

5 HPLC QUIRAL: RESOLUCIÓ D'ENANTIÒMERS EN FASES ESTACIONÀRIES QUIRALS (CSP)

5.1 INTRODUCCIÓ

La cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) s'ha convertit en una tècnica indispensable per a l'aïllament i purificació de molts compostos quirals a gran escala¹, competint amb altres mètodes com la síntesi asimètrica i la resolució cinètica *via* biocatàlisi.²

La resolució d'enantiòmers *via* HPLC quiral es basa en la formació de complexos diastereoisomèrics transitoris en la superfície de la columna. L'enantiòmer que forma el diastereoisòmer més estable quedarà més retingut mentre que l'enantiòmer que eluirà primer serà aquell que haurà format el complex diastereoisomèric menys estable. Per tant, un factor determinant perquè es doni la separació és que els complexos diastereomèrics formats entre la CSP i cadascun dels enantiòmers tinguin constants de formació diferents. A diferència de la RMN aquesta és un tècnica que es troba sempre fora de l'equilibri.

Les primeres resolucions d'enantiòmers mitjançant CSP es van dur a terme utilitzant absorbents quirals naturals com la llana i altres polisacàrids. A principis dels anys 20, es va aconseguir separar per primera vegada una mescla racèmica de tints per absorció enantioselectiva sobre llana.³ Kotake *et al.*⁴ van aprofitar la quiralitat que presenten alguns polisacàrids, concretament la cel·lulosa, per separar diversos aminoàcids a través de la cromatografia de paper. Dagliesh⁵ va estendre aquest estudi i al 1952 va proposar el model dels tres punts d'interacció, en el qual postula que són necessàries tres interaccions simultànies perquè tingui lloc una absorció

¹ a) Francotte, E. *J. Chromatogr. A* **1992**, 576,1. b) Francotte, E.J. *Chromatogr. A* **1994**, 666, 565. c) Francotte, E. in *The Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use*; Eds.: H.Y.Aboul-Enein, I.W.Wainer, Wiley, New York, **1997**, Chapter. 23, p. 633. d) Francotte, E. in *Chiral Separations ; Applications and Technology* (Ed.: S.Ahuja), American Chemical Society, Washington, DC, **1997**, Chapter. 10, p. 271.

² Stinson, S.C. *Chem. Eng. News* **1995**, 73, 44.

³ a) Ingersoll, A.W.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, 44, 2930. b) Porker, C.W.; Ihrig, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, 45, 1990.

⁴ Kotake, M.; Sakan, T.; Nakamura, N.; Senoh, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2973.

⁵ a) Dagliesh, C. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3940.

enantioselectiva. Basant-se en aquest model, Baczuk⁶ va dissenyar la primera fase quiral específica per separar els enantiòmers de la 3-(3,4-dihidroxifenil)alanina. Aquesta CSP estava constituïda per un selector quiral, la L-argenina, unit covalentment a un suport aquiral concretament la resina Sephadex G 25. Més endavant, durant els 70, Pirkle i col·laboradors⁷ van començar a utilitzar els agents de solvatació quiral, que presentaven discriminació estereoisomèrica en solució, en resolucions cromatogràfiques.

Al mercat actual es disposa d'un elevat nombre de fases estacionàries quirals tant d'origen natural com sintètiques. Aquestes CSP es poden classificar segons la naturalesa química del selector o suport responsable de la enantiodiferenciació en:

- columnnes tipus Pirkle (veure apartat 5.2).
- columnnes de cel·lulosa i derivats: la separació enantiomèrica ve donada per una combinació d'interaccions atractives i d'inclusió.
- CSP de ciclodextrina:⁸ en aquest cas, el solut enantiomèric s'inclou dins la cavitat quiral donant lloc a complexos d'inclusió diastereoisomèrics.
- columnnes d'èters corona: actuen de forma similar a les columnnes de ciclodextrina.
- CSP de proteïnes: la enantiodiferenciació és deguda a interaccions polars i hidrofòbiques.
- columnnes que presenten ions metàl·lics en la seva estructura: la formació de complexos metàl·lics diastereomèrics provoca la separació dels enantiòmers. Aquesta tècnica va ser desenvolupada per Davankov⁹ i s'anomena *chiral ligand exchange chromatography* (CLEC). Ha estat utilitzada bàsicament en la resolució d'aminoàcids.
- columnnes de macrocicles amb propietats antibiòtiques.¹⁰ De moment només s'ha assajat la capacitat de tres antibiòtics com a CSP, Rifamicina, Vancomicina i Ticoplanina.

Una alternativa a les CSP són les CMPA (*chiral mobile phase additives*). En aquest cas, l'element quiral causant de la diferenciació en les molècules de solut enantiomèric s'addiciona a la fase mòbil, mentre que la fase estacionària és aquiral.

