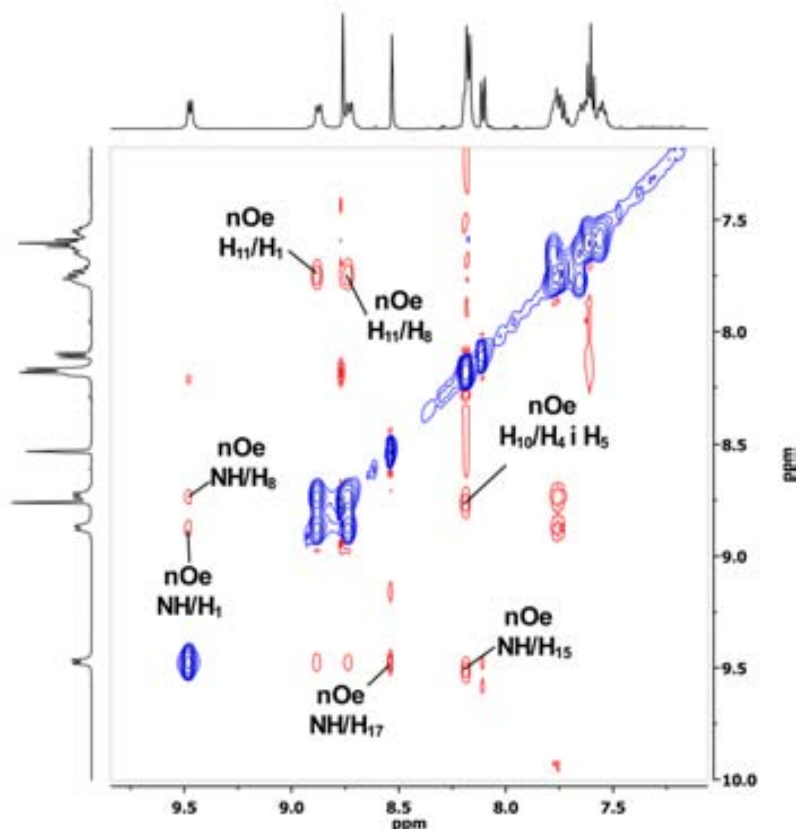
Espectre 3.6. Espectre de ^1H -RMN 500 MHz de la monoamida (S)-31 a 280 K en acetona- d_6 . La FID ha estat tractada amb GM (LB = -0.8 Hz, GB = 0.8)

Per a l'assignació completa dels protons de la molècula (S)-31 va ser necessari enregistrar espectres bidimensionals COSY i NOESY. Amb l'espectre bidimensional de correlació protó-protó [espectre 3.7.] es pot deduir que el protó H_{11} està dins del senyal del multiplet situat a 7.75 ppm, ja que s'observa pic creuat amb el doblet a 9.47 ppm, corresponent al grup -NH. Per a la identificació dels protons de l'anell antracènic es parteix de l'assignació del protó H_1 al senyal a

8.87 ppm. A partir d'aquí i amb la informació proporcionada per l'espectre COSY es poden assignar unívocament la resta de protons antracènics. Per altra banda, l'assignació dels protons de l'anell benzènic necessita de l'ajuda de l'experiment bidimensional de correlació a l'espai [espectre 3.8.] on s'observa efecte nOe entre el doblet del grup -NH i el multiplet a 8.18 ppm el qual es pot assignar al protó de l'anell benzènic més pròxim al -NH, és a dir, el protó H₁₅. Un cop assignat H₁₅, la resta de protons de l'anell benzènic s'assignen fàcilment a partir dels pics creuats en l'espectre COSY .



Espectre 3.7. Espectre COSY 500 MHz de (S)-31 en acetona-*d*₆ a 280 K

Espectre 3.8. Espectre NOESY 500 MHz de (**S**)-**31** en acetona- d_6 a 280 K

La **taula 3.4** recull els valors de desplaçament químic, tipus de multiplicitat i constants d'acoblament de tots els senyals de protó assignats per a la monoamida (**S**)-**31**.

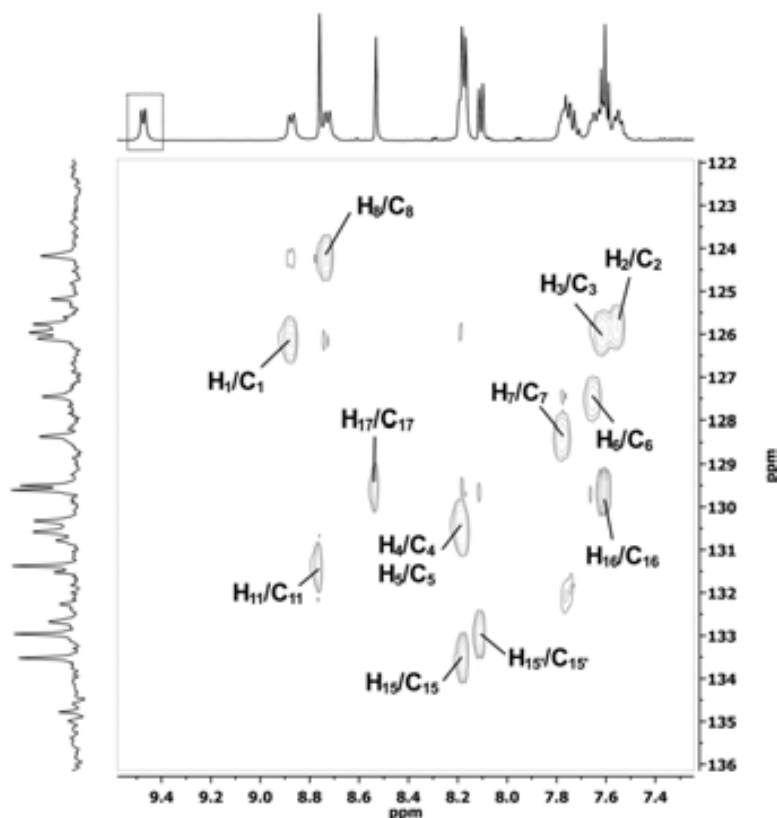
Protó	NH	H ₁	H ₁₀	H ₈	H ₁₇	H ₁₅ , H ₄ i H ₅
δ (ppm)	9.47	8.87	8.76	8.73	8.53	8.18
Multiplicitat	d	d	s	d	t	m
J (Hz)	${}^3J_{\text{NH},11} = 7.5$	${}^3J_{1,2} = 9.0$	---	${}^3J_{8,7} = 9.0$	${}^4J_{17,15/15'} = 1.6$	---

Protó	H _{15'}	H ₇ i H ₁₁	H ₆	H ₁₆	H ₂ i H ₃
δ (ppm)	8.10	7.75	7.65	7.60	7.55
Multiplicitat	dt	m	m	t	t
J (Hz)	${}^3J_{15',16} = 7.8$ ${}^4J_{15',15/17} = 1.3$	---	---	${}^3J_{16,15/15'} = 8.0$	${}^3J_{2,3} = 7.3$

Taula 3.4. Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons de la monoamida (**S**)-**31** en acetona- d_6 , 500 MHz i 280 K

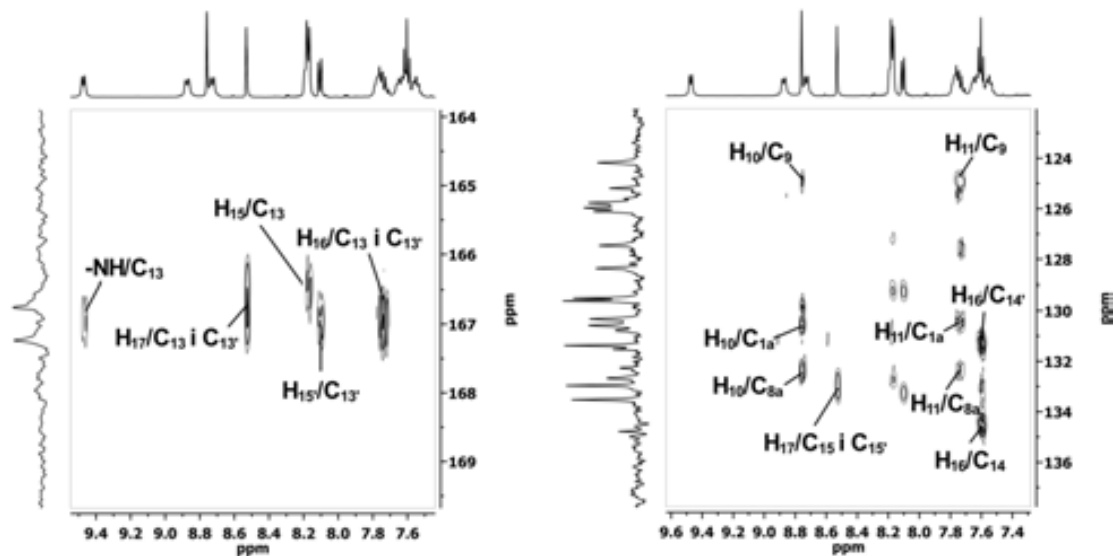
3.2.5.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN de la monoamida (**S**)-**31**

Anàlogament al cas de la diamida (**S,S**)-**19** a l'espectre de carboni de la monoamida (**S**)-**31** també es pot apreciar una gran densitat de senyals situades a la zona de 136 a 120 ppm, l'assignació dels quals es va dur a terme mitjançant els experiments HSQC i HMBC. De l'espectre HSQC cal ressaltar l'absència de pics creuats per al doblet situat a 9.47 ppm confirmant així que es tracta del senyal corresponent al protó del grup $-\text{NH}$. La resta de carbonis s'assignen amb facilitat a partir dels corresponents senyals de protó [espectre 3.9].



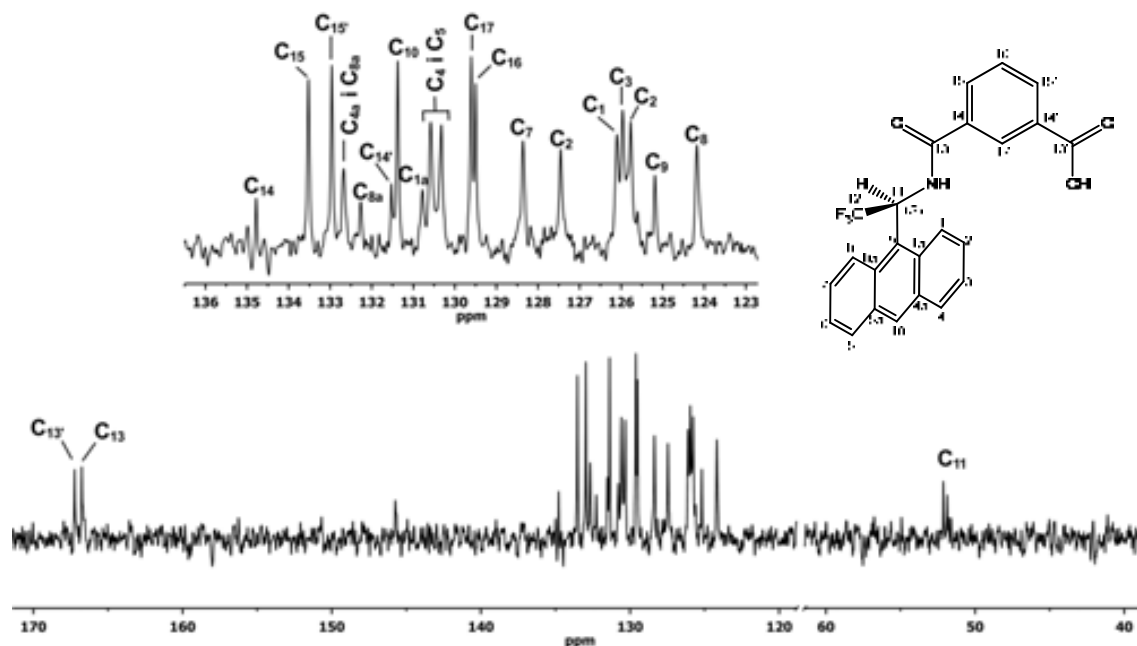
Espectre 3.9. Espectre HSQC 500 MHz de (**S**)-**31** en acetona- d_6 a 280 K

Un tret diferencial de la monoamida (**S**)-**31** respecte a la diamida (**S,S**)-**19** és que en aquest cas la molècula no té cap element de simetria i per tant presenta dues ressonàncies situades a 167.3 i 166.8 ppm, corresponents als dos carbonils no equivalents de l'àcid carboxílic i de l'amida, respectivament. Aquests s'han assignat a partir dels pics creuats de l'espectre HMBC amb els protons $\text{H}_{15'}$ i H_{15} [espectre 3.10].



Espectre 3.10. Espectre HMBC 500 MHz de **(S)-31** en acetona- d_6 a 280 K. Ampliació zona aromàtica (dreta) i ampliació de la zona dels carbonils (esquerra)

Finalment, el senyal situat a camps més alts és fàcilment assignable al carboni metínic C_{11} . Cal destacar que en aquest cas no s'ha pogut mesurar la constant d'acoblament C-F degut a la mala relació senyal/soroll, així com tampoc s'ha pogut assignar els senyals de carboni corresponent al grup $-CF_3$ degut a que queda emmascarada per els senyals de la zona aromàtica.



Espectre 3.11. Espectre de ^{13}C -RMN 500 MHz de la monoamida **(S)-31** a 280 K en acetona- d_6 . La FID ha estat tractada amb EM (LB = 4 Hz)

A la **taula 3.5** es resumeixen els valors de desplaçament químic per als carbonis assignats a la monoamida **(S)-31**. Malauradament, no s'han pogut determinar les constants d'acoblament carboni-fluor degut a la baixa relació senyal/soroll.

Carboni	C _{13'}	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅	C _{15'}	C _{4a} i C _{5a}	C _{8a}	C ₁₄	C ₁₀	C _{1a}	C ₅
δ (ppm)	167.3	166.8	134.8	133.5	132.9	132.7	132.3	131.5	131.4	130.8	130.6

Carboni	C ₄	C ₁₆	C ₇	C ₆	C ₁	C ₃	C ₂	C ₉	C ₈	C ₁₁
δ (ppm)	130.4	129.6	128.4	127.5	126.1	125.9	125.8	125.2	124.2	52.1

Taula 3.5. Desplaçaments químics i constants d'acoblament dels carbonis de la monoamida **(S)-31** en acetona-*d*₆, 500 MHz i 280 K

3.3 Intents de síntesi la **(S,S,S,S)**-ciclobis[α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil]-N,N'-diisoftalamida, **(S,S,S,S)**-20

La síntesi proposada per al macrocicle **(S,S,S,S)**-20 implica, anàlogament al cas de la diamida **(S,S)**-19, la participació en aquest cas de dues molècules de clorur d'àcid isoftàlic, **24**, i dues molècules d'ABTA **(S,S)**-9.

L'ABTA, paral·lelament a la (S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina **(S)**-3, es prepara en aquest cas a partir del 9,10-antracendialdehid, **32**, en un procés de tres etapes totalment anàleg a la síntesi de la monoamina **(S)**-3 [figura 3.14.]. Aquesta metodologia va ésser posada a punt al nostre laboratori per C. Estivill en la seva tesi doctoral i el procés involucra exactament els mateixos passos sintètics i reactius que el seu anàleg monofuncional, però la optimització de la seva preparació es complica al tractar-se d'un substrat difuncional.⁹⁸

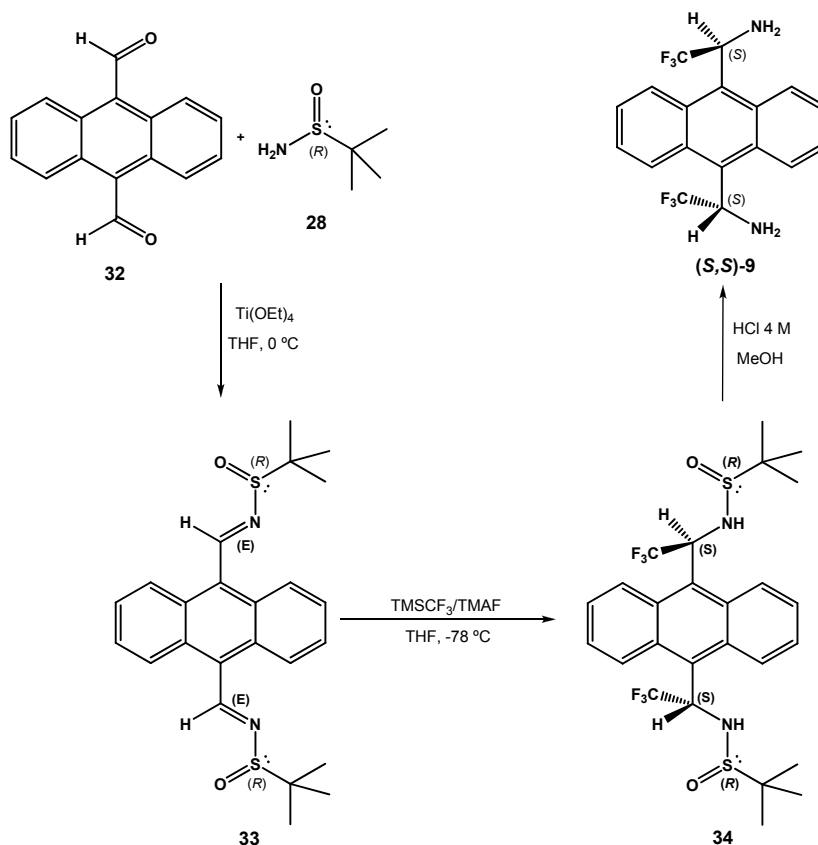
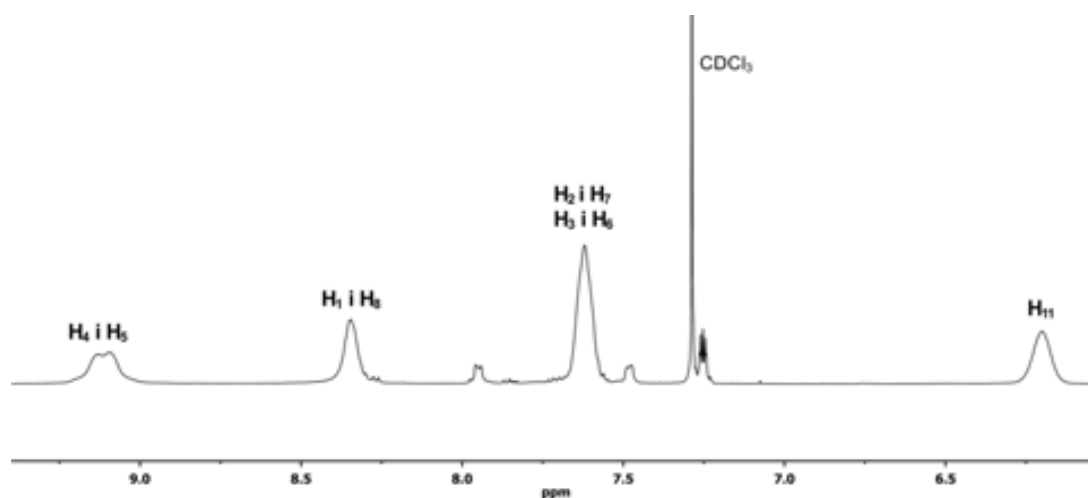


Figura 3.14. Síntesi de l'ABTA (S,S)-9

L'espectre 3.12 mostra l'espectre de protó corresponent a la diamina (S,S)-9, on es poden observar clarament quatre bandes amples degudes a la rotació impedida al voltant dels enllaços C₉-C₁₁ a la temperatura d'enregistrament de l'espectre que fa que els protons de l'anell antracènic apareguin agrupats en parelles en forma de senyals amples.



Espectre 3.12. Espectre $^1\text{H-RMN}$ 500 MHz d'ABTA (S,S)-9 en CDCl_3 i 298 K

En base a la bibliografia consultada¹²⁴ i l'experiència prèvia al grup en reaccions de ciclació es va decidir plantejar la síntesi del macrocicle **20** en dos passos de reacció [figura 3.15].

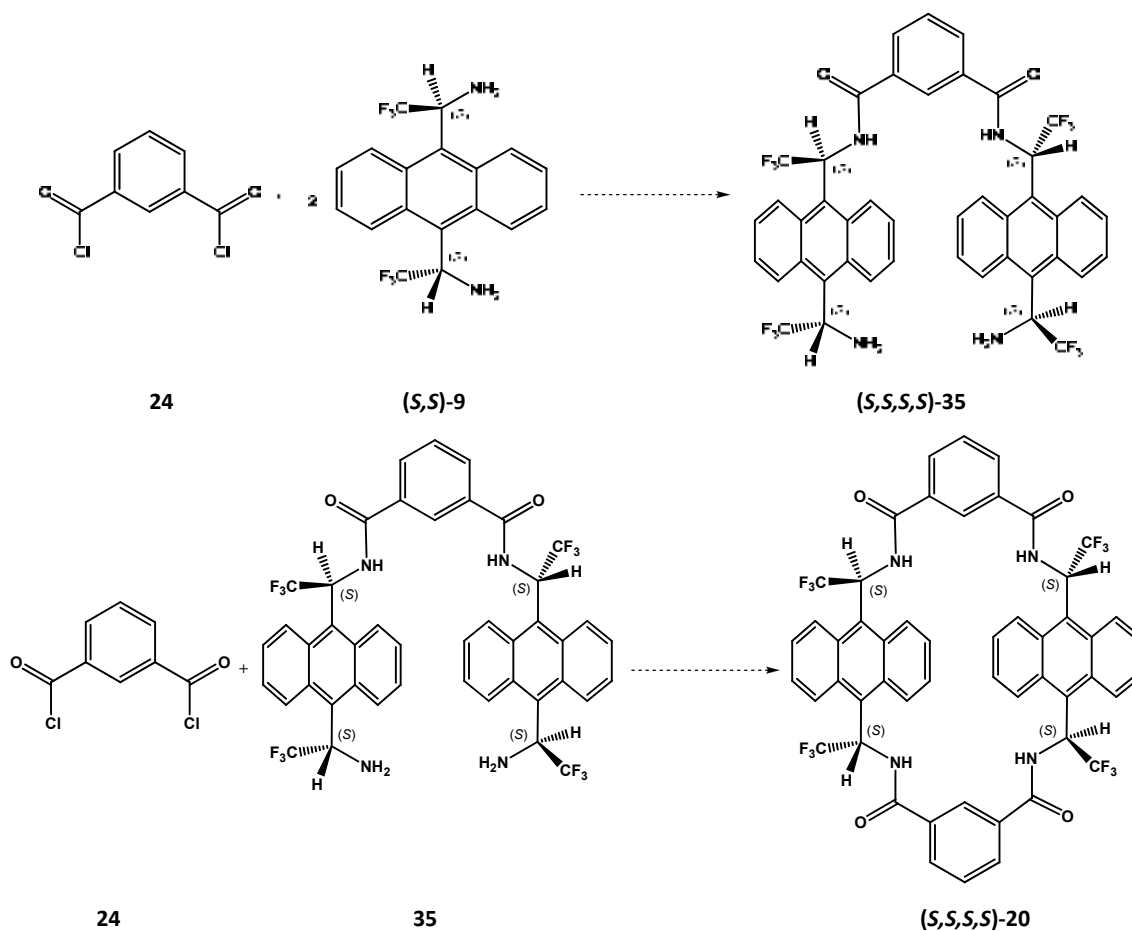


Figura 3.15. Síntesi proposada per a la formació del macrocicle **(S,S,S,S)-20**

La primera etapa consisteix en la síntesi de la isoftalamida de di $\{(S,S)-1-[10\text{-amino-2,2,2-trifluoroetil-}9\text{-antril}]-2,2,2\text{-trifluoroetil}\}$, **(S,S,S,S)-35**, a partir de dues molècules d'ABTA unides per una molècula de clorur d'àcid isoftàlic, **24**, com a molècula pont. La diamida **(S,S,S,S)-35** és un compost pinça similar a la diamida **(S,S)-19**, però en aquest cas l'extrem oposat dels antracens també està funcionalitzat, disposant ara de quatre centres quirals i punts d'interacció amb el substrat. A la segona etapa es produirà el tancament del macrocicle fent reaccionar una molècula més d'àcid isoftàlic, **24**, i la nova molècula tipus pinça **(S,S,S,S)-35** en condicions d'alta dilució per tal d'evitar la formació d'oligòmers, arribant finalment al macrocicle objectiu **(S,S,S,S)-20**.

¹²⁴ Parenty, A.; Moreau, X.; Campange, J.M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939

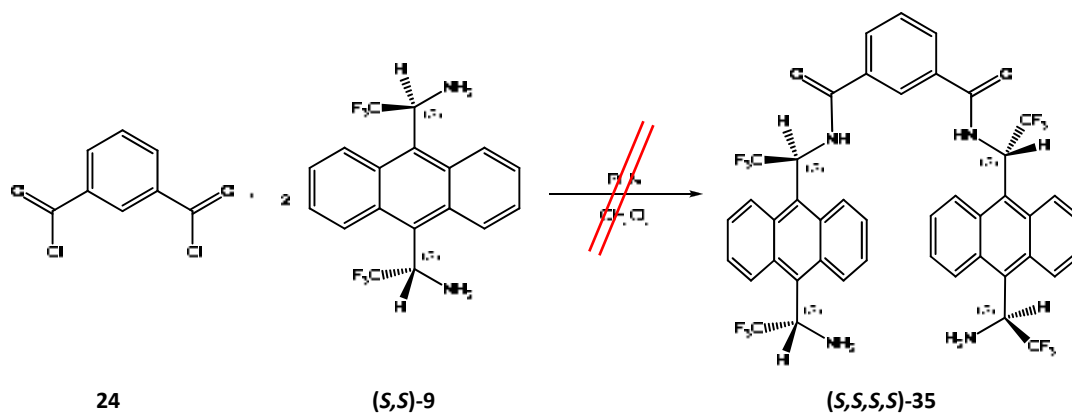


Figura 3.16. Primer intent de síntesi del compost tipus pinça **(S,S,S,S)-35**

El primer intent de síntesi de la diamida **(S,S,S,S)-35** es va realitzar addicionant el clorur de l'àcid isoftàlic **24** sobre una dissolució d'ABTA en CH_2Cl_2 i un excés de trietilamina [figura 3.16]. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient durant 25 hores i passat aquest temps el cru de reacció es tracta convenientment i es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice. Malauradament, no s'ha pogut detectar el producte esperat en cap de les fraccions. Tot i això, en una d'elles s'ha detectat la presència del macrocicle format per tres molècules d'ABTA i tres molècules de clorur de l'àcid isoftàlic [figura 3.17] mitjançant el corresponent espectre de masses [veure annex espectre 10.25], però la seva completa caracterització per RMN no ha estat possible.

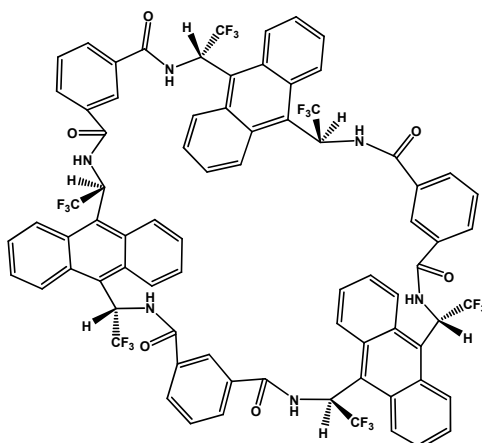


Figura 3.17. Estructura del macrocicle **36**

Un segon intent de síntesi de la diamida **(S,S,S,S)-35** ha estat dur a terme la reacció a temperatura ambient i afegint DMAP com a catalitzador [figura 3.18]. La reacció es va deixar evolucionar durant tota la nit i després del corresponent tractament del cru de reacció i de la

seva purificació per cromatografia de gel de sílice es detectà per RMN la formació del compost **(S,S,S,S)-35** desitjat en una de les fraccions.

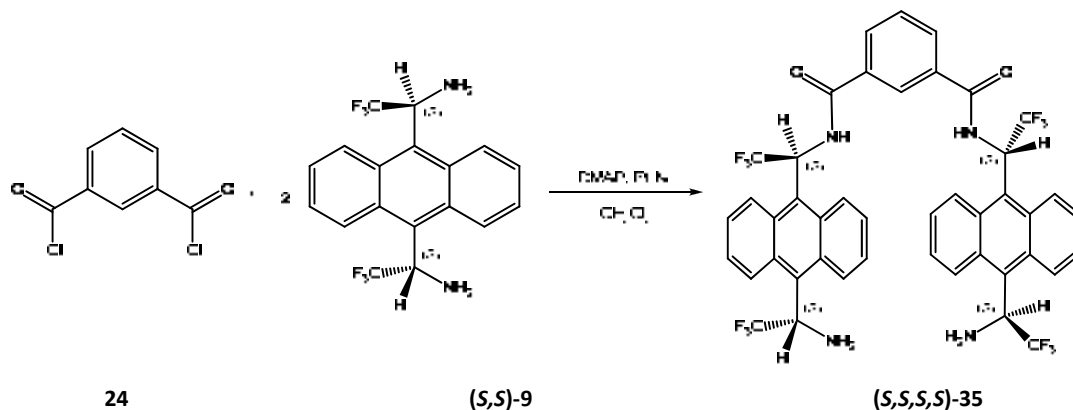
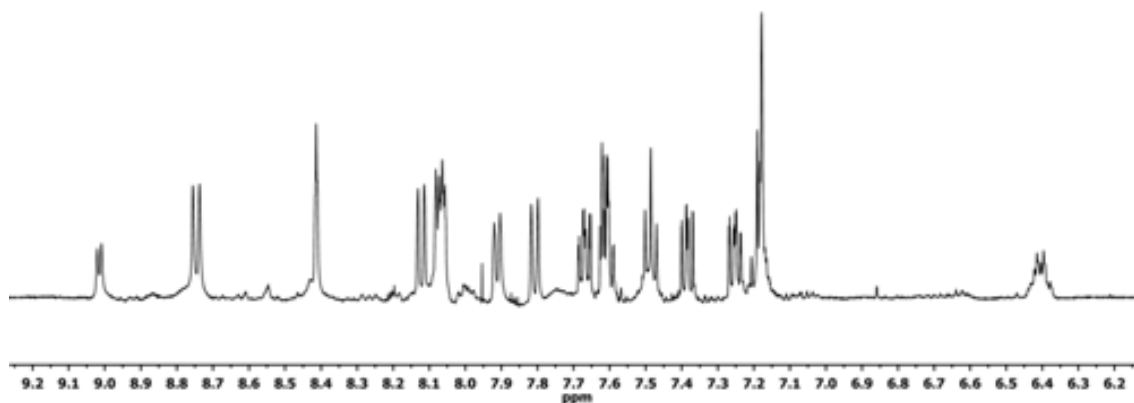


Figura 3.18. Segon intent de síntesi del compost tipus pinça **(S,S,S,S)-35**

3.3.1 Assignació de l'espectre ¹H-RMN de **(S,S,S,S)-35**



Espectre 3.13. Espectre ¹H-RMN de la diamida **(S,S,S,S)-35** en acetona-*d*₆.

4 Resultats i discussió II: CSA's tipus alcohol

4.1 Introducció

Seguint amb la línia de recerca principal del grup, en aquest capítol es planteja la síntesi d'un nou agent de solvatació quiral (CSA) tipus pinça basat en l'estructura dels ariltrifluorocarbinoles, però en el que s'ha decidit introduir el BINOL com a molècula pont. Tenint en compte que era el primer cop que es plantejava al grup la síntesi d'aquest tipus de compostos es va dur a terme una exhaustiva recerca bibliogràfica¹²⁵ i es van aprofitar els coneixements previs de la metodologia emprada en la síntesi d'ABTE⁴⁵ i altres CSA's del grup.

Així, es va plantejar la retrosíntesi que es mostra a la **figura 4.1**.

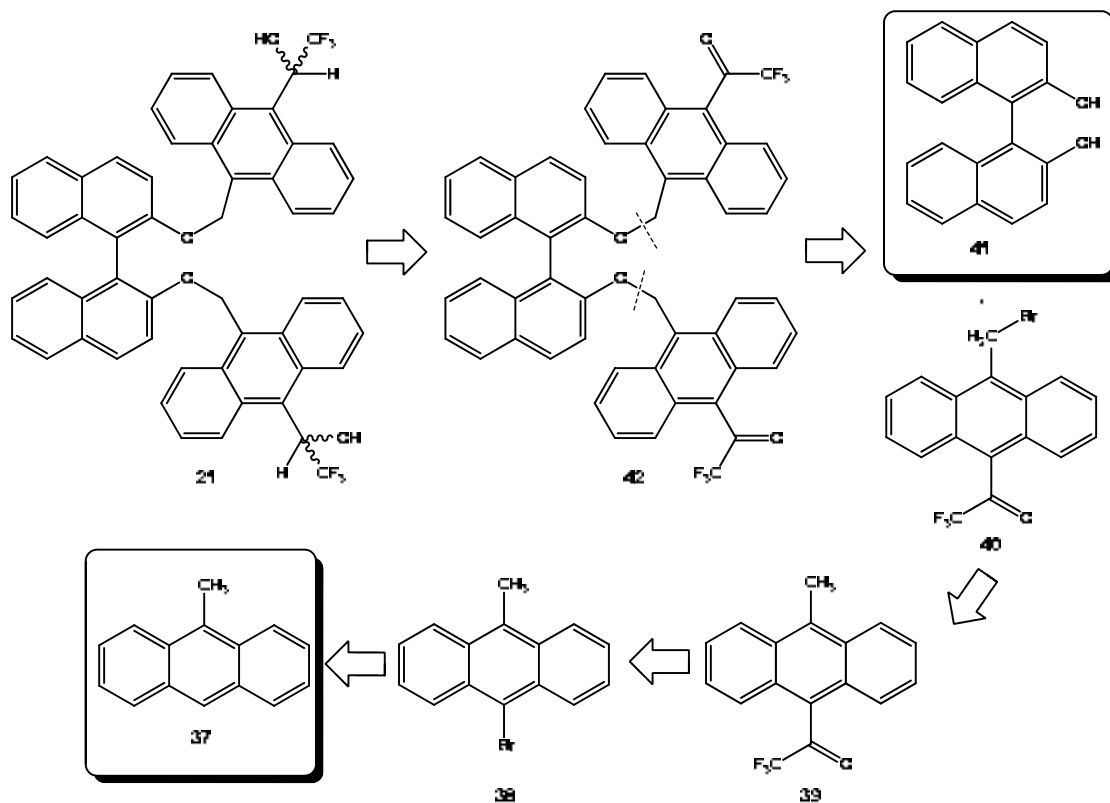


Figura 4.1. Retrosíntesi plantejada per a la preparació del diol **21**

¹²⁵ a) Peerlings, H.W.I.; Meijer, E.W. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 573-577. b) Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801-1836. c) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A.K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3211. d) Brunel, J.M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-897

La retrosíntesi inicial consisteix en arribar al diol **21** desitjat a partir de la corresponent reducció enantioselectiva de la dicetona **42**, que se sintetitza a partir de l'acoblament entre una molècula de BINOL, **41**, i dues molècules de 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetanova, **40**. Mentre que el BINOL, **41**, és un compost comercialment assequible, la bromotrifluorometilcetona **40** es prepara a partir de la bromació de la posició al·lílica de la 2,2,2-trifluoro-1-(10-metil-9-antril)etanova, **39**. Aquesta prové de la trifluoroacetilació del 10-bromo-9-metilantracè, **38**, que es prepara per bromació de la posició C₁₀ del 9-metilantracè, **37**. Aquest últim pas, a diferència del que es dona en la síntesi de l'ABTE, és necessari ja que el compost aromàtic bromat no és comercial.

En resum, per a la síntesi del CSA **21** objectiu es partirà en última instància del 9-metilantracè, **37**, i del BINOL, **41**, ambos productes comercialment assequibles.

4.2 Intents de síntesi del 9-bromo-10-metilantracè, **38**

Els compostos aromàtics halogenats s'obtenen habitualment mitjançant reaccions de substitució electròfila aromàtica (S_EAr), mecanisme que consisteix en substituir un protó de l'anell aromàtic per un electròfil, és a dir, en aquest cas un halogen. Un exemple clàssic d'aquest tipus de reacció és la bromació del benzè emprant Br₂ i FeBr₃ com a catalitzador, que actua com a àcid de Lewis unint-se a la molècula de Br₂ generant un electròfil fort per acabar donant el bromobenzè i el corresponent àcid bromhídric [figura 4.2.].



Figura 4.2. Reacció clàssica de bromació del benzè

Considerant com a producte de partida el 9-metilantracè, **37**, es van realitzar quatre intents de bromació, que es descriuen a continuació.

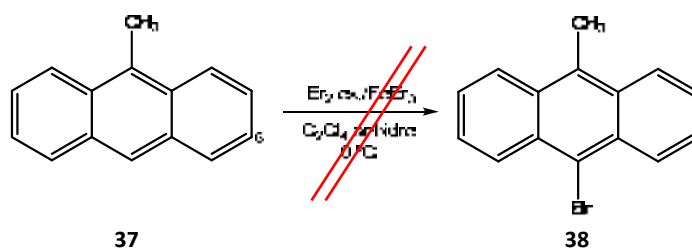
4.2.1 Intent 1: Amb Br₂ excés/FeBr₃

Figura 4.3. Primer intent de síntesi 9-bromo-10-metilantracè, 38

La bromació del 9-metilantracè mitjançant el mètode clàssic de substitució electròfila aromàtica amb Br₂ i FeBr₃ com a catalitzador en el si de tetraclorur de carboni, *a priori* no hauria que presentar cap problema degut a que la posició número deu es preveu com la més reactiva a la bromació. Malauradament, el CCl₄ és un dissolvent altament tòxic i cancerigen, que està classificat com a molt perillós per a la capa d'ozó, cosa que dificulta la seva compra i manipulació. Així, es va intentar evitar l'ús d'aquest solvent i es va decidir assajar la reacció fent servir tetracloroetilè en substitució del tetraclorur de carboni. La utilització d'aquest dissolvent provocà alguns problemes ja que el doble enllaç present a la molècula és capaç d'addicionar brom. Treballant amb excés de brom molecular es soluciona aquest inconvenient, però la reacció evoluciona cap a la formació del producte de dibromació del 9-metilantracè, **37**, com a conseqüència de la substitució radicalària d'un hidrogen del grup metil per un àtom de brom degut a la presència de llum. Juntament amb aquest es detectà la presència del 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetà. El cru de reacció va resultar molt difícil de purificar, tant per cromatografia en columna de gel de sílice com per recristal·lització, cosa que va impedir la caracterització del producte dibromat **43** format.

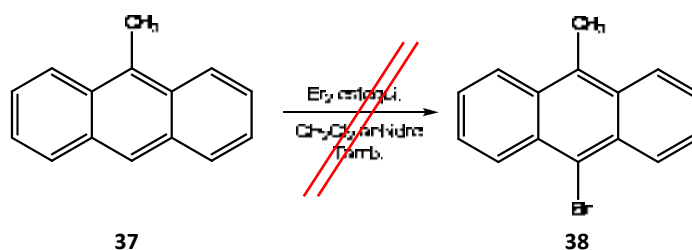
4.2.2 Intent 2: Br₂ estequiomètric/CH₂Cl₂/sense llum

Figura 4.4. Segon intent de síntesi del 9-bromo-10-metilantracè, 38

Davant els resultats obtinguts en el primer intent, es va optar per seguir la metodologia descrita per R.G Harvay¹²⁶ al 1992 en que es feia servir simplement Br₂ en el si de CH₂Cl₂ anhidre a temperatura ambient per a dur a terme la bromació de diferents hidrocarburs aromàtics units per un pont metilè, entre els quals hi havia una molècula amb la posició número nou de l'antracè ocupada i la posició deu lliure que es va considerar un bon anàleg a la nostra molècula. Al assajar la reacció, amb les noves condicions experimentals, i tot i prendre precaucions per evitar l'exposició del baló de reacció a la llum, es va obtenir de nou el compost dibromat 9-bromo-10-(bromometil)antracè, **43**, juntament amb producte de partida.

4.2.3 Intent 3: Br₂ defecte/CCl₄/sense llum

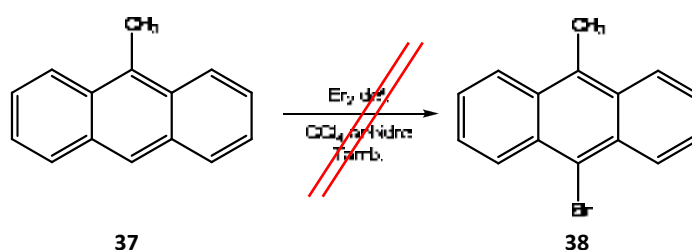


Figura 4.5. Tercer intent de síntesi del 9-bromo-10-metilantracè, **38**

Degut als resultats poc satisfactoris obtinguts es va decidir finalment utilitzar CCl₄ com a dissolvent en condicions suaus i protegint la reacció de la llum, per tal d'evitar la formació del compost dibromat **43**. Així, es va dur a terme la reacció emprant un defecte de Br₂ en el si de CCl₄ anhidre a temperatura ambient i es va evitar tot el possible la exposició lumínica, però malgrat totes les precaucions es va continuar obtenint el 9-bromo-10-(bromometil)antracè, **43**, i producte de partida **37** sense reaccionar, segurament degut al dèficit de brom.

4.2.4 Estudi estructural del 9-bromo-10(bromometil)antracè, **43**

El 9-bromo-10-(bromometil)antracè, **43**, es pot considerar un inesperat producte força interessant, ja que es tracta d'una molècula dibromada que es podria utilitzar per a futures síntesis de CSA's difuncionalitzats. A més a més, aquest ha estat el producte majoritàriament

¹²⁶ Abu-Shqara, E.; Yang, C.; Harvey, R.G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3312-3316

obtingut en tots els intents de síntesi de **38** fins al moment. Així doncs, s'ha considerat pertinent la seva completa caracterització per RMN.

La numeració utilitzada per a l'assignació dels protons i carbonis del compost dibromat **43** s'ha escollit en base als elements de simetria presents a la molècula [figura 4.6.]

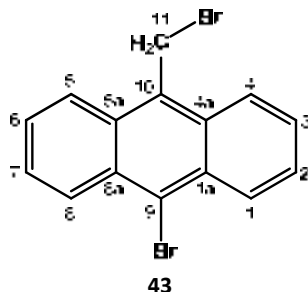


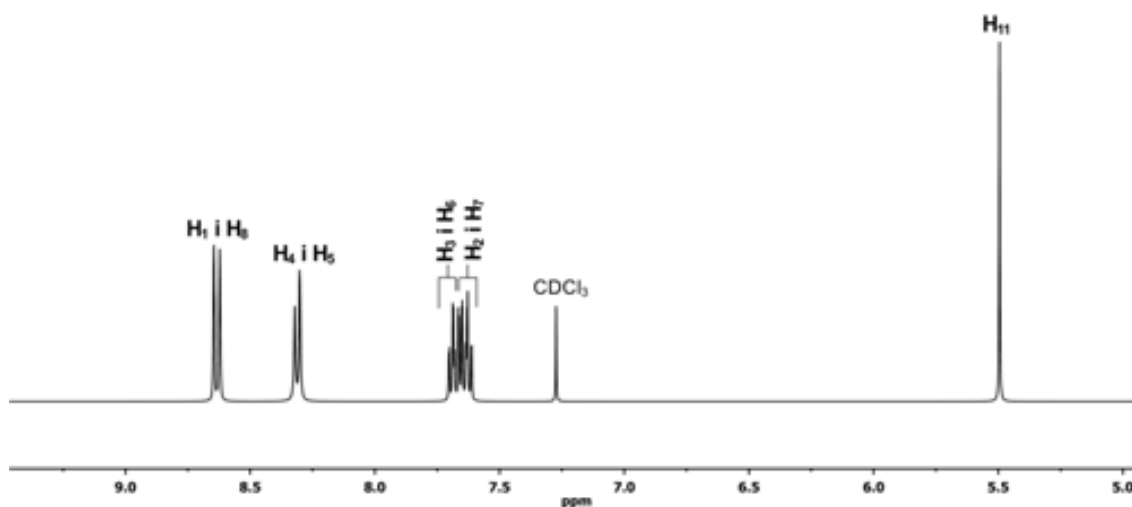
Figura 4.6. Estructura numerada del 9-bromo-10-(bromometil)antracè, **43**

4.2.4.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN del compost dibromat **43**

El derivat dibromat **43** és una molècula d'antracè disubstituida a les posicions nou i deu per un àtom de brom i un grup bromometil, respectivament. El seu espectre de protó presentarà *a priori* cinc senyals diferents, ja que la presència d'un pla de simetria perpendicular a l'anell antracènic a través dels enllaços $\text{C}_{11}\text{-C}_{10}$ i $\text{C}_9\text{-Br}$ i que conté els dos àtoms de brom, fa que els protons de l'antracè siguin equivalents per simetria.

L'existència d'efecte nOe entre el senyal del singlet del metilè (H_{11}) i el doblet a 8.31 ppm fa que es pugui assignar aquesta última senyal als protons H_4 i H_5 de l'antracè. A partir d'aquests i amb l'experiment bidimensional de correlació protó-protó es poden assignar unívocament tots els protons de la molècula [veure annex espectre 10.26 i 10.27.].

L'espectre 4.1 mostra el corresponent espectre de protó de **43** totalment assignat.



Espectre 4.1. Espectre ^1H -RMN 400 MHz del compost dibromat **43** en CDCl_3 a 298 K

La **taula 4.1** recull els desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons del compost **43**.

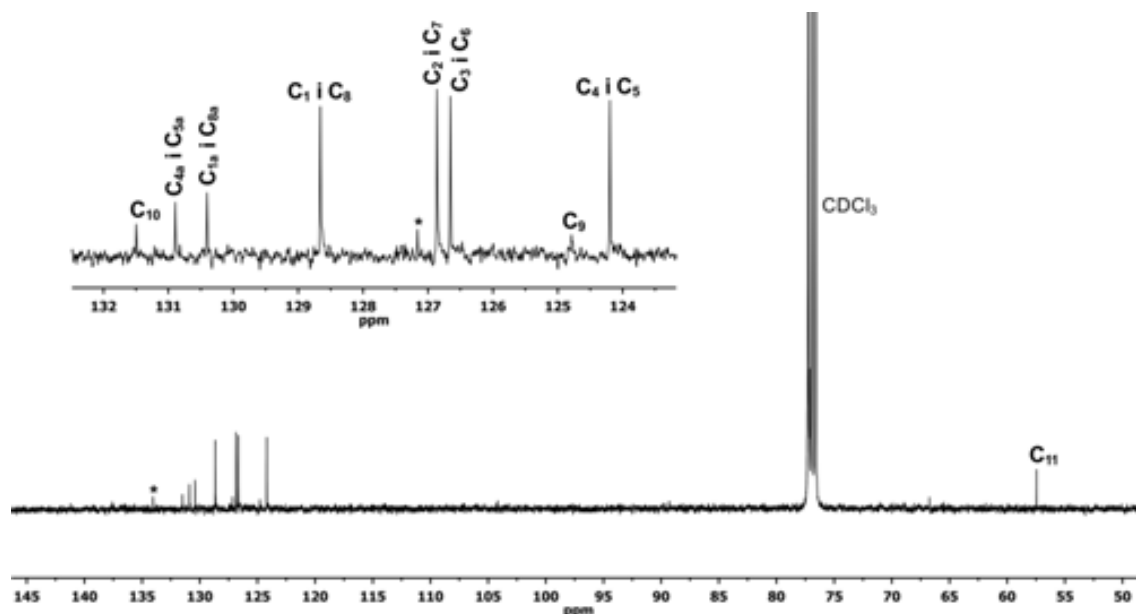
Protó	H ₁ i H ₈	H ₄ i H ₅	H ₃ i H ₆	H ₂ i H ₇	H ₁₁
δ (ppm)	8.63	8.31	7.69	7.63	5.50
Multiplicitat	d	d	ddd	ddd	s
J (Hz)	$^3J_{1,2} = ^3J_{8,7} = 8.8$	$^3J_{4,3} = ^3J_{5,6} = 8.5$	$^3J_{3,4} = ^3J_{6,5} = 8.5$ $^3J_{3,2} = ^3J_{6,7} = 6.6$ $^4J_{3,1} = ^4J_{6,8} = 1.3$	$^3J_{2,1} = ^3J_{7,8} = 8.8$ $^3J_{2,3} = ^3J_{7,6} = 6.6$ $^4J_{2,4} = ^4J_{7,5} = 1.3$	---

Taula 4.1 Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons del dibromo derivat **43** en CDCl_3 , 400 MHz i 298 K

4.2.4.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN del compost dibromat **43**

Per a l'assignació completa de tots els carbonis del compost **43** ha estat necessari enregistrar els corresponents espectres bidimensionals de correlació heteronuclear protó-carboni, tant a curta com a llarga distància. Els carbonis protonats de l'anell antracènic i el grup metilè són fàcilment assignables mitjançant els senyals de l'espectre HSQC, mentre que l'assignació dels carbonis quaternaris s'ha fet a través de l'espectre HMBC [veure annex espectre 10.28 i 10.29].

L'espectre 4.2 recull els carbonis del compost **43** totalment assignats a les corresponents senyals del seu espectre de carboni.



Espectre 4.2. Espectre ^{13}C -RMN 400M Hz del compost dibromat **43** en CDCl_3 i 298 K. A l'esquerra l'ampliació de la zona aromàtica i a la dreta l'ampliació corresponent a la zona alifàtica. (*) Indica impuresa

Carboni	C_{10}	C_{4a} i C_{5a}	C_{1a} i C_{8a}	C_1 i C_8	C_2 i C_7	C_3 i C_6	C_9	C_4 i C_5	C_{11}
δ (ppm)	131.5	130.9	130.4	128.7	126.9	126.7	124.8	124.2	57.5

Taula 4.2. Desplaçaments químics dels carbonis de **43** en CDCl_3 , 400 MHz i 298 K.

4.2.5 Intent 4: NBS/ I_2 cat/ CCl_4

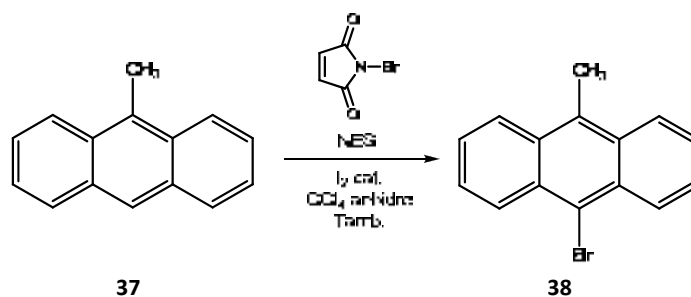


Figura 4.7. Quart intent de síntesi del 9-bromo-10-metilantracè, **38**

Davant els intents fallits de realitzar la monobromació del 9-metilantracè, **37**, utilitzant brom molecular, es va decidir canviar d'agent bromant i reproduir la metodologia descrita per

J. Masnovi i col·laboradors¹²⁷ al l'any 2000, on s'hi descriu la bromació de diferents compostos antracènics emprant *N*-bromsuccinimida (NBS), un reactiu àmpliament utilitzat tant en bromacions al·líliques com en bromacions aromàtiques.

Mentre que les bromacions al·líliques i benzíliques s'expliquen mitjançant un mecanisme radicalari, les halogenacions de compostos aromàtics amb NBS en el si d'un dissolvent pròtic es descriuen a través de mecanismes de substitució electròfila aromàtica, però en el cas d'emprar un dissolvent apròtic el mecanisme de reacció no queda tant clar. L'estudi mencionat duu a terme reaccions d'halogenació sobre diferents substrats antracènics, entre elles la bromació de la posició deu del 9-metilantacè, **37**, emprant NBS en el si de CCl₄ i en presència d'una quantitat catalítica de I₂. El iode molecular resulta clau en l'acceleració de la reacció de substitució electròfila aromàtica, ja que la formació de HBr al medi fa que es tingui una quantitat més gran de Br₂ disponible, facilitant així la obtenció del 9-bromo-10-metilantacè, **38**.

Es va reproduir la reacció sota les condicions descrites i es va aconseguir detectar el producte desitjat realitzant controls regulars, tant per cromatografia de capa prima com per cromatografia de gasos, fins que passades dues hores ja no s'observa producte de partida. El 9-bromo-10-metilantacè, **38**, va ésser aïllat amb un 79% de rendiment després de la seva corresponent purificació per cromatografia en columna de gel de sílice.

4.2.6 Estudi estructural del 9-bromo-10-metilantacè, **38**

4.2.6.1 Assignació de l'espectre de ¹H-RMN del 9-bromo-10-metilantacè, **38**

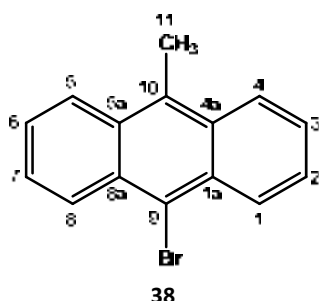
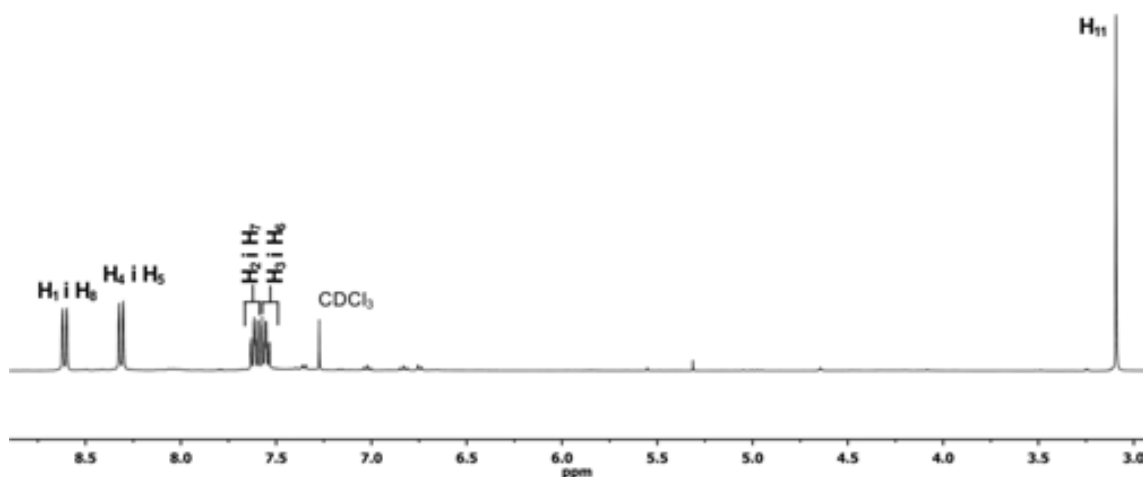


Figura 4.8. Estructura numerada del 9-bromo-10-metilantacè. **38**

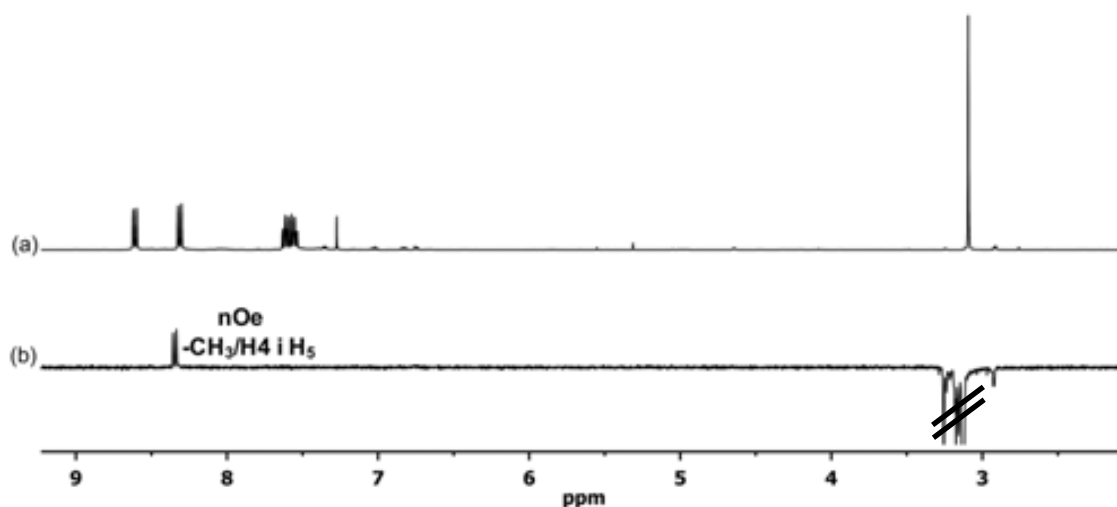
¹²⁷ Duan, S.; Turk, J.; Speigle, J.; Corbin, J.; Masnovi, J.; Baker, R.J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3005-3009

El bromoderivat **38** és una molècula d'antracè substituïda a les posicions nou i deu per un brom i un grup metil, respectivament. El pla de simetria a través dels enllaços Br-C₉ i C₁₀-C₁₁ fa que els protons H₁/H₈, H₂/H₇, H₃/H₆ i H₄/H₅ siguin equivalents per simetria. Per tant apareixeran com a senyals isòcrones al corresponent espectre de protó. Així doncs, s'espera observar cinc senyals de protó diferents, quatre d'elles situades a la zona dels protons aromàtics i una altra situada a la zona dels protons alifàtics corresponent al grup metil.



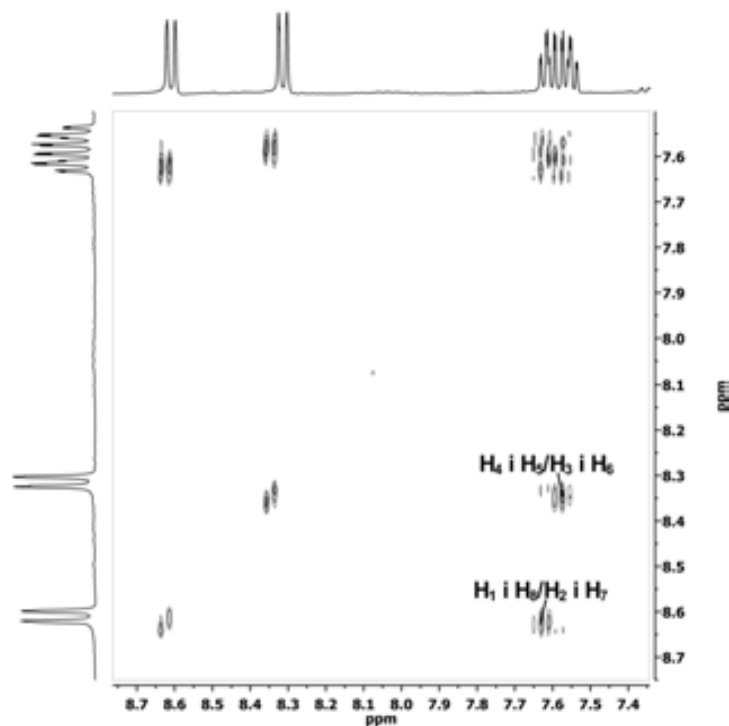
Espectre 4.3. Espectre ¹H-RMN 400 MHz de **38** en CDCl₃ i 298 K

L'espectre 4.3 mostra l'espectre de protó del compost **38** totalment assignat. Es pot observar clarament un singlet a 3.16 ppm corresponent als tres protons equivalents del grup metil, mentre que a la zona compresa entre 7.5 i 9.0 ppm hi ha tres senyals corresponents als protons aromàtics. L'assignació dels protons H₄ i H₅ es va realitzar a parir de la irradiació selectiva del singlet del metil. Aquest presenta efecte nOe amb el doblet a 8.30 ppm i el senyal es pot assignar unívocament als protons esmentats [espectre 4.4].



Espectre 4.4. Espectre nOe selectiu 400 MHz de **38** en CDCl₃ i 298 K

Per altra banda, cal destacar que el multiplet a 7.58 ppm correspon als senyals (ddd solapats) dels protons H_2/H_7 i H_3/H_6 . L'espectre COSY [espectre 4.5.] permet determinar que aproximadament la meitat del multiplet que apareix a freqüències altes es pot assignar als protons H_2 i H_7 , mentre que la meitat situada a freqüències baixes correspon als protons H_3 i H_6 .



Espectre 4.5. Espectre COSY 400 MHz de **38** en $CDCl_3$ i 298 K

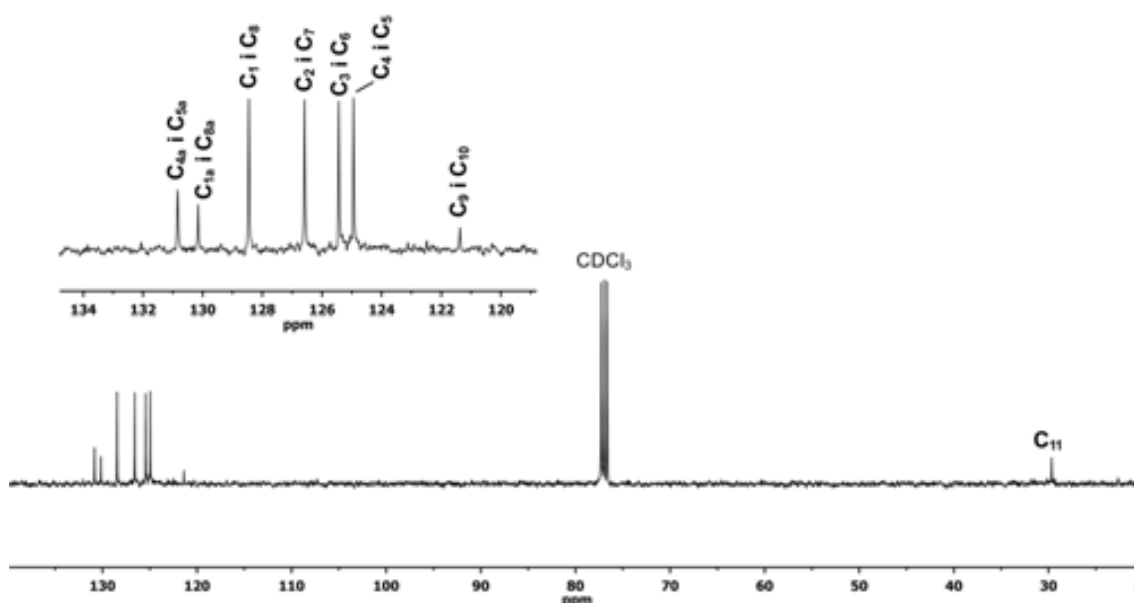
La **taula 4.3** mostra els valors de desplaçament químic, tipus de multiplicitat i valor de la constant d'acoblament per als senyals de protó del compost **38**.

Protó	H_1 i H_8	H_4 i H_5	H_2 i H_7	H_3 i H_6	H_{11}
δ (ppm)	8.60	8.30	7.6	7.57	3.16
Multiplicitat	d	d	ddd	ddd	s
J (Hz)	${}^3J_{1,2} = {}^3J_{8,7} = 8.7$	${}^3J_{4,3} = {}^3J_{5,6} = 8.9$	${}^3J_{2,1} = {}^3J_{7,8} = 8.7$ ${}^3J_{2,3} = {}^3J_{7,6} = 6.5$ ${}^4J_{2,4} = {}^4J_{7,5} = 1.1$	${}^3J_{3,4} = {}^3J_{6,5} = 8.9$ ${}^3J_{3,2} = {}^3J_{6,7} = 6.5$ ${}^4J_{3,1} = {}^4J_{6,8} = 1.3$	---

Taula 4.3. Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons de **38** en $CDCl_3$, 400 MHz i a 298 K de temperatura.

4.2.6.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN del 9-bromo-10-metilantracè, **38**

La ressonància a freqüències més baixes és fàcilment assignable al grup metil, mentre que per a l'assignació completa de la resta de senyals aromàtiques de l'espectre de carboni ha estat necessari enregistrar espectres bidimensionals de correlació heteronuclear protó-carboni HSQC i HMBC [veure annex espectre 10.31. i 10.32.]. De l'espectre de correlació directe s'obté informació de tots els carbonis protonats, mentre que la correlació a llarga distància permet determinar els carbonis quaternaris. Així doncs, l'espectre de carboni totalment assignat es mostra a continuació [espectre 4.6.].



Espectre 4.6. Espectre ^{13}C -RMN 400 MHz del bromoderivat **38** en CDCl_3 a 298 K. La FID ha estat tractada amb EM (LB = 3 Hz)

A la **taula 4.4** es recullen els valors de desplaçament químic per a tots els carbonis del derivat bromat **38**.

Carboni	C_{4a} i C_{5a}	C_{1a} i C_{8a}	C_1 i C_8	C_2 i C_7	C_3 i C_6	C_4 i C_5	C_9 i C_{10}	C_{11}
δ (ppm)	130.8	130.1	128.5	126.6	125.4	124.9	121.4	29.6

Taula 4.4. Desplaçaments químics dels carbonis de **38** en CDCl_3 , 400 MHz i 298 K.

4.3 Síntesi de la 2,2,2-trifluoro-1-(10-metil-9-antril)etanona, 39

4.3.1 Intent 1: A partir del 9-bromo-10-metilantracè, 38

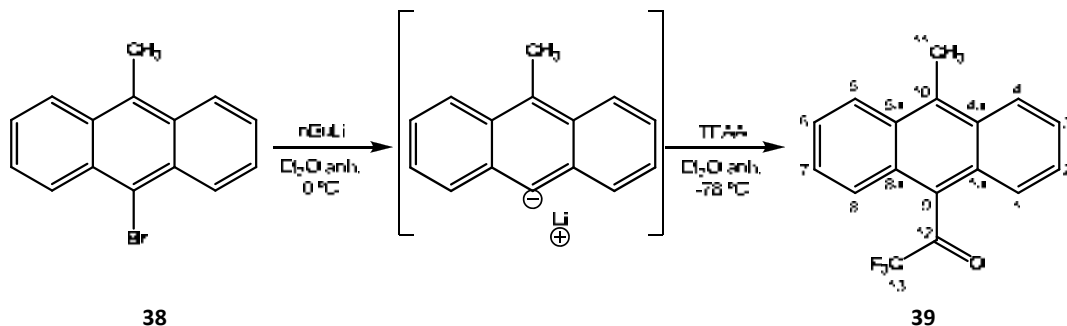


Figura 4.9. Síntesi de la trifluorometilcetona 39 a partir del 9-bromo-10-metilantracè, 38

Un cop sintetitzat el derivat bromat del 9-metilantracè, el següent pas plantejat a la ruta retrosintètica és totalment anàleg al descrit en la síntesi d'ABTE. En aquest cas es realitza la trifluorometilació del 9,10-dibromoantracè, **38**, emprant anhídrid trifluoroacètic en si d'èter dietílic. La reacció té lloc en dos passos; en un primer pas es realitza la litiació fent servir *n*-butil liti en el si de Et₂O anhidre. Tot seguit i sense necessitat de purificació es dur a terme la trifluorometilació a -78°C [figura 4.9].

Entrada	Dissolvent	Condicions	Rendiment
1	Et ₂ O	-78°C	34 %
2	Et ₂ O	0 °C	10 %
3	DME	-78°C	---
4	Toluè	0 °C	---
5	THF	0 °C	10 %

Taula 4.5. Resum dels intents de síntesi de la trifluorometilcetona 39 a partir de 9-bromo-10-metilantracè, 38 (---) Indica que la reacció no es produeix.

Al aplicar aquesta metodologia al 9-bromo-10-metilantracè, **38**, els resultats van ésser molt poc reproduïbles. Es va intentar la optimització de les condicions experimentals variant tant el dissolvent com la temperatura a la que es duia a terme la litiació, però tot i així el màxim rendiment obtingut va ésser un 34% el qual es considerà insuficient tenint en compte els passos de reacció que encara quedaven per endavant [taula 4.5].

4.3.2 Intent 2: A partir del 9-metilantracè, **37**

Per abordar aquest segon intent, es va realitzar un repàs a la bibliografia que ens va conduir a l'any 2003 on J. K. Snyder i col·laboradors¹²⁸ descriuen la síntesi de la 2,2,2-trifluoro-1-(10-metil-9-antril)etanona, **39**, a partir del 9-metilantracè, **37**, en el si de TFAA i emprant trifluorometansulfonat de coure(II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) com a catalitzador. La reacció es basa en les clàssiques acilacions de Friedel-Crafts, en que generalment es fa servir un anhídrid com a agent acilant i on un àcid de Lewis com, el AlCl_3 o BF_3 , actua de catalitzador. Degut a la importància d'aquest tipus de reaccions han estat descrits a la bibliografia tota una sèrie de triflats metàl·lics que poden actuar com a eficients catalitzadors en reaccions d'acilació de Friedel-Crafts. Alguns exemples són $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ ¹²⁹ i $\text{Bi}(\text{OTf})_3$.¹³⁰ Entre aquests el $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ha demostrat ésser un excel·lent catalitzador en reaccions d'acilació de Friedel-Crafts de compostos aromàtics.

Aquesta reacció ens va fer replantejar la ruta retrosintètica inicial, ja que si funcionava tal i com estava descrita aconseguiríem estalviar-nos dues etapes sintètiques, ja que podríem sintetitzar directament la trifluorometilcetona **39** sense necessitat de passar per l'intermedi bromat **38**.

Així doncs, es va preparar una dissolució del 9-metilantracè **37** i $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en el si d'anhídrid trifluoroacètic acabat de destil·lar, escalfant la mescla 50 °C. L'evolució de la reacció es va seguir mitjançant periòdics controls tant per cromatografia de capa prima com per CG, fins que al cap de tres dies ja no s'observà evolució i la reacció es va considerar complerta. El producte **39** desitjat s'obté amb un 60% de rendiment final després de la seva corresponent purificació mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice.

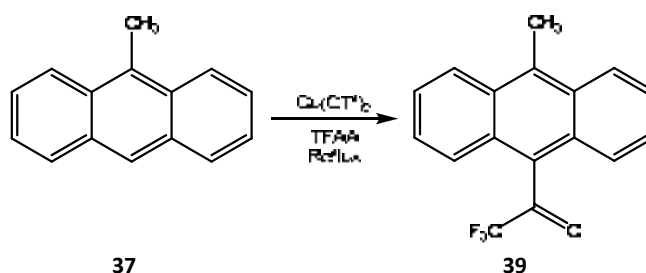


Figura 4.10. Síntesi de la 2,2,2-trifluoro-1-(10-metil-9-antril)etanona, **39**, amb triflat de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

¹²⁸ Corbett, M.S.; Liu, X.; Sanyal, A.; Snyder, J.K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 931-935

¹²⁹ Kobayashi, S.; Iwamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4697-4700

¹³⁰ Desmurs, J.R.; Labrouillère, M.; Le Roux, C.; Gaspard, H.; Laporterie, A.; Dubac, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8871-8874

4.3.3 Estudi estructural de la 2,2,2-trifluoro-1-(10-metil-9-antril)etanona, **39**

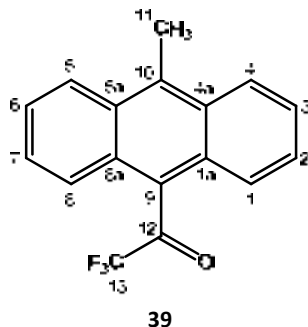


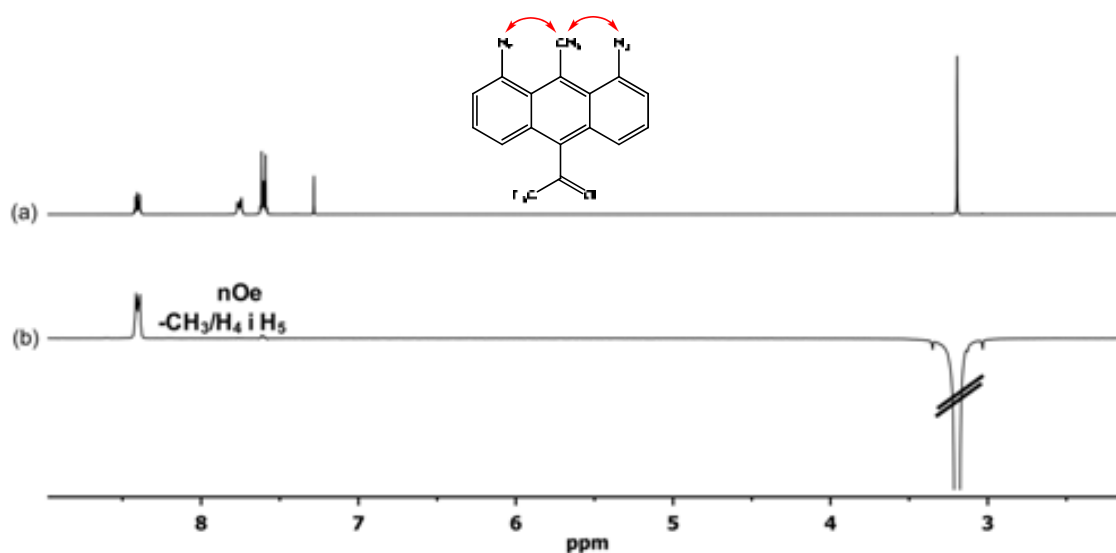
Figura 4.11. Estructura numerada de la 2,2,2-trifluoro-1-(10-metil-9-antril)etanona, **39**

La molècula **39** és, un cop més, un derivat antracènic substituït aquest cop a les posicions nou i deu per un grup trifluorometilcetona i un grup metil, respectivament. La rotació al voltant de l'enllaç C₉-C₁₂ i el pla de simetria que conté el grup carbonil i el grup -CF₃ fan que els protons de l'antracè siguin equivalents. Per tant s'esperen quatre senyals a la zona aromàtica corresponents a les parelles de protons H₁/H₈, H₂/H₇, H₃/H₆ i H₄/H₅ i una banda situada a la regió dels protons alifàtics pertanyent al grup metil.

4.3.3.1 Assignació de l'espectre de ¹H-RMN de la 2,2,2-trifluoro-1(10-metil-9-antril)etanona, **39**

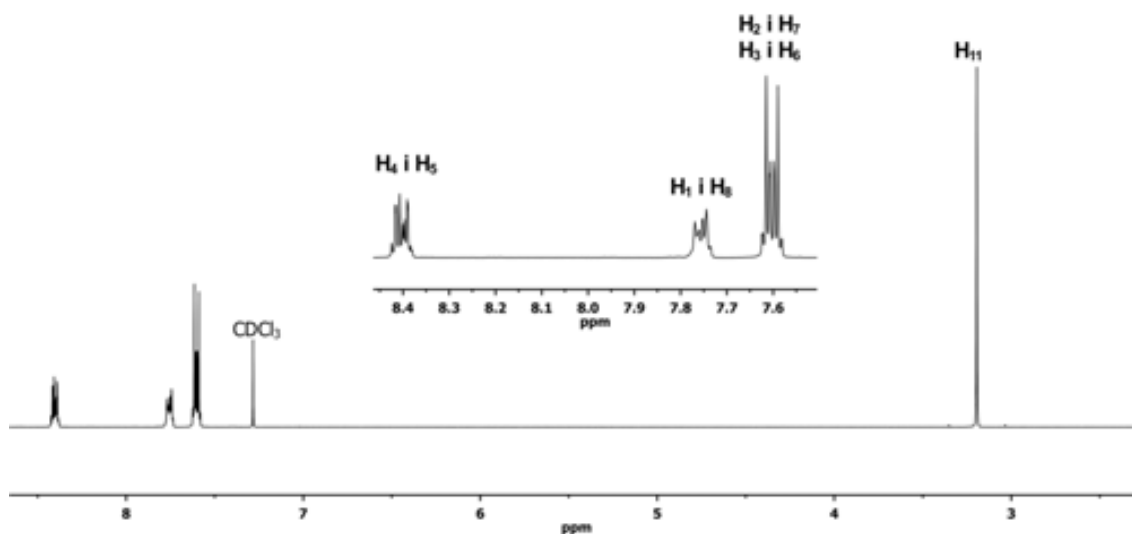
Els espectres necessaris per a la caracterització de la trifluorometilcetona **39** han estat enregistrats en un espectròmetre *Bruker* de 400 MHz de freqüència a 308 K i fent servir CDCl₃ com a dissolvent. A la temperatura d'enregistrament de l'espectre la rotació al voltant del enllaç C₉-C₁₂ és prou ràpida per a que els protons de l'anell antracènic s'intercanviïn i apareguin agrupats per parelles.

L'espectre de protó [espectre 4.8.] presenta quatre senyals ben diferents, tres des quals estan situats a la zona dels protons aromàtics mentre que a 3.18 ppm s'observa un singlet fàcilment assignable al grup metil, tant per la seva posició a l'espectre com per el valor de la seva integral (3H). Per a la identificació dels protons aromàtics va ser necessari registrar un experiment nOe selectiu. Així, al irradiar selectivament el senyal del metil s'observa efecte nOe entre el multiplet a 8.4 ppm i el senyal saturat indicant que el senyal de l'espectre a camps més baixos ha de correspondre als protons H₄ i H₅ [espectre 4.7.].



Espectre 4.7. a) Espectre de protó de **39** en CDCl₃, 400 MHz i 308 K b) Espectre nOe selectiu de **39**, saturació del senyal del -CH₃ δ = 3.19 ppm

Un cop assignats els protons H₄ i H₅ mitjançant l'espectre de correlació homonuclear COSY [veure annex espectre 10.33] es van assignar tots els protons de la molècula **39** [espectre 4.8].



Espectre 4.8. Espectre de protó de la trifluorometilcetona **39** en CDCl₃, 400 MHz i 308 K.

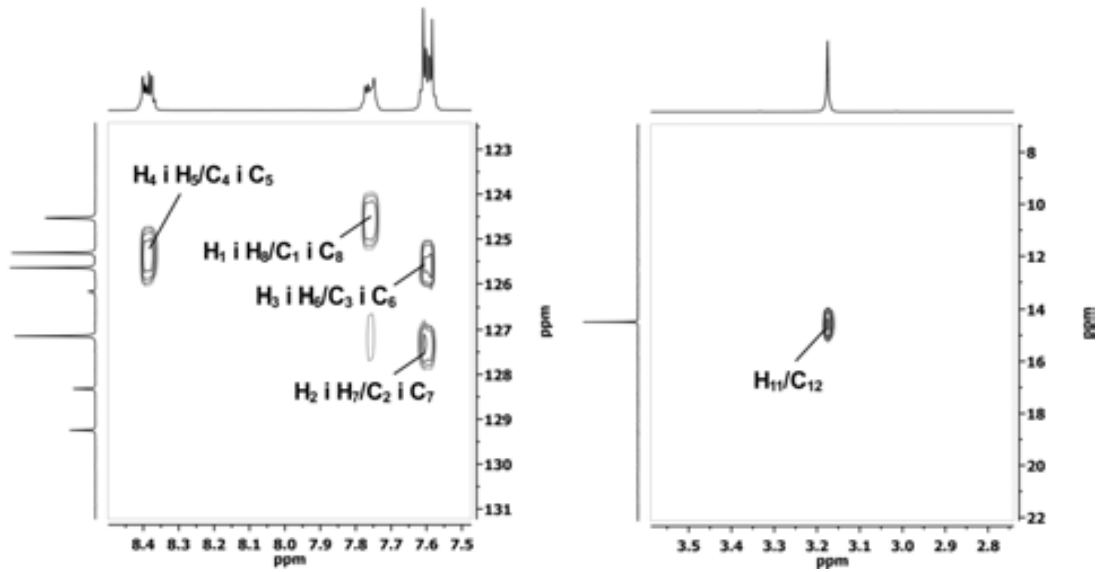
A la **taula 4.5** es troben recollits els valors de desplaçament químic i multiplicitat dels senyals observats a l'espectre anterior. Malauradament, no va ésser possible la determinació de cap de les constants d'acoblament degut a que totes les bandes observades apareixen com a multiplets o singlets.

Protó	H ₄ i H ₅	H ₁ i H ₈	H ₂ , H ₇ , H ₃ i H ₆	H ₁₁
δ (ppm)	8.39	7.76	7.60	3.18
Multiplicitat	m	m	m	s
J (Hz)	---	---	---	---

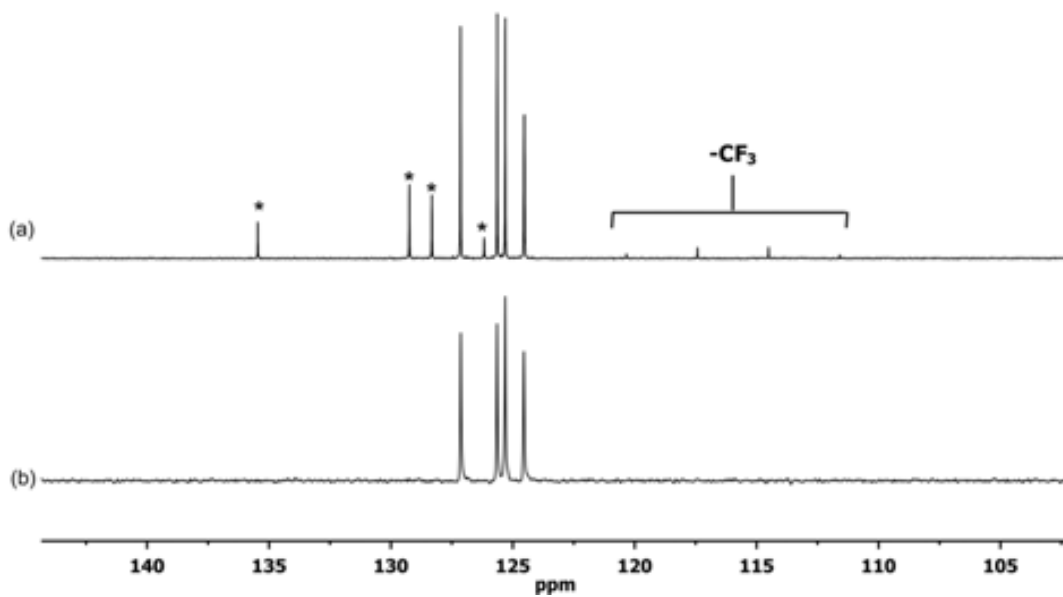
Taula 4.6. Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons de la trifluorometilcetona **39** en CDCl₃, 400 MHz i 308 K

4.3.3.2 Assignació de l'espectre de ¹³C-RMN de la 2,2,2-trifluoro-1(10-metil-9-antril)etanona, **39**

A l'espectre de carboni de la trifluorometilcetona **39** es poden observar onze senyals diferents. Com en l'espectre de protó, trobarem els carbonis aparellats degut a la rotació del enllaç C₉-C₁₂ i la simetria de la molècula. Podem destacar d'aquest espectre que els senyals corresponents al carboni carbonílic i al carboni del grup trifluorometil apareixen com a quartets degut a l'acoblament amb els fluors. Aquests es poden assignar fàcilment a les bandes situades a 191.4 i 14.5 ppm, respectivament. Per a la total assignació dels carbonis es necessita l'ajuda dels espectres bidimensionals de correlació heteronuclear. Amb l'espectre HSQC s'assignen tots els carbonis protonats [espectre 4.9.], mentre que amb l'experiment HMBC es poden assignar els carbonis quaternaris [veure annex espectre 10.34.]. Per altra banda l'enregistrament d'un espectre DEPT permet la discriminació, dins la zona aromàtica, entre els senyals corresponents als carbonis quaternaris i els carbonis protonats facilitant així la seva correcta assignació [espectre 4.10.].

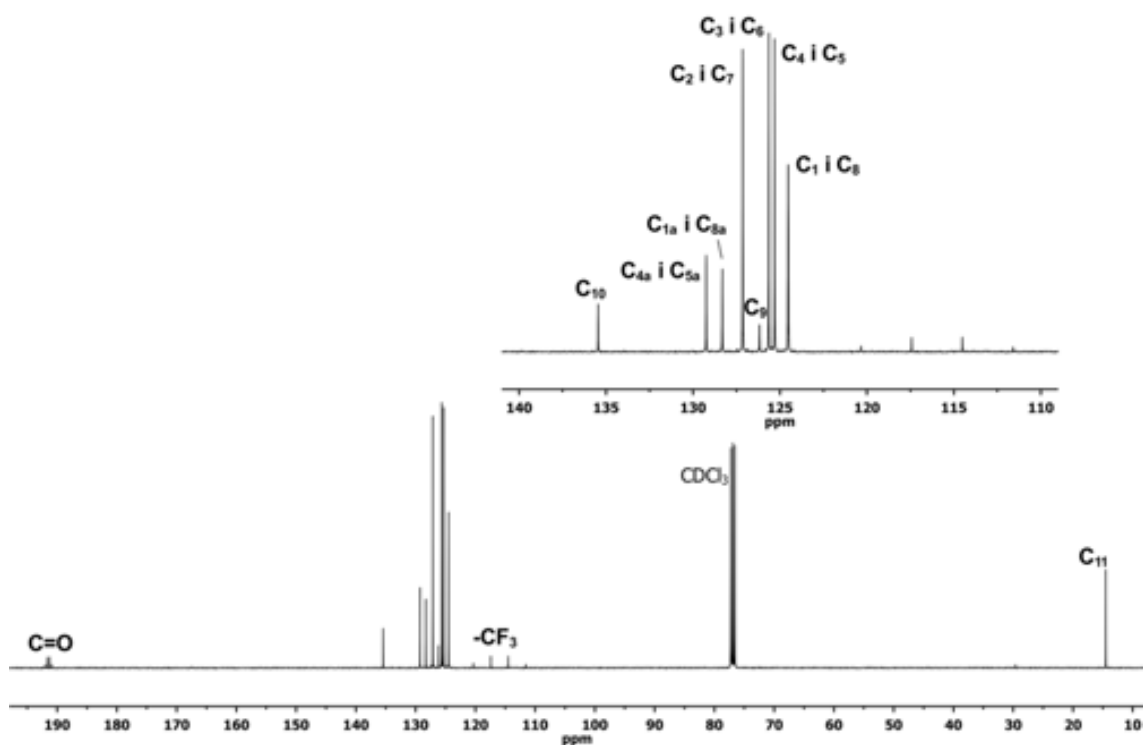


Espectre 4.9. Espectre HSQC de la trifluorometilcetona **39** en $CDCl_3$, 400 MHz i 308 K. Ampliació zona aromàtica (esquerra) i ampliació de la zona alifàtica (dreta)



Espectre 4.10. (a) Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre ^{13}C -RMN de **39** en $CDCl_3$, 400 MHz i 308 K
 (b) Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre DEPT135 de **39** en $CDCl_3$, 400 MHz i 308 K
 (*) Indica els carbonis quaternaris

A continuació es mostra l'espectre de carboni corresponent a la trifluorometilcetona **36** unívocament assignat [espectre 4.11].



Espectre 4.11. Espectre ¹³C-RMN de la trifluorometilcetona **39** en CDCl₃, 400 MHz i 308 K

A la **taula 4.6** es recullen els valors del desplaçaments químics i les constants d'acoblament C-F mesurats en l'espectre de carboni de la trifluorometilcetona **39**.

Carboni	C=O	C ₁₀	C _{4a} i C _{5a}	C _{1a} i C _{8a}	C ₂ i C ₇	C ₉	C ₃ i C ₆	C ₄ i C ₅	C ₁ i C ₈	-CF ₃	C ₁₁
δ (ppm)	191.4	135.5	129.2	128.3	127.1	126.1	125.6	125.3	124.5	115.5	14.5
J_{C-F} (Hz)	36.9	---	---	---	---	---	---	---	---	292.5	---

Taula 4.7. Desplaçaments químics i constants d'acoblament dels carbonis de la trifluorometilcetona **39** CDCl₃, 400 MHz i 308 K

4.4 Síntesi de la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetana 40

El següent pas en la síntesi correspon a la bromació del metil de la 2,2,2-trifluoro-1(10-metil-9-antril)etana **39** seguint el mètode clàssic de bromació benzílica emprant *N*-bromosuccinimida (NBS) com agent bromant, aquesta reacció s'explica a través d'un mecanisme radicalari. Així, es va dur a terme la reacció preparant una dissolució de trifluormetilcetona **39** i NBS en el si de CCl_4 anhidre. La mescla de reacció s'escalfa a reflux evitant la seva exposició a la llum durant 4 h, passat aquest temps la reacció s'atura deixant-la refredar. Un cop assolida la temperatura ambient s'elimina mitjançant filtració per succió la succinimida resultant, mentre que el cru de reacció es recristalitza en hexà. Obtenint un nou compost fins ara no descrit a la bibliografia, la bromotrifluorometilcetona **40** amb un rendiment quantitatiu.

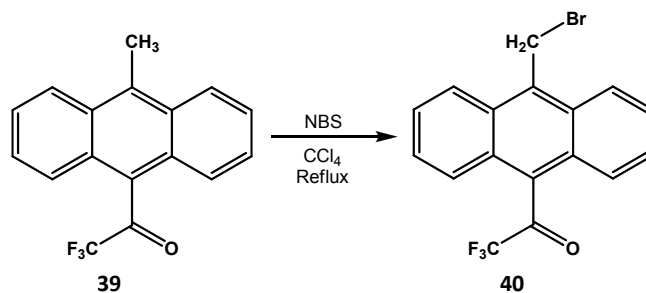


Figura 4.12. Síntesi de la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetana **40**

4.4.1 Estudi estructural de la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetana **40**

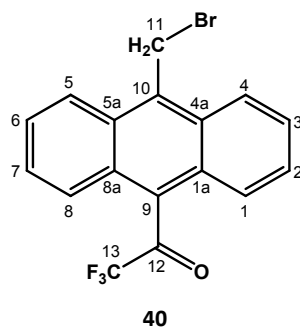
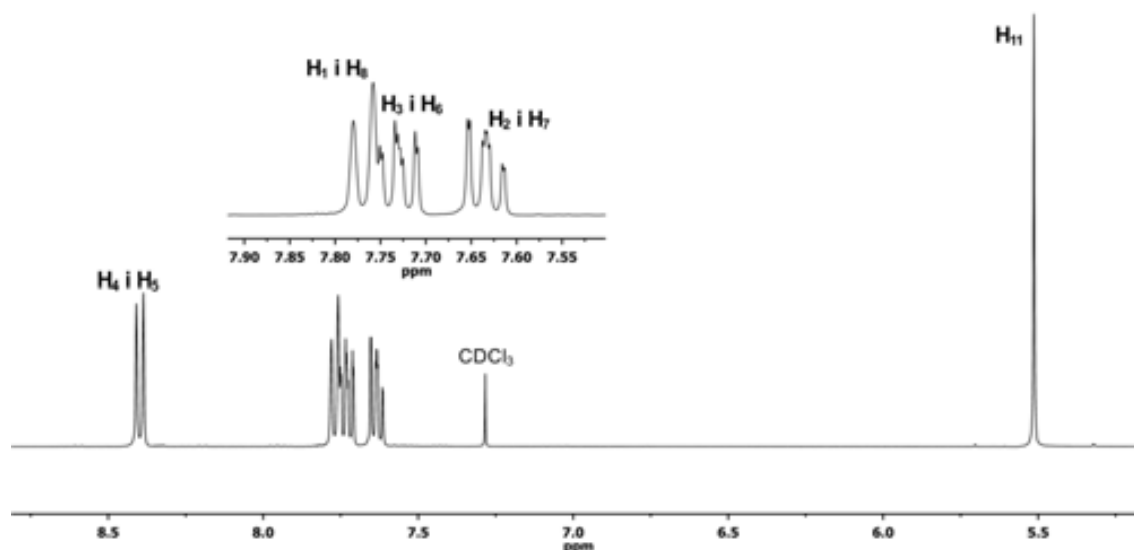


Figura 4.13. Estructura numerada de 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetana

El compost **40** és un derivat antracènic substituït a les posicions nou i deu per un grup trifluoroacetil i un grup bromometil, respectivament. Anàlogament al casos exposats anteriorment, els senyals dels protons antracènics H₁/H₈, H₂/H₇, H₃/H₆ i H₄/H₅ apareixeran agrupats en parelles degut a la rotació al voltant dels enllaços C₉-C₁₂ i C₁₀-C₁₁ fa que presentin desplaçaments químics quasi idèntics.

4.4.1.1 Assignació de l'espectre de ¹H-RMN de la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetana **40**

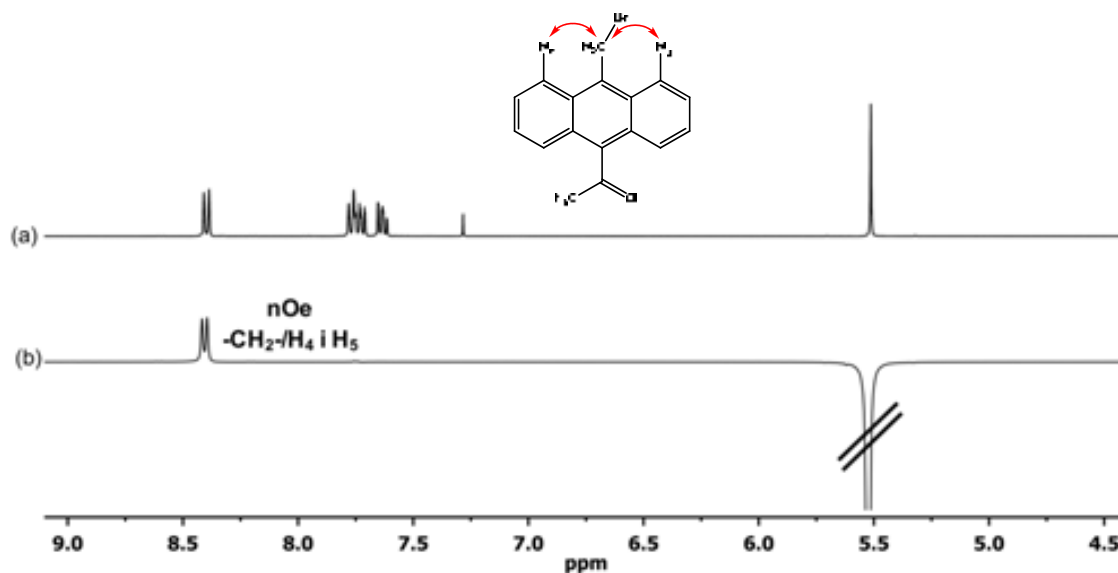
La caracterització per ressonància de la bromotrifluorometilcetona **40** s'ha realitzat en un espectròmetre *Bruker* de 400 MHz, emprant CDCl₃ com a dissolvent i a 290 K. Aquesta temperatura s'ha escollit degut a que és la que proporciona la màxima resolució, és a dir, en la que els pics estan menys solapats. Així a l'espectre de protó [espectre 4.12] es poden observar tres senyals situats a la zona dels protons aromàtics i un singlet a $\delta = 5.51$ ppm. Els singlet és fàcilment assignable als protons del grup metilè, degut a que integra 2H i la seva posició s'explica degut a que a la presència del brom fa que el senyals desplaça a freqüències altes situant-se a la zona dels protons olefínics.



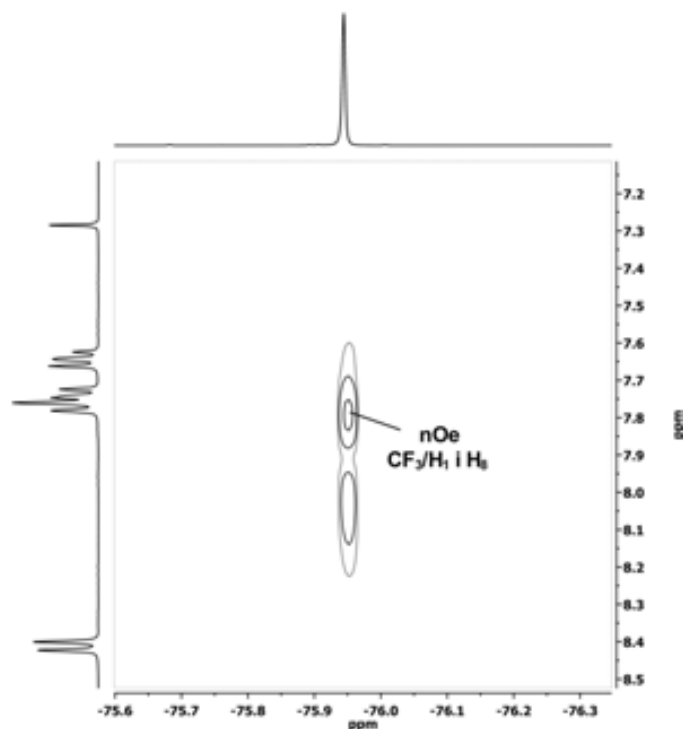
Espectre 4.12. Espectre de protó de la bromotrifluorometilcetona **40** en CDCl₃, 400 MHz i 290 K

Per a l'assignació dels protons aromàtics, anàlogament al cas de la trifluorometilcetona **39**, es va enregistrar un espectre nOe selectiu [espectre 4.13] on s'observa que existeix efecte nOe intramolecular entre el singlet del metilè i el doblet que ressona a desplaçaments químics més

alts. Així doncs, aquest ha de correspondre als protons H₄ i H₅. A més l'enregistrament d'un espectre HOSEY [espectre 4.14.] permet la correlació a l'espai entre protó i fluor corrobora els resultats obtinguts, ja que en aquest s'observa efecte nOe entre el senyal del singlet a -75.9 ppm, corresponent als tres fluors equivalents del grup trifluorometil, i el senyal de protó a 7.77 ppm el qual ha de correspondre als protons H₁ i H₈.