⁶ Baczuk, R. J.; Landram, G. K.; Dubois, R. J.; Dehm, H. C. J. *Chromatogr.* **1971**, *73*, 2973.

⁷ Pirkle, W. H.; House D. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1957.

⁸ Armstrong, D. W. *Bonded phase material for chromatographic separations.* **1985**. U.S. patent 4539399.

⁹ Davankov, V. A.. *Advances in chromatography*, Marcel Dekker, NY, **1980**, vol. 18, p.139.

¹⁰ Armstrong, D. W.; Tang, Y.; Chen, S.; Zhou, Y.; Bagwill, C.; Chen, J-R. *Analytical Chemistry*, **1994**, *66*, 1473.

L'enantiodiferenciació dependrà de la relativa afinitat que tingui l'additiu quiral amb la fase estacionària i amb el solut a separar.

Aquest mètode presenta una sèrie d'avantatges respecte les CSP. És més versàtil, ja que es disposa d'un rang ampli d'additius; permet utilitzar columnes *standard*, és a dir, no quirals (les quals són més barates); i permet que l'ordre d'elució dels enantiòmers és pugui invertir amb facilitat, només cal canviar la configuració de l'additiu quiral. Per contra, també mostra una sèrie d'inconvenients. Cal eliminar l'additiu quiral després de la cromatografia, les separacions són més difícils, i per últim no és molt útil a gran escala donat que, si els additius no es reciclen el procés de separació es pot encarir considerablement.

5.2 RECONeixEMENT QUIRAL EN FASES ESTACIONÀRIES QUIRALS

El reconeixement quiral,¹¹ en termes cromatogràfics, és la capacitat que té un compost enantiopur per crear interaccions de forma preferent amb un dels enantiòmers d'un altre compost. Aquest reconeixement és un procés recíproc de manera que si una fase quiral estacionària funcionalitzada amb l'enantiòmer (+)-A, distingeix entre (+)-B i (-)-B, llavors aquesta CSP derivatitzada amb (+)-B podrà distingir (+)-A de (-)-A.

Com ja s'ha dit anteriorment, la separació cromatogràfica d'enantiòmers a través d'una CSP requereix la formació d'absorbents o complexos diastereoisòmerica entre la fase quiral i la mostra a resoldre. Aquesta complexació és una condició necessària però no suficient. Perquè realment tingui lloc la resolució cal que l'energia lliure de formació dels dos complexos formats sigui diferent [ΔG]. Com més gran sigui aquesta diferència més gran serà la separació. El paràmetre cromatogràfic que s'utilitza per mesurar el grau de separació entre dos components d'una mostra és l' α (factor de separació).

$$\alpha = (t_2 - t_1)/(t_1 - t_0)$$

Equació 5-1

on t_2 i t_1 són els temps de retenció del segon i el primer enantiòmer eluïts respectivament, i t_0 és el temps mort o temps en que tarda en sortir de la columna un component que no interacciona amb la fase estacionària quiral.

La relació entre α i l'estabilitat dels complexos formats segueix la següent equació:

¹¹ Pirkle, W.H.; House, D.W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1957.

$$\Delta G = -RT \ln$$

Equació 5-2

Aquest paràmetre depèn també d'altres factors com la temperatura, la polaritat de la fase mòbil i del flux. Per tant, per aconseguir una bona discriminació enantiomèrica cal dur a terme un procés d'optimització d'aquests factors.

Les forces intermoleculares involucrades en el reconeixement quiral, i per tant responsables de l'enantiodiferenciació, acostumen a ser tipus enllaç d'hidrogen, *-stacking*, interaccions dipol-dipol, interaccions estèriques o hidrofòbiques. Perquè tingui lloc l'enantiodiferenciació cal que almenys una d'elles sigui estereoquímicament dependent.

En aquesta tesi doctoral s'ha treballat amb fases estacionàries quirals tipus Pirkle. El Professor Pirkle ha desenvolupat una gran varietat de reblliments quirals basant-se en la teoria dels tres punts d'interacció proposada per Dagliesh i en el concepte de reciprocitat.

En aquests tipus de CSP el reconeixement molecular té lloc en els punts d'unió entre el selector quiral i el solut enantiomèric (Figura 5-1).