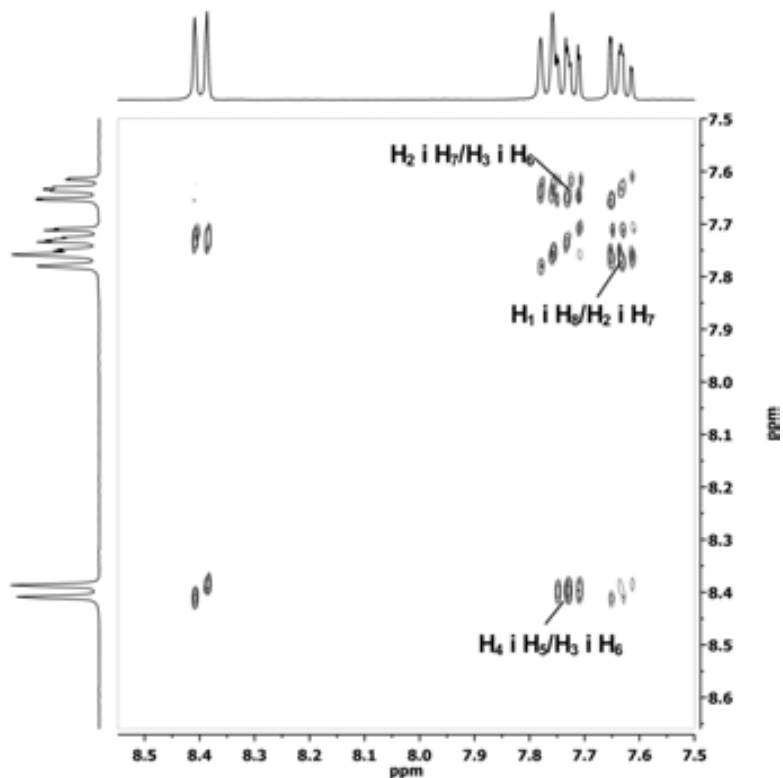


Espectre 4.13. (a) Espectre de protó de **40** en CDCl₃, 400 MHz i 390 K (b) Espectre nOe selectiu de **40**, saturació del senyal del -CH₂- δ = 5.51 ppm



Espectre 4.14. Espectre HOESY, correlació al espai F-H, de bromotrifluorometilcetona **40** en CDCl₃, 400 MHz i 290 K

A partir de l'assignació dels protons H_4 i H_5 i mitjançant l'experiment bidimensional de correlació homonuclear, COSY [espectre 4.15.], es poden assignar unívocament tots els senyals de l'espectre de protó del compost **40**.



Espectre 4.15. Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre COSY de la bromotrifluorometilcetona **40** en $CDCl_3$, 400 MHz i 290 K

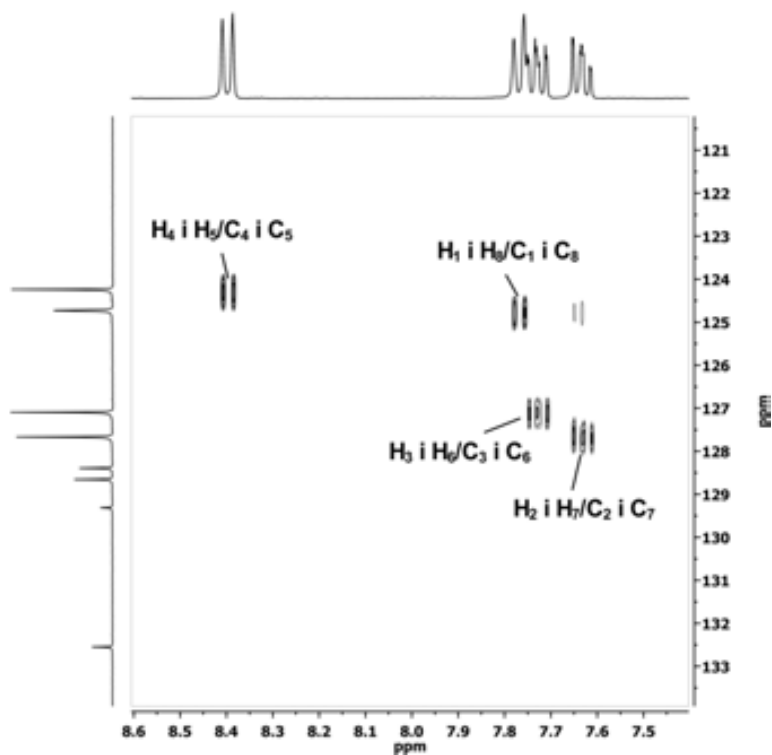
La **taula 4.7** recull els desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament de totes els senyals de protó assignades a l'espectre de la bromotrifluorometilcetona **40**.

Protó	H_4 i H_5	H_1 i H_8	H_3 i H_6	H_2 i H_7	H_{11}
δ (ppm)	8.40	7.77	7.73	7.63	5.51
Multiplicitat	d	d	ddd	ddd	s
J (Hz)	${}^3J_{4,3} = {}^3J_{5,6} = 8.9$	${}^3J_{1,2} = {}^3J_{8,7} = 8.8$	${}^3J_{3,4} = {}^3J_{6,5} = 8.8$ ${}^3J_{3,2} = {}^3J_{6,7} = 6.5$ ${}^4J_{3,1} = {}^4J_{6,8} = 1.0$	${}^3J_{2,1} = {}^3J_{7,8} = 8.6$ ${}^3J_{2,3} = {}^3J_{7,6} = 6.6$ ${}^4J_{2,4} = {}^4J_{7,5} = 1.1$	---

Taula 4.8. Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons de bromotrifluorometilcetona **40** en $CDCl_3$, 400 MHz i 290 K

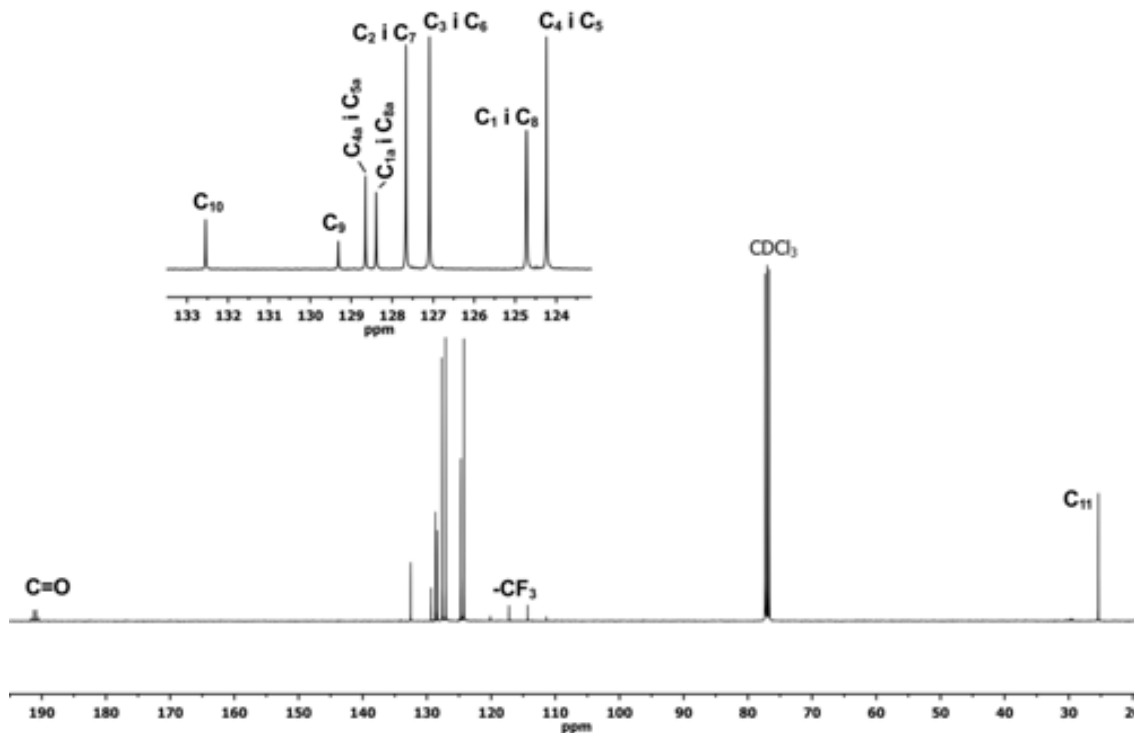
4.4.1.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN de la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetana **40**

A l'espectre de carboni de la bromotrifluorometilcetona **40** s'observen onze senyals diferenciades, vuit d'elles estan situades a la zona dels carbonis aromàtics on quatre senyals corresponen a carbonis protonats, per tant són fàcilment assignables mitjançant l'experiment HSQC [espectre 4.16.], mentre que els altres quatre senyals es corresponen amb els carbonis quaternaris i s'assignen mitjançant l'experiment HMBC [veure annex espectre 10.40]. Les tres bandes restants es poden assignar amb el carbonil, el grup trifluorometil i el metilè de la freqüència més alta a la més baixa, respectivament.



Espectre 4.16. Espectre HSQC de **40** en CDCl_3 , 400 MHz i 290 K

Tot seguit es mostra l'espectre de carboni corresponent a la bromotrifluorometilcetona **40** totalment assignat [espectre 4.17].



Espectre 4.17. Espectre de carboni de la bromotrifluorometilcetona **40** en CDCl_3 , 400 MHz i 290 K

A continuació, la **taula 4.8** recull els desplaçaments químics i les constants d'acoblament C-F de totes els senyals de l'espectre de carboni corresponent al compost **40**.

Carboni	C=O	C ₁₀	C ₉	C _{4a} i C _{5a}	C _{1a} i C _{8a}	C ₂ i C ₇	C ₃ i C ₆	C ₁ i C ₈	C ₄ i C ₅	-CF ₃	C ₁₁
δ (ppm)	191.1	132.5	129.3	128.7	128.4	127.7	127.1	124.7	124.2	115.7	25.4
$J_{\text{C-F}}$ (Hz)	37.8	---	---	---	---	---	---	---	---	293.1	---

Taula 4.9. Desplaçaments químics i constants d'acoblament dels carbonis de la bromotrifluorometilcetona **40** en CDCl_3 , 400 MHz i 290 K

4.5 Síntesi de la dicetona **42**

El tercer pas en la síntesi consisteix en la introducció l'eix quiral mitjançant l'acoblament entre la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetana **40** preparada i el BINOL **41**, ja sigui en la seva forma racèmica, com en qualsevol de les seves formes enantiopures comercialment assequibles. Aquest acoblament consisteix en una reacció de substitució nucleòfila binuclear (S_N^2) entre dues molècules d'un halur d'alquil primari, és a dir, la bromotrifluorometilcetona **40** sintetitzada prèviament i el BINOL **41**, que actuarà de nucleòfil després de la seva desprotonació amb una base adequada¹³¹, obtenint així la dicetona racèmica 1,1'-(10,10'-1,1'-bisnaftil-2,2'-diilbis(oxi)bis(metilen)bis(antracen-9,9'-diil))bis(2,2,2-trifluoroetana,¹³² **42** desitjada [figura 4.14].

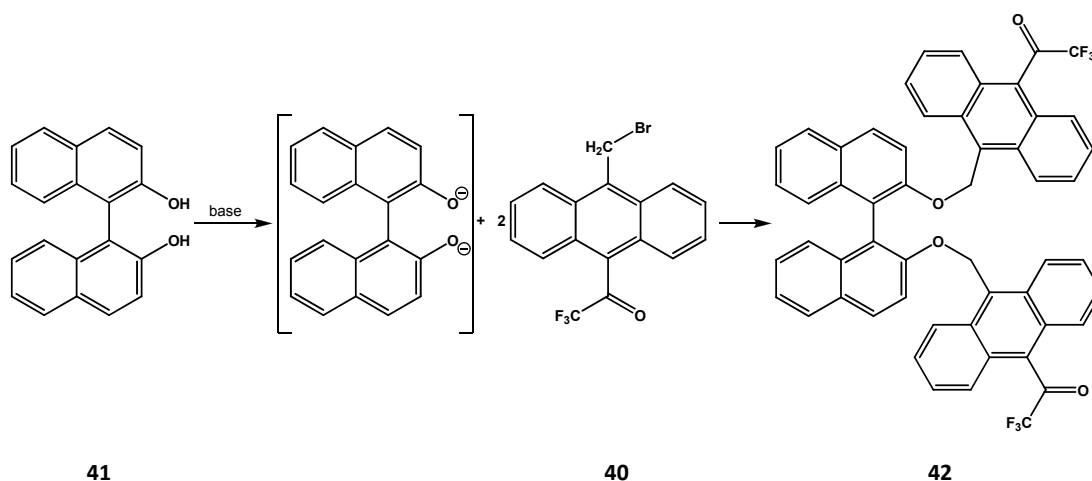


Figura 4.14. Síntesi de 1,1'-(10,10'-1,1'-bisnaftil-2,2'-diilbis(oxi)bis(metilen)bis(antracen-9,9'-diil))bis(2,2,2-trifluoroetana **42** racèmica

Per tal d'optimitzar les condicions de reacció es van assajar diferents bases, dissolvents, temperatures i temps de reacció, emprant el BINOL **41** racèmic degut al seu baix cost en comparació amb les formes enantiopures. En una primera instància es va dur a terme la reacció emprant hidrur de sodi (NaH) com a base forta en el si de N,N-dimetilformamida (DMF) a temperatura ambient, passades quatre hores ja no s'observa evolució de la reacció i s'obté el producte desitjat amb un 33% de rendiment. Ara bé, els rentats per a la eliminació de la DMF van resultar molt dificultosos, per la qual cosa es va decidir canviar aquest dissolvent per

¹³¹ a) Peerlings, H.W.I.; Meijer, E.W. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 573-577 b) Rasmussen, B.S.; Elezcano, U.; Skrydstrup, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, *1*, 1723-1733 c) Minatti, A.; Dötz, K.H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3256-3267 d) Yin, L.; Li, R.; Wang, F.; Wang, H.; Zheng, Y.; Wang, C.; Ma, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1383-1389

¹³² Per simplicitat s'anomenarà al llarg del text com a dicetona **42**

tetrahidrofurà (THF) mantenint la resta de condicions experimentals, malauradament no es va detectar en cap moment la dicetona **42** desitjada. El següent pas va ésser variar la base emprada i utilitzar *n*-butilliti (*n*-BuLi), però malauradament tampoc es van obtenir bons resultats, així es va decidir utilitzar tertbutòxid potàssic (^tBuOK) com a base impedida amb el qual es va aconseguir augmentar el rendiment fins a un 42% i evitar els problemes amb els rentats, ja que la reacció es duia a terme en THF. En un segon intent de millorar el rendiment es va realitzar la reacció a 45 °C, sorprenentment el resultat va ser el contrari l'esperat i per al mateix temps de reacció tant sols s'aconseguia un 15 % de rendiment. Finalment, es va decidir emprar bases més febles com per exemple el carbonat potàssic (K₂CO₃) en el si d'acetona, després de tres dies de reacció a temperatura ambient s'obté el producte **42** desitjat amb un 80 % de rendiment, obtenint així el major rendiment fins al moment. En un conseqüent intent de reduir el temps total de reacció es va assajar com a base el carbonat de cesi (Cs₂CO₃) mentre que la resta de condicions es van mantenir idèntiques a les emprades amb K₂CO₃, al cap d'un dia de reacció ja no s'observa evolució i després de la corresponent purificació del cru de reacció per cromatografia en gel de sílice es determina la obtenció de la dicetona racèmica **42** amb un 60% de rendiment final.

Les diferents bases, dissolvents, condicions de reacció i rendiments obtinguts es troben resumits a la **taula 4.10**.

Entrada	Base	Dissolvent	Temperatura	Temps de reacció	Rendiment
1	NaH	DMF	T _{amb}	4 h	33%
2	NaH	THF	T _{amb}	5 h	---
3	<i>n</i> -BuLi	THF	T _{amb}	5 h	---
4	^t BuOK	THF	T _{amb}	4 h	27%
5	^t BuOK	THF	T _{amb}	4 h	42%
6	^t BuOK	THF	45 °C	4 h	15%
7	K ₂ CO ₃	Acetona	T _{amb}	3 dies	80%
8	Cs ₂ CO ₃	Acetona	T _{amb}	1 dia	64%

Taula 4.10. Resum del totes condicions assajades en la síntesi de la dicetona racèmica **42**

A l'enregistrar el corresponent espectre de protó es va observar que hi havia una considerable mobilitat en gran part dels senyals de l'espectre de la dicetona **42** per a diferents mostres. L'única diferència entre les mostres enregistrades era la concentració, essent el dissolvent, la temperatura i els paràmetres d'adquisició idèntics. Es va decidir dur a terme un estudi de l'evolució dels senyals de protó de la dicetona racèmica **42** preparant i enregistrant

els corresponents espectres de protó de mostres de diferent concentració compreses en un rang de 20 mM a 4 mM.

La **figura 4.15** mostra el moviment de les bandes de la dicetona racèmica **42**, es pot observar clarament com el senyala desplaçament químic més baix, corresponent a un dels protons diaestereotòpics del grup metilè, pateix un desplaçament de 0.19 ppm cap a camps alt al disminuir la concentració, per tant al augmentar la concentració aquest protó està més apantallat. Pel que fa a les diferents bandes situades a la zona aromàtica també s'observa moviment, tot i que aquest és apreciablement més lleuger i tant pot ser cap a camps alts com baixos.

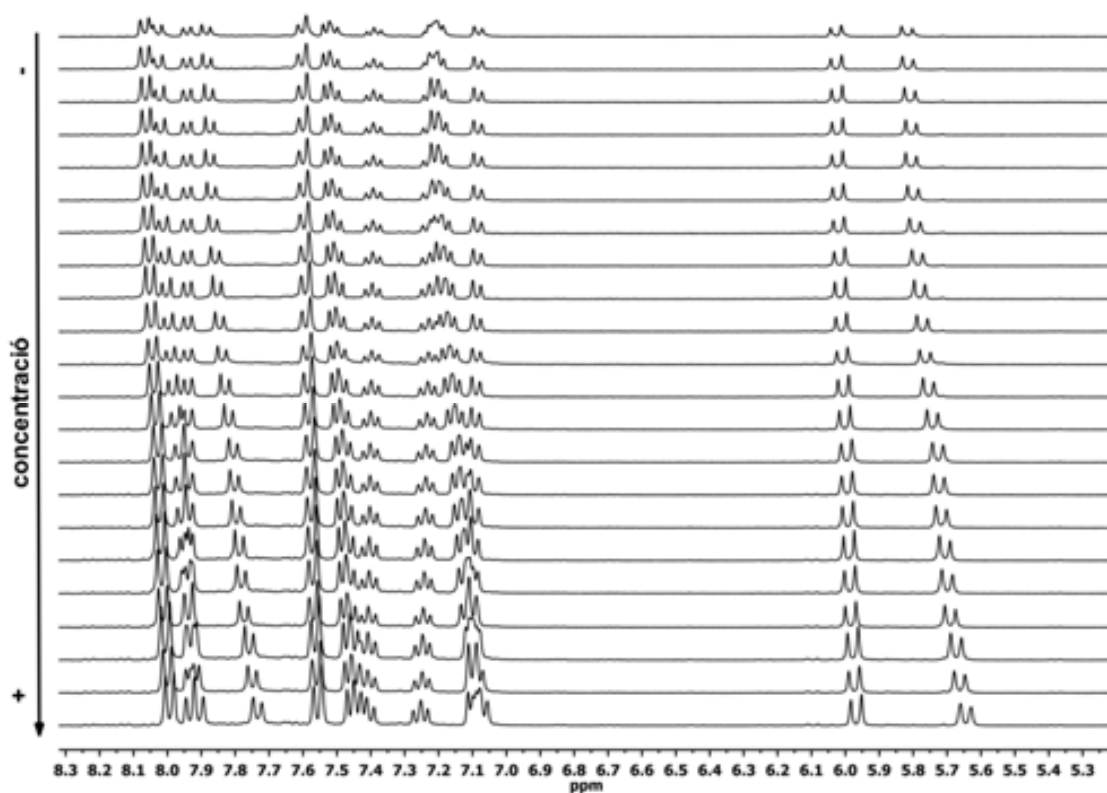


Figura 4.15. Evolució dels senyals en l'espectre de protó de la dicetona racèmica **42** en acetona- d_6 , 360 MHz i 298 K de temperatura

Les diferències observades en l'espectre de protó de la dicetona racèmica **42** respecte al canvi de concentració es poden atribuir a una auto-associació de les molècules a mesura que augmenta la concentració, on el diferent entorn magnètic de les molècules associades es reflecteix en el canvi de posició dels senyals de protó observades. Aquesta és una hipòtesi plausible ja que la presència d'anells aromàtics, tant binòlics com antracènics, afavoreix les interaccions π -stacking provocant la formació d'agregats.

4.5.1 Cristal·lització dicetona racèmica **42**: Difracció de Raigs X

Enfront l'agregació observada a l'apartat anterior es va decidir procedir a cristal·litzar la dicetona racèmica **42** amb l'objectiu d'obtenir un monocristall apte per a la seva difracció per raigs X, permetent la determinació d'una estructura cristal·lina que fos d'ajuda en la interpretació del moviment de bandes observat.

La cristal·lització es va intentar mitjançant dues tècniques diferents. La primera ha estat la cristal·lització per difusió en fase vapor (*mètode A*), aquesta tècnica consisteix en introduir la dicetona racèmica **42** en un vial petit i dissoldre-la en la mínima quantitat d'un dissolvent en que aquesta sigui soluble (acetona, ACN, AcOEt, CCl₄, CH₂Cl₂, MeOH, THF, toluè), a continuació el vial s'introdueix dins vial més gran que conté un dissolvent on la dicetona racèmica **42** és insoluble (iPrOH o hexà), finalment el vial més gran es tapa convenientment i es deixa en repòs. Per altra banda la segona tècnica (*mètode B*) coincideix amb l'anterior en el fet de dissoldre la dicetona racèmica **42** en el mínim volum d'un solvent adequat i a continuació s'afegeix gota a gota l'isopropanol o l'hexà, és a dir, la cristal·lització es produirà en el si d'una barreja de dissolvents, finalment el vial el tapa i es deixa en repòs. Cal esmentar pel creixement de monocristalls de bona qualitat per a ésser difractats cal que la evaporació del dissolvent sigui molt lenta i en alguns casos el procés s'ha prolongat fins a sis mesos, a més cal evitar també els canvis sobtats de temperatura així com els moviments bruscos. Finalment destacar que els vials s'han protegit de la llum per a evitar la descomposició de la dicetona racèmica **42**.

La **taula 4.11** resumeix els resultats obtinguts en ambdós mètodes per a tots els dissolvents assajats.

	Mètode A		Mètode B	
	<i>i</i> PrOH	Hexà	<i>i</i> PrOH	Hexà
Acetona	✓	✗	✗	✗
ACN	✗	✓	✗	✓
AcOEt	✓	✓	✓	✓
CCl ₄	✓	✓	✗	✗
CH ₂ Cl ₂	✓	✓	✗	✓
MeOH	✗	✗	✗	✗
THF	✓	✓	✗	✗
Toluè	✗	✗	✗	✗

Taula 4.11. Resum de tots els intents de cristal·lització de la dicetona racèmica **42**. ✓ indica cristalls de bona qualitat, ✓ cristalls no aptes, ✗ no es produeix cristal·lització

Després d'una exhaustiva observació de tots els cristalls obtinguts es va decidir escollir els formats en ACN/hexà mitjançant el mètode A per a realitzar la difracció de raigs X. Aquesta es va realitzar, en un primer intent, a temperatura ambient, el resultat va ser la obtenció d'una estructura que presenta cert desordre essent els àtoms de fluor els més afectats degut al desordre rotacional del grup trifluorometil. La cel·la elemental és monoclínic i conté vuit molècules:

$$a = 13.2918(\cdot) \text{ \AA}, b = 26.3730(\cdot) \text{ \AA}, c = 26.0100(\cdot) \text{ \AA}$$

$$(\alpha, \beta, \gamma) = (90.000, 92.780, 90.000)$$

El grup de simetria és $P2_1/c$

Degut al desordre observat al primer intent, es va decidir aleshores realitzar la difracció a baixa temperatura, concretament a 100 K. A baixa temperatura s'ha aconseguit la reducció del desordre rotacional observat als grups trifluorometil i s'han pogut determinar les posicions dels àtoms de fluor. No es va observar cap canvi de fase associat a la variació de la temperatura, així doncs, la cel·la elemental monoclinica a 100 K és:

$$a = 13.0610(\cdot) \text{ \AA}, b = 25.842(\cdot) \text{ \AA}, c = 25.9190(\cdot) \text{ \AA esd?}$$

$$(\alpha, \beta, \gamma) = (90.000, 92.250, 90.000)$$

El grup de simetria és $P2_1/c$

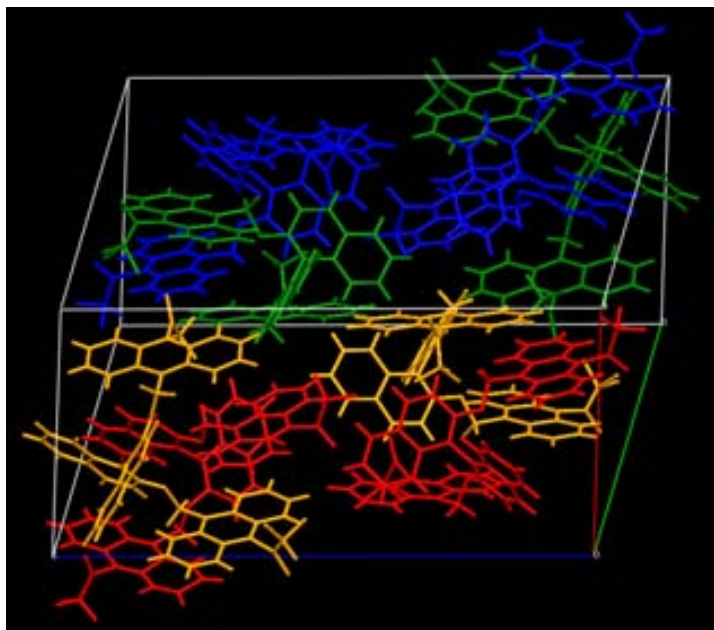


Figura 4.16. Cel·la elemental del cristall de la dicetona racèmica **42**. La dicetona (**aS**)-**42** es pot observar en color vermell i taronja, mentre que la dicetona (**aR**)-**42** s'indica amb color blau i verd

Es pot observar com les molècules de dicetona **42** s'associen formant dímers homoquirals degut a les interaccions π -stacking entre els diferents anells aromàtics, per després agrupar dos dímers de cadascuna de les configuracions d'eix quiral, aS i aR, a la cel·la elemental. Si s'estudia en més detall cada un dels dímers que conformen la cel·la s'observa que com les molècules de dicetona **42** dins d'un dímer presenten una configuració relativa als antracens oposada, és a dir, una de les molècules de dicetona té configuració *cis/cis* mentre que l'altre presenta configuració *trans/trans*. Aquestes observacions es mostren de manera més clara a l'esquema de la **figura 4.17**, on es desglossa amb detall cadascun dels dímers de dicetona **42** que conformen l'estructura cristal·lina.

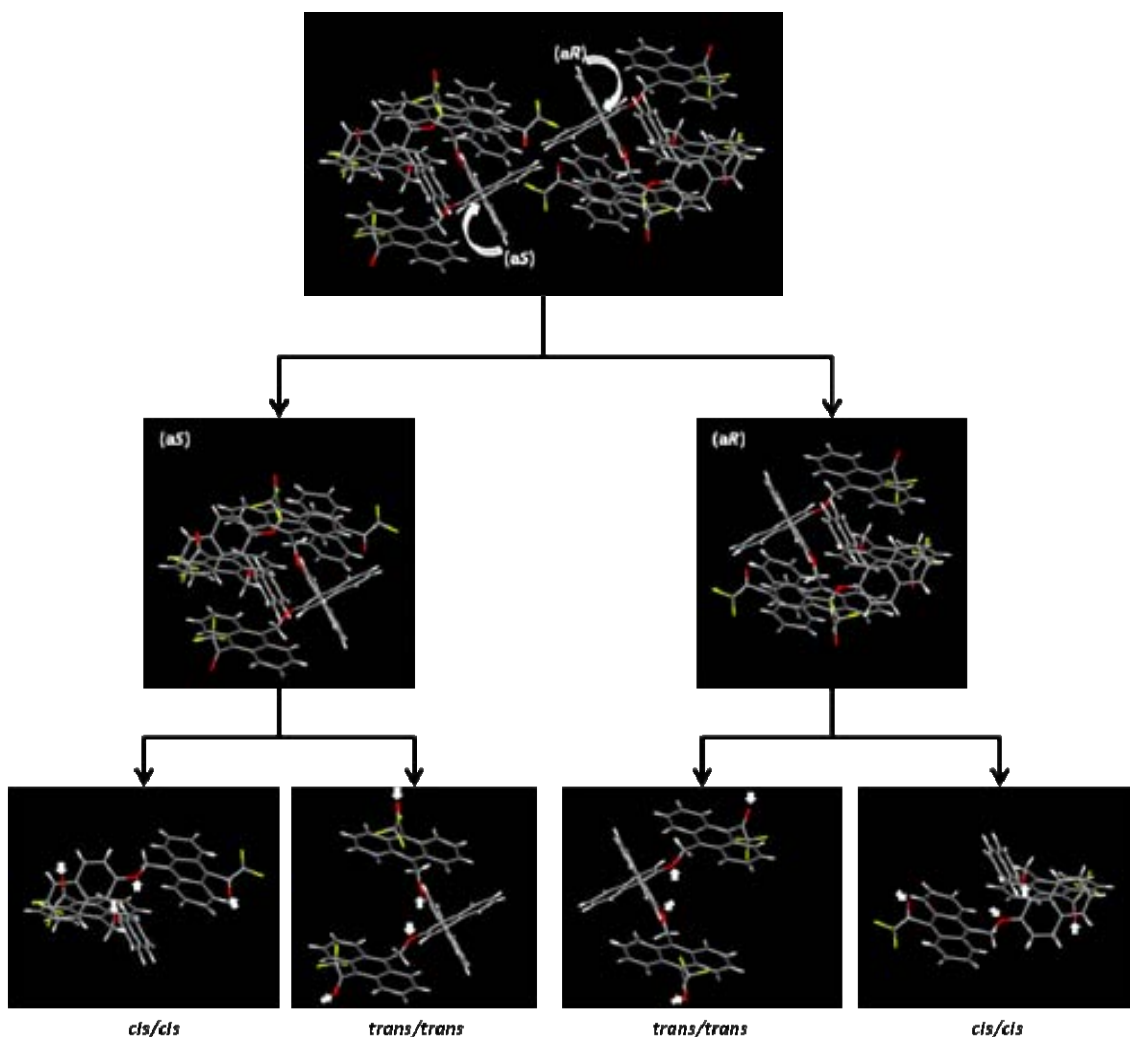


Figura 4.17. Desglossament de les molècules de dicetona **42** que conformen el cristall

Dels estudis de difracció de raigs X de la dicetona racèmica **42** es poden extreure les distàncies entre les molècules veïnes, permetent així relacionar el moviment de bandes, tant cap a camps alts camps a camps baixos, observat en els espectres de protó a diferents concentracions. Es pot deduir aleshores que el moviment de les senyals cap a camps baixos, indica un desapantallament dels nuclis observats i s'atribueix a que aquests estan a prop d'anells aromàtics, tant naftalènics com antracènics. Mentre que els senyals dels protons que es mouen cap a camps alts, s'estan apantallant degut a que l'agregació provoca la proximitat a nuclis electronegatius com els fluors del grup $-CF_3$.

4.5.2 Síntesi de la dicetona (aS)-42

Es van aplicar a continuació les condicions de reacció optimitzades per a la síntesi de la dicetona racèmica **42** [entrada 7, taula 4.10.] per a sintetitzar la dicetona enantiopura **(aS)-42**.

Així doncs, es va preparar una suspensió de (aS)-BINOL **41** en el si d'acetona anhidre, la mescla es va deixar sota agitació magnètica durant quinze minuts per tal d'assegurar la formació del dianió, passat aquest temps s'afegeix la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetanona **40**. La reacció es deixa evolucionar sota atmosfera de nitrogen i protegint el baló de la llum, el progrés de la reacció se segueix mitjançant controls periòdics tant per cromatografia de capa prima com per RMN, fins que al cap de tres dies ja no s'observa evolució. S'obté finalment la dicetona **(aS)-42** desitjada amb un 80 % de rendiment després de la seva corresponent purificació per cromatografia en columna de gel de sílice [figura 4.16.]. Cal destacar que el procés sintètic és totalment anàleg en el cas d'utilitzar (aR)-BINOL **41**, obtenint d'aquesta manera la dicetona enantiòmerica **(aR)-42**.

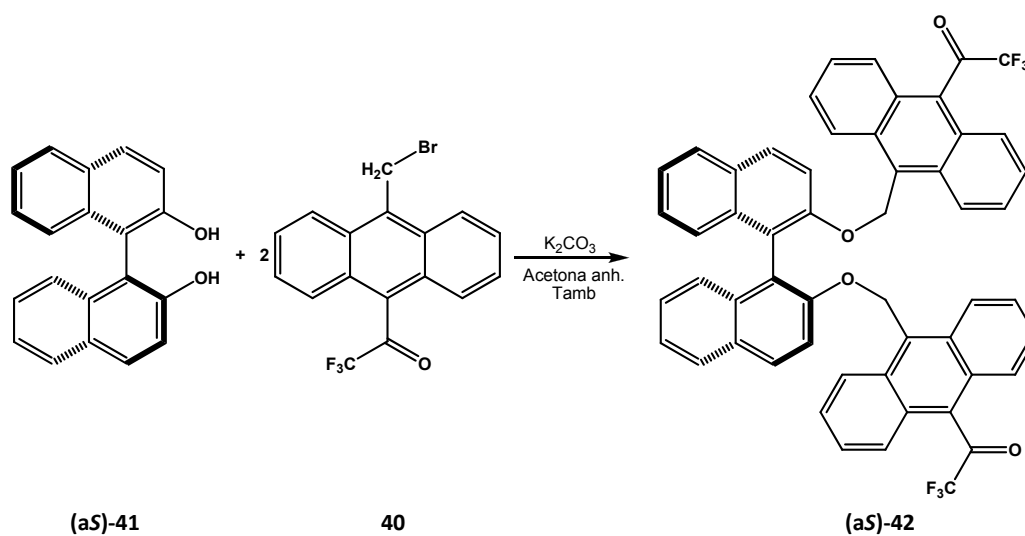
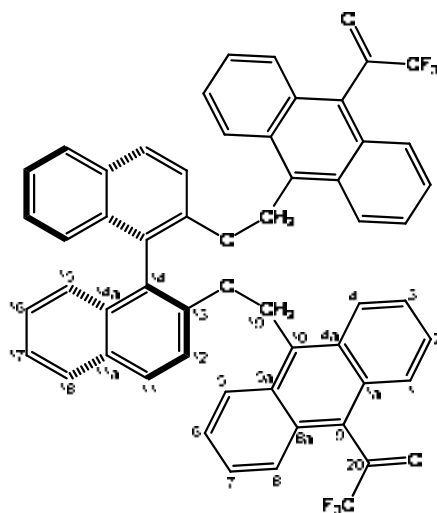


Figura 4.18. Síntesi de (aS)-42

4.5.3 Estudi estructural de la dicetona (**aS**)-42¹³³**(aS)-42**Figura 4.19. Estructura numerada de la dicetona (**aS**)-42

La dicetona (**aS**)-42 és una molècula formada per una estructura tipus BINOL i dos antacencarbinols en la que existeix un eix quiral degut a la rotació impedita entre les dues subunitats naftalèniques (enllaç C₁₄-C_{14'}). Perpendicular a aquest eix quiral trobem un eix de simetria C₂ [figura 4.18.] el qual ens simplifica moltíssim l'espectre de la molècula, ja que els nuclis equivalents per simetria presenten senyals isòcrones. Tot i així, tenim un total de 12 protons i 21 carbonis diferents.

¹³³ L'estudi estructural de la dicetona enantiomèrica (**aR**)-42 i els resultats obtinguts varen esser idèntics

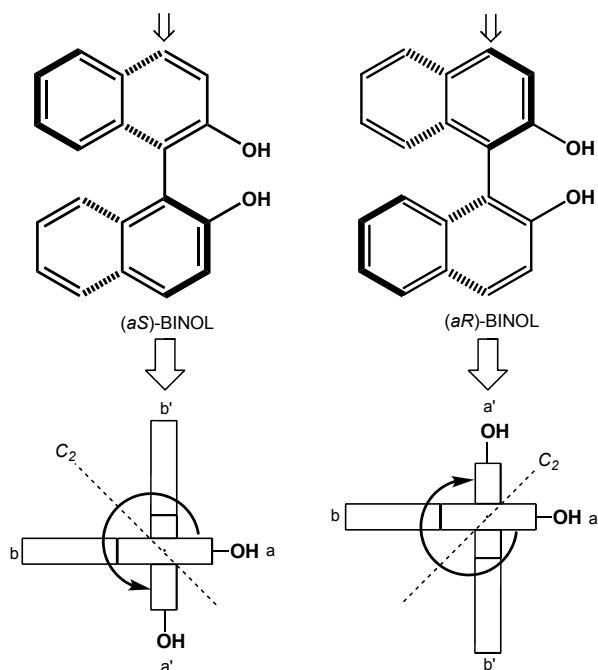


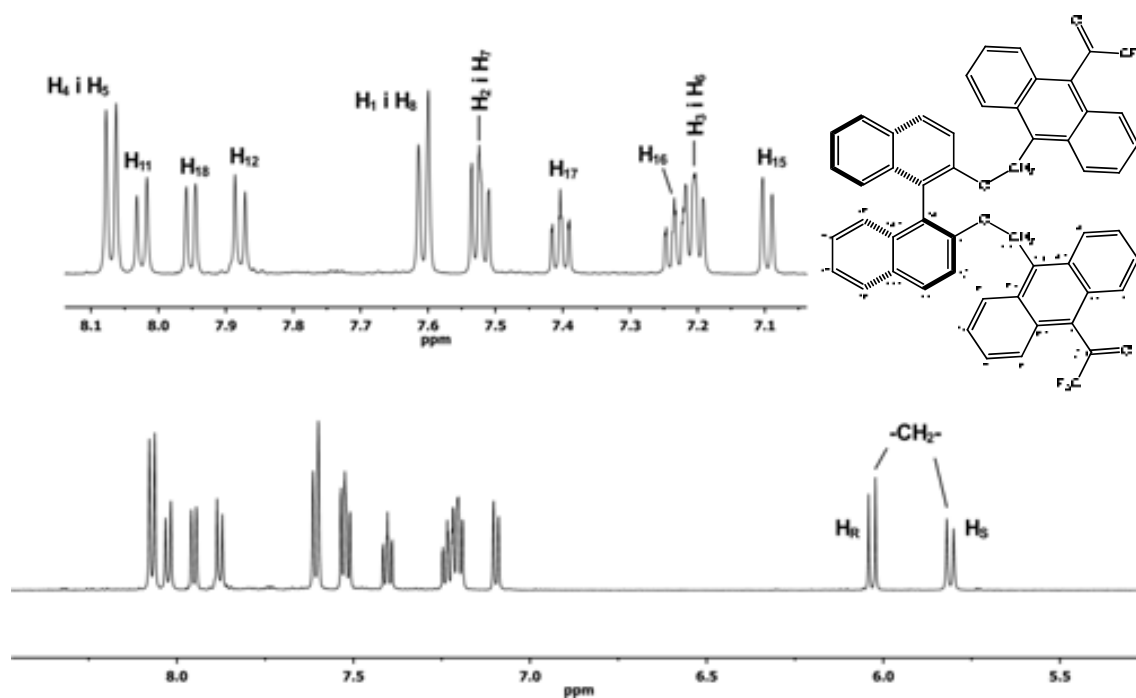
Figura 4.20. Enantiòmers del BINOL **41** on es pot observar l'eix de simetria C_2 perpendicular al eix quiral existent entre les dues subunitats naftalèniques (enllaç C_{14} - $C_{14'}$) del BINOL **41**

Es van enregistrar els espectres necessaris per a la completa caracterització per RMN d'una solució 1.55 mM de la dicetona **(aS)-42** en acetona- d_6 a 298 K. Es va escollir aquesta baixa concentració considerant que tindrem només molècules discretes no auto-associades.

4.5.3.1 Assignació de l'espectre de 1H -RMN de la dicetona **(aS)-42**

Observant l'espectre de protó [espectre 4.18.] es veuen deu senyals ben definits a la zona aromàtica (sis corresponents al BINOL i quatre a l'antracè) i dos senyals al voltant de 6 ppm, corresponents als dos protons diastereotòpics del grup metilè.

Els protons del $-CH_2-$ són diastereotòpics perquè no es poden intercanviar mitjançant cap operació de simetria degut a la presència de l'eix quiral del **(aS)-BINOL 41**, aquests tenen diferent desplaçament químic i presenten acoblament entre ells ($J = 11.5$ Hz).



Espectre 4.18. Espectre de protó 1.55 mM de la dicetona **(aS)-42** en acetona- d_6 , 298 K, 600 MHz

Per a la assignació unívoca de tots els protons s'ha utilitzat la informació proporcionada pels espectres monodimensionals nOe selectius i l'experiment bidimensional COSY.

Així, la irradiació del doblet a 8.07 ppm (4H) presenta efecte nOe amb els senyals del metilè, per tant ha de correspondre als protons H_4 i H_5 de l'antracè [figura 4.19], a partir d'aquí i amb l'espectre de correlació COSY s'assignen tots els protons de l'anell d'antracè. L'assignació dels protons de l'estructura binòica resulta més complicada degut a la presència de dos sistemes d'espín que es corresponen amb els protons H_{15} , H_{16} , H_{17} i H_{18} i els protons H_{11} i H_{12} , on no es pot discriminar entre els senyals de les parelles de protons H_{15}/H_{18} , H_{16}/H_{17} i H_{11}/H_{12} . Per a la seva assignació es va utilitzar, un cop més, la informació proporcionada pels espectres de nOe selectius. La saturació selectiva d'un protó de l'estructura binòica, concretament el doblet a $\delta = 7.88$ ppm (2H), presenta també senyal de nOe amb les bandes del metilè, així doncs, aquest ha de ser H_{12} .

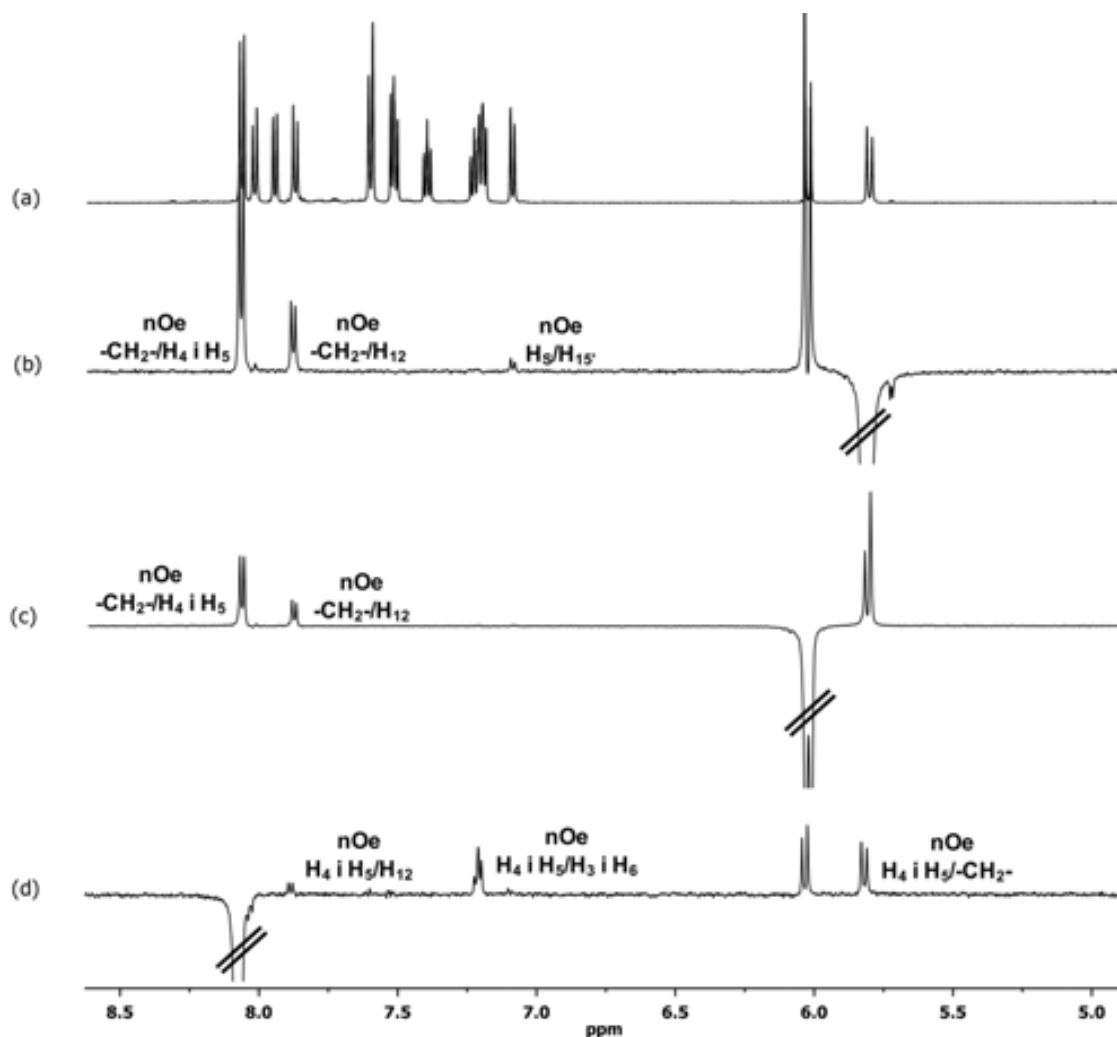


Figura 4.21. (a) Espectre ^1H -RMN de (aS)-42 1.55 mM en acetona- d_6 , 600 MHz i 298 K. Espectres nOe selectius de (aS)-42 (b) saturació de H_5 $\delta = 5.81$ ppm (c) saturació de H_R $\delta = 6.03$ ppm (d) irradiació de H_4 i H_5 $\delta = 8.07$ ppm

La **figura 4.21** mostra com la irradiació selectiva del senyal a 8.07 ppm, pertanyent als protons H_4 i H_5 , dóna senyal nOe amb les bandes corresponents als protons diaesterotòpics pro-*R* i pro-*S* del metilè, amb els protons antracènics H_3 i H_6 , i amb una senyal de l'esquelet binòlic (2H) que s'ha assignat al protó H_{12} ja que és el protó binòlic més pròxim als protons saturats. Com era d'esperar, la irradiació del doblet a 6.03 ppm, és a dir, un dels protons diastereotòpics del metilè, té nOe amb els protons antracènics H_4 i H_5 i el protó del binòlic H_{12} . Mentre que la saturació de la banda a 5.81 ppm mostra efecte nOe amb els senyals dels protons anteriorment mencionats, però a més s'observa un senyal addicional a 7.10 ppm corresponent al protó binòlic H_{15} .

La representació gràfica de l'estructura de la molècula en perspectiva tridimensional mostra com la proximitat a l'espai entre els senyals 5.81 i 7.10 ppm, correspon al protó pro-*S* i el protó $\text{H}_{15'}$, aquest últim és un protó de la subunitat bisnaftalènica contrària a la que està

enllaçat el grup metilè que estem irradiant [figura 4.22.]. Així doncs, s'han pogut assignar unívocament els protons diasterotòpics H_R i H_S , a els senyals a 6.03 i 5.81 ppm, respectivament.

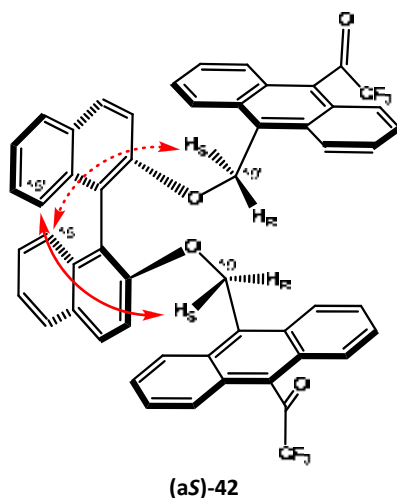


Figura 4.22. Proximitat espacial entre H_5 i $H_{15'}$ de anell contrari de la dicetona (aS)-42

Finalment l'espectre monodimensional nOe selectiu permet també, mitjançant la irradiació del senyala 7.95 ppm, confirmar que aquesta correspon al protó binòlic H_{18} ja que té nOe amb H_{11} ($\delta = 8.03$ ppm) i H_{17} ($\delta = 7.40$ ppm) [figura 4.23.].

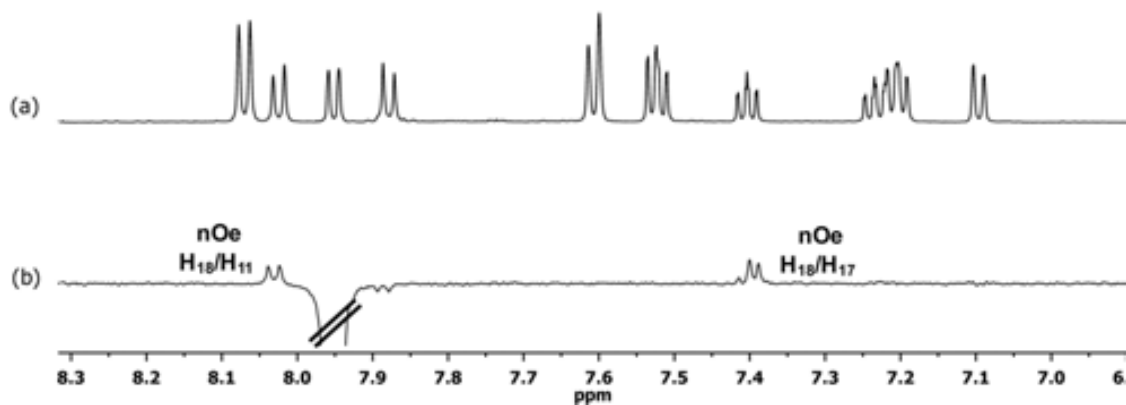
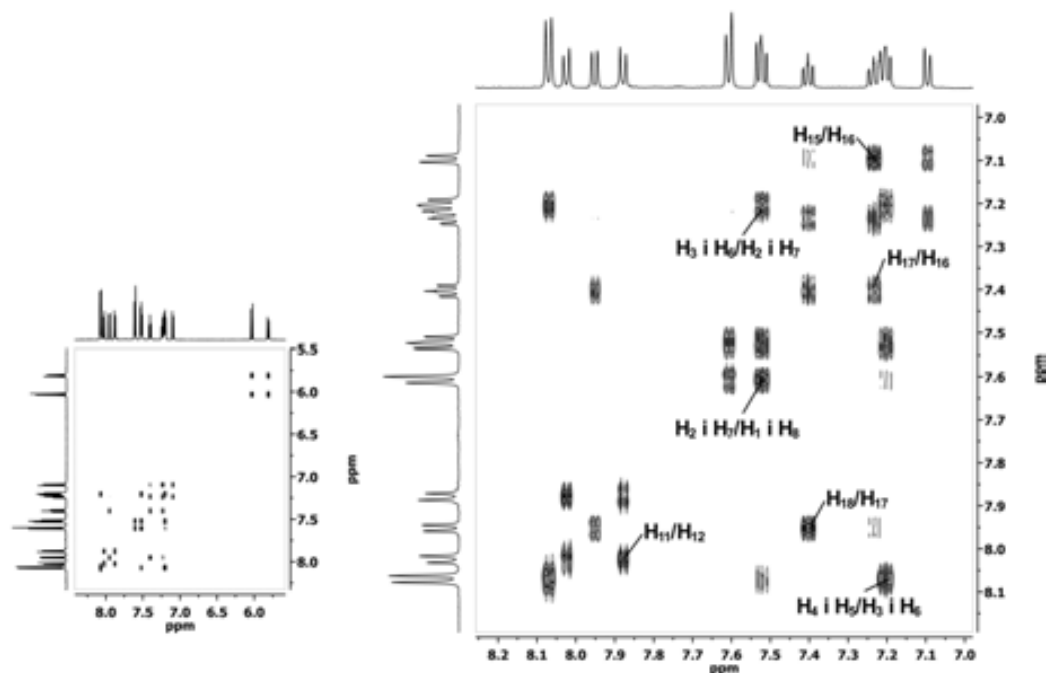


Figura 4.23. (a) Espectre de protó de (aS)-42 1.55 mM en acetona- d_6 , 600 MHz i 298 K (b) Espectre nOe selectiu irradiació H_{18} $\delta = 7.95$ ppm

L'espectre 4.19 mostra l'espectre bidimensional de correlació homonuclear (COSY) on a partir de la informació extreta dels experiments nOe es poden identificar tots els protons, tant antracènics com binòlics, de la dicetona (aS)-42.



Espectre 4.19. Espectre COSY 1.55 mM de la dicetona **(aS)-42** en acetona-*d*₆, 600 MHz i 298 K (esquerra). Ampliació de la zona aromàtica (dreta)

Amb la informació proporcionada pels espectres nOe selectius i les correlacions de l'espectre bidimensional COSY es poden assignar la resta de protons [taula 4.10.].

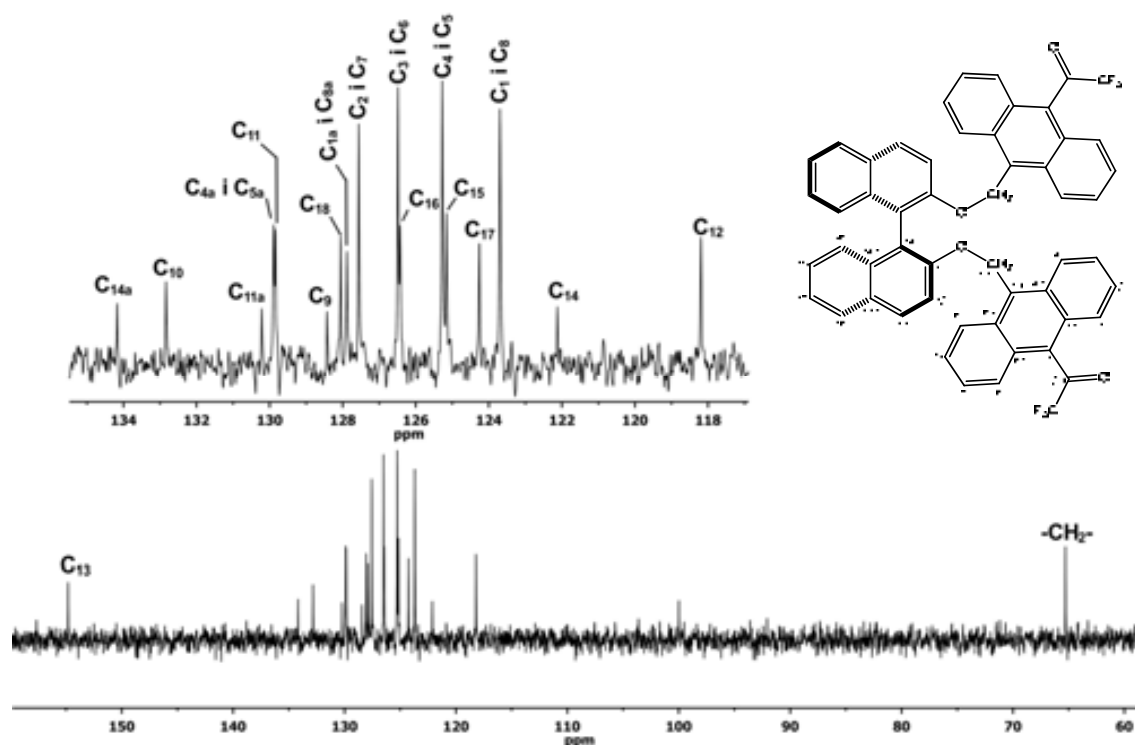
Protó	H ₄ i H ₅	H ₁₁	H ₁₈	H ₁₂	H ₁ i H ₈	H ₂ i H ₇
δ (ppm)	8.07	8.03	7.95	7.88	7.61	7.52
Multiplicitat	d	d	d	d	d	ddd
J (Hz)	${}^3J_{4,5} = {}^3J_{5,6} = 8.9$	${}^3J_{11,12} = 9.0$	${}^3J_{18,17} = 8.4$	${}^3J_{12,11} = 9.0$	${}^3J_{1,2} = {}^3J_{8,7} = 8.6$	${}^3J_{2,1} = {}^3J_{7,8} = 8.7$ ${}^3J_{2,3} = {}^3J_{7,6} = 6.5$ ${}^4J_{2,4} = {}^4J_{7,5} = 1.2$

Protó	H ₁₇	H ₁₆ , H ₃ i H ₆	H ₁₅	H _R	H _S
δ (ppm)	7.40	7.21	7.10	6.03	5.81
Multiplicitat	ddd	ddd	dd	d	d
J (Hz)	${}^3J_{17,18} = 8.1$ ${}^3J_{17,16} = 6.7$ ${}^4J_{17,15} = 1.2$	*	${}^3J_{15,16} = 8.4$ ${}^3J_{15,17} = 1.1$	${}^2J_{R,S} = 11.5$	${}^2J_{S,R} = 11.5$

Taula 4.12. Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons de la dicetona **(aS)-42** 1.55 mM en acetona-*d*₆, 600 MHz i 298 K. (*) Constants d'acoblament que no s'han pogut mesurar degut al solapament entre senyals

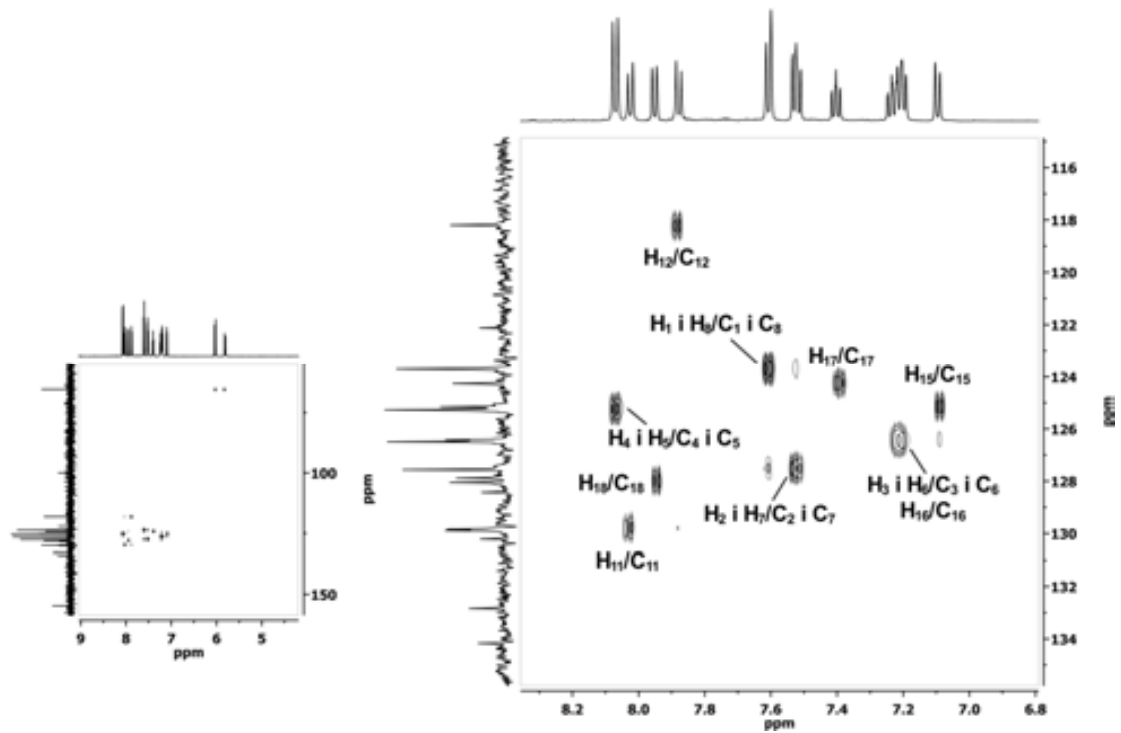
4.5.3.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN de la dicetona (aS)-42

L'espectre de carboni de la dicetona (aS)-42 [espectre 4.20.] presenta la majoria dels senyals concentrats a la zona dels carbonis aromàtics, concretament hi ha 17 senyals compreses entre 135 i 115 ppm. Els senyals a 200.5 i 65.3 ppm són fàcilment assignables al C=O i al carboni del grup $-\text{CH}_2-$, respectivament. Mentre que per a la assignació de la resta de carbonis, tant protonats com quaternaris, es necessita de l'ajuda dels espectres bidimensionals de correlació heteronuclear protó-carboni, directe o a llarga distància.

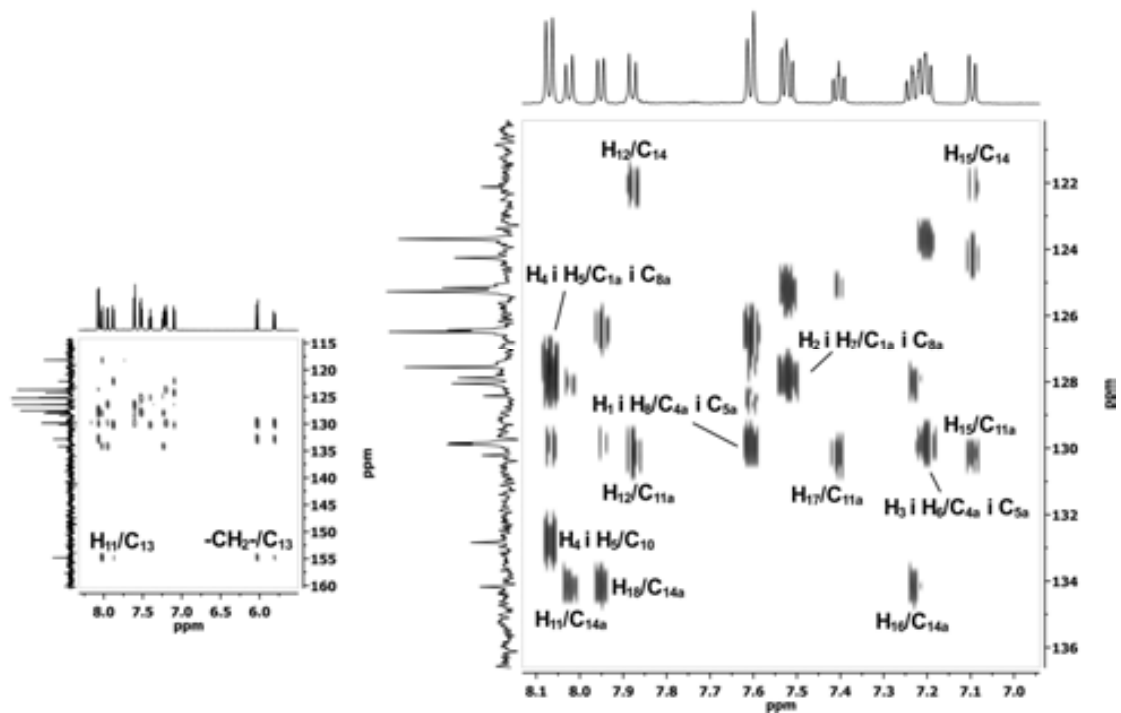


Espectre 4.20. Espectre ^{13}C -RMN de la dicetona (aS)-42 1.55 mM en acetona- d_6 , 600 MHz i 298 K. La FID ha estat tractada amb EM (LB = 3 Hz)

L'espectre HSQC [espectre 4.21.] permet l'assignació directe de tots els carbonis protonats ja que aquests presenten senyals de correlació amb les corresponents senyals de l'espectre de protó. Per altra banda per a l'assignació dels carbonis quaternaris és imprescindible l'enregistrament de l'espectre HMBC [espectre 4.22.].



Espectre 4.21. Espectre HSQC 1.55 mM de la dicetona (**aS**)-42 en acetona- d_6 , 298 K, 600 MHz (esquerra). Ampliació de la zona aromàtica (dreta)



Espectre 4.22. Espectre HMBC 1.55 mM de la dicetona (**aS**)-42 en acetona- d_6 , 298 K, 600 MHz (esquerra). Ampliació de la zona aromàtica (dreta)

A la **taula 4.11** es recullen els valors de desplaçament químic (ppm) per a cadascun dels carbonis de la dicetona (**aS**)-**42**.

Carboni	C=O	C ₁₃	C _{14a}	C ₁₀	C _{11a}	C _{4a} i C _{5a}	C ₁₁	C ₉	C ₁₈	C _{1a} i C _{8a}
δ (ppm)	200.5	154.8	134.2	132.8	130.2	129.9	129.8	128.4	128.1	127.9

Carboni	C ₂ i C ₇	C ₃ i C ₆	C ₁₆	C ₄ i C ₅	C ₁₅	C ₁₇	C ₁ i C ₈	C ₁₄	C ₁₂	-CH ₂ -
δ (ppm)	127.6	126.5	126.4	125.3	125.1	124.3	123.7	122.1	118.2	65.3

Taula 4.13. Desplaçaments químic dels carbonis de (**aS**)-**42** 1.55 mM en acetona-*d*₆, 600 MHz i 298 K

4.6 Síntesi del diol **21**

El darrer pas en la síntesi proposada consisteix en dur a terme la reducció de la dicetona **42** donant lloc al nou agent de solvatació quiral desitjat 1,1'-(10,10'-(1,1'-bisnaftil-2,2'-diilbis(oxi))bis(metilen)bis(antracen-9,9'-diil))bis(2,2,2-trifluoroetanol)¹³⁴ **21**. L'objectiu final és la obtenció del diol **21** de manera enantiopura, en qualsevol de les formes diaestereoisomèriques que presentin un eix de simetria C₂, és a dir, en aquelles estructures en que els centres estereogènics siguin homoquirals per a una determinada configuració d'eix quiral, però en un primer moment s'assajà la reacció no estereoselectiva mitjançant l'ús de NaBH₄ com a reductor per tal de identificar i estudiar els productes de reducció obtinguts.

Seguidament s'exposaran les diverses proves de reduccions enantioselectives realitzades, tant catalítiques com estequiomètriques, per tal d'avaluar quina és al metodologia òptima que ens conduirà al diol **21** desitjat.

¹³⁴ Per simplicitat s'anomenarà diol **21** al llarg del text.

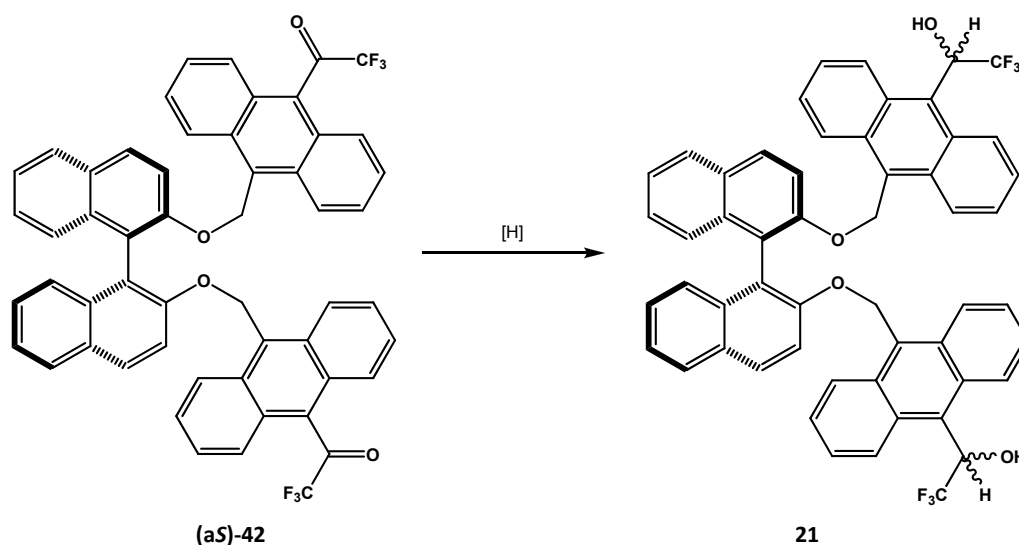


Figura 4.24. Reacció general de reducció de la dicetona **(aS)-42**

4.6.1 Reducció amb NaBH₄

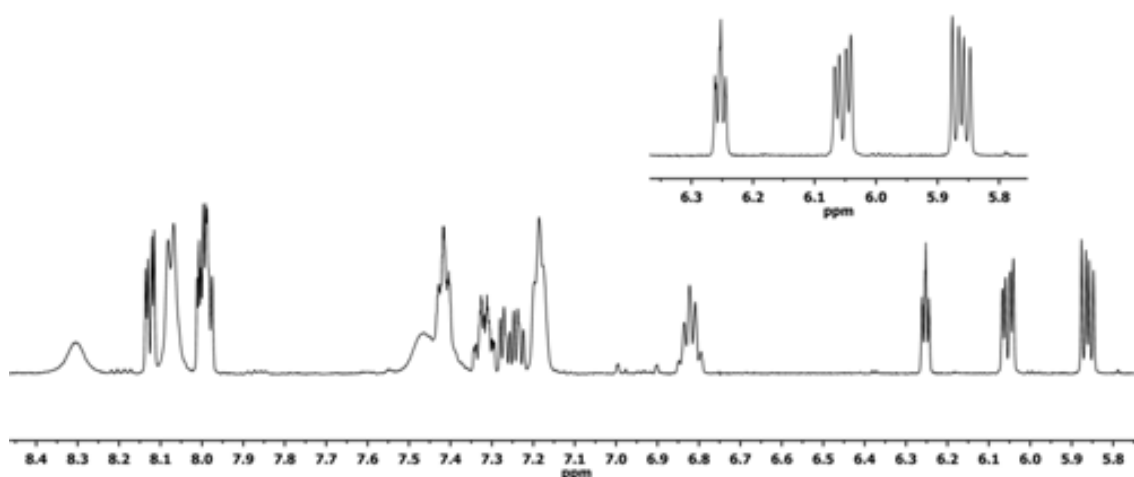
Com ja s'ha esmentat, es va començar l'estudi de la reducció de la dicetona **42** emprant com a reductor NaBH₄. El procediment emprat consistí en dissoldre 5.2 mg (0.06 mmol) de dicetona **(aS)-42** en 3ml de THF anhidre, a continuació s'afegeixen 1.6 mg (0.42 mmol) de NaBH₄. La reacció es deixa evolucionar fins a que ja no s'observa producte de partida en els successius controls per cromatografia de capa prima.

Els productes esperats són els diols diastereoisomèrics **(aS,S,S)-21**, **(aS,S,R)-21** i **(aS,R,R)-21**. S'espera que els tres compostos diastereoisomèrics tinguin propietats físiques i químiques diferents i es puguin separar mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice. Malauradament no es van aconseguir la separació dels diastereoisòmers després de la realització de consecutives cromatografies en columna de gel de sílice, degut a que els tres compostos presenten una polaritat molt semblat i per tant la seva retenció a la columna és pràcticament idèntica sota les condicions de treball. Així doncs, es va procedir a estudiar l'espectre de protó de la barreja dels tres compostos.

L'espectre de protó presenta les seves bandes desdoblades degut a que es tracta d'una mescla de diastereoisòmers els quals presenten senyals a desplaçament químics molt semblants, però en cap cas s'observa la relació de 25 %, 50 %, 25 % esperada per als diols diastereoisomèrics **(aS,S,S)-21**, **(aS,S,R)-21** i **(aS,R,R)-21**, respectivament. Sorprenentment, la

relació observada en l'espectre es correspondria amb una barreja de només dos compostos diastereoisomèrics.

A continuació es mostra l'espectre de protó [espectre 4.23.] del producte resultant de la reducció amb NaBH_4 de la dicetona (**aS**)-42. Aquest ha estat enregistrat en un espectròmetre de 600 MHz, a 298 K i en acetona- d_6 com a dissolvent. Es pot observar clarament, a l'ampliació de la zona de 6.3 a 5.8 ppm, el desdoblament de les bandes de la barreja de diastereoisòmers i es pot apreciar també que la relació entre els senyals és 1 a 1.



Espectre 4.23. Espectre de protó (600 MHz, 298 K i acetona- d_6) dels diols producte de reduir la dicetona (**aS**)-42 amb NaBH_4

Per tal discernir quins són els diols obtinguts en aquesta reducció es va realitzar la seva separació mitjançant HPLC utilitzant una fase estacionària quiral (CHPLC).

4.6.1.1 Resolució dels diols resultants de la reducció de la dicetona (**aS**)-42 amb NaBH_4 mitjançant CHPLC

La separació analítica d'enantiòmers mitjançant una fase estacionària quiral es basa en un reconeixement enantioselectiu, és a dir, en una interacció diferenciada entre cadascun dels enantiòmers i la fase estacionària quiral. La mescla d'enantiòmers s'injecta a la columna quiral i és adsorbida per la superfície del reblliment, produint-se interaccions no enllaçants de tipus pont d'hidrogen, dipol-dipol, π -stacking o interaccions estèriques. Es formen així, complexos diastereoisomèrics per a cada un dels enantiòmers amb diferents energies de formació. L'elució de la mostra impulsada per la fase mòbil a través de tota la columna anirà produint

adsorcions contínues dels complexos diastereoisomèrics, obtenint finalment una separació física dels enantiòmers.

La resolució enantiomèrica de la barreja de diols diastereoisomèrics mitjançant cromatografia líquida amb fase estacionària quiral (CHPLC) es va dur a terme emprant una columna analítica amb fase estacionària quiral del tipus Chiralcel-OD,¹³⁵ aplicant un flux de 1 ml/min i una fase mòbil composta per hexà:isopropanol (90:10).

A continuació es mostra el cromatograma HPLC obtingut al injectar 3 µl de del cru de reacció sota les condicions de treball esmentades anteriorment. Malauradament no va ser possible la optimització de les condicions per tal d'aconseguir una millor resolució dels productes, però al cromatograma es pot apreciar la presència de tres productes de reducció que es correspondrien amb els tres diols diastereoisomèrics, a més també s'intueix que la relació entre aquests és 1:2:1 tal com s'esperava inicialment.

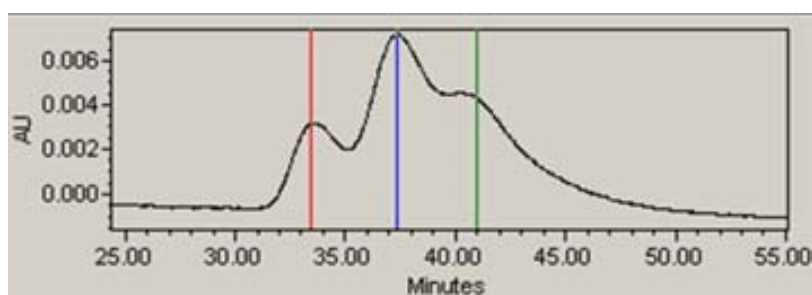


Figura 4.25. Cromatograma HPLC dels tres diols diastereoisomèrics producte de la reducció de la dicetona (**aS**)-42 amb NaBH₄

Així doncs, l'explicació més plausible per als resultats obtinguts és que en els diols pseudo-meso, és a dir, els diols on la configuració dels dos centres quiral és oposada, però que no són els clàssics compostos meso degut a que la presència de l'eix quiral fa que presentin activitat òptica diferent a zero, la branca corresponent al centre quiral *R* presenta els mateixos desplaçaments químics que el diol (**aS,R,R**)-21, mentre que la branca associada al centre quiral *S* coincideix amb els desplaçaments químics del diol (**aS,S,S**)-21. Per tant l'aparença final de l'espectre de protó és la d'una barreja de dos compostos diastereoisomèrics en una proporció 50 % per a cada un d'ells.

¹³⁵ www.chiral.fr

La figura 4.24 plasma d'una manera gràfica el raonament anteriorment exposat.

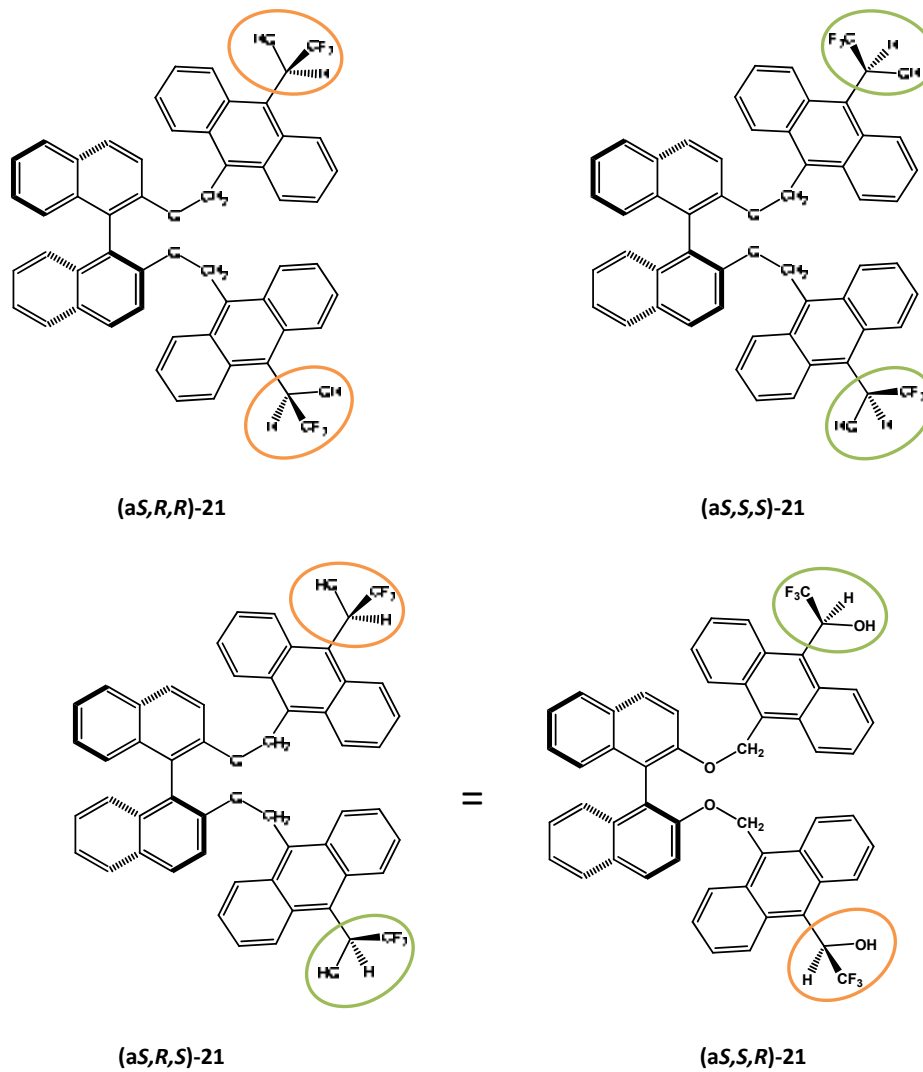


Figura 4.26. Estructures dels tres diols diastereoisomèrics producte de la reducció de la dicetona (aS)-42 amb la NaBH_4

4.7 Reducció enantioselectiva de cetones

La reducció enantioselectiva de cetones proquirals¹³⁶ és un dels mètodes més utilitzats en la obtenció d'alcohols secundaris enantiomèricament enriquits, així al llarg del temps s'han desenvolupat un gran nombre de mètodes de reducció asimètrica tant catalítics com estequiomètrics. Alguns exemples es descriuen a continuació.

4.7.1 Mètodes estequiomètrics

Un del mètodes estequiomètrics més desenvolupats per a la reducció de cetones és la utilització d'hidrurs metàl·lics modificats, entre ells es poden destacar tant els hidrurs d'alumini com els hidrurs de bor, ambdós modificats convenientment per tal d'induir asimetria.

Dins els grup dels hidrurs l'alumini trobem majoritàriament derivats del LiAlH_4 , en els quals s'han substituït dos o tres hidrurs per grups quirals, aquest procediment és relativament senzill gràcies a la alta reactivitat del LiAlH_4 . Al llarg del temps s'han desenvolupat una gran varietat de derivats del LiAlH_4 amb la introducció de modificadors quirals de natura diversa els quals permeten abastar la reducció d'un ampli ventall de cetones proquirals. Els primers modificadors quirals eren de tipus alcohol, però degut a problemes d'estabilitat aquests han estat completament desplaçats per diols, del tipus bisfenols o binols.¹³⁷ L'exemple més representatiu d'aquest últim tipus de compostos esmentat és el BINAL-H [figura 4.25.], la utilització d'aquest hidrur d'alumini com a reductor quiral va aportar millores en la enantioselectivitat obtenint valors del 95% en la reducció de l'acetofenona o d'inclús un 100 % en la reducció de la butirofenona.¹³⁸ A trets generals es pot afirmar que s'obtenen valors d'aquest ordre en la reducció de cetones aromàtiques, però també s'obtenen bons resultats per a la reducció de cetones α,β -insaturades i cetones acetilèniques.¹³⁹

¹³⁶ a) Itsuno, S. *Enantioselective Reduction of Ketones* In Paquette L. *Organic Reactions*. John Willey & Sons, **1998**, 52, p. 395 b) Nicolau, K.C.; Sorensen, E.J. *Catalytic Asymmetric Reactions, an overview In Classics in Total Synthesis*. Weinheim: VCH, **1996**. Appendix, p.358 c) Singh, V.K. *Synthesis* **1992**, 7, 605-617

¹³⁷ a) Seebach, D.; Beck, A.K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92-138 b) Brunel, J.M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857-898

¹³⁸ Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709-6716

¹³⁹ Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717-6725

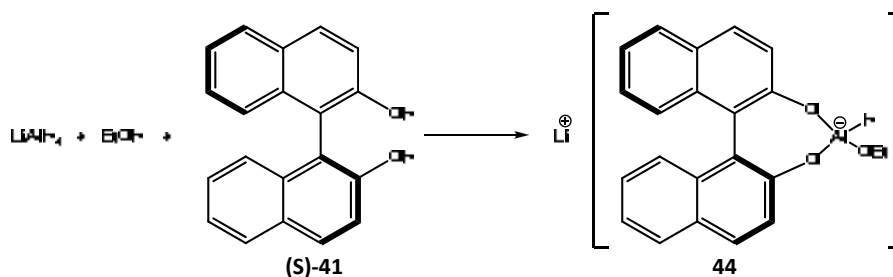
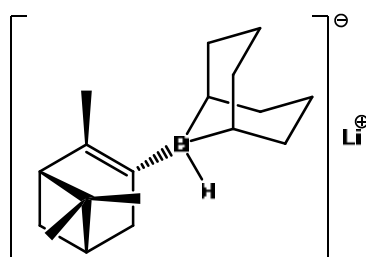


Figura 4.27. Síntesi del BINAL-H 44

Paral·lelament, existeixen també hidrurs de bor modificats convenientment de manera que poden actuar com a reductors quirals en condicions estequiomètriques. Alguns exemples de derivats del NaBH_4 són aquells compostos on s'han substituït els hidrurs per modificadors quirals enantiopurs de diferent naturalesa com l'àcid tartàric,¹⁴⁰ α -aminoàcids com la prolina¹⁴¹ o β -sulfonàcids com la cisteïna¹⁴² i amb els quals s'obtenen valors d'enantioselectivitat de mitjans a alts. La **figura 4.26** mostra l'estructura del primer alquilborhidrur quiral utilitzat en reducció de cetones obtenint bons valors d'enantioselectivitat.¹⁴³

Figura 4.28. Exemple d'hidrur de bor quiral modificat, hidrur *B*-3-pinani-9-borabiclo[3.3.1]nonil de liti

4.7.2 Mètodes catalítics

Una alternativa al ús de mètodes estequiomètrics, on és indispensable la utilització d'un equivalent de reactiu enantiopur, són el mètodes catalítics d'inducció asimètrica.

Un dels mètodes de reducció catalítica de cetones proquirals més utilitzat pels bons resultats que aporta, tant en termes de rendiment com d'enantioselectivitat, és l'anomenada

¹⁴⁰ a) Hirao, A. *et al. Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 693-697 b) Yatagai, M.; Ohnuki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1826-1828

¹⁴¹ Umino, N.; Iwakuma, T.; Itoh, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1479-1481

¹⁴² Soai, K.J. *Synth. Org. Chem., Jpn.* **1989**, *47*, 11-19

¹⁴³ Krishnamurthy, S.; Vogel, S.; Brown, H.C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2534-2536

reducció tipus CBS (Corey-Bakshi-Shibata¹⁴⁴). La reacció es basa en reduir cetones amb un borà o derivat, en presència de quantitats catalítiques d'oxazaborolidina, compost que actua com a catalitzador i inductor d'estereoespecificitat. La funció catalítica de l'oxazaborolidina va ser descrita per primer cop a l'any 1987 per Corey i col·laboradors.¹⁴⁵ D'ençà, els estudis sobre aquesta reacció s'han centrat principalment en el disseny i síntesi de nous catalitzadors amb l'objectiu de millorar l'enantioselectivitat del procés.

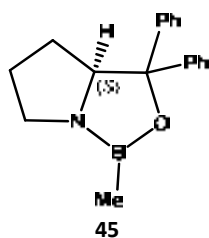


Figura 4.29. Estructura de la (*S*)-metiloxazaborolidina de Corey **45**

El mecanisme de la reducció tipus CBS es mostra a la **figura 4.28**, on es descriu a mode d'exemple la reducció de l'acetofenona emprant (*S*)-metiloxazaborolidina **45** com a catalitzador i BH_3 com a reductor. El primer pas consisteix en la coordinació del borà al nitrogen (centre bàsic) de la oxazaborolidina de forma selectiva per la cara α respecte al hidrogen del centre quiral.¹⁴⁶ A continuació es dona l'aproximació de la cetona en *cis* respecte el borà, de manera que es minimitzen els efectes estèrics. Aquesta disposició genera un estat de transició cíclic de sis baules, on es transfereix selectivament l'hidrur per una de les cares del grup carbonil, donant lloc a l'isòmer (*R*)-1-feniletanol.

¹⁴⁴ a) Corey, E.J.; Helal, C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012 b) Martens, J.; Wallbaum, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475-1504

¹⁴⁵ Corey, E.J.; Bakshi, R.H.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553

¹⁴⁶ Corey, E.J.; Azimiora, M; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3429-3430

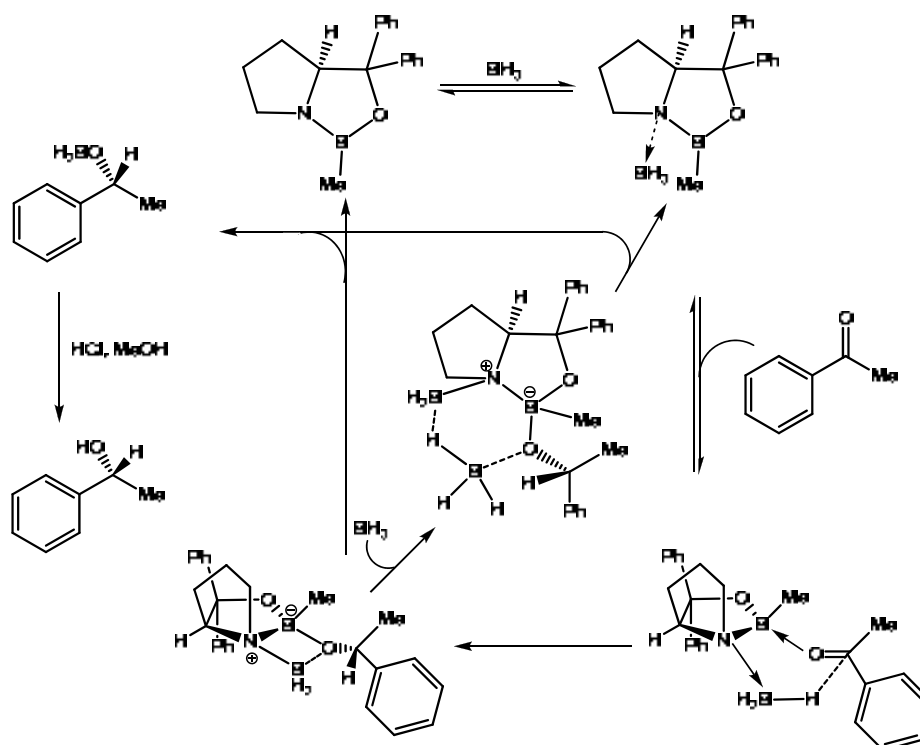


Figura 4.30. Mecanisme de reacció proposat per a la reducció tipus CBS de cetones

Cal esmentar que s'han descrit altres condicions de reacció degut a la gran diversitat de substrats susceptibles d'ésser reduïts. Així a banda de diferents catalitzadors també s'han desenvolupat un gran nombre de reductors com per exemple $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ ¹⁴⁷, dietilanilina-borà,¹⁴⁸ diborà¹⁴⁹ i catecolborà.¹⁵⁰ Aquest últim s'utilitza habitualment quan es vol treballar a baixa temperatura, ja que s'ha observat que amb borà es produeix una notable disminució en la enantioselectivitat. La reducció tipus CBS emprant catecolborà com a reductor i metiloxazaborolidina com a catalitzador ha estat àmpliament utilitzada en la reducció de les trifluorometilarildicetones del nostre grup de recerca,¹⁵¹ aportant bons resultats tant en el rendiment global de la reducció com en el control de l'enantioselectivitat del producte final.

¹⁴⁷ Xu, J.; Wei, T.; Xia, J.; Zhang, Q.; Wu, H. *Chirality* **2004**, *16*, 341-346

¹⁴⁸ Salunkhe, A.M.; Burkhardt, E.R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1523-1526

¹⁴⁹ Cai, D.; Tschaen, D.; Shi, Y.J.; Verhoeven, T.R.; Reamer, R.A.; Douglas, A.W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3243-3246

¹⁵⁰ Corey, E.J.; Bakshi, R.K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611-614

¹⁵¹ a) Estivill, C. Tesi Doctoral UAB **2006** b) Pomares, M.; Ivanov, P.M.; Estivill, C.; Sánchez-Aris, M.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1431-1436

4.7.3 Reaccions de transferència asimètrica d'hidrogen

Una altra estratègia per a l'obtenció d'alcohols secundaris enantiomèricament enriquits consisteix en la reducció de cetones proquirals, a temperatura ambient i pressió atmosfèrica, mitjançant l'ús de catalitzadors metàl·lics (Ru, Rh, Ir, etc...) on la funció del catalitzador consisteix en transferir enantioselectivament dos àtoms d'hidrogen, formalment en forma de protó i hidrur, des d'una molècula donadora fins a la cetona [figura 4.29.]. Aquest tipus de reacció ha estat profundament estudiada¹⁵² des de que als anys 80 es van obtenir les primeres reaccions enantioselectives.

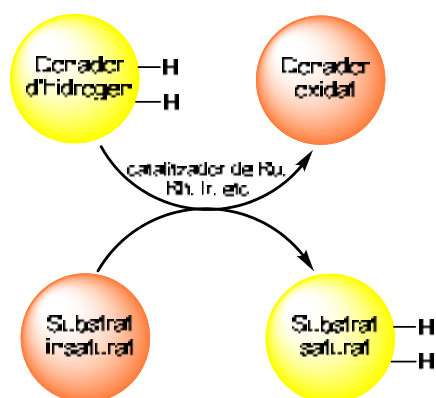


Figura 4.31. Procés de transferència d'hidrogen entre el donador i el substrat

Les substàncies donadores i alhora dissolvents més habituals són l'isopropanol i l'àcid fòrmic. L'isopropanol en presència de quantitats catalítiques d'una base s'oxida a acetona durant el procés de transferència d'hidrogen, mentre que l'àcid fòrmic generalment requereix la presència de trietilamina (Et₃N) en quantitat estequiomètrica per a evolucionar cap a la formació de CO₂. Els substrats poden ser de natura tant diversa com per exemple alquens, cetones, aldehids i imines els quals es redueixen a alcans, alcohols i amines, respectivament.

Una de les contribucions més importants en aquest camp ha estat aportada per Noyori i col·laboradors. A mitjans de la dècada dels 90 aquests autors van publicar un treball on s'estudiava la reducció de diferents cetones en el si d'isopropanol o bé l'azeòtrop àcid fòrmic/trietilamina, catalitzada pel complex¹⁵³ de RuCl(*p*-cimè)[(R,R)-TsDPEN] **46** [figura 4.30.]. Noyori va proposar per aquest catalitzador un mecanisme on la transferència de l'hidrur i el

¹⁵² a) Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051 b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40 c) Pannetier, N.; Sortais, J-B.; Dieng, P.S.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Organometallics* **2008**, *27*, 5852-5859

¹⁵³ a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562 b) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522

protó es produeix de manera concertada i no ve precedida per la coordinació del grup carbonil al metall, a diferència del mecanisme per passos acceptat fins al moment¹⁵⁴.

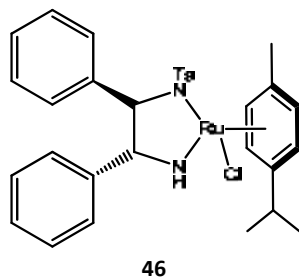


Figura 4.32. Estructura del catalitzador de Noyori, RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN] **46**.

La figura 4.29 mostra el mecanisme concertat de transferència estereoselectiva d'hidrogen mitjançant el catalitzador de Ru(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN]¹⁵⁵ **46**, on es pot observar com la transferència d'hidrogen es produeix a través de la formació de ponts d'hidrogen entre el catalitzador i el grup carbonil. Cal esmentar també, que en cap moment del cicle catalític es dona una dissociació del lligand η^6 -cimè.

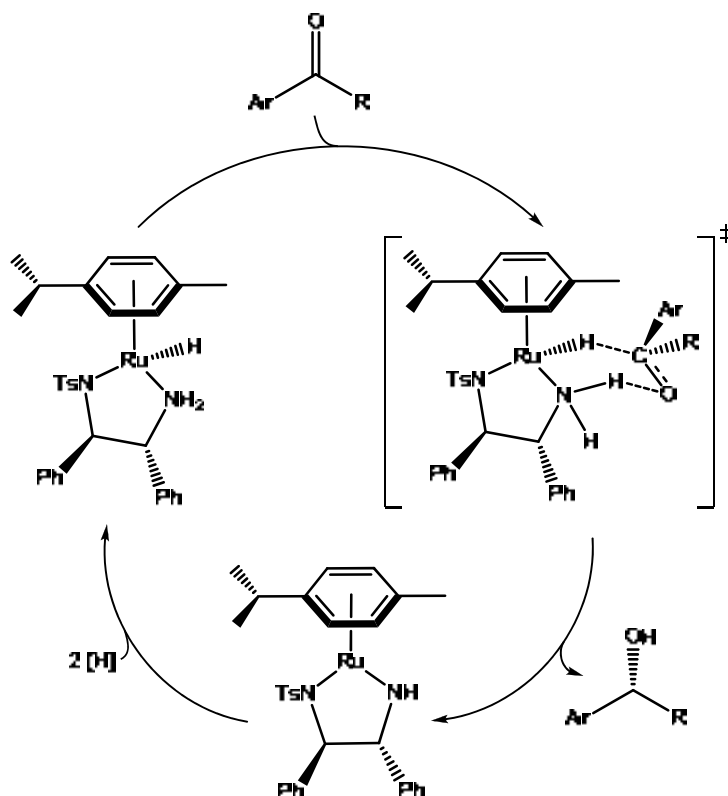


Figura 4.33. Mecanisme concertat de transferència estereoselectiva d'hidrogen amb el catalitzador (*R,R*)-Noyori **46**

¹⁵⁴ Samec, J.S.M.; Bäckvall, J-E.; Andersson, P.G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237-248

¹⁵⁵ També s'anomenarà catalitzador (*R,R*)-Noyori **46** al llarg del text

Malauradament l'àmplia bibliografia descrita per a aquest tipus de reduccions recull molt poca informació quan la cetona objectiu és una tifluorometilarilcetona i encara hi ha menys referències quan el substrat és una trifluorometildicetona.¹⁵⁶

4.8 Síntesi del diol (a*S*,*R,R*)-21

Després d'estudiar els diferents mètodes de reducció enantioselectiva de cetones proquirals a l'apartat anterior, en aquesta secció es detallaran aquells que s'han aplicat i es discutiran els resultats obtinguts en cada cas.

4.8.1 Intents de reducció de la dicetona (a*S*)-42 amb el catalitzador de Ru(p-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN] 46

Davant els bons resultats, tant en el rendiment com en la enantioselectivitat, obtinguts en la reducció de trifluorometildicetones bisnaftalèniques proquirals emprant el catalitzador de Noyori **46** que es van dur a terme al llarg de la tesi doctoral del Dr. Julen Mendizabal¹⁵⁷, es va decidir intentar la reducció de la dicetona (a*S*)-42 mitjançant aquesta via.

¹⁵⁶ a) Noyori, R.; Ikariya, T.; Iwane, H.; Miyagi, M.; Okano, K.; Murata, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1119-1121 b) Mohar, B.; Stephan, M.; Sterck, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5935-5938 c) Lassaletta, J.M.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Dietrich, H; Magriz, A.; Ros, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 127-130

¹⁵⁷ Mendizabal, J. *Tesi Doctoral UAB* **2011**

4.8.1.1 Intent 1: Reducció amb catalitzador de *(R,R)*-Noyori en *i*PrOH

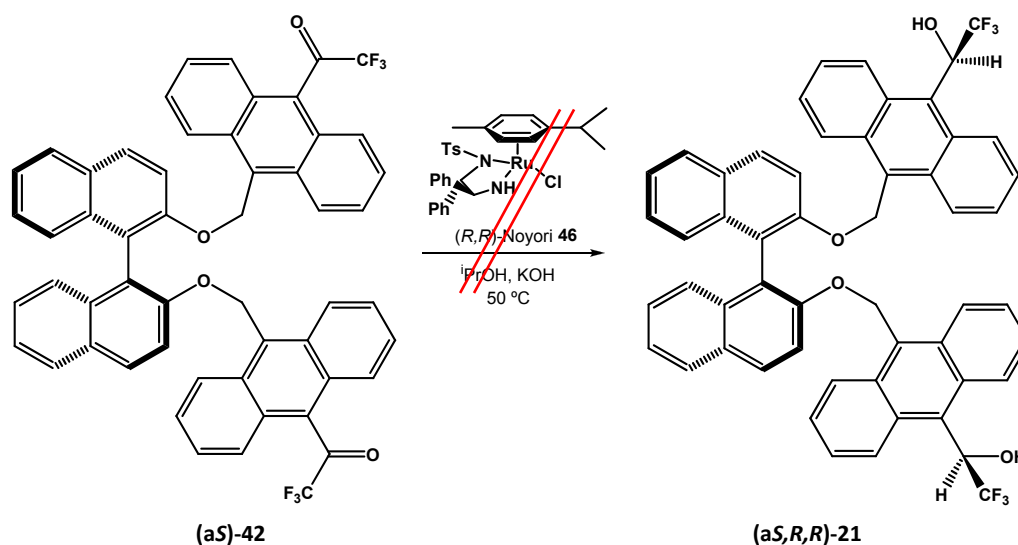


Figura 4.34. Primer intent de síntesi del diol **(aS,R,R)-21** emprant el catalitzador *(R,R)*-Noyori **46**

En aquest primer intent es va reproduir la reacció seguint les condicions descrites al nostre grup de recerca. Així doncs, es va emprar isopropanol com a dissolvent i font d'hidrogen, el complex $\text{RuCl}(\textit{p}\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$ **46** com a catalitzador de la transferència enantioselectiva d'hidrogen a la dicetona i KOH per a convertir el complex clorat de ruteni de 18 electrons (estable) en el complex reactiu de 16 electrons. Es van realitzar periòdics controls, tant per cromatografia de capa prima com per RMN, durant tres dies però en cap cas es detectà la formació del producte **(aS,R,R)-21** desitjat. La baixa solubilitat de la dicetona de partida en el si del dissolvent sembla ser la explicació del perquè la reacció no es produeix amb èxit.

En una variant d'aquest primer intent de reducció de la dicetona **(aS)-42** es va assajar la reacció augmentat la temperatura fins a 50 °C, però els resultats varen ésser idèntics als obtinguts a temperatura ambient.

4.8.1.2 Intent 2: Reducció amb catalitzador de *(R,R)*-Noyori en fase aquosa

Davant els negatius resultats obtinguts l'intentar reproduir la metodologia posada a punt al nostre laboratori sobre la dicetona **(aS)-42** com a substrat, es va decidir intentar dur a terme la reacció en fase aquosa utilitzant una font d'hidrogen alternativa al isopropanol, l'àcid fòrmic. Com s'ha esmentat anteriorment, Noyori i col·laboradors han estudiat àmpliament aquesta

metodologia emprant diferents fonts d'hidrogen com per exemple la mescla azeotròpica HCOOH/Et₃N, però va ser a l'any 2004 en que J. Xiao i col·laboradors¹⁵⁸ van demostrar que la transferència asimètrica d'hidrogen sobre cetones aromàtiques emprant el catalitzador de Noyori **46** es veia accelerada quan es feia servir aigua com a dissolvent.

Així doncs, el nou procediment seguit consistí en preparar una suspensió del catalitzador en el si d'aigua i escalfar la mescla a 40 °C durant una hora. Un cop transcorregut aquest temps es va afegir la dicetona **(aS)-42** i el formiat sòdic, la reacció es va deixar evolucionar sota agitació magnètica i es van realitzar controls periòdics per cromatografia de capa prima fins a que passades 18 h de reacció. Malauradament només s'observà producte de partida i es decidí aturar la reacció sense aconseguir la formació del producte **(aS,R,R)-21** desitjat. Un cop més la baixa solubilitat de la dicetona **(aS)-42** sembla ser la causa del fracàs de la reacció.

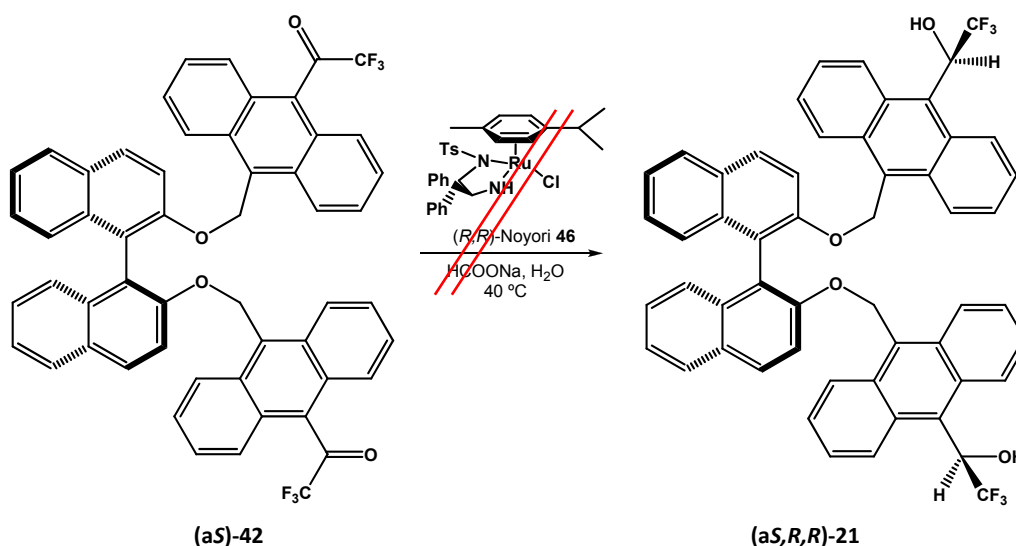


Figura 4.35. Segon intent de síntesi del diol **(aS,R,R)-21** emprant el catalitzador **(R,R)-Noyori 46**

En un estudi posterior, els mateixos autors van demostrar que l'ús de diferents co-solvents permetia solubilitzar les cetones aromàtiques sense produir efectes en la enantioselectivitat de la reducció,¹⁵⁹ es va decidir aleshores emprar THF com a co-solvent per tal d'augmentar la solubilitat de la dicetona **(aS)-42** i afavorir la seva reactivitat. El procediment aplicat és totalment anàleg al anterior, però en aquest cas s'ha substituït l'aigua per una barreja de THF:H₂O (1:1). Malauradament després de 24 hores de reacció no es va detectar el producte **(aS,R,R)-21** desitjat en cap dels controls realitzats, tant per cromatografia de capa prima com

¹⁵⁸ Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818-1821

¹⁵⁹ Wu, X.; Liu, J.; Tommaso, D.; Iggo, J.A.; Catlow, C.R.A.; Bacsá, J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7699-7115

per RMN. Probablement la reacció no s'ha produït amb èxit degut a que la dicetona **(aS)-42** i el catalitzador de *(R,R)*-Noyori **46** són majoritàriament solubles a la fase orgànica, mentre que la font d'hidrogen (HCOONa) roman principalment a la fase aquosa.

4.8.1.3 Intent 3: Reducció amb catalitzador de *(R,R)*-Noyori en fase aquosa i un agent de transferència de fase

Davant els insatisfactoris resultats obtinguts fins al moment, es va decidir realitzar un últim intent de reducció de la dicetona **(aS)-42** emprant el complex de RuCl(*p*-cimè)[*(R,R)*-TsDPEN] **46** com a catalitzador segons la metodologia descrita per J. Deng¹⁶⁰ i col·laboradors. Aquesta es basa en dur a terme la reacció de reducció en un sistema bifàsic emprant bromur de tetrabutilamoni (*n*-Bu₄NBr) com agent de transferència de fase.

La metodologia descrita consisteix en preparar una suspensió del catalitzador de *(R,R)*-Noyori **46** en aigua, la mescla es va escalfar a 40 °C durant una hora. Passat aquest temps es va afegir la dicetona **(aS)-42**, el formiat sòdic, el bromur de tetrabutilamoni i CH₂Cl₂. La reacció es va deixar progressar a temperatura ambient fins que després de 16 h no es va detectar en cap moment el producte **(aS,R,R)-21**.

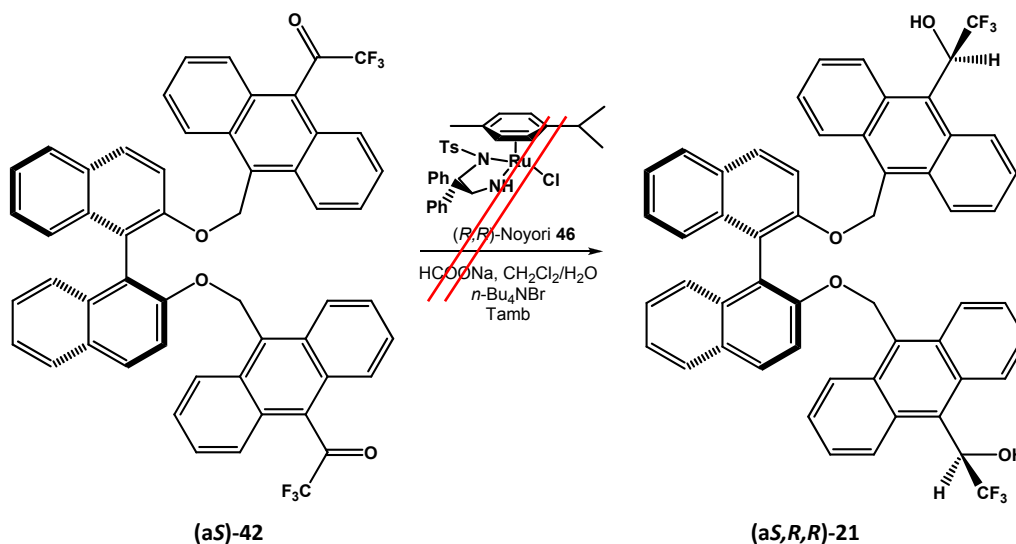


Figura 4.36. Tercer intent de síntesi del diol **(aS,R,R)-21** emprant el catalitzador *(R,R)*-Noyori **46**

¹⁶⁰ a) Ma, Y.; Liu, H.; Chen, Li.; Cui, X.; Zhu, J.; Deng, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2103-2106 b) Ros, A.; Magariz, A.; Dietrich, H.; Fernández, R.; Alvarez, E.; Lassaletta, J.M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 127-130

4.8.1.4 Assaigs paral·lels amb substrats alternatius

De forma paral·lela als intents de reducció sobre la dicetona (**aS**)-**42** i front als negatius resultats obtinguts es va decidir intentar dur a terme la reacció de reducció emprant el catalitzador de Noyori **46** en les diferents condicions estudiades anteriorment sobre una bateria de substrats antracènics de naturalesa diversa que coincideixen en el fet que són cetones, trifluorometilades o no, precursors d'alguns dels CSA's sintetitzats al grup [figura 4.35].

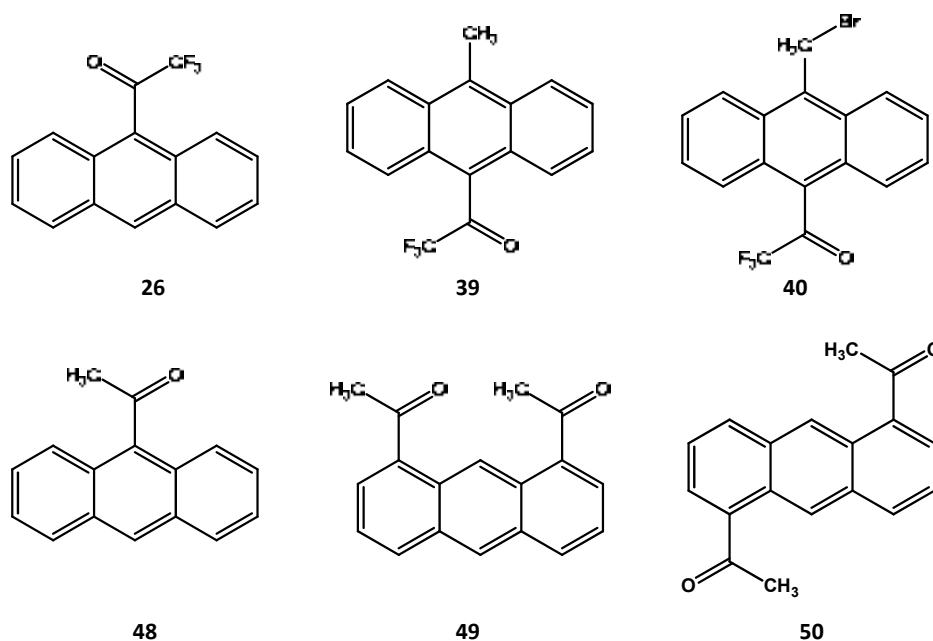


Figura 4.37. Estructures de les diferents cetones antracèniques assajades com a substrat en la reducció amb catalitzador de (*R,R*)-Noyori **46**

Al aplicar qualsevol de les tres metodologies estudiades sobre els substrats que es mostren a la figura 4.35 no es va aconseguir obtenir en cap cas els corresponents alcohols i sempre es va poder recuperar el producte de partida sense reaccionar.

4.8.2 Reducció de la dicetona (**aS**)-**42** amb catecolborà **47**/*(S)*-MeCBS **45**

Davant els negatius resultats obtinguts mitjançant l'ús del catalitzador de (*R,R*)-Noyori es va decidir abordar la reducció de la dicetona (**aS**)-**42** mitjançant una reducció catalítica emprant (*S*)-metiloxazaborolidina **45** com a auxiliar quiral i un borà, concretament catecolborà **47**, com

agent reductor. Com s'ha esmentat, aquesta metodologia ha estat habitualment utilitzada en la síntesi d'altres CSA's al nostre grup de recerca.¹⁶¹

Es van realitzar diverses proves per tal d'optimitzar les condicions de reacció, ja que l'experiència prèvia demostrà que la reducció de trifluoroarildicetones mitjançant aquest mètode requereix de condicions molt concretes de concentració, relació d'agent reductor i catalitzador respecte la dicetona que es vol reduir, temperatura i dissolvent emprats.

Es va començar l'estudi utilitzant dos dissolvents (THF i toluè) i dues temperatures (-78 °C i 0 °C) de treball. Com es pot observar a la **taula 4.10** només es van aconseguir resultats satisfactoris al emprar les condicions descrites a l'entrada 4, és a dir, quan la reacció es dur a terme en el si de toluè anhidre i a una temperatura de zero graus centígrads, tot i així el rendiment aconseguït és tant sols d'un 17%.

Entrada	[(aS)-42] (M)	Dissolvent	Temperatura	Rendiment
1	0.02	THF anhidre	-78 °C	*
2	0.02	THF anhidre	0 °C	*
3	0.02	Toluè anhidre	-78 °C	*
4	0.02	Toluè anhidre	0 °C	17%

Taula 4.14. Resum de les condicions de reducció de la dicetona (aS)-42. (*) Indica que només s'obté el producte de monoreducció

El procediment general consisteix en realitzar una dissolució de la dicetona (aS)-42 que es vol reduir en el si del dissolvent escollit, el toluè, a continuació s'afegeix la (S)-metiloxazaborolidina 45, la barreja es deixa sota agitació magnètica un cert temps. Tot seguit, s'addiciona molt lentament l'agent reductor, el catecolborà 47 i la reacció es deixa evolucionar tot mantenint la temperatura a zero graus [figura 4.37].

¹⁶¹ Estivill, C.; Ivanov, P.M.; Pomares, M.; Sánchez-Arís, M.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1431-1436

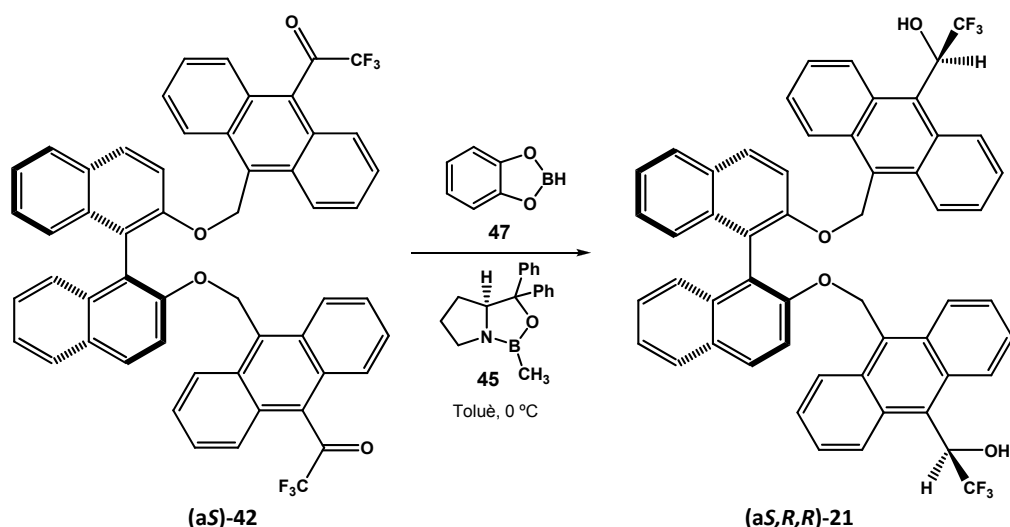


Figura 4.38. Reducció de la dicetona **(aS)-42** emprant catecolborà **47** i **(S)MeCBS 45**

Per a completar la síntesi plantejada és necessari controlar perfectament les condicions de reacció, per tant, un cop escollits el dissolvent i la temperatura de treball es va procedir a l'optimització de quatre factors clau; com la concentració de dicetona **(aS)-42**, la relació molar de catalitzador **47**, la relació molar d'agent reductor **45** i la velocitat de la seva addició.

La **taula 4.14** resumeix les diferents condicions assajades.

Entrada	[(aS)-42] (M)	[45]/[(aS)-42]	[45]/[(aS)-42]	Vel. addició (ml/min)	Rendiment
1	0.04	0.8	4.2	0.004	44%
2	0.06	0.5	4.2	0.008	13%
3	0.04	0.6	5.7	0.010	51%
4	0.04	1.0	8.8	0.020	6%
5	0.04	1.0	5.9	0.010	60%
6	0.04	1.0	6.0	0.010	69%
7	0.04	0.8	5.7	0.010	75%

Taula 4.15. Optimització de les condicions experimentals en la reducció de la dicetona **(aS)-42**

De les diferents condicions assajades es pot concloure que una velocitat d'addició massa gran, així com partir d'una dissolució concentrada de la dicetona **(aS)-42** de partida provoquen l'obtenció de baixos rendiments. Es va decidir aleshores fixar la velocitat d'addició a 0.01 ml/min i partir d'una dissolució de dicetona **(aS)-42** 0.04 M en toluè anhidre, variant només la relació molar de catecolborà **42** i de **(S)-MeCBS 45** fins aconseguir optimitzar aquests paràmetres en 5.7 i 0.8, respectivament (*entrada 7*).

4.8.3 Estudi estructural del diol (*aS,R,R*)-21

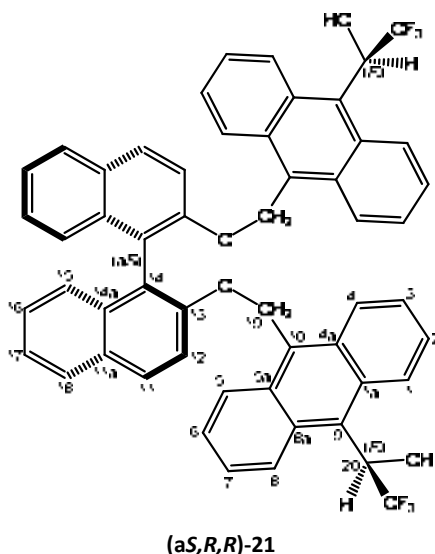


Figura 4.39. Estructura numerada del diol (*aS,R,R*)-21

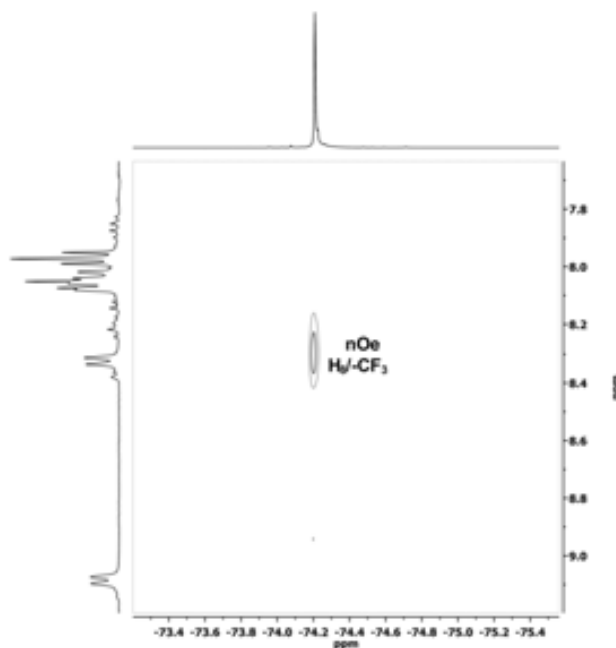
El diol (***aS,R,R***)-21 és una molècula tipus pinça molecular formada per un esquelet binòdic i dos substituents del tipus antracentrifluorocarbonil homoquirals, on existeix un eix de simetria perpendicular a l'eix quiral que uneix les dues subunitats bisnaftalèniques fent que els corresponents espectres, tant de protó com de carboni, se simplifiquin degut a que els nuclis que són equivalents per simetria presenten senyals isòcrones [figura 4.38].

4.8.3.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN del diol (*aS,R,R*)-21

Els espectres necessaris per a la completa caracterització mitjançant RMN del diol (***aS,R,R***)-21 s'han enregistrat en un espectròmetre *Bruker* de 600 MHz de freqüència, en el si d'acetona- d_6 i a 273 K de temperatura. Es va escollir acetona com a solvent deuterat degut a que és un dissolvent que no emmascara cap senyal de la molècula sota estudi i a més permet baixar la temperatura fins a 273 K on els senyals dels protons H_1/H_8 i H_4/H_5 es troben en una situació de bescanvi lent i per tant les seves bandes són estretes i ben definides.

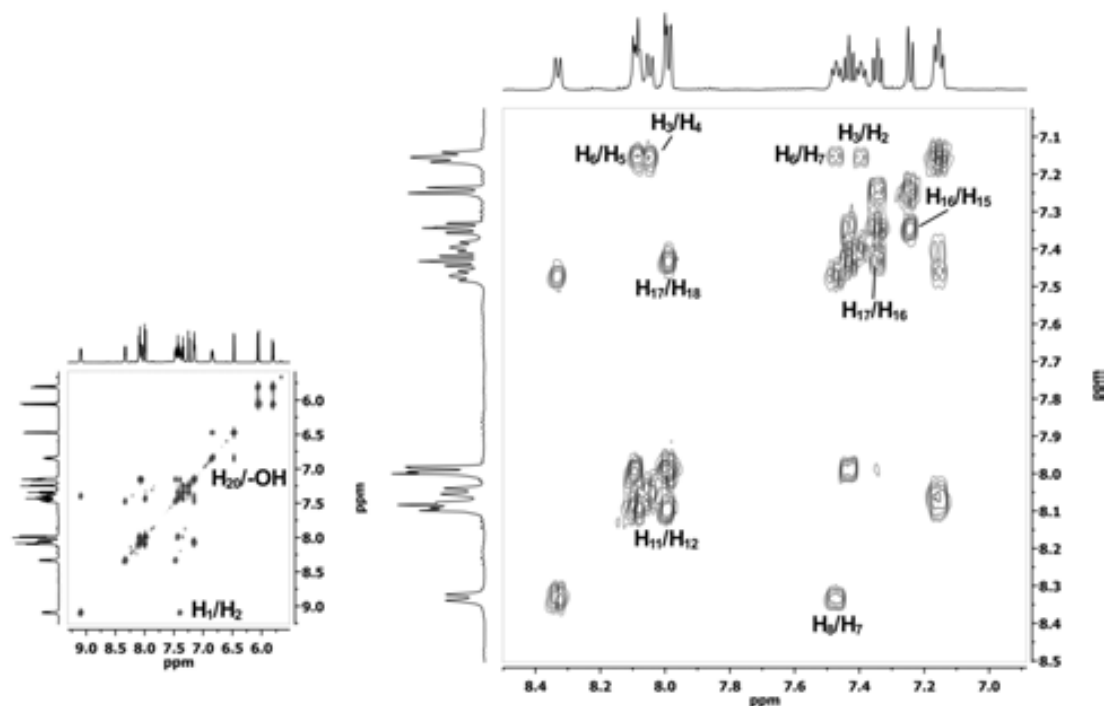
Per a l'assignació de l'espectre de protó del diol (***aS,R,R***)-21 es va partir de la hipòtesi que el protó H_1 es correspon amb el senyal que apareix a freqüències més altes degut a la influència

del grup –OH, de manera anàloga a l'experiència prèvia del nostre grup de recerca¹⁶². La realització d'un experiment HOESY, és a dir, un experiment nOe heteronuclear bidimensional que ens proporciona la proximitat a l'espai entre protó i fluor (¹⁹F) serveix per a corroborar la hipòtesi plantejada, ja que en aquest s'observa efecte nOe entre el singlet a -74.2 ppm corresponent als tres fluors equivalents del grup trifluorometil i el senyal del protó a 8.31 ppm que es pot assignar unívocament al protó H₈ [espectre 4.24.]. A partir d'aquest senyal i mitjançant l'espectre COSY [espectre 4.25.] es poden assignar tots els protons de l'anell antracènic.



Espectre 4.24. Espectre HOESY del diol (*aS,R,R*)-21 en acetona-*d*₆, 600 MHz i 273 K

¹⁶² Gil, S.; Palomino, M.; Burusco, K.K.; Jaime, C.; Virgili, A. *Chirality* **2010**, *22*, 548-556



Espectre 4.25. Espectre COSY del diol (**aS,R,R**)-**21** en acetona- d_6 , 600 MHz i 273 K (esquerra). Ampliació zona aromàtica (dreta)

Un cop més l'assignació dels protons de l'anell binòlic resulta més complicada degut a que no es disposa d'un punt d'inici tant clar com en el cas de l'anell antracènic. Anàlogament a la dicetona (**aS**)-**42**, en el cas del diol (**aS,R,R**)-**21** es troben dos sistemes d'espín on les parelles de protons H_{11}/H_{12} , H_{15}/H_{18} i H_{16}/H_{17} són indistingibles. Per a poder diferenciar entre aquests protons es van enregistrar una sèrie d'experiments nOe selectius monodimensionals, la irradiació dels doblets a 5.83 i 6.06 ppm presenta efecte nOe amb els senyals dels protons antracènics H_4 i H_5 i amb un doblet a 8.01 ppm el qual es pot assignar amb el protó binòlic H_{12} . Cal destacar que la irradiació del doblet a 5.83 ppm té efecte nOe amb una senyal addicional que s'assigna al protó H_{15} [figura 4.40.]

A partir dels senyals binòmiques assignades a través dels experiments nOe selectius i de l'experiment bidimensional de correlació protó-protó [espectre 4.25.] s'assignen la resta de protons de l'esquelet binòlic.

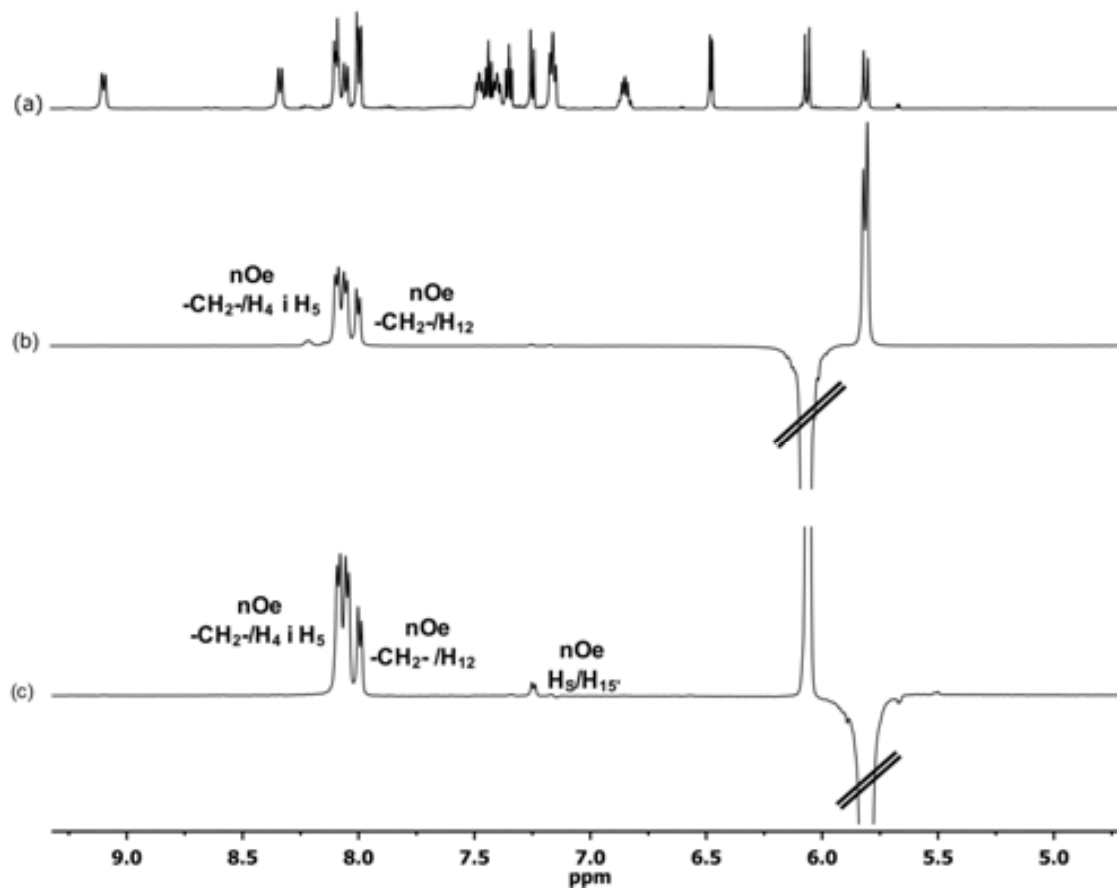
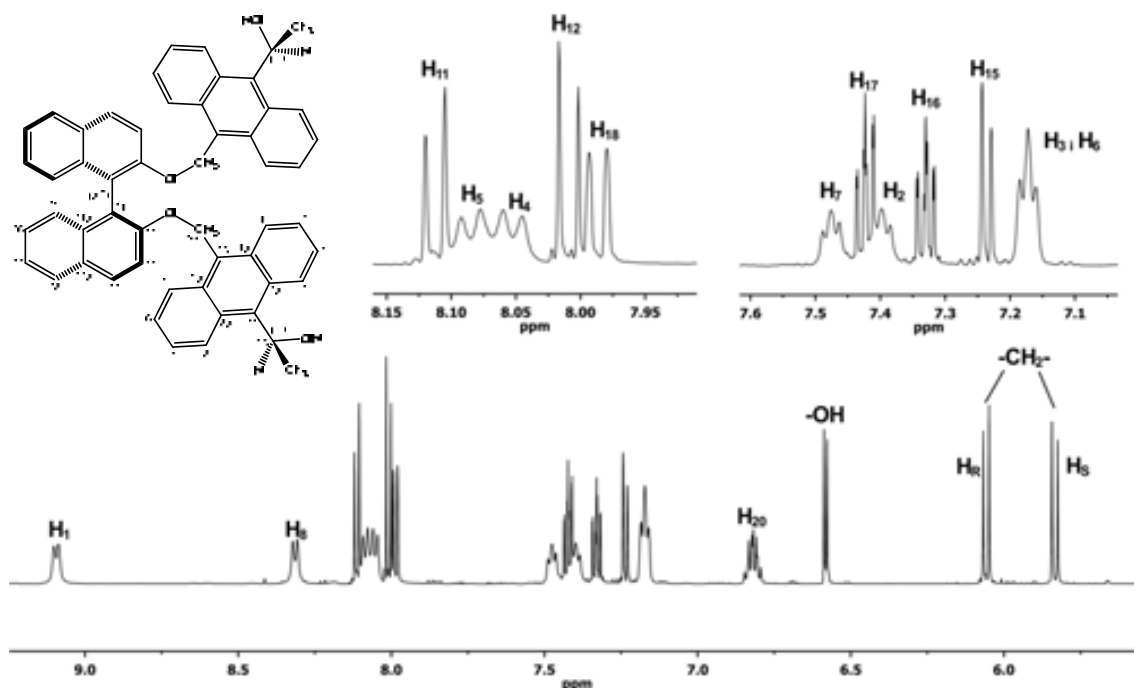


Figura 4.40. a) Espectre de protó del diol (*aS,R,R*)-21 en acetona-*d*₆, 600 MHz i 273 K. Espectres nOe selectius del diol (*aS,R,R*)-21 b) saturació de H_S δ = 5.83 ppm c) saturació de H_R δ = 6.06 ppm

L'espectre 4.26 mostra tots els protons del diol (**aS,R,R**)-21 unívocament assignats a les seves senyals en el corresponent espectre de protó.



Espectre 4.26. Espectre de protó del diol (**aS,R,R**)-21 en acetona- d_6 , 600 MHz i 273 K. La FID ha estat tractada amb GM (LB = -0.8 Hz, GB = 0.8)

La taula 4.14 recull els valors de desplaçament químic, tipus de multiplicitat i constants d'acoblament per a totes els senyals assignades en l'espectre de protó del diol (**aS,R,R**)-21.

Protó	H ₁	H ₈	H ₁₁	H ₅	H ₄	H ₁₂	H ₁₈	H ₇
δ (ppm)	9.09	8.31	8.11	8.08	8.05	8.01	7.99	7.48
Multiplicitat	d	d	d	d	d	d	d	t
J (Hz)	$^3J_{1,2}=8.8$	$^3J_{8,7}=9.0$	$^3J_{11,12}=9.0$	$^3J_{5,6}=9.1$	$^3J_{4,3}=9.1$	$^3J_{12,11}=9.0$	$^3J_{18,17}=8.4$	$^3J_{7,6/8}=8.0$

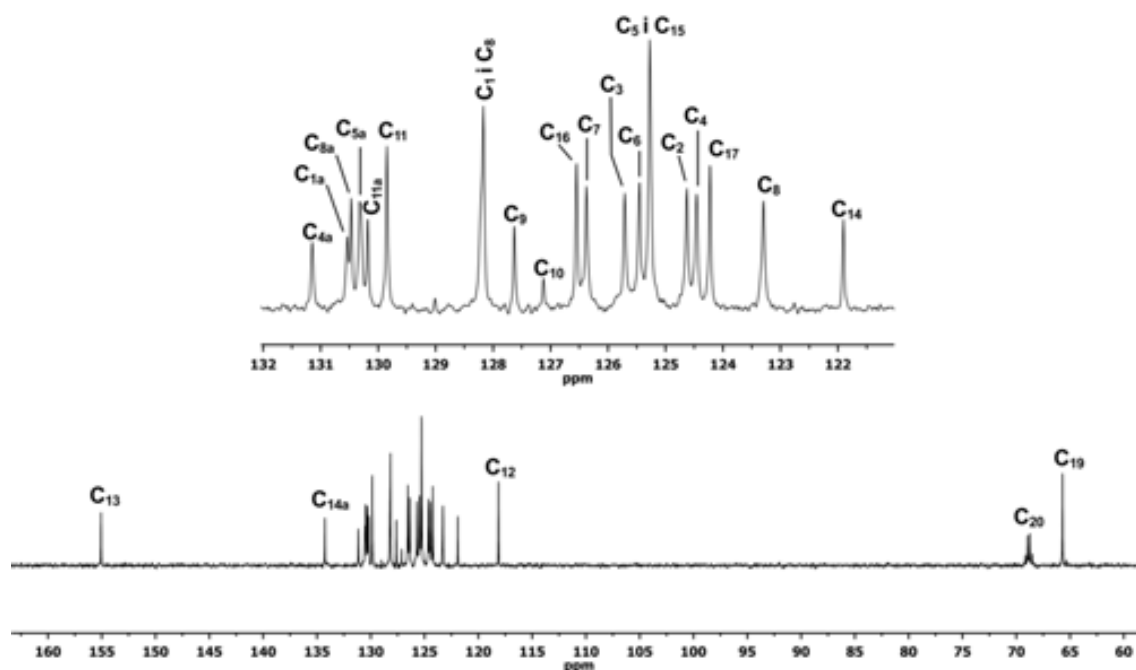
Protó	H ₁₇ i H ₂	H ₁₆	H ₁₅	H ₃ i H ₆	H ₂₀	-OH	H _R	H _S
δ (ppm)	7.42	7.33	7.24	7.17	6.82	6.58	6.06	5.83
Multiplicitat	m	ddd	d	t	m	d	d	d
J (Hz)	---	$^3J_{16,15}=8.2$ $^3J_{16,17}=6.8$ $^4J_{16,18}=1.4$	$^3J_{15,16}=8.4$	$^3J_{3,4/2}=$ $^3J_{6,5/7}=7.2$	---	$^3J_{\text{-OH},20}=5.8$	$^2J_{R,S}=11.1$	$^2J_{S,R}=11.1$

Taula 4.16. Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons del diol (**aS,R,R**)-21 en acetona- d_6 , 600 MHz i 273 K

4.8.3.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN del diol (*aS,R,R*)-21

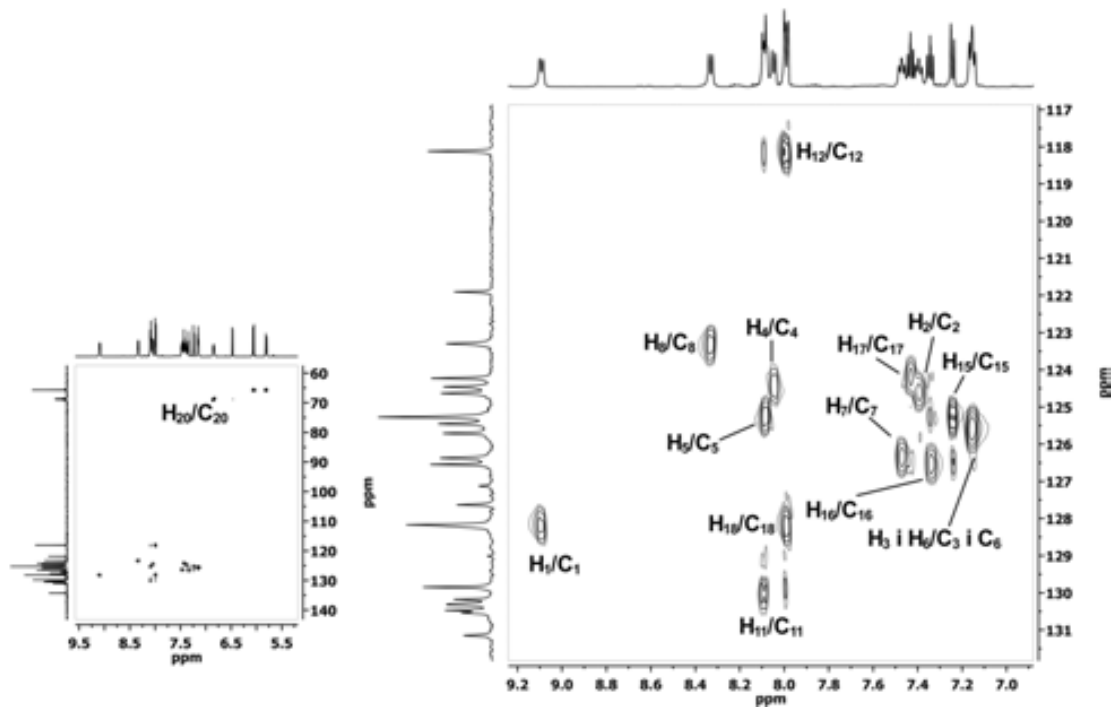
Per a la completa assignació de l'espectre de carboni corresponent al diol (*aS,R,R*)-21 ha estat necessari enregistrar experiments HSQC i HMBC, per tal de correlacionar els senyals assignades a l'espectre de protó amb els senyals de l'espectre de carboni. Aquest últim es caracteritza per tenir la major part de les seves bandes concentrades a la zona de 135 a 120 ppm, tal com es va poder observar també a en l'espectre de la dicetona (*aS*)-42 precedent.

En aquest cas el senyala 155.1 ppm es fàcilment assignable, degut a la seva posició al espectre, al C_{13} unit a oxigen. El C_{20} es correspon amb la banda situada a 68.8 ppm i es caracteritza per ser un quartet degut a l'acoblament del carboni mencionat amb els tres fluors equivalents del grup $-\text{CF}_3$, mentre que el senyala 65.7 ppm pertany al carboni alifàtic C_{19} .

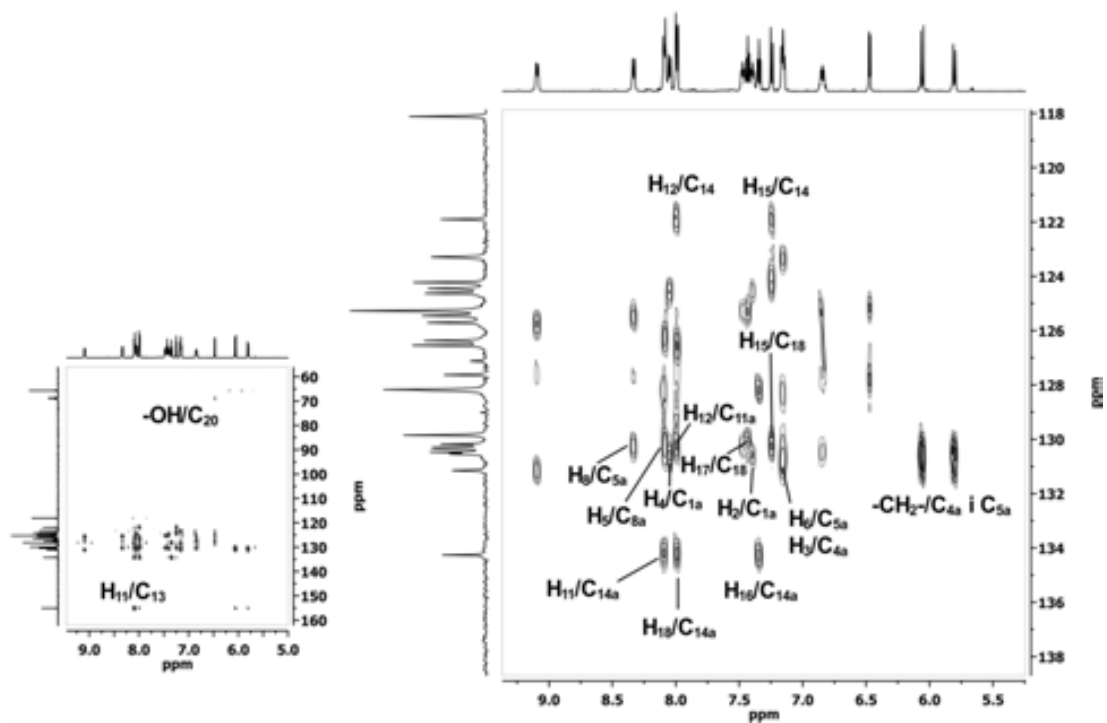


Espectre 4.27. Espectre de carboni del diol (*aS,R,R*)-21 en acetona- d_6 , 600 MHz i 273 K. La FID ha estat tractada amb EM (LB = 3 Hz)

L'assignació dels senyals situats a la zona aromàtica s'ha realitzat a través de l'espectre HSQC [espectre 4.28.], per aquells carbonis units a hidrogen i mitjançant l'experiment HMBC per a l'assignació dels carbonis quaternaris [espectre 4.29.].



Espectre 4.28. Espectre HSQC del diol (*aS,R,R*)-21 en acetona- d_6 , 600 MHz i 273 K (esquerra). Ampliació de la zona aromàtica (dreta)



Espectre 4.29. Espectre HMBC del diol (*aS,R,R*)-21 en acetona- d_6 , 600 MHz i 273 K (esquerra). Ampliació de la zona aromàtica (dreta)

A la **taula 4.15** es recullen els desplaçaments químics de totes els senyals assignats en l'espectre de carboni del diol (**aS,R,R**)-**21**, així com les constants d'acoblament C-F mesurades.

<i>Carboni</i>	C₁₃	C_{14a}	C_{4a}	C_{1a}	C_{8a}	C_{5a}	C_{11a}	C₁₁	C₁ i C₁₈	C₉	C₁₀	C₁₆
δ (ppm)	155.1	134.3	131.1	130.5	130.5	130.3	130.2	129.9	128.2	127.6	127.1	126.6

<i>Carboni</i>	C₇	C₃	C₆	C₅ i C₁₅	C₂	C₄	C₁₇	C₈	C₁₄	C₁₂	C₂₀	-CH₂-
δ (ppm)	126.4	125.7	125.5	125.3	124.6	124.5	124.2	123.3	121.9	118.1	68.8	65.7
J_{C-F} (Hz)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	32.2	---

Taula 4.17. Desplaçaments químics i constants d'acoblament dels carbonis del diol (**aS,R,R**)-**21** en acetona-*d*₆, 600 MHz i 273 K

4.9 Síntesi del diol (**aR,R,R**)-**21**

Per a la obtenció del diol (**aR,R,R**)-**21** es van aplicar les condicions experimentals optimitzades en la síntesi del diol diastereoisomèric (**aS,R,R**)-**21**. Així doncs, en un matràs de fons rodó es prepara una dissolució de la dicetona (**aR**)-**42** en toluè anhidre, a continuació el matràs es submergeix en un bany de gel per tal d'assolir una temperatura de 0 °C i s'afegeix aleshores la (*S*)-MeCBS **45**, la mescla s'agita durant aproximadament 30 minuts. Passat aquest temps s'addiciona molt lentament el catecolborà **46**, un cop acabada l'addició la reacció es deixa evolucionar realitzant controls periòdics per cromatografia de capa prima fins a que transcorregudes 6 hores ja no s'observa producte de partida. Després de l'adient tractament i purificació del cru de reacció mitjançant cromatografia en gel de sílice s'obté el diol (**aR,R,R**)-**21** amb un 60 % de rendiment final.

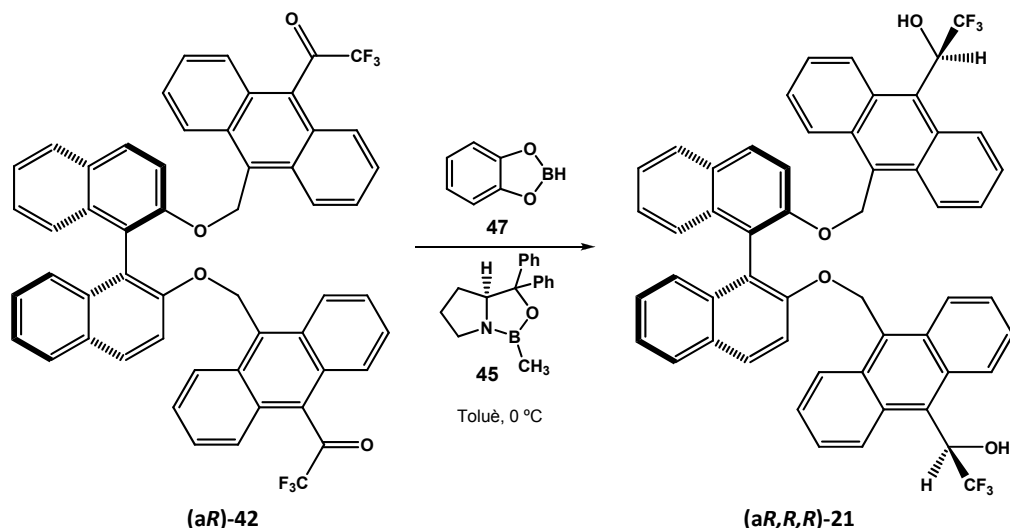


Figura 4.41. Reducció de la dicetona (aR) -42 emprant catecolborà 47 i (S) MeCBS 45

4.9.1 Estudi estructural del diol (aR,R,R) -21 en acetona- d_6

El diol (aR,R,R) -21 és una molècula estructuralment anàloga al diol (aS,R,R) -21, la única diferència entre aquests és la configuració del eix quiral, el que fa que entre ambdues molècules s'esdevingui una relació de diastereoisomeria i per tant presentaran propietats físiques i químiques diferents [figura 4.42].

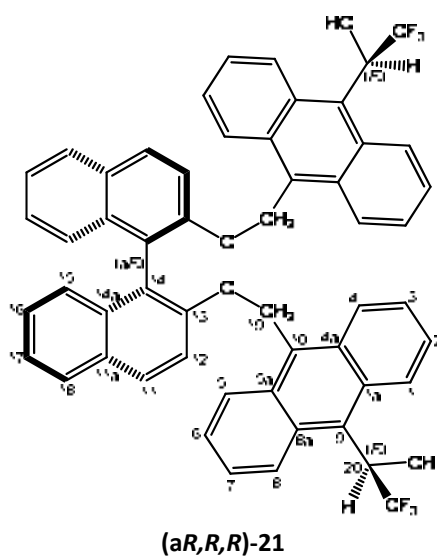


Figura 4.42. Estructura numerada del diol (aR,R,R) -21

El fet que els diols **(aS,R,R)-21** i **(aR,R,R)-21** siguin diastereoisòmers fa que presentin espectres de protó i carboni diferents. Si s'enregistra l'espectre de protó del diols esmentats sota les mateixes condicions experimentals (espectròmetre, dissolvent i temperatura) es pot observar com els senyals obtinguts per a cadascun dels diols són pràcticament idèntics exceptuant que els corresponents al diol **(aR,R,R)-21** estan situats a desplaçaments químics lleugerament més grans, per tant estan lleugerament més apantallats, i algunes d'elles presenten una major resolució. A l'ampliació de la zona de 8.20 a 7.90 ppm mostrada a la **figura 4.42** es pot observar com els senyals de l'espectre de color verd, pertanyents al diol **(aR,R,R)-21**, estan situats a desplaçaments químics més grans i estan més separats que les bandes corresponents al diol **(aS,R,R)-21** (espectre en lila).

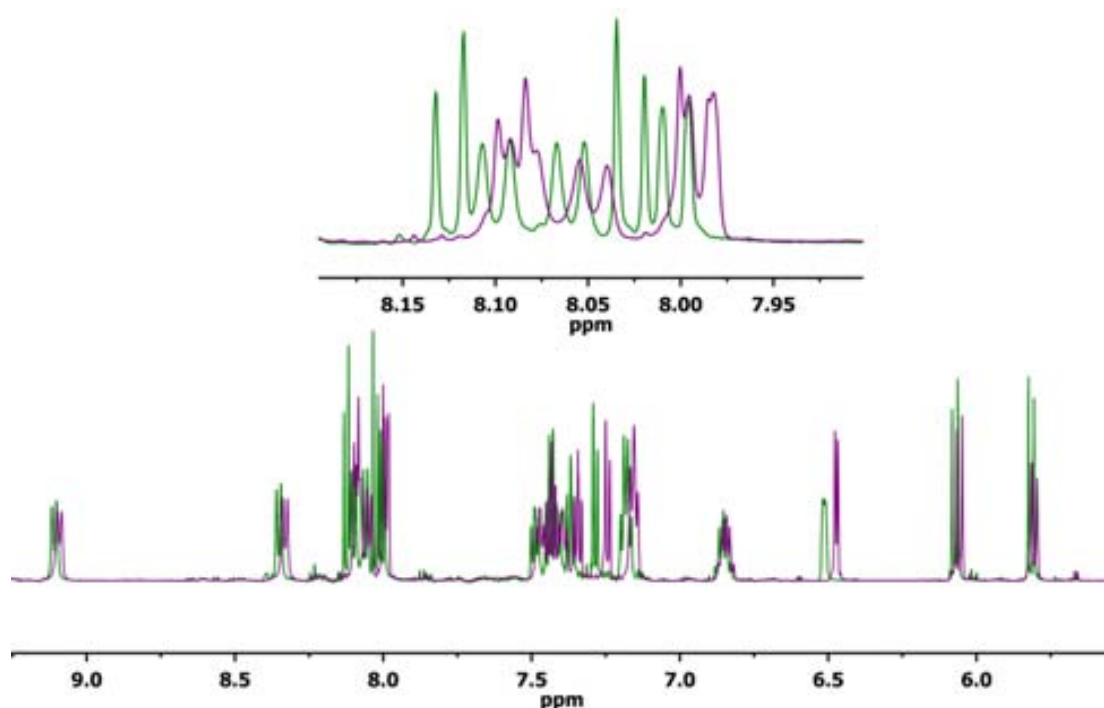


Figura 4.43. Espectres de protó superposats del diol **(aS,R,R)-21** (lila) i el diol **(aR,R,R)-21** (verd) en acetona- d_6 , 600 MHz i 270 K. La FIDs han estat tractada amb GM (LB = -0.8 Hz, GB = 0.8)

4.9.1.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN del diol **(aR,R,R)-21** en acetona- d_6

L'assignació de l'espectre de protó del diol **(aR,R,R)-21** s'ha realitzat enregistrant el corresponent espectre en un espectròmetre *Bruker* de 600 MHz emprant acetona- d_6 com a dissolvent i a 270 K de temperatura. Els dissolvent i la temperatura s'han escollit considerant que s'esdevingui el mínim solapament entre els senyals de la mostra i les del solvent, i la màxima resolució possible per a les bandes del diol **(aR,R,R)-21**. Per a la identificació de tots els protons de la molècula ha estat necessària l'ajuda de la informació proporcionada pels

espectres nOe selectius, que un cop més ha permès la discriminació entre els senyals dels protons diastereotòpics del metilè. S'assignen així les bandes situades a 6.07 i 5.82 ppm als protons H_S i H_R , respectivament, degut a que el doblet corresponent al protó H_R presenta efecte nOe amb el protó $H_{15'}$, corresponent a la subunitat bisnaftalènica a la que no està enllaçat [figura 4.43.]. Cal destacar que aquesta assignació és contrària a la que s'observà per al diol (**aS,R,R**)-21, on el protó que tenia senyal nOe amb $H_{15'}$ era el protó H_S .

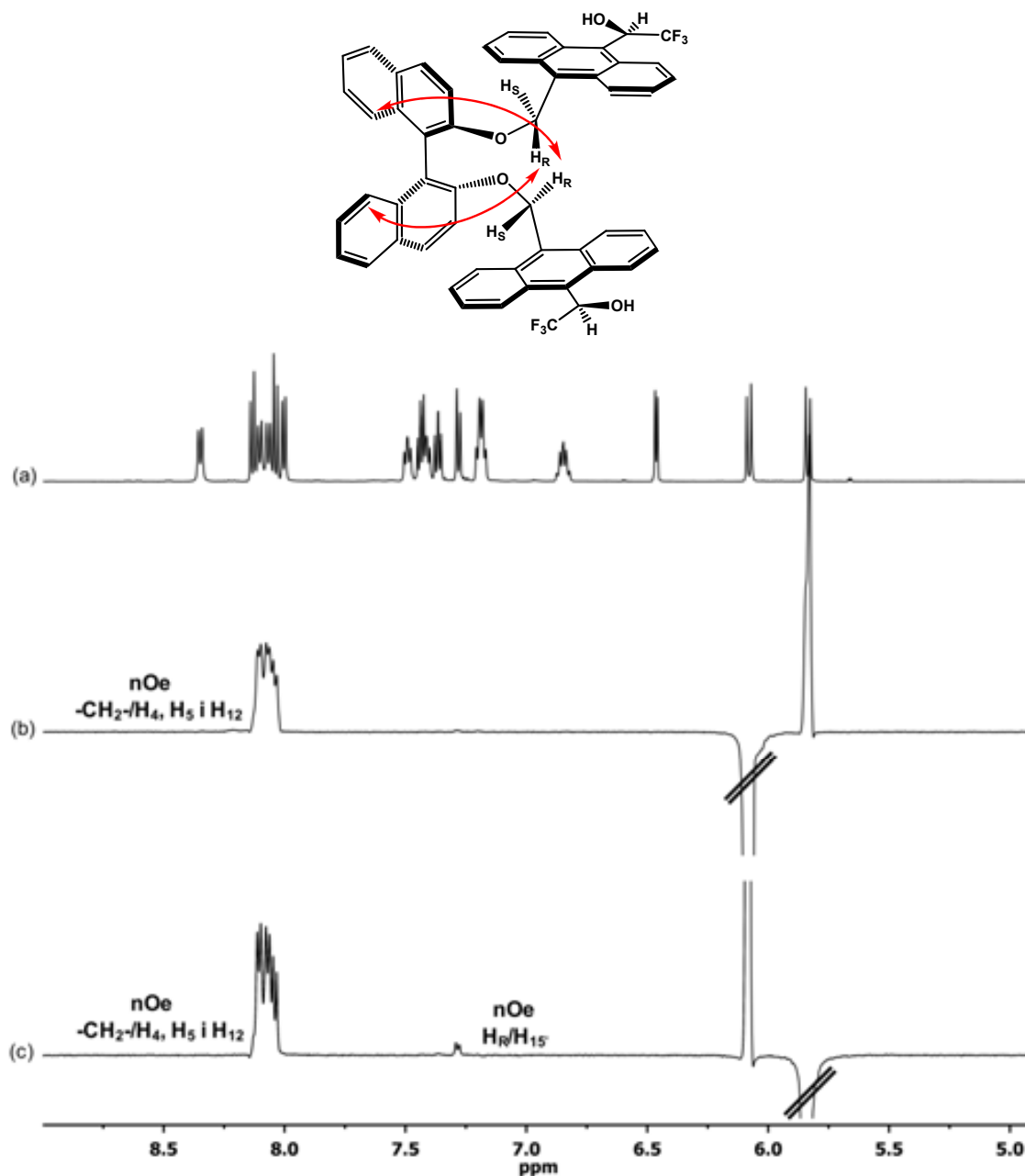
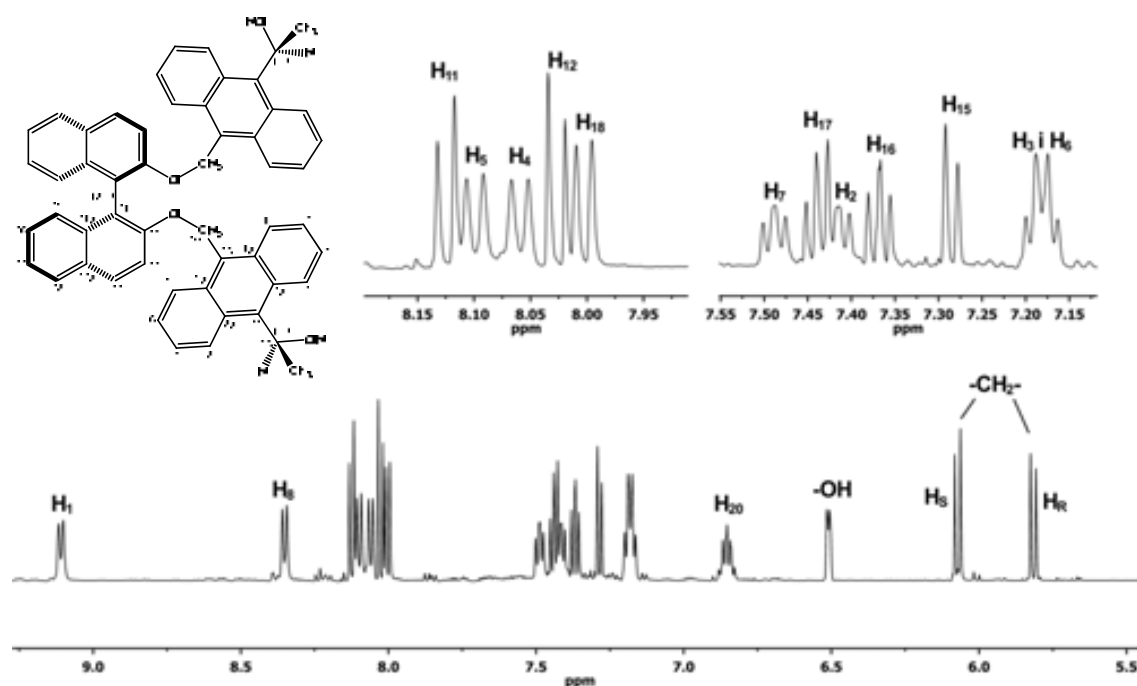


Figura 4.44. (a) Espectre de protó del diol (**aR,R,R**)-21 en acetona- d_6 , 600 MHz i 270 K. Espectres nOe selectius del diol (**aR,R,R**)-21 (b) saturació de H_R $\delta = 5.82$ ppm (c) saturació de H_S $\delta = 6.07$ ppm

Per a l'assignació de la resta de protons de la molècula, tant antracènics com binòlics, es necessita de la combinació de la informació proporcionada pels experiments nOe selectius i l'espectre de correlació bidimensional de correlació protó-protó [veure annex espectre 10.44.].

L'**espectre 4.30** mostra l'espectre de protó corresponent al diol (**aR,R,R**)-**21** unívocament assignat.



Espectre 4.30. Espectre de protó del diol (**aR,R,R**)-**21** en acetona- d_6 , 270 K, 600 MHz. La FID ha estat tractada amb GM (LB = -0.8 Hz, GB = 0.8)

A la **taula 4.16** es poden trobar els valors de desplaçament químic, tipus de multiplicitat i constants d'acoblament mesurades per al diol (**aR,R,R**)-**21**.

Protó	H ₁	H ₈	H ₁₁	H ₅	H ₄	H ₁₂	H ₁₈	H ₇
δ (ppm)	9.11	8.35	8.12	8.10	8.06	8.03	8.00	7.49
Multiplicitat	d	d	d	d	d	d	d	d
J (Hz)	$^3J_{1,2}=9.1$	$^3J_{8,7}=9.0$	$^3J_{11,12}=9.1$	$^3J_{5,6}=8.9$	$^3J_{4,3}=8.9$	$^3J_{12,11}=9.1$	$^3J_{18,17}=8.2$	$^3J_{7,6/8}=9.1$

Protó	H ₁₇ i H ₂	H ₁₆	H ₁₅	H ₂ i H ₆	H ₂₀	-OH	H _S	H _R
δ (ppm)	7.43	7.37	7.28	7.18	6.86	6.51	6.07	5.82
Multiplicitat	m	dd	d	q _{ampl}	m	d	d	d
J (Hz)	---	$^3J_{16,15}=8.5$ $^3J_{16,17}=6.9$	$^3J_{15,16}=8.4$	---	---	$^3J_{OH,20}=5.3$	$^3J_{S,R}=11.1$	$^3J_{R,S}=11.1$

Taula 4.18. Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons del diol (**aR,R,R**)-**21** en acetona- d_6 , 600 MHz i 270 K

4.9.1.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN del diol (*aR,R,R*)-21 en acetona- d_6

L'assignació de l'espectre de carboni del diol (*aR,R,R*)-21 s'ha realitzat a través de la informació proporcionada pels experiments bidimensional de correlació heteronuclear HSQC i HMBC [veure annex espectre 10.52 i 10.53.]. Anàlogament a el observat anteriorment, l'espectre de carboni (*aR,R,R*)-21 presenta un gran nombre de senyals aglutinades en la zona compresa entre 135 i 120 ppm, per aquesta raó es va enregistrar també un espectre DEPT per tal de facilitar la discriminació entre els pics dels carbonis quaternaris i els dels carbonis protonats [figura 4.44.].

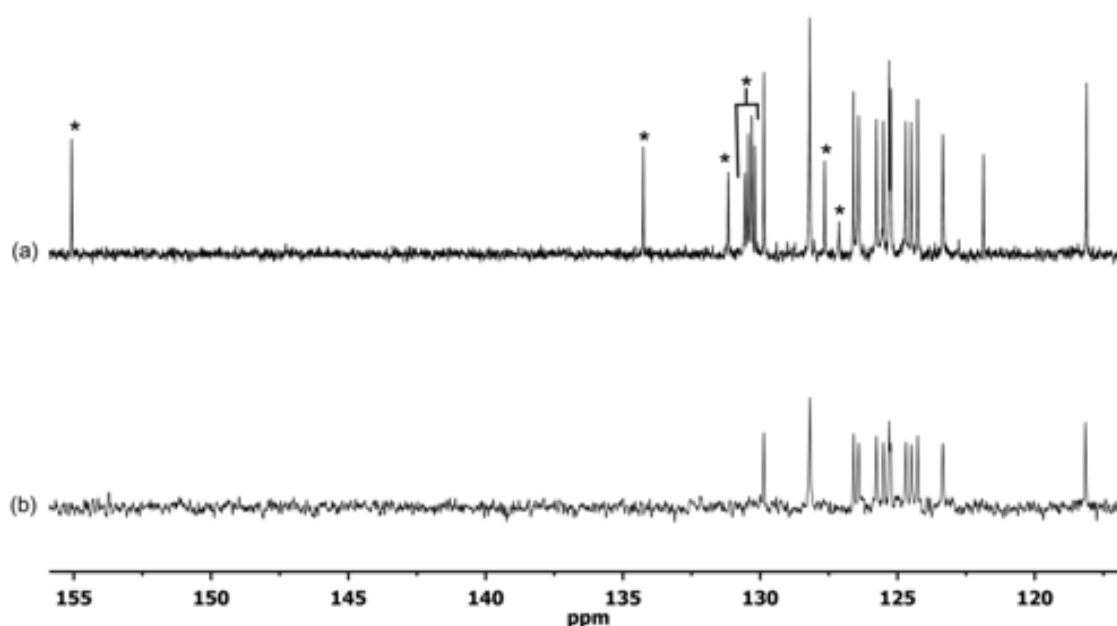
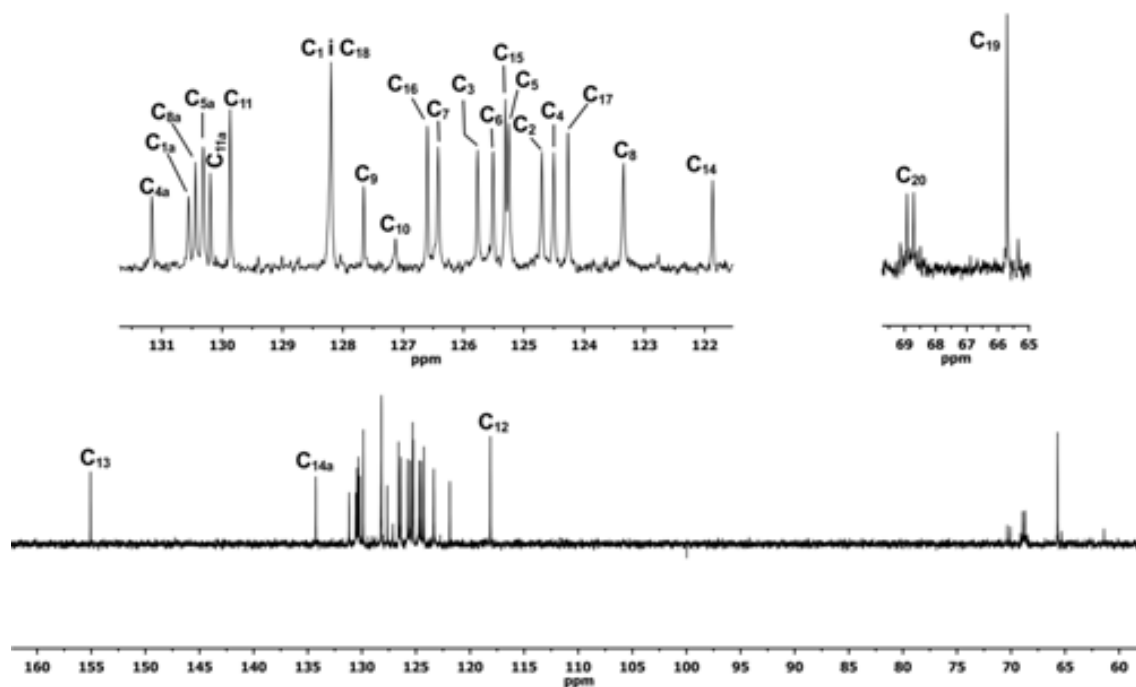


Figura 4.45. (a) Ampliació de la zona de 155 a 115 ppm de l'espectre ^{13}C -RMN del diol (*aR,R,R*)-21 en acetona- d_6 , 600 MHz i 270 K (b) Ampliació de la zona 155 a 115 ppm de l'espectre DEPT135 del diol (*aR,R,R*)-21 en acetona- d_6 , 600 MHz i 270 K. (*) Indica els carbonis quaternaris

L'espectre 4.31 mostra l'espectre de carboni del diol (*aR,R,R*)-21 completament assignat. Cal destacar la facilitat en l'assignació dels carbonis C_{13} , C_{20} i C_{19} per la seva posició a l'espectre, a més el senyal corresponent al carboni C_{20} apareix com a quartet degut al acoblament del carboni amb els tres fluors equivalents del grup trifluorometil.



Espectre 4.31. Espectre de carboni del diol (**aR,R,R**)-21 en acetona- d_6 , 600 MHz i 270 K

La **taula 4.17** recull els valors de desplaçament químic i constants d'acoblament C-F mesurades per al diol (**aR,R,R**)-21 en acetona- d_6 .

Carboni	C ₁₃	C _{14a}	C _{4a}	C _{1a}	C _{8a}	C _{5a}	C _{11a}	C ₁₁	
δ (ppm)	155.1	134.3	131.2	130.6	130.4	130.3	130.2	129.9	
Carboni	C ₁ i C ₁₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₆	C ₇	C ₃	C ₆	C ₁₅	
δ (ppm)	128.2	127.7	127.1	126.6	126.4	125.8	125.5	125.3	
Carboni	C ₅	C ₂	C ₄	C ₁₇	C ₈	C ₁₄	C ₁₂	C ₂₀	-CH ₂ -
δ (ppm)	125.2	124.7	124.5	124.3	123.4	121.9	118.1	68.8	65.7
J_{C-F} (Hz)	---	---	---	---	---	---	---	32.1	---

Taula 4.19. Desplaçaments químics i constants d'acoblament dels carbonis del diol (**aR,R,R**)-21 en acetona- d_6 , 600 MHz i 270 K

4.9.2 Estudi estructural del diol (**aR,R,R**)-21 en CDCl₃

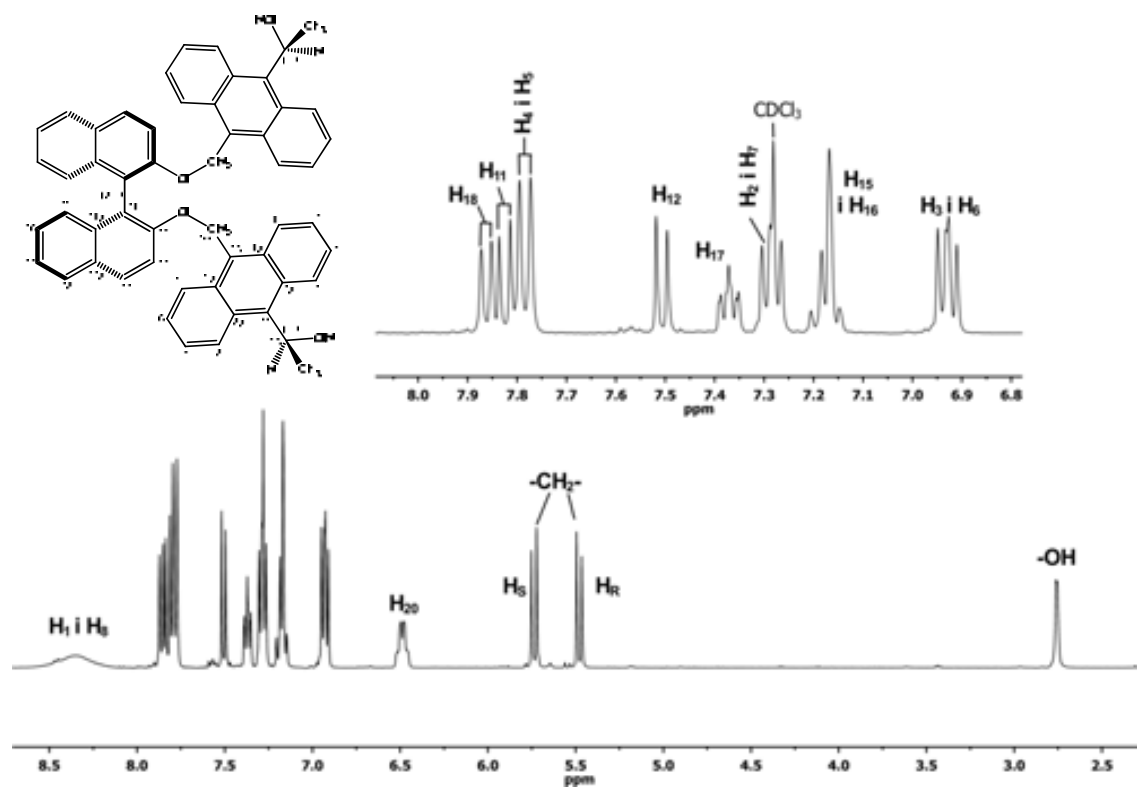
Davant el fet que els posteriors estudis de solvatació es realitzaran en CDCl₃ per tal d'evitar en cert grau la competència entre el dissolvent i els solut, es va decidir dur a terme la caracterització d'uns dels diastereoisòmers del diol **21** en aquest solvent i així poder identificar els senyals corresponents al CSA **21** en els corresponents estudis de la capacitat enatiodiferenciadora.

Així doncs, es van enregistrar, en un espectròmetre *Bruker* de 400 MHz de freqüència i a 330 K de temperatura, tots els espectres necessaris tant bidimensionals com monodimensionals necessaris per a la completa identificació dels protons i carbonis del diol (**aR,R,R**)-**21**.

4.9.2.1 Assignació de l'espectre de ¹H-RMN del diol (**aR,R,R**)-21 en CDCl₃

La principal diferència observada a l'espectre en CDCl₃ respecte al enregistrar en acetona-*d*₆, és que en aquest últim els senyals dels protons H₁ i H₈ apareixien com a senyals independents i ben definides [espectre 4.30.], mentre que ara aquests dos protons apareixen conjuntament en una banda ample ($\delta = 8.35$ ppm) degut a que es dona una situació de bescanvi lent respecte a l'escala de treball de la RMN [espectre 4.32.]. Cal remarcar que els protons H₄ i H₅ apareixen com a un doblet ben definit a 7.77 ppm indicant que la rotació al voltant de l'enllaç C₁₀-C₁₉ tindrà un valor de barrera de rotació més baix que el corresponent a l'enllaç C₉-C₂₀.

Una segona diferència important és que a l'espectre en CDCl₃ no trobem els protons del grup alcohol acoblats al protó metínic (H₂₀), degut al bescanvi dels primers amb l'aigua residual que porta el solvent. Això fa també que el senyal corresponent al protó H₂₀ sigui ara un quartet, degut al acoblament amb els tres fluors equivalents del substituent -CF₃, i no pas un aparent sextuplet com s'observà en l'espectre del diol (**aR,R,R**)-**21** en acetona-*d*₆.



Espectre 4.32. Espectre de protó del diol (*aR,R,R*)-21 en CDCl_3 , 330 K, 400 MHz

Protó	H_1 i H_8	H_{18}	H_{11}	H_4 i H_5	H_{12}	H_{17}
δ (ppm)	8.35	7.86	7.82	7.78	7.51	7.37
Multiplicitat	s_{ampl}	d	d	d	d	ddd
J (Hz)	---	${}^3J_{18,17} = 8.0$	${}^3J_{11,12} = 8.9$	${}^3J_{4,3} = {}^3J_{5,6} = 8.8$	${}^3J_{12,11} = 8.9$	${}^3J_{17,18} = 8.1$ ${}^3J_{17,16} = 6.0$ ${}^3J_{17,15} = 2.0$

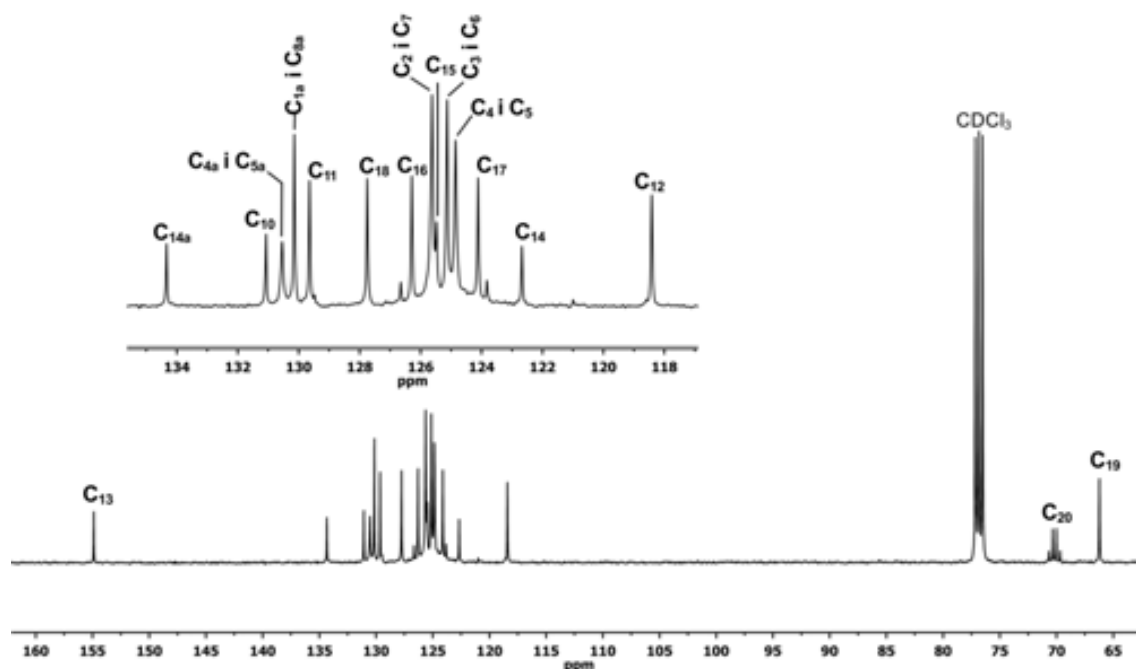
Protó	H_2 i H_7	H_{15} i H_{16}	H_3 i H_6	H_{20}	H_5	H_R	-OH
δ (ppm)	7.29	7.17	6.93	6.49	5.74	5.48	2.76
Multiplicitat	m	m	ddd	q	d	d	s
J (Hz)	---	---	${}^3J_{3,4} = {}^3J_{6,5} = 9.1$ ${}^3J_{3,2} = {}^3J_{6,7} = 6.4$ ${}^3J_{3,1} = {}^3J_{6,8} = 1.2$	${}^3J_{20,F} = 7.2$	${}^3J_{S,R} = 11.5$	${}^3J_{R,S} = 11.5$	---

Taula 4.20. Desplaçaments químics, multiplicitats i constants d'acoblament dels protons del diol (*aR,R,R*)-21 en CDCl_3 , 400 MHz i 330 K

4.9.2.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN del diol (*aR,R,R*)-21 en CDCl_3

La total assignació dels carbonis del diol (*aR,R,R*)-21 emprant CDCl_3 com a dissolvent s'ha realitzat a partir de la informació extreta dels espectres bidimensionals HSQC i HMBC [veure annex espectre 10.55 i 10.56].

A continuació es mostra el corresponent espectre de carboni unívocament assignat [espectre 4.33.].



Espectre 4.33. Espectre de carboni del diol (*aR,R,R*)-21 en CDCl_3 , 330 K, 400 MHz

La **taula 4.18** recull els valors de desplaçament químic i constants d'acoblament C-F mesurades per al diol (*aR,R,R*)-21 en CDCl_3 .

Carboni	C ₁₃	C _{14a}	C ₁₀	C _{4a} i C _{5a}	C _{1a} i C _{8a}	C ₁₁	C ₁₈	C ₁₆
δ (ppm)	154.9	134.3	131.1	130.5	130.1	129.6	127.7	126.3
$J_{\text{C-F}}$ (Hz)	---	---	---	---	---	---	---	---

Carboni	C ₂ i C ₇	C ₁₅	C ₃ i C ₆	C ₄ i C ₅	C ₁₇	C ₁₄	C ₁₂	C ₂₀	C ₁₉
δ (ppm)	125.6	125.5	125.1	124.8	124.1	122.7	118.4	70.2	66.2
$J_{\text{C-F}}$ (Hz)	---	---	---	---	---	---	---	33.4	---

Taula 4.21. Desplaçaments químics i constants d'acoblament dels carbonis del diol (*aR,R,R*)-21 en CDCl_3 , 400 MHz i 330 K de temperatura

4.9.2.3 Càlcul de la barrera de rotació de (aR,R,R)-21 en CDCl₃

Per a quantificar les diferències observades en l'espectre de protó respecte a la cinètica de rotació al voltant dels enllaços C₉-C₂₀ i C₁₀-C₁₉ es van enregistrar una sèrie d'espectres de protó d'una solució 43 mM del diol (aR,R,R)-21 en CDCl₃ a diferents temperatures compreses en un rang de 260 a 330 K. A la **figura 4.45** es pot observar com els senyals dels protons H₁ i H₈, i els protons H₄ i H₅ evolucionen al augmentar la temperatura fins a col·lapsar en un sol senyal ample a les respectives temperatures de coalescència.

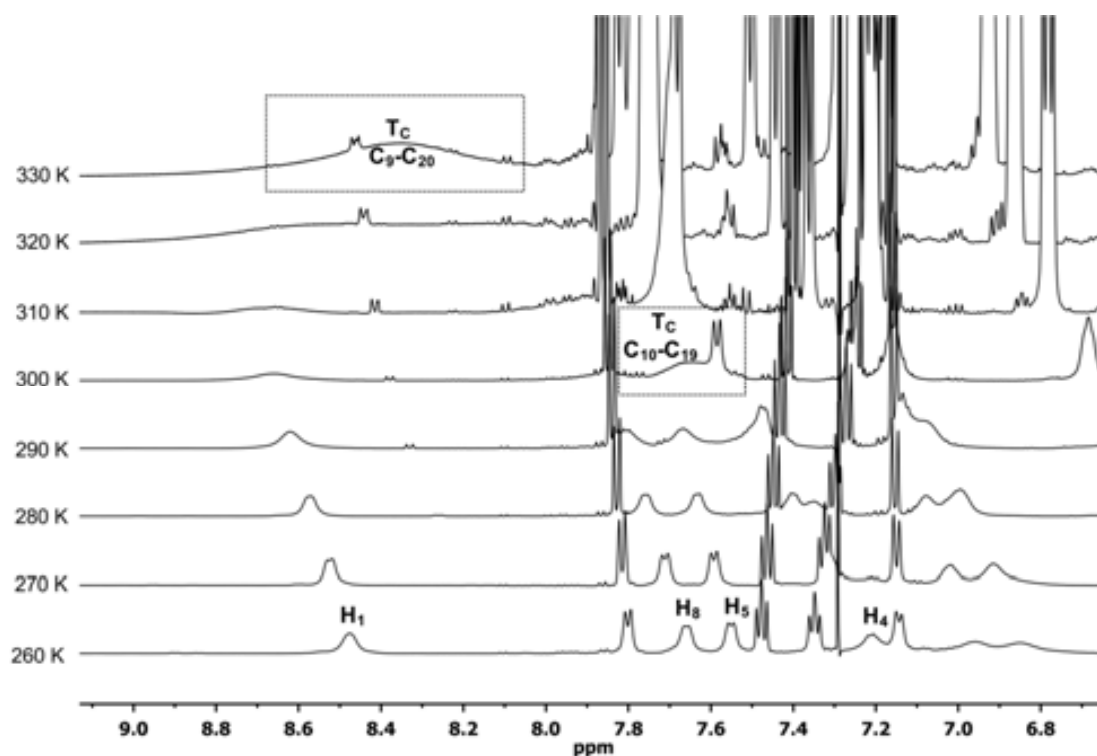


Figura 4.46. Evolució de l'espectre 1H-RMN 600 MHz del diol (aR,R,R)-21 en CDCl₃ a diferents temperatures.

Per poder aplicar el mètode d'anàlisi del perfil de línia¹⁶³ (CLSA) es van determinar les temperatures de coalescència i les constants de velocitats per a cadascun dels enllaços observats, seguidament als valors resultants s'aplica l'equació d'Eyring obtenint els valors d'energia lliure d'activació associats a cada un dels enllaços estudiats [taula 4.18].

¹⁶³ L'explicació detallada del mètode d'anàlisi del perfil de línia (CLSA) es pot trobar a l'apartat 1.5.4.1 (pàgina 39)

Enllaç	$\delta\nu$ (s ⁻¹)	T _c (K)	k (s ⁻¹)	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
C ₉ -C ₂₀	492.7	330	1094.6	14.8
C ₁₀ -C ₁₉	204.2	300	453.57	13.9

Taula 4.22. Constants de velocitat i energies lliures determinades a la temperatura de coalescència.

El valor d'energia lliure determinat per a l'enllaç C₉-C₂₀ és de 14.8 kcal/mol, mentre que el calculat per a l'enllaç C₁₀-C₁₉ és lleugerament més baix (13.9 kcal/mol). Aquest resultat és coherent amb el que s'ha observat a l'espectre de protó del diol (**aR,R,R**)-**21** en CDCl₃, ja que la rotació al voltant de l'enllaç C₉-C₂₀ es veurà més impedida degut a la presència de substituents voluminosos com és el grup trifluorometil.

5 Resultats i discussió III: Estudi de la dicetona **42**

5.1 Estudi de solvatació de la dicetona (**aS**)-**42** front la (\pm)-1-(1-naftil)etilamina **22**

Degut a al gran capacitat d'associació observada anteriorment per a la dicetona (**aS**)-**42** es va decidir realitzar un assaig de solvatació entre aquesta i un solut quiral utilitzat habitualment al nostre grup de recerca com a referència per a poder comparar la capacitat enantiodiferenciadora dels diferents CSA's sintetitzats, aquest és la 1-(1-naftil)etilamina **22** [figura 5.1].

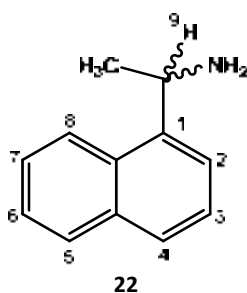
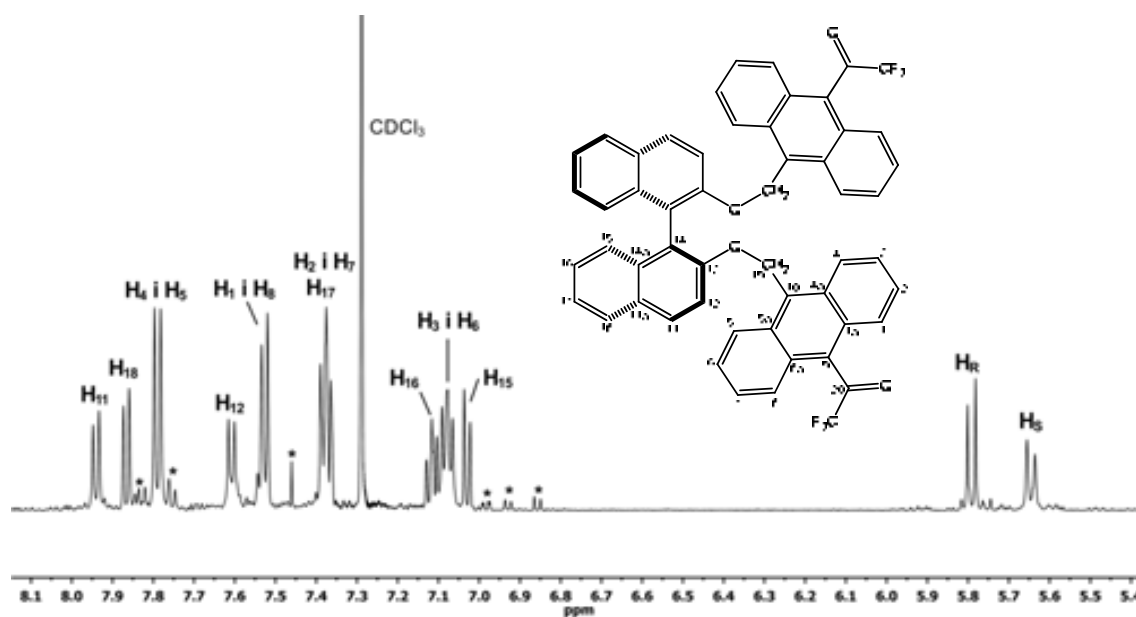


Figura 5.1. Estructura numerada de la 1-(1-naftil)etilamina **22**

Abans però, es va realitzar la completa caracterització de la dicetona (**aS**)-**42** emprant CDCl_3 com a dissolvent deuterat, ja que en els estudis de solvatació s'acostumen a enregistrar en dissolvents apròtics per tal d'evitar la competència entre el solvent i el solut pel CSA.

L'espectre **5.1** mostra el corresponent espectre de protó unívocament assignat d'una solució 1.0 mM en CDCl_3 de la dicetona (**aS**)-**42** adquirit en un espectròmetre *Bruker* de 600 MHz de freqüència i a 298 K de temperatura. Es va escollir realitzar la caracterització a aquesta baixa concentració per tal d'evitar al màxim l'agregació de les molècules de (**aS**)-**42**. Els espectres bidimensionals, tant de correlació homonuclear com heteronuclear, necessaris per a l'assignació de l'espectre de protó, així com el corresponent espectre de carboni unívocament assignat es poden trobar a l'annex [espectre 10.58.-10.61].



Espectre 5.1. Espectre de protó 1.0 mM de la dicetona (**aS**)-**42** en CDCl_3 , 600 MHz i 298K. (*) Indica impuresa

Així doncs, per a la realització de l'experiment i tenint en compte els aspectes teòrics¹⁶⁴ es va preparar una solució 0.03 M de l'amina racèmica **22**, introduint 2.4 μl (0.015 mmol) dissolts en 0.5 ml de CDCl_3 . A continuació es realitzen successives addicions de 5.2 mg (0.006 mmol, 0.4 equivalents) de la dicetona (**aS**)-**42** fins a un total de 2.2 equivalents, mantenint el volum de solució constant i enregistrant el corresponent espectre de protó després de cada addició. Els espectres es van adquirir en un espectròmetre *Bruker* de 600 MHz, a 298 K i amb 32 *scans*.

La **figura 5.2** mostra l'espectre de protó de l'amina racèmica **22**, on es poden observar dos senyals susceptibles d'esser diferenciats com per exemple el quartet del protó metínic H_9 (5.0 ppm) i el doblet del protó aromàtic H_8 (8.18 ppm). Com es pot observar, convenientment indicat a l'espectre, en les addicions successives de dicetona (**aS**)-**42** no s'aprecia cap tipus de moviment ni de desdoblament en els protons corresponents a l'amina **22**, mentre que per als protons pertanyents a la dicetona (**aS**)-**42** es produeix el mateix moviment en els senyals que ja s'havia observat en l'estudi d'associació de la dicetona racèmica **42**. Es dedueix d'aquest estudi que la dicetona (**aS**)-**42** no es capaç d'actuar com a CSA en front l'amina racèmica **22**, sinó que experimenta preferentment una auto-associació.