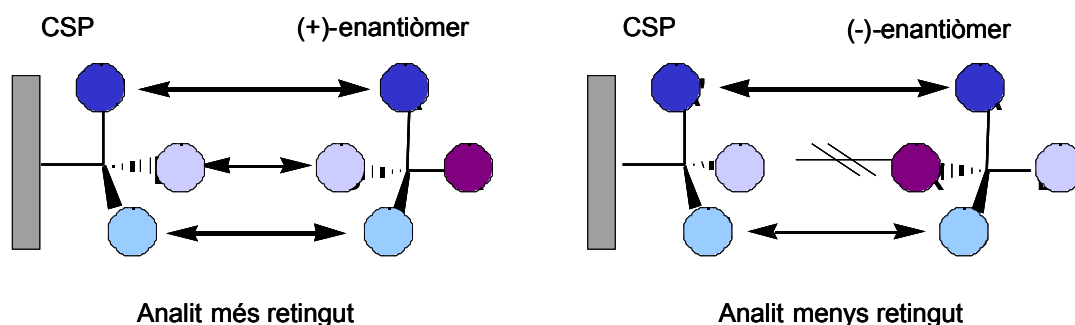


Figura 5-1

Aquests punts d'unió acostumen a ser anells aromàtics *-àcids* o *-bàsics*, responsables de les interaccions *-stacking*; grups funcionals àcids i bàsics, els quals donen lloc a la formació d'enllaços d'hidrogen; i grups de gran volum causants de les interaccions estèriques.

Durant la realització d'aquest treball s'han utilitzat dues CSPs quirals tipus Pirkle, la Whelk-O1 i la Whelk-O2. Aquesta última és una versió trifuncionalitzada de la primera, ideal per a separacions preparatives. Les dues tenen el reblliment format per un suport de sílice funcionalitzada amb el selector quiral (3*R*,4*R*)-4-(3,5-dinitrobenzamido)-1,2,3,4-tetrahidrofenantrè (Figura 5-2).

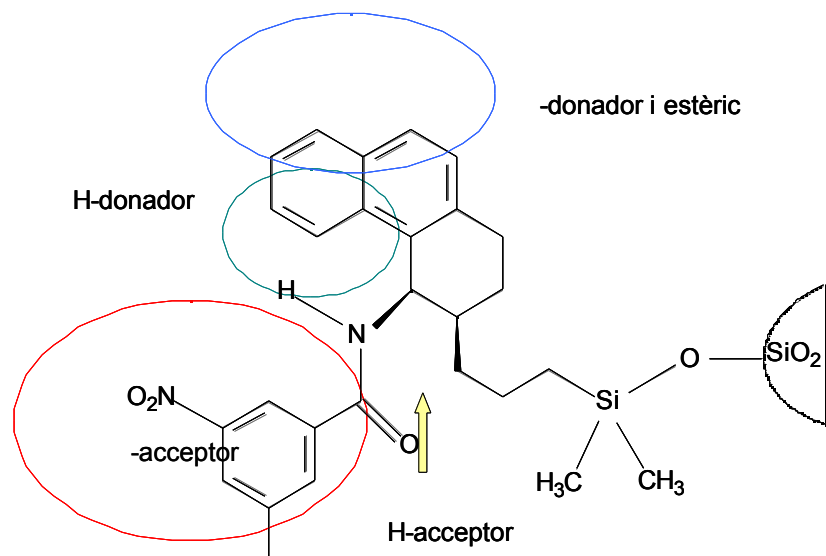


Figura 5-2: Estructura del selector quiral de la Whelk. Punts d'unió i tipus d'interaccions que permet.

Donats els grups funcionals que presenten aquestes fases estacionàries quirals permeten la separació de compostos orgànics que posseeixin tant centres àcids com bàsics i que puguin donar lloc a interaccions *-stacking*, és a dir que continguin grups aromàtics.

6 CÀLCULS TEÒRICS: MECÀNICA MOLECULAR I LA SEVA APLICACIÓ EN L'ANÀLISI CONFORMACIONAL

6.1 INTRODUCCIÓ

Els càlculs teòrics s'estan convertint en una eina molt utilitzada en l'elucidació estructural i en l'estimació *a priori* de la reactivitat d'una molècula, tenint aplicacions en diversos camps com la biologia molecular, la química orgànica i la química inorgànica.

Segons el mètode que utilitzin per avaluar l'energia del sistema en estudi, es poden dividir en dos grans grups: els mètodes mecano-quàntics, basats en els orbitals moleculars i els mètode empírics basats en la mecànica clàssica. Aquests últims són conceptualment més simples, permeten realitzar càlculs energètics ràpids i per molècules mitjanament grans donen resultats molt més precisos. Tots aquests factors han contribuït a la decisió d'utilitzar els mètodes empírics, concretament la mecànica molecular, en aquesta tesi.

6.2 CARACTERÍSTIQUES DE LA MECÀNICA MOLECULAR

La Mecànica Molecular (MM, *molecular mechanics*) està basada en l'aproximació de Born-Oppenheimer segons la qual, el moviment dels electrons és molt més ràpid que el dels nuclis, fet que permet deslligar-los i estudiar-los mitjançant equacions separades. Així doncs, la MM ignora els electrons i tracta la molècula com un conjunt d'esferes (àtoms de dimensions definides) unides per molles (forces elàstiques o harmòniques). Aquestes forces elàstiques es defineixen mitjançant funcions d'energia potencial que conjuntament amb els paràmetres utilitzats en la seva avaluació (longituds d'enllaç, angles d'enllaç, interaccions no enllaçants etc.) es coneixen com camps de força de valència (*valence force fields*). L'energia total del sistema, anomenada energia estèrica, es defineix com la suma de funcions de potencial (Equació 6-1) que reproduïxen característiques estructurals de la molècula.

$$E=E_s+E_b+E_w+E_{nb}+\dots$$

Equació 6-1

On E_s és l'energia de compressió o extensió de l'enllaç (*stretching*); E_b és l'energia produïda en variar els valors de l'angle d'enllaç (*bending*); E_w , l'energia de torsió deguda al *twisting* dels angles; i E_{nb} , l'energia per a les interaccions no enllaçants (*non bonding*) que inclou interaccions de Van der Waals, interaccions electrostàtiques i energia de l'enllaç d'hidrogen.

Cada una d'aquestes funcions d'energia representa una deformació molecular, respecte una geometria arbitrària de referència. No existeixen unes normes sobre quantes o quin tipus de funcions d'energia potencial cal utilitzar, ni quins són els paràmetres correctes. Així, cal optimitzar els diferents paràmetres perquè reproduïxin al màxim les propietats experimentals d'un conjunt de compostos models o bé disposar de paràmetres obtinguts a partir de dades experimentals. És per això, que existeix una gran varietat de camps de força, cadascun dels quals s'ajusta a una determinada família de molècules. Els camps de forces més utilitzats en química orgànica són: AMBER¹ (Kollman), CHARMM² (Karplus), MM2,³ MM3⁴ i MM4⁵ (Allinger). Un cop s'ha definit el camp de forces i s'han escollit els paràmetres obtenim una primera geometria aproximada de la molècula en estudi. A partir d'aquesta es busca un joc de coordenades que redueixi al mínim la suma de contribucions energètiques degudes a deformacions de les coordenades internes i a les interaccions entre àtoms no enllaçants. Així doncs, el resultat final d'utilitzar un mètode de càlcul és la obtenció d'un mínim energètic, el qual cal tenir en compte que pot ser local o absolut.

6.3 ANÀLISI CONFORMACIONAL TEÒRICA: UNA APLICACIÓ DE LA MECÀNICA MOLECULAR

L'anàlisi conformacional teòrica correlaciona una sèrie de paràmetres geomètrics de la molècula com són la longitud d'enllaç, l'angle d'enllaç i l'angle diedre, amb la variació d'energia estèrica dels diferents confòrmers analitzats. A partir de les dades energètiques i estructurals obtingudes per MM es fa una representació de l'energia del sistema en funció de la variació d'un angle diedre, obtenint-se una superfície energètica, o bé es

¹ Weiner, J. S.; Kollman, A. P.; Coss, D. A.; Singh, U. C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765.

² Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 801.

³ Allinger, N.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127.

⁴ Allinger, N. L.; Yuh, Y.H.; Lii, J-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8522.

⁵ Allinger, N. L.; Chen, K.; Lii, L-H. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 642.

representa la variació de l'energia estèrica al moure dos angles diedres d'on s'obté una superfície de corbes de nivell.

El procediment a seguir consisteix en fer una rotació d'un angle diedre deixant l'altre fix i optimitzar l'energia i la geometria del sistema. Posteriorment, a l'angle diedre fixat se li donen valors consecutius per tal d'assolir una corba energètica on hi haurà mínims i màxims energètics, que donen els estats de transició.

Un cop es disposa de totes les dades, aquestes es poden representar gràficament amb una superfície de potencial en dos o tres dimensions amb l'ajut de programes informàtics de representacions gràfiques (per exemple, GRAPHER).

7 RECEPTORS MOLECULARS: MACROCICLES QUIRALS

7.1 INTRODUCCIÓ

Els receptors moleculars es defineixen com a estructures orgàniques capaces d'unir-se a substrats iònics i/o moleculars de forma selectiva a través d'una sèrie d'interaccions intermoleculars, donant lloc a un agregat entre dues o més espècies. Quan aquests receptors moleculars tenen geometries cícliques i disposen d'una cavitat en la qual el substrat es pot allotjar, es parla de compostos d'inclusió.

El terme "compost d'inclusió" va ser usat per primera vegada, per Schlenk,¹ l'any 1951. Dins la química d'aquests compostos s'anomena *host* a aquelles molècules que tenen la propietat d'incloure o englobar altres molècules en el seu interior i *guest* a la molècula que s'hi inclou. El *guest* es situa a l'interior de la cavitat del *host* sense que aquest pateixi distorsions apreciables en la seva estructura. A part d'una lleugera deformació, la grandària i la forma de la cavitat resten pràcticament inalterables.