¹⁶⁴ Apartat 1.4.2 Principis de la interacció CSA-solut (pàgina 27)

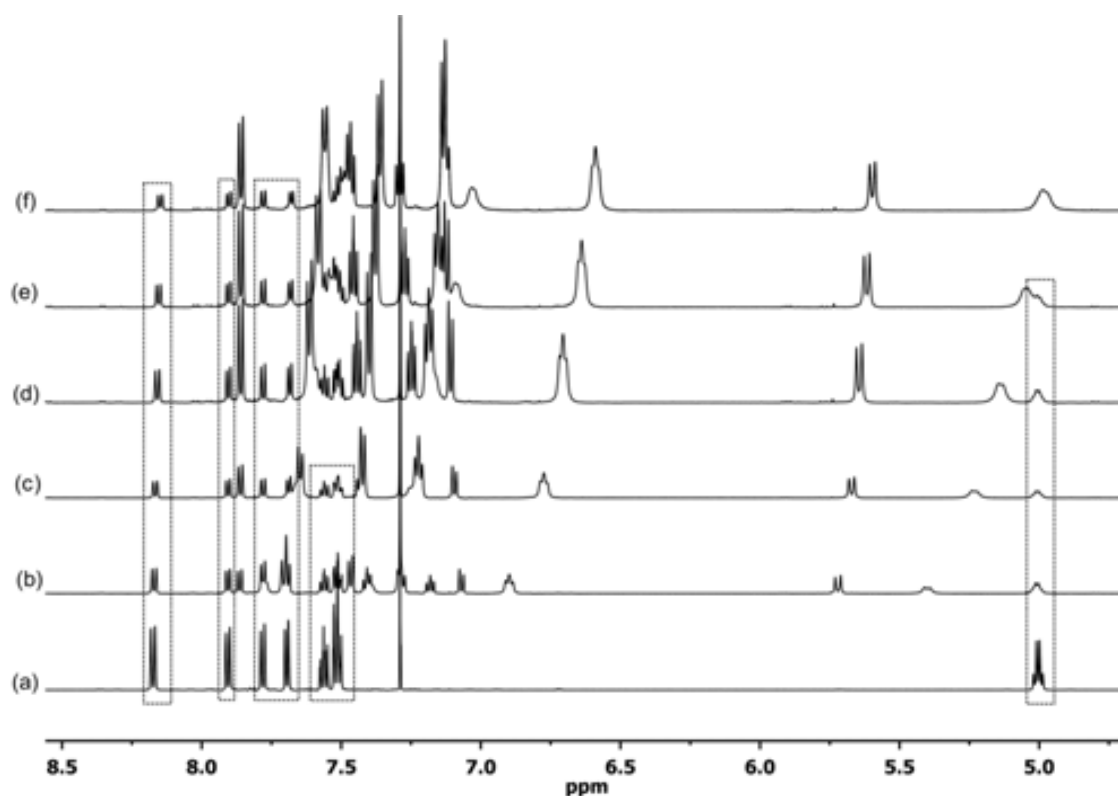


Figura 5.2. Espectres de ^1H -RMN de l'evolució del protons de l'amina racèmica **22** (a) en absència de dicetona (aS)-**42**. De (b) fins a (f) addicions successives de 0.4 en 0.4 equivalents de la dicetona (aS)-**42**

5.2 Estudi de l'auto-associació dicetona (aS)-**42**

Davant els resultats obtinguts en el intent de solvatació de la 1-(1-natftil)etilamina **22** emprant la dicetona (aS)-**42**, es va decidir realitzar un estudi de la capacitat d'auto-associació dicetona (aS)-**42** utilitzant un rang de concentracions més ampli que el estudiat en el cas de la dicetona racèmica. Així doncs, es van enregistrar els espectres de protó de 19 mostres de diferent concentració de la dicetona (aS)-**42** en CDCl_3 compreses en un rang entre 136 mM i 1 mM [figura 5.3.]. Es pot observar com els senyals corresponents als protons antracènics així com el protons H_{11} i H_{12} pertanyents a l'esquelet binòlic experimenten un desplaçament cap a camps alts a mesura que augmenta la concentració de la mostra, és a dir, estan cada cop més desapantallats indicant la seva participació en l'auto-associació degut a la formació d'interaccions π . En canvi, els protons H_{15} , H_{16} i H_{17} experimenten un desplaçament dels seus senyals cap a freqüències altes, per tant es desapantallen a mesura que la concentració de la mostra augmenta, cosa que es pot interpretar com que tenen una menor participació en la formació dels agregats.

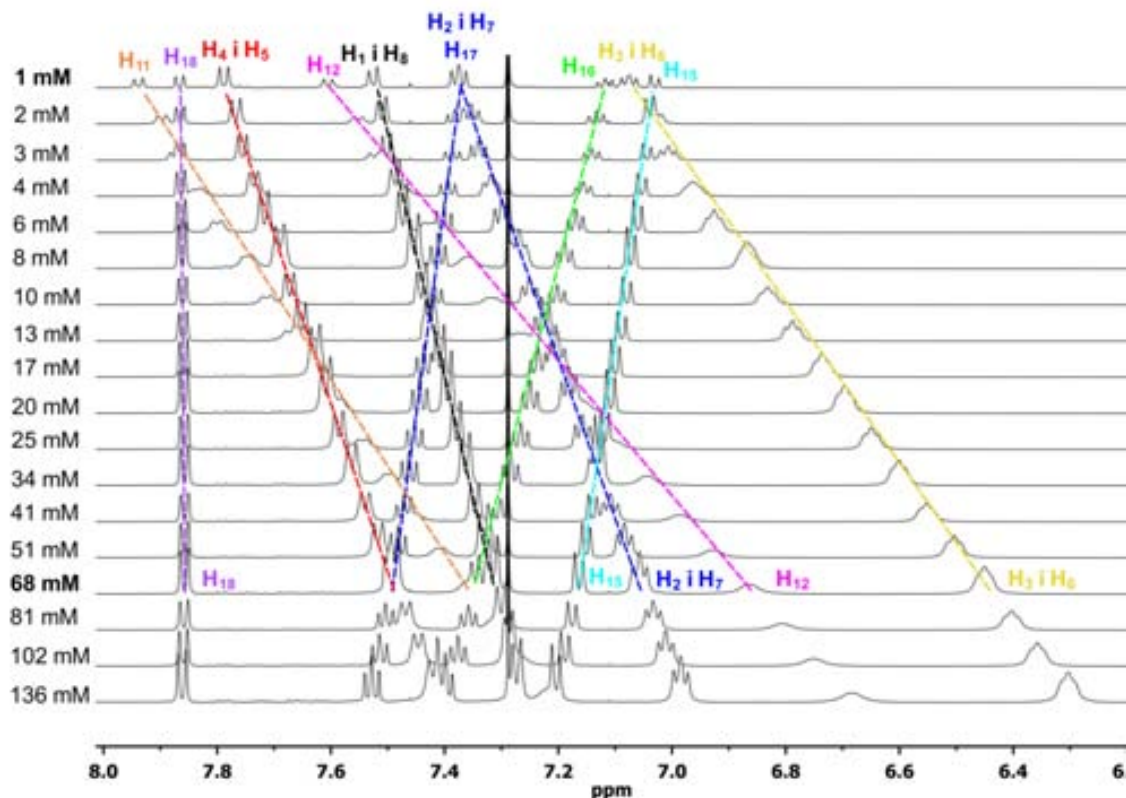


Figura 5.3. Estudi associació de la dicetona (aS)-42 en CDCl₃, 600 MHz i 298 K

Per altra banda a la **figura 5.4** es mostra la zona dels protons diastereotòpics del grup metilè en els espectres de protó enregistrats per a les mostres de la dicetona (aS)-42 de diferent concentració, on es pot observar com ambdós protons es desplacen cap a freqüències baixes a mesura que la concentració de dicetona (aS)-42 augmenta. La diferència entre el moviment de les bandes és considerablement diferent, observant un major desplaçament i eixamplament de banda per al senyal corresponent al protó H₅, indicatiu de la seva major participació en la formació dels agregats de la dicetona (aS)-42.

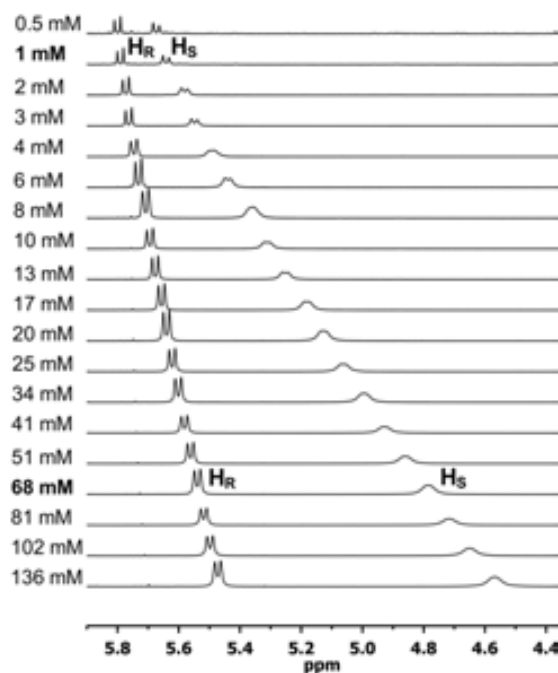


Figura 5.4. Estudi associació de la dicetona (a5)-42 en CDCl_3 , 600 MHz i 298 K

5.2.1 Determinació de la constant d'auto-associació de (a5)-42 en CDCl_3

Per tal de quantificar la capacitat d'auto-associació observada en l'estudi de la dicetona (a5)-42 es va decidir estudiar la seva agregació mitjançant experiments de difusió DOSY (*Diffusion Ordered Spectroscopy*). Com ja s'ha comentat a la introducció¹⁶⁵ aquest tipus d'experiments es basen en la mesura del decreixement dels senyals de l'espectre de protó al llarg del temps i permeten la representació de les dades obtingudes en dues dimensions, on es representa l'espectre de protó convencional en una dimensió (*eix x*) i el coeficient de difusió en l'altre (*eix y*).

Així doncs, es van preparar cinc mostres de dicetona (a5)-42 en CDCl_3 a diferents concentracions abastant un rang entre 2 mM i 78 mM, es van enregistrar per a cada una els corresponents espectres de protó i de difusió.

La figura 5.5 mostra els diferents espectres de protó adquirits en un espectròmetre Bruker de 600 MHz de freqüència i 298 K de temperatura per a cada una de les mostres de la dicetona (a5)-42 de diferent concentració. S'observa clarament que aquestes segueixen la mateixa

¹⁶⁵ Apartat 1.5.2.2. Experiments de difusió (pàgina 35)

tendència en el moviment dels senyals observada en l'estudi d'auto-associació, indicant la seva agregació.

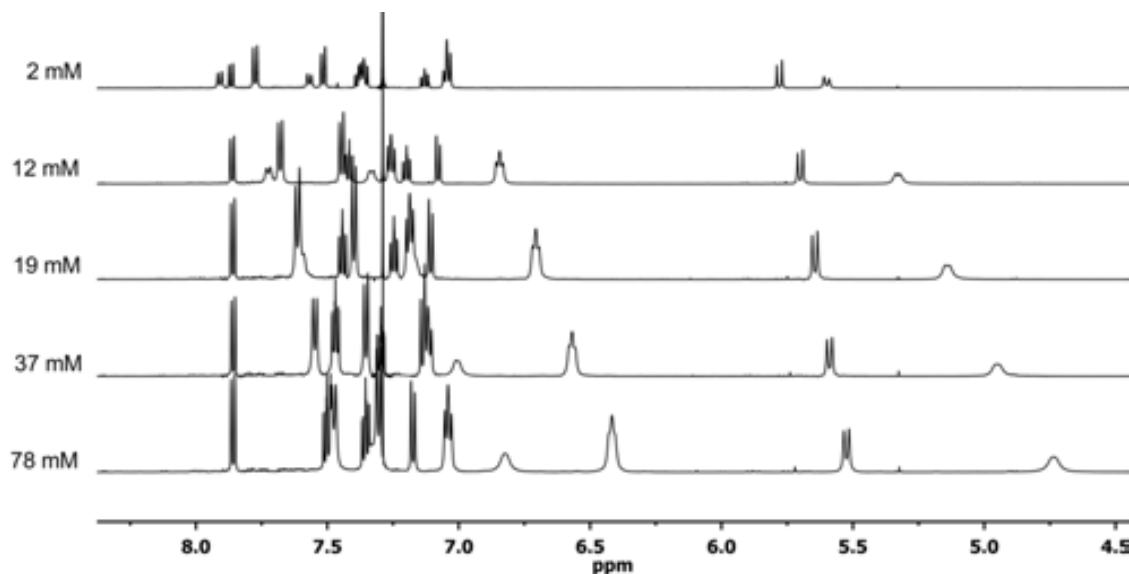


Figura 5.5. Espectres ^1H -RMN de la dicetona (aS)-42 a diferents concentracions en CDCl_3 , 600 MHz i 298 K. Per a cada concentració es va enregistrar el corresponent espectre DOSY

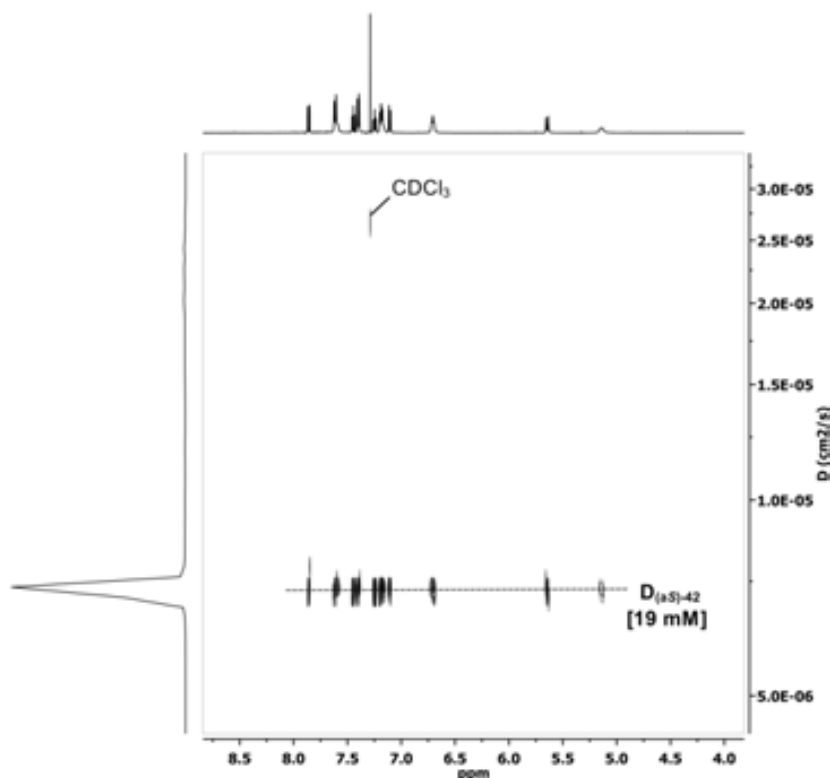
Per cada un dels espectres DOSY enregistrats es va poder mesurar el respectiu coeficient de difusió D corresponent a cascuna de les concentracions estudiades. El valor aproximat del coeficient de difusió es pot extreure de manera gràfica a partir de l'espectre bidimensional, però per a tenir un valor més acurat cal mesurar l'atenuació dels senyals en els diferents espectres de protó a mesura que la intensitat general del gradient aplicat augmenta, els valors obtinguts es representen segons l'equació 5.1.

Equació 5.1

on el pendent de la recta obtinguda correspondrà al coeficient de difusió D en cm^2/s .

A la **figura 5.2** es mostra l'espectre DOSY obtingut per a la mostra 19 mM de dicetona (aS)-42 en CDCl_3 enregistrat en un espectròmetre de 600 MHz, a 298 K de temperatura i fent girar la mostra per tal d'evitar errors en la determinació del coeficient de difusió provinents d'efectes convectius.¹⁶⁶ Els espectres DOSY corresponents a la resta de mostres es poden trobar a l'annex [figura 10.1].

¹⁶⁶ Estrau, N.; Sánchez-Ferrando, F.; Gavin, J.A.; Roumestand, C.; Delsuc, M-A.; Parella, T. *J. Magn. Reson.* **2001**, *153*, 48-55



Espectre 5.2. Espectre DOSY de la dicetona **(aS)-42** 19 mM en CDCl_3 , 600 MHz, 298 K i rotació de la mostra

A partir de l'espectre bidimensional es poden extreure els diferents espectres de protó corresponents a cadascun dels punts en l'adquisició de l'espectre DOSY, on mitjançant la integració dels corresponents senyals es pot calcular la relació d'intensitats. La representació dels valors obtinguts segons l'**equació 5.1** permet calcular el coeficient de difusió mitjançant les corresponents rectes de regressió lineal. A la **figura 5.6** es pot observar l'atenuació dels senyals de la mostra 19 mM de dicetona **(aS)-42** d'on s'ha pogut extreure la informació necessària per a l'obtenció de la recta de regressió de pendent $D = 7.31 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$. Les rectes de regressió obtingudes per a les altres mostres es poden trobar a l'annex [figura 10.2].

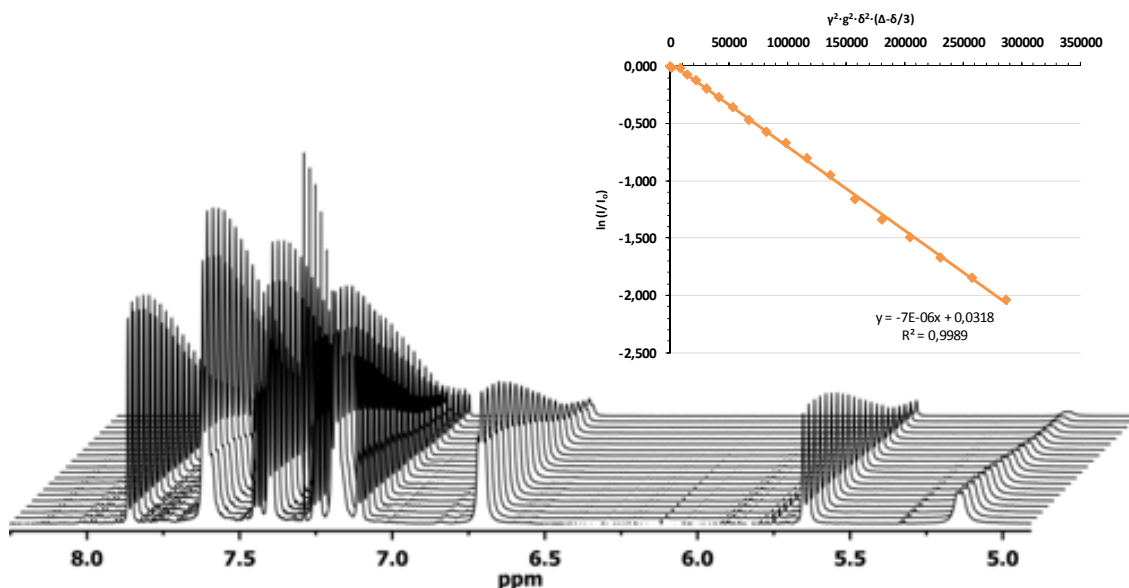
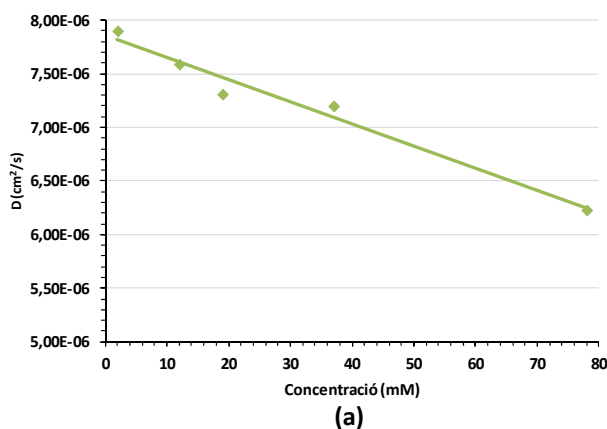


Figura 5.6. Atenuació dels senyals de la dicetona (aS)-42 19 mM en CDCl_3 i representació gràfica de $\gamma^2 \cdot g^2 \cdot \delta^2 \cdot (\Delta - \delta/3)$ vs. $\ln(I/I_0)$

Un cop calculats els coeficients de difusió per a les cinc mostres de la dicetona (aS)-42, aquests es poden representar de manera gràfica front a la concentració, observant clarament com a mesura que la concentració augmenta el coeficient de difusió disminueix. Aquest és un resultat coherent degut que al augmentar la mida de les molècules associades el seu moviment a través del dissolvent està més impedit i això es tradueix en una disminució del coeficient de difusió [figura 5.7.].



[(aS)-42] (mM)	D (cm ² /s)
2	$7.90 \cdot 10^{-6}$
12	$7.59 \cdot 10^{-6}$
19	$7.31 \cdot 10^{-6}$
37	$7.20 \cdot 10^{-6}$
78	$6.23 \cdot 10^{-6}$

(b)

Figura 5.7. (a) Representació gràfica dels coeficients de difusió front a la concentració de les cinc mostres de dicetona (aS)-42 en CDCl_3 . (b) Valors dels coeficients de difusió obtinguts per a cada mostra

El coeficient de difusió es pot utilitzar per a determinar si un compost es troba en estat lliure o associat. Si es fa l'aproximació que la molècula és una esfera i es té en consideració l'equació que relaciona el volum d'una esfera amb el seu radi [equació 5.2.] es pot deduir que si el pes molecular es dobla, és a dir, es forma un dímer, el volum també s'ha de duplicar el que significa que el radi de l'esfera ha d'augmentar un 26%. Mentre que si el pes es triplica el radi augmentarà un 44 % i si es quadruplica el radi augmentarà un 59%.¹⁶⁷

$$V = \frac{4}{3} r^3 \pi \quad \text{Equació 5.2}$$

Per altra banda, el coeficient de difusió es pot relacionar amb el radi hidrodinàmic mitjançant l'equació de Stokes-Einstein [equació 5.3].

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_h} \quad \text{Equació 5.3}$$

Substituint els valors coneguts a l'equació anterior s'obtenen els següents valors de radi hidrodinàmic per a les mostres més i menys concentrades de la dicetona (a5)-42 [taula 5.1]. Aquestes dues mostres s'han triant en base a la hipòtesi que a una concentració 2 mM les molècules de la dicetona (a5)-42 estan en estat lliure, mentre que a la mostra de concentració propera a la saturació (78 mM) es considera que les molècules de dicetona (a5)-42 es troben agregades. Als resultats obtinguts s'observa un increment d'un 27% en el valor corresponent al radi hidrodinàmic, indicant que l'agregat format és un dímer.

[(a5)-42] (mM)	D (cm ² /s)	R _h (Å)
2	7.90·10 ⁻⁶	0.91
7.8	6.23·10 ⁻⁶	1.16

Taula 5.1. Valors de D i R_h determinats per a les mostres 2 mM i 78 mM de la dicetona (a5)-42 en CDCl₃, 600 MHz i 298 K

Així doncs, considerant la formació d'un dímer i a partir dels coeficients de difusió mesurats per a les mostres anteriors es pot calcular la fracció molar del procés d'auto-associació segons l'equació 5.4, obtenint un valor de 0.5.

$$\chi_{molar} = \frac{D_{obs} - D_{lliure}}{D_{ass} - D_{lliure}} \quad \text{Equació 5.4}$$

¹⁶⁷ Estruau, N. *Tesi Doctoral UAB 2011*

Finalment, substituint el valor de fracció molar obtingut en l'expressió següent s'arriba a un valor de constant d'auto-associació de 1000 M^{-1} .

$$K = \frac{\chi_{molar}}{[solut] \cdot (1 - \chi_{molar})^2} \quad \text{Equació 5.5}$$

El resultat obtingut justifica la no observació de la separació en les bandes de l'amina **22**, degut a que la constant d'auto-associació de la dicetona (**aS**)-**42** es prou gran com per a deduir que preferiblement es donarà el fenomen d'agregació front a la solvatació del solut.

5.3 Intents de cristal·lització dicetona (**aS**)-**42**

Arribat a aquest punt, es va decidir dur a terme la cristal·lització de la dicetona (**aS**)-**42** per tal d'obtenir un monocristall que permetés determinar l'estructura en estat sòlid, mitjançant la seva difracció per raigs X, la qual serviria d'ajuda en la interpretació dels resultats obtinguts en dissolució.

Així doncs, es va procedir de manera anàloga al cas de la dicetona racèmica **42**, es van utilitzar per tant les mateixes barreges de dissolvents i els mateixos mètodes A i B que es descriuen amb detall a l'apartat 4.5.1 del present treball.¹⁶⁸ Malauradament va ésser impossible la obtenció d'un monocristall apte per a la seva difracció en cap de les condicions de treball aplicades, però inesperadament s'observà com la dicetona (**aS**)-**42** va formava un gel al intentar la seva cristal·lització al emprar com a dissolvent una barreja hexà/ CH_2Cl_2 .

L'estudi de les molècules orgàniques petites amb capacitat gelificadora és un camp que està adquirint un gran interès en els últims anys degut a les seves nombroses aplicacions com a materials intel·ligents, com per exemple, en enginyeria tèxtil o sistemes d'alliberació de fàrmacs.¹⁶⁹

Així doncs, aquesta troballa ens conduí a un estudi més detallat de la capacitat gelificadora de la molècula (**aS**)-**42**.

¹⁶⁸ Apartat 4.5.1. Cristal·lització de la dicetona racèmica **42**: Difracció de raigs X (Pàg. 102)

¹⁶⁹ Chitkara, D.; Shikanov, A.; Kumar, N.; Domb, A.J. *Macromol. Bioscience* **2006**, *6*, 977-990

5.4 Gels

Els gels són un tipus de materials molt presents a la nostra vida diària, per exemple en xampús, pasta de dents, productes de neteja, lents de contacte, lllaminadures, etc. Des d'un punt de vista científic un gel és més fàcil d'identificar visualment que no pas de definir¹⁷⁰, així D. J. Lloyd va definir per primera vegada un gel en termes macroscòpics postulant que si semblava gelatina era un gel. Tanmateix a nivell microscòpic, un gel molecular estarà format per dos components; el gelificador o component continu, que forma un xarxa elàstica de fibres entrecreuades i el dissolvent o component dispers, que representa el component majoritari.¹⁷¹

El procés de gelificació s'inicia quan el component continu interacciona amb una molècula adjacent per a formar un dímer, aquests dímers formen oligomers els quals s'expandeixen per a formar les fibrilles que s'aglutinaren per acabar formant una fibra. Finalment les fibres s'entrecreuen formant una xarxa tridimensional que encapsula el dissolvent impedit el seu lliure moviment per acabar donant el gel [figura 5.8].

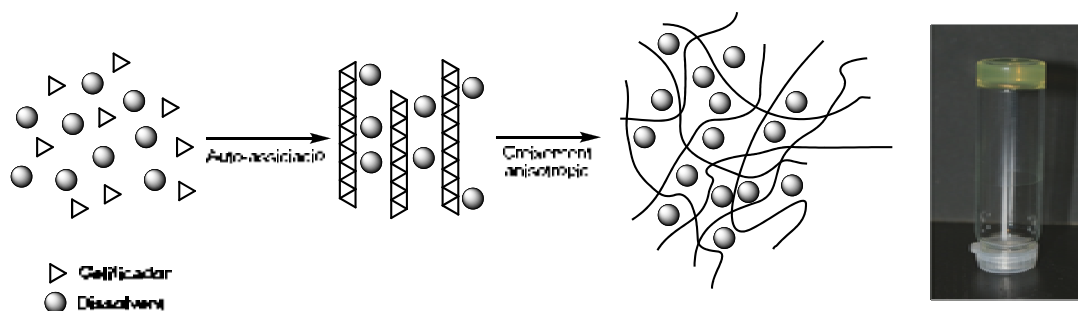


Figura 5.8. Procés de formació d'un gel molecular

Els gels es poden classificar segons diferents criteris depenent del seu origen,¹⁷² la seva constitució, el tipus d'unions (covalents o no) entre les fibres que formen la xarxa tridimensional i el tipus de dissolvent [figura 5.9.]. La majoria de gels naturals estan units per enllaços no covalents (forces de van der Waals, ponts d'hidrogen, etc.) com per exemple la gelatina, el col·lagen o l'agar. Per altra banda, els gels formats per compostos sintètics es poden diferenciar segons la seva constitució en macromoleculars, és a dir, polímers convencionals units mitjançant enllaços covalents i que no presenten reversibilitat tèrmica, o

¹⁷⁰ Lloyd, D.J. in *Colloid Chemistry* by J. Alexander Ed. **1926**, 1, 767, *The Chemical Catalogue Co*, New York

¹⁷¹ a) Flory, P.J. *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1974**, 57, 7-18 b) A) Terech, P.; Weiss, R.G. *Chem. Rev.*

1997, 97, 3133-3159

¹⁷² Sangeetha, N.M, Maitra, U. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 37, 821-836

gels supramolèculars que estan formats per molècules unides a través d'interaccions febles i que poden ésser redissolts tèrmicament.

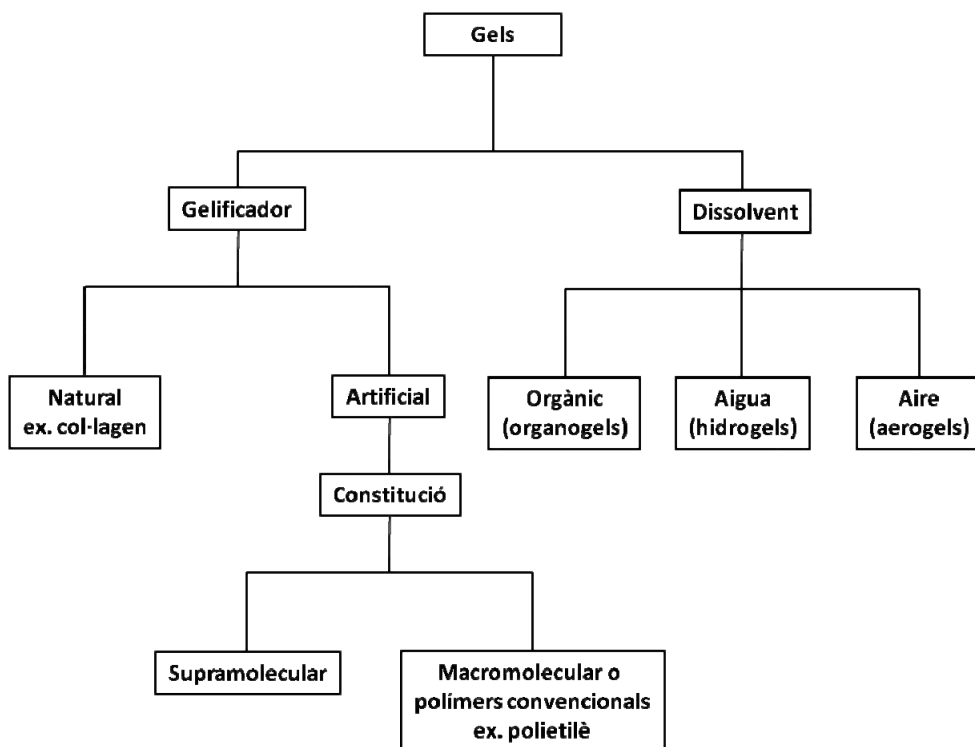


Figura 5.9. Classificació dels diferents tipus de gels

Tot i que hi ha gels que es coneixen des de fa més d'un segle, aquests normalment s'han descobert per serendipia, habitualment en intents fallits de cristallització. Els coneixements adquirits al llarg dels anys dels processos d'agregació han permès el disseny de gelificadors amb propietats específiques que permeten el control del procés solució-gel, el qual es pot induir mitjançant diferents estímuls, com per exemple, la temperatura, el pH, la llum, etc.

El procés estàndard de preparació de gels consisteix en escalfar el component continu en el si d'un determinat dissolvent i un cop dissolt, la mescla es refreda per tal d'afavorir l'agregació de les molècules fins a arribar a l'estat gel. Cal esmentar, que en molts casos es necessària l'aplicació d'ultrasons per afavorir la dissolució de l'agent gelant en el si del solvent.¹⁷³

Així doncs, seguint la metodologia descrita es va intentar reproduir el procés de gelificació en una quinzena de dissolvents de natura diversa [taula 5.2.]. Es pot observar com la dicetona (a5)-42 presenta un comportament diferenciat en funció del dissolvent emprat, a grans trets es pot concloure que aquesta és insoluble en els alcohols, és extremadament soluble en els

¹⁷³ Li, Y.; Wang, T.; Liu, M. *Soft Matter* **2007**, 3, 1312-1317

dissolvents clorats i que és capaç de gelificar en el si d'hidrocarburs alifàtics de cadena relativament llarga assajats (pentà, hexà i heptà).

Dissolvent	Observacions
THF	Precipita
Etanol	Insoluble
2-propanol	Insoluble
1,4-Dioxà	Precipita
Toluè	Dissolució
Heptà	Gel
Hexà	Gel
Ciclohexà	Dissolució
Acetona	Precipita
ACN	Precipita
CHCl ₃	Dissolució
CH ₂ Cl ₂	Dissolució
CCl ₄	Dissolució
Metilciclohexà	Dissolució
<i>n</i> -pentà	Gel

Taula 5.2. Resum de tots els dissolvents en que es va intentar la formació del gel

5.4.1 Estudi del procés de gelificació de la dicetona (**aS**)-**42** per ¹H-RMN

Per tal de caracteritzar el procés de gelificació de la dicetona (**aS**)-**42** es va decidir realitzar un estudi mitjançant ressonància magnètica nuclear de protó. L'experiment consisteix en enregistrar diferents espectres de ¹H-RMN a diferents temperatures en el si d'heptà com a dissolvent amb la finalitat de poder estimar a quina temperatura es produeix la transició de solució a gel. Així doncs, es van enregistrar una sèrie d'espectres de protó d'una mostra 39 mM de dicetona (**aS**)-**42** en heptà abastant un rang de temperatures comprés entre 298 i 323 K [figura 5.10.].

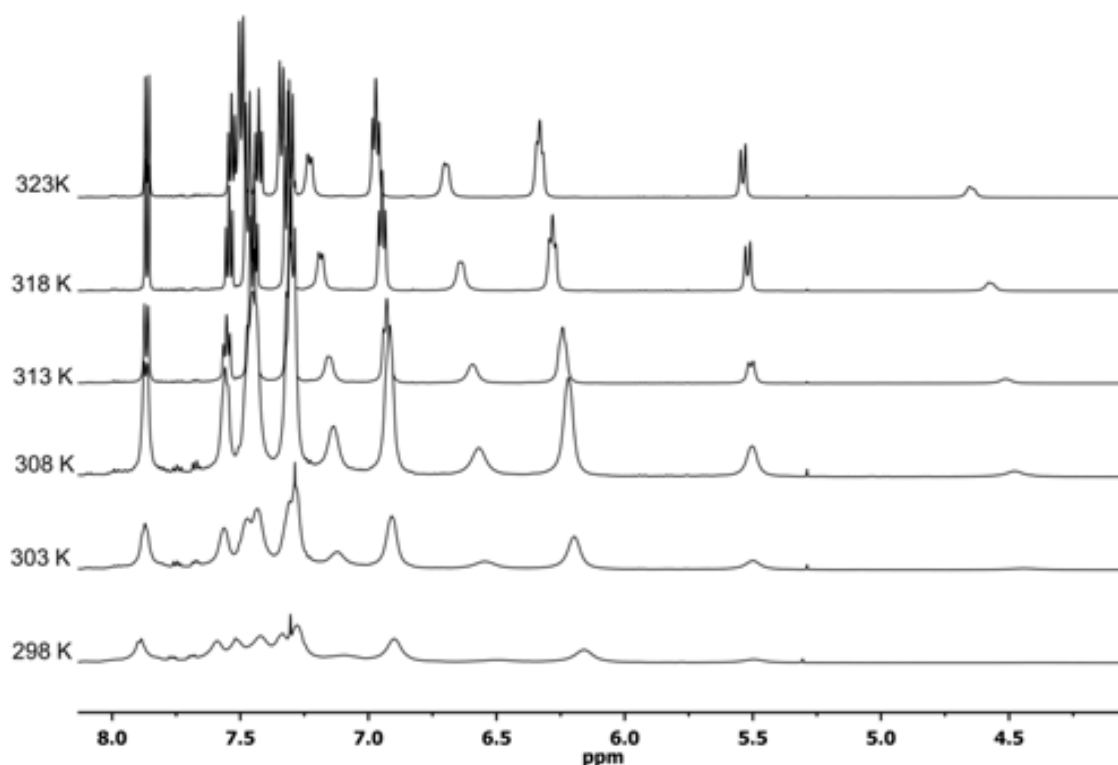


Figura 5.10. Estudi del procés de gelificació de la dicetona (aS)-42 en heptà

Dels espectres anteriors es pot extraure informació sobre quins són els protons que més influència tenen en la formació dels agregats que formaran el gel.

5.4.2 Estudi del procés de gelificació de la dicetona (aS)-42 mitjançant dicroisme circular

La espectroscòpia de dicroisme circular¹⁷⁴ (DC) consisteix en la mesura simultània d'una rotació i una absorció de llum polaritzada. Quan un medi quiral absorbeix llum no només té lloc la rotació de la llum polaritzada plana, sinó que a més a més les dues components circulars del feix de llum poden ser absorbides en diferent grau ($\epsilon_L - \epsilon_R$) de manera que el feix incident de llum polaritzada plana emergeix com un feix polaritzat el·lípticament on l'eix gran està rotat uns graus. El fet que les dues components de la llum polaritzada plana s'absorbeixin de manera diferent provoca que la suma ara ja no generi llum polaritzada en un pla sinó en una el·lipse, on la relació entre els eixos s'anomena el·lípticitat (θ). Per conveni la diferència de $\Delta\epsilon = \epsilon_L - \epsilon_R$

¹⁷⁴ Berocva, N.; Nakanishi, K.; Woody, R.W. *Circular Dichroism. Principles and Applications*; 2nd Ed.; Wiley-VCH, New York 2000

s'anomena dicroisme i es mesura mitjançant la diferència d'absorbància observada per ambdues components.

Aquesta tècnica s'utilitza habitualment en la determinació de l'estructura secundària de les proteïnes i de la configuració absoluta de molècules orgàniques quirals en solució,¹⁷⁵ a més també és un mètode adequat per a demostrar el procés d'agregació que es produeix en la formació del gel en un entorn quiral nanoestructurat.¹⁷⁶

Es va decidir emprar el dicroisme circular per a provar el procés d'auto-associació entre les molècules de la dicetona **(aS)-42** produït en la formació del gel. L'estudi es va realitzar utilitzant *n*-heptà com a dissolvent, ja que era en aquest solvent en que el gel format era més estable i transparent, malauradament no va ésser possible la preparació de mostres de concentració superior a 10^{-6} M degut a la baixa solubilitat de la dicetona **(aS)-42** en l'heptà a temperatura ambient. Així doncs, l'espectre DC d'una solució de **(aS)-42** 10^{-6} M en heptà enregistrat a 20 °C presenta un màxim a 238 nm i un mínim a 251 nm [figura 5.10].

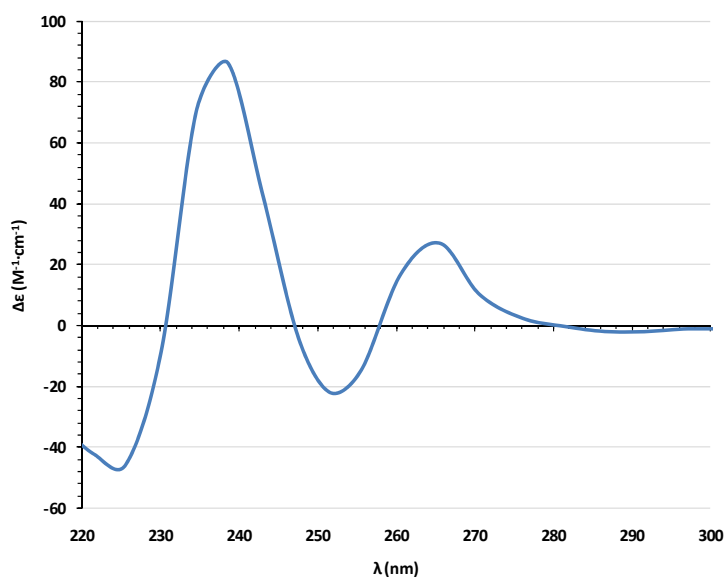


Figura 5.11. Espectre de DC d'una mostra de dicetona **(aS)-42** 10^{-6} M en heptà a 20 °C

Quan les molècules discretes s'associen per a formar una nanoestructura quiral la interacció d'aquesta amb la llum polaritzada augmenta significativament, i per tant el senyal en l'espectre de DC és més intens que el corresponent a les molècules aïllades. Un experiment per a poder demostrar aquesta auto-associació consisteix en enregistrar l'espectre de DC a

¹⁷⁵ Berova, N.; Bari, L.D.; Pescitelli, G. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 914-931

¹⁷⁶ Hardy, J.G.; Hirst, A.R.; Ashworth, I.; Brennan, C.; Smith, D.K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7397-7406

diferents temperatures,¹⁷⁷ on la intensitat en la banda de DC disminuirà al augmentar la temperatura com a conseqüència del trencament del agregats.

Així doncs, es va decidir emparar la mostra anterior per a enregistrar diferents espectres de DC en un rang de temperatures compres entre -10 i 50 °C. Els resultats obtinguts varen ser coherents amb els esperats ja que s'observà com la intensitat de la banda màxima, situada a 238 nm, disminuïa a mesura que augmentava la temperatura degut al trencament de les nanoestructures [figura 5.11].

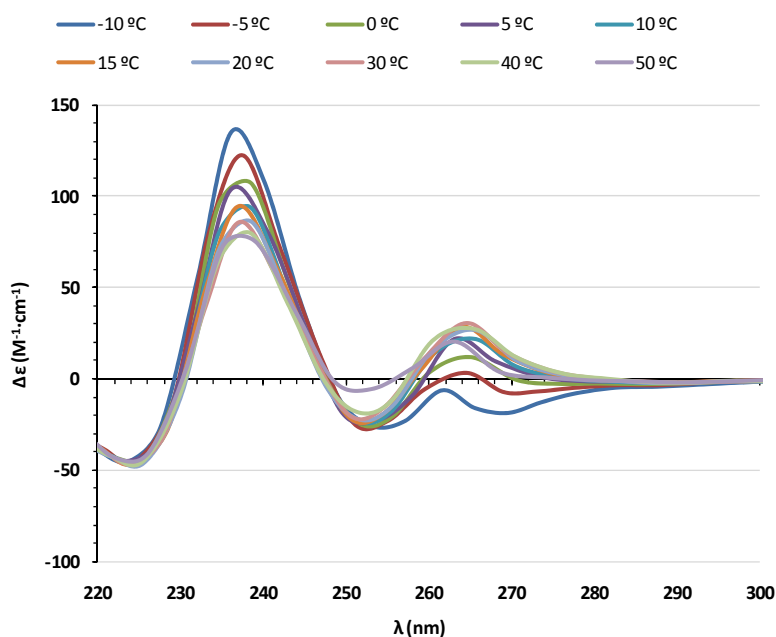


Figura 5.12. Superposició dels espectres de DC d'una mostra de dicetona (**a5**)-42 10^{-6} M en heptà enregistrats a diferents temperatures

¹⁷⁷ Hirst, A.R.; Castelletto, V; Hamley, I.W.; Smith, D.K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2180-2188

6 Resultats i discussió IV: Assaigs de solvatació

En el present capítol s'avaluarà la capacitat del diol objectiu **21**, en qualsevol de les seves formes diaestereoisomèriques (**aR,R,R**)-**21** o (**aS,R,R**)-**21** sintetitzades, de discriminar els enantiòmers de diferents soluts racèmics i es compararà el seu comportament front a altres CSA's sintetitzats al nostre grup de recerca.

El soluts racèmics utilitzats a la present tesi s'han escollit tenint en compte que presentin a la seva estructura un o més centres amb capacitat per formar ponts d'hidrogen amb el CSA, així com la presència d'un anell aromàtic que permeti les interaccions π -stacking entre el CSA i el solut. A més, s'han escollit compostos que han estat estudiats prèviament al nostre grup amb l'objectiu de comparar la capacitat enantiodiferenciadora del nou diol front als CSA's anteriorment sintetitzats.

Així doncs, els substrats racèmics triats per a dur a terme les proves de solvatació amb el diol (**aR,R,R**)-**21** i el diol (**aS,R,R**)-**21** han estat: la (\pm)-1-(1-naftil)etilamina **22**, el (\pm)-*cis*-1-amino-2-indanol **51**, la fluoxetina **52** i el (\pm)-1-fenil-1,2-etandiol **53** [figura 6.1].

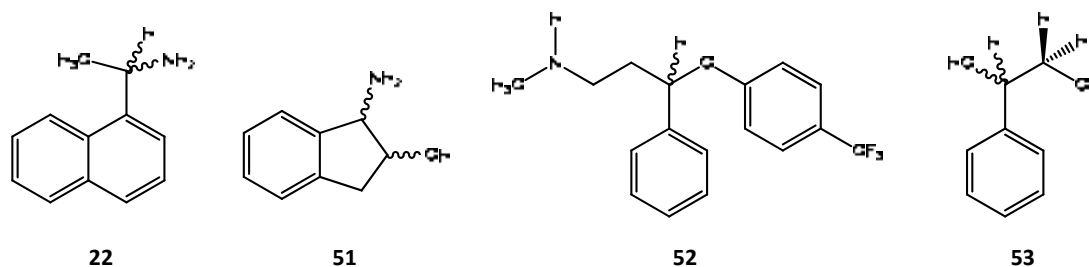


Figura 6.1. Estructures del soluts racèmics utilitzats ens els assaigs de solvatació

6.1 Consideracions generals

Com s'ha explicat en profunditat a la introducció¹⁷⁸, la determinació de la puresa enantiomèrica d'una mescla emprant un CSA és una tècnica molt senzilla. Aquesta consisteix en realitzar successives addicions de l'agent de solvatació enantiopur sobre una solució de la mescla d'enantiòmers que es vol estudiar, la formació de complexos diaestereoisomèrics implicarà una diferenciació entre els senyals del solut i mitjançant la seva integració es podrà determinar fàcilment la proporció de cada un dels enantiòmers a la mescla problema. Un cop

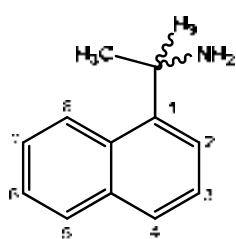
¹⁷⁸ Apartat 1.4.5 Metodologia per a la utilització d'un CSA (pàgina 31)

acabat l'estudi es podrà recuperar el CSA mitjançant una simple columna cromatogràfica, ja que la formació dels complexos no implica la formació d'enllaços covalents, sinó que únicament es donen interaccions febles entre l'agent solvatat i el solut.

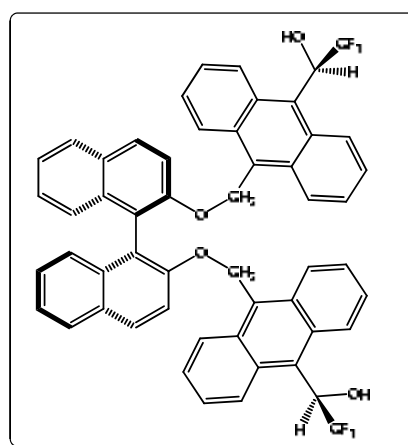
Cal puntualitzar que els resultats de les proves de solvatació que s'exposaran a continuació estan expressats en ppm i no en Hz, per tal de que els valors siguin comparables amb els obtinguts en altres espectròmetres de RMN sigui quina sigui la seva freqüència.

6.2 Estudi de la solvatació entre (aR,R,R)-21 o (aS,R,R)-21 front 1-(1-naftil)etilamina racèmica 22

La (\pm)-1-(1-naftil)etilamina **22** és una amina aromàtica que conté a la seva estructura un grup funcional amino i un anell naftalènic, capaços de formar interaccions febles del tipus pont d'hidrogen i π -stacking amb el CSA (aR,R,R)-21.



22



(aR,R,R)-21

Figura 6.2. Estructures del solut racèmic **22** i el CSA (aR,R,R)-21

Inicialment es va enregistrar l'espectre de protó de la (\pm)-1-(1-naftil)etilamina racèmica **22** observant dues senyals, el doblet del grup metil i el quartet del protó metínic, susceptibles de ser diferenciades pel diol (aR,R,R)-21. Mentre que els senyals de l'anell naftalènic es preveu que quedin solapats sota els senyals dels protons aromàtics del CSA.

Per a dur a terme l'avaluació de la capacitat enatiodiferenciadora de (aR,R,R)-21 es va preparar una solució 0.05 M de la amina racèmica **22**, introduint en un tub de ressonància 4.0 μ l (0.025 mmol) dissolts en 0.5 ml de CDCl₃. Tot seguit es realitzen successives addicions de 4.3 mg (0.005 mmol, 0.2 equivalents) del diol (aR,R,R)-21 fins a un total de 3.0 equivalents,

procurant mantenir el volum constant i enregistrant el corresponent espectre de protó després de cada addició. Tots els espectres es van enregistrar en un espectròmetre *Bruker* de 600 MHz, a una temperatura de 298 K i amb 64 *scans* d'adquisició.

A la **figura 6.3** es pot observar el desdoblament de les bandes corresponents al protó metínic (H_9) i els protons del grup metil (H_{Me}) de l'amina racèmica **22**. S'aprecia clarament que el desdoblament del quartet del protó H_9 és major que el corresponent al doblet del metil, així amb l'addició de tant sols 0.4 equivalents de diol (**aR,R,R**)-**21** es poden diferenciar totalment els senyals de H_9 per a cada un dels enantiòmers i mitjançant la corresponent integració determinar que es tracta d'una barreja racèmica. La enantiodiferenciació observada per al metil és bastant més discreta, no obstant, cal destacar que amb només l'addició de 0.2 equivalents de CSA (**aR,R,R**)-**21** ja s'aprecia una bona diferenciació, però no és fins que s'han afegit un total de 2.0 equivalents que aquesta es pot quantificar, mitjançant la integració dels senyals, corroborant que es tracta d'una barreja racèmica, tal com s'observà per al protó H_9 . Cal esmentar en aquest punt, que enriquint la mostra en un dels dos enantiòmers de la amina **22** es podria determinar quina de les dues bandes desdoblaes correspon a cadascun dels enantiòmers de la barreja.

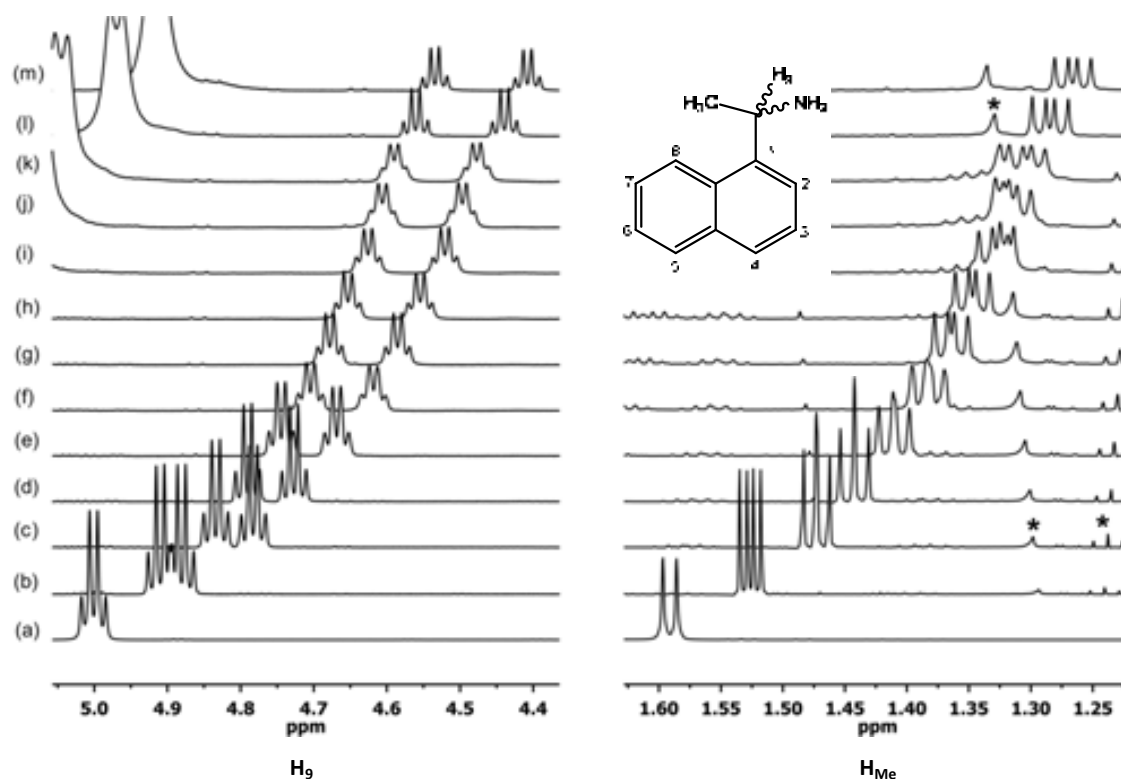


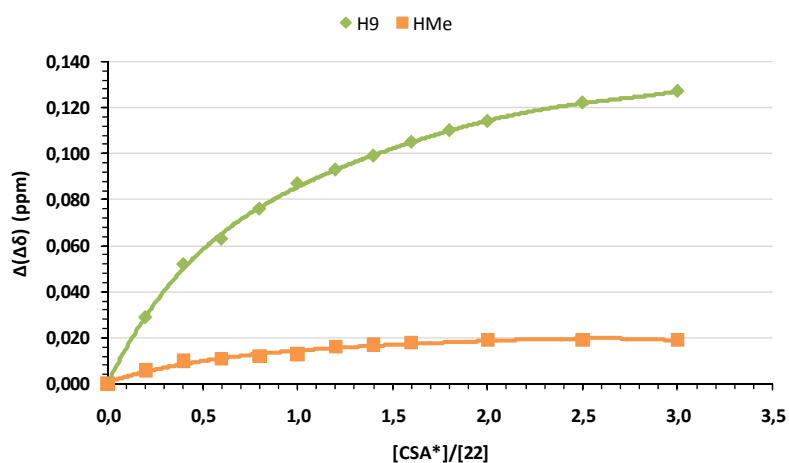
Figura 6.3. Espectres de ¹H-RMN de l'evolució del protons H_9 i H_{Me} de la amina racèmica **22** (a) en absència de diol (**aR,R,R**)-**21** (b) fins a (k) addicions successives de 0.2 en 0.2 equivalents de diol (**aR,R,R**)-**21** (l) fins a (m) addicions successives de 0.5 en 0.5 equivalents de CSA (**aR,R,R**)-**21**. Les FIDs han estat tractades amb GM (LB = -1 Hz, GB = 0.6) (*) Indica impuresa

A la **taula 6.1** es recullen els valors de $\Delta(\Delta\delta)$ en ppm per als protons alifàtics H_9 i H_{Me} , així com els corresponents al protó aromàtic H_8 , encara que malauradament després de la addició de 0.8 equivalents del diol (**aR,R,R**)-**21** ja no es va poder seguir la seva separació degut a al solapament dels senyals amb les bandes dels protons aromàtics del CSA (**aR,R,R**)-**21**.

[CSA*]/[22]	$\Delta(\Delta\delta) H_9$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) H_{Me}$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) H_8$ (ppm)
0,0	0,000	0,000	0,000
0,2	0,029	0,006	0,037
0,4	0,052	0,010	0,064
0,6	0,063	0,011	0,080
0,8	0,076	0,012	---
1,0	0,087	0,013	---
1,2	0,093	0,016	---
1,4	0,099	0,017	---
1,6	0,105	0,018	---
1,8	0,110	---	---
2,0	0,113	0,019	---
2,5	0,122	0,019	---
3,0*	0,127	0,019	---

Taula 6.1. Resum de l'evolució de les diferències en el desplaçament químic de tres protons de l'amina racèmica **22** després de successives addicions de diol (**aR,R,R**)-**21**. (*) A partir d'aquest número d'equivalents $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més. (---) Indica que no es pot mesurar $\Delta(\Delta\delta)$ degut al solapament de senyals

El **gràfic 6.1** mostra clarament la major diferenciació que pateix el protó H_9 front a la observada per als protons del grup metil, aquesta pot ésser atribuïda a que la majoria de ponts d'hidrogen es formaran per la cara on hi ha el grup amino, mentre que la interacció del grup metil amb el CSA serà més feble.



Gràfic 6.1. Representació gràfica de la tendència en l'evolució dels desplaçaments químics per als protons H_9 i H_{Me} de l'amina racèmica **22**

A continuació, es realitzà exactament el mateix estudi però emprant ara el CSA amb la configuració d'eix quiral contrària a l'anterior, és a dir, el diol (**aS,R,R**)-**21**. S'observà que aquest només és capaç de discriminar el protó H_9 , mentre que els protons del metil (H_{Me}) i els protons aromàtics mostren un cert moviment dels senyals cap a camps alts, cosa que indica que existeix certa associació entre el CSA i el solut, però malauradament l'anisocronia no és suficient per a discriminar entre les bandes de cada un dels enantiòmers de la (\pm)-1-(1-naftil)etilamina **22**.

Els espectres de protó enregistrats després de les successives addicions de 10.3 mg (0.012 mmol, 0.5 equivalents) del diol (**aS,R,R**)-**21** sobre una solució 0.048 M de l'amina **22** en $CDCl_3$ es poden trobar a **figura 6.4**.

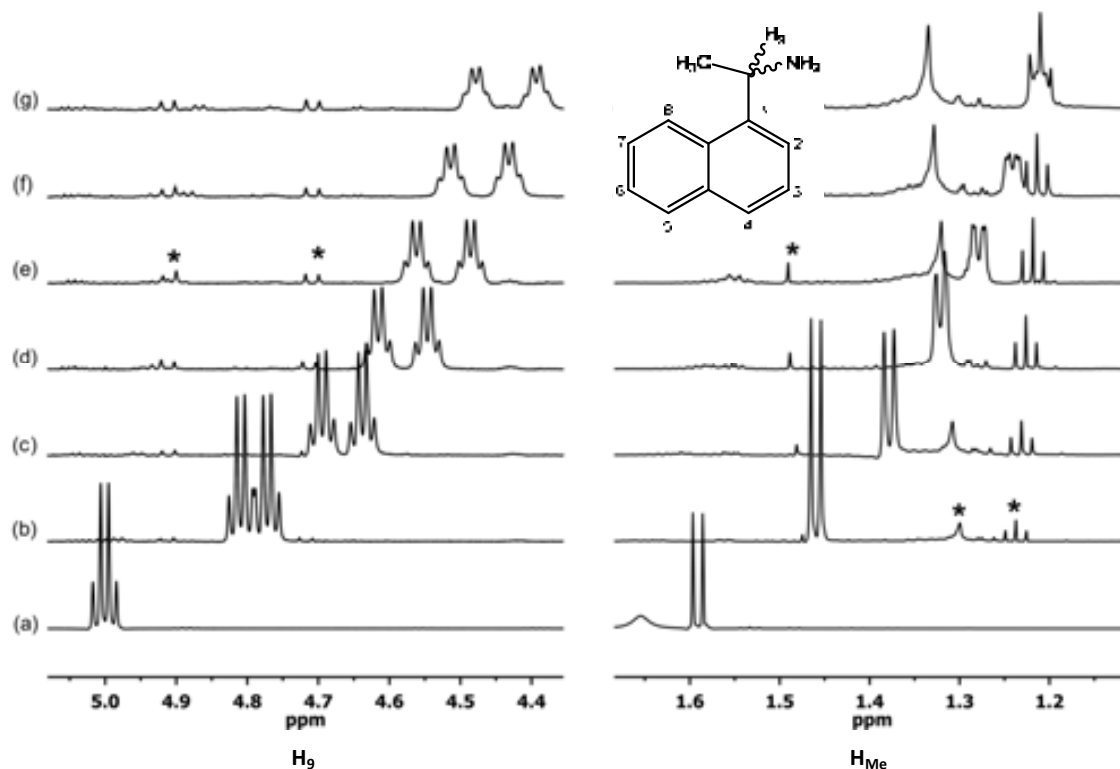


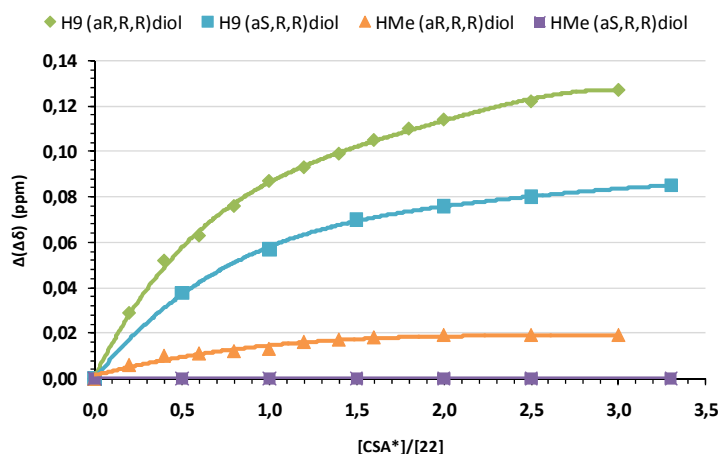
Figura 6.4. Espectres de ¹H-RMN de l'evolució del protons H_9 i H_{Me} de la amina racèmica **22** (a) en absència de diol (**aS,R,R**)-**21** (b) fins a (g) addicions successives de 0.5 en 0.5 equivalents de diol (**aS,R,R**)-**21**. Les FIDs han estat tractades amb GM (LB = -1 Hz, GB = 0.6) (*) Indica impuresa

La **taula 6.2** mostra les diferències en els desplaçaments químics mesurades per al quartet del protó metínic (H_9) de l'amina **22** després de cada una de les successives addicions de diol (**aS,R,R**)-**21**.

[CSA*]/[22]	$\Delta(\Delta\delta) H_9$ (ppm)
0,0	0,000
0,5	0,038
1,0	0,057
1,5	0,070
2,0	0,076
2,5	0,080
3,3*	0,085

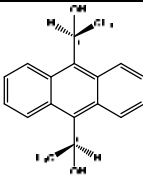
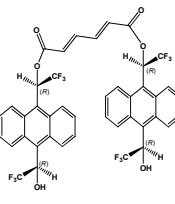
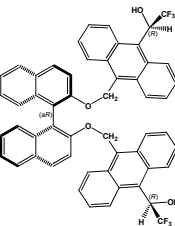
Taula 6.2. Resum de l'evolució de les diferències en el desplaçament químic del protó H_9 de l'amina racèmica **22** després de successives addicions del diol (**aS,R,R**)-**21**. (*) A partir d'aquest número d'equivalents $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més

A la **gràfica 6.2** es mostra la comparació entre la capacitat d'enantiodiferenciació dels CSA's (**aR,R,R**)-**21** i (**aS,R,R**)-**21** front a l'amina **22**. Es pot observar clarament com el diol (**aR,R,R**)-**21** té una major capacitat per a diferenciar els protons de l'amina **22**, concretament el protó metínic H_9 , tanmateix també és capaç de discriminar un major número de protons que el seu anàleg diastereoisomèric.



Gràfic 6.2. Representació gràfica de la tendència en l'evolució dels desplaçaments químics per als protons H_9 i H_{Me} de l'amina racèmica **22** emprant el diol (**aR,R,R**)-**21** o el diol (**aS,R,R**)-**21**

Finalment, la **taula 6.3** mostra de forma comparativa la capacitat d'enantiodiferenciació del diol **(aR,R,R)-21**, ja que ha estat el diol que millors resultats ens ha proporcionat, front a dos CSA's prèviament sintetitzats al nostre laboratori. Aquests són l'ABTE **2** i el dièster **15**, el CSA difuncional i el CSA tipus pinça molecular que millors resultats han donat dins els nostre grup de recerca, respectivament.

CSA*	[CSA*]/[22]	Protó	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
 ABTE 2	1.6*	H ₃	0.113
		H ₈	0.119
		H ₉	0.092
		H _{Me}	---
 Dièster 15	2.5	H ₃	0.120
		H ₈	---
		H ₉	0.238
		H _{Me}	0.057
 (aR,R,R)-21	2.0*	H ₃	---
		H ₈	---
		H ₉	0.113
		H _{Me}	0.019

Taula 6.3. Comparació de les diferències en els desplaçament químic mesurades entre els senyals dels dos enantiòmers de **22** emprant diferents CSA's. (*) A partir d'aquest nombre d'equivalents $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més. (---) indica que no es pot mesurar

Es pot observar com en cap dels casos el diol **(aR,R,R)-21** supera la capacitat enantiodiferenciadora del CSA tipus pinça **15**. Tot i que s'obtenen resultats molt similars als de l'ABTE **2**, amb el CSA **(aR,R,R)-21** s'aconsegueix la diferenciació dels protons del grup metil cosa que no ocorria amb ABTE **2**, per altra banda la manca de diferenciació dels protons aromàtics s'atribueix a que el diol **(aR,R,R)-21** presenta en el seu espectre de ¹H-RMN molts més senyals a la zona aromàtica que se solapen amb els senyals del solut, respecte a els que es troben per a l'ABTE **2** o per al dièster **15**.

Per completar l'estudi es va decidir avaluar la capacitat enantiodiferenciadora del diol **(aR,R,R)-21** a baixa temperatura tot esperant un augment en la diferenciació dels enantiòmers. Efectivament, com es pot comprovar a la **figura 6.5**, al disminuir la temperatura d'enregistrament de l'espectre de protó les diferències entre els senyals augmenten significativament fins a observar una separació de 0.178 ppm per al protó H₉ i 0.034 ppm per al H_{Me} a una temperatura de 268 K i després d'haver afegit 2.0 equivalents de diol **(aR,R,R)-21** sobre una mostra 0.05 M de l'amina racèmica **22**.

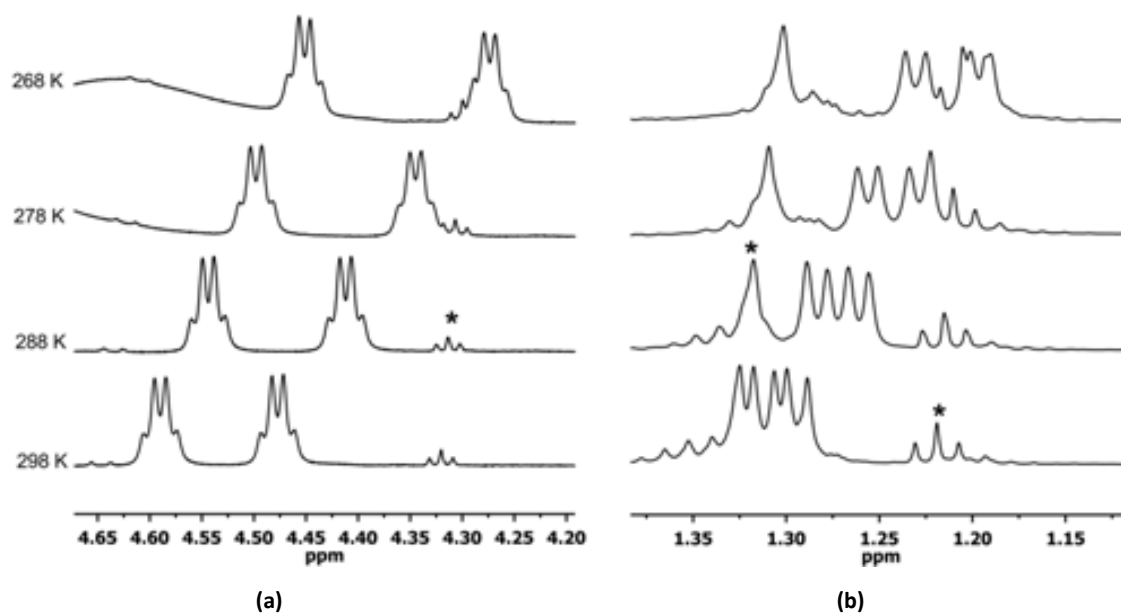


Figura 6.5. Espectres de protó a diferents temperatures després d'haver afegit 2.0 equivalents de diol **(aR,R,R)-21** sobre una solució 0.05 M de l'amina racèmica **22** (a) Evolució del protó H₉ (b) Evolució del protons dels grup metil (H_{Me}). Les FIDs han estat tractades amb GM (LB = -1 Hz, GB = 0.6) (*) Indica impuresa

La **taula 6.4** recull les diferències entre els desplaçaments químics mesurades per als senyals dels protons estudiats en cadascun dels espectres de protó enregistrats a les quatre temperatures diferents.

T (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₉ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H _{Me} (ppm)
298	0,114	0,019
288	0,132	0,023
278	0,153	0,028
268	0,178	0,034

Taula 6.4. Valors de $\Delta(\Delta\delta)$ per als enantiòmers de l'amina racèmica **22** després d'haver afegit 2.0 equivalents de CSA **(aR,R,R)-21** a diferents temperatures

6.3 Estudi de la solvatació entre (a*R,R,R*)-21 o (a*S,R,R*)-21 front (±)-*cis*-1-amino-2-indanol 51

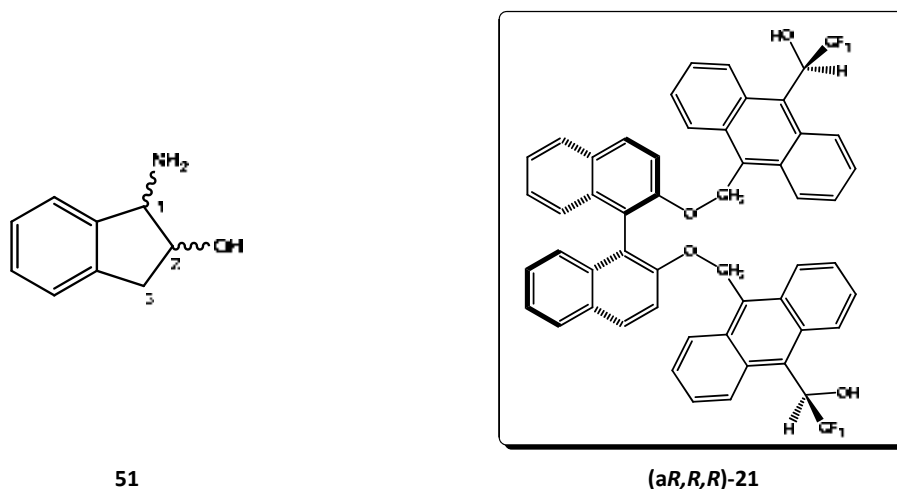


Figura 6.6. Estructures del solut racèmic **51** i el CSA (a*R,R,R*)-21

El següent solut a estudiar és el (±)-*cis*-1-amino-2-indanol **51**, aquest a diferència de la resta de substrats analitzats en que conté dos centres quirals a la seva estructura: el grup amino a la posició número u i el grup alcohol a la posició dos.

Cal destacar que aquest tipus d'estructures benzocicloalcàniques rígides amb el grup amino i el grup alcohol en *cis* presenten cert interès ja que els seus derivats juguen un paper important en sistemes biològics.¹⁷⁹ Es pot citar per exemple, el fàrmac anomenat Crivixan® [figura 6.7.], un inhibidor de la proteasa del VIH sintetitzat per Merck que resulta tenir una activitat molt eficaç per al tractament de la SIDA.¹⁸⁰

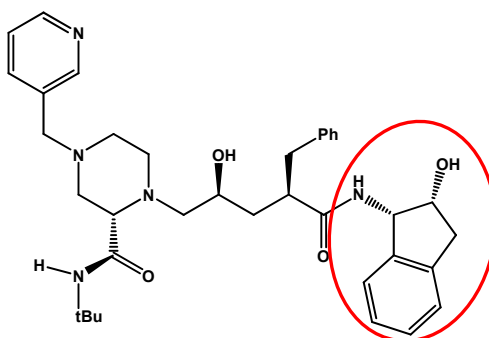


Figura 6.7. Estructura del fàrmac Crivixan® on es pot diferenciar clarament l'anell d'aminoindanol

¹⁷⁹ Senanayake, C. H. *Aldrichimica Acta* **1998**, 31, 1

¹⁸⁰ De Clercq, E. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2009**, 33, 307-320

Per realitzar la següent prova es va procedir de manera anàloga a l'anterior. Així, es va preparar una solució 0.05 M de l'aminoindanol **51**, però en aquest cas es tracta d'una mostra enriquida en un dels dos enantiòmers. La solució es va preparar introduint en un tub de ressonància 1.2 mg (0.008 mmol) de (1*R*,2*S*)-*cis*-1-amino-2-indanol **51** i 2.5 mg (0.017 mmol) de (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol **51** en 0.5 ml de CDCl₃. Tot seguit es va enregistrar el seu espectre de protó i es va comparar amb l'espectre del diol (**aR,R,R**)-**21**, observant que només els senyals de la zona aromàtica quedaran solapats pels senyals del CSA (**aR,R,R**)-**21**. Seguidament es van fer successives addicions de 0.2 en 0.2 equivalents de (**aR,R,R**)-**21** i es va enregistrar un espectre de ¹H-RMN després de cada addició fins a que no s'observà augment en la enantiodiferenciació dels senyals. Tots els espectres han estat enregistrats en un espectròmetre *Bruker* de 600 MHz de freqüència, a 298 K de temperatura i amb 64 *scans* d'adquisició.

La **figura 6.8** mostra el moviment i separació de les bandes corresponents als protons H₃ i H_{3'} de l'aminoindanol **51**. Es pot comprovar el desplaçament dels senyals cap a camps alts i una diferenciació similar per ambdós protons en les primeres addicions, quan només s'han addicionat 0.2 equivalents de diol (**aR,R,R**)-**21** es pot mesurar una separació de 0.012 ppm per al protó H_{3'} i s'intueix que en aquest cas no es tracta d'una barreja racèmica del solut **51**, però no és fins que s'han addicionat 1.2 equivalents del CSA (**aR,R,R**)-**21** en que es poden integrar els senyals corresponents al protó H_{3'}, ara ben diferenciats, i afirmar que es tracta d'una barreja 1:2 de cada un dels enantiòmers de l'aminoindanol **51**. Mentre que per al protó H₃ no s'observa una bona separació fins a que s'han addicionat 2.0 equivalents de CSA (**aR,R,R**)-**21**. Pel que fa al protons H₁ i H₂ en cap cas s'ha pogut observar anisocronia, només un lleuger moviment dels senyals cap a camps alts, indicatiu de la interacció entre el protó i el CSA (**aR,R,R**)-**21**.

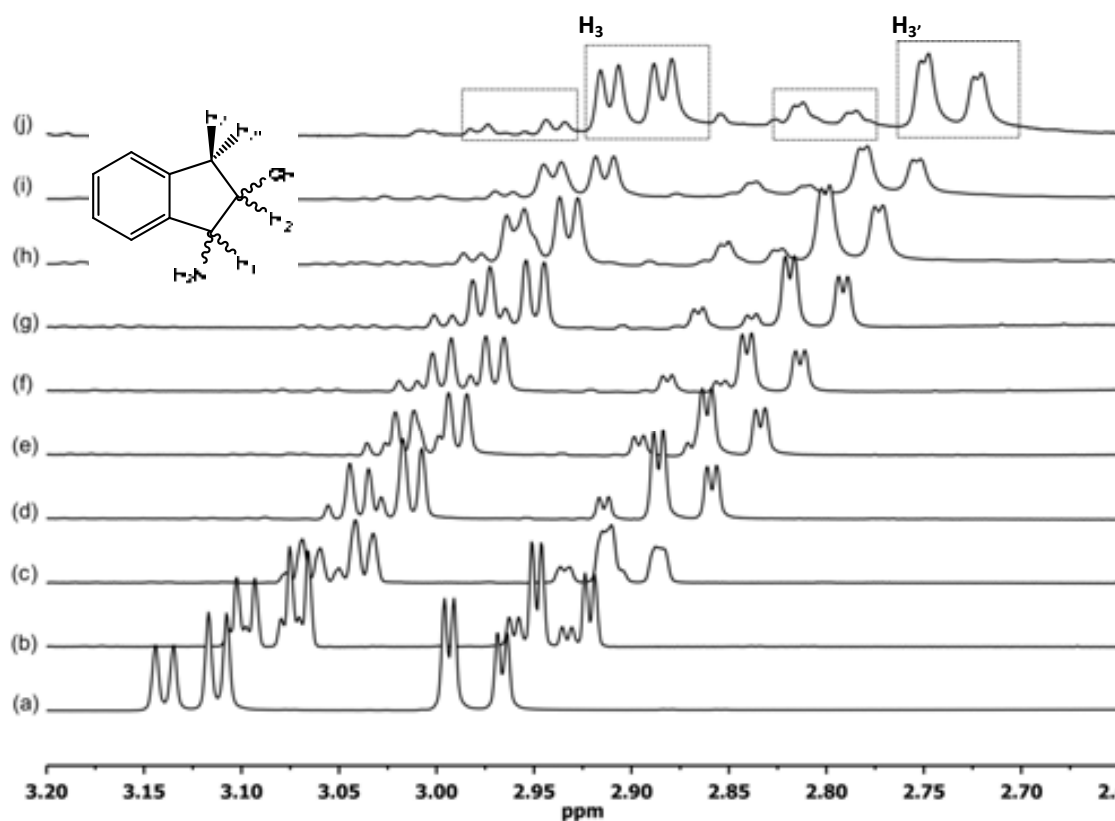


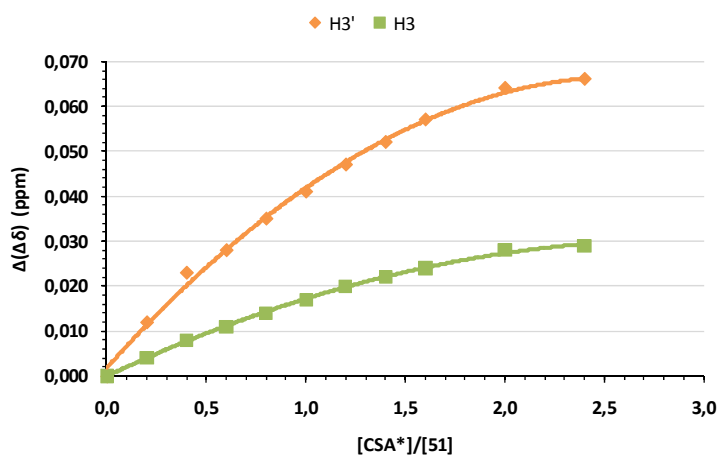
Figura 6.8. Espectres de ^1H -RMN de l'evolució del protons H_3 i $\text{H}_{3'}$ de l'aimoindanol **51** (a) en absència de diol (**aR,R,R**)-**21** (b) fins a (g) addicions successives de 0.2 en 0.2 equivalents de (**aR,R,R**)-**21** (h) fins a (j) addicions successives de 0.4 en 0.4 equivalents de CSA (**aR,R,R**)-**21**. Les FIDs han estat tractades amb GM (LB = -1 Hz, GB = 0.6)

A la **taula 6.5** es troben recollits els valors de $\Delta(\Delta\delta)$ mesurats en ppm per als protons H_3 i $\text{H}_{3'}$ de l'aimoindanol **51**.

[CSA*]/[51]	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_{3'}$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_3$ (ppm)
0,0	0,000	0,000
0,2	0,012	0,004
0,4	0,023	0,008
0,6	0,028	0,011
0,8	0,035	0,014
1,0	0,041	0,017
1,2	0,047	0,020
1,4	0,052	0,022
1,6	0,057	0,024
2,0	0,064	0,028
2,4*	0,066	0,029

Taula 6.5. Resum de l'evolució de la diferència en el desplaçament químic del protons H_3 i $\text{H}_{3'}$ del (\pm)-*cis*-1-amino-2-indanol **51** després de successives addicions del diol (**aR,R,R**)-**21**. (*) A partir d'aquest nombre d'equivalents $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més

A continuació es mostra de forma gràfica la major enantiodiferenciació comentada anteriorment per al protó $H_{3'}$ respecte la observada per a H_3 [gràfic 6.3].



Gràfic 6.3. Evolució dels desplaçaments químics protons $H_{3'}$ i H_3 del (\pm) -*cis*-1-amino-2-indanol **51**

Els resultats obtinguts concorden amb que la mostra preparada contenia una relació 1:2 de l'enantiòmer **(1R,2S)-51** respecte al **(1S,2R)-51**, així es van poder assignar els pics als enantiòmers corresponents [figura 6.9]. Al observar les bandes corresponents al protó $H_{3'}$ es pot observar com el senyal situat a desplaçaments químics més petits integra el doble que el situat a desplaçaments químics més alts, així el senyal de la dreta es correspon amb l'enantiòmer **(1S,2R)** i mentre que el senyal de l'esquerra pertany a l'enantiòmer **(1R,2S)** del aminoindanol **51**.

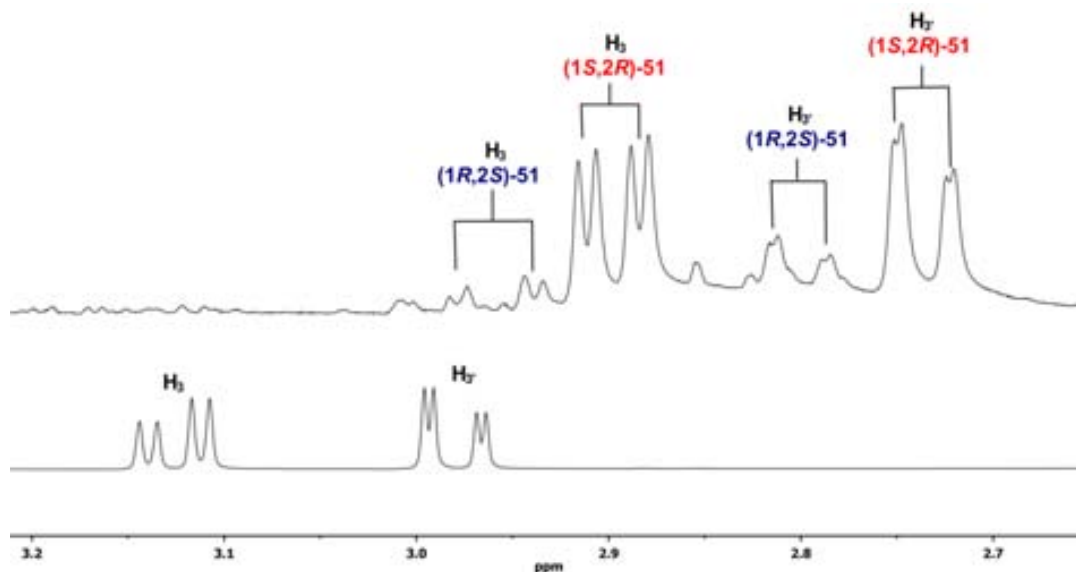
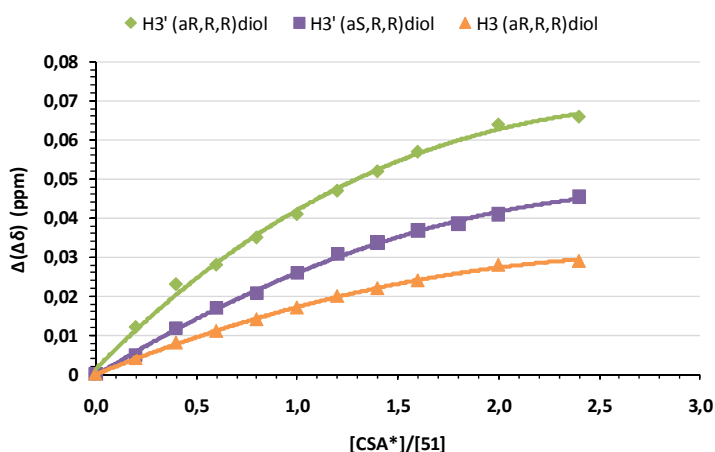


Figura 6.9. Assignació dels enantiòmers del aminoindanol **51**

D'igual manera que en el cas anterior, es va repetir l'estudi emprant el diol (**aS,R,R**)-**21** i es van obtenir resultats anàlegs als observats prèviament. El diol (**aS,R,R**)-**21** només és capaç de diferenciar els senyals del protó $H_{3'}$, mentre que el protó H_3 i els protons aromàtics experimenten moviment en les seves bandes cap a camps alts però sense arribar a la diferenciació entre les bandes dels enantiòmers. El **gràfic 6.4** mostra de manera comparativa la major enantiodiferenciació observada al emprar com a CSA el diol (**aR,R,R**)-**21**.



Gràfic 6.4. Representació gràfica de la tendència en l'evolució dels desplaçaments químics per als protons $H_{3'}$ i H_3 del aminoindanol **51** emprant (**aR,R,R**)-**21** i (**aS,R,R**)-**21**

A continuació es mostren els espectres de protó corresponents a les successives addicions de 5.0 mg (0.006 mmol, 0.2 equivalents) de (**aS,R,R**)-**21** sobre una solució que conté una relació 1:2 de (1*R*,2*S*) i (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol **51**, respectivament. Es pot observar com en aquest cas no s'aconsegueix la suficient resolució en les bandes corresponents al protó H_3 , mentre que per al protó $H_{3'}$ la diferenciació és apreciablement més gran tot i que tampoc no s'arriba a una completa resolució, tal com es pot observar convenientment indicat a la **figura 6.10**.

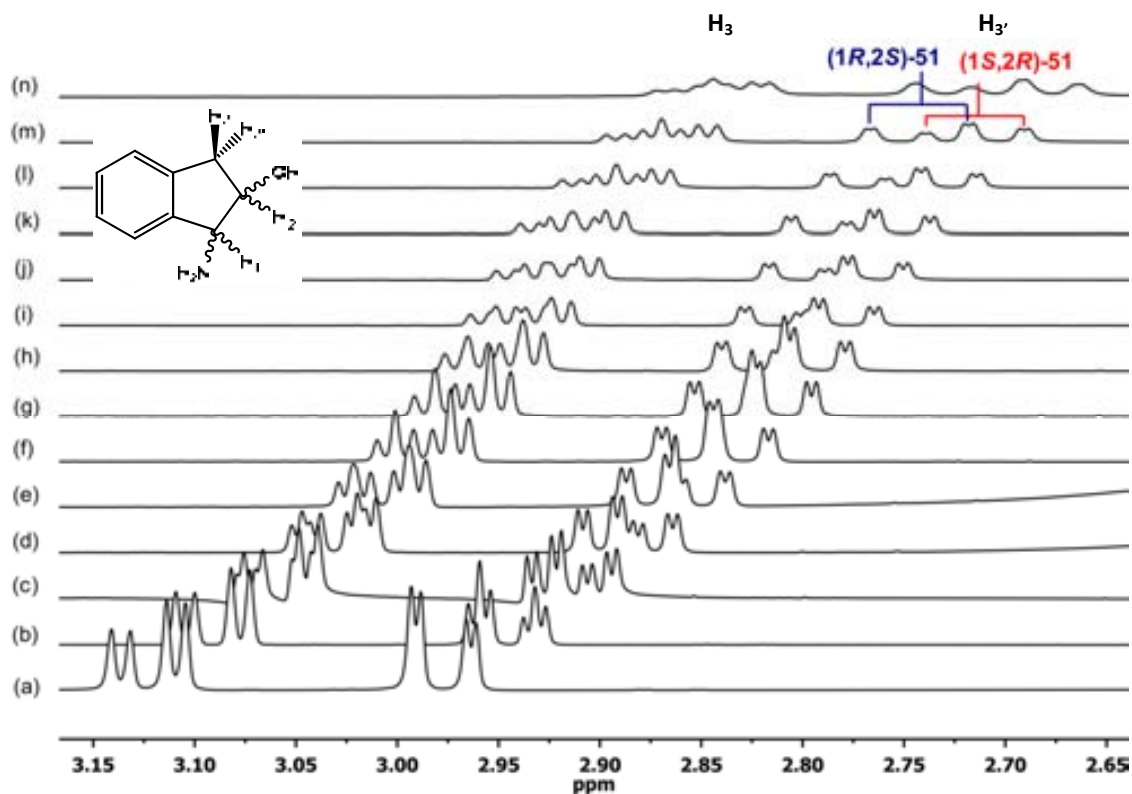
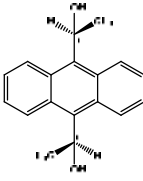
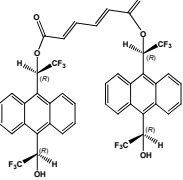
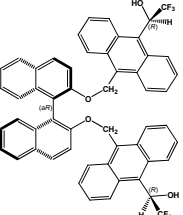


Figura 6.10. Espectres de ^1H -RMN de l'evolució del protons H_3 i $\text{H}_{3'}$ del aimoindanol **51** (a) en absència de (aS,R,R)-**21** (b) fins a (k) addicions successives de 0.2 en 0.2 equivalents de (aS,R,R)-**21** (l) fins a (n) addicions successives de 0.4 en 0.4 equivalents de CSA (aS,R,R)-**21**. Les FIDs han estat tractades amb GM (LB = -1 Hz, GB = 0.6)

[CSA*]/[51]	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_{3'} \text{ (ppm)}$
0,0	0,0000
0,2	0,0050
0,4	0,0119
0,6	0,0170
0,8	0,0209
1,0	0,0259
1,2	0,0309
1,4	0,0337
1,6	0,0368
1,8	0,0385
2,0	0,0410
2,4	0,0454
2,8	0,0487
3,2*	0,0527

Taula 6.6. Resum de l'evolució de la diferència en el desplaçament químic del protó $\text{H}_{3'}$ del (\pm)-*cis*-1-amino-2-indanol **51** després de successives addicions del diol (aS,R,R)-**21**. (*) A partir d'aquest nombre d'equivalents $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més.

A la **taula 6.7** es mostren de forma comparativa els resultats obtinguts en l'assaig de solvatació amb el diol **(aR,R,R)-21** respecte d'altres CSA's del grup. A trets generals, es pot observar com el diol **(aR,R,R)-21** no supera la capacitat de diferenciació de ABTE **2**, mentre que si es compara amb el CSA tipus pinça **15** s'observa una major discriminació dels protons H₃ i H_{3'} de l'aminoindanol **51** emprant menys quantitat de CSA. Per altra banda, el CSA **(aR,R,R)-21** no és capaç de diferenciar en cap cas els protons H₁ i H₂ cosa que si s'aconsegueix emprant l'ABTE **2** o el dièster **15**.

CSA*	[CSA*]/[51]	Protó	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
 ABTE 2	2.0*	H ₁	0.026
		H ₂	---
		H ₃	0.013
		H _{3'}	0.049
 Dièster 15	4.0*	H ₁	0.017
		H ₂	0.012
		H ₃	0.032
		H _{3'}	0.058
 (aR,R,R)-21	2.4*	H ₁	---
		H ₂	---
		H ₃	0.029
		H _{3'}	0.065

Taula 6.7. Comparació de les diferències obtingudes entre els desplaçaments químics dels dos enantiòmers de **51** emprant diferents CSA's. (*) A partir d'aquest nombre d'equivalents $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més. (---) Indica que no es pot mesurar

6.4 Estudi de la solvatació entre (aR,R,R)-21 i (aS,R,R)-21 front a la fluoxetina racèmica 52

La fluoxetina es el principi actiu del fàrmac comercialitzat en la seva forma racèmica sota el nom de Prozac® tot i tenir una certa estereoespecificitat associada a la seva activitat. Aquesta molècula actua com a inhibidora selectiva de la recaptació de serotonina¹⁸¹ i és àmpliament utilitzada per al tractament de depressions, trastorns obsessius-compulsius i bulímia nerviosa entre altres malalties. La fluoxetina **52** conté a la seva estructura dos centres bàsics, el grup amino i l'àtom d'oxigen del grup èter, a més de dos anells benzènic, que permetran la formació d'interaccions febles amb el CSA.

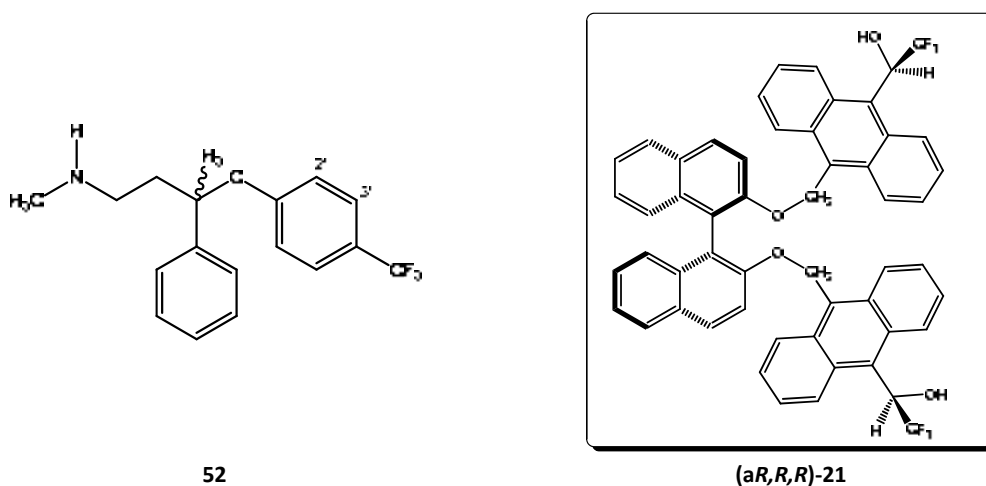


Figura 6.11. Estructures del solut racèmic **52** i el CSA **(aR,R,R)-21**

En aquest cas el solut és comercialment assequible com a clorhidrat, així que abans de començar l'estudi de solvatació es va realitzar un rentat amb una solució de NaOH 10 % per tal d'obtenir l'amina **52** lliure. Tot seguit es van pesar dins un tub de RMN 7.7 mg (0.025 mmol) de fluoxetina **52** i es van dissoldre en 0.5 ml de CDCl₃, obtenint així una solució 0.05 M. El següent pas va ser enregistrant el corresponent espectre de protó observant certes senyals susceptibles de poder ser diferenciades pel CSA **(aR,R,R)-21**. Així doncs, es van realitzar successives addicions de 4.3 mg de **(aR,R,R)-21** (0.005 mmol, 0.2 equivalents) sobre la solució problema i es van anar registrar els corresponents espectres de protó després de cada addició, fins a que la separació entre senyals no va augmentar més. Tots els espectres han estat enregistrats en un espectròmetre *Bruker* de 600 MHz, a 298 K i amb 64 scans d'adquisició.

¹⁸¹ Wong, D.T.; Bymaster, F.P.; Engleman, E.A. *Life Sciences* **1995**, *57*, 411-441

En aquest cas es va dur a terme el seguiment dels protons del grup metil (H_{Me}), del protó metínic H_3 , i a diferència dels casos anteriors es va poder seguir també l'evolució del protó aromàtic H_2' , ja que aquest no quedà totalment solapat per els senyals del CSA (**aR,R,R**)-**21**. Igual que en els casos anteriors els senyals del solut es desplacen cap a camps alts quan aquest interacciona amb el CSA (**aR,R,R**)-**21**. Si es segueix l'evolució del protó H_3 [figura 6.12] s'observa que amb tant sols l'addició de 0.4 equivalents de (**aR,R,R**)-**21** es pot intuir un desdoblament dels senyals del doblet, però malauradament després d'addicionar fins a 2.0 equivalents de CSA (**aR,R,R**)-**21** no s'aconsegueix la resolució completa de les bandes del protó H_3 . En canvi, per al senyal dels protons del grup metil (H_{Me}) després de l'addició de 0.6 equivalents de CSA (**aR,R,R**)-**21** es pot observar la clara separació en dos singlets d'igual intensitat, cosa que indica que els enantiòmers estan en una proporció 50:50 a la mostra estudiada.

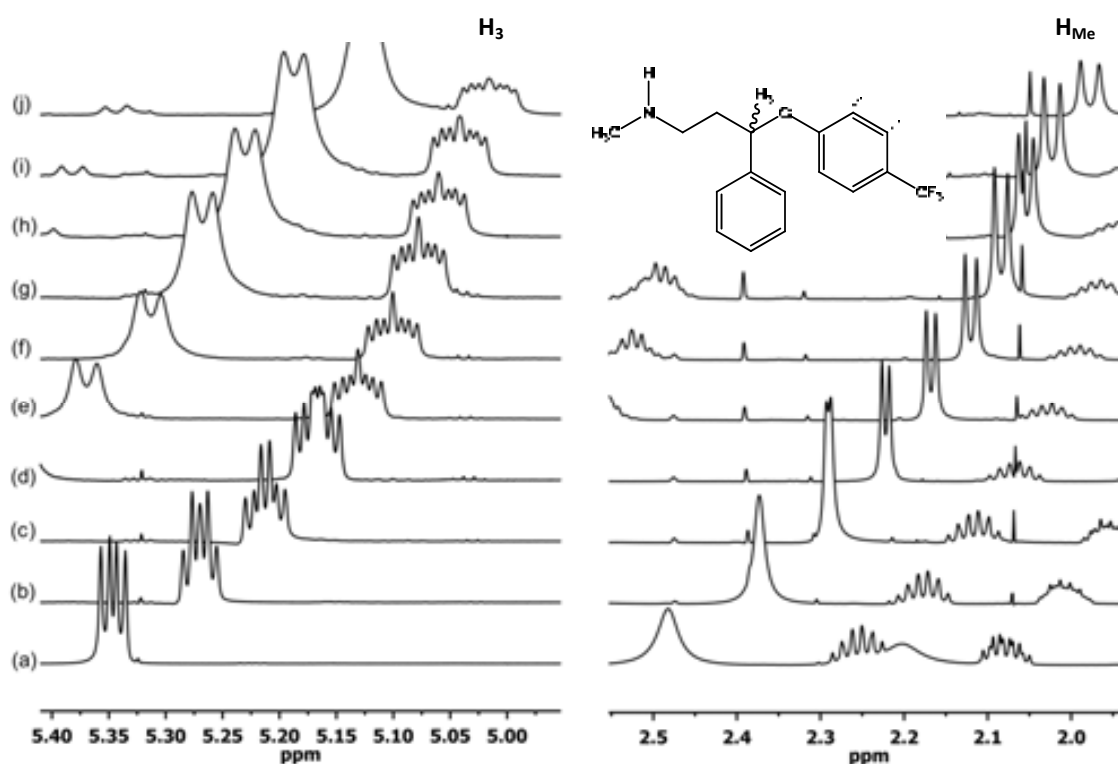


Figura 6.12. Espectres de ^1H -RMN de l'evolució del protons H_3 i H_{Me} de la fluoxetina **52** (a) en absència de (**aR,R,R**)-**21**. De (b) fins a (j) addicions successives de 0.2 en 0.2 equivalents de (**aR,R,R**)-**21**. Les FIDs han estat tractades amb GM (LB = -1 Hz, GB = 0.6)

Per altra banda i tal com ja s'ha comentat, amb el diol (**aR,R,R**)-**21** es va poder diferenciar també el doblet corresponent al protó aromàtic H_2' que en aquest ocasió només queda parcialment solapat sota els senyals del CSA (**aR,R,R**)-**21** quant s'han addicionat un cert nombre d'equivalents d'aquest [figura 6.13].