Les forces que mantenen units els complexos *host-guest* són el resultat d'una combinació d'interaccions tipus enllaç d'hidrogen, parells iònics, atraccions metall-ligand, atraccions de Van der Waals, interaccions π , etc.

Un requeriment important per a la formació d'un complex d'inclusió és que la molècula a incloure, o almenys part d'aquesta, càpiga en la cavitat del macrocicle. Aquesta compatibilitat de dimensions entre les dues molècules és determinant per a l'estabilitat del complex, encara que el balanç energètic de tot el procés d'inclusió no depèn només d'aquest factor estèric, sinó també entre d'altres, de la polaritat de la molècula *guest* respecte la polaritat del interior de la cavitat i la del dissolvent. De totes maneres, sembla que els criteris geomètrics són més importants que els purament químics a l'hora de determinar el tipus de molècules que s'inclouran en el macrocicle.² Quan la cavitat és quirals, també cal tenir en compte un altre factor la quiralitat tant del *host* com del *guest*.

Existeixen una gran varietat de molècules capaces d'actuar com a *host* en un compost d'inclusió. Segons la seva estructura i aplicació es poden classificar en inorgànics, com

¹ Schlenk, W. *Forstchr. Chem. Forsch.* **1951**, 2, 92.

² Cohen, J.; Lach, J. J. *Pharm. Sci.* **1963**, 52, 132.

per exemple zeolites, kaolinites, etc.; en orgànics, èters corona, calixarens,³ ciclodextrines,⁴ urea, criptants, etc. i en molècules biològiques,⁵ com és el cas dels antibiòtics ionòfors, midó i enzims.

Un dels reptes més atractius per un químic orgànic és el de dissenyar i sintetitzar compostos que simulin les propietats i la manera d'actuar de la química implicada en l'evolució, és a dir, de la química de la vida. La complexació entre un enzim i el seu substrat, entre un inhibidor i un receptor és un punt clau en la catàlisi i la regulació de processos biològics. La cooperació entre els grups funcionals responsables de la catàlisi en un enzim és possible només si aquests grups funcionals estan situats en posicions que convergeixin amb els punts d'unió del substrat, normalment situats en una cavitat. Per tant el disseny, la síntesi i l'estudi de compostos orgànics que disposin de cavitats, és a dir, l'estudi dels complexos *host-guest* està plenament justificat.

Quan els *hosts* són macrocicles enantiomèricament purs, una altra gran aplicació d'aquests compostos, és la capacitat d'interaccionar amb *guests* racèmics donant lloc a la formació de complexos diastereomèrics de diferent estabilitat.

L'ús dels compostos d'inclusió per resoldre mescles racèmiques, va ser mencionat per primera vegada en la bibliografia, l'any 1949, quan Pauling⁶ va proposar la idea de sintetitzar, al laboratori, un polímer amb cavitats que solament permetessin incloure un dels enantiòmers d'una mescla racèmica. El concepte pretenia bàsicament imitar la funció dels enzims, que usualment contenen una cavitat quiral en la proteïna i sovint tenen una elevada especificitat amb els enantiòmers del substrat.

Actualment existeixen una gran varietat de macrocicles capaços d'incloure preferentment un dels enantiòmers d'un substrat (Figura 7-1).

³ a) Shinkai, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8933. b) Vicens, J.; Böhmer, V. *Calixarens: a versatile class of macrocyclic compounds*, Kluwer, Dordrecht, **1991**.

⁴ a) Bender, M. L.; Komiyama, M. *Cyclodextrin Chemistry*, Springer, Berlin, **1978**. b) Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology*, Kluwer, Dordrecht, **1988**. c) Bergeron, R. J. *Inclusion Compounds* **1984**, *3*, 391.

⁵ Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1417.

⁶ Pauling, L. *Chem. Eng. News.* **1949**, *27*, 313.

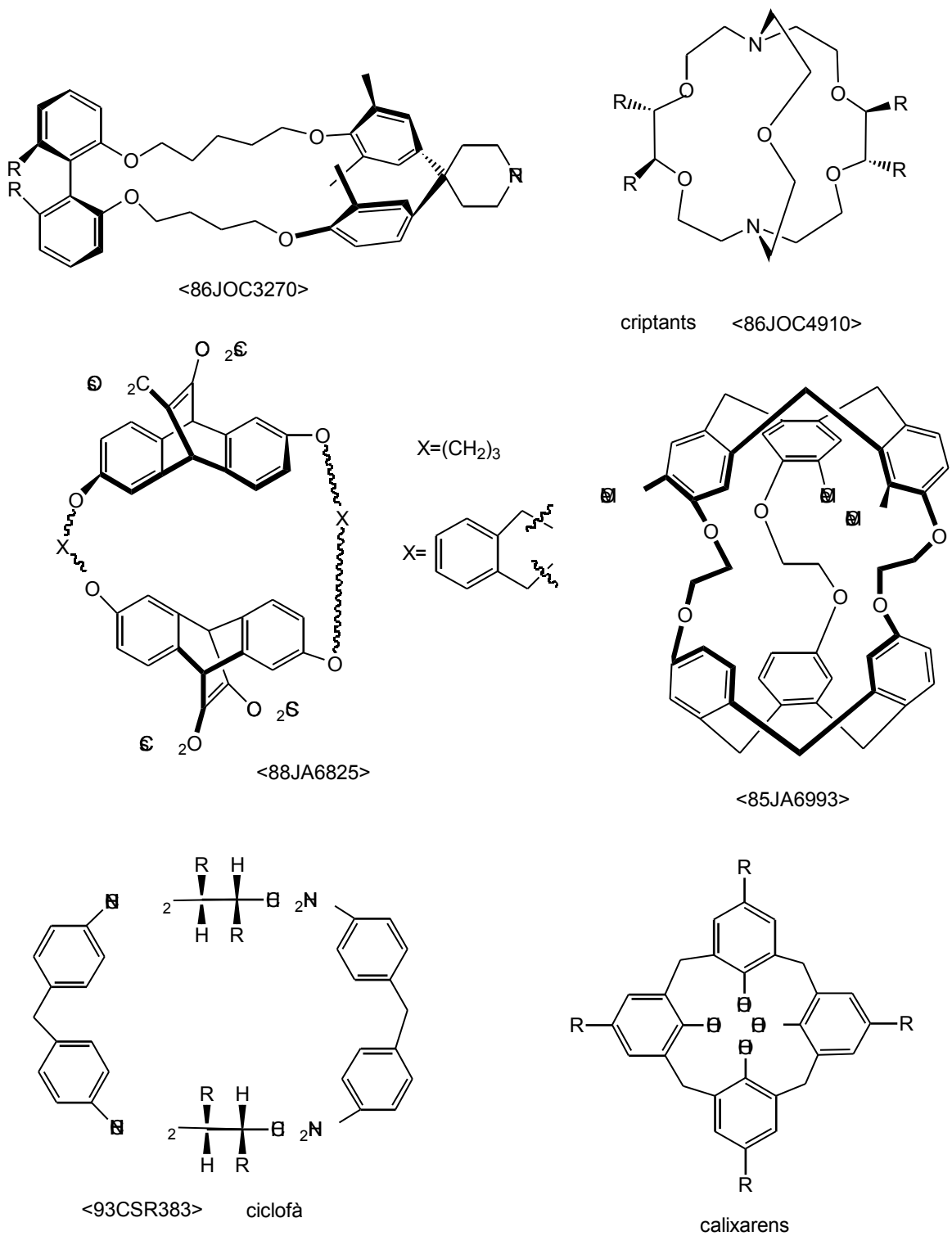


Figura 7-1: Exemples de macrocicles capaços de resoldre mescles enantiomèriques.

Alguns dels més usats són les ciclodextrines i els èters corona.

Les ciclodextrines (α , β , γ) són oligòmers cíclics formats per 6, 7 o 8 unitats de α -D-glucopiranososa, respectivament, unides entre sí mitjançant enllaços (1 \rightarrow 4)-glicosídics (Figura 7-2).

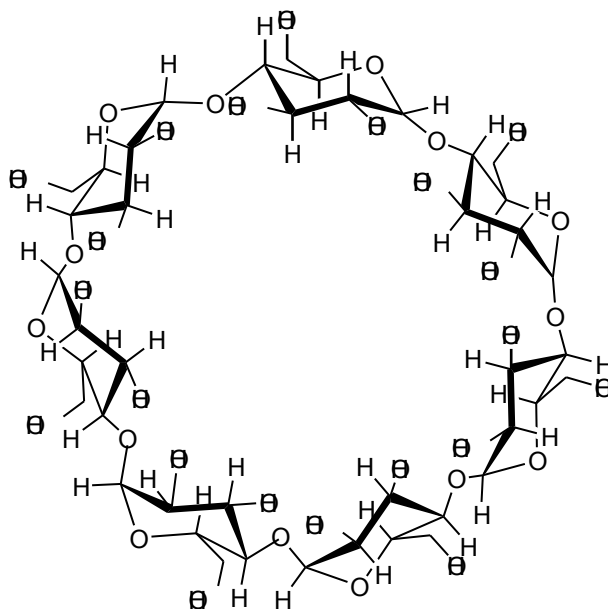


Figura 7-2: Estructura de la β -ciclodextrina.