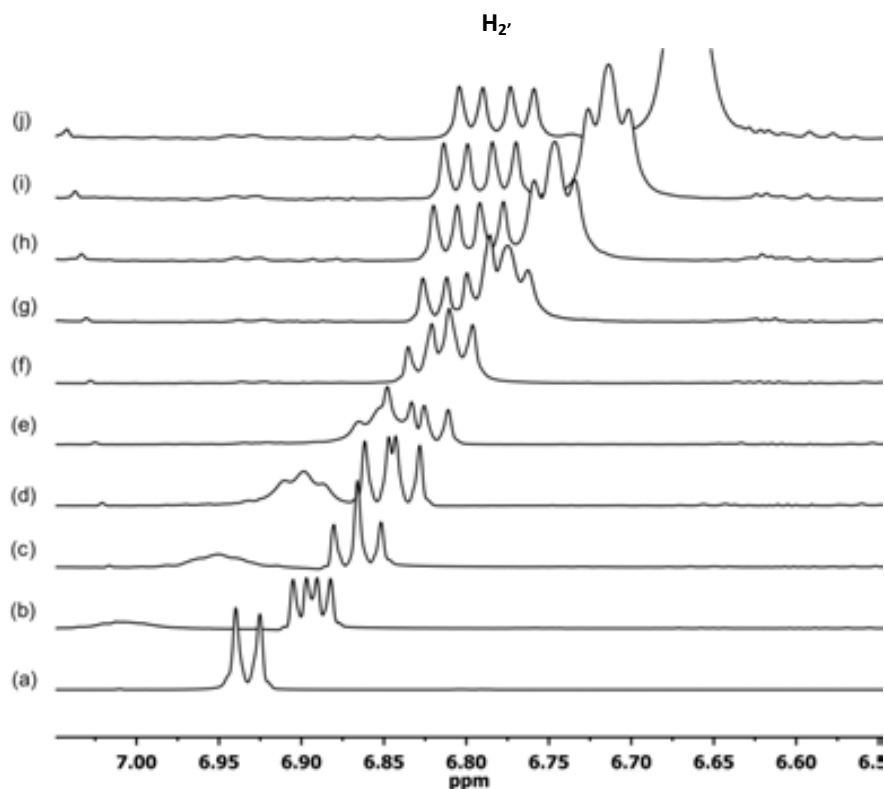


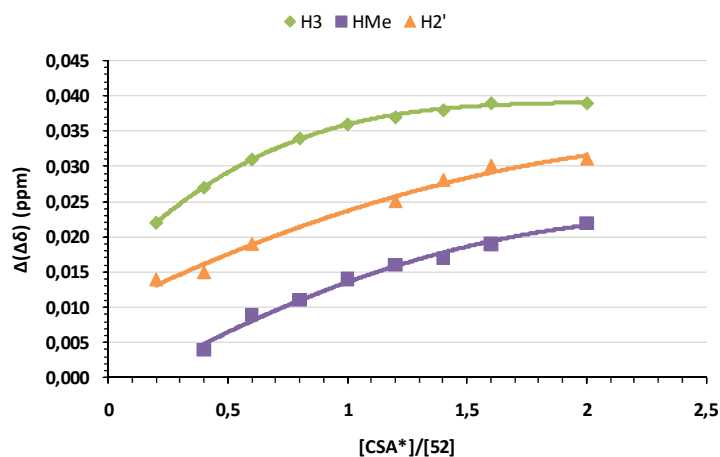
Figura 6.13. Espectres de ^1H -RMN de l'evolució del protó aromàtic $\text{H}_{2'}$ de la fluoxetina **52** (a) en absència de (aR,R,R)-**21**. De (b) fins a (j) addicions successives de 0.2 en 0.2 equivalents de (aR,R,R)-**21**. Les FIDs han estat tractades amb GM (LB = -1 Hz, GB = 0.6)

A la **taula 6.8** s'indiquen els valors de les diferències en els desplaçaments químics mesurats per als tres protons de la fluoxetina **52** que s'han pogut diferenciar amb el CSA (aR,R,R)-**21**.

[CSA*]/[52]	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_3$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_{\text{Me}}$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_{2'}$ (ppm)
0,0	0,000	0,000	0,000
0,2	0,022	---	0,014
0,4	0,027	0,004	0,015
0,6	0,031	0,009	0,019
0,8	0,034	0,011	---
1,0	0,036	0,014	---
1,2	0,037	0,016	0,025
1,4	0,038	0,017	0,028
1,6	0,039	0,019	0,030
2,0*	0,039	0,022	0,031

Taula 6.8. Resum de l'evolució de la diferència en el desplaçament químic de tres protons de la fluoxetina **52** després de successives addicions del diol (aR,R,R)-**21**. (*) A partir d'aquest nombre d'equivalents $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més. (---) indica que no es pot mesurar

Igual que en els casos anteriors es mostra a continuació de manera gràfica la diferenciació mesurada per a cada un dels protons desdoblats [gràfic 6.5]. Es pot observar com la tendència de les corbes corresponents als protons H₃ i H_{2'} és que a partir de 2.0 equivalents de CSA (**aR,R,R**)-21 afegits, aquests ja no es separen més, mentre que per als protons del metil (H_{Me}) existeix una relació de tendència lineal que indicaria que si es segueix addicionant (**aR,R,R**)-21 la separació entre els dos singlets continuaria augmentant.



Gràfic 6.5. Evolució dels desplaçaments químics protons H₃, H_{Me} i H₂ de la fluoxetina 52

Arribat a aquest punt es va realitzar el mateix estudi, però utilitzant en aquest cas el diol (**aS,R,R**)-21 on s'observà, igual que en els dos casos anteriors, que aquest només es capaç de discriminar un dels protons de la fluoxetina 52, concretament el protó H₃. Mentre que per a la resta de protons s'observà un lleuger desplaçament de les bandes cap a camps baixos, indicatiu que existeix associació amb el CSA, però en cap cas s'observa una diferenciació d'aquestes.

A la figura 6.14 es mostren els diferents espectres de protó adquirits després de successives addicions de 4.3 mg (0.005 mmol, 0.2 equivalents) de (**aS,R,R**)-21 sobre una solució 0.05 M de fluoxetina racèmica 52 en CDCl₃.

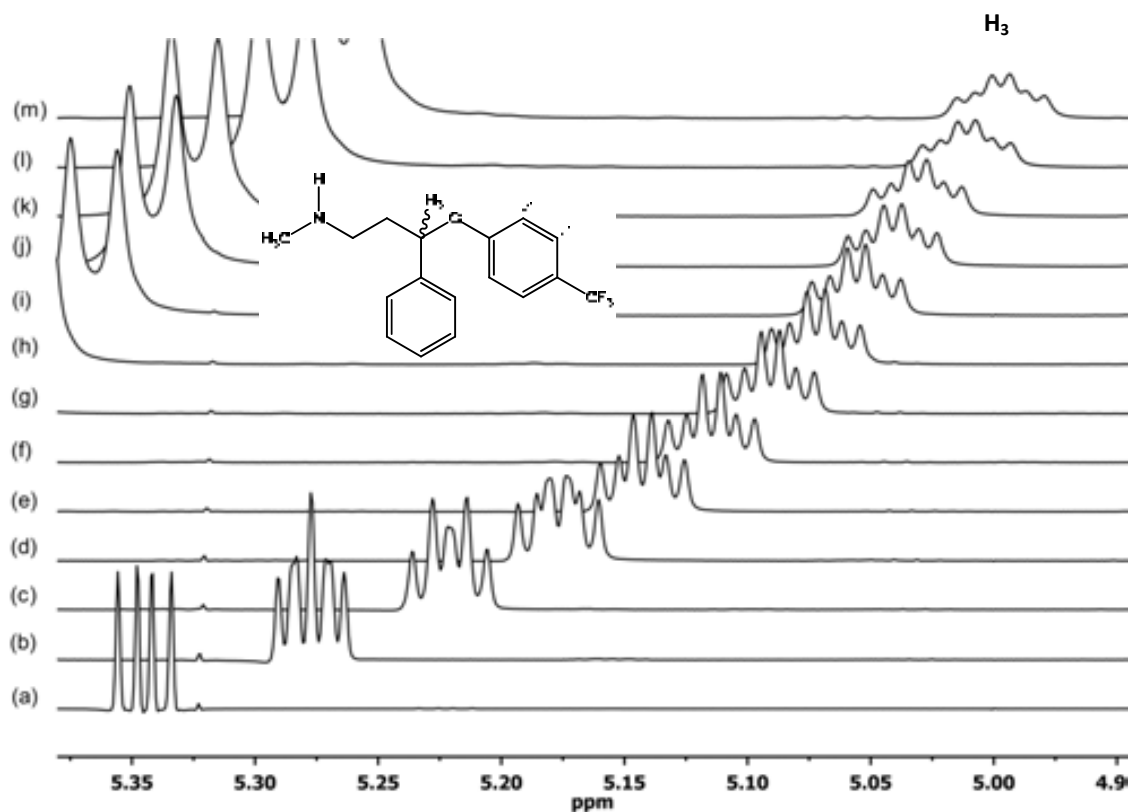
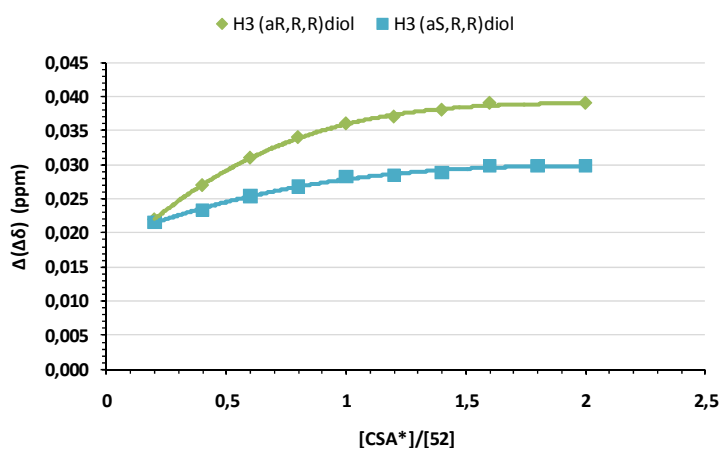


Figura 6.14. Espectres de ^1H -RMN de l'evolució del protó H_3 de la fluoxetina **52** (a) en absència de diol (aS,R,R)-**21**. De (b) fins a (k) addicions successives de 0.2 en 0.2 equivalents de (aS,R,R)-**21** (l) fins a (m) addicions successives de 0.2 en 0.2 equivalents de (aS,R,R)-**21**. Les FIDs han estat tractades amb GM (LB = -1 Hz, GB = 0.6)

[CSA*]/[52]	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_3$ (ppm)
0,0	0,0000
0,2	0,0216
0,4	0,0233
0,6	0,0254
0,8	0,0268
1,0	0,0282
1,2	0,0285
1,4	0,0288
1,6*	0,0298
1,8	0,0298
2,0	0,0298

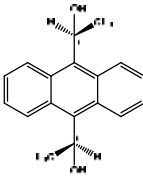
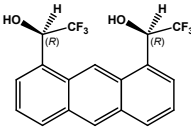
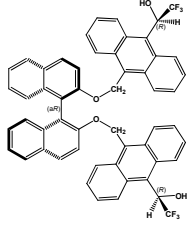
Taula 6.9. Resum de l'evolució de la diferència en el desplaçament químic del senyal del protó H_3 de la fluoxetina **52** després de successives addicions del diol (aS,R,R)-**21**. (*) A partir d'aquest nombre d'equivalents $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més

Al **gràfic 6.6** es mostra de manera comparativa la major enantiodiferenciació observada quan es fa servir el CSA **(aR,R,R)-21** front a una mescla racèmica de fluoxetina **52**.



Gràfic 6.6. Representació gràfica de la tendència en l'evolució dels desplaçaments químics per al protó H₃ de la fluoxetina **53** emprant el diol **(aR,R,R)-21** i el diol **(aS,R,R)-21**

En aquest cas el diol **(aR,R,R)-21** s'ha comparat amb els dos CSA's difuncionals ABTE **2** i ABTE-18 **11**, ja que no es disposa de dades de la solvatació de la fluoxetina **52** amb cap dels compostos tipus pinça sintetitzats fins al moment al nostre grup de recerca. Així doncs, es pot observar a la **taula 6.10** que el CSA **(aR,R,R)-21** és capaç de diferenciar els protons H₃ i H₂ de manera similar a la que ho fan ABTE **2** i ABTE-18 **11**, mentre que el protó H₃ no es pot diferenciar degut a que els seu senyal queda solapat pels senyals dels protons aromàtics del CSA **(aR,R,R)-21**. Per altra banda, cal destacar que el CSA **(aR,R,R)-21** ha estat capaç de diferenciar completament els protons del grup metil (H_{Me}) cosa que no s'havia aconseguit amb cap dels altres agents de solvatació sintetitzats al nostre laboratori fins al moment.

CSA*	[CSA*]/[52]	Protó	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
 ABTE 2	2.0*	H ₃ H _{Me} H _{2'} H _{3'}	0.042 --- 0.034 0.031
 ABTE-18 11	2.0*	H ₃ H _{Me} H _{2'} H _{3'}	--- --- 0.006 0.022
 (aR,R,R)-21	2.0*	H ₃ H _{Me} H _{2'} H _{3'}	0.039 0.022 0.031 ---

Taula 6.10. Comparació de les diferències obtingudes entre els desplaçaments químics dels senyals dels dos enantiòmers de **52** emprant diferents CSA's. (*) A partir d'aquest nombre d'equivalents $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més. (---) indica que no es pot mesurar

6.5 Estudi de la solvatació entre (aR,R,R)-21 o (aS,R,R)-21 front (\pm)-1-fenil-1,2-etandiol **53**

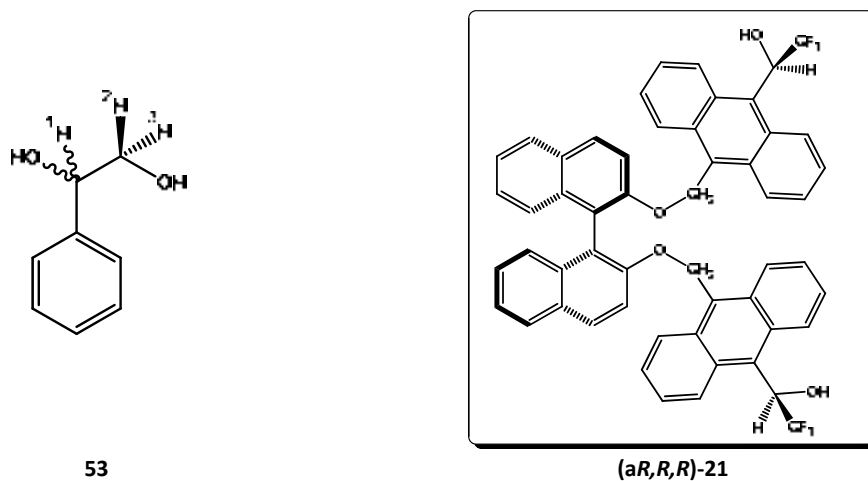


Figura 6.15. Estructures del solut racèmic **53** i el CSA (aR,R,R)-21

El (\pm)-1-fenil-1,2-etandiol **53** és un compost que presenta dos grups hidroxil a la seva estructura els quals podran interaccionar amb el diol (**aR,R,R**)-**21** mitjançant interaccions febles del tipus pont d'hidrogen, a més a més també disposa d'un anell aromàtic de benzè que afavorirà les interaccions de π -stacking entre el CSA (**aR,R,R**)-**21** i el solut **53**.

La prova de solvatació es va dur a terme de manera anàloga a les anteriors, així es va preparar una solució 0.05 M del diol (**aR,R,R**)-**21** enriquida en l'enantiòmer S. La solució es va preparar introduint en un tub de ressonància 1.3 mg (0.009 mmol) de (*R*)-1-fenil-1,2-etandiol **53** i 2.2 mg (0.016 mmol) de (*S*)-1-fenil-1,2-etandiol **53** en 0.5 ml de CDCl₃. Un cop preparada la mostra problema s'enregistra el seu espectre de protó, comprovant l'existència de senyals susceptibles d'ésser diferenciats amb el CSA (**aR,R,R**)-**21**. Un cop fet aquesta comprovació es van realitzar successives addicions de 4.4 mg (0.005 mmol, 0.2 equivalents) de (**aR,R,R**)-**21** i es van enregistrar els corresponents espectres de protó després de cada addició. Tots els espectres han estat enregistrats en un espectròmetre *Bruker* de 600 MHz de freqüència, a 298 K de temperatura i amb 64 *scans* d'adquisició.

Tot i que aparentment sembla que es podrien diferenciar tres protons del substrat, H₁, H₂ i H₃, en aquest cas només s'ha aconseguit la separació total del senyal corresponent al protó H₁, és a dir, el protó més proper al centre quiral. Només amb l'addició de 0.2 equivalents de diol (**aR,R,R**)-**21** es poden distingir els senyals corresponents a cadascun dels enantiòmers de **53**, però no és fins que s'han addicionat 1.5 equivalents en que els senyals s'observen suficientment resolts com per a poder ser integrats i determinar així que no es tracta d'una barreja racèmica. Per altra banda, el protó H₂ experimenta un desplaçament de la seva banda cap a camps baixos a mesura que augmenta la proporció de CSA (**aR,R,R**)-**21** a la mostra, indicant que s'esdevé certa interacció entre el CSA i el solut però sense poder diferenciar entre els dos enantiòmers. Finalment, pel senyal corresponent al protó H₃ s'observa desdoblament amb l'addició de 0.2 equivalents de diol (**aR,R,R**)-**21**, però malauradament no s'aconsegueix la suficient resolució de les bandes com per a poder diferenciar totalment entre els dos enantiòmers de del fenil-1,2-etandiol **52** [figura 6.16.].

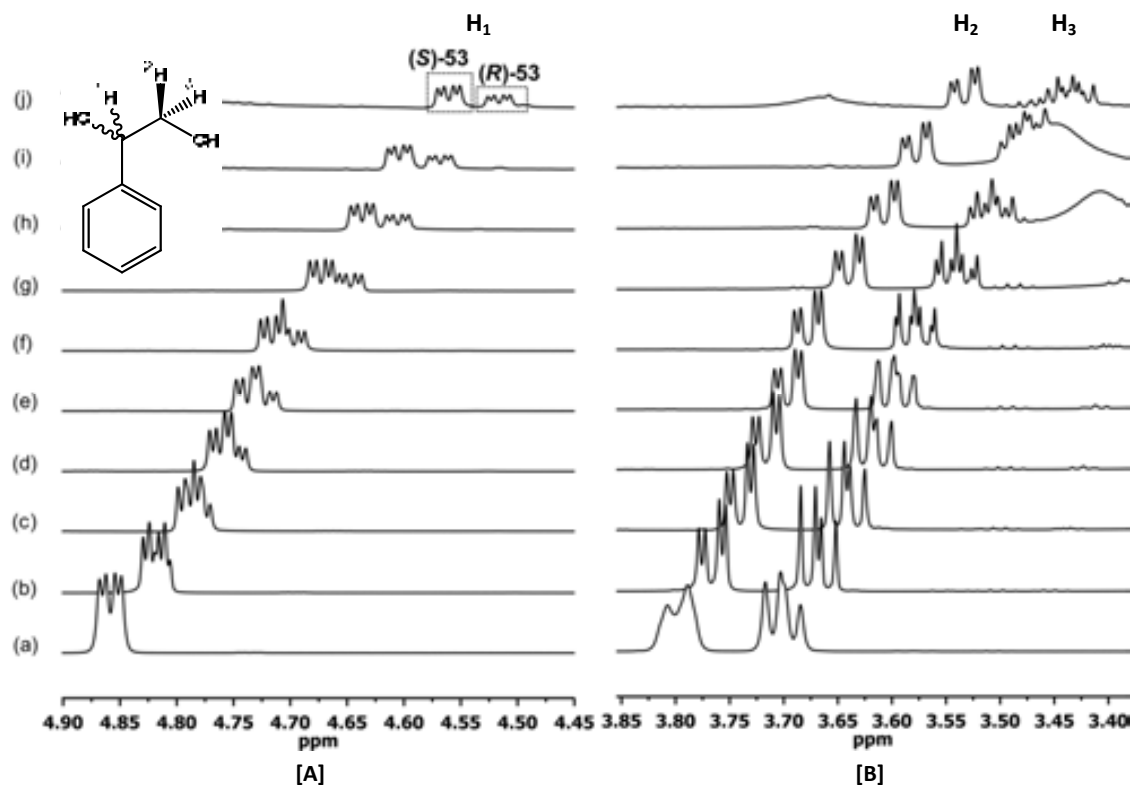
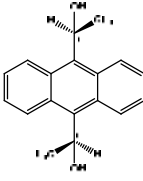
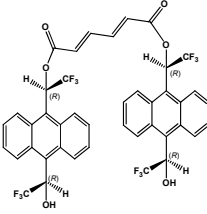
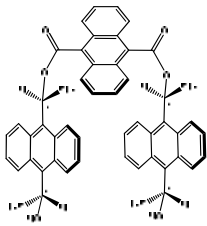
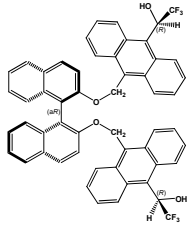


Figura 6.16. Espectres de ^1H -RMN de l'evolució dels protons H_1 [A], H_2 i H_3 [B] del feniletandiol **53** (a) en absència de diol (**aR,R,R**)-**21** (b) fins a (f) addicions successives de 0.2 en 0.2 equivalents de (**aR,R,R**)-**21** (g) fina a (j) addicions successives de 0.5 en 0.5 equivalents de (**aR,R,R**)-**21**

Un cop més s'han comparat els resultats obtinguts en la prova de solvatació realitzada entre el diol (**aR,R,R**)-**21** i el (\pm)-1-fenil-1,2-etandiol **53** amb els valors obtinguts per a altres CSA's del nostre grup, com són ABTE **2** i el dièster **15**. En aquest cas és evident que el diol (**aR,R,R**)-**21** té un comportament més semblant al CSA difuncional ABTE **2** que no pas al CSA tipus pinça **15**, ja que només és capaç de diferenciar el protó H_1 amb un valor de $\Delta(\Delta\delta)$ similar al que es va determinar per a ABTE **2**, mentre que és capaç de diferenciar aquest mateix protó amb el mateix ordre de separació que el dièster **15** però emprant molta menys quantitat de CSA [taula 6.11].

CSA*	[CSA*]/[53]	Protó	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
 ABTE 2	1.5*	H ₁ H ₂ H ₃	0.021 --- ---
 Dièster 15	3.2*	H ₁ H ₂ H ₃	0.068 0.039 0.039
 Dièster 54	2.5*	H ₁ H ₂ H ₃	0.007 --- 0.005
 (aR,R,R)-21	2.5	H ₁ H ₂ H ₃	0.044 --- ---

Taula 6.11. Comparació de les diferències obtingudes entre els desplaçaments químics dels dos enantiòmers de **53** emprant diferents CSA's. (*) A partir d'aquest nombre d'equivalents $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més. (---) Indica que no es pot mesurar

7 Resultats i discussió V: Estudi del complexos d'associació

L'anàlisi en profunditat dels complexos diaesteroisomèrics formats entre el CSA i els diferents soluts quirals que es volen estudiar aporta valuosa informació del funcionament del fenomen del reconeixement quiral.

El present estudi se centra, en primer terme, en la determinació de l'estequiometria dels complexos mitjançant el mètode de Job,¹⁸² el qual s'ha explicat detalladament a la introducció.¹⁸³ En una primera instància és previsible que l'estequiometria del complex sigui 1:1, ja que quasi tots els CSA's de tipus ariltrifluorocarbinol sintetitzats al nostre grup han demostrat tenir aquesta relació CSA-solut.

En segon lloc, mitjançant el mètode equimolar,¹⁸⁴ àmpliament comentat a la introducció,¹⁸⁵ es realitzarà la determinació de la constant d'associació dels complexos formats. La comparació dels valors obtinguts per ambdós enantiòmers del solut estudiat aportarà informació sobre l'estabilitat termodinàmica de cadascun dels complexos i es podrà avaluar la seva influència en la enantiodiferenciació.

7.1 Determinació de l'estequiometria dels complexos

Com s'ha esmentat anteriorment el mètode de Job és un del més utilitzats per a la determinació de l'estequiometria de complexos en situació de bescanvi ràpid en solució. Aquesta metodologia es pot aplicar sempre que les espècies implicades siguin totalment solubles en el dissolvent emprat, és a dir, la concentració d'aquestes es mantingui constant. El paràmetre experimental observat per tal de poder aplicar aquesta metodologia serà el desplaçament químic dels protons involucrats en la formació del complex.

¹⁸² Job, P. *Ann. Chem.* **1928**, *9*, 113

¹⁸³ Apartat 1.5.1. determinació de l'estequiometria d'un complex per RMN (mètode de Job) (pàgina 32)

¹⁸⁴ Bouquant, J.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *23*, 2337

¹⁸⁵ Apartat 1.5.2.1 Aspectes teòrics del mètode equimolar (pàgina 34)

7.1.1 Determinació de l'estequiometria del complex entre el diol (*aR,R,R*)-21 i la 1-(1-naftil)etilamina racèmica 22

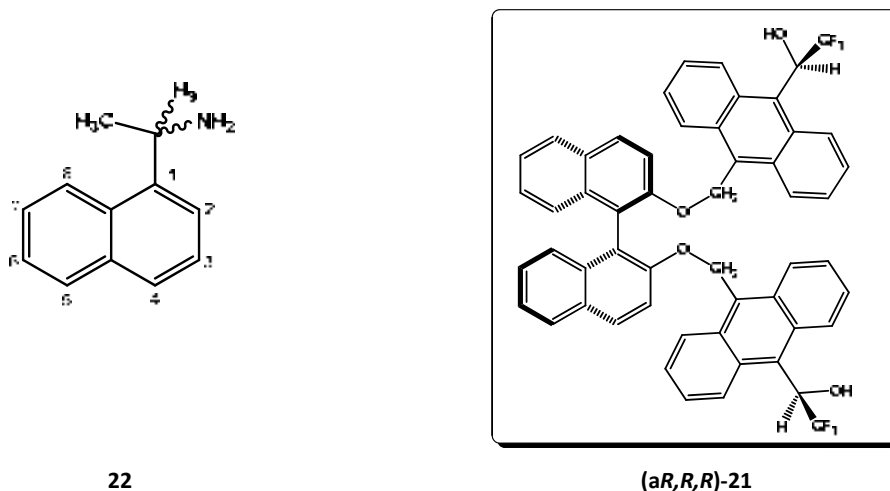


Figura 7.1. Estructures del solut racèmic **22** i el CSA (*aR,R,R*)-21

Es van preparar dues dissolucions mare de (*aR,R,R*)-21 i de l'amina **22** de concentració 0.01 M. La solució de (*aR,R,R*)-21 es va preparar a partir de 42.3 mg (0.05 mmol) dissolts en 5 ml de CDCl₃, mentre que la dissolució de l'amina **22** es va fer introduint 8.6 mg (0.05 mmol) en 5 ml de CDCl₃. En aquest cas s'ha emprat l'amina **22** en la seva forma racèmica degut a que està demostrat que les parelles de complexos diaestereoisomèrics formats per un CSA enantiopur i un solut racèmic presenten la mateixa estequiometria.¹⁸⁶

A partir de les dissolucions mare es van preparar onze mostres amb diferents proporcions de cada una de les espècies de concentració final 0.0098 M contingudes en un volum total de 0.6 ml. Es va enregistrar un espectre de protó de cadascuna de les mostres a 298 K i 64 scans d'adquisició.

La **taula 7.1** mostra els volums de cada una de les dissolucions mare utilitzades per a preparar les 11 mostres, les concentracions de CSA (*aR,R,R*)-21 i d'amina **22** i la fracció molar de cada espècie en cadascuna de les mostres.

¹⁸⁶ Muñoz, A. *Tesi Doctoral UAB 2000*.

Mostra	ml (aR,R,R)-21	ml 22	[(aR,R,R)-21] M	[22] M	χ (aR,R,R)-21	χ 22
1	0,60	0,00	0,0098	0,0000	1,0	0,0
2	0,54	0,06	0,0088	0,0010	0,9	0,1
3	0,48	0,12	0,0078	0,0020	0,8	0,2
4	0,42	0,18	0,0069	0,0029	0,7	0,3
5	0,36	0,24	0,0059	0,0039	0,6	0,4
6	0,30	0,30	0,0049	0,0049	0,5	0,5
7	0,24	0,36	0,0039	0,0059	0,4	0,6
8	0,18	0,42	0,0029	0,0069	0,3	0,7
9	0,12	0,48	0,0020	0,0078	0,2	0,8
10	0,06	0,54	0,0010	0,0088	0,1	0,9
11	0,00	0,60	0,0000	0,0098	0,0	1,0

Taula 7.1. Volum (ml) de dissolució mare afegit a cada mostra. Valors de concentració de diol (aR,R,R)-21 i amina 22 en cada mostra, essent la fracció molar χ (aR,R,R)-21 = [(aR,R,R)-21]/0.0098 i χ 22 = [22]/0.0098

Dels espectres enregistrats s'ha extret la informació sobre la variació del desplaçament químic dels protons en funció de la concentració. Concretament s'ha quantificat, en ppm, el desplaçament dels senyals dels protons H₉ i H_{Me} de l'amina 22, tot i que també s'ha observat moviment en els senyals dels protons aromàtics la quantificació del seu moviment ha estat impossible degut al solapament amb les bandes del CSA.

La **figura 7.2** mostra l'evolució dels senyals del protó metínic (H₉) i dels protons del grup metil (H_{Me}) de l'amina 22, a mesura que augmenta la proporció de CSA (aR,R,R)-21 a la mostra ambdues senyals es desplacen a freqüències baixes. La **figura 7.3** correspon a l'ampliació de la zona aromàtica dels espectres de protó de les onze mostres estudiades on es pot observar el moviment corresponent tant als senyals de l'amina 22 com del diol (aR,R,R)-21. Cal destacar que el moviment de les bandes del CSA (aR,R,R)-21 també s'ha pogut quantificar i per tant s'han pogut representar les gràfiques de Job per a les dues espècies involucrades en la formació del complex.

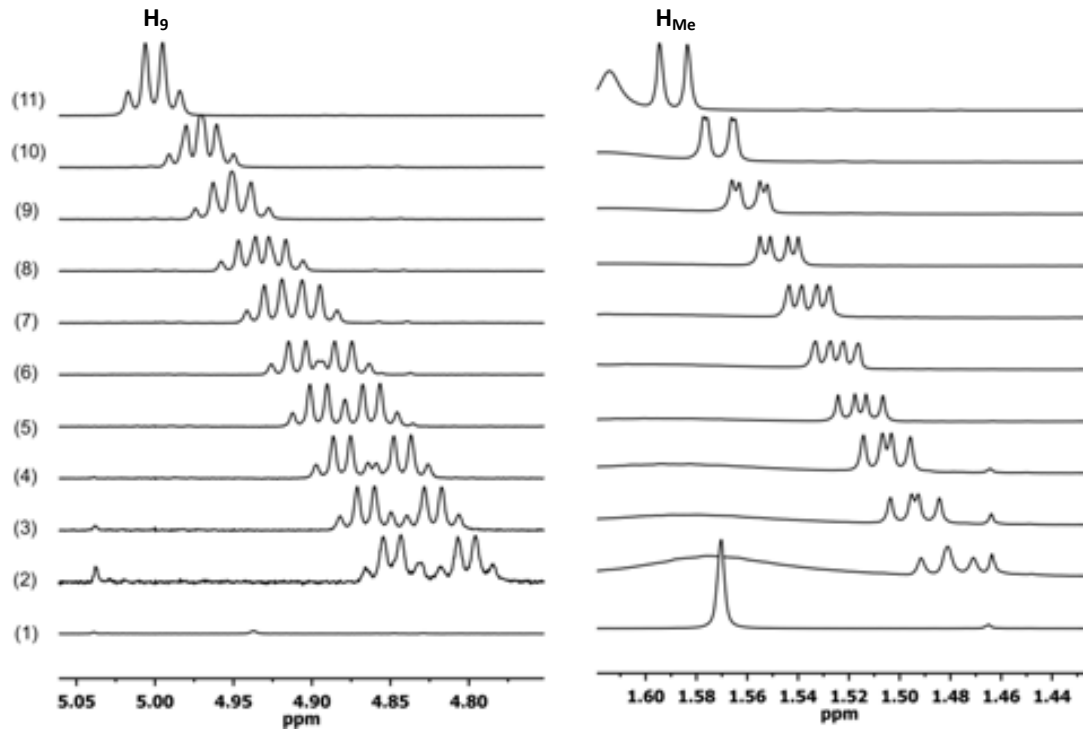


Figura 7.2. Espectres de ^1H -RMN a 600MHz i 298 K de les mostres 1 a 11 on s'observa l'evolució dels senyals dels protons H_9 i H_{Me} de l'amina **22** cap a camps alts a mesura que augmenta la proporció de diol (**aR,R,R**)-**21**

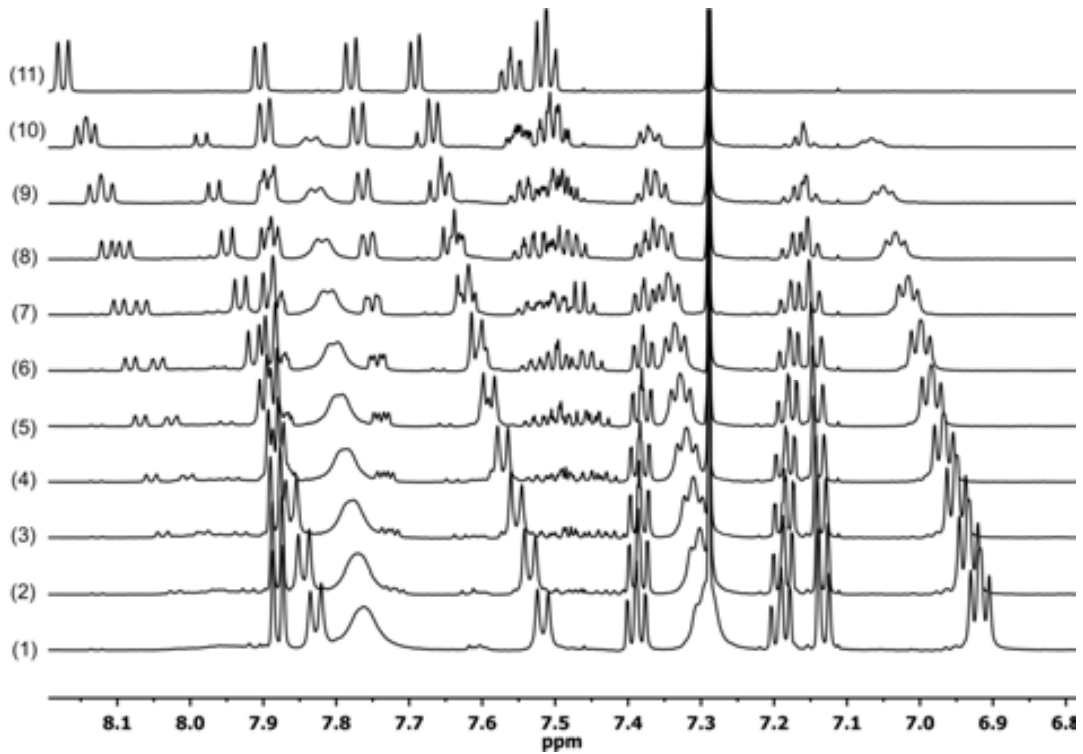


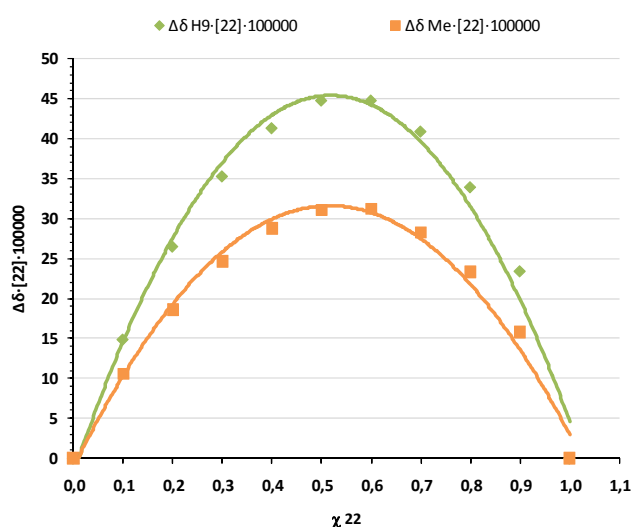
Figura 7.3. Espectres de ^1H -RMN a 600 MHz i 298 K de la zona aromàtica de les onze mostres preparades, es pot observar moviment tant per als protons de l'amina **22** com del diol (**aR,R,R**)-**21**

A la **taula 7.2** es recullen els valors de les variacions en el desplaçament químic del dos protons de l'amina **22** seguits i el resultat de multiplicar aquests valors per la concentració d'amina **22** a cada mostra i per un factor de 10^5 que permet l'obtenció de dades més fàcils de tractar.

Mostra	χ_{22}	[22] M	$\Delta\delta H_9$ (ppm)	$\Delta\delta H_9 \cdot [22] \cdot 10^5$	$\Delta\delta H_{Me}$ (ppm)	$\Delta\delta H_{Me} \cdot [22] \cdot 10^5$
1	0,0	0,0000	0,0000	0,00	0,0000	0,00
2	0,1	0,0010	0,1515	14,86	0,1075	10,55
3	0,2	0,0020	0,1350	26,49	0,0949	18,62
4	0,3	0,0029	0,1198	35,26	0,0838	24,66
5	0,4	0,0039	0,1052	41,28	0,0734	28,80
6	0,5	0,0049	0,0912	44,74	0,0634	31,10
7	0,6	0,0059	0,0760	44,74	0,0530	31,20
8	0,7	0,0069	0,0595	40,86	0,0412	28,29
9	0,8	0,0078	0,0432	33,91	0,0297	23,31
10	0,9	0,0088	0,0265	23,40	0,0179	15,81
11	1,0	0,0098	0,0000	0,00	0,0000	0,00

Taula 7.2. Valors de fracció molar, concentració i variacions del desplaçament químic dels protons de l'amina **22** mesurat per a cada una de les mostres preparades

La representació gràfica de la variació del desplaçament químic dels protons estudiats multiplicada per la concentració d'amina **22** respecte la fracció molar a cada mostra s'ajusta a una paràbola el màxim de la qual es troba a $\chi_{m\grave{a}x} = 0.5$. Segons el mètode de Job el màxim de la paràbola dóna informació directament relacionada amb l'estequiometria del complex, així un valor de $\chi_{m\grave{a}x} = 0.5$ correspon a una estequiometria 1 a 1.



Gràfic 7.1. Representació gràfica de les corbes de Job per als protons H_9 i H_{Me} de l'amina **22**

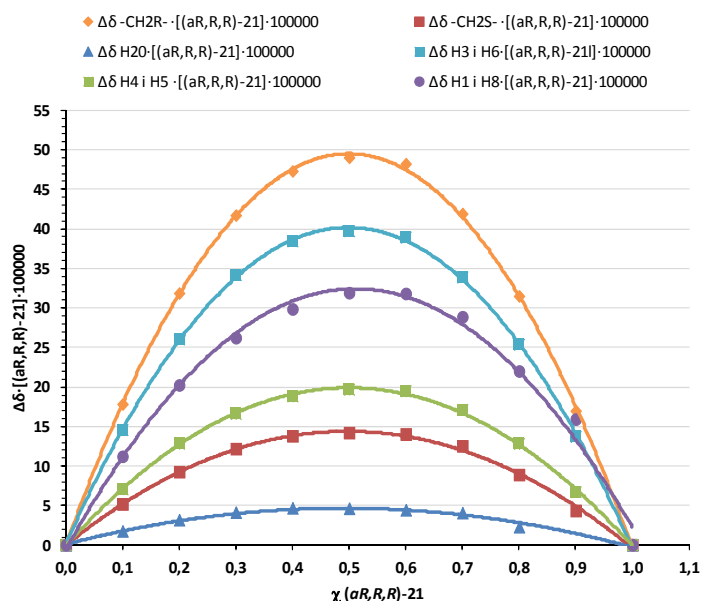
S'ha aplicat el mateix tractament matemàtic a les dades obtingudes a partir del moviment de les bandes corresponents al CSA **(aR,R,R)-21** que s'ha pogut mesurar als espectres de la **figura 7.2**. Els resultats es troben recollits a la **taula 7.3**.

Mostra	χ (aR,R,R) -21	[(aR,R,R)- 21] M	$\Delta\delta$ -CH _{2R} · [(aR,R,R)- 21] · 10 ⁵	$\Delta\delta$ -CH _{2S} · [(aR,R,R)- 21] · 10 ⁵	$\Delta\delta$ H ₂₀ · [(aR,R,R)- 21] · 10 ⁵
1	1,0	0,0098	0,00	0,00	0,00
2	0,9	0,0088	16,94	4,32	---
3	0,8	0,0078	31,45	8,86	2,27
4	0,7	0,0069	41,87	12,49	4,05
5	0,6	0,0059	48,18	14,00	4,41
6	0,5	0,0049	48,97	14,17	4,61
7	0,4	0,0039	47,26	13,77	4,67
8	0,3	0,0029	41,68	12,15	4,12
9	0,2	0,0020	31,83	9,24	3,16
10	0,1	0,0010	17,80	5,15	1,75
11	0,0	0,0000	0,00	0,00	0,00

Mostra	χ (aR,R,R) -21	[(aR,R,R)- 21] M	$\Delta\delta$ H ₃ i H ₆ · [(aR,R,R)- 21] · 10 ⁵	$\Delta\delta$ H ₄ i H ₅ · [(aR,R,R)- 21] · 10 ⁵	$\Delta\delta$ H ₁ i H ₈ · [(aR,R,R)- 21] · 10 ⁵
1	1,0	0,0098	0,00	0,00	0,0
2	0,9	0,0088	13,68	6,71	15,9
3	0,8	0,0078	25,34	12,79	22,0
4	0,7	0,0069	33,84	17,09	28,8
5	0,6	0,0059	38,89	19,47	31,8
6	0,5	0,0049	39,71	19,66	31,9
7	0,4	0,0039	38,43	18,83	29,8
8	0,3	0,0029	34,15	16,59	26,2
9	0,2	0,0020	26,02	12,82	20,2
10	0,1	0,0010	14,56	7,07	11,2
11	0,0	0,0000	0,00	0,00	0,0

Taula 7.3. Valors de fracció molar, concentració i variacions del desplaçament químic dels protons del diol **(aR,R,R)-21** mesurat per a cada una de les mostres preparades

La representació de les corbes de Job per als sis protons del diol **(aR,R,R)-21** estudiats també s'ajusten a corbes parabòliques el màxim de les quals es troba a $\chi_{\text{màx}} = 0.5$, corroborant així que el complex format entre el CSA **(aR,R,R)-21** i l'amina **22** té una estequiometria 1 a 1 [gràfic 7.2].



Gràfic 7.2. Representació gràfica de les corbes de Job per a sis senyals del diol (aR,R,R)-21

7.1.2 Determinació de l'estequiometria del complex entre el diol (aR,R,R)-21 i el (1S,2R)-cis-1-amino-2-indanol 51

Per a la realització dels experiments per a la determinació de l'estequiometria del complex format pel diol (aR,R,R)-21 i el (1S,2R)-cis-1-amino-2-indanol **51** es van preparar dues dissolucions mare de concentració 0.01 M de cada una de les espècies. La solució de CSA (aR,R,R)-21 es va preparar a partir de dissoldre 42.7 mg (0.05 mmol) en 5 ml de CDCl₃ i la dissolució de aminoindanol **51** es va fer introduint 7.4 mg (0.05 mmol) en 5 ml de CDCl₃.

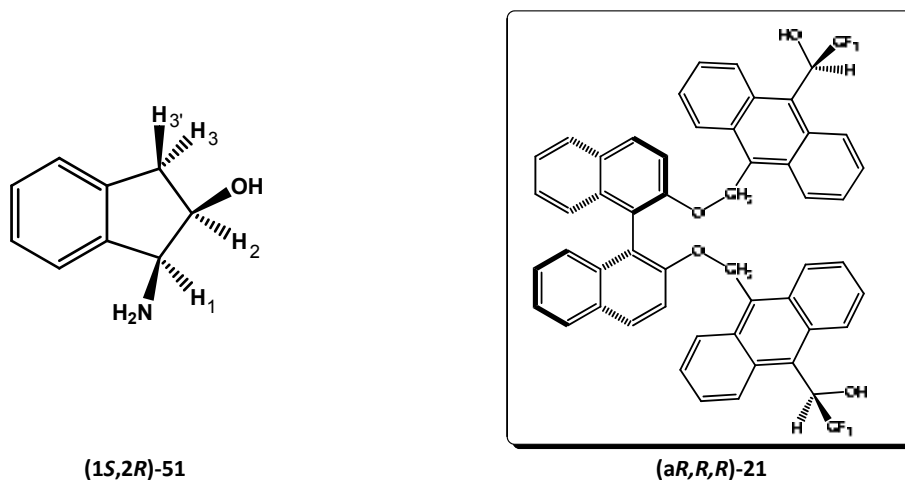


Figura 7.4. Estructures del solut (1S,2R)-51 i el CSA (aR,R,R)-21

A partir de les dues dissolucions mare es van preparar onze mostres les quals contenen proporcions variables de cada una de les espècies implicades en la formació del complex. A continuació, es va enregistrar el corresponent espectre de protó per a cada una de les mostres preparades a 298 K de temperatura en un espectròmetre *Bruker* de 600 MHz de freqüència i amb 64 *scans* d'adquisició. A l'annex es pot trobar la taula amb el volum de dissolució mare emprat, la concentració i la fracció molar d'ambdues espècies en cada una de les mostres [annex taula 9.1].

A la **figura 7.5** s'observa la evolució dels senyals dels protons H_2 , H_1 , H_3 i $H_{3'}$ del aminoindanol **51**, aquests es mouen cap a camps alts a mesura que augmenta la proporció de CSA (**aR,R,R**)-**21** a la mostra. Es va mesurar la variació del desplaçament químic dels quatre protons esmentats per a cada mostra sense problemes de solapament amb els senyals del CSA. Per alta banda, els senyals dels protons aromàtics no es van poder estudiar degut a que queden emmascarades per les nombroses senyals aromàtiques del diol (**aR,R,R**)-**21**.

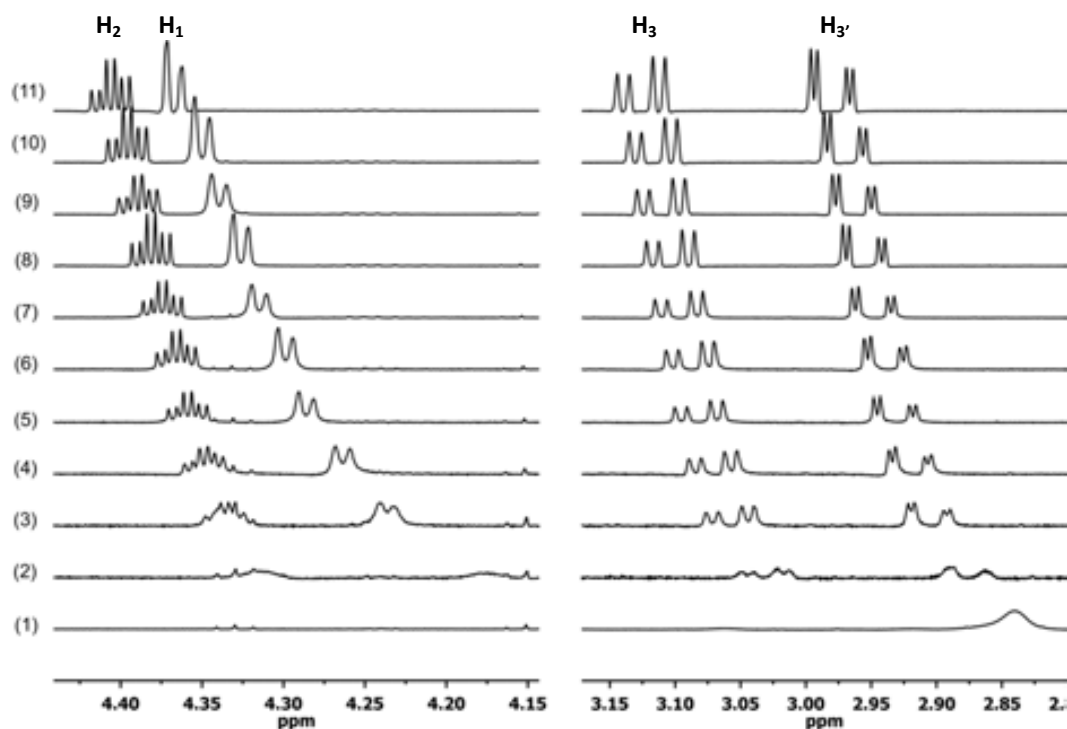


Figura 7.5. Espectres de ^1H -RMN a 600MHz i 298 K de les mostres 1 a 11 on s'observa l'evolució dels senyals dels protons H_2 , H_1 , H_3 i $H_{3'}$ de l'aminoindanol (**1S,2R**)-**51** cap a camps alts a mesura que augmenta la proporció de diol (**aR,R,R**)-**21**

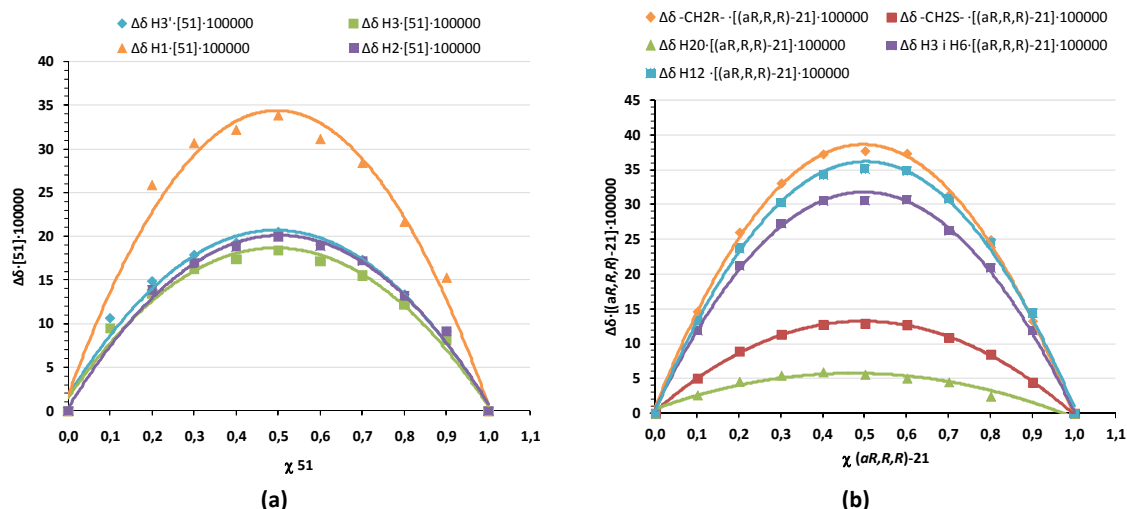
La **taula 7.4** mostra els valors de les variacions en el desplaçament químic del quatre protons de l'aminoindanol (**1S,2R**)-**51** estudiats i el resultat de multiplicar aquest valors per la concentració de solut (**1S,2R**)-**51** a cada mostra i per un factor de 10^5 que permet la obtenció de dades més fàcils de tractar.

Mostra	χ 51	[51] M	$\Delta\delta$ H ₃ ·[51]·10 ⁵	$\Delta\delta$ H ₃ ·[51]·10 ⁵	$\Delta\delta$ H ₁ ·[51]·10 ⁵	$\Delta\delta$ H ₂ ·[51]·10 ⁵
1	0,0	0,0000	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,1	0,0010	10,62	9,41	---	---
3	0,2	0,0020	14,84	13,43	25,85	13,87
4	0,3	0,0030	17,86	16,22	30,65	16,90
5	0,4	0,0040	19,25	17,34	32,18	18,77
6	0,5	0,0050	20,49	18,35	33,83	19,94
7	0,6	0,0060	18,99	17,14	31,13	18,87
8	0,7	0,0069	17,29	15,49	28,40	17,15
9	0,8	0,0079	13,33	12,22	21,67	13,17
10	0,9	0,0089	9,11	8,12	15,27	9,11
11	1,0	0,0099	0,00	0,00	0,00	0,00

Taula 7.4. Valors de fracció molar, concentració i variacions del desplaçament químic dels quatre protons de l' aminoindanol **(1S,2R)-51** seguits en cada una de les mostres preparades

Cal esmentar en aquest punt que en aquest cas també ha estat possible realitzar el seguiment de cinc dels protons del CSA **(aR,R,R)-21**, dels espectres de protó de les respectives mostres s'ha pogut extreure la informació sobre el desplaçament químic de cada un dels senyals estudiats i s'ha pogut aplicar el tractament matemàtic pertinent per a la obtenció de les dades necessàries per a la representació de les corbes Job. Tant l'ampliació de la zona aromàtica dels espectres de protó com la taula amb les dades de fracció molar, concentració i variació del desplaçament químic dels cinc protons del diol **(aR,R,R)-21** es poden trobar a l'annex [figura 10.4 i taula 10.2].

Així doncs, la representació gràfica del paràmetre $\Delta\delta \cdot [\text{espècie}] \cdot 10^5$ respecte la fracció molar per a cada una de les espècies es pot ajustar a una paràbola el màxim de la qual es troba en ambos casos a $\chi_{\text{màx}} = 0.5$ i per tant es confirma que l'estequiometria del complex format entre el (1S,2R)-cis-1-amino-2-indanol **51** i el diol **(aR,R,R)-21** és 1 a 1 [gràfic 7.3].



Gràfic 7.3. a) Representació gràfica de les corbes de Job per a quatre protons del aminoindanol (1S,2R)-51. b) Representació gràfica de les corbes de Job per a sis senyals del diol (aR,R,R)-21

7.1.3 Determinació de l'estequiometria del complex entre el diol (aR,R,R)-21 i el (R)-1-fenil-1,2-etandiol 53

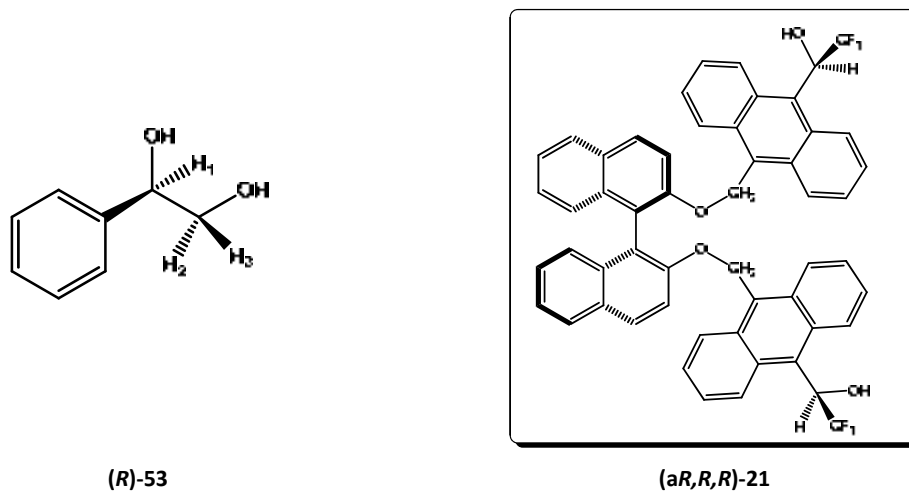


Figura 7.6. Estructures del solut (R)-53 i el CSA (aR,R,R)-21

Es van preparar dues dissolucions mare, la primera contenia 47.0 mg (0.05 mmol) de diol (aR,R,R)-21 en 5 ml de CDCl₃ i la segona es va preparar dissolent 7.5 mg (0.05 mmol) de (R)-1-fenil-1,2-etandiol 53 en 5 ml de CDCl₃. A partir d'aquestes dues solucions es van preparar onze mostres que contenien proporcions variables de cada una de les espècies abastint un rang complet de relacions molars ($0 \leq \frac{[CSA]}{[CSA] + [solut]} \leq 1$). De cada una de les mostres preparades

es va enregistrar el corresponent espectre de protó en un espectròmetre de 600 MHz, a 298 K de temperatura i amb 64 *scans* d'adquisició.

A la **taula 7.5** es poden trobar els volums de cada una de les dissolucions mare emprats en la preparació de les onze mostres, així com la concentració i fracció molar de CSA (**aR,R,R**)-21 i diol **53** en cada mostra.

Mostra	ml (aR,R,R)-21	ml 53	[aR,R,R]-21] M	[53] M	χ (aR,R,R)-21	χ 53
1	0,60	0,0	0,0109	0,0000	1,0	0,0
2	0,54	0,1	0,0098	0,0011	0,9	0,1
3	0,48	0,1	0,0087	0,0022	0,8	0,2
4	0,42	0,2	0,0076	0,0033	0,7	0,3
5	0,36	0,2	0,0065	0,0043	0,6	0,4
6	0,30	0,3	0,0054	0,0054	0,5	0,5
7	0,24	0,4	0,0044	0,0065	0,4	0,6
8	0,18	0,4	0,0033	0,0076	0,3	0,7
9	0,12	0,5	0,0022	0,0087	0,2	0,8
10	0,06	0,5	0,0011	0,0098	0,1	0,9
11	0,00	0,6	0,0000	0,0109	0,0	1,0

Taula 7.5. Volum (ml) de dissolució mare afegit a cada mostra. Valors de concentració de diol (**aR,R,R**)-21 i el diol **53** en cada mostra, essent la fracció molar χ (**aR,R,R**)-21 = [**aR,R,R**]-21]/0.0109 i χ **53** = [**53**]/0.0109

La **figura 7.7** mostra l'evolució en el desplaçament químic dels protons H₁, H₂ i H₃ del solut (**R**)-53, on es pot observar que el moviment dels senyals estudiats presenta un desplaçament moderat cap a freqüències baixes, un cop més el desplaçament dels protons aromàtics de diol (**R**)-53 no s'han pogut mesurar degut al seu solapament amb la gran densitat de senyals del CSA (**aR,R,R**)-21 a la zona aromàtica.

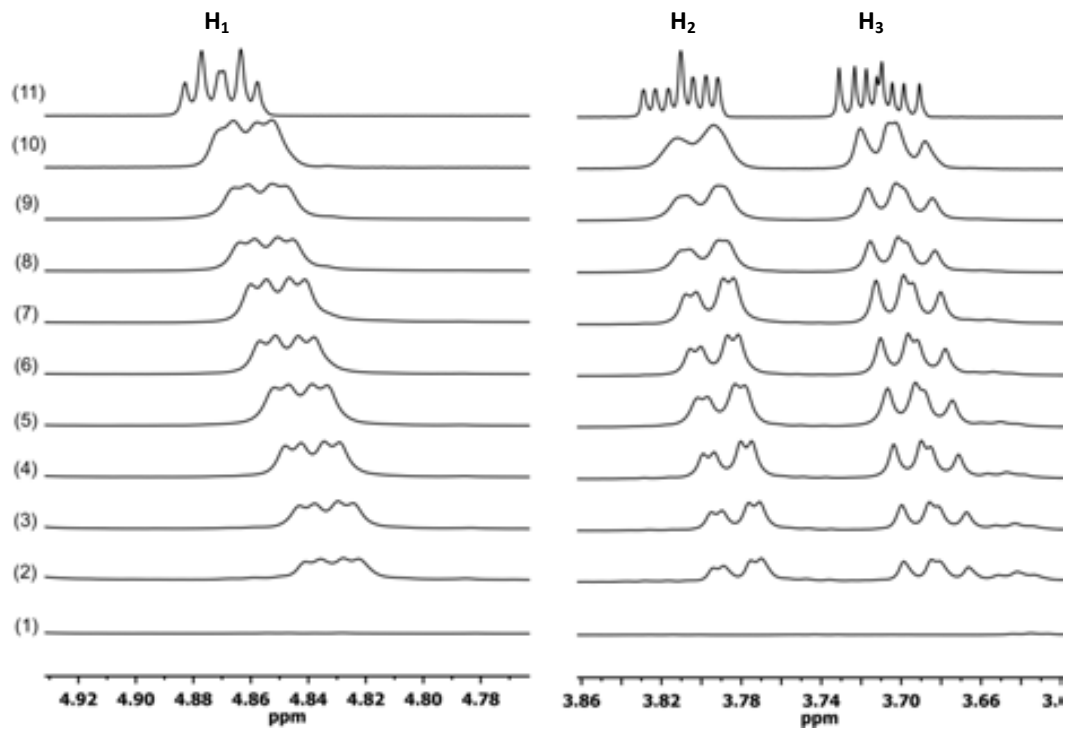


Figura 7.7. Espectres de ^1H -RMN a 600MHz i 298 K de les mostres 1 a 11 on s'observa l'evolució dels senyals dels protons H_1 , H_2 , H_3 del diol **53** cap a camps alts a mesura que augmenta la proporció de diol (**aR,R,R**)-**21**

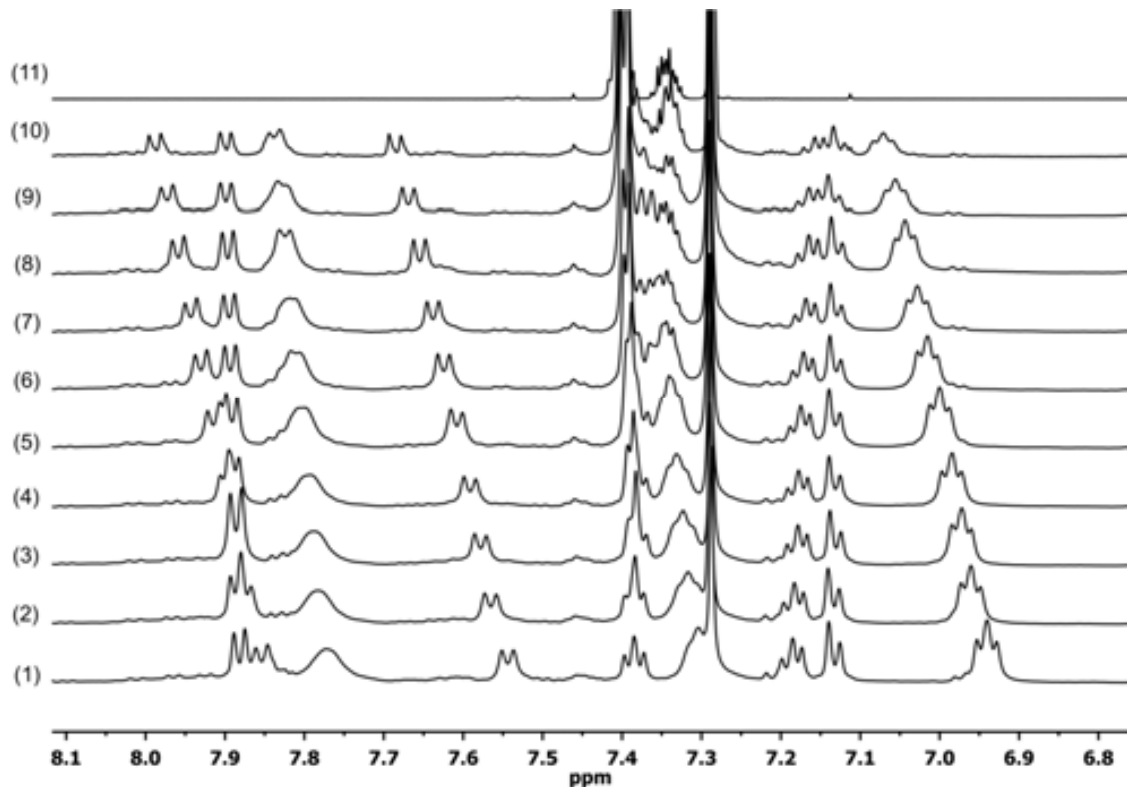
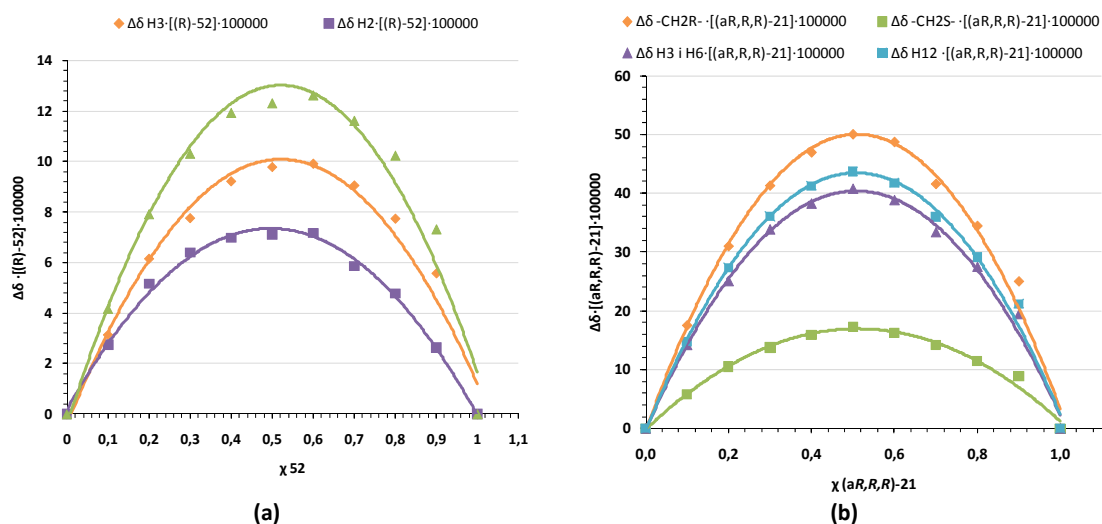


Figura 7.8. Espectres de ^1H -RMN a 600 MHz i 298 K de la zona aromàtica de les onze mostres preparades, es pot observar moviment tant per als protons del diol **53** com pel diol (**aR,R,R**)-**21**

Dels espectres anteriors s'ha pogut extreure informació relacionada amb els desplaçament químic dels protons seguits, multiplicant aquests valors per la concentració de l'espècie estudiada en cada mostra i per 10^5 , s'obté un resultat el qual es pot representar gràficament front a la fracció molar obtenint diferents corbes parabòliques amb el seu punt màxim a $\chi_{\text{màx}} = 0.5$, amb la qual cosa es determina que l'estequiometria del complex format entre el (*R*)-1fenil-1,2-etandiol **53** i el diol (**aR,R,R**)-**21** és 1 a1, com en tots els casos estudiats anteriorment [gràfic 7.4.].



Gràfic 7.4. a) Representació gràfica de les corbes de Job per a tres protons del diol (*R*)-52. **b)** Representació gràfica de les corbes de Job per a quatre senyals del diol (**aR,R,R**)-21

Les taules amb els valors de fracció molar i $\Delta\delta \cdot [\text{espècie}] \cdot 10^5$ utilitzats per a la representació gràfica de les corbes de Job anteriors es poden trobar a l'annex [taula 10.3. i 10.4.].

7.2 Determinació de la constant d'equilibri (K)

L'interès en la determinació de la constant de formació del complexos diastereisomèrics rau en dos aspectes principals.

En primer lloc, es vol avaluar si les diferències en el desplaçament químic observades en l'espectre per a cada un dels complexos són degudes a la diferent estabilitat d'aquests, o bé a les diferent geometria adoptada per a cada complex.

En segon lloc, es vol comparar les constant d'equilibri dels complexos formats entre el diol **(aR,R,R)-21** amb els respectius soluts amb els valors coneguts per a CSA's de referència al nostre grup, com per exemple ABTE **2** i el dièster **15**. La finalitat d'aquest segon punt és avaluar si les diferències en la enantiodiferenciació observada per a cada CSA són degudes a raons termodinàmiques.

Les metodologies emprades en la determinació de la constant de formació (K) dels complexos han estat el mètode equimolar i els experiments de difusió DOSY. S'han determinat les constants de mostres enantiopures i no de mostres racèmiques per tal d'evitar el solapament entre senyals, així com possibles equilibris competitiu.

7.2.1 Determinació de la constant d'equilibri (K) entre el diol **(aR,R,R)-21** i el **(±)-cis-1-amino-2-indanol 51** pel mètode equimolar

Es van preparar dues mostres que contenien una relació molar 1:1 de diol **(aR,R,R)-21** i **cis-1-amino-2-indanol 51**. La primera contenia 22.0 mg (0.025 mmol) de **(aR,R,R)-21** i 3.9 mg (0.025 mmol) de **(1R,2S)-51**, mentre que la segona es va preparar introduint al tub de ressonància 21.8 mg (0.025 mmol) de **(aR,R,R)-21** i 3.8 mg (0.025 mmol) de **(1S,2R)-51**. Ambdues mostres estaven inicialment contingudes en un volum de 0.5 ml de CDCl_3 , es van realitzar addicions successives de 0.1 en 0.1 ml de dissolvent deuterat i es van enregistrar els corresponents espectres de protó després de cada addició. Els experiments es van repetir a tres temperatures diferents (298, 270 i 250 K) per tal d'avaluar l'efecte de la disminució de la temperatura a la enantiodiferenciació.

La **taula 7.8** resumeix les diferències en els desplaçaments químics observats respecte al solut lliure a 298 K de temperatura, per a tres protons ($H_{3'}$, H_3 , H_1) del solut estudiat.

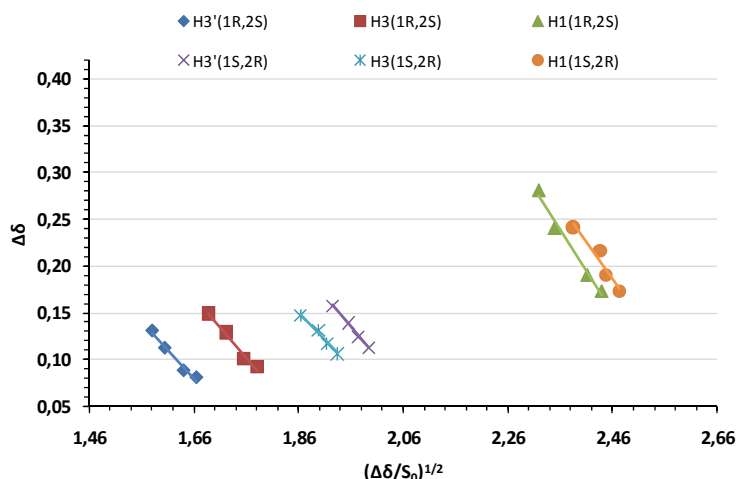
Protó	S_0 (M)	$\Delta\delta_{(1R,2S)-51}$ (ppm)	$(\Delta\delta_{(1R,2S)-51}/S_0)^{1/2}$	S_0 (M)	$\Delta\delta_{(1S,2R)-51}$ (ppm)	$(\Delta\delta_{(1S,2R)-51}/S_0)^{1/2}$
$H_{3'}$	0,0523	0,1306	1,5805	0,0509	0,1725	1,8402
	0,0436	0,1122	1,6048	0,0425	0,1574	1,9256
	0,0373	0,0964	1,6067	0,0364	0,1393	1,9566
	0,0327	0,0880	1,6411	0,0318	0,1240	1,9735
	0,0290	0,0806	1,6658	0,0283	0,1125	1,9938
H_3	0,0523	0,1491	1,6887	0,0509	0,1633	1,7904
	0,0436	0,1291	1,7214	0,0425	0,1474	1,8634
	0,0373	0,1101	1,7170	0,0364	0,1311	1,8981
	0,0327	0,1006	1,7546	0,0318	0,1167	1,9145
	0,0290	0,0922	1,7817	0,0283	0,1059	1,9344
H_1	0,0523	0,2814	2,3200	0,0509	0,2696	2,3005
	0,0436	0,2406	2,3500	0,0425	0,2414	2,3846
	0,0373	0,2087	2,3640	0,0364	0,2159	2,4359
	0,0327	0,1902	2,4126	0,0318	0,1907	2,4474
	0,0290	0,1729	2,4398	0,0283	0,1732	2,4738

Taula 7.6. Diferències en els desplaçaments químics observats per a tres protons del solut **(1R,2S)-51** i **(1S,2R)-51** en presència d'un equivalent de diol **(aR,R,R)-21** a 298 K i els valors de $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ calculats

A l'apartat 7.1.2 d'aquest mateix capítol s'ha demostrat que el complex format entre el CSA **(aR,R,R)-21** i el *cis*-1-amino-2-indanol **51** té una estequiometria 1:1, la qual cosa ens permet aplicar l'equació simplificada de Bouquant i Chuche [equació 7.1].

$$\Delta\delta = \delta_c - \left(\frac{\delta_c}{K}\right)^{1/2} \cdot \left(\frac{\Delta\delta}{S_0}\right)^{1/2} \quad \text{Equació 7.1}$$

La representació gràfica de $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ respecte a $\Delta\delta$, per a cada una de les concentracions, ens donarà una recta amb pendent $(\delta_c/K)^{1/2}$ i ordenada a l'origen δ_c , on es pot aïllar fàcilment el valor de K [gràfic 7.5].



Gràfic 7.5. Representació gràfica de l'equació 7.1 per als protons H_{3'}, H₃ i H₁ dels enantiòmers de l'aminoindanol (1R,2S)-51 i (1S,2R)-51 amb 1 equivalent de CSA (aR,R,R)-21 a 298 K

La **taula 7.9** recull els valors del pendent $(\delta_c/K)^{1/2}$, ordenada a l'origen δ_c i K obtinguts per a cada un dels protons dels complexos diastereoisomèrics estudiats.

δ_c		$(\delta_c/K)^{1/2}$		K	
(1R,2S)-51	(1S,2R)-51	(1R,2S)-51	(1S,2R)-51	(1R,2S)-51	(1S,2R)-51
1,074	1,452	-0,598	-0,672	3,00	3,22
1,233	1,257	-0,642	-0,599	2,99	3,51
2,329	2,083	-0,885	-0,7701	2,97	3,50

Taula 7.7. Valors de K obtinguts a partir de les rectes del **gràfic 7.5**

A partir de les constants termodinàmiques recollides a la taula anterior es va calcular la K mitjana per a cada un dels equilibris de complexació, així com la energia lliure de formació associada a cadascun dels processos. A continuació es mostren els valors de K i ΔG^0 obtinguts, el interval d'error associat s'ha calculat aplicant el tractament matemàtic de propagació d'errors als errors associats al pendent de la recta $((\delta_c/K)^{1/2})$ i a l'ordenada a l'origen (δ_c) .

$$\begin{aligned}
 K_{(1R,2S)-51} &= 3.0 \pm 1.9 \text{ M}^{-1} & \Delta G^0 &= -2.7 \pm 0.1 \text{ kJ/mol} \\
 K_{(1S,2R)-51} &= 3.4 \pm 2.1 \text{ M}^{-1} & \Delta G^0 &= -3.0 \pm 0.1 \text{ kJ/mol}
 \end{aligned}$$

Si comparem els valors de K obtinguts per a cada un dels enantiòmers s'observa que no hi ha diferències significatives. El mateix succeeix amb els valors d'energia lliure, per tant els complexos diastereoisomèrics formats no presenten diferències d'estabilitat. Per tant, les diferències observades en els espectres seran degudes principalment a diferències

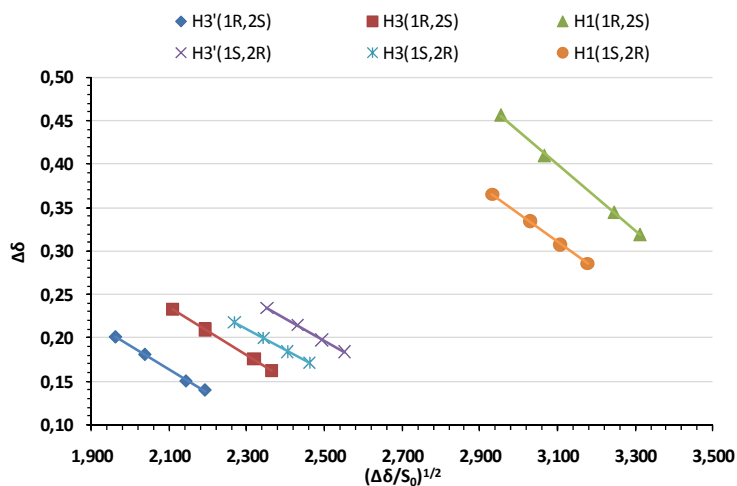
geomètriques del complexos diastereoisomèrics, ja que les constants d'equilibri són pràcticament iguals.

Per tal d'avaluar l'efecte de la disminució de la temperatura en les corresponents constants d'equilibri es van realitzar els mateixos experiments a 270 i 250 K. Els espectres es van enregistrar en les mateixes condicions de concentració i dissolvent deuterat que en el cas anàleg a 298 K. Així es va aplicar novament l'equació 7.1 per a obtenir les rectes de regressió d'on es pot obtenir el valor de la constant d'associació.

A continuació es mostren les taules i gràfiques obtingudes per a aquests dos nous experiments.

Protó	S_0 (M)	$\Delta\delta_{(1R,2S)-51}$ (ppm)	$(\Delta\delta_{(1R,2S)-51}/S_0)^{1/2}$	S_0 (M)	$\Delta\delta_{(1S,2R)-51}$ (ppm)	$(\Delta\delta_{(1S,2R)-51}/S_0)^{1/2}$
H3'	0,052	0,201	1,961	0,0509	0,254	2,231
	0,044	0,181	2,037	0,0425	0,235	2,352
	0,037	0,163	2,086	0,0364	0,215	2,431
	0,033	0,150	2,143	0,0318	0,198	2,493
	0,029	0,140	2,192	0,0283	0,184	2,553
H3	0,052	0,233	2,109	0,0509	0,237	2,155
	0,044	0,210	2,193	0,0425	0,218	2,268
	0,037	0,189	2,249	0,0364	0,200	2,343
	0,033	0,176	2,319	0,0318	0,184	2,405
	0,029	0,162	2,364	0,0283	0,172	2,462
H1	0,052	0,457	2,955	0,0509	0,395	2,786
	0,044	0,410	3,067	0,0425	0,365	2,932
	0,037	0,368	3,139	0,0364	0,334	3,030
	0,033	0,345	3,247	0,0318	0,307	3,107
	0,029	0,319	3,314	0,0283	0,286	3,177

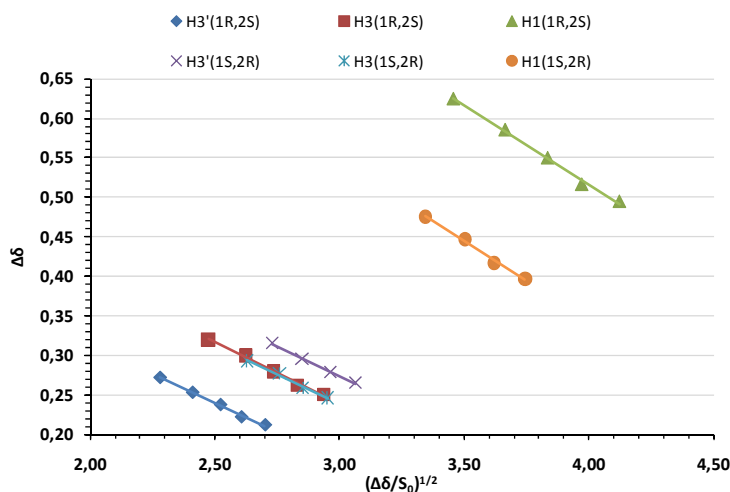
Taula 7.8. Diferències en els desplaçaments químics observats per a tres protons del solut **(1R,2S)-51** i **(1S,2R)-51** en presència d'un equivalent de diol **(aR,R,R)-21** a 270 K i els valors de $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ calculats



Gràfic 7.6. Representació gràfica de l'equació 7.1 per als protons H_{3'}, H₃ i H₁ dels enantiòmers de l'aminoindolol (1R,2S)-51 i (1S,2R)-51 amb 1 equivalent de CSA (aR,R,R)-21 a 270 K

Protó	S ₀ (M)	Δδ _{(1R,2S)-51} (ppm)	(Δδ _{(1R,2S)-51} /S ₀) ^{1/2}	S ₀ (M)	Δδ _{(1S,2R)-51} (ppm)	(Δδ _{(1S,2R)-51} /S ₀) ^{1/2}
H3'	0,052	0,272	2,282	0,051	0,336	2,568
	0,044	0,253	2,411	0,042	0,316	2,730
	0,037	0,238	2,522	0,036	0,295	2,849
	0,033	0,222	2,606	0,032	0,280	2,963
	0,029	0,212	2,700	0,028	0,266	3,064
H3	0,052	0,320	2,474	0,051	0,313	2,477
	0,044	0,300	2,623	0,042	0,293	2,629
	0,037	0,280	2,737	0,036	0,277	2,760
	0,033	0,262	2,832	0,032	0,259	2,853
	0,029	0,251	2,938	0,028	0,247	2,951
H1	0,052	0,625	3,456	0,051	0,306	2,449
	0,044	0,585	3,665	0,042	0,475	3,346
	0,037	0,550	3,836	0,036	0,447	3,505
	0,033	0,516	3,973	0,032	0,417	3,620
	0,029	0,494	4,125	0,028	0,397	3,744

Taula 7.9. Diferències en els desplaçaments químics observats per a tres protons del solut (1R,2S)-51 i (1S,2R)-51 en presència d'un equivalent de diol (aR,R,R)-21 a 250 K i els valors de (Δδ/S₀)^{1/2} calculats



Gràfic 7.7. Representació gràfica de l'equació 7.1 per als protons H₃', H₃ i H₁ dels enantiòmers de l'aminoindanol (1R,2S)-51 i (1S,2R)-51 amb 1 equivalent de CSA (aR,R,R)-21 a 250 K

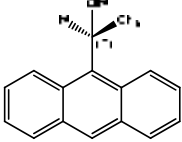
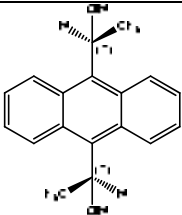
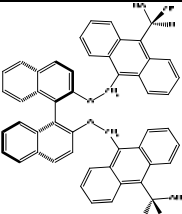
Tenint en compte els valors obtinguts de les rectes de regressió per a l'experiment a 270 K [gràfic 7.6.] i per a l'experiment a 250 K [gràfic 7.7] és van obtenir els següents valors de K i ΔG^0 [taula 7.10.].

T (K)	$K_{(1R,2S)-51}$	$\Delta G^0_{(1R,2S)-51}$	$K_{(1S,2R)-51}$	$\Delta G^0_{(1S,2R)-51}$
298	$3.0 \pm 1.9 \text{ M}^{-1}$	$-2.7 \pm 0.1 \text{ kJ/mol}$	$3.4 \pm 2.1 \text{ M}^{-1}$	$-3.0 \pm 0.1 \text{ kJ/mol}$
270	$10.6 \pm 2.5 \text{ M}^{-1}$	$-5.8 \pm 0.1 \text{ kJ/mol}$	$12.8 \pm 1.6 \text{ M}^{-1}$	$-6.3 \pm 0.1 \text{ kJ/mol}$
250	$30.1 \pm 3.0 \text{ M}^{-1}$	$-8.4 \pm 0.2 \text{ kJ/mol}$	$30.4 \pm 3.1 \text{ M}^{-1}$	$-8.5 \pm 0.2 \text{ kJ/mol}$

Taula 7.10. Valors de les constants d'associació, $K_{(1R,2S)}$ i $K_{(1S,2R)}$, i de les corresponents energies lliures a diferents temperatures

Observant les dades obtingudes es pot concloure que no hi ha diferències significatives entre els valors de les constants d'associació dels complexos diastereoisomèrics a cap de les tres temperatures estudiades, per tant l'enantiodiferenciació observada es basa en les diferències geomètriques existents entre els complexos diastereoisomèrics formats entre els enantiòmers del solut **51** i el CSA (aR,R,R)-21. Per altra banda, la constant d'associació augmenta al disminuir la temperatura, aquest augment es veurà reflectit en una major diferenciació entre els senyals d'ambdós enantiòmers ja que aquests són la mitjana entre el senyal corresponent al solut lliure i al solut complexat, així com més gran sigui la constant d'associació més influència tindrà el complex a el senyal provocant una augment en la enantiodiferenciació.

Finalment si es comparen les constants d'associació obtingudes per al diol (**aR,R,R**)-**21** amb les de dos CSA's de referència al nostre grup com són l'alcohol de Pirkle **1** i ABTE **2** [taula 7.13], s'observa que en ambdós casos aquestes són superiors a la del CSA (**aR,R,R**)-**21**, com ja s'havia posat de manifest en una major enantiodiferenciació per part d'aquest dos CSA's. Cal esmentar també, que en aquest cas no es tenen dades referència d'altres CSA's tipus pinça.

CSA*	$K_{(1R,2S)-51}$	$\Delta G^0_{(1R,2S)-51}$	$K_{(1S,2R)-51}$	$\Delta G^0_{(1S,2R)-51}$
 Alcohol de Pirkle 1	5.6	-4.3	2.8	-2.5
 ABTE 2	17.7	-7.1	19.4	-7.3
 (aR,R,R)- 21	3.0	-2.7	3.2	-2.9

Taula 7.11. Constants d'associació (K) i energies lliures (ΔG_0) per als complexos entre el solut **51** i diferents CSA's

7.2.2 Determinació de la constant d'equilibri (K) entre el diol (**aR,R,R**)-**21** i el (\pm)-*cis*-1-amino-2-indanol **51** per difusió

L'estudi dels complexos formats entre el CSA (**aR,R,R**)-**21** i el (\pm)-*cis*-1-amino-2-indanol **51** mitjançant experiments de difusió (DOSY) es va dur a terme a concentracions diluïdes per tal d'evitar així la tendència a l'auto-associació entre les pròpies molècules de CSA, ja que el diol (**aR,R,R**)-**21** és un compost amb facilitat per a la complexació i tal com s'ha demostrat en el cas de la dicetona (**aS**)-**42** precedent, l'auto-associació és un fenomen que es dona habitualment. Un altre factor a considerar a l'hora de dur a terme aquest tipus d'experiments és el fenomen

de la convecció, és a dir, les variacions en la temperatura de la mostra provoquen alteracions en la velocitat de difusió de les molècules que poden portar a resultats erronis. Estudis en aquest àmbit han demostrat que per evitar l'efecte de la convecció en les mesures de difusió és important dur a terme l'adquisició de l'espectre fent girar la mostra.¹⁸⁷

Tenint en compte els factors anteriorment exposats es van preparar quatre mostres emprant CDCl₃ com a dissolvent deuterat. Dues d'elles estaven formades pel diol (**aR,R,R**)-**21** i el solut **51** amb una concentració final 15 mM, respectivament. Mentre que les altres dues mostres estaven formades per una barreja 1:1 del CSA (**aR,R,R**)-**21** i cadascun dels enantiòmers del solut **51** en una concentració final de 15 mM per a cada un dels components de la barreja. Així, es van enregistrar els corresponents espectres DOSY en un espectròmetre Bruker de 400 MHz a 298 K de temperatura i amb rotació de la mostra (*spin on*). Els coeficients de difusió obtinguts per al diol (**aR,R,R**)-**21** i el solut **51**, tant en estat lliure com en l'estat complexat, es troben recollits a la **taula 7.10**.

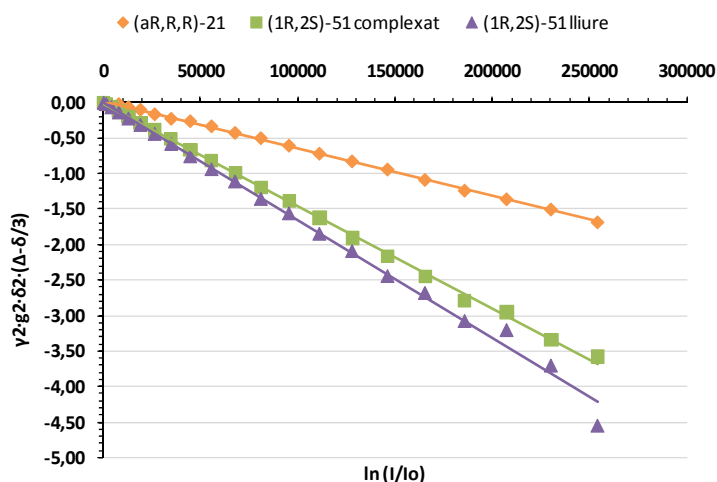
D (cm ² /s)	<i>cis</i> -1-amino-2-indanol 51		Diol (aR,R,R)- 21	
	(1R,2S)- 51	(1S,2R)- 51	(1R,2S)- 51	(1S,2R)- 51
Complexat	1.44·10 ⁻⁵	1.43·10 ⁻⁵	6.43·10 ⁻⁶	6.44·10 ⁻⁶
Lliure	1.58·10 ⁻⁵		6.46·10 ⁻⁶	

Taula 7.12. Coeficients de difusió obtinguts a 400 MHz, 298 K i rotació de la mostra

Es pot observar com el coeficient de difusió obtingut per al CSA (**aR,R,R**)-**21** és pràcticament el mateix tant estat lliure com en l'estat complexat, degut a que el CSA és molt més gran que el solut i per tant la seva difusió quasi no s'altera al associar-se amb una molècula petita. En canvi, l'aminoindanol **51** si pateix una variació apreciable del seu coeficient de difusió degut a que la seva complexació amb una molècula gran fa que la seva difusió es vegi apreciablement variada. El **gràfic 7.6** mostra les rectes de regressió obtingudes en els estudis de difusió esmentats anteriorment, on el pendent de la recta correspon al valor del coeficient de difusió (D) en cm²/s. Es pot observar com per a la molècula de major pes molecular, és a dir, el diol (**aR,R,R**)-**21** s'obté la recta de pendent més petit, mentre que per al solut (**1R,2S**)-**51** en estat lliure s'obté la recta amb pendent més gran, és a dir, de coeficient de difusió més gran. Per altra banda, la recta de regressió corresponent a l'aminoindanol (**1R,2S**)-**51** complexat pel CSA (**aR,R,R**)-**21** té un pendent lleugerament més petit que la corresponent a l'estat lliure, com era

¹⁸⁷ Esturau, N.; Sánchez-Ferrando, F.; Gavin, J.A.; Roumestand, C.; Delsuc, M.A.; Parella, T. *J. Magn. Reson.* **2001**, *153*, 48-55

d'esperar degut a que l'associació del solut amb una molècula de mida major fa que els seu coeficient de difusió disminueixi.



Gràfic 7.8. Rectes de regressió obtingudes en els experiments de difusió (DOSY)

La fracció molar en un equilibri de complexació es pot expressar en funció del coeficient de difusió segons la següent equació:¹⁸⁸

$$\chi_{molar} = \frac{D_{obs} - D_{lliure}}{D_{CSA} - D_{lliure}} \quad \text{Equació 7.2}$$

Com s'ha comentat anteriorment, en el nostre cas el coeficient de difusió del CSA no es veu alterat per la formació del complex, per tant es pot aproximar $D_{complex} \approx D_{CSA}$. Substituint els valors coneguts a l'equació 7.2 s'obtenen els següents valors de fracció molar:

$\chi_{molar} \text{ (1R,2S)-51}$	$\chi_{molar} \text{ (1S,2R)-51}$
0.075	0.080

L'equació 7.3 ens permet calcular la constant d'equilibri considerant que la concentració de solut és igual a la concentració de CSA.

$$K = \frac{\chi_{molar}}{[solut] \cdot (1 - \chi_{molar})^2} \quad \text{Equació 7.3}$$

¹⁸⁸ Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151-6170

Així substituint els valors coneguts a l'equació anterior s'obtenen les següents constants:

$$\begin{array}{ll} K_{(1R,2S)-51} & K_{(1S,2R)-51} \\ 5.84 \text{ M}^{-1} & 6.33 \text{ M}^{-1} \end{array}$$

Els resultats obtinguts mitjançant els experiments de difusió concorden amb els obtinguts a través de mètode equimolar, un cop més no s'observen diferències significatives entre les constants d'associació dels complexos diastereoisomèrics i les diferències en el desplaçament químic de cadascun dels compostos són atribuïdes a la diferent geometria de cada un dels complexos.

7.2.3 Determinació de la constant d'equilibri (K) entre el diol (**aR,R,R**)-**21** i el (\pm)-**1**-fenil-**1,2**-etandiol **53** pel mètode equimolar

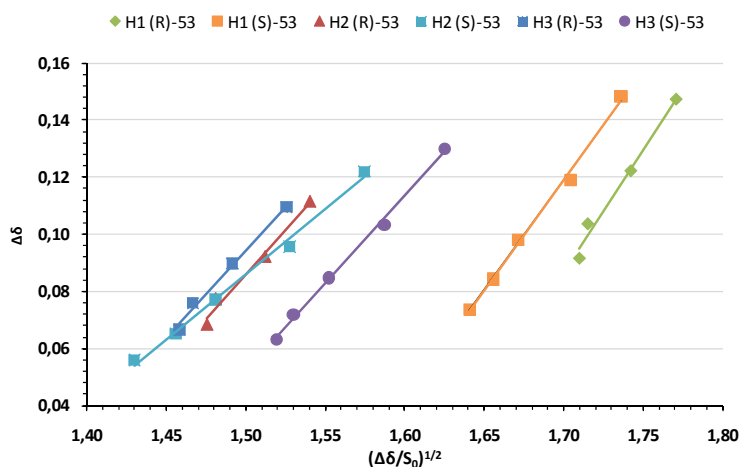
Per a la determinació de la constant d'associació entre el CSA (**aR,R,R**)-**21** i cadascun dels enantiòmers del solut **53** es van preparar dues solucions que contenien una relació molar 1:1 de diol (**aR,R,R**)-**21** i del corresponent enantiòmer de (\pm)-**1**-fenil-**1,2**-etandiol **53**. Una de les mostres contenia 24.6 mg (0.029 mmol) de (**aR,R,R**)-**21** i 3.9 mg (0.028 mmol) de (**R**)-**53** dissolts en 0.25 ml de CDCl_3 , mentre que la segona es va preparar introduint 21.8 mg (0.025 mmol) de diol (**aR,R,R**)-**21** i 3.4 mg (0.025 mmol) de (**S**)-**53** en un volum de 0.5 ml de CDCl_3 . Tot seguit, es varen realitzar successives addicions de 0.1 ml de dissolvent deuterat i es va enregistrar el corresponent espectre de protó per a cada un dels volums. Els experiments es van enregistrar en un espectròmetre *Bruker* de 400 MHz de freqüència a una temperatura de 298 K.

A la **taula 7.3** es mostren les diferències en els desplaçaments químics mesurats per a cada un dels protons del solut **53** estudiats (H_1 , H_2 i H_3), respecte a la posició inicial de les bandes a l'espectre de protó del **1**-fenil-**1,2**-etandiol **53** lliure.