Aquestes molècules han estat àmpliament utilitzades en el camp de les separacions cromatogràfiques ja que ofereixen la possibilitat d'incloure *guests* de diferent grandària (depenent de quina ciclodextrina s'utilitzi), són capaces de reconèixer diferents grups funcionals del *guest* (depenent de quin derivat de ciclodextrina s'usi) i finalment perquè en ser molècules formades per unitats de D-glucosa són inherentment quirals, per tant permeten distingir entre enantiòmers. Aquesta última propietat, la seva notable versatilitat i el seu baix preu ha convertit les ciclodextrines i els seus derivats en molècules molt utilitzades en la resolució de mesclures racèmiques per cromatografia en capa fina (TLC), cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC),⁷ per cromatografia de gasos (CG),⁸ en

⁷ a) Hinze, W. L.; Riehl, T. E.; Armstrong D. W.; DeMond, W.; Alak, A.; Ward, T. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 237. b) Allenmark, S. *Chromatographic enantioseparation, methods and application*, Chichester: Ellis Horwood; **1991**.

⁸ Schuring, V.; Nowotny H-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 939.

electroforesi capil·lar (EC)⁹ i també actuant com agents d'inducció o de solvatació quiral (CSA) en RMN.¹⁰

El major nombre d'estudis realitzats avaluant la capacitat enantiodiferenciadora de les ciclodextrines s'ha dut a terme mitjançant la cromatografia. Així s'han descrit diferents resolucions com per exemple: la de la *cis*-decalina (de la qual només s'han detectat els dos enantiòmers conformacionals per ¹³C-RMN),¹¹ el trans-1,2-ciclohexandiol,¹² la metadona¹³ (important narcòtic-analgèsic), el cetoprofen¹³ (agent anti-inflamatori), etc.

Els èters corona (Figura 7-3) també són molt utilitzats en la complexació *host-guest*. L'any 1977, Cram i col·laboradors¹⁴ van sintetitzar el primer èter corona amb activitat òptica. Aquest compost va ser posteriorment utilitzat per separar els enantiòmers de diversos èsters d'aminoàcids a través de la cromatografia líquida.

Actualment es poden separar els enantiòmers d'una gran varietat de compostos. El macrocicle òpticament actiu pot formar part de la fase mòbil o bé es pot trobar unit covalentment a la fase estacionària.¹⁵ Quan l'èter corona enantiopur es troba unit a la fase estacionària (*host*) la mescla racèmica injectada actua com a *guest*. La llibertat conformacional dels complexos es veu restringida, fet que permet que un enantiòmer tingui una conformació més favorable energèticament que l'altre produint-se d'aquesta manera la resolució de la mostra.

⁹ a) Vespalec, R.; Bocek, P. *Electrophoresis* **1994**, *15*, 755. b) Bjornsdottir, I.; Hansen, S. H. *Chirality* **1995**, *7*, 219. c) Nishi, H.; Terabe, S. *J. Chromatogr. A* **1995**, *694*, 246. d) Fanali, S. *J. Chromatogr. A* **1997**, *797*, 227. e) Chankvetadze, B. *J. Chromatogr. A* **1997**, *792*, 269.

¹⁰ a) McNicol, D. D.; Rycroft, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *25*, 2173. b) Casy, A. F.; Mercer, A. D.; *Magn. Reson. Chem.* **1988**, *26*, 765. c) Greatbanks, D.; Pickford R. *Magn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 208. d) Casy, A. F.; Cooper, A. D.; Jefferies, T. M.; Gaskell, R. M.; Greatbanks, D.; Pickford, R. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1991**, *9*, 787. e) Salvadori, P.; Ucello-Barreta, G.; Balzano, F.; Bertucci, C.; Chiavacci, C. *Chirality* **1996**, *8*, 423. f) Holzgrabe, U.; Mallwitz, H.; Branch, S. K.; Jefferies, T. M.; Wiese, M. *Chirality* **1997**, *9*, 211. g) Redondo, J.; Blázquez, M. A.; Torrens, A. *Chirality* **1999**, *11*, 694.

¹¹ Dodziuk, H.; Sitkowski, J.; Stefaniak, L.; Jurczack, J.; Sybilska, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 736.

¹² a) Yi, G.; Bradshaw, J. S.; Rossiter, B. E.; Malik, A.; Li, W.; Lee, M. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4844. b) Bradshaw, J. S.; Yi, G.; Rossiter, B. E.; Reese, S. L.; Petersson, P.; Markides, K. E.; Lee, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 79.

¹³ Armstrong, D. W.; Ward, T. J.; Armstrong, R. D.; Beesley, T. E. *Science* **1986**, *232*, 1132.

¹⁴ Siegel, M.; Kaplan, L.; Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *42*, 4173.

¹⁵ Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y.; Hoffman, D. H.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4569.

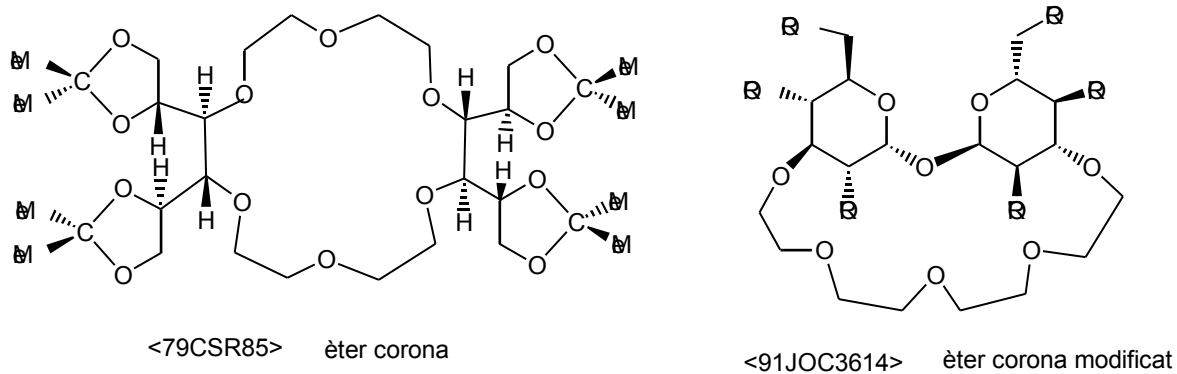


Figura 7-3: Exemples d'èters corona quirals.

7.2 SÍNTESI DE MACROCICLES

Els treballs pioners en la síntesi de macrocicles, és a dir, en reaccions de ciclació van ser realitzats per Ruzicka¹⁶ i Ziegler¹⁷ durant les dècades dels anys 20 i 30. Des d'aleshores i fins ara el principal problema que presenta l'obtenció de compostos cíclics és la competència amb la reacció de polimerització (Figura 7-4).

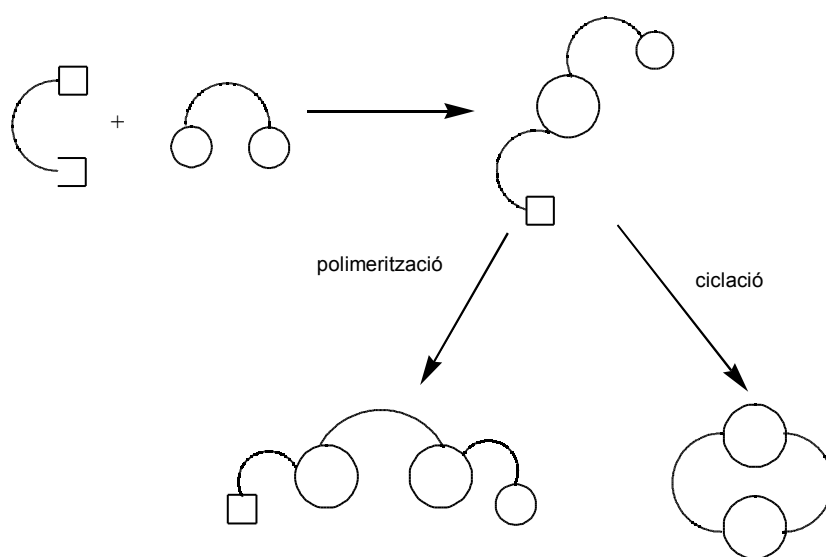


Figura 7-4

¹⁶ Ruzicka, L.; Stoll, M.; Schinz, H. *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 249.

¹⁷ Ziegler, K.; Eberle, H.; Ohlinger H. *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 504, 94.

Per tal de solucionar aquest inconvenient es pot treballar amb reaccions cinèticament ràpides, en tècniques d'alta dilució¹⁸ o bé utilitzant ions metàl·lics o fins i tot molècules orgàniques que actuïn com efecte plantilla¹⁹ "template". Un "template" fa que un conjunt d'àtoms s'organitzi amb una determinada geometria al voltant seu, fet que afavoreix la posterior reacció per uns punts determinats. La principal diferència entre un reactiu i un agent que actuï com a plantilla és que aquest últim intervé en la geometria macroscòpica de la reacció i no en la química intrínseca que condueix a la formació del cicle. El "template" dona instruccions perquè el substrat formi un únic producte mentre que sense ell aquest substrat podria reaccionar de diferents maneres i com a conseqüència s'obtindrien varis productes.

¹⁸ Lindoy, L. F. *The Chemistry of Macrocyclic ligand complexes*, Cambridge University Press, **1989**.

¹⁹ Anderson, S.; Anderson, H. L.; Sanders, J. K. M. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469.