Protó	S ₀ (M)	Δδ _{(R)-53} (ppm)	(Δδ _{(R)-53} /S ₀) ^{1/2}	S ₀ (M)	Δδ _{(S)-53} (ppm)	(Δδ _{(S)-53} /S ₀) ^{1/2}
H ₁	0,0565	0,1762	1,7667	0,0492	0,1483	1,7359
	0,0470	0,1475	1,7707	0,0410	0,1191	1,7041
	0,0403	0,1224	1,7423	0,0352	0,0982	1,6714
	0,0353	0,1038	1,7152	0,0308	0,0843	1,6555
	0,0314	0,0917	1,7099	0,0273	0,0736	1,6407
H ₂	0,0565	0,1335	1,5378	0,0492	0,1220	1,5745
	0,0470	0,1116	1,5402	0,0410	0,0957	1,5276
	0,0403	0,0922	1,5121	0,0352	0,0771	1,4810
	0,0353	0,0774	1,4811	0,0308	0,0652	1,4559
	0,0314	0,0683	1,4757	0,0273	0,0559	1,4299
H ₃	0,0565	0,1314	1,5257	0,0492	0,1300	1,6253
	0,0470	0,1095	1,5257	0,0410	0,1033	1,5871
	0,0403	0,0897	1,4915	0,0352	0,0847	1,5522
	0,0353	0,0759	1,4667	0,0308	0,0720	1,5300
	0,0314	0,0667	1,4583	0,0273	0,0631	1,5192

Taula 7.13. Diferències en els desplaçaments químics observats per a tres dels protons del solut (**R**)-**53** i (**S**)-**53** en presència d'un equivalent de diol (**aR,R,R**)-**21** a 298 K i els valors de (Δδ/S₀)^{1/2} calculats

Anàlogament al cas anterior, s'ha demostrat¹⁸⁹ que el complex format entre el diol (**aR,R,R**)-**21** i el 1-fenil-1,2-etandiol **53** té una estequiometria 1 a 1, consegüentment es pot aplicar l'equació de Bouquant-Chuche simplificada [equació 7.1].



Gràfic 7.9. Representació gràfica de l'equació 7.1 per als protons H₃, H₂ i H₁ dels enantiòmers del feniletandiol (**R**)-**53** i (**S**)-**53** amb 1 equivalent de CSA (**aR,R,R**)-**21** a 298 K

¹⁸⁹ Apartat 7.1.3. Determinació de l'estequiometria del complex entre el diol (**aR,R,R**)-**21** i el (**R**)-1-fenil-1,2-etandiol **53** (pàgina 202)

La representació gràfica de $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ front a $\Delta\delta$, de cada un dels protons estudiats a cada concentració, permet l'obtenció d'una recta de pendent $(\delta_c/K)^{1/2}$ d'on es pot extreure fàcilment el valor de la constant d'associació [gràfic 7.9].

Els resultats obtinguts en aquest experiment per a cada un dels enantiòmers del solut **53** es troben recollits a la **taula 7.14**.

δ_c		$(\delta_c/K)^{1/2}$		K	
(R)-53	(S)-53	(R)-53	(S)-53	(R)-53	(S)-53
-1.379	-1.193	0.826	0.772	1.86	2.00
-0.854	-0.595	0.626	0.455	2.18	2.87
-0.826	-0.866	0.613	0.612	2.20	2.31

Taula 7.14. Valors de K obtinguts a partir de les rectes de regressió del gràfic 7.9

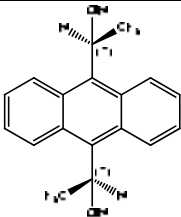
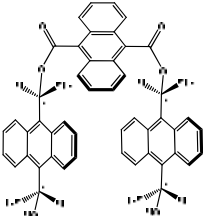
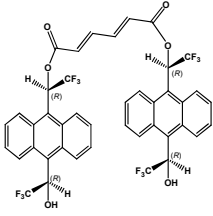
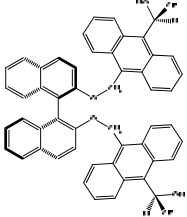
Finalment es va calcular el valor mitjà de la constant d'associació per a cada un dels enantiòmers, així com l'energia lliure de formació associada a cadascun dels processos.

$$K_{(R)-53} = 2.08 \pm 1.5 \text{ M}^{-1} \quad \Delta G^0 = -1.80 \pm 0.2 \text{ kJ/mol}$$

$$K_{(S)-53} = 2.40 \pm 1.6 \text{ M}^{-1} \quad \Delta G^0 = -2.14 \pm 0.4 \text{ kJ/mol}$$

Dels valors obtinguts es pot deduir que les diferències observades a l'espectre de protó seran degudes principalment a diferències geomètriques entre els complexos diastereoisomèrics, ja que no existeixen diferències significatives entre els valors de K determinats, és a dir, els dos complexos no presenten diferències en termes d'estabilitat termodinàmica.

La comparació dels valors de les constants d'associació obtingudes pel complex format entre el diol (**aR,R,R**)-**21** i el solut **53** amb els valors coneguts per a altres CSA's, com per exemple el CSA difuncional ABTE **2** i dos CSA's tipus pinça molecular, el dièster **15** i el dièster **54** [taula 7.15], posa de manifest que la K determinada per al nou CSA és del mateix ordre que les corresponents a ABTE **2** i el dièster **54**. Mente que el valor de les constants d'associació en el cas d'emprar el dièster **15** són lleugerament més elvades, cosa que es tradueix en una major enantiodiferenciació del solut **53** degut a la contribució de la K a l'anisotropia del sistema.

CSA*	$K_{(R)-53}$	$\Delta G^0_{(R)-53}$	$K_{(S)-53}$	$\Delta G^0_{(S)-53}$
 ABTE 2	2.4	-2.2	2.4	-2.2
 Dièster 54	2.4	-2.2	2.6	-2.4
 Dièster 15	7.1	-4.8	6.9	-4.7
 (<i>aR,R,R</i>)-21	2.08	-1.80	2.40	-2.14

Taula 7.15. Constants d'associació (K) i energies lliures (ΔG_0) per als complexos entre el solut **53** i diferents CSA's

7.2.4 Determinació de la constant d'equilibri (K) entre el diol (*aR,R,R*)-21 i el (\pm)-1-fenil-1,2-etandiol **53** per difusió

Anàlogament al cas anterior la determinació de les constants d'associació entre els enantiòmers del 1-fenil-1,2-etandiol **53** i el diol (*aR,R,R*)-21 mitjançant experiments de difusió es van enregistrar a baixa concentració, per tal d'evitar l'auto-associació entre les molècules de CSA.

Per a la realització de l'experiment es van preparar quatre mostres de concentració final 15 mM en el si de CDCl_3 com a dissolvent deuterat. Dues d'aquestes estaven formades per una barreja 1 a 1 del diol (*aR,R,R*)-21 i cadascun dels enantiòmers del solut **53**. Mentre que les

altres dues contenen una solució 15 mM en CDCl_3 del diol (**aR,R,R**)-**21** i el (*R*)-1-fenil-1,2-etandiol **53**, respectivament. A continuació es van enregistrar els espectres DOSY per a cada una de les mostres en un espectròmetre *Bruker* de 400 MHz de freqüència, a una temperatura de 298 K i amb rotació de la mostra.

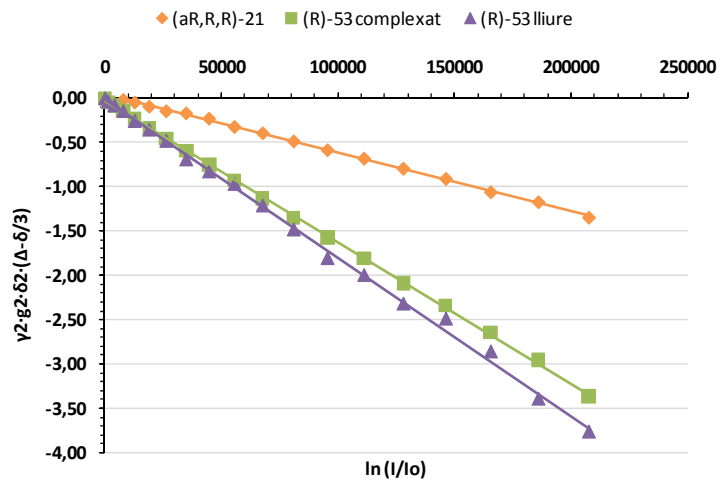
A la **taula 7.16** es recullen els coeficients de difusió determinats per al diol (**aR,R,R**)-**21** i el solut **53** tant en l'estat lliure com complexat.

D (cm^2/s)	1-fenil-1,2-etandiol 53		Diol (aR,R,R)- 21	
	(<i>R</i>)- 53	(<i>S</i>)- 53	(<i>R</i>)- 53	(<i>S</i>)- 53
Complexat	$1.59 \cdot 10^{-5}$	$1.60 \cdot 10^{-5}$	$6.62 \cdot 10^{-6}$	$6.62 \cdot 10^{-6}$
Lliure	$1.74 \cdot 10^{-5}$		$6.61 \cdot 10^{-6}$	

Taula 7.16. Coeficients de difusió obtinguts a 400 MHz, 298 K i rotació de la mostra

D'igual manera a l'observat en el cas de l'aminoindanol **51**, els coeficients de difusió per al CSA (**aR,R,R**)-**21** pràcticament no es veuen alterats als complexar al solut, degut a que la mida d'aquest últim és molt més petit que el CSA. Mentre que el coeficient de difusió del feniletandiol **53** disminueix apreciablement quan aquest es troba associat al CSA.

Si es representen gràficament [gràfic 7.10.] les rectes de regressió corresponents als experiments de difusió enregistrats s'obtenen resultats anàlegs als anteriors, on la recta corresponent al diol (**aR,R,R**)-**21** té el pendent més petit, és a dir, el coeficient de difusió més petit és correspon amb la molècula més gran. Per altra banda, la recta associada al solut **53** en estat lliure presenta el pendent més gran (coeficient de difusió més gran) i la recta de regressió corresponent al solut **53** en estat complexat té un pendent lleugerament més petit que la del solut en estat lliure, ja que el resultat de l'associació d'una molècula petita amb una de mida major es tradueix en una disminució del seu coeficient de difusió.



Gràfic 7.10. Rectes de regressió obtingudes en els experiments de difusió (DOSY)

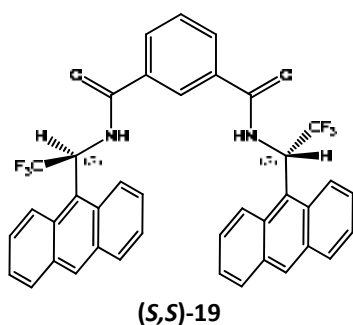
L'aplicació de les **equacions 7.2 i 7.3**, que relacionen els coeficients de difusió amb les constants d'associació CSA (aR,R,R)-21 i el solut 53, permeten la obtenció dels següents valors:

$$K_{(R)-53} = 5.35 \text{ M}^{-1}$$

$$K_{(S)-53} = 4.95 \text{ M}^{-1}$$

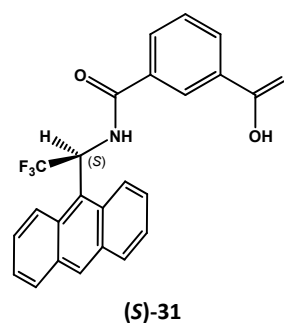
8 Resum i conclusions

El treball realitzat en la present tesi doctoral s'ha aconseguit la síntesi de diverses molècules enantiopures, algunes de les quals han demostrat la seva capacitat per a actuar com a agents de solvatació quiral (CSA) discriminant els enantiòmers d'una barreja mitjançant RMN.

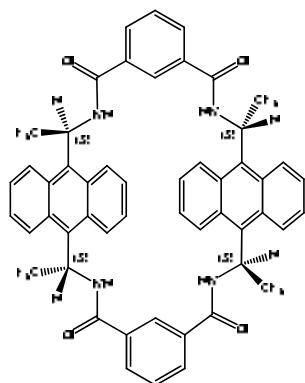


S'ha aconseguit per primera vegada la síntesi i completa caracterització de la (*S,S*)-*N,N'*-bis(1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil)isofalamida, **(S,S)-19**. El compost ha servit de model d'altres estructures posteriorment descrites.

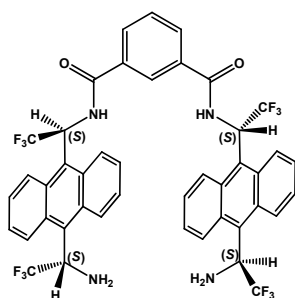
Paral·lelament s'ha obtingut i caracteritzat completament per RMN l'àcid (*S*)-3-(9-antril)-2,2,2-trifluorometilcarbomoi(benzoic), **(S)-31**. Compost intermedi de la síntesi de **(S,S)-19**.



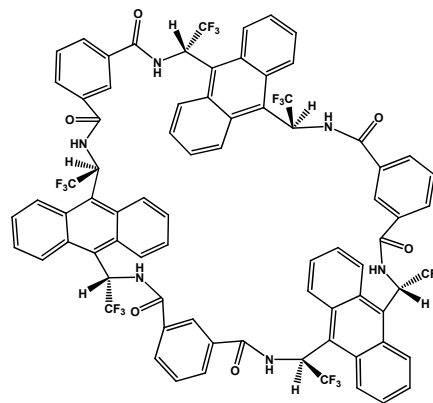
S'ha constatat la dificultat de obtenir macrocicles com la (*S,S,S,S*)-ciclobis[α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil]-*N,N'*-diisofalamida, **(S,S,S,S)-20**, però en els diversos intents de síntesi s'ha pogut detectar per RMN el producte intermedi **(S,S,S,S)-35** i mitjançant CG-MS el macrocicle **36**, format per tres molècules d'àcid isoftàlic, **24**, i ABTA, **9**. Malauradament, la seva aplicació com a CSA's no s'ha pogut avaluar degut a la seva inestabilitat.



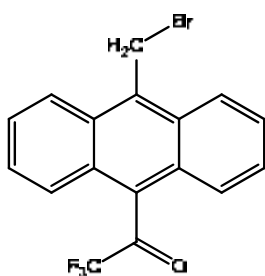
(S,S,S,S)-20



(S,S,S,S)-35



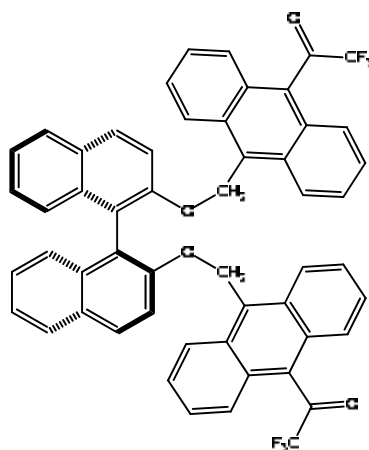
36



40

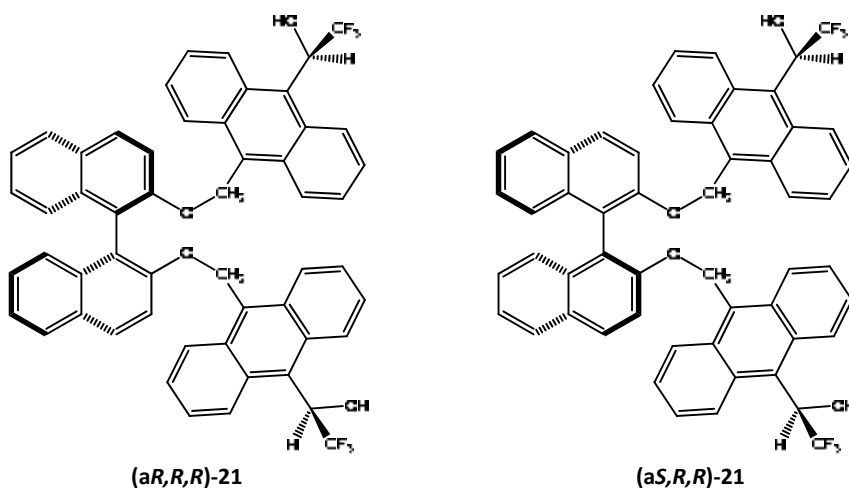
S'ha sintetitzat per primera vegada la 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetana, **40**, com a intermediari en la preparació dels diols (**aS,R,R**)-**21** i (**aR,R,R**)-**21**. La seva funcionalitat la defineix com a possible precursor de nous CSA's del tipus antriltrifluorocarbiniol i altres estructures antracèniques.

La dicetona (**aS**)-**42**, compost intermediari en la síntesi del corresponent diol (**aS,R,R**)-**21**, ha mostrat gran capacitat per a l'auto-associació. Aquesta propietat ha permès la formació d'un organogel en determinats dissolvents, s'han iniciat estudis preliminars d'aquest mitjançant RMN i dicroisme circular.



(aS)-42

S'ha realitzat la síntesi enantioselectiva, amb tant sols quatre etapes i amb bon rendiment dels diols diaestereoisomèrics **(aS,R,R)-21** i **(aR,R,R)-21**. La seva capacitat enantiodiferenciadora s'ha avaluat front a diferents soluts de referència demostrant en tots els casos que el diol **(aR,R,R)-21** presenta una major diferenciació dels enantiòmers que el diol **(aS,R,R)-21**.



L'estudi dels complexos formats entre el CSA **(aR,R,R)-21** i els diferents soluts, ha determinat que l'estequiometria d'aquests és 1 a 1 i amb constants de formació molt semblants, és a dir, la enantiodiferenciació ve donada principalment per les diferències geomètriques en els complexos diaestereoisomèrics formats i no per una diferent estabilitat termodinàmica d'aquests.

9 Preparació dels productes

9.1 Observacions generals

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) tant de protó com de carboni, així com la resta d'experiments mono i bidimensionals han estat enregistrats en aparells *Bruker Avance II 600 MHz*, *Bruker Avance 500 MHz*, *Bruker ARX400*, *Bruker Avance 360 MHz*, *Bruker 250 MHz* al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona*. Els desplaçaments químics es donen en ppm, utilitzant com a referència interna el propi dissolvent. Les abreviatures que descriuen la multiplicitat de les absorcions observades són les següents: s (singlet), d (doblet), dd (doblet de doblets), ddd (doblet de doblet de doblets), t (triplet), dt (doblet de triplets), tt (triplet de triplets), q (quartet), quint (quintuplet), h (sextet) i m (multiplet). Tot els experiments han estat enregistrats a 298 K, si no s'especifica el contrari.

Els espectres de masses (EM) han estat realitzats al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona*, utilitzant un espectròmetre *Bruker Ultraflex*. La ionització química s'ha dut a terme amb un làser de nitrogen (337 nm). Els espectres de masses exactes (EMAR) han estat realitzats pel *Servei de Masses de la Universitat de Santiago de Compostela*.

Els espectres d'infraroig (IR) han estat enregistrats amb un espectrofotòmetre *Tensor 27 Bruker*, amb mòdul ATR. Les abreviatures usades per descriure la intensitat de les absorcions observades són: i (intensa), m (mitja) i f (feble).

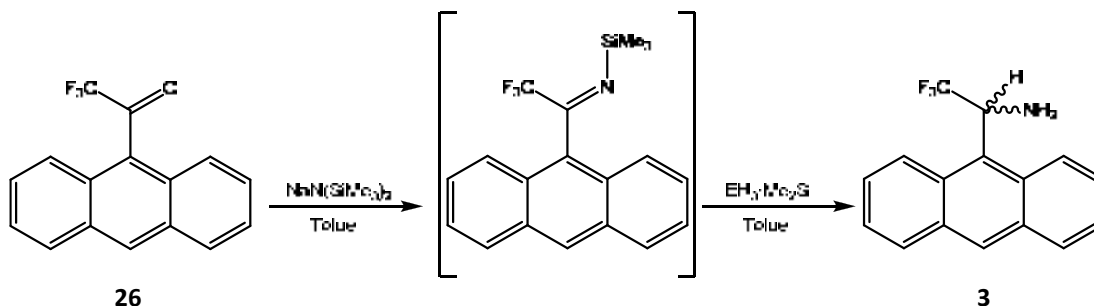
Les anàlisis per cromatografia de gasos (GC) s'han dut a terme en un cromatògraf *Agilent 6850* proveït d'una columna capil·lar HP-5MS 30m x 0.25mm x 0.25µm.

Les rotacions específiques $[\alpha]_D$ s'han determinat en un polarímetre *Jasco J-715* amb regulador de temperatura, fent servir una cubeta d'un centímetre de longitud.

Els punts de fusió han estat determinats en un bloc Kofler de la marca *Reichert*.

9.2 Preparació de productes

9.2.1 Síntesi de la 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina racèmica **3**

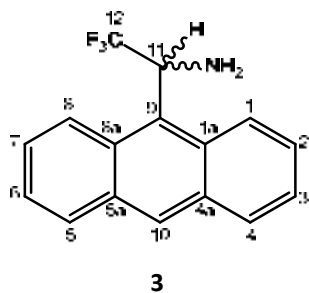


En un baló de 50 ml de capacitat, disposat d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 0.439 g (1.616 mmol) de monocetona de Pirkle **26** en 10 ml de toluè anhidre. A continuació s'afegeixen, gota a gota amb xeringa de vidre, 1.8 ml (1.8 mmol) d'una solució de $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ 1 M en THF anhidre. La mescla s'agita durant 15 minuts, passat aquest temps, s'addicionen al baló de reacció 1.6 ml (3.2 mmol) d'una solució de $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_3\text{S}$ 2 M en toluè i es manté l'agitació durant 20 minuts més. Tot seguit, s'introdueix el baló de reacció en un bany de gel per tal que estigui a 0 °C, un cop assolida aquesta temperatura s'addicionen molt lentament 4 ml de NaOH 2 M. Es deixa evolucionar la reacció tot mantenint l'agitació durant 90 minuts més. Finalment, la fase orgànica es renta amb 5 ml de NaOH 2 M, 5 ml d'aigua, s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i es concentra el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice, fent servir com a eluent hexà/ CH_2Cl_2 en proporció 80:20. El producte desitjat **3** s'obté amb un 77 % de rendiment.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **3** són:

R.f. = 0.48 en CH_2Cl_2 :AcOEt (98:2)

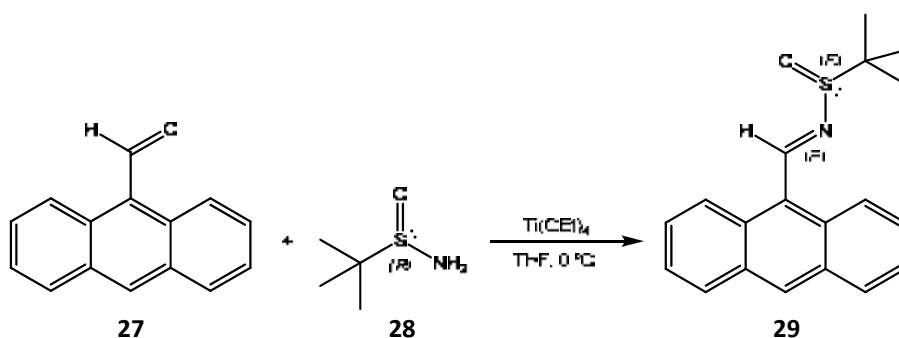
IR ATR (cm^{-1}): 3392 i 3304 (NH_2 st, f), 3053 (C_{sp^2} -H, f), 2928 (C_{sp^3} -H, f), 1149 (i), 1119 (i), 1099 (CF st, i), 731 (i), 721 (i)



$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.05 (d, $J_{1,2} = 8.9$ Hz, 1H, H_1), 8.55 (s, 1H, H_{10}), 8.26 (d, $J_{8,9} = 9.0$ Hz, 1H, H_8), 8.06 (d, $J_{4,3} = J_{5,6} = 8.3$ Hz, 2H, H_4 i H_5), 7.54 (m, 4H, $\text{H}_3, \text{H}_6, \text{H}_2$ i H_7), 6.14 (q, $J_{11,F} = 9.1$ Hz, 1H, H_{11}), 2.13 (s, 1H, -NH)

$^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 132.46 (C_{5a}), 131.65 (C_{4a}), 131.59 i 130.82 (C_{1a} i C_{8a}), 130.58 (C_{10}), 130.02 i 129.77 (C_4 i C_5), 127.54 (C_8), 126.64 (C_9), 127.54 i 126.32 (C_2 i C_7), 125.41 (C_6), 125.21 (C_3), 123.38 (C_1), 53.9 (C_{11} , q, $J_{C-F} = 31.5$ Hz)

9.2.2 Síntesi de la *N*-(9-antrilmetilen)-2-metil-2-propansulfinimida **29**



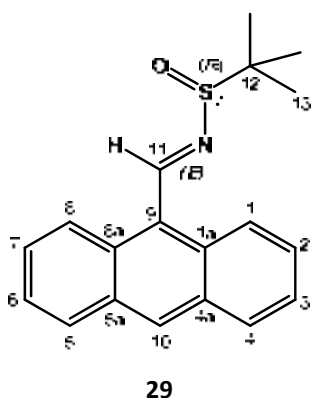
En un baló de 100 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, s'introdueixen 1.006 g (4.88 mmol) de 9-antracenaldehid **27**, 0.509 g (4.20 mmol) de (*R*)-(+)-2-metil-2-propansulfinamida **28** i 17 ml de THF anhidre. En un segon baló, el qual també disposa d'atmosfera inert i agitació magnètica, s'introdueixen 3.6 ml (17.4 mmol) de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ sobre 33 ml de THF anhidre. Tot seguit s'introdueix el primer baló en un bany de gel i s'addiciona, lentament i amb xeringa de vidre, el contingut del segon baló. Un cop acabada l'addició la reacció es deixa evolucionar durant un dia, recuperant progressivament la temperatura ambient. Passat aquest temps, la mescla de reacció s'aboca sobre 50 ml d'una solució de NaCl saturat. El precipitat format es filtra amb Celite® i es renta bé amb CH_2Cl_2 . A continuació es separen les fases, la fase aquosa es renta amb dues porcions de CH_2Cl_2 , s'ajunten tots els extractes orgànics i s'assequen amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El sòlid obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de

gel de sílice, fent servir com a fase mòbil hexà/CH₂Cl₂ en un proporció 80:20. S'obté la sulfinimida **29** amb un 64 % de rendiment.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **29** són:

R.f. = 0.43 en CH₂Cl₂:AcOEt (98:2)

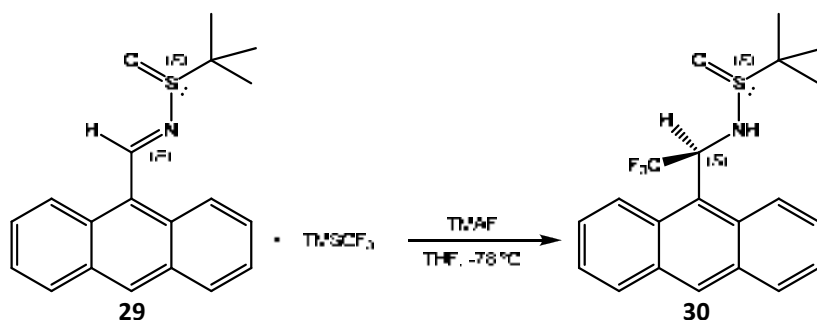
IR ATR (cm⁻¹): 3020 (C_{sp}²-H, i), 2922 (C_{sp}³-H, i), 2852 (i), 1664 (C=Nst, i), 1552 (m), 1442 (m), 1250 (S=O st, m), 1163 (m), 1047 (m), 729 (i)



¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,96 (s, 1H, H₁₁), 8,92 (d, J_{1,2} = J_{8,7} = 9.0 Hz, 2H, H₁ i H₈), 8,65 (s, 1H, H₁₀), 8,09 (d, J_{4,3} = J_{5,6} = 8.6 Hz, 2H, H₄ i H₅), 7,65 (ddd, J_{2,1} = J_{7,8} = 9.0 Hz, J_{2,3} = J_{7,6} = 6.5 Hz, J_{2,4} = J_{7,5} = 1.4 Hz, 2H, H₂ i H₇), 7,57 (ddd, J_{3,4} = J_{6,5} = 8.3 Hz, J_{3,2} = J_{6,7} = 6.6 Hz, J_{3,1} = J_{6,8} = 1.0 Hz, 2H, H₃ i H₆), 1,41 (s, 9H, H₁₃)

¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.26 (C₁₁), 133.0 (C₁₀), 131.66 i 131.59 (C_{1a}, C_{8a}, C_{4a} i C_{5a}), 129.62 (C₄ i C₅), 128.41 (C₂ i C₇), 125.96 (C₃ i C₆), 124.94 (C₁ i C₈), 124.67 (C₉), 57.5 (C₁₂), 23.11 (C₁₃)

9.2.3 Síntesi de N-[1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil]-2-metil-2-propansulfinamida **30**

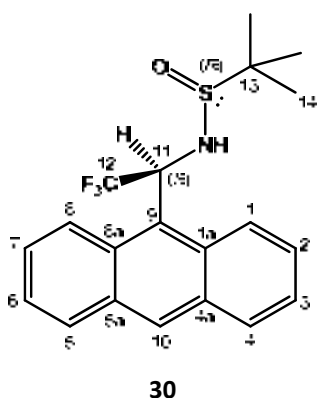


En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es prepara un dissolució formada per 0.965 g (3.12 mmol) de N-(9-antrilmetilen)-2-metil-2-propansulfinimida **29** i 1.975 g (21.2 mmol) de TMAF en 130 ml de THF. Tot seguit s'introdueix el baló en un bany d'acetona/neu carbònica, per tal que estigui a -78 °C, un copa

assolida aquesta temperatura s'afegeix, lentament i amb xeringa de vidre, una solució de 3.8 ml (25.7 mmol) de TMSCF_3 en 30 ml de THF. La mescla de reacció es deixa evolucionar durant 3 hores, tot mantenint la temperatura a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop passat aquest temps, s'aboca el contingut del baló sobre 120 ml d'una solució saturada de NH_4Cl , es traspasa el contingut del baló a un embut de decantació i es separen les fases. La fase aquosa es renta amb dues porcions de CH_2Cl_2 , s'ajunten tots els extractes orgànics i la solució resultant s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, fent servir com a eluent hexà/ CH_2Cl_2 en proporció 80:20. S'obté el producte desitjat **30** amb un 81 % de rendiment.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **30** són:

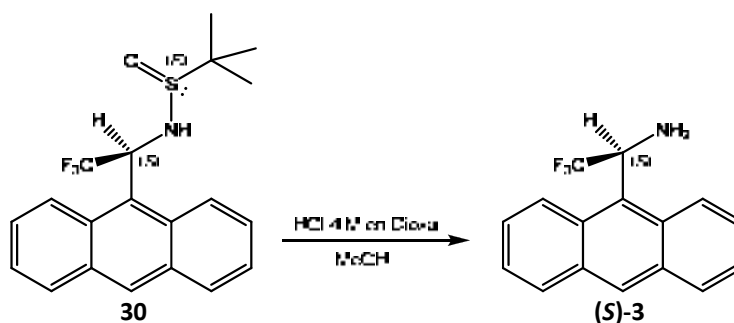
IR ATR (cm^{-1}): 2922 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$, i), 2852 (m), 1664 ($\text{C}=\text{N}$ st, i), 1553 (f), 1443 (f), 1250 ($\text{S}=\text{O}$ st, m), 1163 (m), 1047 (m), 899 (f), 729 (i)



^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.61 (s, 1H, H_{10}), 8.31 (d, $J_{1,2} = 9.1$ Hz, 1H, H_1), 8.14 (m 2H, H_4 i H_5), 8.09 (d, $J_{8,7} = 8.6$ Hz, 1H, H_8), 7.67 (m, 2H, H_2 i H_7), 7.56 (ddd, $J_{3,4} = J_{6,5} = 8.3$ Hz, $J_{3,2} = J_{6,7} = 6.5$ Hz, $J_{3,1} = J_{6,8} = 1.9$ Hz, 2H, H_3 i H_6), 6.74 (q, $J_{11,\text{F}} = 8.8$ Hz, 1H, H_{11}), 5.54 (d, $J_{\text{NH},11} = 9.1$ Hz, 1H, -NH), 1.07 (s, 9H, H_{14})

^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 132.0 (C_{8a}), 131.5 (C_{1a}), 131.3 (C_{4a}), 131.1 (C_{10}), 130.3 (C_5), 129.7 (C_{5a}), 129.6 (C_4), 128.0 (C_2), 126.9 (C_7), 125.8 (C_{12} , q, $J = 280$ Hz), 125.3 i 124.9 (C_3 i C_6), 124.9 (C_9), 124.9 (C_8), 122.9 (C_1), 57.1 (C_{13}), 56.5 (C_{11} , q, $J = 32.6$ Hz), 22.7 (C_{14})

9.2.4 Síntesi de la (S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina (S)-3



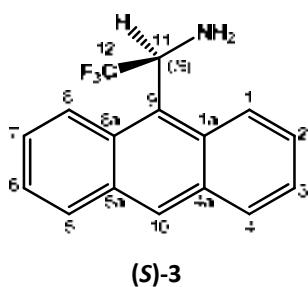
En un baló de 500 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica, es dissolen 0.965 g (2.55 mmol) de *N*-[1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil]-2-metil-2-propansulfinamida **30** en 60 ml de MeOH. A continuació s'afegeixen 15 ml d'una solució de HCl 4 M en 1,4-dioxà, la mescla de reacció es deixa evolucionar durant 4 hores. Un cop passat aquest temps, s'afegeixen 100 ml d'aigua i 100 ml d'èter dietílic. Tot seguit, sense deixar d'agitar, es neutralitza la mescla de reacció amb una solució saturada de NaHCO₃ fins a pH 7-8. Un cop assolit el pH adient es traspasa el contingut del baló a un embut de decantació i es separen les fases, la fase aquosa es renta amb dues porcions d'èter dietílic, s'ajunten els extractes orgànics i la solució resultant s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El cru resultant es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice, fent servir com a fase mòbil hexà/CH₂Cl₂ en proporció 80:20. S'obté la (*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina (**S**)-**3** amb un 80 % de rendiment.

Les dades físiques i espectroscòpiques de (**S**)-**3** són:

R.f. = 0.47 en CH₂Cl₂:AcOEt (98:2)

[α]²⁵ = +24.3° (c = 1.0 cm, MeOH)

IR ATR (cm⁻¹): 3392 (NH₂ st, s), 3304 (s), 3053 (C_{sp}²-H, s), 2928 (C_{sp}³-H, s), 1149 (CF₃ st, i), 1119 (i), 1099 (i), 731 (i), 721 (i)

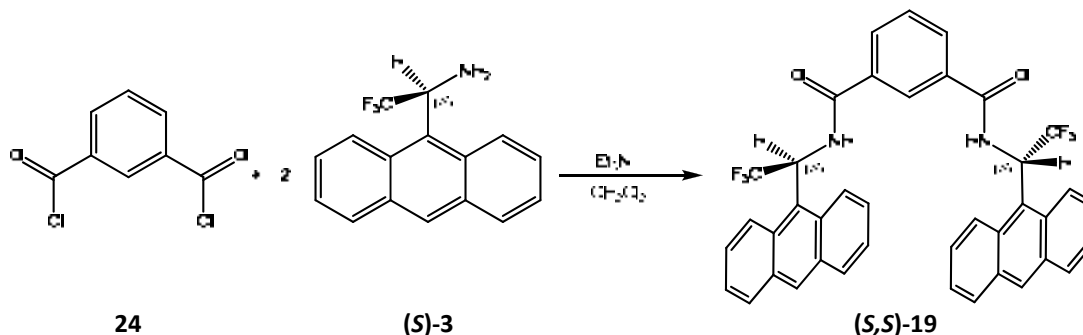


¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.05 (d, *J*_{1,2} = 8.9 Hz, 1H, H₁), 8.55 (s, 1H, H₁₀), 8.26 (d, *J*_{8,7} = 9.0 Hz, 1H, H₈), 8.06 (d, *J*_{4,3} = *J*_{5,6} = 8.3 Hz, 2H, H₄ i H₅), 7.54 (m, 4H, H₃, H₆, H₂ i H₇), 6.14 (q, *J*_{11,F} = 9.1 Hz, 1H, H₁₁), 2.13 (s, 1H, -NH)

¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 132.46 (C_{5a}), 131.65 (C_{4a}), 131.59 i 130.82 (C_{1a} i C_{8a}), 130.58 (C₁₀), 130.02 i 129.77 (C₄ i C₅), 127.54 (C₈), 126.64 (C₉), 127.54 i 126.32 (C₂ i C₇), 125.41 (C₆), 125.21 (C₃), 123.38 (C₁), 53.9 (C₁₁, q, *J*_{C-F} = 31.5 Hz)

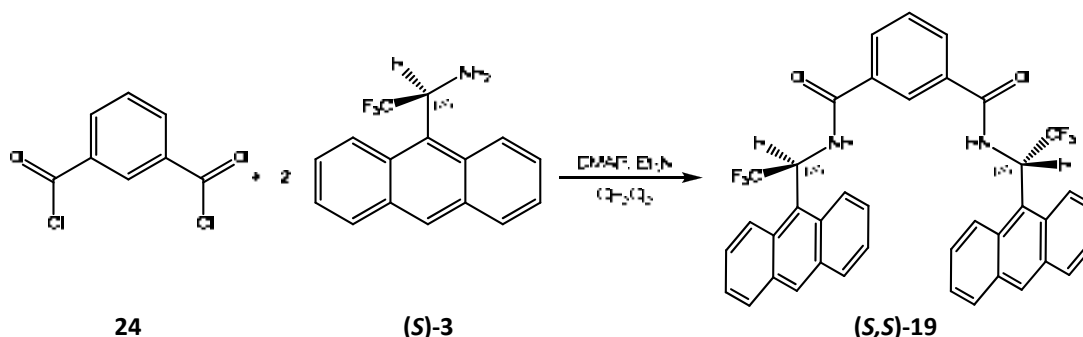
9.2.5 Síntesi N,N'-bis(1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil)isoftalamida (*S,S*)-19

9.2.5.1 Mètode 1



En un baló de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, s'introdueixen 0.205 g (0.75 mmol) de (*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina (**(S)-3**) de Et₃N acabada de destil·lar i 40 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Tot seguit s'introdueix el baló en un bany de gel i s'afegeix, a poc a poc i amb xeringa de vidre, una solució de 0.080 g (0.39 mmol) de clorur de l'àcid isoftàlic en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidre. La mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 2 hores, passat aquest temps, es deixa que el baló recuperi la temperatura ambient i es separen les fases. La fase orgànica es renta amb 20 ml de HCl 0.5 M, 20 ml d'una solució saturada de NaHCO₃ i finalment amb 20 ml d'una solució saturada de NaCl, s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i es concentra el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, fent servir com a fase mòbil hexà/acetat d'etil en una proporció 80:20. S'obté el producte desitjat (**(S,S)-19**) amb un 30 % de rendiment.

9.2.5.2 Mètode 2



En un baló de 100 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es prepara una mescla formada per 0.222 g (0.81 mmol) de (*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-

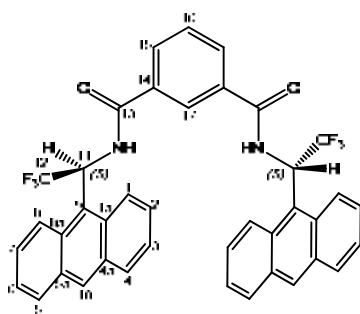
antril)etilamina (**S**)-**3**, 0.0103 g (0.084 mmol) de DMAP, 0.4 ml (2.87 mmol) de Et₃N acabada de destil·lar i 30 ml de CH₂Cl₂ anhidre. A continuació es prepara una solució de 0.080 g (0.39 mmol) de clorur de l'àcid isoftàlic en 30 ml de CH₂Cl₂ anhidre i s'introdueix en un embut d'addició de pressió compensada, el qual s'acobla al baló de reacció. S'addiciona la solució que conté el diclorur sobre el baló de reacció a una velocitat de 0.15 ml/min, un cop acabada l'addició es deixa evolucionar la reacció durant un dia. Passat aquest temps, es separen les fases i la fase orgànica es renta amb 50 ml HCl 0.5 M, 50 ml d'una solució saturada de NaHCO₃ i finalment amb 50 ml d'una solució saturada de NaCl, s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice, fent servir com a fase mòbil hexà/acetat d'etil en una proporció 80:20. S'obté el producte desitjat amb un 30 % de rendiment.

Les dades físiques i espectroscòpiques de (**S,S**)-**19** són:

R.f. = 0.67 en hexà:AcOEt (50:50)

IR ATR (cm⁻¹): 3248 (NH st, f), 3051 (C_{sp}²-H, f), 1645 (C=O, m), 1518 (NH δ, m), 1254 (CF₃ st, m), 1124 (i), 729 (i)

EM m/z (%): 703.2 (100), 704.2 (36.1), 705.2 (5.7)



(**S,S**)-**19**

¹H-RMN (500 MHz, acetona-*d*₆, 280 K) δ (ppm): 8.65 (m, 6H, H₁, H₈ i H₁₀), 8.23 (s, 1H, H₁₇), 8.07 (m, 4H, H₄ i H₅), 7.92 (dd, *J*_{15,16} = 7.7 Hz, *J*_{15,17} = 1.8 Hz, 2H, H₁₅), 7.68 (t, *J*_{7,6/8} = 7.5 Hz, 2H, H₇), 7.63 (q, *J*_{11,F} = 10 Hz, 2H, H₁₁), 7.52 (t, *J*_{6,5/7} = 7.5 Hz, 2H, H₆), 7.43 (m, 5H, H₂, H₃ i H₁₆)

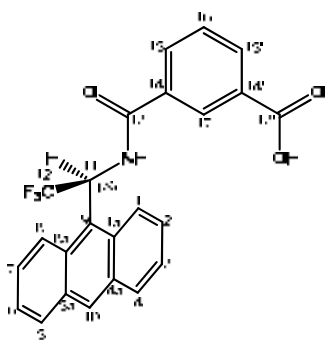
¹³C-RMN (500 MHz, acetona-*d*₆, 280 K) δ (ppm): 166.74(C=O), 133.99 (C₁₄), 132.14 (C_{1a}), 131.75 (C_{4a} i C_{5a}), 131.24 (C₁₅), 130.89 (C₁₀), 130.23 (C_{8a}), 130.04 (C₄), 129.84 (C₅), 128.87 (C₂), 127.89 (C₇), 127.42 (C₁₇), 126.98 (C₃), 126.30 (C₁₂, *J*_{C-F} = 282 Hz), 125.49 (C₁ i C₆), 125.28 (C₁₆), 124.61 (C₉), 123.67 (C₈), 51.30 (C₁₁, *J*_{C-F} = 32.4 Hz)

Suproducte: àcid 3-(1-(9antril)-2,2,2-trifluoroetilcarbomoil)benzoic (**S**)-**31**

R.f. = 0.10 en hexà:AcOEt (50:50)

IR ATR (cm^{-1}): 3294 (NH st, f), 2924 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$, f), 1695 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$, m), 1651 ($\text{C}=\text{O}_{\text{acid}}$, m), 1256 (CF_3 st, m), 1120 (i), 731 (i)

EM m/z (%): 446.1 (100), 447.1 (23.7), 448.1 (3.2)

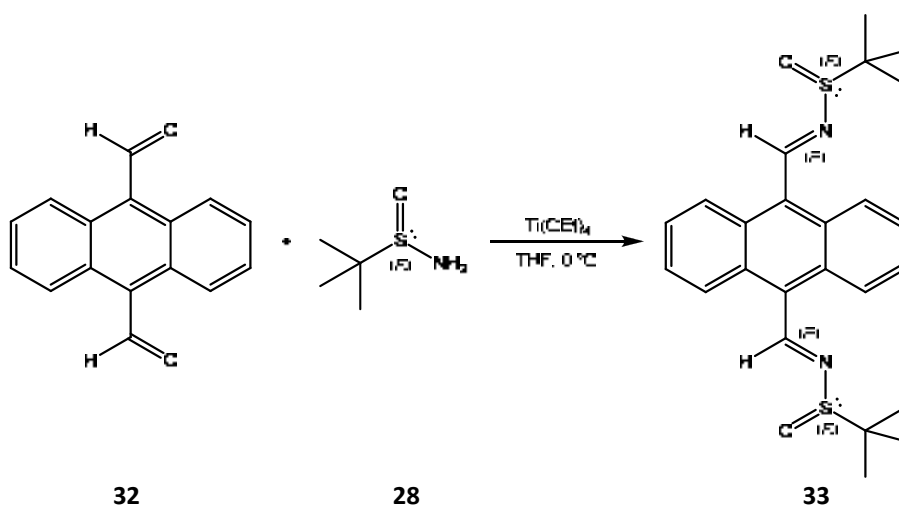


(**S**)-**31**

^1H -RMN (500 MHz, acetona- d_6 , 280 K) δ (ppm): 9.47 (d, $J_{\text{NH},11} = 7.5$ Hz, 1H, -NH), 8.87 (d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 1H, H_1), 8.76 (s, 1H, H_{10}), 8.73 (d, $J_{8,7} = 9.0$ Hz, 1H, H_8), 8.53 (t, $J_{17,15/15'} = 1.6$ Hz, 1H, H_{17}), 8.18 (m, 3H, H_{15} , H_4 i H_5), 8.10 (dt, $J_{15',16} = 7.8$ Hz, $J_{15',15/17} = 1.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{15'}$), 7.75 (m, 2H, H_7 i H_{11}), 7.65 (m, 1H, H_6), 7.60 (t, $J_{16,15/15'} = 8.0$ Hz, 1H, H_{16}), 7.55 (t, $J_{2,3} = 7.3$ Hz, 2H, H_2 i H_3)

^{13}C -RMN (500 MHz, acetona- d_6 , 280 K) δ (ppm): 167.3 ($\text{C}_{13'}$), 166.8 (C_{13}), 134.8 (C_{14}), 133.5 (C_{15}), 132.9 ($\text{C}_{15'}$), 132.7 (C_{4a} i C_{5a}), 132.3 (C_{8a}), 131.5 (C_{14}), 131.4 (C_{10}), 130.8 (C_{1a}), 130.6 (C_5), 130.4 (C_4), 129.6 (C_{16}), 128.4 (C_7), 127.5 (C_6), 126.1 (C_1), 125.9 (C_3), 125.8 (C_2), 124.2 (C_8), 52.1 (C_{11})

9.2.6 Síntesi de 9,10-antracenis-N,N'-(metilè)-2-metil-2-propansulfinamida **33**

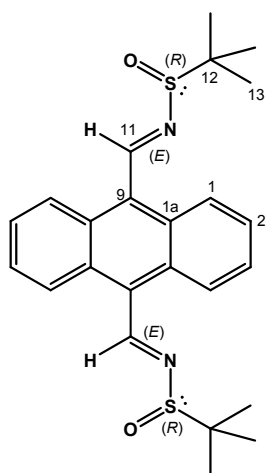


En un baló de 500 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es prepara una solució de 2.509 g (10.7 mmol) de 9,10-antracenaldehid **32** i 2.629 g (21.7 mmol) de (*R*)-(+)-2-metil-2-propansulfinamida **28** en 65 ml de THF anhidre. S'introdueix el baló de reacció en un bany de gel i tot seguit s'addiciona, a poc a poc i amb xeringa de vidre, una solució de 16 ml (76.3 mmol) de Ti(OEt)₄ en 150 ml de THF anhidre. Es segueix l'evolució de la reacció mitjançant controls per capa prima realitzats a diversos temps, passades 15 hores la reacció es considera complerta. S'aboca el cru de reacció sobre 250 ml d'una solució de NaCl saturada i gel, s'agita bé i es deixa recuperar la temperatura ambient, a continuació la mescla es filtra a través de Celite® i el precipitat es renta amb CH₂Cl₂. El filtrat es traspassa a un embut de decantació i es separen les fases, la fase aquosa es renta amb dues porcions de CH₂Cl₂, s'ajunten els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El sòlid obtingut es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice, fent servir com a fase mòbil hexà/CH₂Cl₂ en proporció 90:10. S'obté el producte desitjat amb un 70 % de rendiment.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **33** són:

R.f. = 0.08 en CH₂Cl₂

IR ATR (cm⁻¹): 3433 (C_{sp}²-H, f), 2922 (C_{sp}³-H, i), 1676 (C=N st, m), 1587 (f), 1443 (f), 1180 (CF₃ st, m), 1084 (S=O, i), 750 (i), 734 (i)

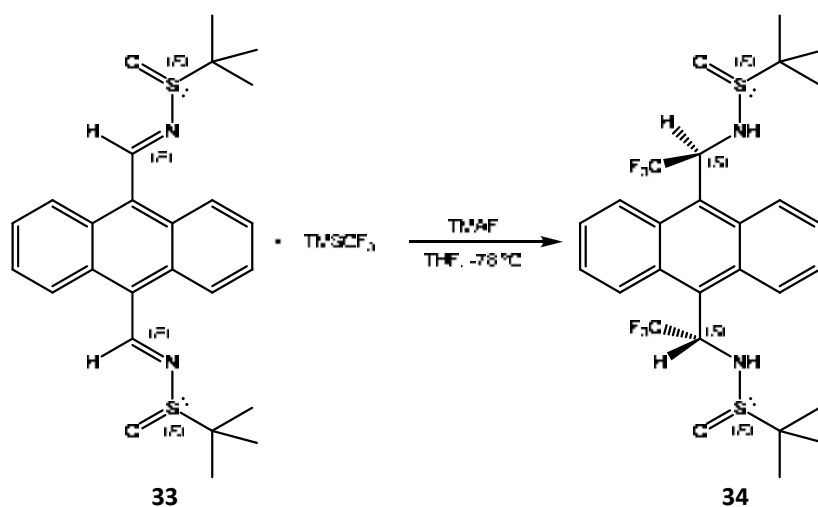


33

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.89 (s, 2H, H₁₁), 8.71 (dd, *J*_{1,2} = 6.9 Hz, *J*_{1,3} = 3.3 Hz, 4H, H₁), 7.66 (dd, *J*_{2,1} = 6.9 Hz, *J*_{2,3} = 3.3 Hz, 4H, H₂), 1.41 (s, 18H, H₁₄)

¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.13 (C₁₁), 130.30 (C_{1a}), 130.03 (C₉), 127.81 (C₂), 125.55 (C₁), 58.43 (C₁₃), 23.15 (C₁₄)

9.2.7 Síntesi de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracénbis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfonamida **34**

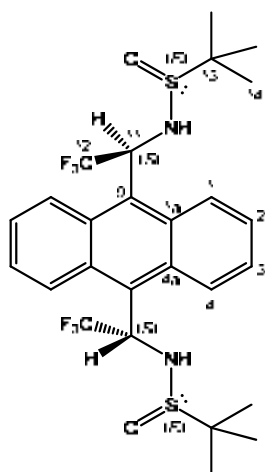


En un baló de 500 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 3.289 g (7.48 mmol) de 9,10-antracénbis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfonamida (DINA) **33** en 210 ml de THF anhidre, tot seguit s'addicionen 4.184 g (44.9 mmol) de TMAF. S'introdueix el baló de reacció en un bany d'acetona/neu carbònica per tal de que estigui a una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i s'afegeix a continuació, poc a poc i amb xeringa de vidre, una solució de 9 ml (60.9 mmol) de TMSCF_3 . Un cop acabada l'addició es deixa evolucionar la reacció durant 4 hores, cal mantenir la temperatura a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, passat aquest temps s'afegeixen al cru de reacció 150 ml d'una solució de NH_4Cl saturat, un cop la barreja assoleix la temperatura ambient, es traspasa el contingut del baló a un embut de decantació i se'n separen les fases. La fase aquosa es renta amb dues porcions de CH_2Cl_2 , s'ajunten tots els extractes orgànics, s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El sòlid obtingut es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice, fent servir com a fase mòbil hexà/ CH_2Cl_2 en proporció 90:10. S'obté el producte desitjat **34** amb un 44 % de rendiment.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **34** són:

R.f. = 0.52 en CH_2Cl_2

IR ATR (cm^{-1}): 3261 (NH st, f), 2960 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$, f), 2924 (s), 1475 (s), 1364 (s), 1254 (i), 1167 (i), 1113 (i), 1055 (i), 1008 (m), 766 (i), 739 (i)

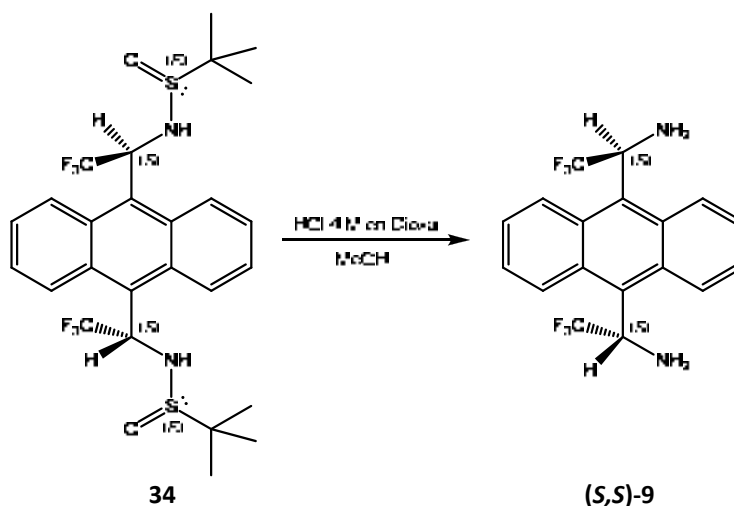


34

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.61 (m, 2H, H_4), 8.45 (m, 2H, H_1), 7.68 (m, 4H, H_2 i H_3), 6.58 (m, 2H, H_{11}), 4.20-4.10 (d, $J_{\text{NH},11} = 3.6$ Hz, 2H, -NH), 1.31 (s, 18H, H_{14})

^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 131.92 i 130.32 (C_{4a}), 131.50 i 129.94 (C_{1a}), 129.04 i 128.94 (C_9), 128.15 i 127.87 (C_2), 126.98 i 126.54 (C_3 i C_4), 124.83 i 124.29 (C_1), 57.62 i 57.47 (C_{13}), 57.15-56.42 (C_{11}), 22.90 (C_{14})

9.2.8 Síntesi de (*S,S*)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina (*S,S*)-9



En un baló de 500 ml de capacitat equipat amb agitació magnètica, es dissolen 1.809 g (3.12 mmol) de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracénbis-*N,N'*-(metil)-2-metil-2-propansulfonamida (DIDA) **34** en 140 ml de MeOH. A continuació s'afegeixen 34 ml d'una solució de HCl 4 M en 1,4-dioxà, la solució resultant s'agita durant 5 hores per tal d'assegurar una hidròlisi completa. Passat aquest temps, la mescla de reacció es neutralitza afegint una solució saturada de NaHCO_3 fins arribar a un pH 7-8. Tot seguit es traspasa el contingut del baló a un embut de decantació, s'afegeix CH_2Cl_2 i se'n separen les fases. La fase aquosa es renta amb CH_2Cl_2 i s'ajunen els extractes orgànics, s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i es concentra el dissolvent al rotavapor. El sòlid obtingut es purifica mitjançant una cromatografia

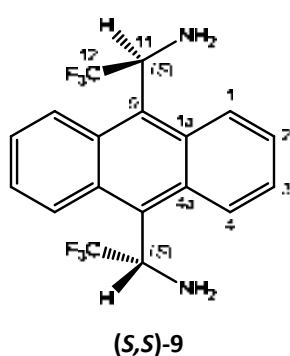
en columna de gel de sílice, fent servir com a eluent hexà/ CH_2Cl_2 en proporció 90:10. S'obté el producte desitjat **(S,S)**-**9** amb un 90 % de rendiment.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **(S,S)**-**9** són:

R.f. = 0.1 en CH_2Cl_2

Punt de fusió: degrada

IR ATR (cm^{-1}): 2922 (m), 2852 (m), 1456 (f), 1257 (m), 1148 (i), 881 (m), 785 (i), 766 (i)

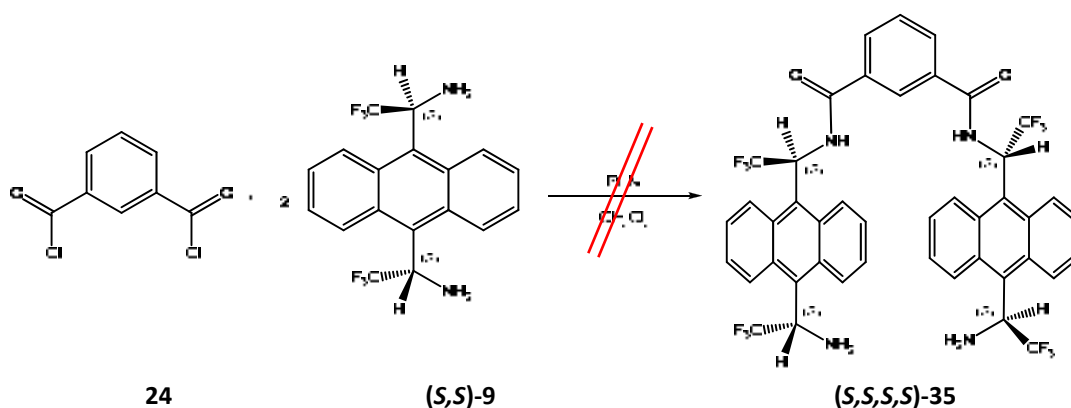


^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.12 (m, 2H, H_4), 8.35 (m, 2H, H_1), 7.62 (m, 4H, H_2 i H_3), 6.20 (m, 2H, H_{11}), 2.17 (s, 4H, NH_2)

^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 132.08 (C_{4a}), 131.27 (C_{1a}), 129.98 (C_9), 128.18 (C_4), 126.96 (C_2), 125.74 (C_3), 124.27 (C_1), 54.2 (C_{11})

9.2.9 Macro ABTA

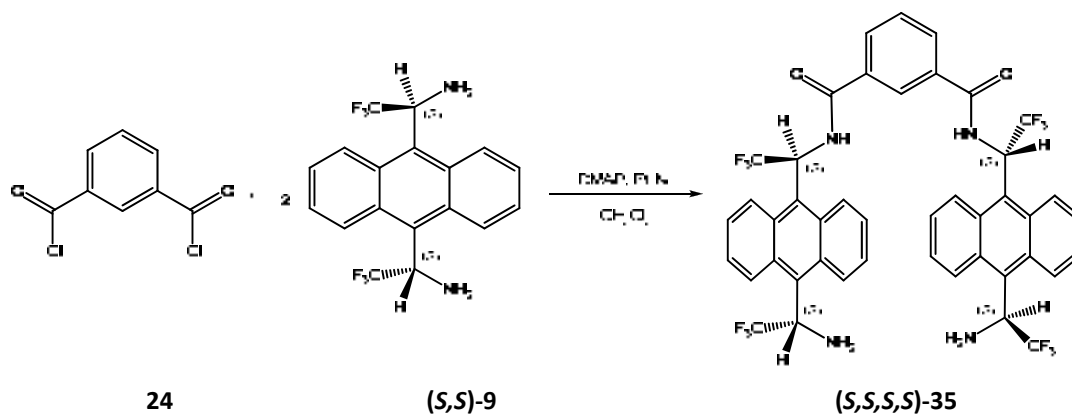
9.2.9.1 Intent 1



En un baló de 100 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de 0.102 g (0.27 mmol) d'ABTA **(S,S)**-**9**, 0.2 ml (1.43 mmol) de trietilamina acabada de destil·lar en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidre. En un altre baló, de 50 ml de capacitat, es prepara una dissolució formada per 0.023 g (0.11 mmol) d'àcid isoftàlic **24** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidre. Tot seguit s'addiciona lentament i amb xeringa de vidre la solució de

l'àcid sobre l'ABTA, la reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient durant 25 h. Passat aquest temps al reacció s'atura i es fan els següents rentats: 3 x 50 ml HCl 1M, 3 x 50 ml d'una solució saturada de NaHCO₃ i 3 x 50 ml d'una dissolució de NaCl saturada. La fase orgànica s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre, el filtra i es concentra el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció es purifica mitjançant la corresponent cromatografia en columna de gel de sílice emprant CH₂Cl₂ com a eluent, no es detecta el producte desitjat en cap de les fraccions.

9.2.9.2 Intent 2

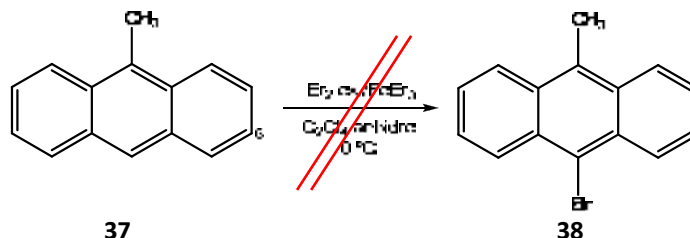


En un baló de 100 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució formada per 0.191 g (0.51 mmol) d'ABTA (**(S,S)-9**), 0.4 ml (2.87 mmol) de trietilamina acabada de destil·lar, 0.011 g de DMAP (0.09 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ anhidre. En un embut d'addició de pressió compensada s'introdueix una solució de 0.023 g (0.11 mmol) d'àcid isoftàlic **24** en 30 ml de CH₂Cl₂ anhidre, aquesta s'addiciona gota a gota sobre la dissolució d'ABTA, el temps total d'addició és d' aproximadament una hora. La reacció es deixa evolucionar durant tota una nit. A l'endemà es realitzen els següents rentats: 3 x 50 ml HCl 1M, 3 x 50 ml d'una solució saturada de NaHCO₃ i 3 x 50 ml d'una dissolució de NaCl saturada. La fase orgànica s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre, es filtra i es concentra el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció es purifica mitjançant la corresponent cromatografia en columna de gel de sílice emprant CH₂Cl₂ com a eluent.

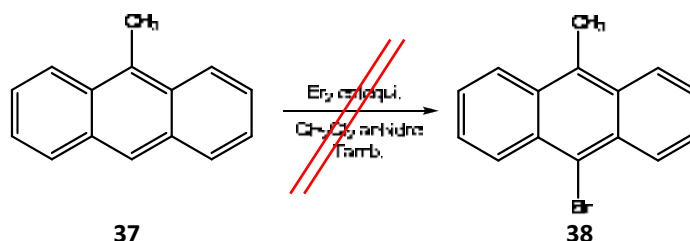
Les dades físiques i espectroscòpiques de **(S,S,S,S)-35** són:

IR ATR (cm⁻¹): 2922 (m), 2852 (m), 1456 (f), 1257 (m), 1148 (i), 881 (m), 785 (i), 766 (i)

9.2.10 Síntesi 9-bromo-10-metilantracè 38

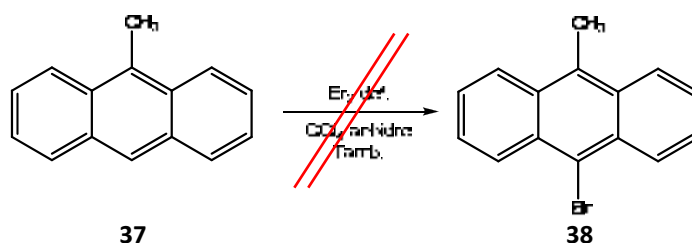
9.2.10.1 Intent 1: Amb $\text{Br}_2/\text{FeBr}_3$ en tetracloroetilè:

En un baló de tres boques de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de 9-metilantracè **37** (103 mg, 0.54 mmol) i tribromur de ferro (III) (79 mg, 0.27 mmol) en 10 ml de tetracloroetilè anhidre. A una de les boques s'acobra un embut d'addició de pressió compensada on s'introdueix un solució de 0.15 ml de Br_2 en 5 ml de tetracloroetilè anhidre, les altres dues boques es tanquen amb *septums*. Tot seguit s'introdueix el baló en un bany de gel i s'addiciona el Br_2 , gota a gota durant 30 min. Passat aquest temps, es deixa evolucionar la reacció deixant que es recuperi la temperatura ambient durant 4 h aproximadament. Un cop assolida la temperatura ambient aboquem sobre la mescla de reacció 10 ml d'una solució saturada de NaHCO_3 , el contingut del baló es transfereix a un embut de decantació on es separa la fase orgànica de la fase aquosa. La fase orgànica es renta amb 10 ml més de NaHCO_3 i 10 ml d'aigua destil·lada. Finalment la fase orgànica s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i es concentra el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció es purifica mitjançant una cromatografia en gel de sílice, fent servir com a fase mòbil una mescla de hexà/ CH_2Cl_2 (90:10). Malauradament no es detecta el producte desitjat en cap de les fraccions. El producte obtingut s'identifica com el compost resultant de la diaddició de brom, 9-bromo-10-(bromometil)antacè **43**.

9.2.10.2 Intent 2: Amb Br_2 estequiomètric/ CH_2Cl_2 /protegit de la llum

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de 9-metilantracè **37** (102 mg, 0.53 mmol) en 6 ml de CH₂Cl₂ anhidre. A continuació el matràs de reacció es protegeix de la llum i s'afegeixen, gota a gota, 1 ml d'una solució 0.5 M de Br₂ en CH₂Cl₂ anhidre. Un cop acabada l'addició la reacció es deixa evolucionar durant 5 min. Tot seguit s'afegeixen 20 ml de CH₂Cl₂ i 50 ml d'una solució de NaHSO₃ 40 %. La fase orgànica es renta amb aigua destil·lada, s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre, es filtra i es concentra el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice, eluïda amb una mescla d'hexà/CH₂Cl₂ (80:20) però no s'obté el producte desitjat en cap de les fraccions. Només es va detectar el 9-bromo-10-(bromometil)antacè **43**.

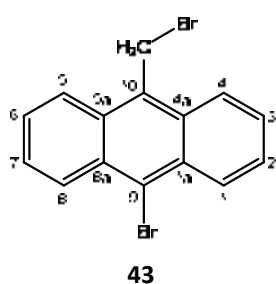
9.2.10.3 Intent 3: Amb dèficit Br₂/CCl₄



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, equipat amb d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de 9-metilantracè **37** (103 mg, 0.54 mmol) en 6 ml de CCl₄ anhidre. Tot seguit es protegeix el baló de la llum i s'afegeix, gota a gota, 0.5 ml d'una solució 0.5M de Br₂ en CCl₄ anhidre. Un cop acabada l'addició la reacció es deixa evolucionar durant 5 min. Tot seguit s'afegeixen 20 ml de CCl₄ i 50 ml d'una solució de NaHSO₃ 40 %. La fase orgànica es renta amb aigua destil·lada, s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre, es filtra i es concentra el dissolvent al rotavapor. Al cru de reacció no es va detectar en cap cas el producte desitjat, només el 9-bromo-10-(bromometil)antracè **43** que es va poder aïllar mitjançant la corresponent purificació per cromatografia en columna de gel de sílice, fent servir com a fase mòbil hexà/CH₂Cl₂ (80:20).

Les dades físiques i espectroscòpiques de **43** són:

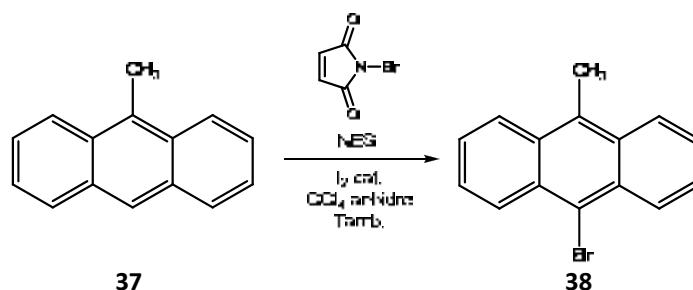
Punt de fusió: 178 °C



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.63 (d, $J_{1,2} = J_{8,7} = 8.8$ Hz, 2H, H_1 i H_8), 8.31 (d, $J_{4,3} = J_{5,6} = 8.5$ Hz, 2H, H_4 i H_5), 7.69 (ddd, $J_{3,4} = J_{6,5} = 8.5$ Hz, $J_{3,2} = J_{6,7} = 6.6$ Hz, $J_{3,1} = J_{6,8} = 1.3$ Hz, 2H, H_3 i H_6), 7.63 (ddd, $J_{2,1} = J_{7,8} = 8.8$ Hz, $J_{2,3} = J_{7,6} = 6.6$ Hz, $J_{2,4} = J_{7,5} = 1.3$ Hz, 2H, H_2 i H_7), 5.50 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$)

$^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 131.5 (C_{10}), 130,9 (C_{4a} i C_{5a}), 130.4 (C_{1a} i C_{8a}), 128.7 (C_1 i C_8), 126.9 (C_2 i C_7), 126.7 (C_3 i C_6), 124.8 (C_9), 124.2 (C_4 i C_5) 29.63 (C_{11})

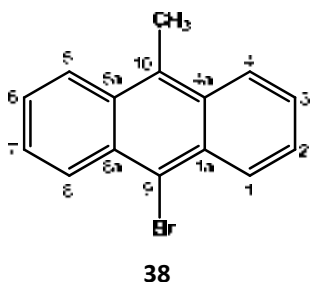
9.2.10.4 Intent 4: Amb NBS/ I_2 / CCl_4



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una suspensió de 9-metilantracè **37** (103 mg, 0.54 mmol), N-bromsuccinimida (NBS) (99 mg, 0.56 mmol) en 1 ml de CCl_4 anhidre, a més a més a la mescla de reacció s'hi afegeix unes gotes d'una solució de 100 mg de I_2 en 5 ml de CCl_4 anhidre. La mescla de reacció es reflueix durant 2h, la evolució de la reacció es segueix realitzant regulars controls per cromatografia de capa prima i cromatografia de gasos, fins que no s'observa producte de partida. El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, fent servir com a eluent CH_2Cl_2 . Obtenint 114 mg de 9-bromo-10-metilantracè **38** corresponent a un 79 % de rendiment global.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **38** són:

R.f. = 0.87 (CH₂Cl₂)

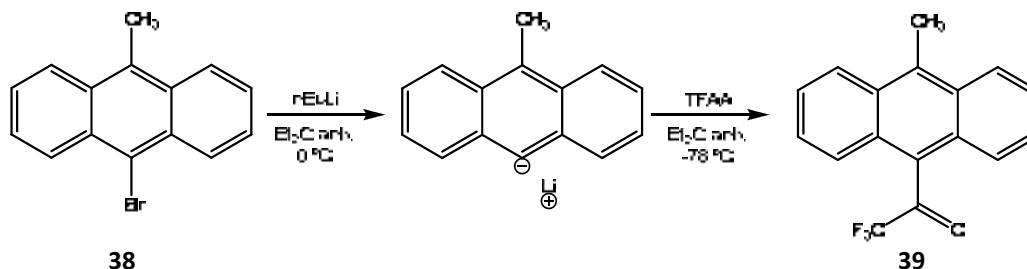


¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.6 (d, $J_{1,2} = J_{8,7} = 8.7$ Hz, 2H, H₁ i H₈), 8.30 (d, $J_{4,3} = J_{5,6} = 8.9$ Hz, 2H, H₄ i H₅), 7.6 (ddd, $J_{2,1} = J_{7,8} = 8.7$ Hz, $J_{2,3} = J_{7,6} = 6.5$ Hz, $J_{2,4} = J_{7,5} = 1.1$ Hz, 2H, H₂ i H₇), 7.57 (ddd, $J_{3,4} = J_{6,5} = 8.9$ Hz, $J_{3,2} = J_{6,7} = 6.5$ Hz, $J_{3,1} = J_{6,8} = 1.3$ Hz, 2H, H₃ i H₆), 3.16 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 130.84 (C_{4a} i C_{5a}), 130.15 (C_{1a} i C_{8a}), 128.45 (C₁ i C₈), 126.58 (C₂ i C₇), 125.43 (C₃ i C₆), 124.94 (C₄ i C₅), 121.37 (C₉ i C₁₀), 29.65 (-CH₃)

9.2.11 Síntesi de 2,2,2-trifluoro-1(10-metil-9-antril)etanona **39**

9.2.11.1 A partir de 9-bromo-10-metilantracè **38**

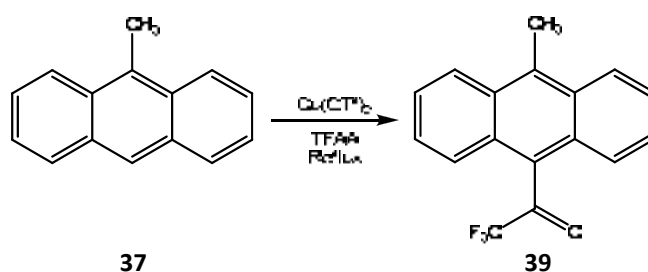


En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de 10-bromo-9-metilantracè **38** (203 mg, 0.75 mmol) en 3 ml de Et₂O anhidre. A continuació s'afegeixen gota a gota 0.6 ml de n-BuLi (1.6 M), l'addició tarda 25 minuts en total. Paral·lelament, en un altre matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, s'introdueixen 1.7 ml de TFAA destil·lat i el matràs es submergeix en un bany d'acetona/neu carbònica (-78 °C). Un cop assolida aquesta temperatura s'afegeix el litiat sobre el TFAA, tot mantenint la temperatura a -78 °C durant l'hora que tarda l'addició. La reacció es deixa evolucionar fins assolir la temperatura ambient, es realitzen controls periòdics del seu progrés per cromatografia de capa prima i CG. El cru de reacció es renta amb una solució saturada de NH₄Cl (2 x 50 ml), un solució al 10 % de NaOH (2 x 50 ml) i aigua destil·lada (2 x 50 ml). La fase

orgànica s'asseca amb Na_2SO_4 anhidre, es filtra i es concentra el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en gel de sílice eluïda amb una barreja de hexà/ CH_2Cl_2 (95:05) com a fase mòbil. S'obté el producte desitjat **39** amb un 34 % de rendiment global.

Nota: La reacció va ser assajada variant la temperatura de litació (0 °C) i els dissolvent (DME, THF, toluè), però en cap cas es va aconseguir augmentar el rendiment assolit al utilitzar éter dietílic.

9.2.11.2 A partir de 9-metilantracè **37**



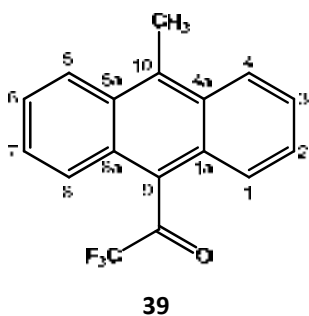
En un matràs de fons rodo de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una dissolució de 9-metilantracè **37** (987 mg, 5.1 mmol) i triflat de coure (196 mg, 0.54 mmol) en 16 ml d'anhidrid trifluoroacètic (TFAA) acabat de destil·lar. A continuació s'acobla al matràs un refrigerant de reflux i la mescla de reacció s'esclafa a 50 °C. La reacció es deixa evolucionar, es realitzen regularment controls del seu progrés mitjançant cromatografia de capa prima i CG, passats tres dies ja no s'observa evolució. S'atura la reacció destil·lant l'anhidrid trifluoroacètic en excés junt amb l'àcid trifluoroacètic format, fins a quasi sequedat. El residu del matràs es dissol amb CH_2Cl_2 i es renta amb aigua (3 x 50ml), una solució saturada de NaHCO_3 (3 x 50 ml) i una solució saturada de NaCl (3 x 50 ml). La fase orgànica s'asseca amb Na_2SO_4 anhidre, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La purificació del cru de reacció té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, fent servir com a fase mòbil una mescla d'eluent hexà/ CH_2Cl_2 (95:05). Es recuperen 330 mg del 9-metilantracè **37** de partida i s'obtenen 581 mg de trifluorometilcetona **39**, que implica un 60% de rendiment global, en forma de sòlid groc intens.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **39** són:

R.f. = 0.35 (hexà/CH₂Cl₂ 90:10)

IR ATR (cm⁻¹): 3089 (st C-H, f), 1735 (st C=O, i), 1146-1182-1257 (st C-F, i)

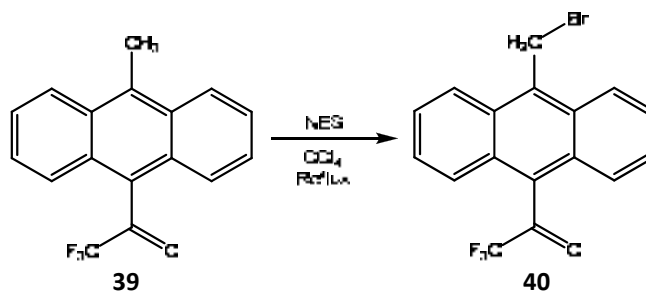
EM m/z (%): 288 (52 %), 219 (100 %), 189 (49 %), 94 (34 %)



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 308 K) δ (ppm): 8.39 (m, 2H, H₄ i H₅),
7.76 (m, 2H, H₁ i H₈), 7.60 (m, 4H, H₂, H₃, H₆ i H₇), 3.18 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.4 (C=O, J_{C-F} = 37.9 Hz),
135.5 (C₁₀), 129.2 (C_{4a} i C_{5a}), 128.3 (C_{1a} i C_{8a}), 127.1 (C₂ i C₇), 126.1
(C₉), 125.6 (C₃ i C₆), 125.3 (C₄ i C₅), 124.5 (C₁ i C₈), 115.5 (-CF₃, J_{C-F} =
295.4 Hz), 14.5 (-CH₃)

9.2.12 Síntesi de 1-(10-bromometil-9-antril)-2,2,2-trifluoroetana 40



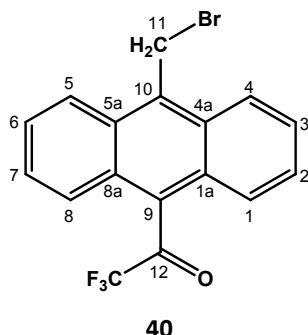
En un matràs de fons rodo de 100 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica, es prepara una dissolució de trifluorometilcetona **39** (1.007 g, 3.5 mmol) i de N-bromosuccinimida (NBS) (0.798 g, 4.5 mmol) en 40 ml de tetraclorur de carboni, prèviament anhidrat amb P₂O₅. Tot seguit s'acobra al matràs un refrigerant de reflux i la mescla de reacció s'escalfa a 90°C. La reacció es deixa progressar, es realitzen periòdicament controls de al seva evolució mitjançant cromatografia de capa prima i GC, passades 4 hores ja no s'observa producte de partida. La reacció s'atura tot deixant-la refredar, un cop assolida la temperatura ambient es filtra per succió la succinimda resultant i el filtrat s'evapora al rotavapor. El residu taronja obtingut es recristal·litza en hexà bullent, obtenint així la bromotrifluorometilcetona **40** desitjada amb un rendiment quantitatiu.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **40** són:

R.f. = 0.32 (hexà/CH₂Cl₂ 90:10)

IR ATR (cm⁻¹): 3052 (st C-H, f), 1739 (st C=O, i), 1142-1198-1257 (st C-F, i), 1080 (st C-Br)

EM m/z (%): 366 (1 %), 287 (100 %), 259 (49 %), 189 (93 %)

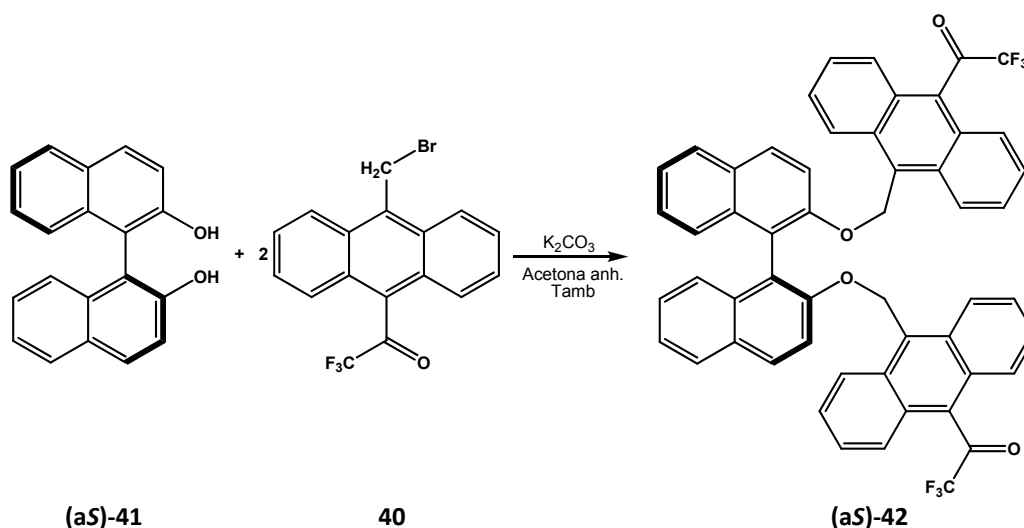


¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 290 K) δ (ppm): 8.40 (d, $J_{4,3} = J_{5,6} = 8.9$ Hz, 2H, H₄ i H₅), 7.77 (d, $J_{1,2} = J_{8,7} = 8.8$ Hz, 2H, H₁ i H₈), 7.73 (ddd, $J_{3,4} = J_{6,5} = 8.8$ Hz, $J_{3,2} = J_{6,7} = 6.5$ Hz, $J_{3,1} = J_{6,8} = 1.0$ Hz, 2H, H₃ i H₆), 7.63 (ddd, $J_{2,1} = J_{7,8} = 8.6$ Hz, $J_{2,3} = J_{7,6} = 6.6$ Hz, $J_{2,4} = J_{7,5} = 1.1$ Hz, 2H, H₂ i H₇), 5.51 (s, 2H, -CH₂-)

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃, 290 K) δ (ppm): 191.1 (q, $J_{C-F} = 37.8$ Hz, C=O), 132.5 (C₁₀), 129.3 (C₉), 128.3 (C_{4a} i C_{5a}), 128.4 (C_{1a} i C_{8a}), 127.7 (C₂ i C₇), 127.1 (C₃ i C₆), 124.7 (C₁ i C₈), 124.2 (C₄ i C₅), 115.7 (-CF₃, $J_{C-F} = 293.1$), 25.41 (-CH₂-)

¹⁹F-RMN (400 MHz, CDCl₃, 290 K): -75.94 ppm

9.2.13 Síntesi de la dicetona (aS)-42



En un matràs de fons rodo de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de K₂CO₃ (381 mg, 2.76 mmol) en 20 ml

d'acetona anhidre, el sòlid blanc es dissol parcialment. A continuació s'hi afegeix el (aS)-BINOL **(aS)-42** (196 mg, 0.68 mmol) i es deixa agitar durant 15 minuts per assolir la formació del dianió. Passat aquest temps s'afegeix la bromotrifluorometilcetona **40** (553 mg, 1.51 mmol) i 20 ml més d'acetona anhidre. La reacció es deixa evolucionar sota atmosfera de nitrogen i tapada de la llum, es fan controls periòdics per cromatografia de capa prima i RMN, transcorreguts tres dies ja no s'observa bromotrifluorometilcetona **40** de partida. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, el residu groc obtingut es dissol en CH₂Cl₂ i es renta amb tres porcions de 50 ml d'aigua destil·lada, la fase orgànica s'asseca amb Na₂SO₄, es filtra a través d'un filtre de plecs i es concentra el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice, fent servir com a fase mòbil una mescla de hexà/CH₂Cl₂ (80:20). S'obtenen 467 mg de la dicetona **(aS)-42** desitjada, que corresponen a un 80 % de rendiment.

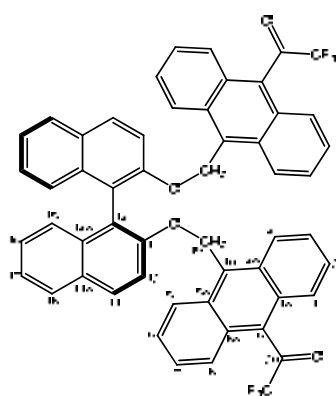
Les dades físiques i espectroscòpique de **(aS)-42** són:

R.f. = 0.69 (hexà/CH₂Cl₂ 50:50)

IR ATR (cm⁻¹): 3056 (C_{sp}²-H, f), 2894 (C_{sp}³-Hf), 1737 (C=O, m), 1591 (f), 1504 (f), 1448 (f), 1205 (C-O-C st as, i), 1147 (C-O-C st sim, i), 1078 (CF₃ st, f), 877 (i), 748 (i)

EMAR m/z (%): 897.1836 (δ = -1.0 ppm)

[α]²⁰ = -115.0° (c = 1cm, THF)¹⁹⁰



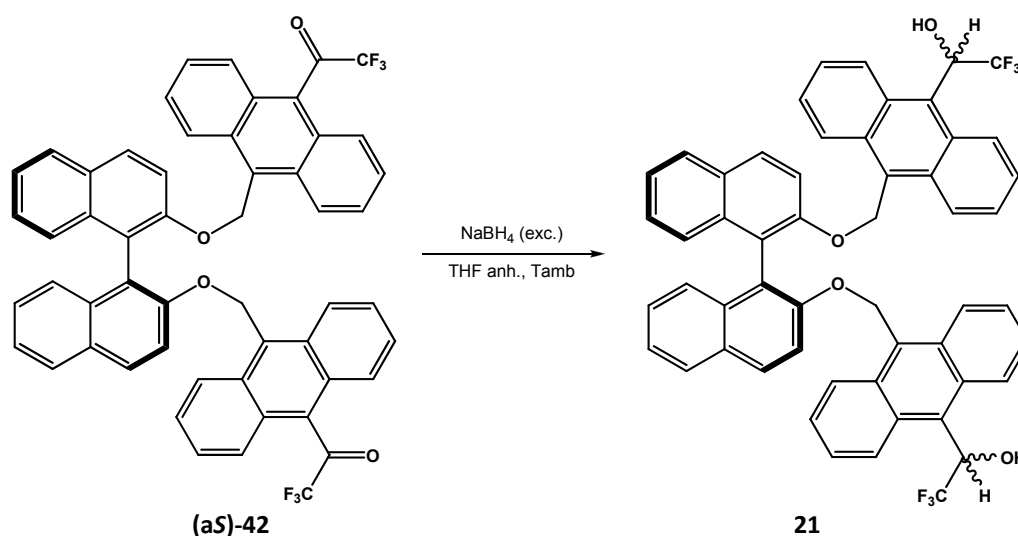
(aS)-42

¹H-RMN (600 MHz, 1.55 mM en acetona-d₆, 298 K) δ (ppm):
 8.07 (d, J_{4,5} = J_{5,6} = 8.9 Hz, 4H, H₄ i H₅), 8.03 (d, J_{11,12} = 9.0 Hz, 2H, H₁₁), 7.95 (d, J_{18,17} = 8.4 Hz, 2H, H₁₈), 7.88 (d, J_{12,11} = 9.0 Hz, 2H, H₁₂), 7.61 (d, J_{1,2} = J_{8,7} = 8.6 Hz, 4H, H₁ i H₈), 7.52 (ddd, J_{2,1} = J_{7,8} = 8.7 Hz, J_{2,3} = J_{7,6} = 6.5 Hz, J_{2,4} = J_{7,5} = 1.2 Hz, 4H, H₂ i H₇), 7.40 (ddd, J_{17,18} = 8.1 Hz, J_{17,16} = 6.7 Hz, J_{17,15} = 1.2 Hz, 2H, H₁₇), 7.21 (ddd, 6H, H₁₆, H₃ i H₆), 7.10 (dd, J_{15,16} = 8.4 Hz, J_{15,17} = 1.1 Hz, 2H, H₁₅), 6.03 (d, J_{R,S} = 11.5 Hz, 2H, H_R), 5.81 (d, J_{S,R} = 11.5 Hz, 2H, H_S)

¹⁹⁰ Per a la **(aR)-42** [α]²⁰ = 107.5° (c = 1 cm, THF)

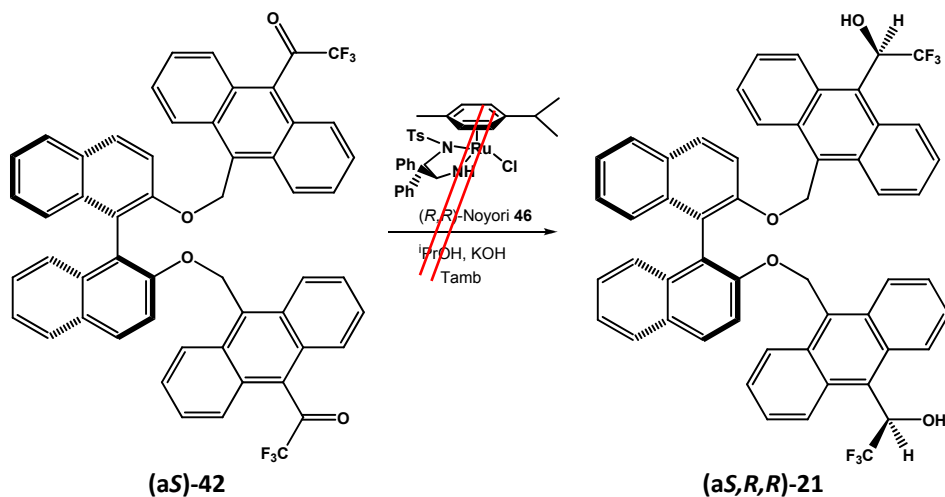
^{13}C -RMN (150 MHz, 1.55 mM acetona- d_6 , 298K) δ (ppm): 200.47 (C=O), 154.80 (C_{13}), 134.17 (C_{14a}), 132.84 (C_{10}), 130.22 (C_{11a}), 129.89 (C_{4a} i C_{5a}), 129.84 (C_{11}), 128.43 (C_9), 128.05 (C_{18}), 127.89 (C_{1a} i C_{8a}), 127.56 (C_2 i C_7), 126.49 (C_3 i C_6), 126.43 (C_{16}), 125.27 (C_4 i C_5), 125.16 (C_{15}), 124.26 (C_{17}), 123.69 (C_1 i C_8), 122.12 (C_{14}), 118.19 (C_{12}), 65.29 ($-\text{CH}_2-$)

9.2.14 Reducció de la dicetona (**aS**)-42 amb NaBH_4

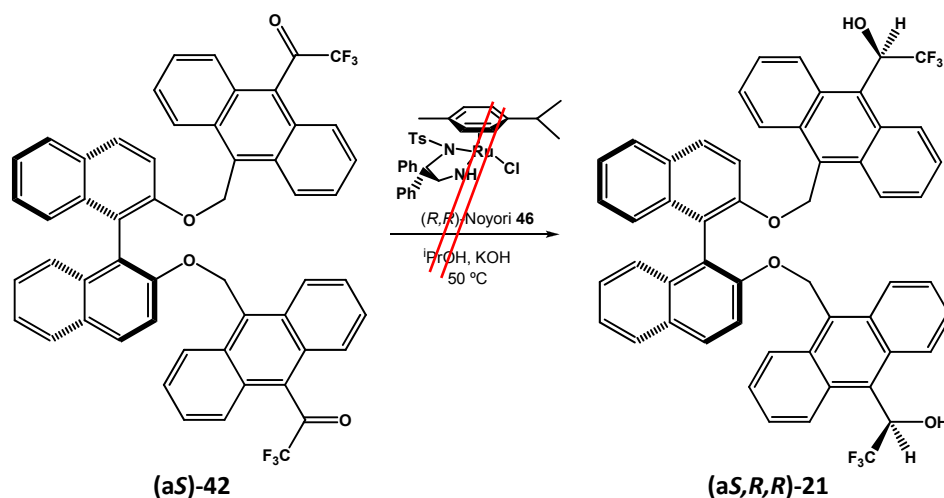


En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, s'introdueixen 5.2 mg (0.06 mmol) de dicetona (**aS**)-42 en 3 ml de THF anhidre. Tot seguit s'afegeixen 1.6 mg (0.42 mmol) de NaBH_4 . La reacció es deixa evolucionar sota agitació magnètica fins a que passats 30 minuts ja no s'observa producte de partida. Passat aquest temps la reacció s'atura afegint aigua destil·lada. Es fan tres rentat amb porcions de 5 ml de CH_2Cl_2 . Els extractes orgànics s'assequen amb Na_2SO_4 anhidre, es filtra i es concentra el dissolvent al rotavapor. El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, emprant com a fase mòbil hexà: CH_2Cl_2 (80:20). Malauradament no s'aconsegueix la separació dels tres diols diastereoisomèrics esperats.

9.2.15 Intents de reducció de (aS)-42 amb catalitzador (R,R)-Noyori 46

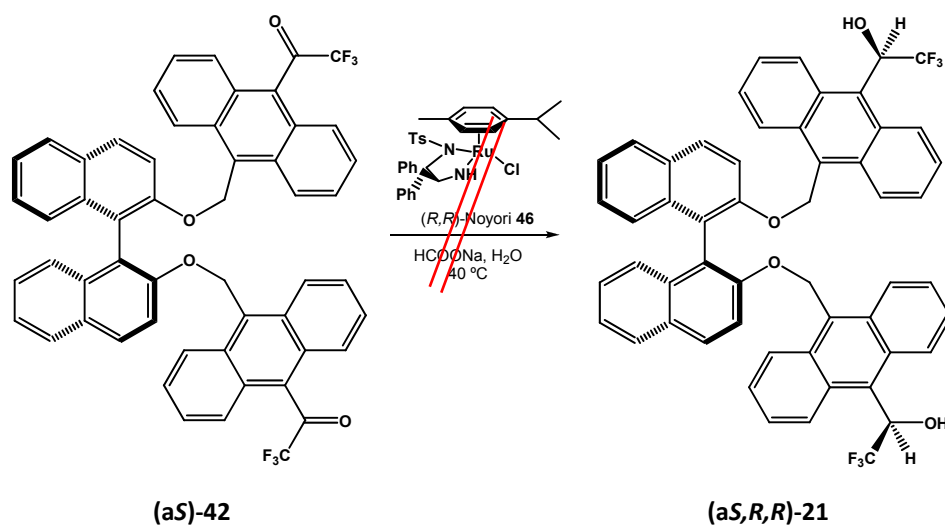
9.2.15.1 Intent 1: Amb (R,R)-Noyori 46/ⁱPrOH/Tamb

En un matràs de fons rodo de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una dissolució de catalitzador (R,R)-Noyori **46** (3.1 mg, 0.0027 mmol) i KOH (0.3 mg, 0.005 mmol) en 2 ml de ⁱPrOH. A continuació s'afegeix la dicetona (aS)-**42** (207 mg, 0.24 mmol), és pot observar que aquesta es molt insoluble en el dissolvent emprat i tant sols es dissol parcialment. La reacció es deixa evolucionar sota atmosfera d'argó, es realitzen periòdics controls per cromatografia de capa prima i RMN, fins a un període de tres dies. Malauradament en cap moment es detecta la formació del producte (aS,R,R)-**21** desitjat. Es recupera la dicetona (aS)-**42** de partida.

9.2.15.2 Intent 2: Amb (R,R)-Noyori 46/*i*PrOH/50 °C

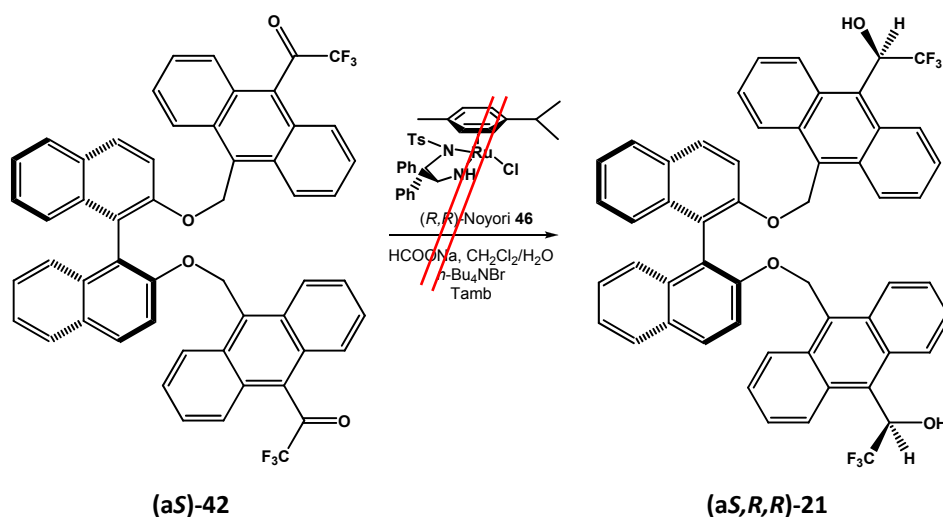
En un baló de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una dissolució de catalitzador (R,R) -Noyori **46** (1.7 mg, 0.0017 mmol) i KOH (0.2 mg, 0.004 mmol) en 2 ml de i PrOH. A continuació s'afegeix la dicetona **(aS)-42** (161 mg, 0.14 mmol), és pot observar que aquesta es molt insoluble en el dissolvent emprat i tant sols es dissol parcialment. Tot seguit s'acobra al baló un refrigerant de reflux, la mescla de reacció s'escalfa a 50 °C i es manté sota atmosfera d'argó durant 15h. Es realitzen periòdics controls per cromatografia de capa prima i RMN, però cap cas es detecta la formació del producte **(aS,R,R)-21** desitjat. Es decideix aturar la reacció i recuperar la dicetona **(aS)-42** de partida.

9.2.15.3 Intent 3: Amb (R,R)-Noyori en fase aquosa



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i sota atmosfera inert, es prepara una suspensió del catalitzador de (*R,R*)-Noyori **46** (1.3 mg, 0.002 mmol) en 2 ml d'aigua destil·lada i prèviament desgasada, la suspensió s'escalfa a 40 °C durant 1 hora. Passat aquest temps s'afegeixen 97 mg (0.11 mmol) de (**aS**)-**42** i 59 mg (0.86 mmol) de HCOONa, la reacció es deixa evolucionar durant 18 hores, realitzant periòdics controls tant per cromatografia de capa prima com per RMN, però en cap cas es detecta la formació del diol (**aS,R,R**)-**21** desitjat. S'atura la reacció i es recupera la dicetona (**aS**)-**42** sense reaccionar.

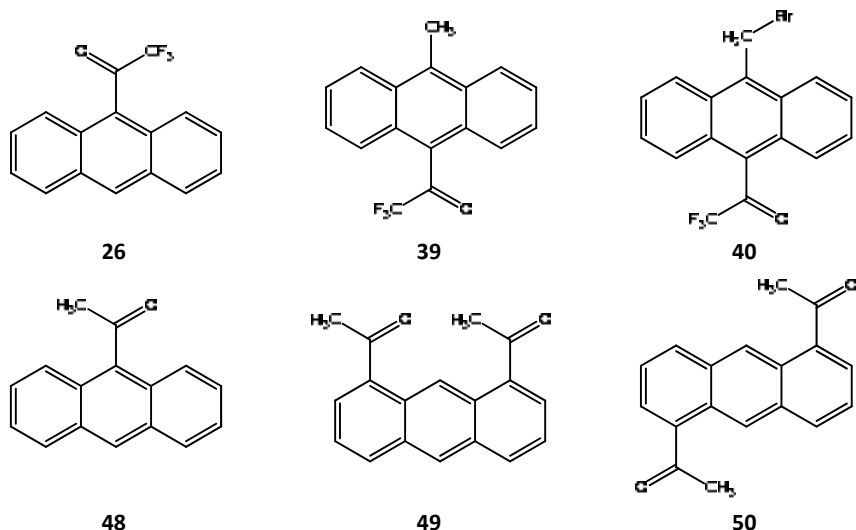
9.2.15.4 Intent 4: Amb (*R,R*)-Noyori **46** en fase aquosa/*n*-Bu₄NBr



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inert, s'introdueixen 2.0 mg (0.003 mmol) del catalitzador de (*R,R*)-Noyori **46** en 1 ml d'aigua destil·lada i prèviament desgasada, la suspensió s'escalfa a 40 °C durant 1h. Passat aquest temps, s'afegeixen 103 mg (0.12 mmol) de (**aS**)-**42**, 50 mg (0.74 mmol) de HCOONa, 3.9 mg (0.012 mmol) de *n*-Bu₄NBr i 1 ml de CH₂Cl₂, La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient durant 16h, realitzant periòdics controls tant per cromatografia de capa prima com per RMN, però en cap d'aquests es detecta la formació del diol (**aS,R,R**)-**21** desitjat.

9.2.16 Procediments generals de reducció de cetones antracèniques amb el catalitzador de (*R,R*)-Noyori **46**

Les tres metodologies generals descrites a continuació es van aplicar a les cetones antracèniques **26**, **39**, **40**, **48**, **49** i **50**.



9.2.16.1 Mètode 1: Reducció amb catalitzador de (*R,R*)-Noyori **46** en $^i\text{PrOH}$

En un matràs de fons rodo de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una dissolució de catalitzador (*R,R*)-Noyori **46** (4.4 mg, 0.0067 mmol) i KOH (0.8 mg, 0.014 mmol) en 4 ml de $^i\text{PrOH}$. Tot seguit, s'afegeix la cetona antracènica corresponent (0.45 mmol), la reacció es deixa evolucionar sota atmosfera d'argó i van realitzant diversos per cromatografia de capa prima i RMN durant 24h. Malauradament en cap moment es detecta la formació dels diols desitjats.

9.2.16.2 Mètode 2: Reducció amb catalitzador de (*R,R*)-Noyori **46** en fase aquosa

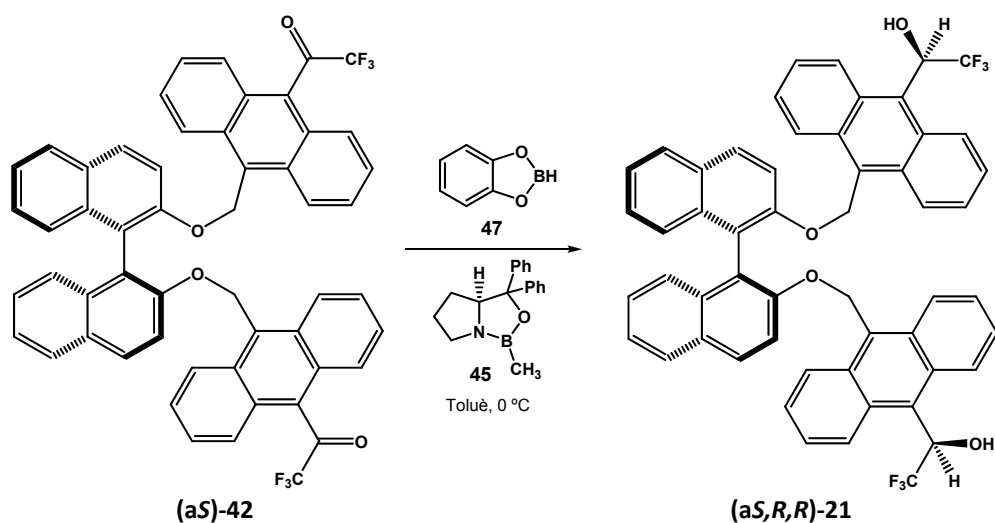
En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i sota atmosfera inert, es prepara una suspensió del catalitzador de (*R,R*)-Noyori **46** (2.0 mg, 0.003 mmol) en 2 ml d'aigua destil·lada i prèviament desgasada, la suspensió s'escalfa a 40 °C durant 1 hora. Passat aquest temps s'afegeixen 126 mg (1.85 mmol) de HCOONa i la corresponent cetona antracènica (0.37 mmol), la reacció es deixa evolucionar durant un cert temps,

realitzant periòdics controls tant per cromatografia de capa prima com per RMN, però en cap cas es detecta la formació d'algun dels alcohols esperats.

9.2.16.3 Mètode 3: Reducció amb (*R,R*)-Noyori 46 en fase aquosa/*n*-Bu₄NBr

En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inert, s'introdueixen 2.0 mg del catalitzador de (*R,R*)-Noyori **46** en 1 ml d'aigua destil·lada i prèviament desgasada, la suspensió s'escalfa a 40 °C durant 1h. Passat aquest temps, s'afegeixen 59 mg (0.74 mmol) de HCOONa, 1.5 mg (0.005 mmol) de *n*-Bu₄NBr, la cetona corresponent (0.12 mmol) i 1 ml de CH₂Cl₂. La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient durant un raonable període de temps, realitzant controls rutinaris tant per cromatografia de capa prima com per RMN, però en cap d'aquests es detecta la formació de cap dels alcohols desitjats.

9.2.17 Reducció de (*aS*)-42 amb catecolborà 47/(*S*)-MeCBS 46



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es prepara una solució de dicetona (**(aS)-42**) (300 mg, 0.35 mmol) en 8 ml de toluè anhidre. Tot seguit s'introdueix el matràs en un bany de gel i s'afegeixen 0.35 ml (0.35 mmol) d'una solució de (*S*)-MeCBS **45** 1 M, la mescla s'agita durant 30 minuts mantenint la temperatura a 0°C. Passat aquest temps s'addiciona, molt a poc a poc, gota a

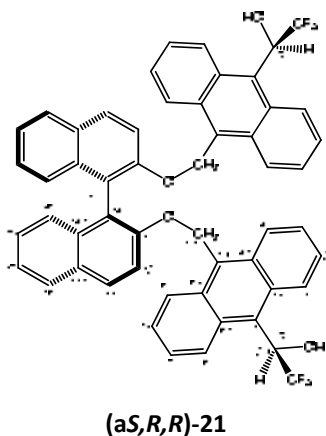
gota amb xeringa de vidre/tefló la solució 1 M de catecolborà **47** (2 ml, 2 mmol). Un cop acabada l'addició es realitzen controls periòdics de la evolució de la reacció mitjançant cromatografies de capa prima, al cap de 6 hores ja no s'observa producte de partida. El cru de reacció es renta amb 3 x 20 ml d'aigua destil·lada, 5 x 20 ml d'una solució de NaOH al 10%, 3 x 20 ml d'una solució de HCl 1M i finalment 3 x 20 ml d'una solució NaCl saturada. La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La purificació es du a terme per cromatografia de gel de sílice eluïda fent servir com a fase mòbil una mescla de hexà/Et₂O (50:50). S'obtenen 227 mg del diol (**aS,R,R**)-**21** que corresponen a un 75 % de rendiment global en forma de sòlid groc pàl·lid.

R.f. = 0.24 (hexà/Et₂O 50:50)

IR ATR (cm⁻¹): 3467 (O; m), 2881 (C_{sp}³-Hf), 1717 (C=O, m), 1466 (f), 1276 (C-O-C st as, i), 1240 (C-O-C st sim, i), 1099 (CF₃ st, f), 877 (i), 748 (i)

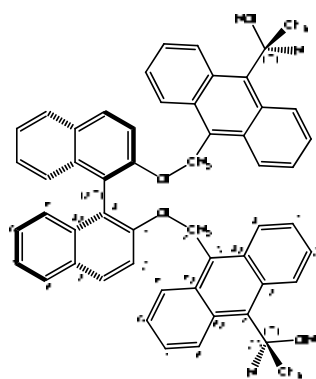
EM m/z (%): 547, 472, 428

[α]²⁰ = -83.8° (c = 1 cm, THF)



¹H-RMN (600 MHz, acetona-*d*₆, 273 K) δ (ppm): 9.09 (d, *J*_{1,2} = 8.8 Hz, 2H, H₁), 8.31 (d, *J*_{8,7} = 8.9 Hz, 2H, H₈), 8.11 (d, *J*_{11,12} = 9.0 Hz, 2H, H₁₁), 8.08 (d, *J*_{5,6} = 9.1 Hz, 2H, H₅), 8.05 (d, *J*_{4,3} = 9.1 Hz, 2H, H₄), 8.01 (d, *J*_{12,11} = 9.0 Hz, 2H, H₁₂), 7.99 (d, *J*_{18,17} = 8.4 Hz, 2H, H₁₈), 7.48 (t, *J*_{7,6/8} = 8.0 Hz, 2H, H₇), 7.42 (m, 4H, H₁₇ i H₂), 7.33 (ddd, *J*_{16,15} = 8.2 Hz, *J*_{16,17} = 6.8 Hz, *J*_{16,18} = 1.4 Hz, 2H, H₁₆), 7.24 (d, *J*_{15,16} = 8.4 Hz, 2H, H₁₅), 7.17 (t, *J*_{3,4/2} = *J*_{6,5/7} = 7.2 Hz, 4H, H₃ i H₆), 6.82 (m, 2H, H₂₀), 6.58 (d, *J*_{OH,20} = 5.8 Hz, 2H, -OH), 6.06 (d, *J*_{R,S} = 11.1 Hz, 2H, H_R), 5.83 (d, *J*_{S,R} = 11.1 Hz, 2H, H_S)

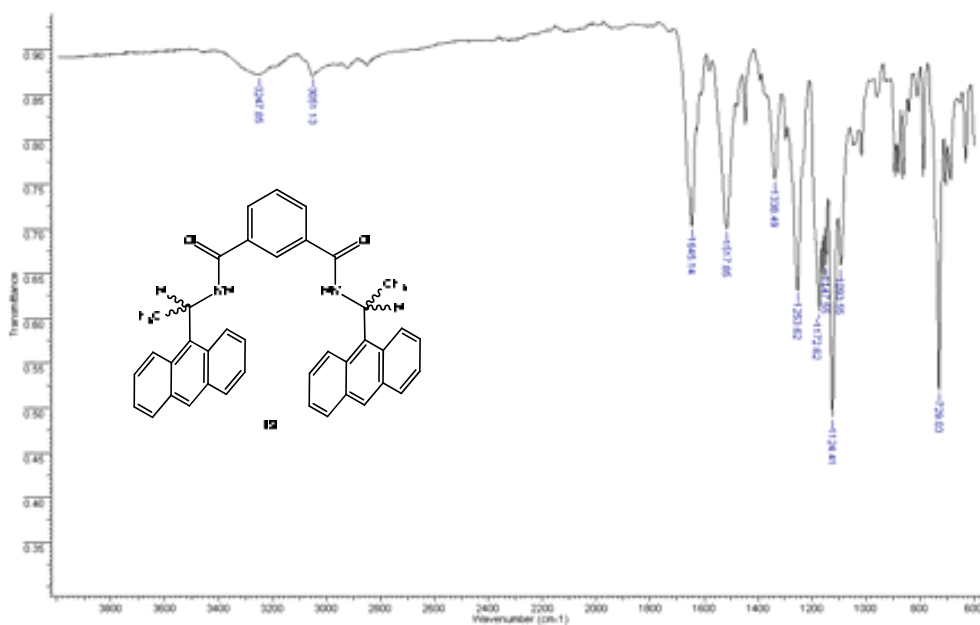
¹³C-RMN (150 MHz, acetona-*d*₆, 273 K) δ (ppm): 155.07 (C₁₃), 134.26 (C_{14a}), 131.15 (C_{4a}), 130.54 (C_{1a}), 130.47 (C_{8a}), 130.32 (C_{5a}), 130.18 (C_{11a}), 129.85 (C₁₁), 128.17 (C₁ i C₁₈), 127.63 (C₉), 127.12 (C₁₀), 126.55 (C₁₆), 126.38 (C₇), 125.71 (C₃), 125.45 (C₆), 125.27 (C₅ i C₁₅), 124.63 (C₂), 124.46 (C₄), 124.23 (C₁₇), 123.30 (C₈), 121.90 (C₁₄), 118.12 (C₁₂), 68.84 (C₂₀, *J*_{C-F} = 32.2 Hz), 65.70 (-CH₂-)

**(aR,R,R)-21**

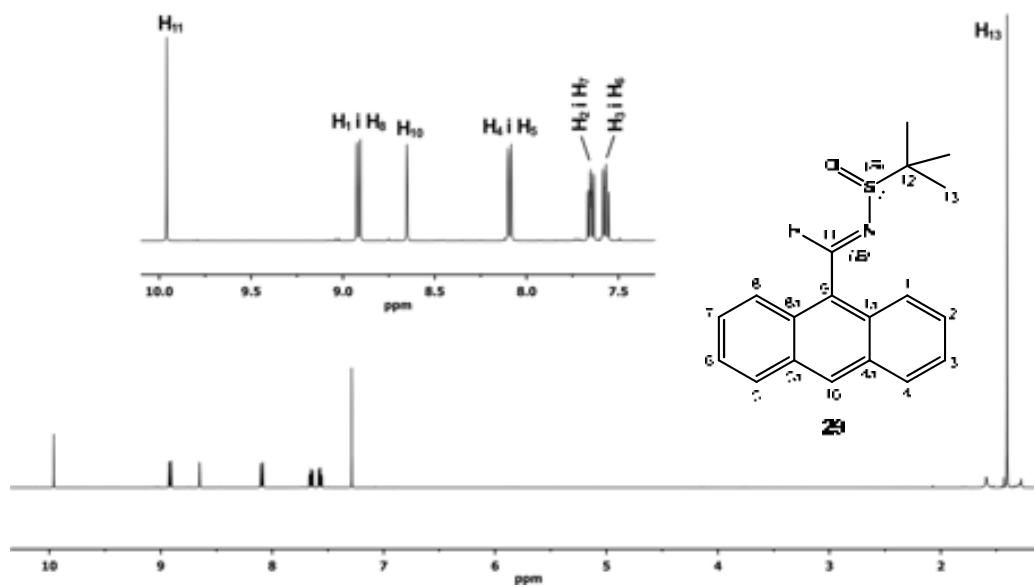
$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, acetona- d_6 , 270 K) δ (ppm): 9.11 (d, $J_{1,2} = 9.1$ Hz, 2H, H_1), 8.35 (d, $J_{8,7} = 9.0$ Hz, 2H, H_8), 8.12 (d, $J_{11,12} = 9.1$ Hz, 2H, H_{11}), 8.10 (d, $J_{5,6} = 8.9$ Hz, 2H, H_5), 8.06 (d, $J_{4,3} = 8.9$ Hz, 2H, H_4), 8.03 (d, $J_{12,11} = 9.1$ Hz, 2H, H_{12}), 8.00 (d, $J_{18,17} = 8.2$ Hz, 2H, H_{18}), 7.49 (t, $J_{7,6/8} = 9.1$ Hz, 2H, H_7), 7.43 (m, 4H, H_{17} i H_2), 7.37 (dd, $J_{16,15} = 8.5$ Hz, $J_{16,17} = 6.9$ Hz, 2H, H_{16}), 7.28 (d, $J_{15,16} = 8.4$ Hz, 2H, H_{15}), 7.18 (q_{ampl}, 4H, H_3 i H_6), 6.86 (m, 2H, H_{20}), 6.51 (d, $J_{\text{-OH},20} = 5.3$ Hz, 2H, -OH), 6.07 (d, $J_{\text{S,R}} = 11.1$ Hz, 2H, H_S), 5.82 (d, $J_{\text{R,S}} = 11.1$ Hz, 2H, H_R)

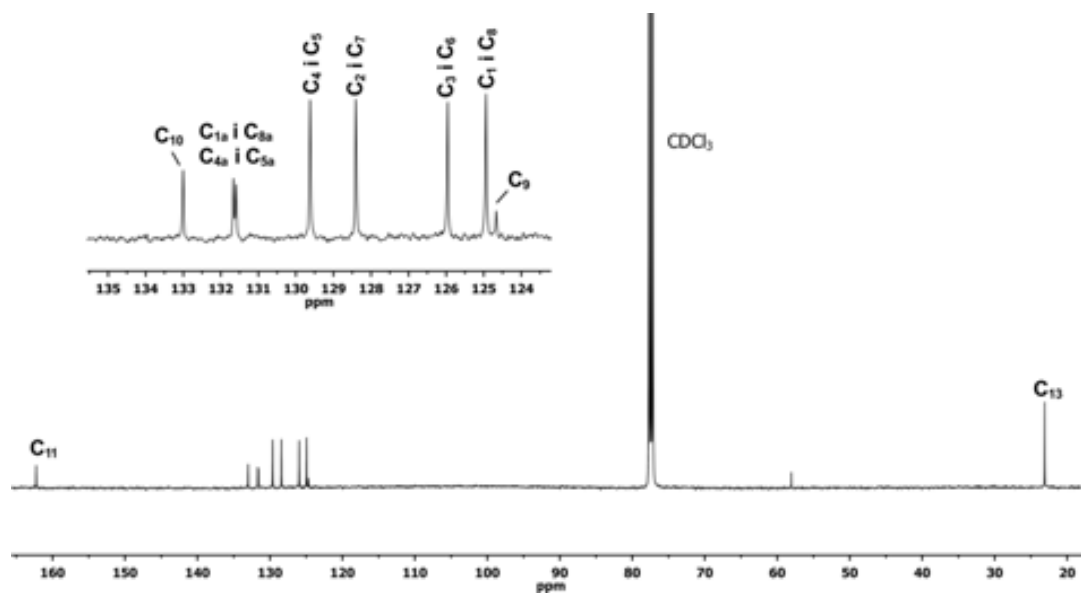
$^{13}\text{C-RMN}$ (150 MHz, acetona- d_6 , 270 K) δ (ppm): 155.08 (C_{13}), 134.26 ($\text{C}_{14\text{a}}$), 131.17 ($\text{C}_{4\text{a}}$), 130.56 ($\text{C}_{1\text{a}}$), 130.44 ($\text{C}_{8\text{a}}$), 130.31 ($\text{C}_{5\text{a}}$), 130.20 ($\text{C}_{11\text{a}}$), 129.87 (C_{11}), 128.19 (C_1 i C_{18}), 127.65 (C_9), 127.12 (C_{10}), 126.60 (C_{16}), 126.42 (C_7), 125.77 (C_3), 125.51 (C_6), 125.30 (C_{15}), 125.25 (C_5), 124.70 (C_2), 124.50 (C_4), 124.27 (C_{17}), 123.35 (C_8), 121.87 (C_{14}), 118.12 (C_{12}), 68.81 (C_{20} , $J_{\text{C-F}} = 32.1$ Hz), 65.70 (- CH_2 -)

10 Annex

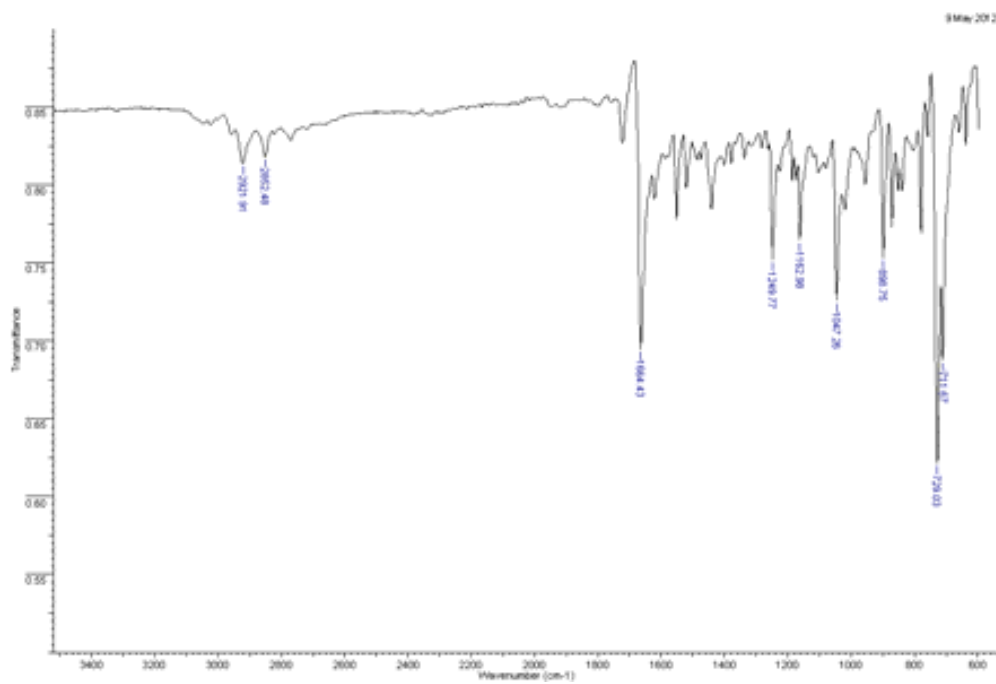


Espectre 10.1. Espectre IR de la diamida racèmica 19.

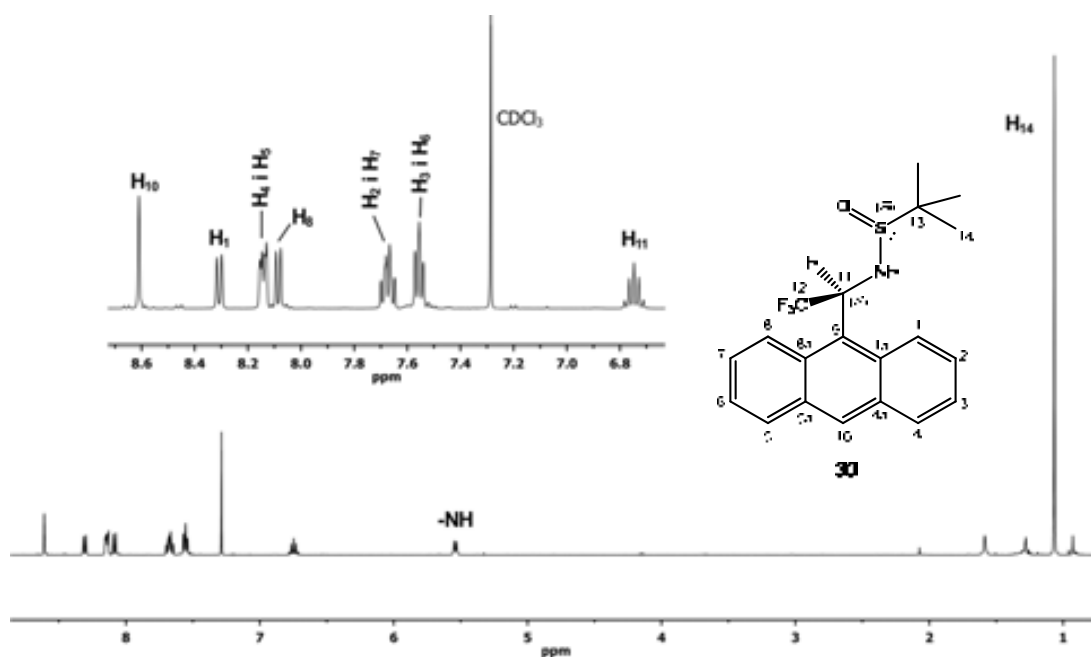
Espectre 10.2. Espectre ^1H -RMN 500 MHz de 29 en CDCl_3 .



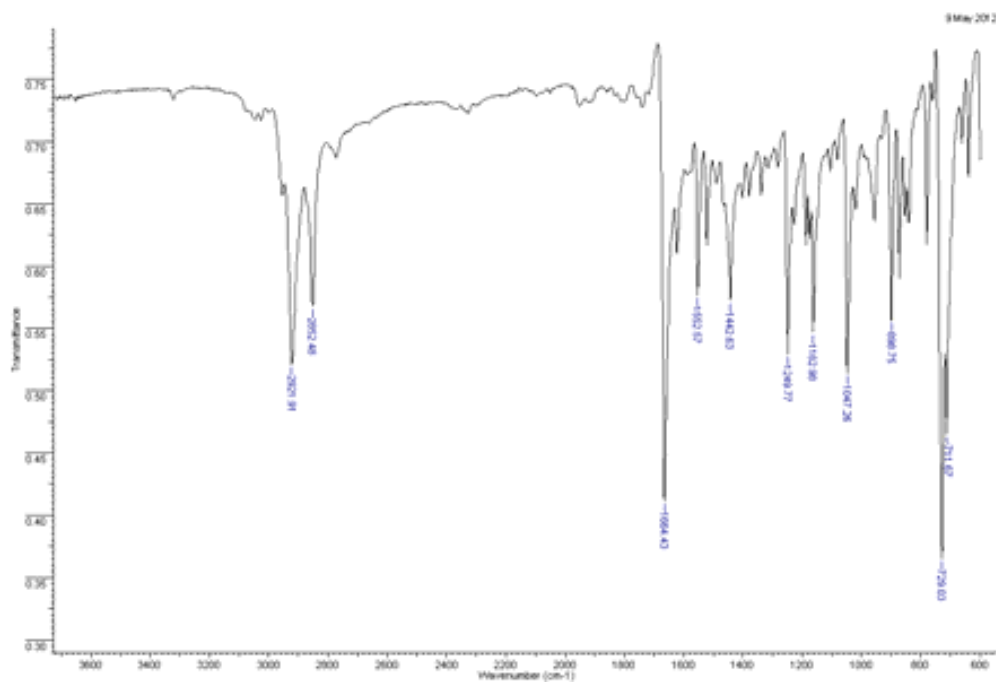
Espectre 10.3. Espectre ^{13}C -RMN 500 MHz de **29** en CDCl_3 .



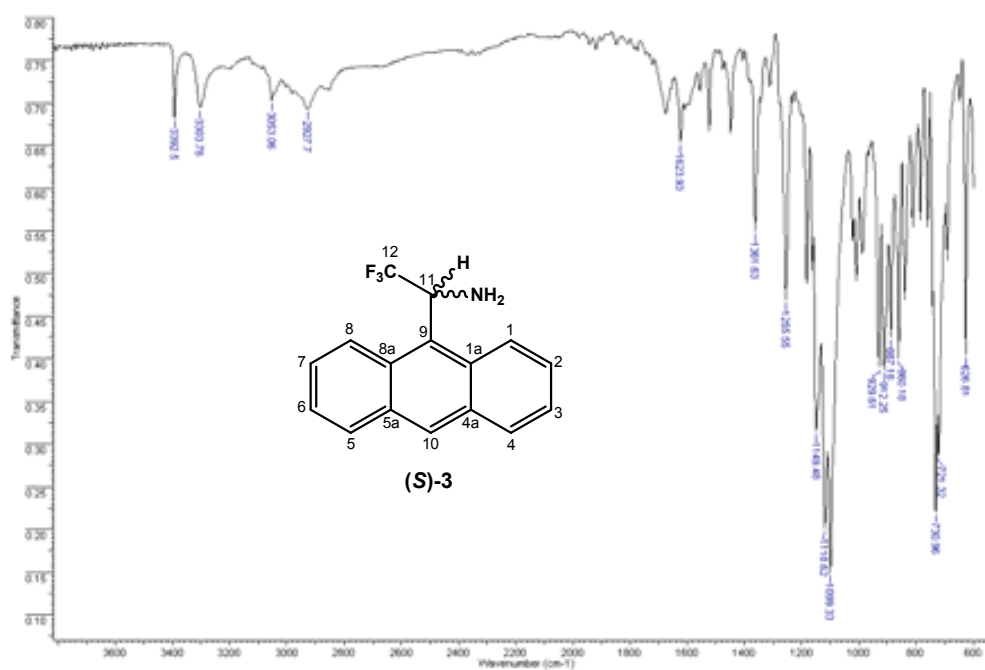
Espectre 10.4. Espectre IR de *N*-(9-antrimetilen)-2-metil-2-propansulfonimida **29**



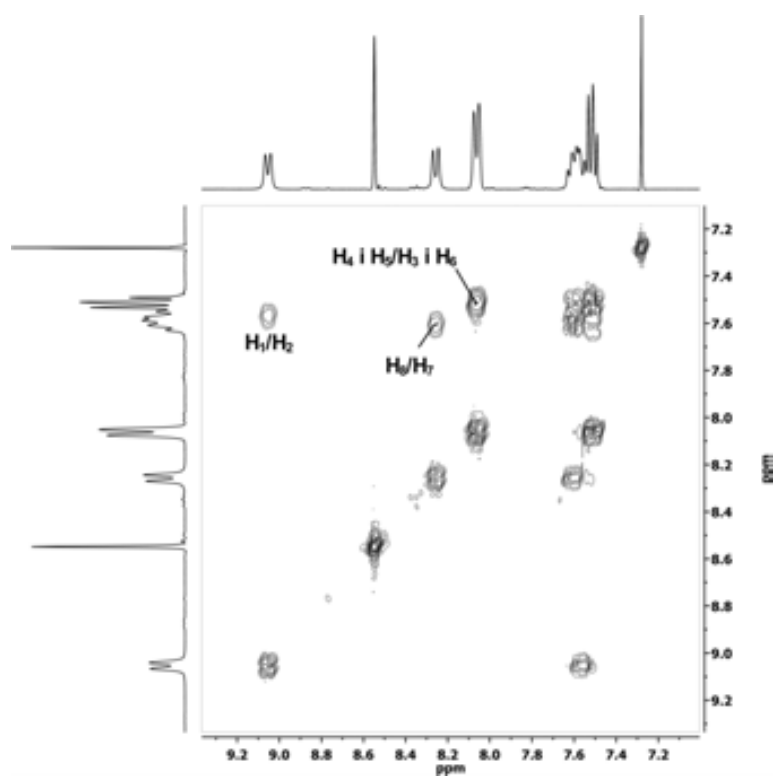
Espectre 10.5. Espectre $^1\text{H-RMN}$ 500 MHz de **30** en CDCl_3 .



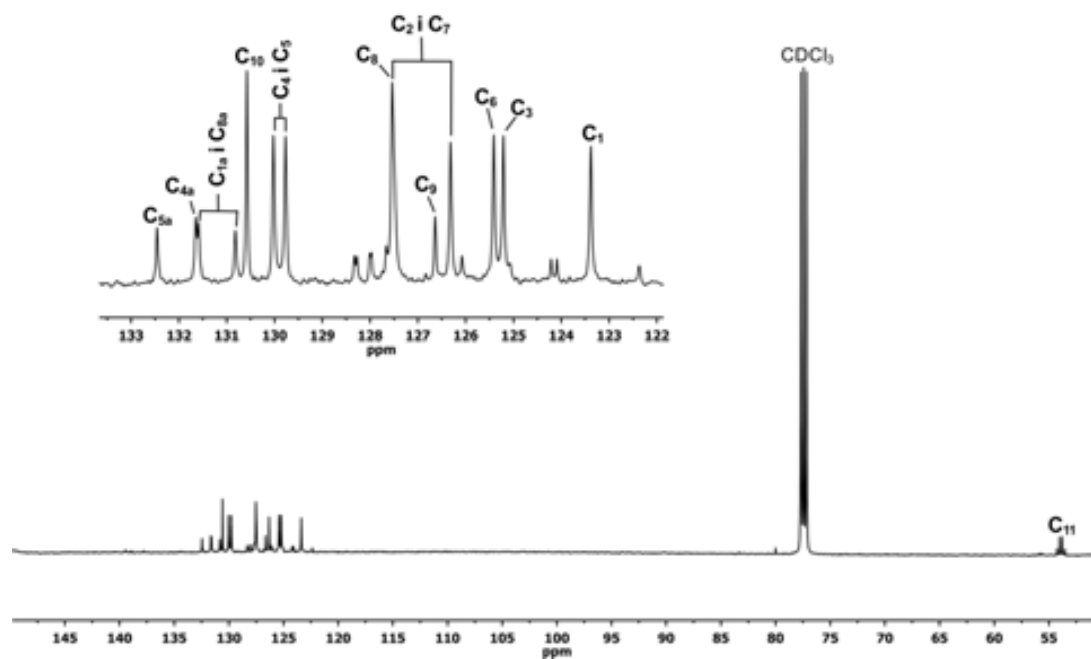
Espectre 10.6. Espectre IR de N-[1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometil]-2-metil-2-propansulfinamida **30**.



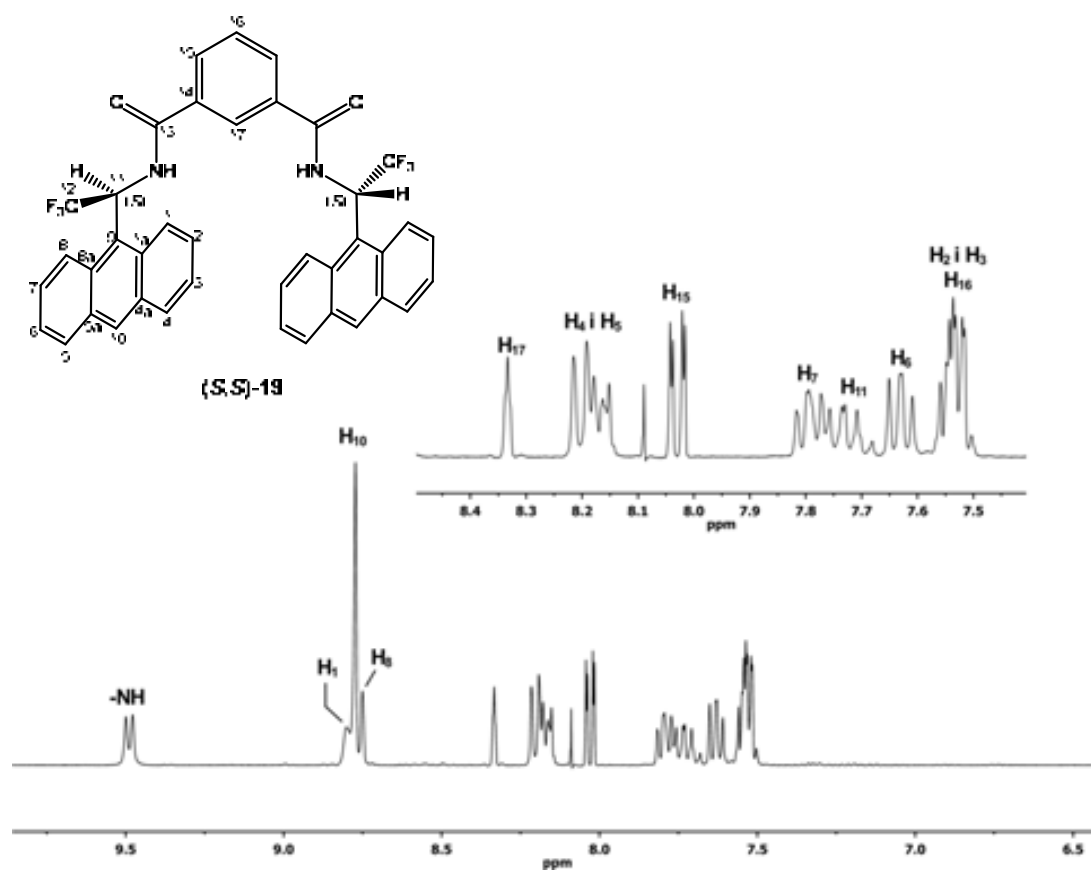
Espectre 10.7. Espectre IR de l'amina (*S*)-3.



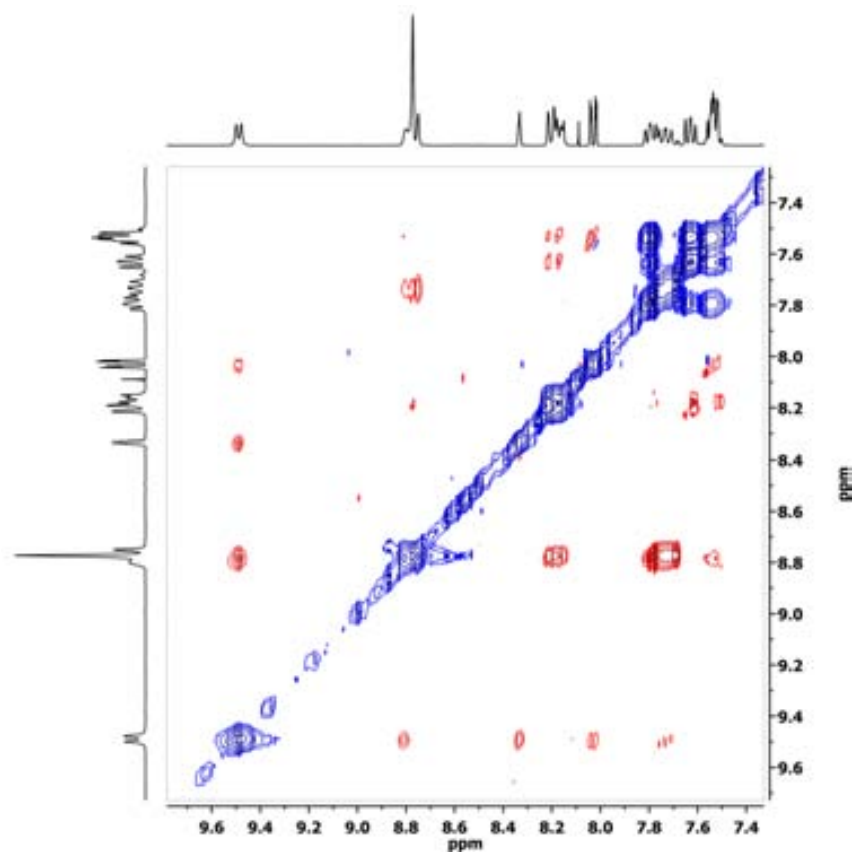
Espectre 10.8. Espectre COSY 360 MHz de (*S*)-3 en CDCl_3 .



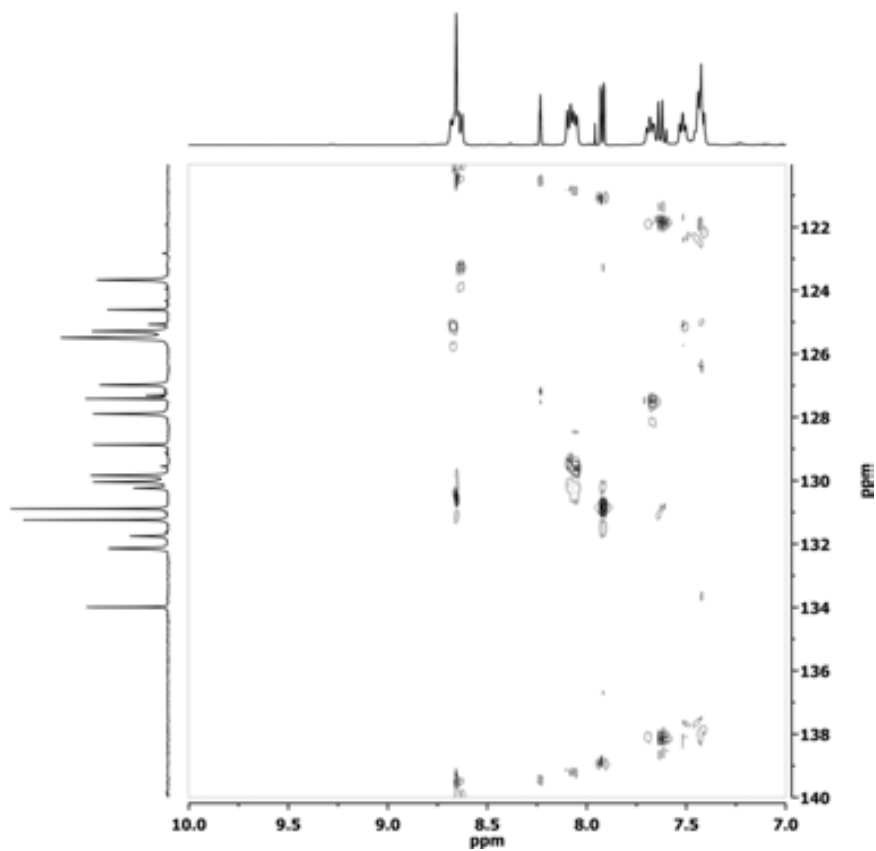
Espectre 10.9. Espectre ^{13}C -RMN 360 MHz de (*S*)-3 en CDCl_3 .



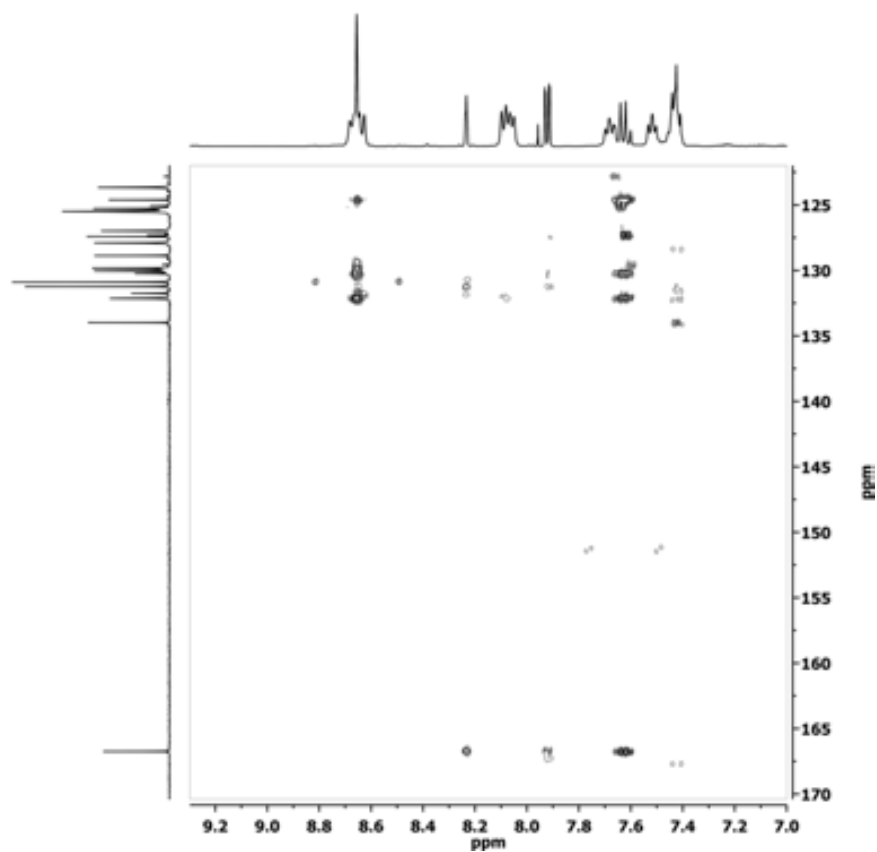
Espectre 10.10. Espectre ^1H -RMN 360 MHz de (*S,S*)-19 en acetone- d_6 a 268 K.



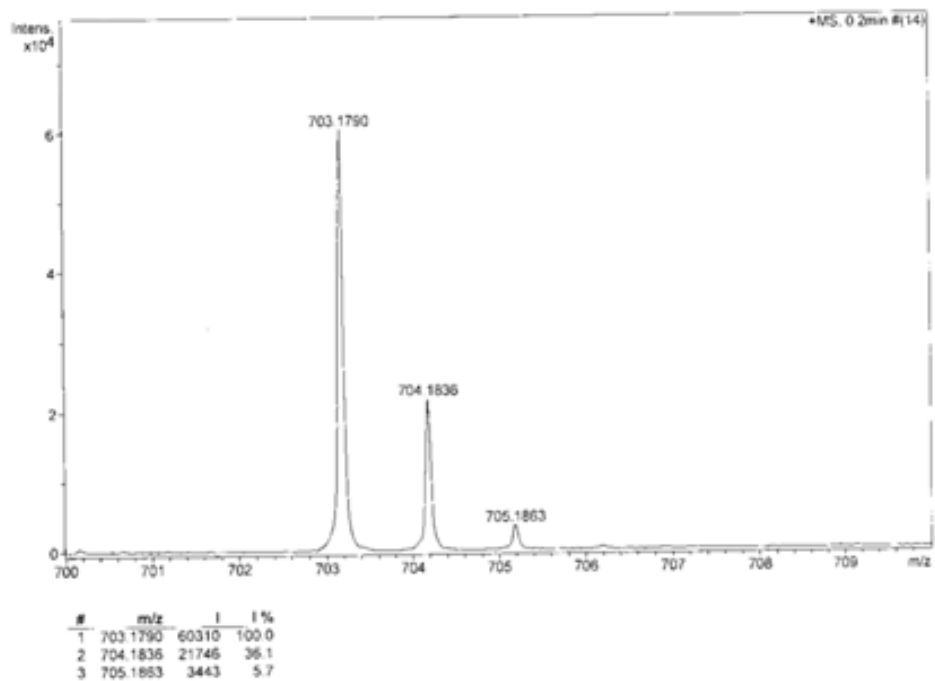
Espectre 10.11. Espectre NOESY 360 MHz de (S,S)-19 en acetona- d_6 a 268 K.



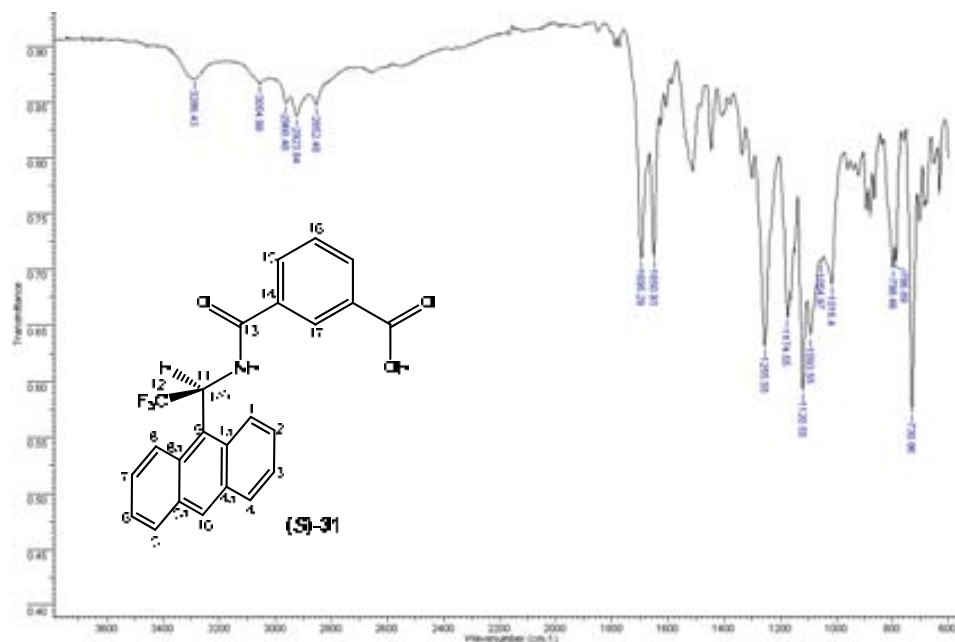
Espectre 10.12. Espectre HMBC 500 MHz de (S,S)-19 en acetona- d_6 a 280 K



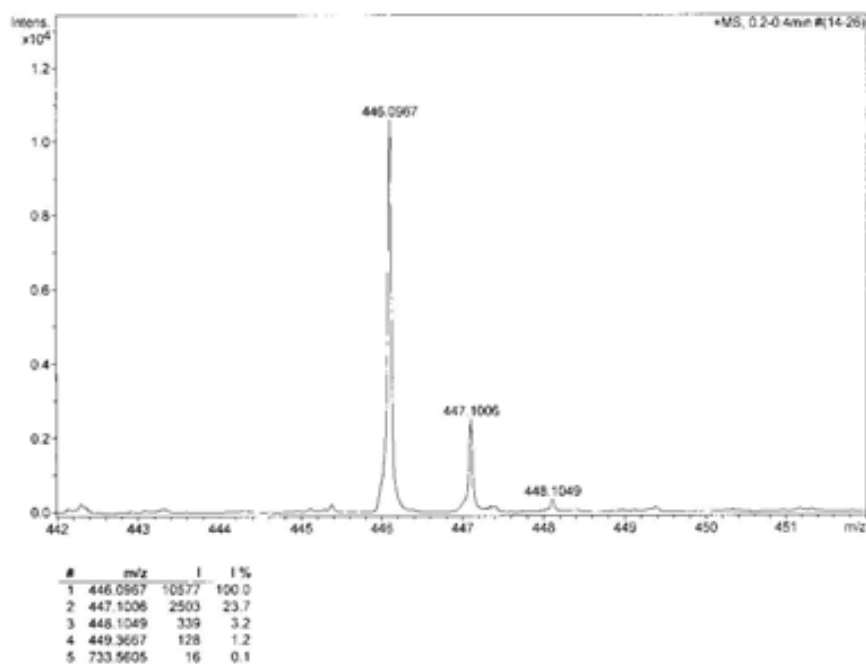
Espectre 10.13. Espectre HMBC 500 MHz de (S,S)-19 en acetona-d₆ a 280 K



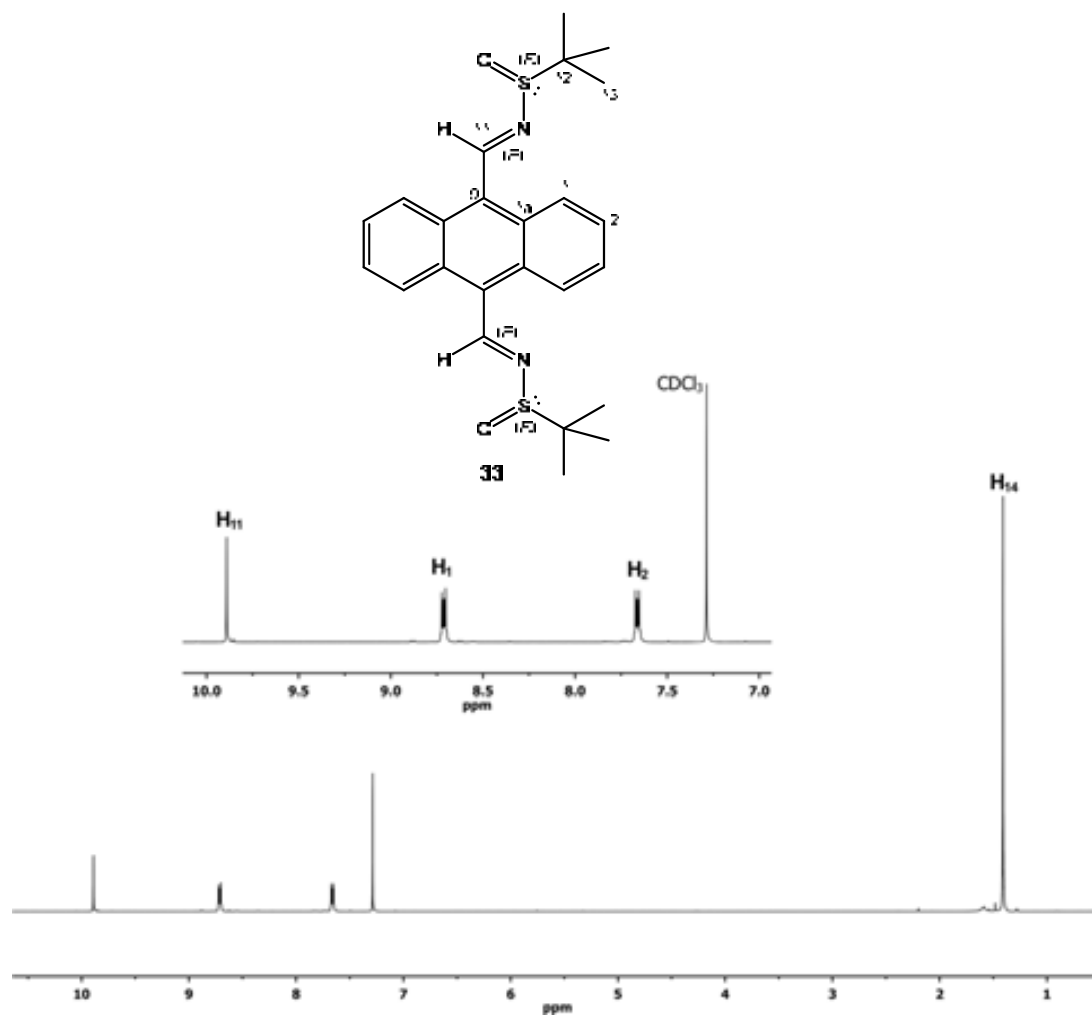
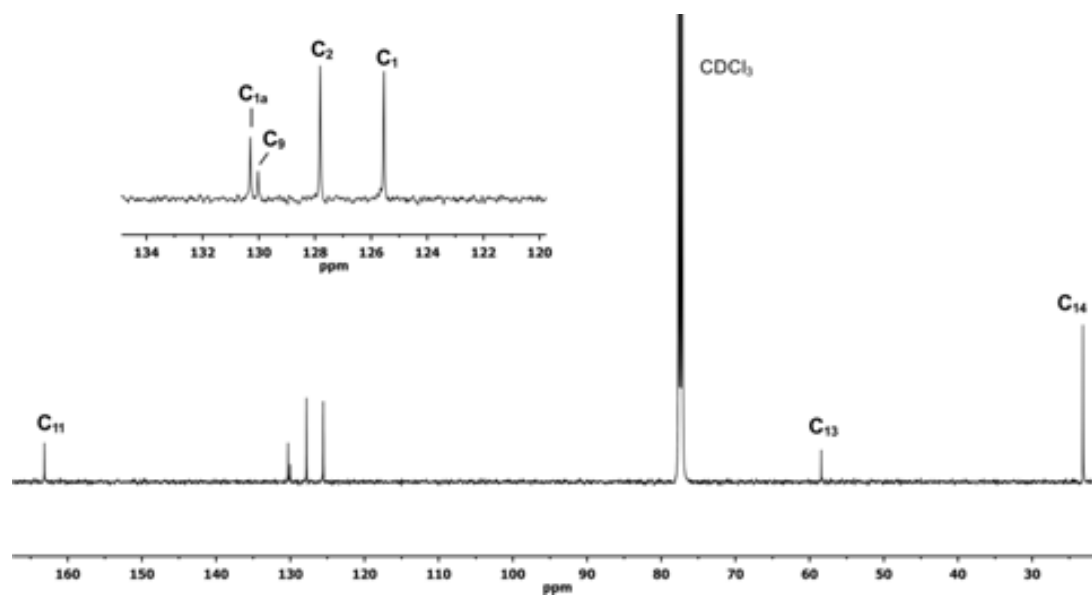
Espectre 10.14. Espectre de masses de (S,S)-19.

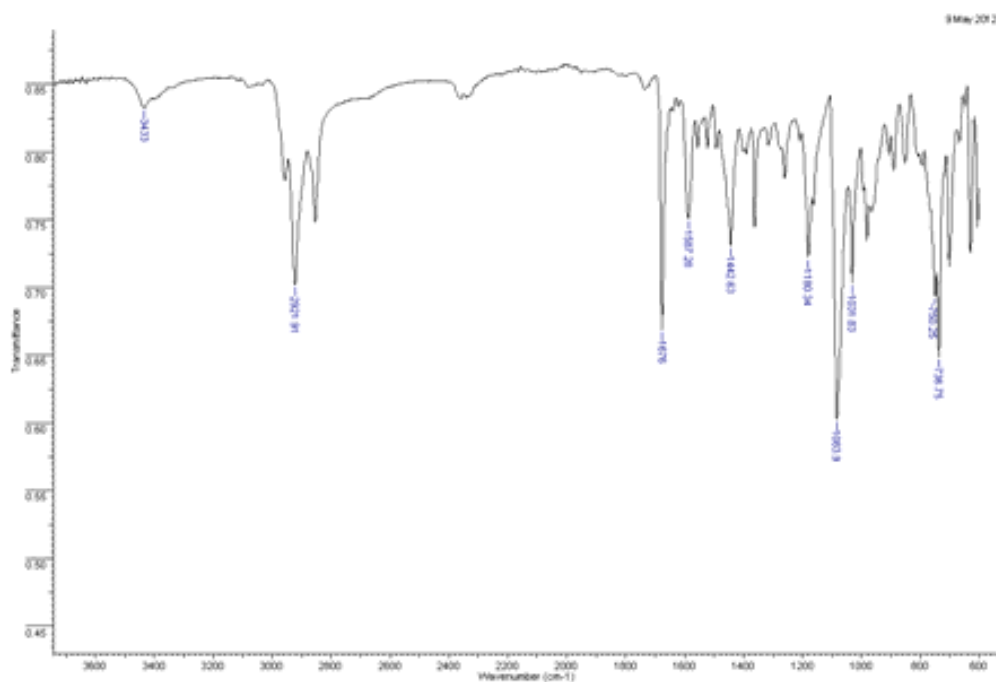


Espectre 10.15. Espectre IR de la monoamidamida (S)-31.

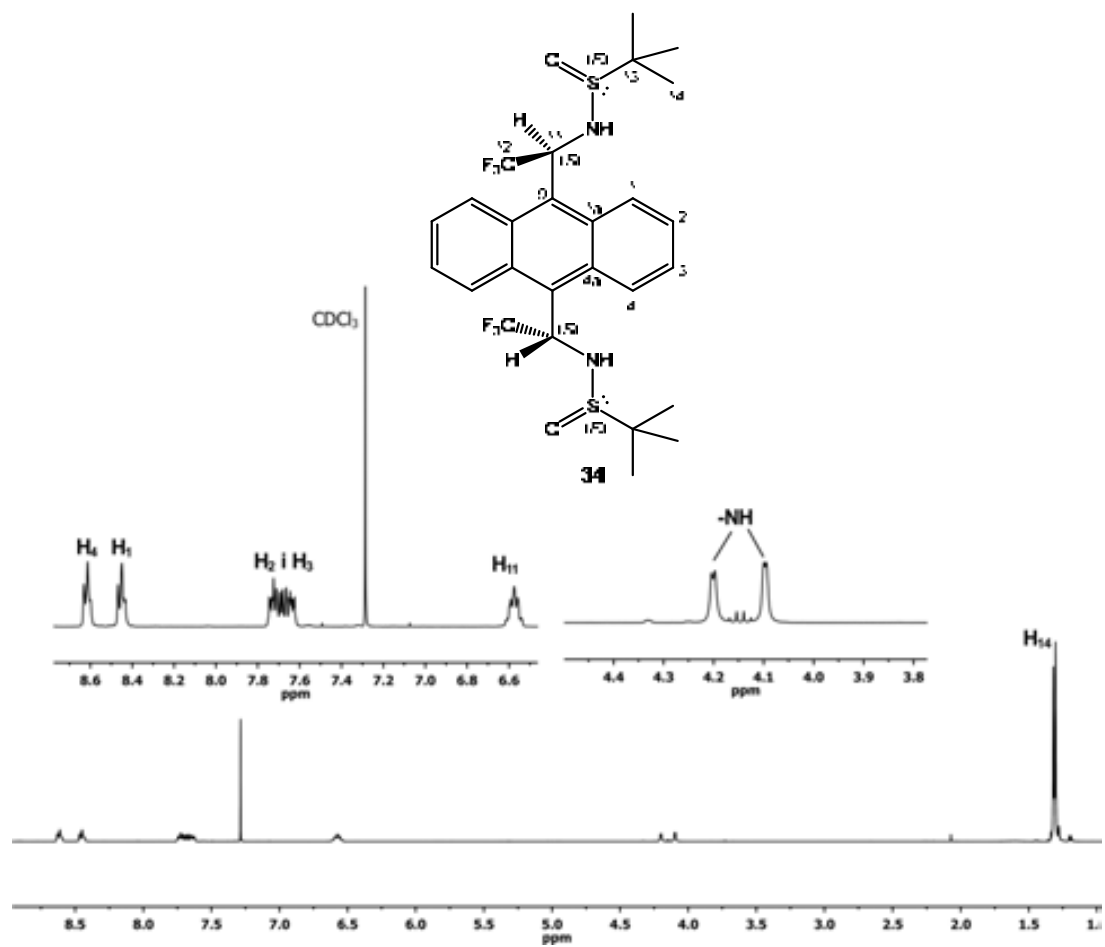


Espectre 10.16. Espectre de masses de la monoamida (S)-31.

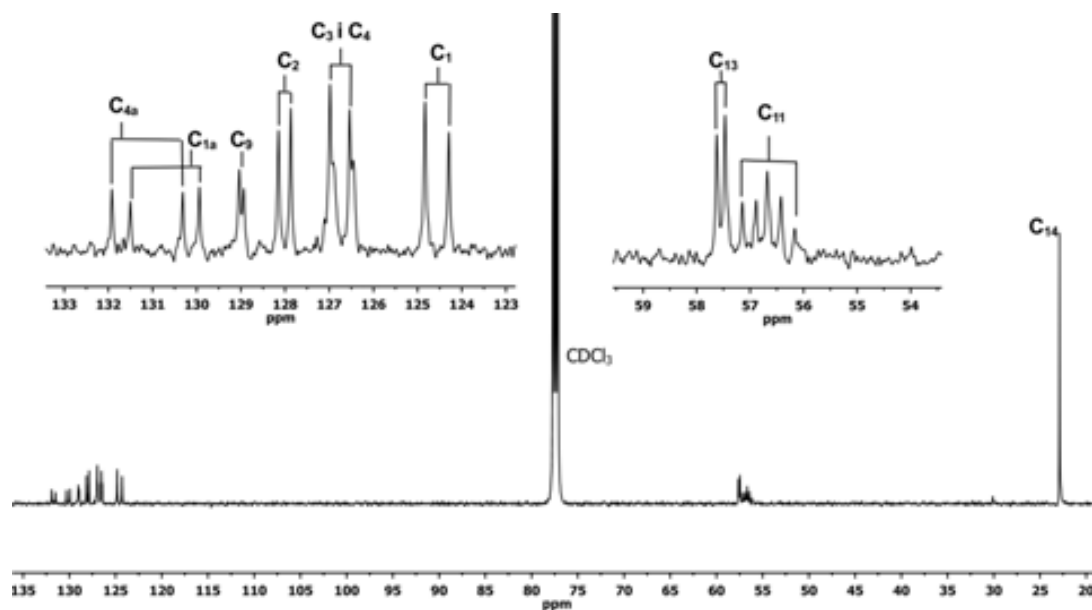
Espectre 10.17. Espectre ¹H-RMN 500 MHz de **33** en CDCl₃.Espectre 10.18. Espectre ¹³C-RMN 500 MHz de **33** en CDCl₃.



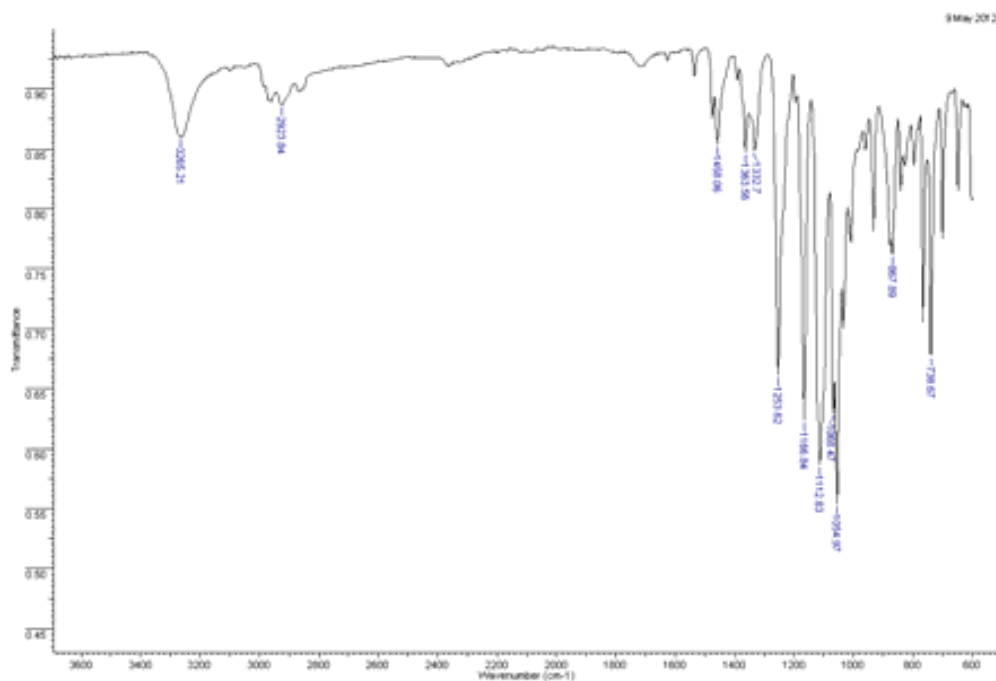
Espectre 10.19. Espectre IR de 9,10-antracenis-N,N'-(metilen)-2-metil-2-propansulfonamida **33**.



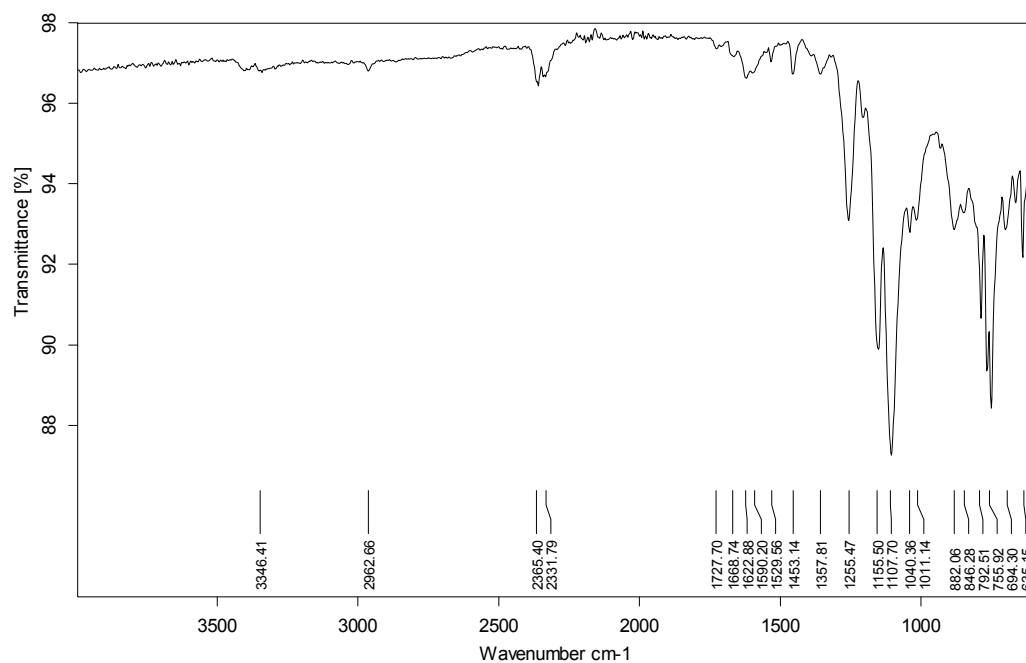
Espectre 10.20. Espectre ^1H -RMN 500 MHz de **34** en CDCl_3 .



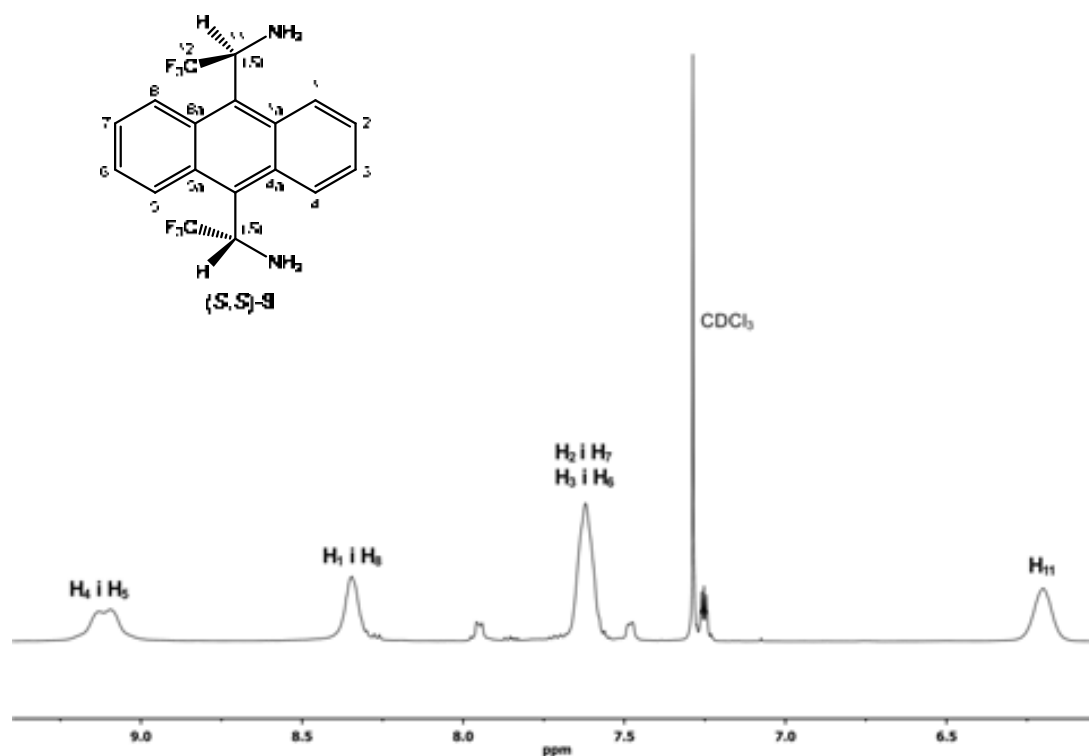
Espectre 10.21. Espectre ^{13}C -RMN 500 MHz de **34** en CDCl_3



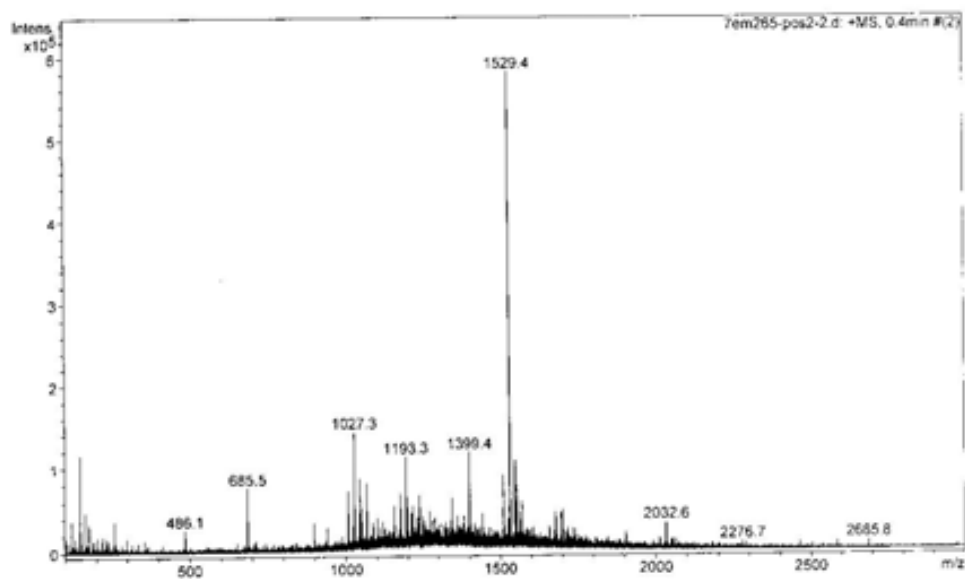
Espectre 10.22. Espectre IR de α, α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracenbis-N, N'-(metil)-2-metil-2-propansulfonamida **34**



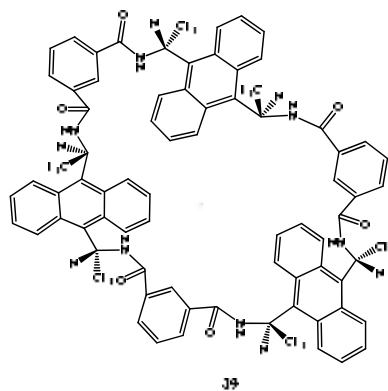
Espectre 10.23. Espectre IR de la diamina (*S,S*)-9.



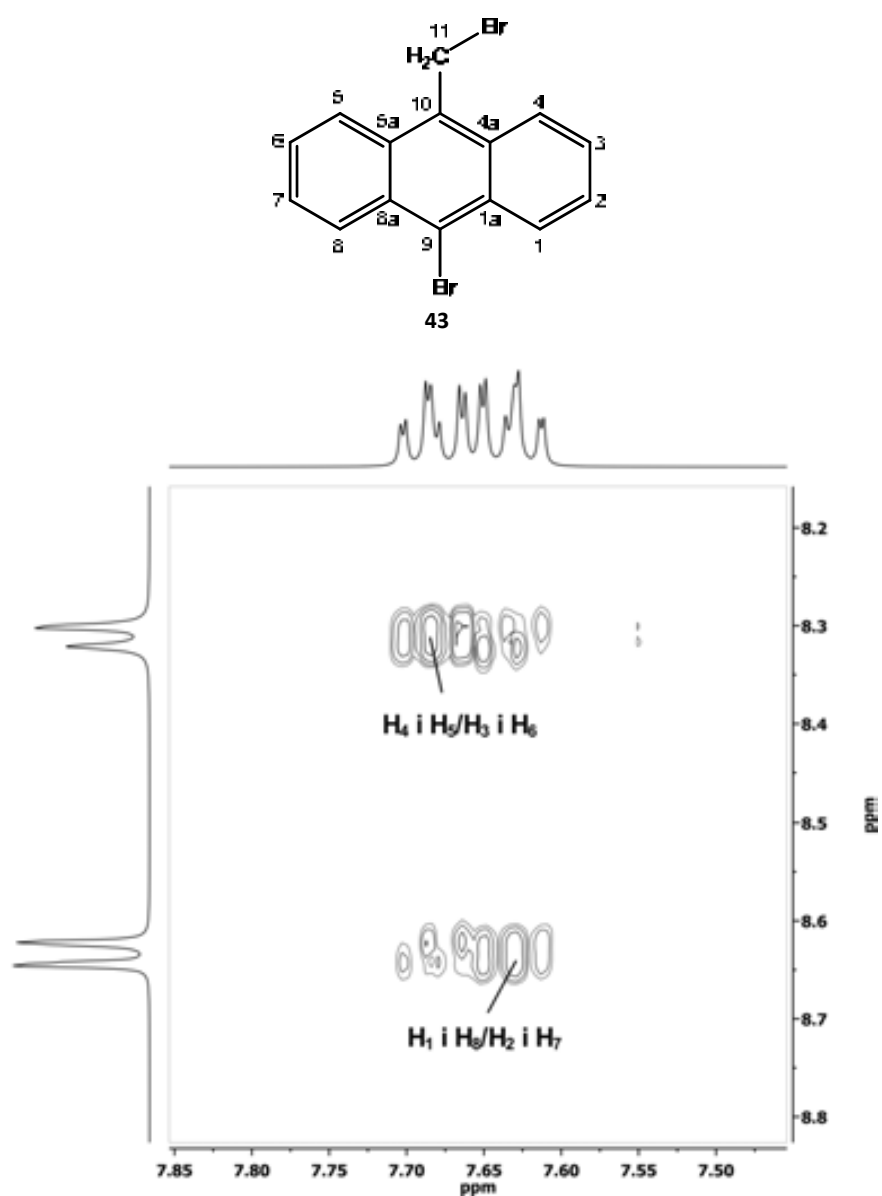
Espectre 10.24. Ampliació de la zona romàtica de l'espectre ^1H -RMN 500 MHz de (*S,S*)-9 en CDCl_3 .



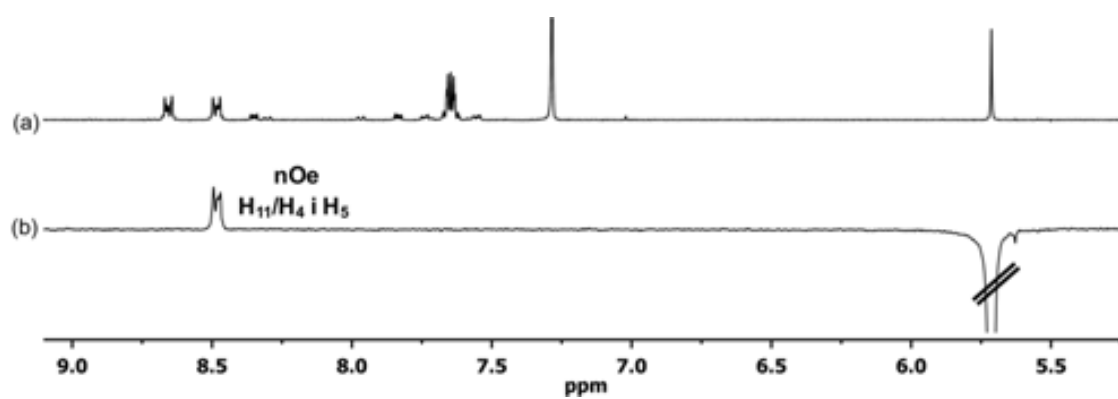
#	m/z	I	I%
1	121.0	37714	6.5
2	149.0	116093	20.0
3	165.0	48769	8.4
4	178.0	34773	6.0
5	259.0	38046	6.5
6	685.5	76103	13.1
7	686.5	41213	7.1
8	897.3	35340	6.1
9	1006.3	35732	6.1
10	1007.3	71653	12.3
11	1008.3	47278	8.1
12	1059.2	34736	6.0
13	1027.3	143589	24.7
14	1028.3	133795	23.0
15	1029.3	50614	8.7
16	1043.3	37331	6.4
17	1044.3	34861	6.0
18	1045.3	86973	15.0
19	1046.3	49696	8.6



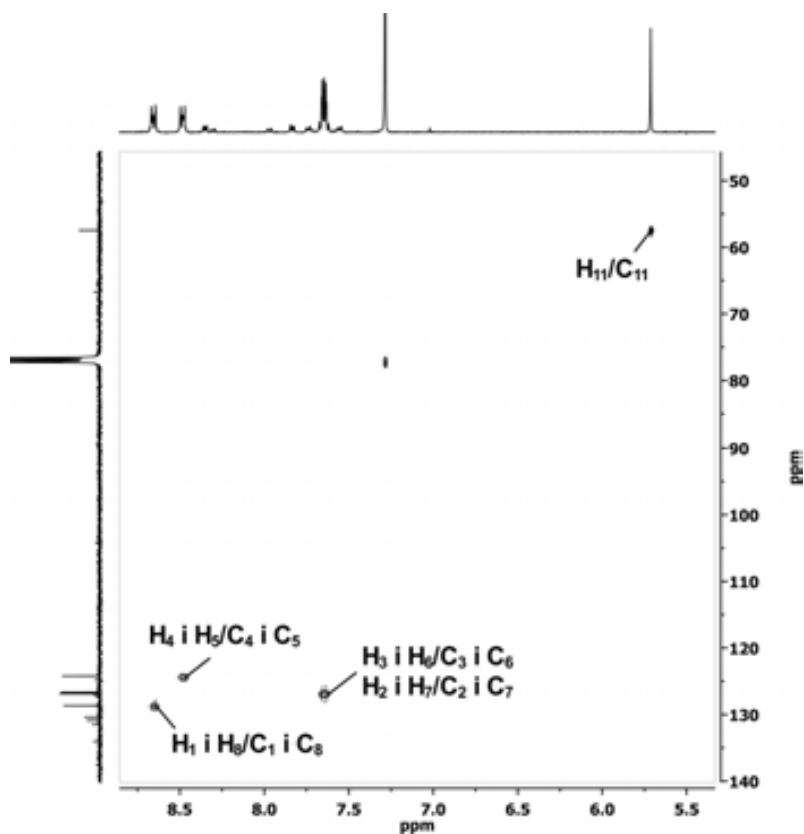
Espectre 10.25. Espectre de masses del macrocicle 39



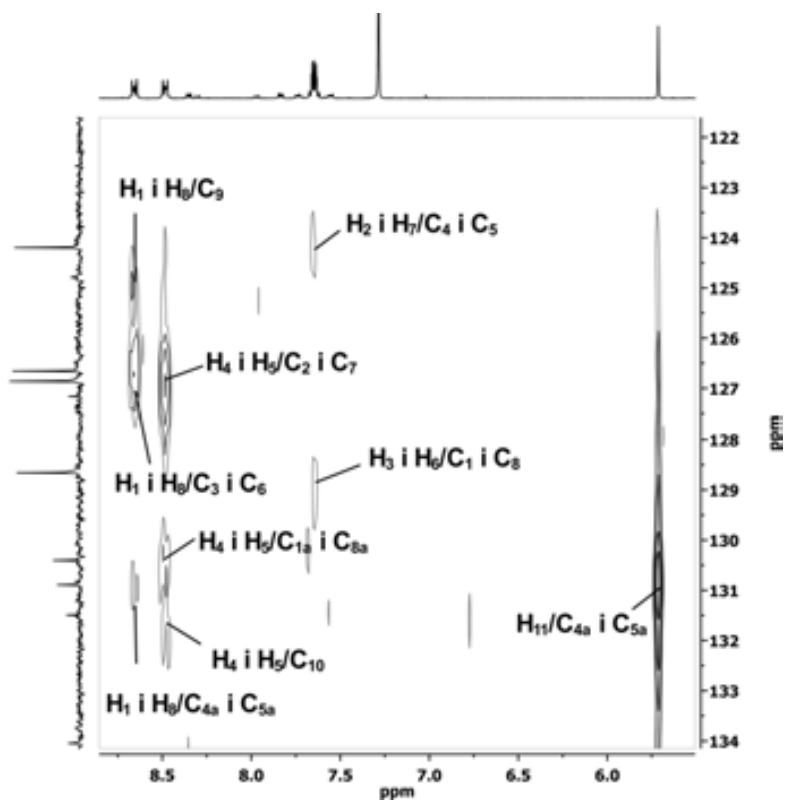
Espectre 10.26. Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre COSY 400MHz del compost dibromat **43**.



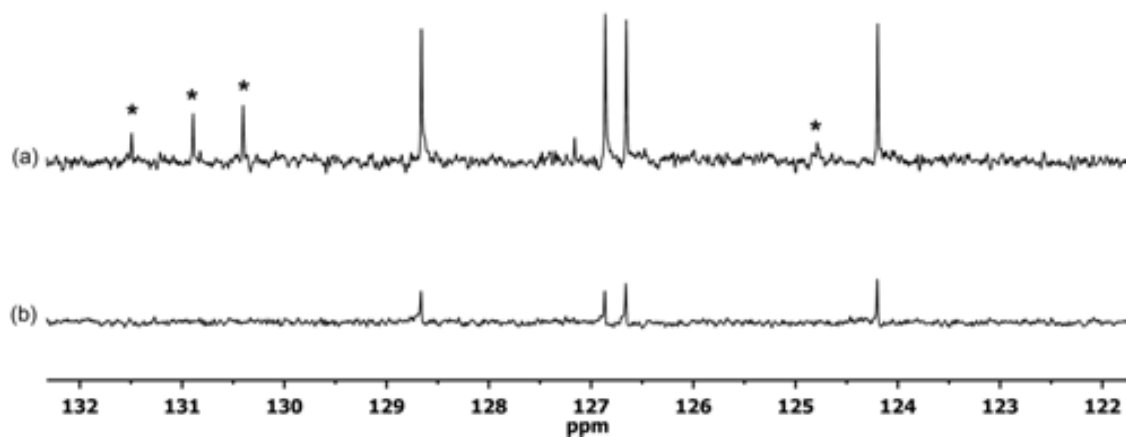
Espectre 10.27. Espectre NOESY 400MHz del compost dibromat **43**.



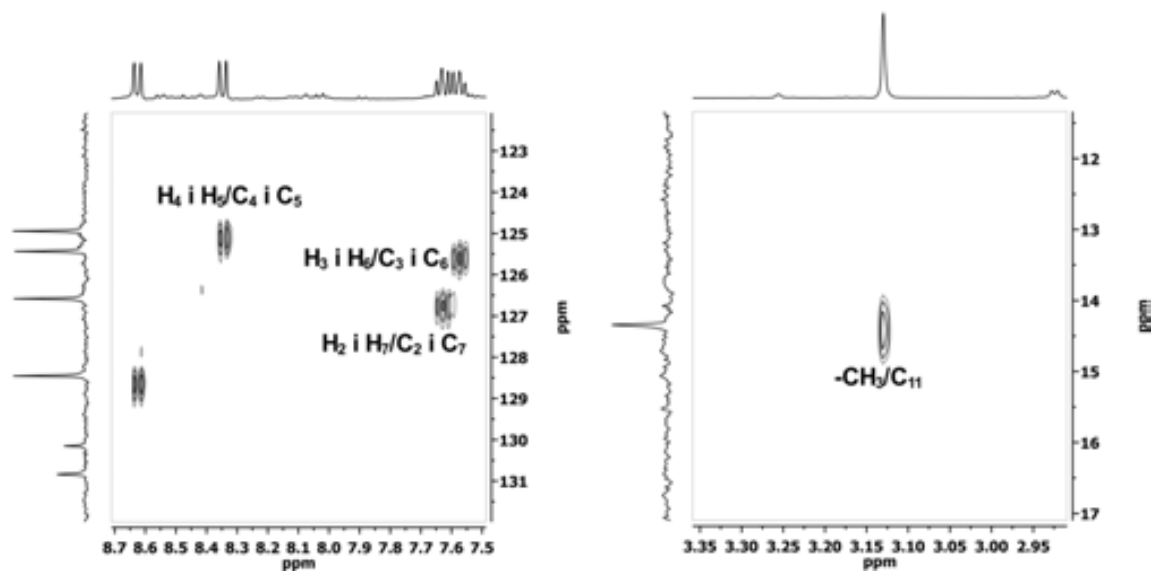
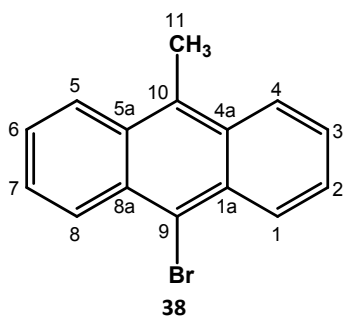
Espectre 10.28. Espectre HSQC 400MHz del compost dibromat 43.



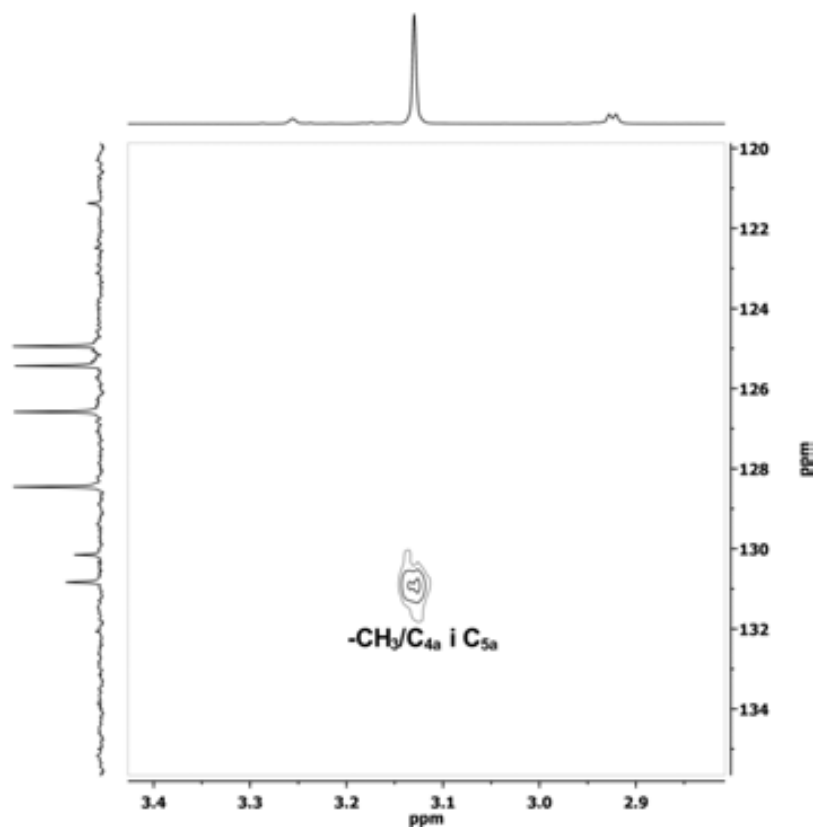
Espectre 10.29. Espectre HMBC 400MHz del compost dibromat 43.



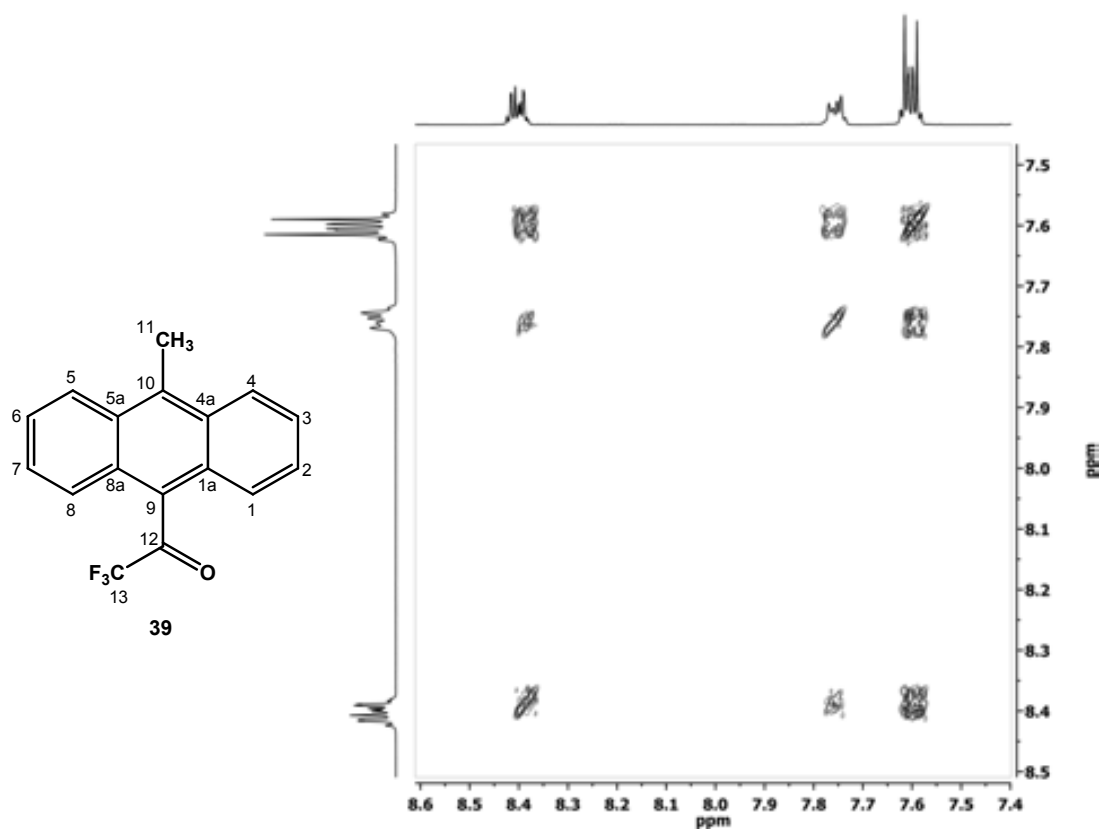
Espectre 10.30. Espectre DEPT135 400MHz del compost dibromat 43

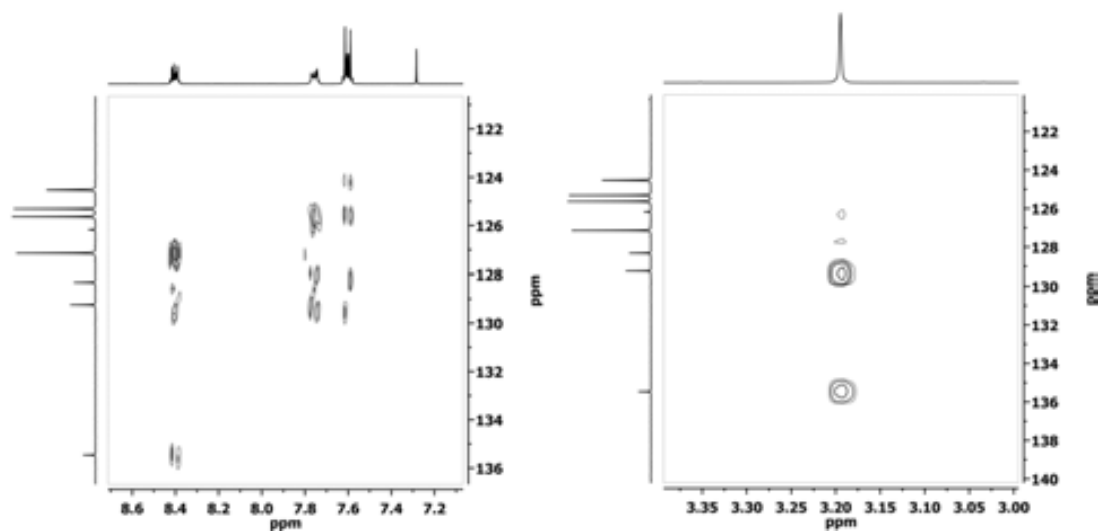


Espectre 10.31. Espectre HSQC 400MHz de 38.

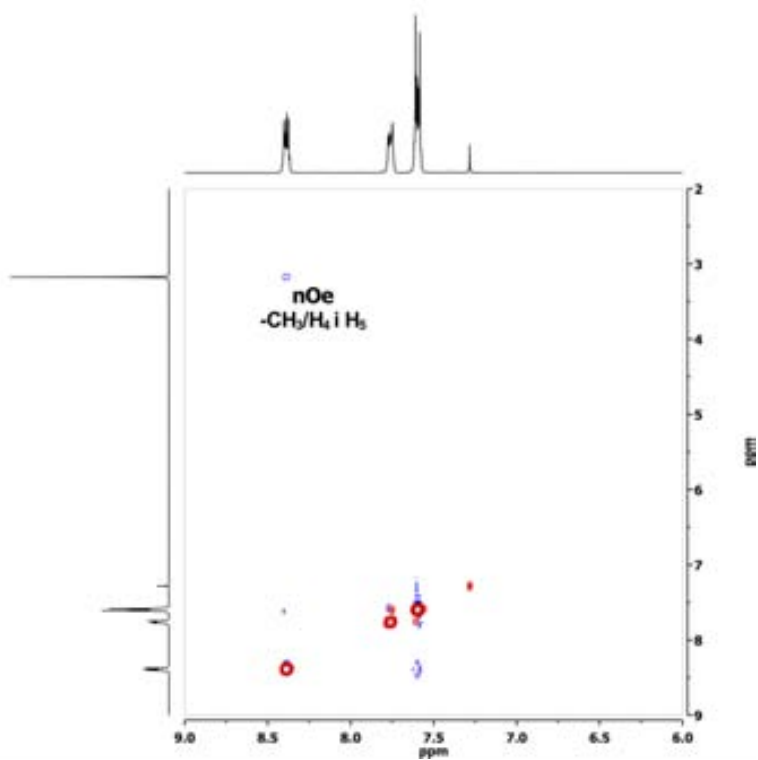


Espectre 10.32. Espectre HMBC 400MHz de 38.

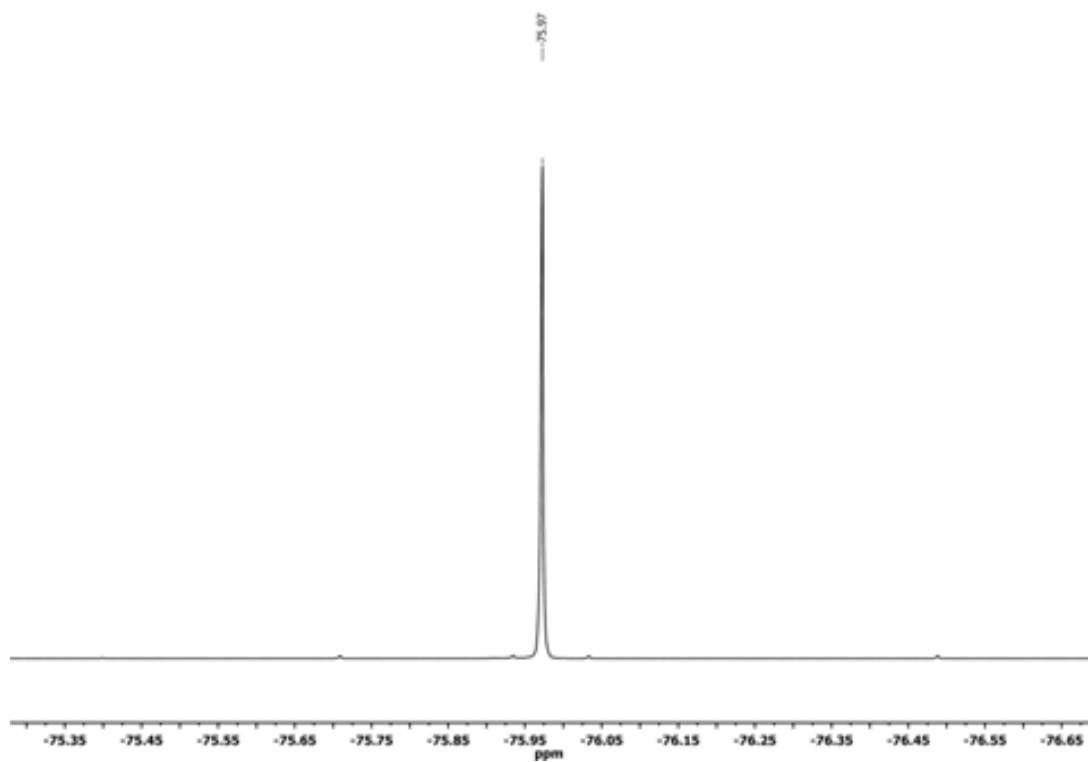
Espectre 10.33. Espectre COSY de 39 en CDCl₃, 400 MHz i 308 K.



Espectre 10.34. Espectre HMBC de **39** en CDCl_3 , 400 MHz i 308 K.



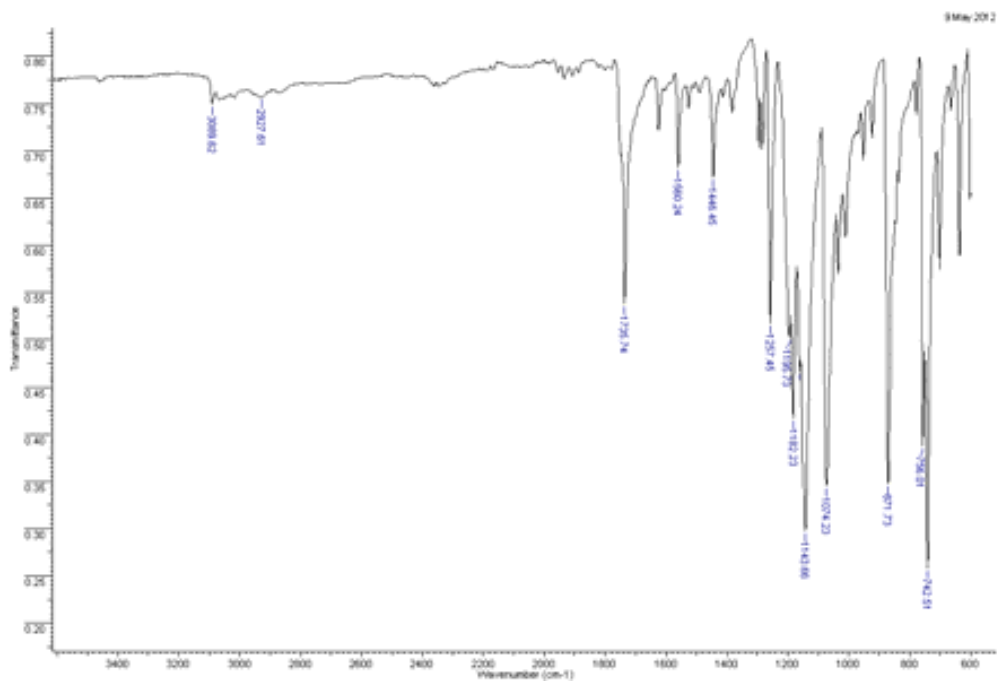
Espectre 10.35. Espectre NOESY de trifluorometilcetona **39** en CDCl_3 , 400 MHz i 308 K.



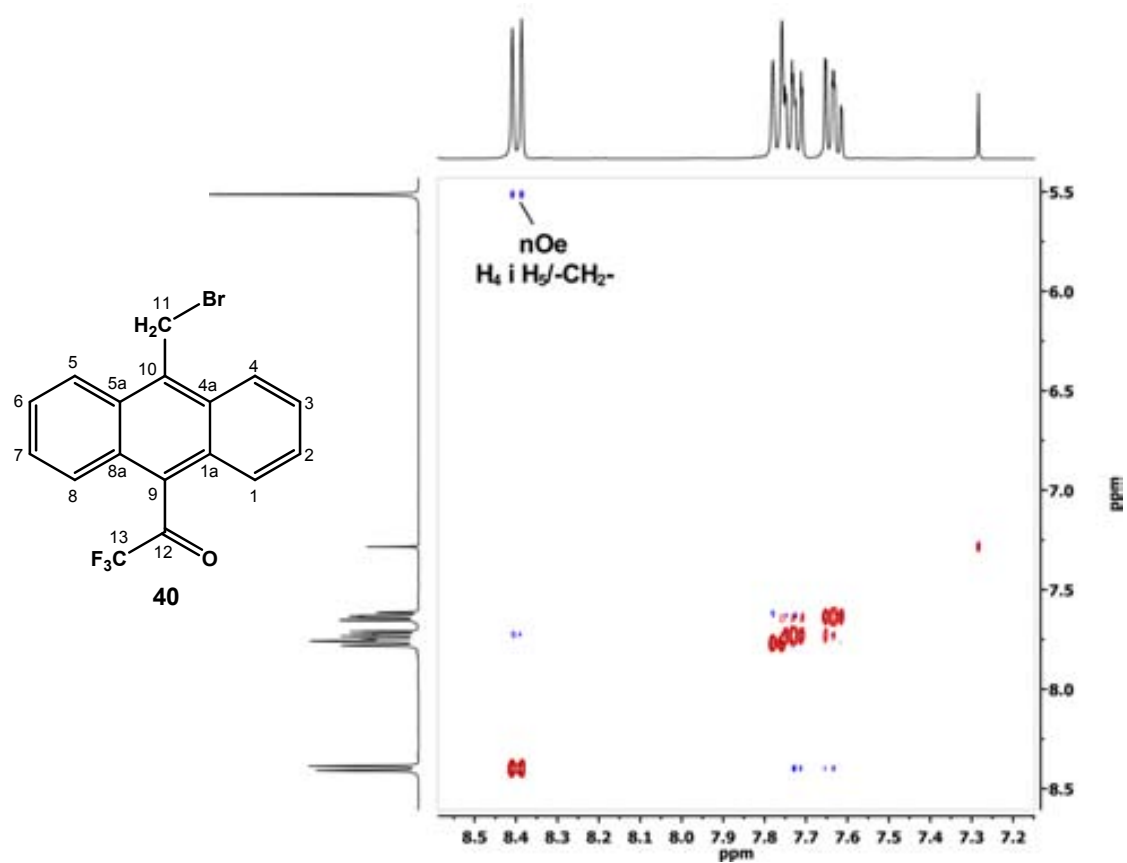
Espectre 10.36. Espectre ^{19}F -RMN de **39** en CDCl_3 , 400 MHz i 308 K.

Escanejar espectre

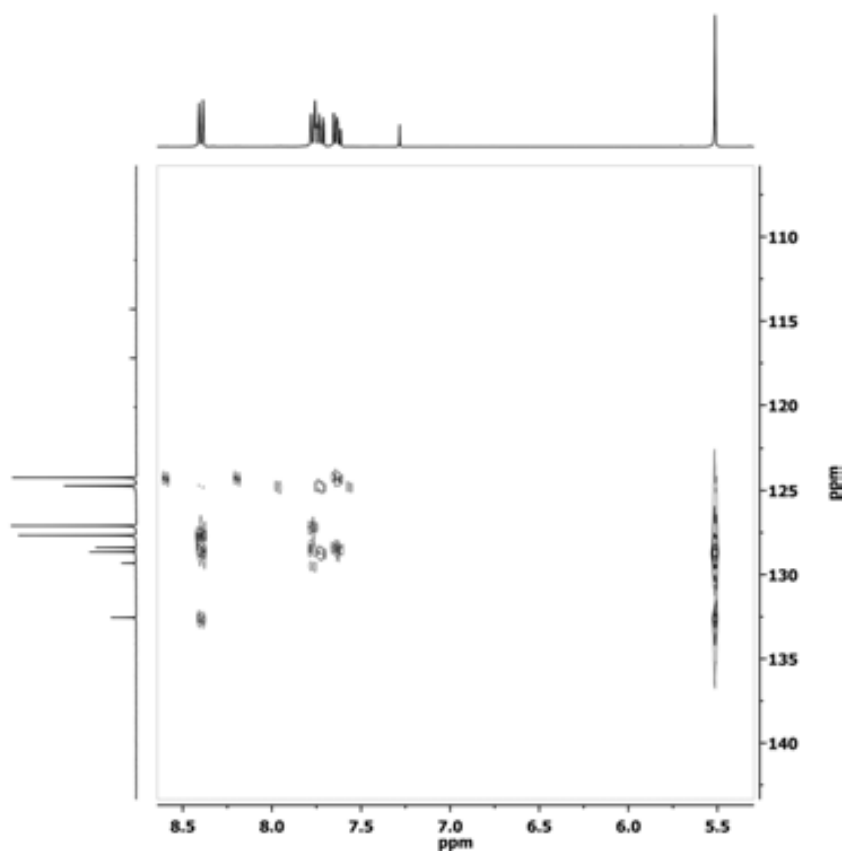
Espectre 10.37. Espectre de masses de **39**



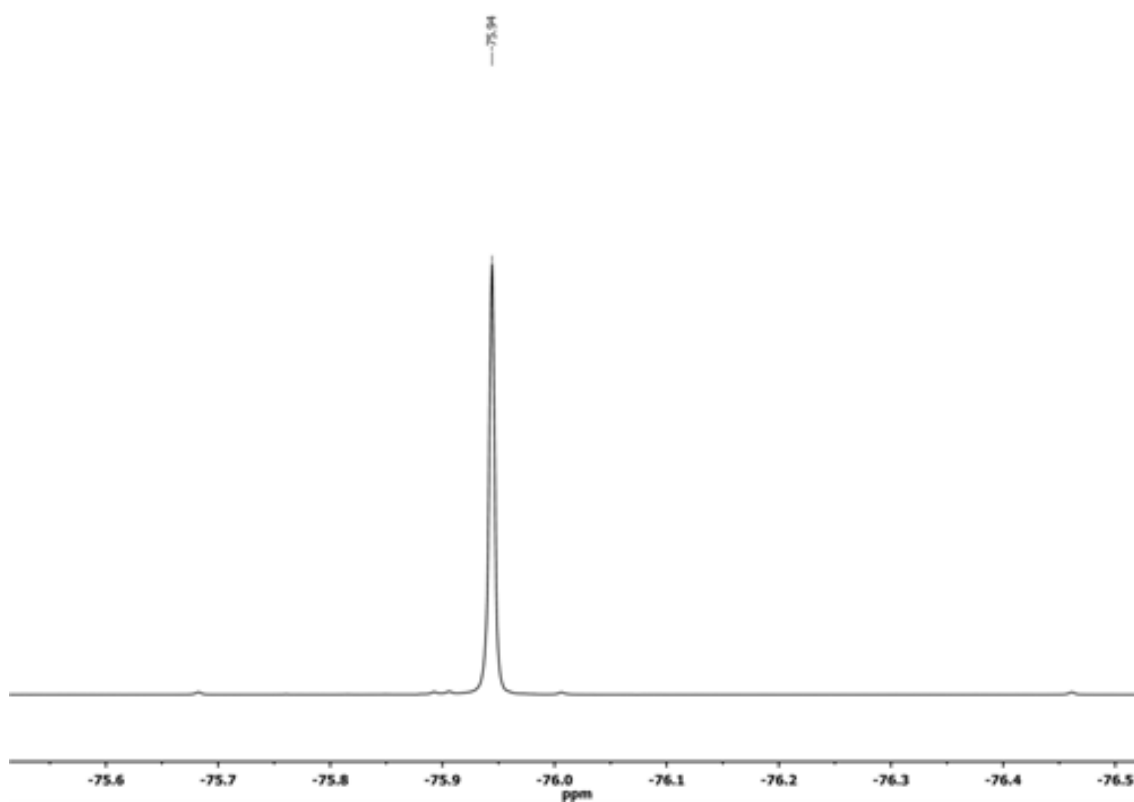
Espectre 10.38. Espectre IR de **39**



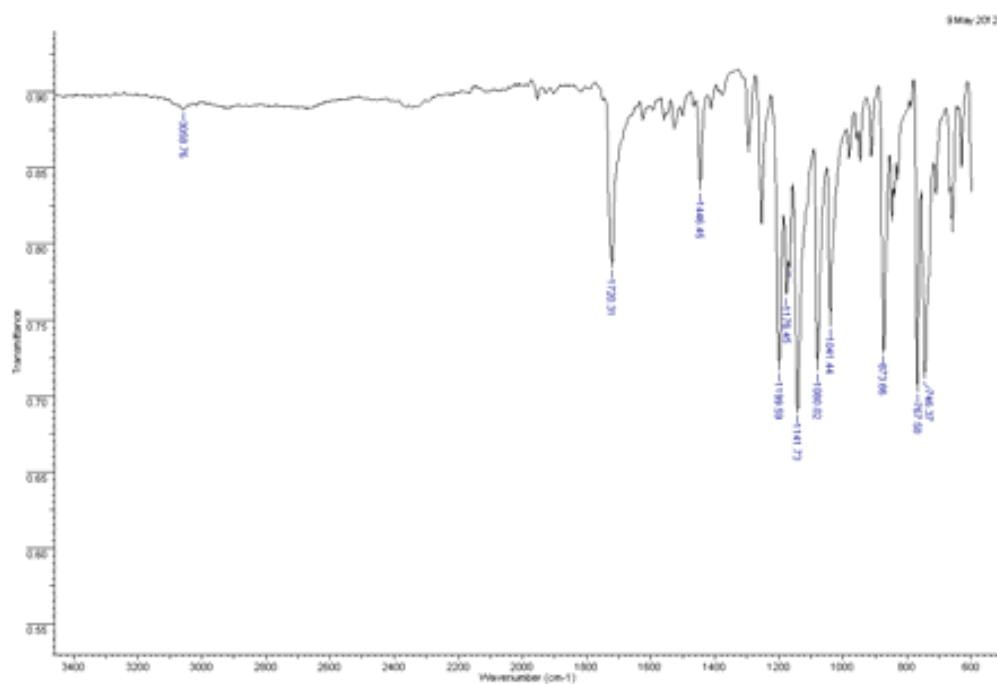
Espectre 10.39. Espectre NOESY de **40** en CDCl_3 , 400 MHz i 290 K.



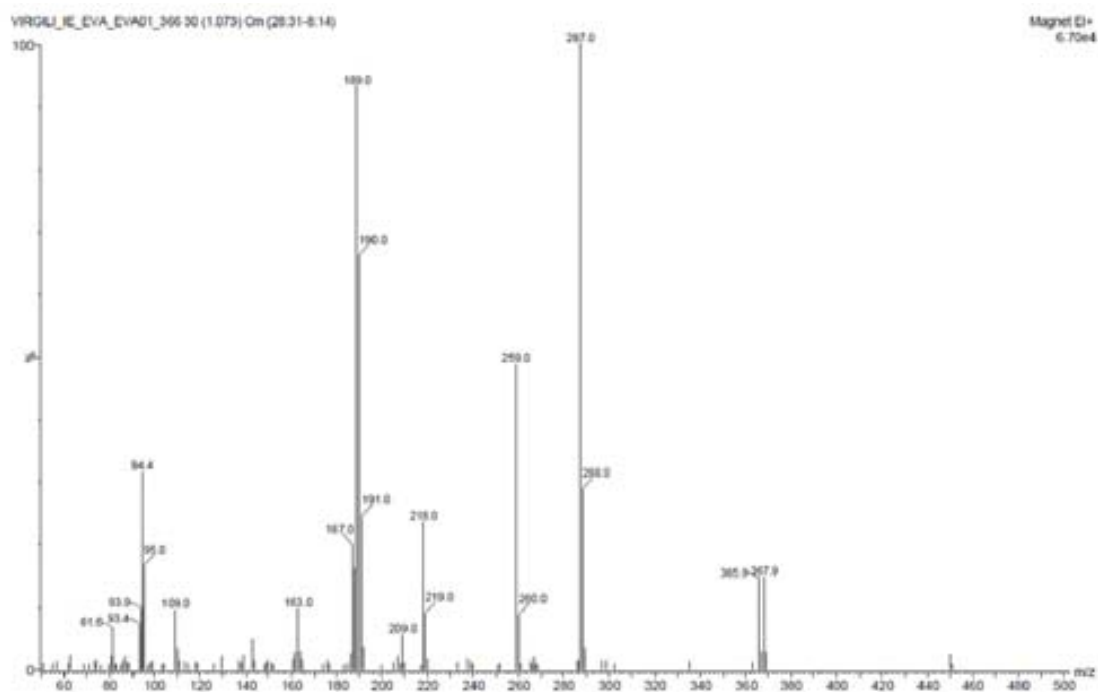
Espectre 10.40. Espectre HMBC de **40** en CDCl_3 , 400 MHz i 290 K.



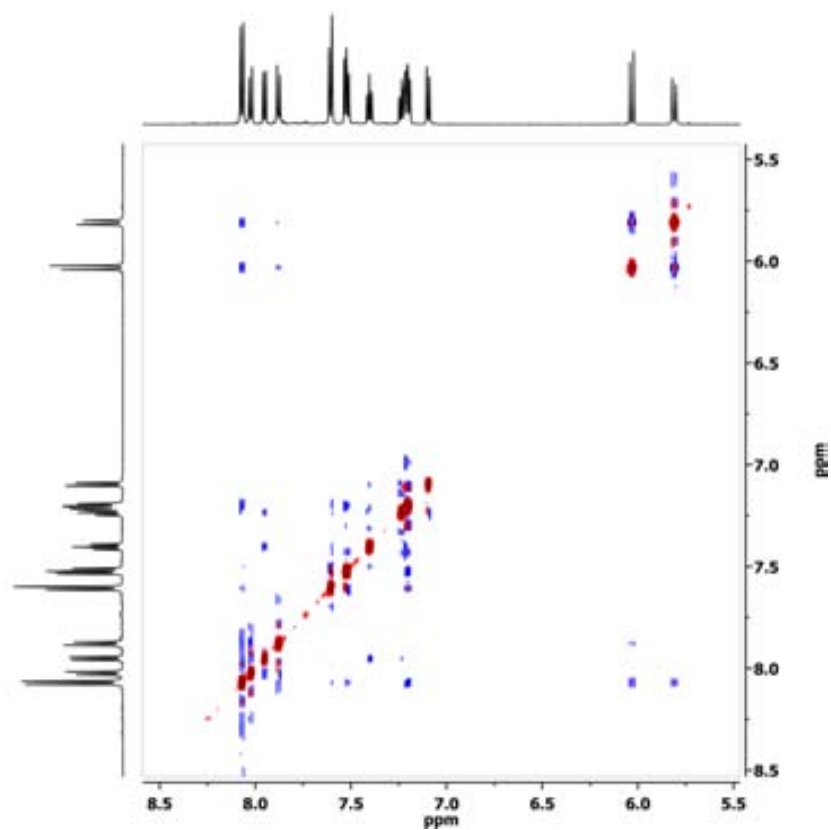
Espectre 10.41. Espectre ^{19}F -RMN de **40** en CDCl_3 , 400 MHz i 290 K



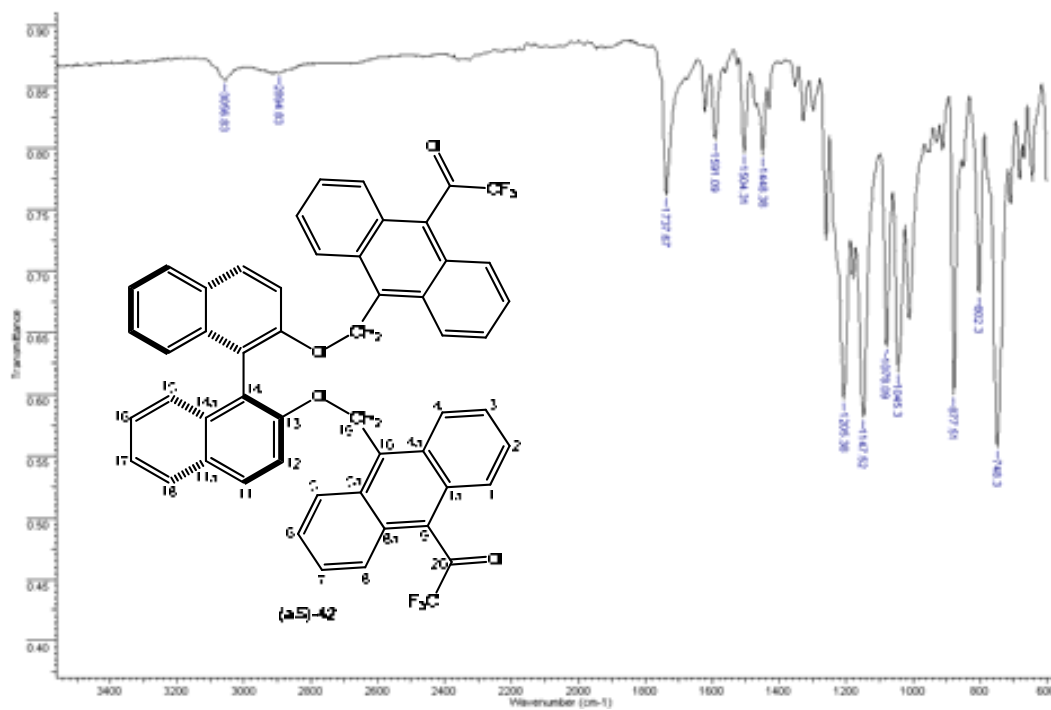
Espectre 10.42. Espectre IR de 40.



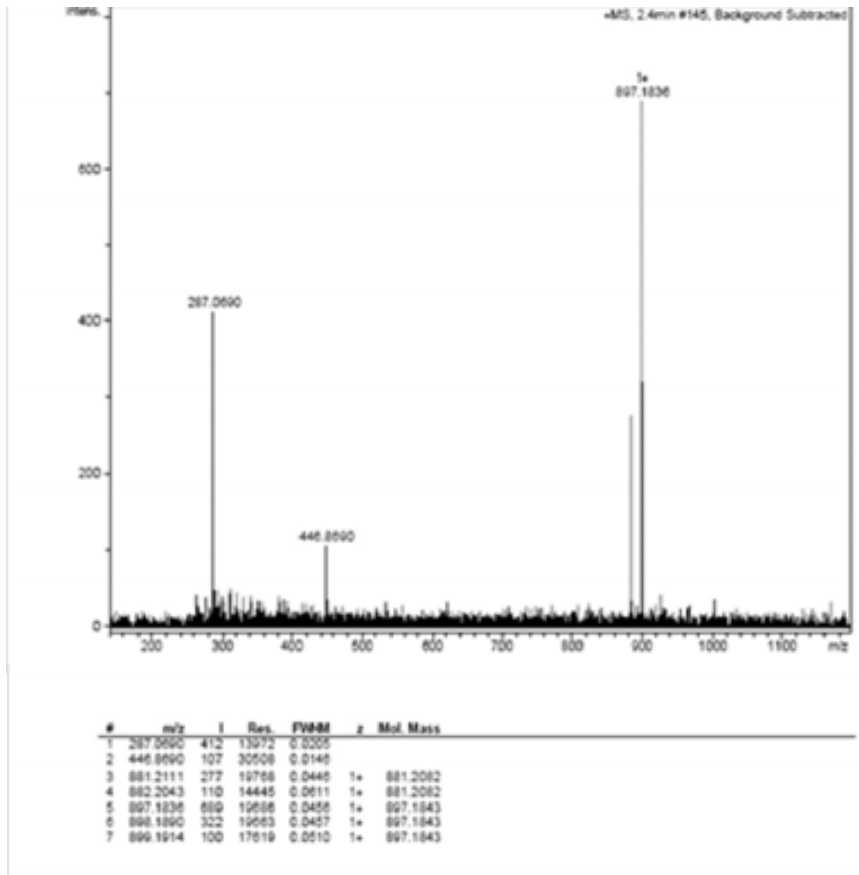
Espectre 10.43. Espectre masses de 40.



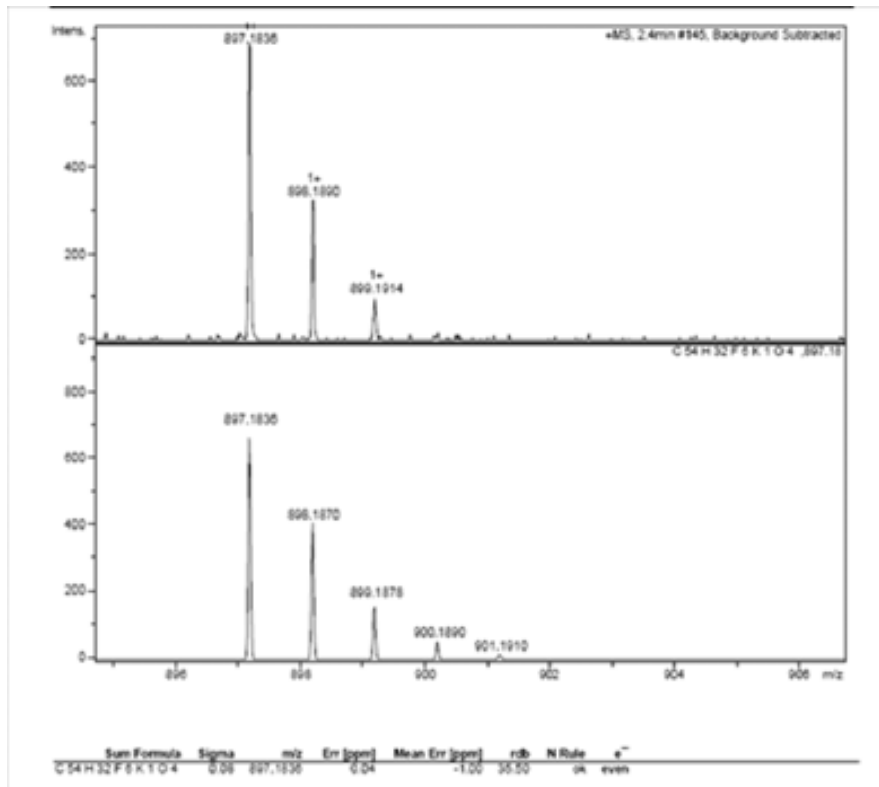
Espectre 10.44. Espectre NOESY 1.55 mM de la dicetona (aS)-42 en acetona-d₆, 298 K, 600 MHz.



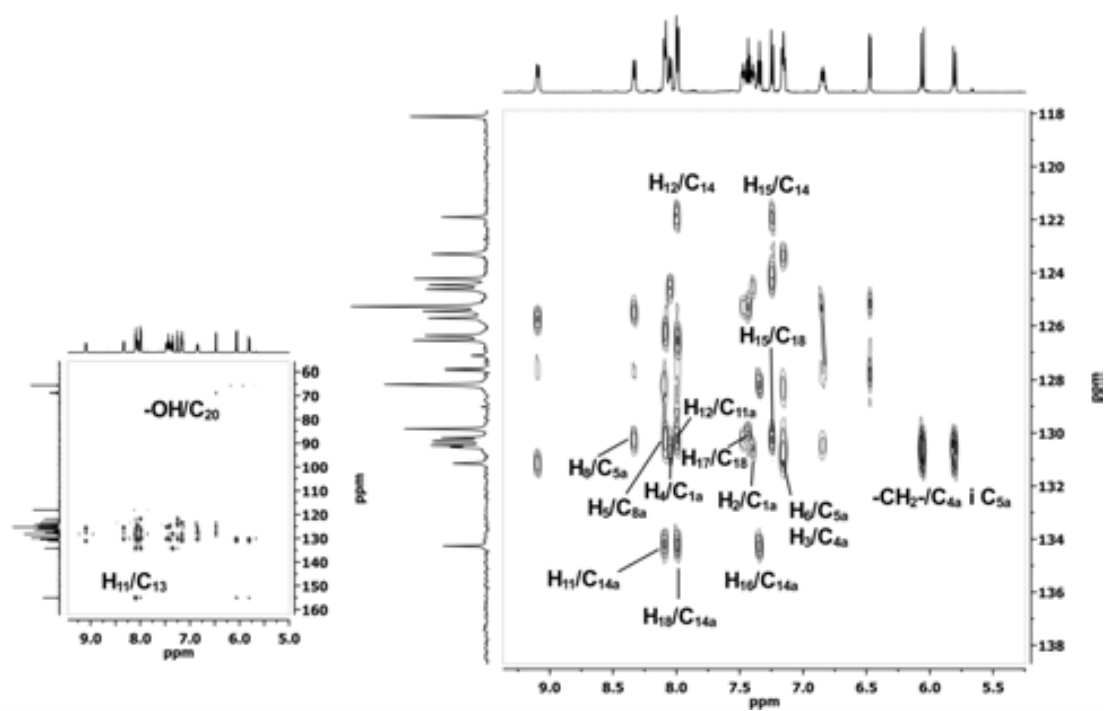
Espectre 10.45. Espectre IR de (aS)-42.



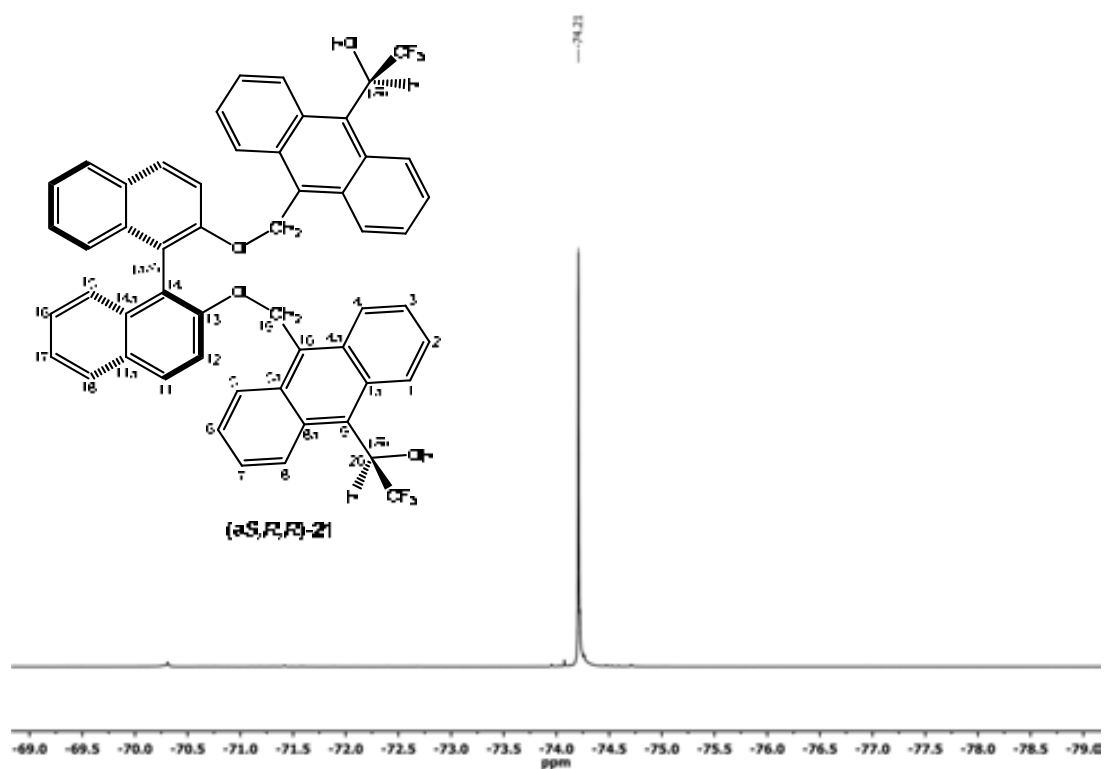
Espectre 10.46. Espectre de masses ESI-TOF (a5)-42.



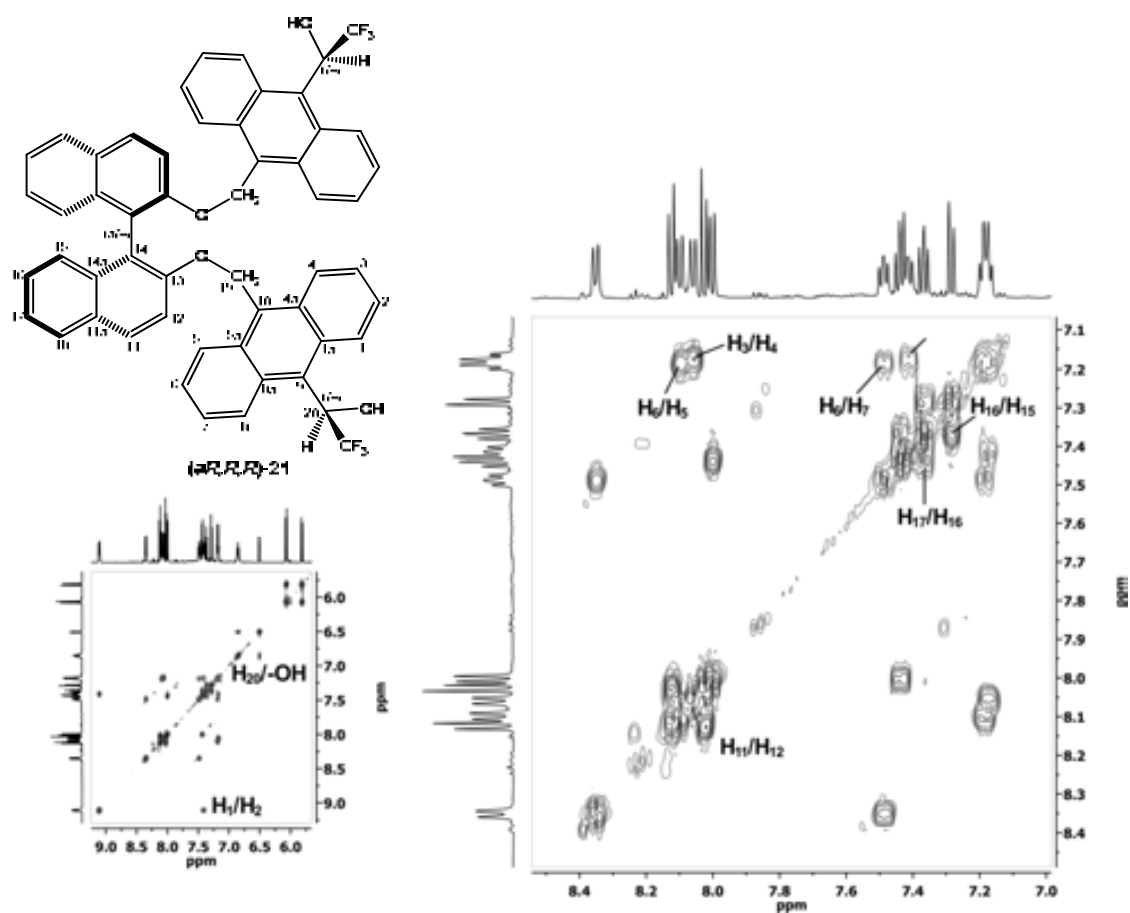
Espectre 10.47. Espectre de masses exactes (a5)-42.



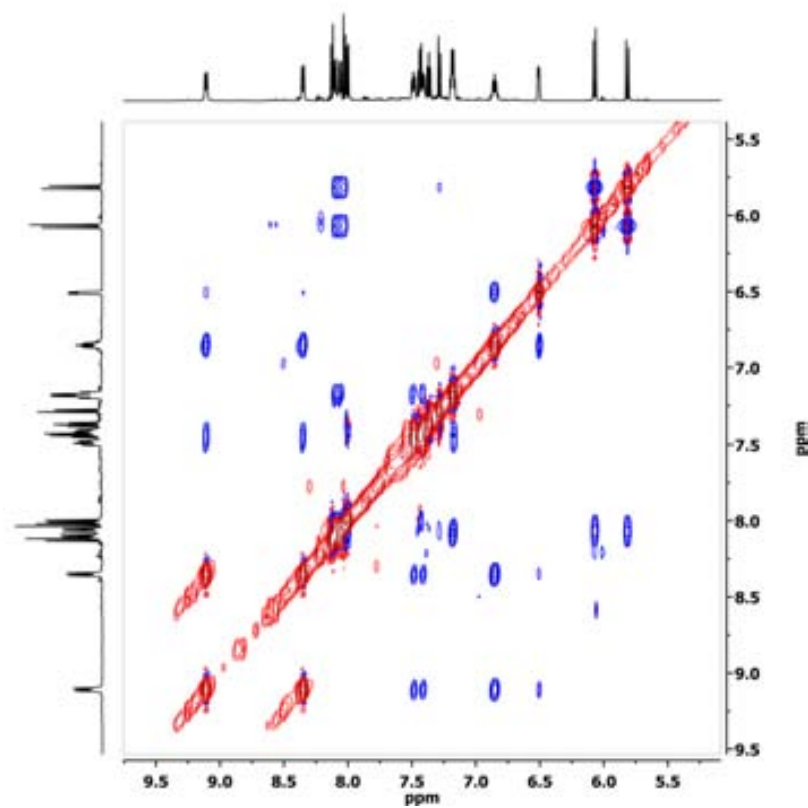
Espectre 10.48. Espectre HMBC del diol (*aS,R,R*)-21 en acetona-d₆, 273 K, 600 MHz.



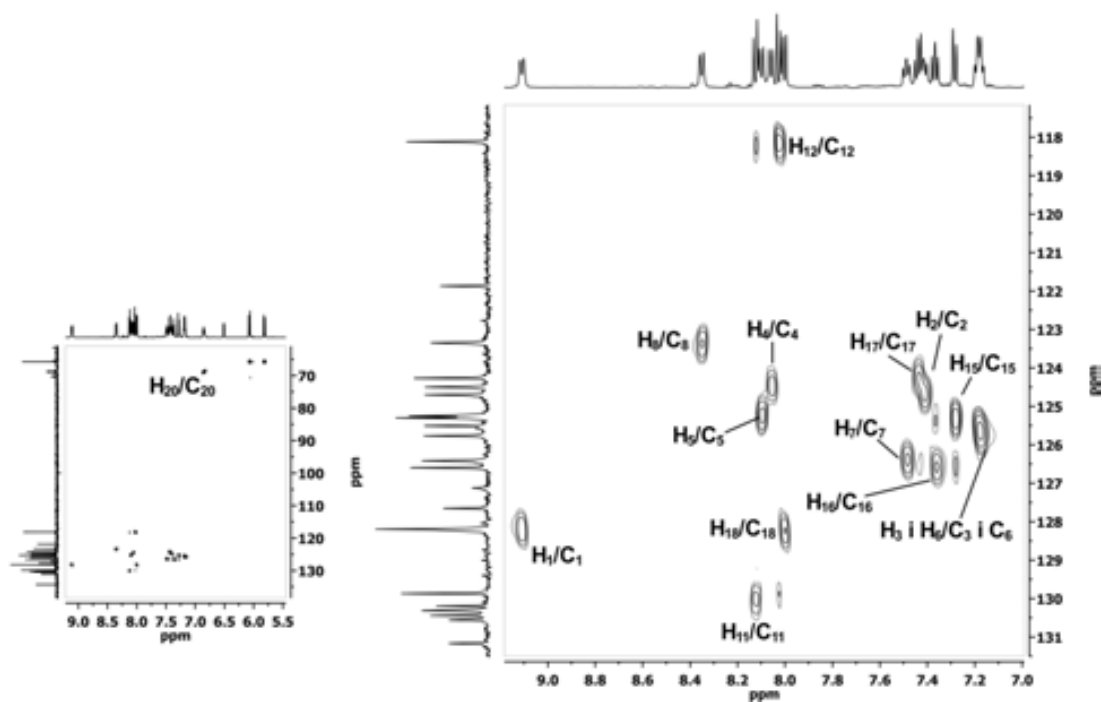
Espectre 10.49. Espectre ¹⁹F-RMN del diol (*aS,R,R*)-21 en acetona-d₆, 273 K, 400 MHz.



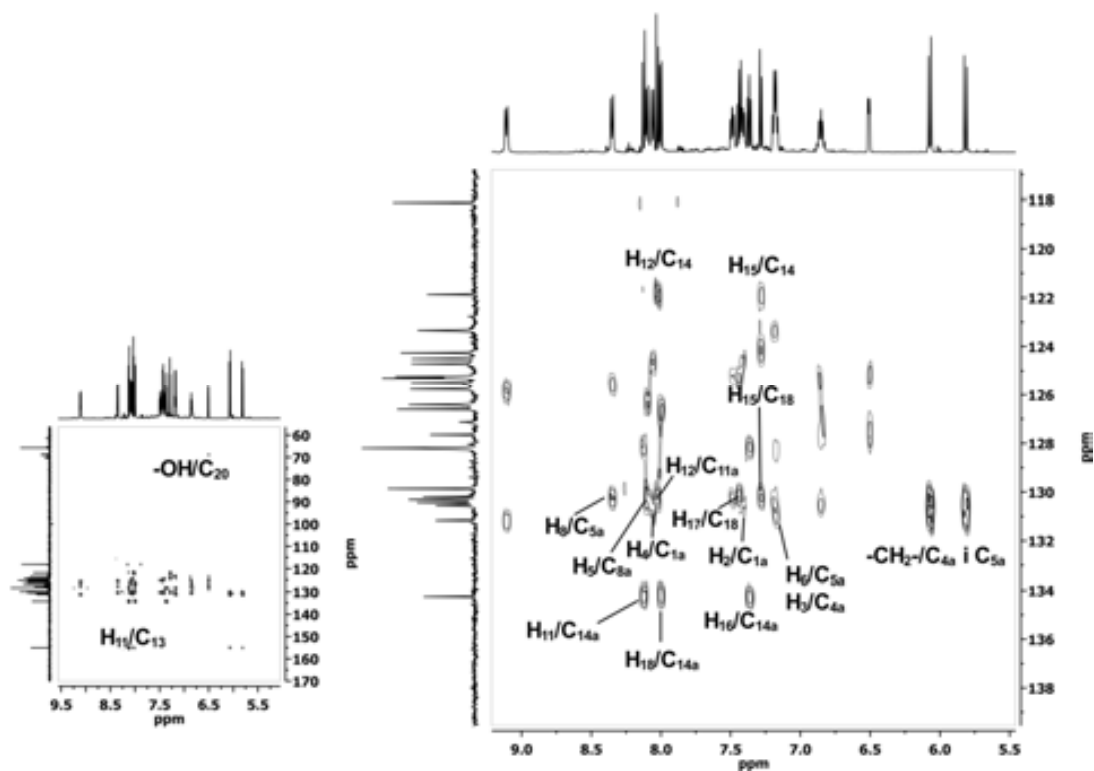
Espectre 10.50. Espectre COSY del diol (aR,R,R) -21 en acetona- d_6 , 270 K, 600 MHz.



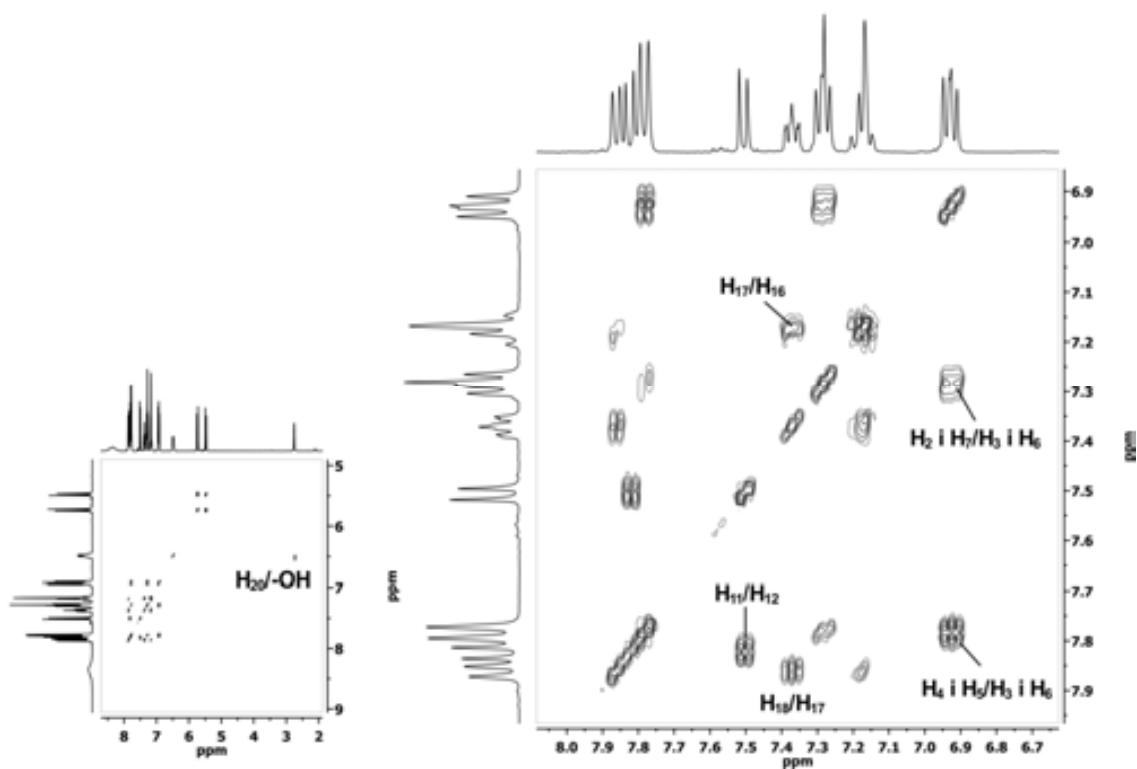
Espectre 10.51. Espectre NOESY del diol (aR,R,R) -21 en acetona- d_6 , 270 K, 600 MHz.



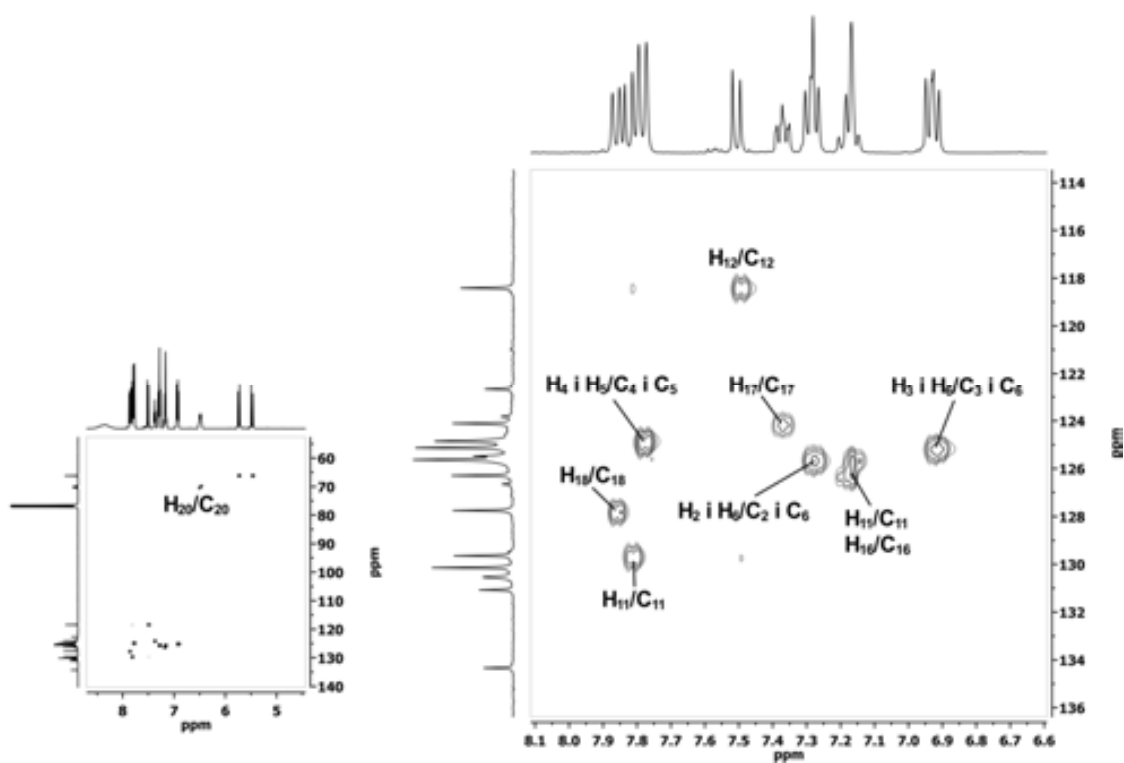
Espectre 10.52. Espectre HSQC del diol (*aR,R,R*)-21 en acetona- d_6 , 270 K, 600 MHz.



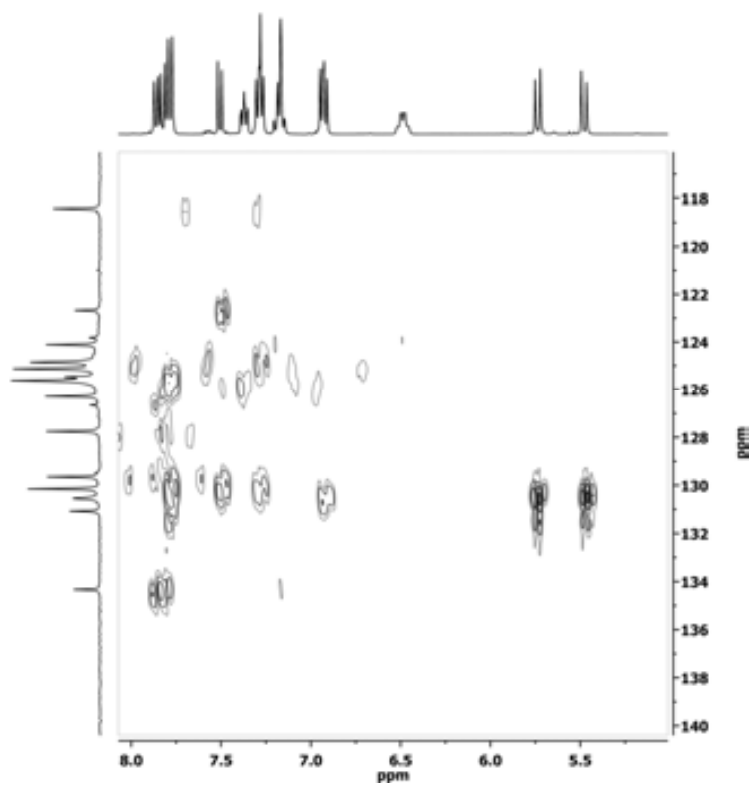
Espectre 10.53. Espectre HMBC del diol (*aR,R,R*)-21 en acetona- d_6 , 270 K, 600 MHz.



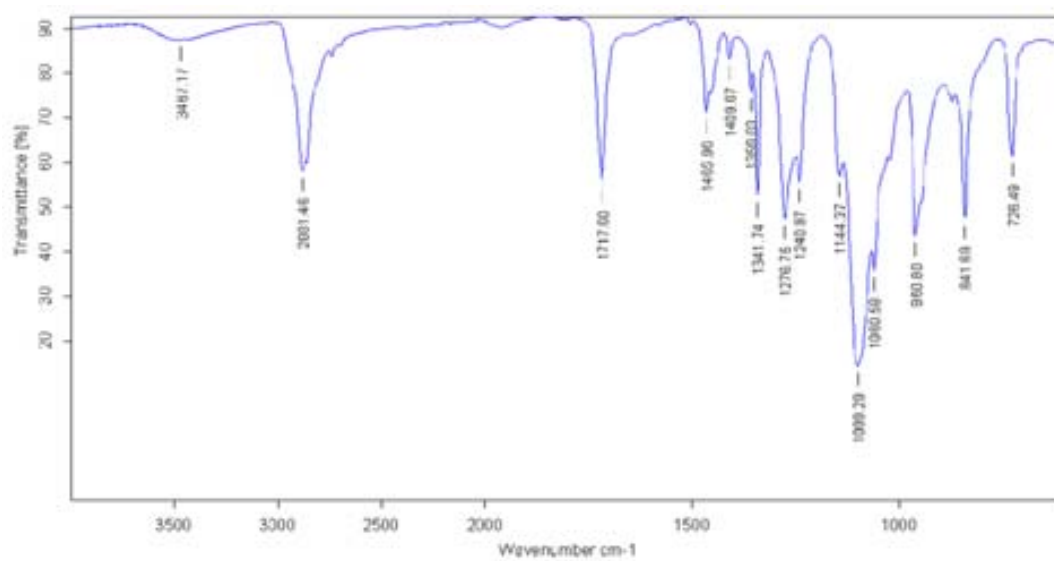
Espectre 10.54. Espectre COSY del diol (*aR,R,R*)-21 en CDCl_3 , 330 K, 400 MHz.



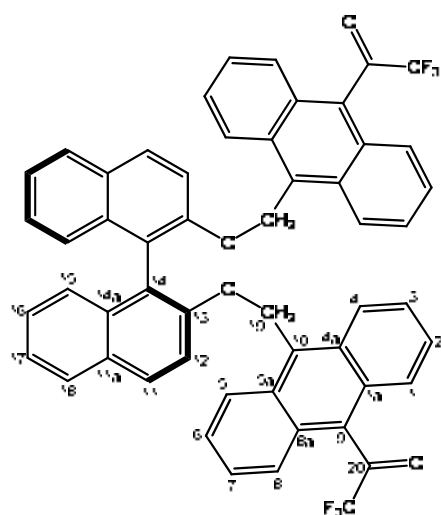
Espectre 10.55. Espectre HSQC del diol (*aR,R,R*)-21 en CDCl_3 , 330 K, 400 MHz.



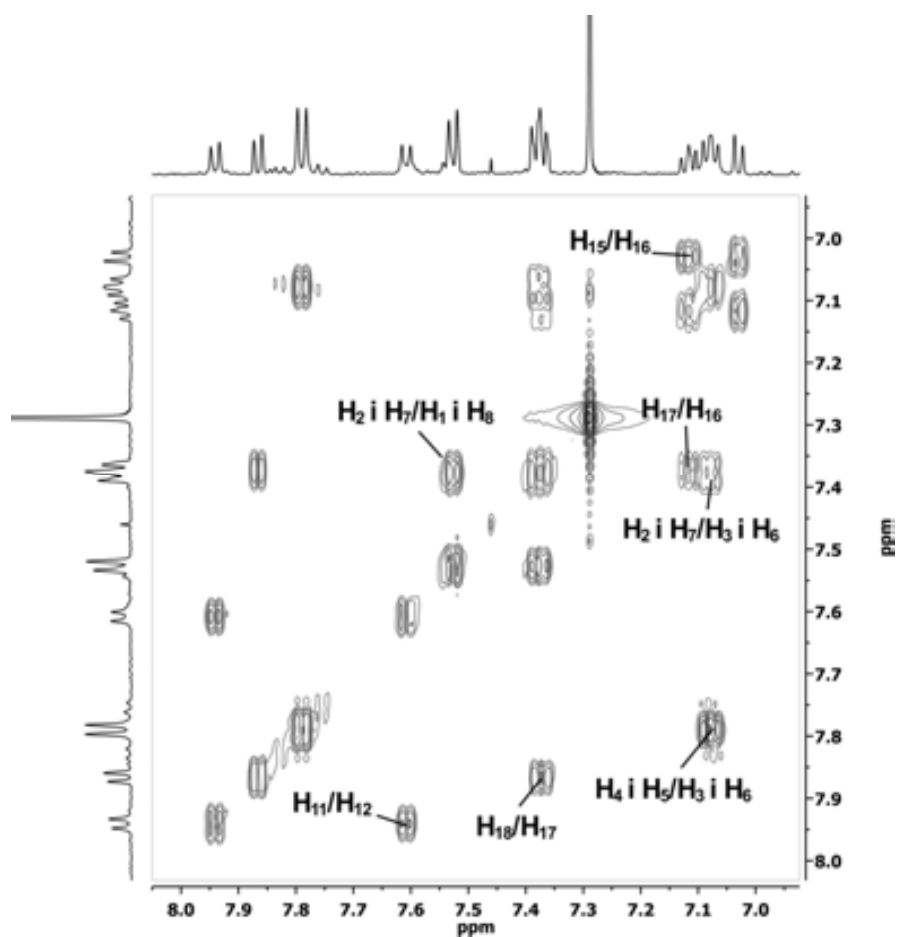
Espectre 10.56. Espectre HSQC del diol (aR,R,R)-21 en CDCl_3 , 330 K, 400 MHz.



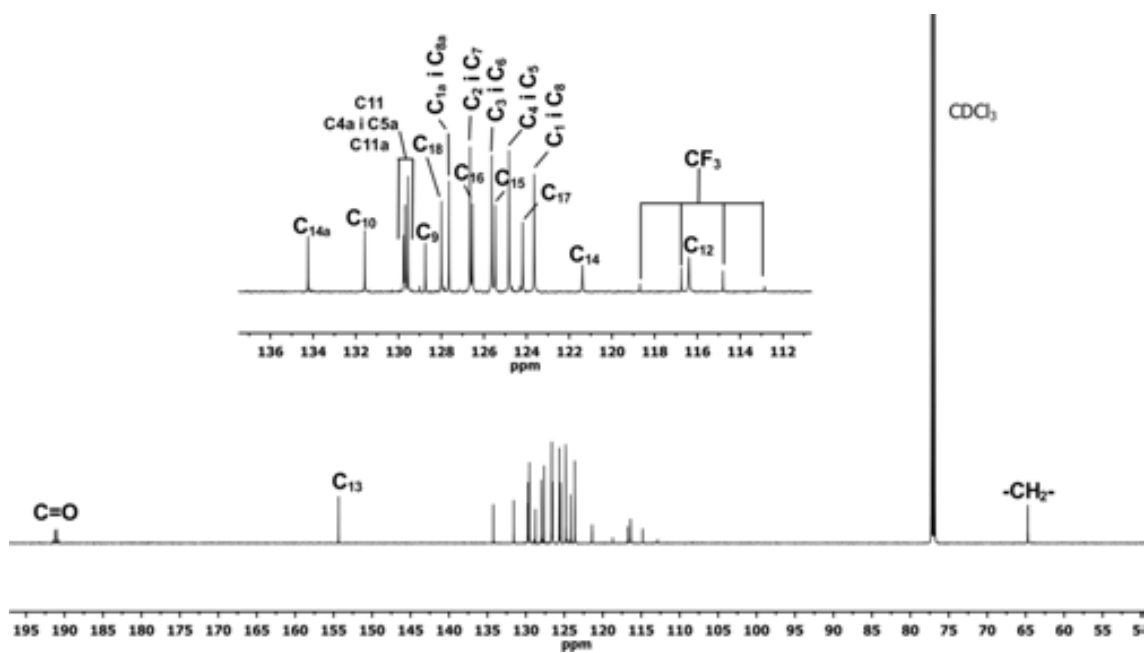
Espectre 10.57. Espectre IR del diol (aR,R,R)-21



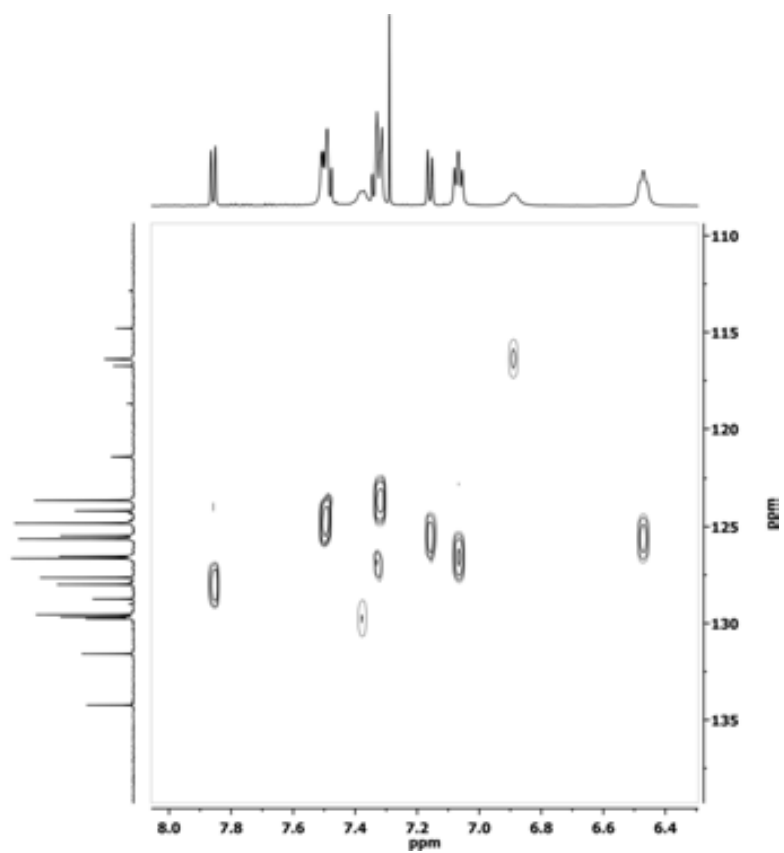
(a5)-42



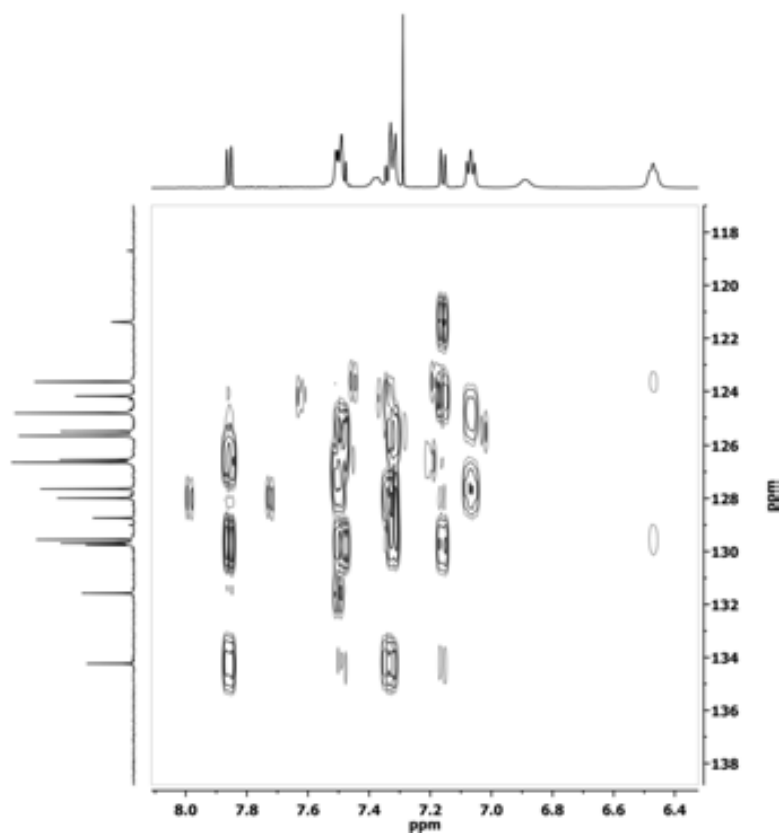
Espectre 10.58. Espectre COSY de la dicetona (a5)-42 1 mM en CDCl₃, 298 K, 600 MHz.



Espectre 10.59. Espectre ^{13}C -RMN de la dicetona (aS)-42 68 mM en CDCl_3 , 298 K, 600 MHz



Espectre 10.60. Espectre HSQC de la dicetona (aS)-42 68 mM en CDCl_3 , 298 K, 600 MHz



Espectre 10.61. Espectre HMBC de la dicetona (a5)-42 68 mM en CDCl_3 , 298 K, 600 MHz

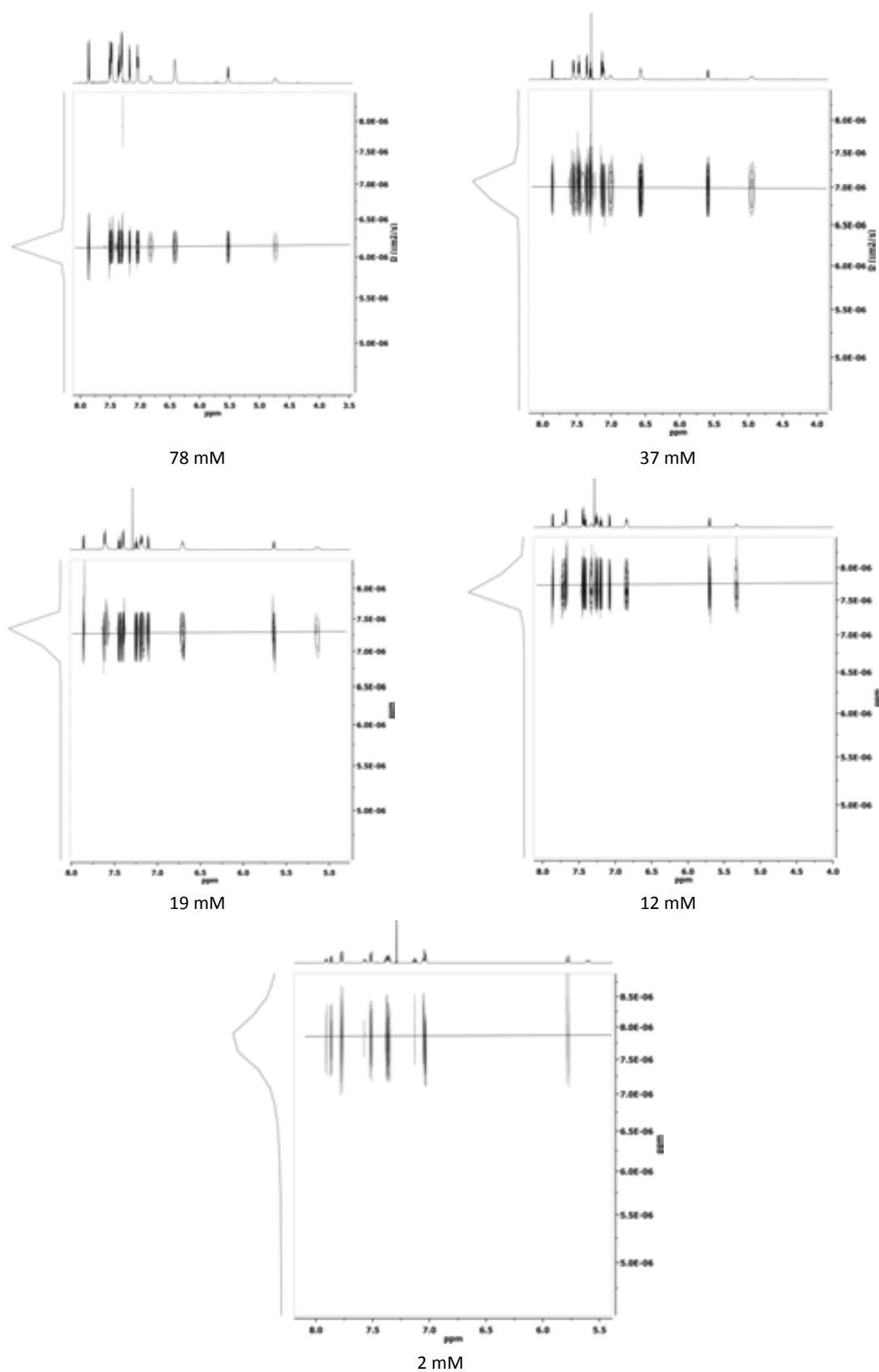


Figura 10.1. . Espectres de difusió a diferents concentracions de la dicetona (**aS**)-42 en CDCl_3 , 600 MHz i 298 K.

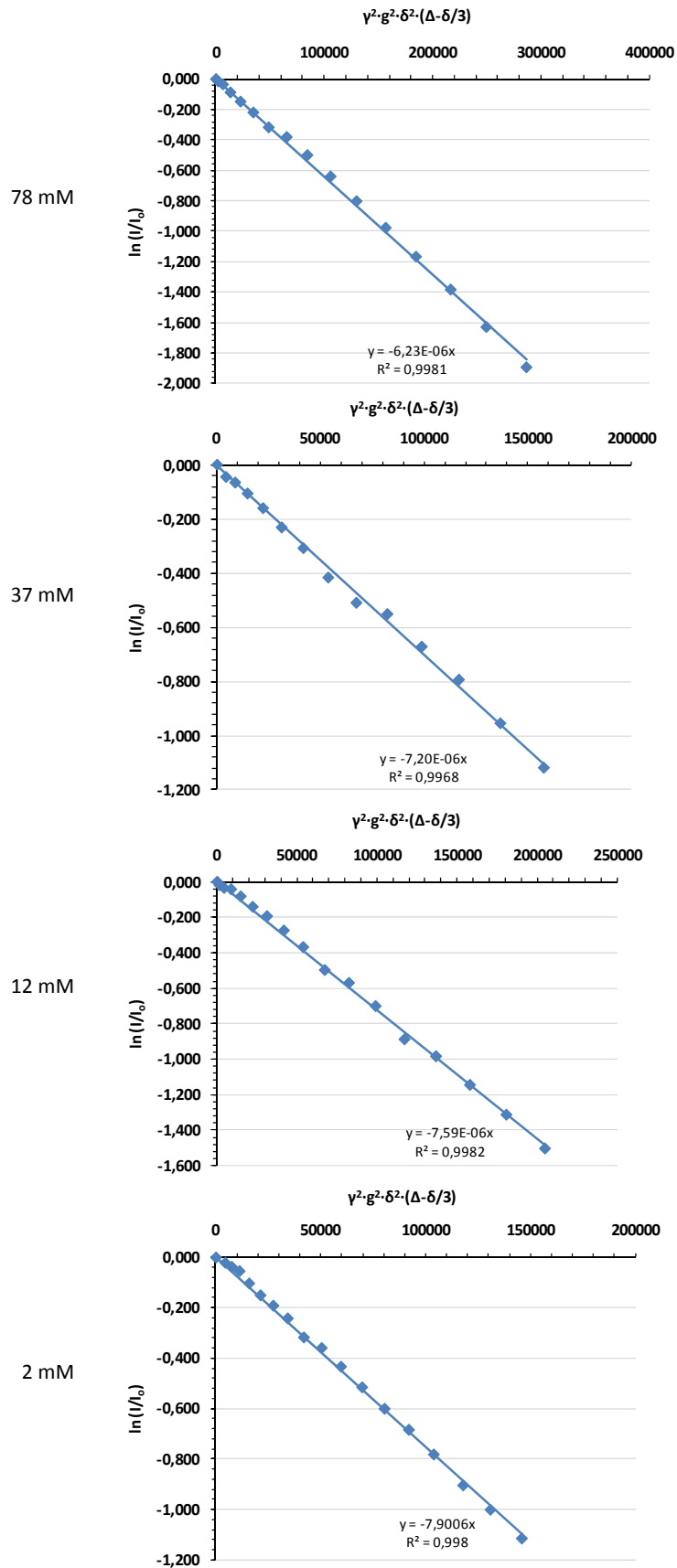
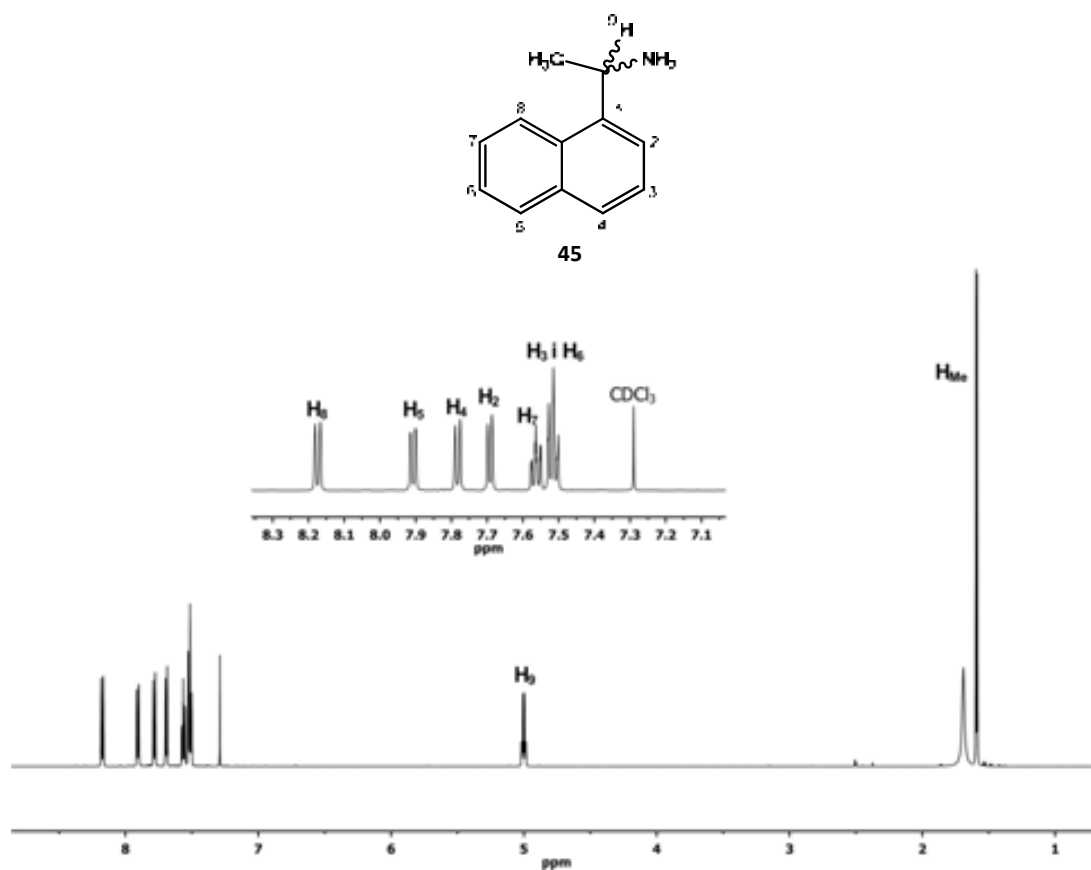


Figura 10.2. Rectes de regressió obtingudes a partir dels espectres DOSY a diferents concentracions de la dicetona (aS)-42 en $CDCl_3$, 600 MHz i 298 K



Espectre 10.62. Espectre ^1H -RMN 600 MHz de **45** en CDCl_3

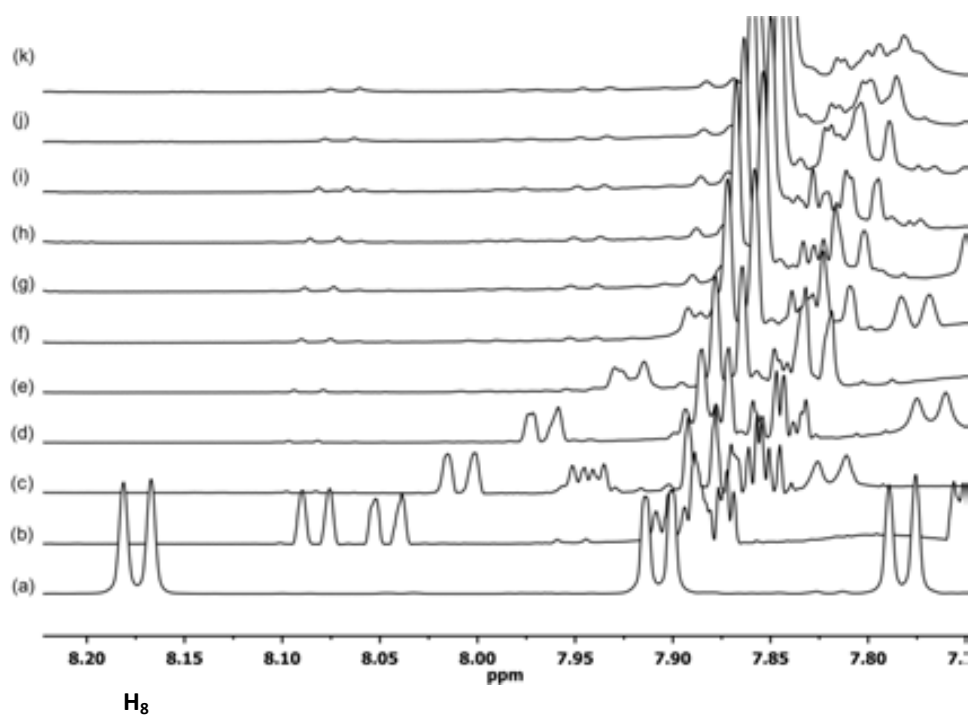
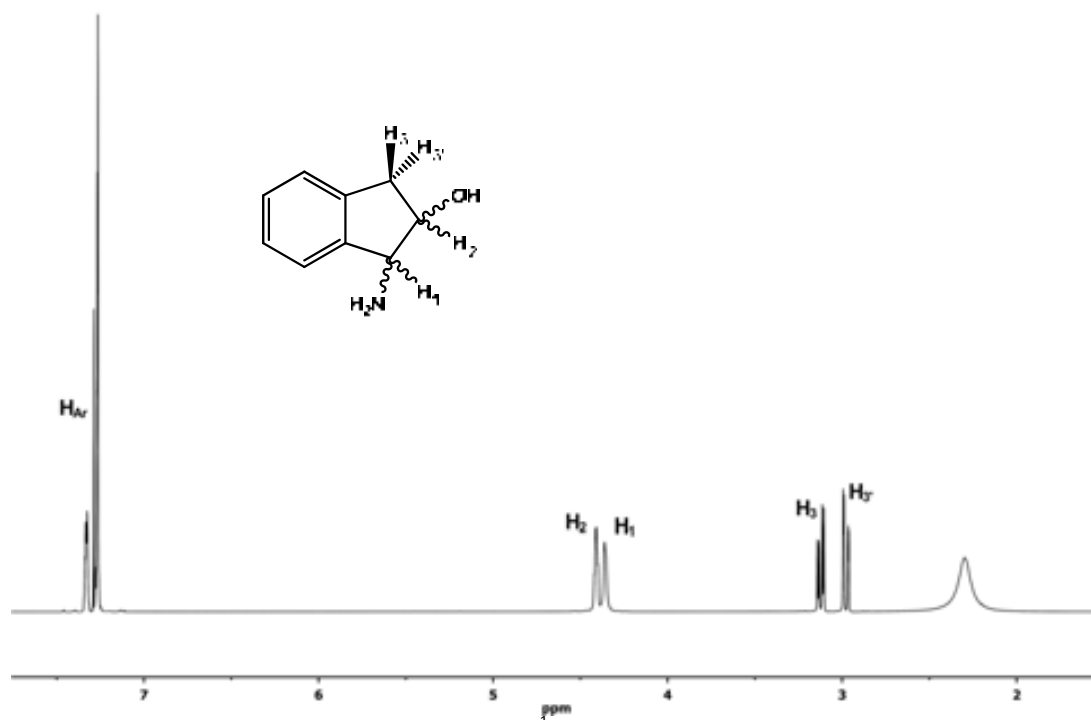
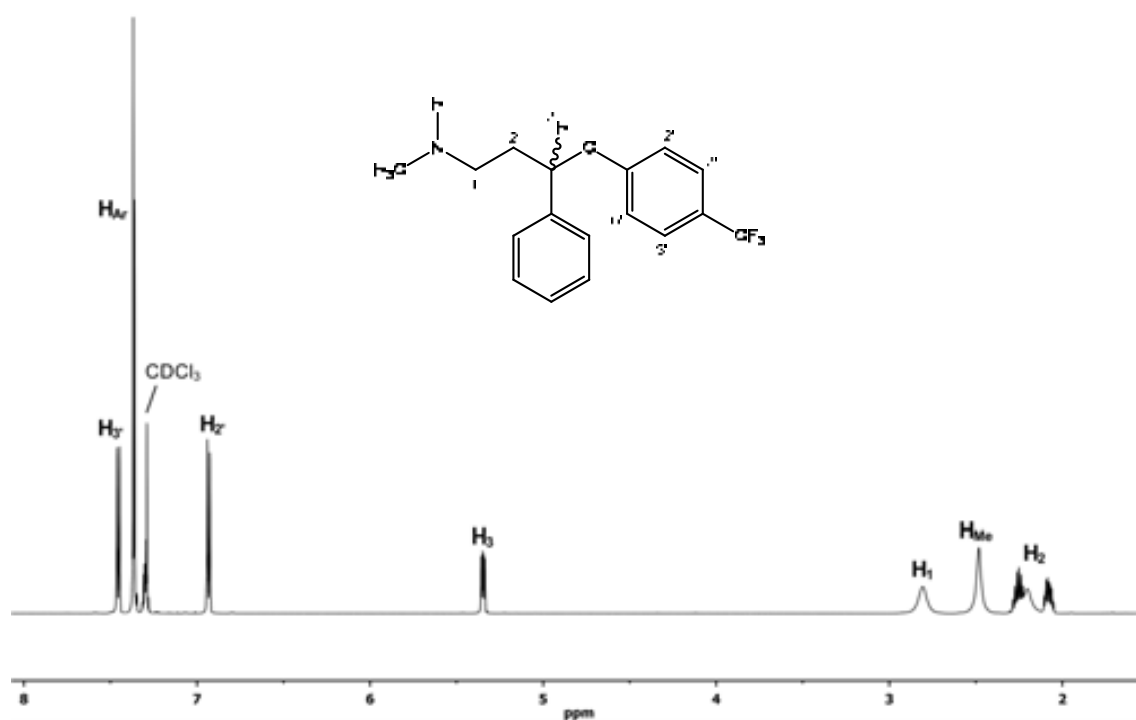


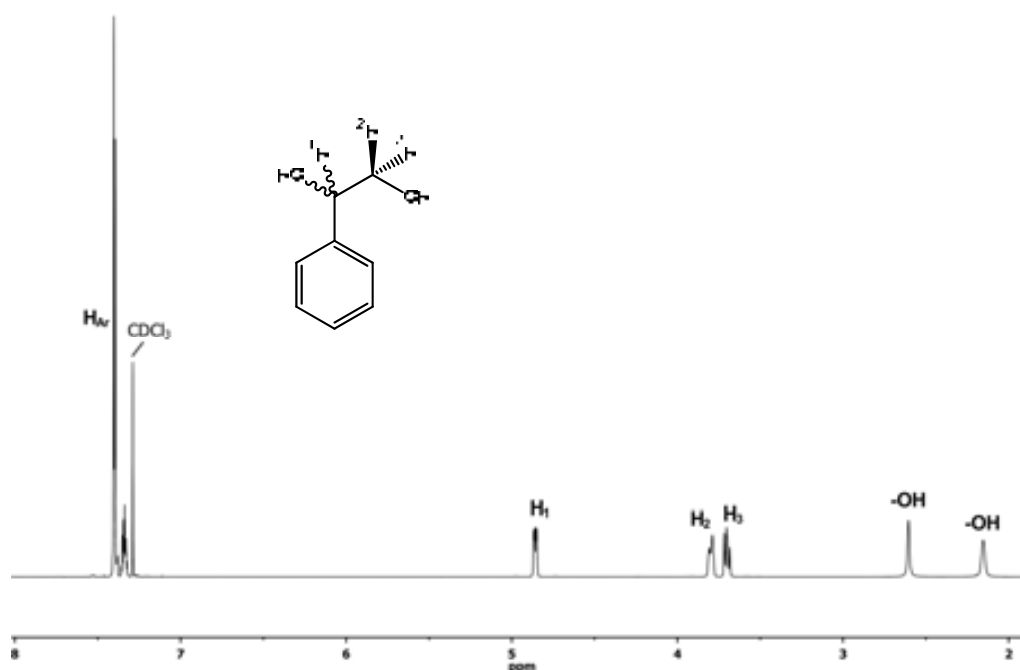
Figura 10.3. Espectres de ^1H -RMN de l'evolució del protons H_8 de la amina racèmica **22** (a) en absència de diol (**aR,R,R**)-**21** (b) fins a (k) addicions successives de 0.2 en 0.2 equivalents de (**aR,R,R**)-**21**. De (l) fins a (m) addicions successives de 0.5 en 0.5 equivalents de (**aR,R,R**)-**21**. Les FIDs han estat tractades amb GM (LB = -1 Hz, GB = 0.6)



Espectre 10.63. Espectre $^1\text{H-RMN}$ 600 MHz de **x** en CDCl_3



Espectre 10.64. Espectre $^1\text{H-RMN}$ 600 MHz de **x** en CDCl_3

Espectre 10.65. Espectre ^1H -RMN 600 MHz de **x** en CDCl_3

Mètode de Job

Mostra	ml (<i>aR,R,R</i>)-21	ml 51	[(<i>aR,R,R</i>)-21] M	[51] M	χ (<i>aR,R,R</i>)-21	χ 51
1	0,60	0,00	0,0099	0,0000	1,0	0,0
2	0,54	0,06	0,0089	0,0010	0,9	0,1
3	0,48	0,12	0,0079	0,0020	0,8	0,2
4	0,42	0,18	0,0069	0,0030	0,7	0,3
5	0,36	0,24	0,0059	0,0040	0,6	0,4
6	0,30	0,30	0,0049	0,0050	0,5	0,5
7	0,24	0,36	0,0040	0,0060	0,4	0,6
8	0,18	0,42	0,0030	0,0069	0,3	0,7
9	0,12	0,48	0,0020	0,0079	0,2	0,8
10	0,06	0,54	0,0010	0,0089	0,1	0,9
11	0,00	0,60	0,0000	0,0099	0,0	1,0

Taula 10.1. Volum (ml) de dissolució mare afegit a cada mostra. Valors de concentració de diol (*aR,R,R*)-21 i aminoindanol 51 en cada mostra, essent la fracció molar χ (*aR,R,R*)-21 = [(*aR,R,R*)-21]/0.0099 i χ 51 = [51]/0.0099.

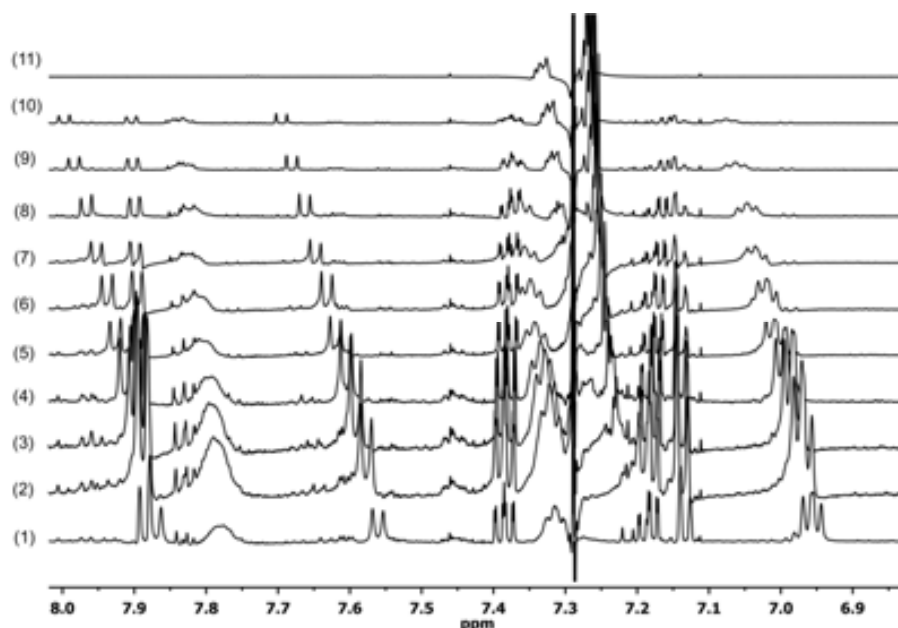


Figura 10.4. Espectres de ^1H -RMN a 600MHz i 298 K de les mostres 1 a 11 on s'observa l'evolució dels senyals dels protons aromàtics de l'aminoindanol (1S,2R)-51 a mesura que augmenta la proporció de diol (aR,R,R)-21.

Mostra	χ (aR,R,R)- 21	[(aR,R,R)-21] M	$\Delta\delta$ -CH _{2R} - [(aR,R,R)- 21]·10 ⁵	$\Delta\delta$ -CH _{2S} - [(aR,R,R)- 21]·10 ⁵	$\Delta\delta$ H ₂₀ [(aR,R,R)- 21]·10 ⁵
1	1,0	0,0099	0,00	0,00	0,00
2	0,9	0,0089	13,27	4,45	
3	0,8	0,0079	24,94	8,47	2,45
4	0,7	0,0069	31,38	10,88	4,50
5	0,6	0,0059	37,35	12,71	5,05
6	0,5	0,0049	37,71	12,92	5,59
7	0,4	0,0040	37,25	12,75	5,94
8	0,3	0,0030	33,08	11,34	5,46
9	0,2	0,0020	26,03	8,93	4,57
10	0,1	0,0010	14,64	5,04	2,62
11	0,0	0,0000	0,00	0,00	0,00

Mostra	χ (aR,R,R)- 21	[(aR,R,R)-21] M	$\Delta\delta$ H ₃ i H ₆ [(aR,R,R)- 21]·10 ⁵	$\Delta\delta$ H ₁₂ [(aR,R,R)- 21]·10 ⁵	$\Delta\delta$ H ₁₈ [(aR,R,R)- 21]·10 ⁵
1	1,0	0,0099	0,00	0,00	0,00
2	0,9	0,0089	11,94	14,43	0,00
3	0,8	0,0079	20,90	24,47	11,72
4	0,7	0,0069	26,26	30,83	19,54
5	0,6	0,0059	30,70	34,86	24,59
6	0,5	0,0049	30,58	35,09	26,18
7	0,4	0,0040	30,52	34,25	26,80
8	0,3	0,0030	27,32	30,32	24,50
9	0,2	0,0020	21,22	23,69	19,68
10	0,1	0,0010	11,92	13,28	11,19
11	0,0	0,0000	0,00	0,00	0,00

Taula 10.2. Valors de fracció molar, concentració i variacions del desplaçament químic dels protons del diol (aR,R,R)-21 mesurat per a cada una de les mostres preparades.

Mostra	χ_{53}	[53] M	$\Delta\delta_{H_3} \cdot [(R)-53] \cdot 10^5$	$\Delta\delta_{H_2} \cdot [(R)-53] \cdot 10^5$	$\Delta\delta_{H_1} \cdot [(R)-53] \cdot 10^5$
1	0,0	0,0000	0,00	0,00	0,00
2	0,1	0,0011	3,14	2,75	4,18
3	0,2	0,0022	6,14	5,17	7,93
4	0,3	0,0033	7,75	6,42	10,32
5	0,4	0,0043	9,21	6,99	11,94
6	0,5	0,0054	9,77	7,11	12,32
7	0,6	0,0065	9,90	7,17	12,64
8	0,7	0,0076	9,04	5,85	11,63
9	0,8	0,0087	7,73	4,78	10,25
10	0,9	0,0098	5,57	2,64	7,33
11	1,0	0,0109	0,00	0,00	0,00

Taula 10.3. Valors de fracció molar, concentració i variacions del desplaçament químic dels tres protons del diol (R)-53 seguits en cada una de les mostres preparades.

Mostra	$\chi_{(aR,R,R)-21}$	$[(aR,R,R)-21]$ M	$\Delta\delta_{-CH_{2R}-} \cdot [(aR,R,R)-21] \cdot 10^5$	$\Delta\delta_{-CH_{2S}-} \cdot [(aR,R,R)-21] \cdot 10^5$	$\Delta\delta_{H_3 i} \cdot H_6 \cdot [(aR,R,R)-21] \cdot 10^5$	$\Delta\delta_{H_{12}} \cdot [(aR,R,R)-21] \cdot 10^5$
1	1,0	0,0109	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,9	0,0098	25,00	8,82	19,41	21,18
3	0,8	0,0087	34,43	11,42	27,45	29,11
4	0,7	0,0076	41,56	14,18	33,33	35,99
5	0,6	0,0065	48,70	16,21	38,76	41,77
6	0,5	0,0054	50,00	17,27	40,69	43,74
7	0,4	0,0044	46,93	15,95	38,17	41,27
8	0,3	0,0033	41,28	13,76	33,79	36,05
9	0,2	0,0022	30,98	10,52	25,01	27,30
10	0,1	0,0011	17,52	5,78	14,18	14,78
11	0,0	0,0000	0,00	0,00	0,00	0,00

Taula 10.4. Valors de fracció molar, concentració i variacions del desplaçament químic per a quatre bandes del diol (aR,R,R)-21 seguides en cada una de les mostres preparades.

δ_c		$(\delta_c/K)^{1/2}$		K	
(1R,2S)-51	(1S,2R)-51	(1R,2S)-51	(1S,2R)-51	(1R,2S)-51	(1S,2R)-51
0,7319	0,8306	-0,2707	-0,2534	9,9879242	12,935366
0,8121	0,7689	-0,2747	-0,2429	10,76198	13,032113
1,5749	1,31185	-0,379	-0,3252	10,96414	12,40461

Taula 10.5. Valors de K obtinguts a partir de les rectes del gràfic 7.6 (270 K).

δ_c		$(\delta_c/K)^{1/2}$		K	
(1R,2S)-51	(1S,2R)-51	(1R,2S)-51	(1S,2R)-51	(1R,2S)-51	(1S,2R)-51
0,6085	0,7253	-0,1474	-0,1503	28,006937	32,106999
0,7017	0,6861	-0,1541	-0,149	29,549232	30,904013
1,3184	1,1514	-0,2006	-0,2019	32,763126	28,245781

Taula 10.6. Valors de K obtinguts a partir de les rectes del gràfic 7.7 (250 K).