

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
ESCOLA DE DOCTORAT I FORMACIÓ CONTINUADA
DEPARTAMENT DE QUÍMICA**

**ESTUDI DE NOUS AGENTS DE SOLVATACIÓ QUIRAL:
 α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL I
ALTRES**

Marta Pomares Marco

INDEX	<i>i</i>
ABREVIATURES	<i>vii</i>
1. PRESENTACIÓ I OBJECTIUS	1
PART TEÒRICA	
2. RECONeixEMENT MOLECULAR: RECONeixEMENT QUIRAL	7
2.1 Determinació de la puresa enantiomèrica	8
2.2 Determinació de la puresa enantiomèrica per RMN	9
2.2.1 Agents de derivatització quiral (CDA)	11
2.2.2 Reactius lantànids de desplaçament quiral (CLSR)	12
2.2.3 Agents de solvatació quiral (CSA)	19
2.3 Altres aplicacions: Reaccions Diels-Alder asimètriques	19
2.3.1 Conceptes generals	19
2.3.2 Reaccions Diels-Alder asimètriques	20
3. FASES ESTACIONÀRIES QUIRALS: RESOLUCIÓ D'ENANTIÒMERS	23
3.1 Introducció	23
3.2 Mecanisme de reconeixement quiral en fases estacionàries tipus Pirkle	23
3.3 Paràmetres cromatogràfics	25
4. ESTUDI DE LES INTERACCIONS MOLECULARS	27
4.1 El mètode de Job	27
4.2 Determinació de la constant termodinàmica	29
4.2.1 Mètode Equimolar	30
4.3 Efecte nuclear Overhauser (nOe)	31
4.3.1 Introducció	31
4.3.2 Tècniques de RMN emprades	31
4.3.3 Desgasat de mostres	32
5. DETERMINACIÓ DE LA BARRERA DE ROTACIÓ	35
5.1 Ressonància Magnètica Nuclear Dinàmica (RMND)	35
5.1.1 Introducció	35
5.1.2 Consideracions tècniques	35
5.1.3 Avaluació de la constant de velocitat i paràmetres d'activació	36
5.2 Anàlisi conformacional teòrica	38
5.2.1 Introducció a la mecànica molecular	38
5.2.2 Procediment	39
RESULTATS I DISCUSSIÓ	
6. 2,2-DIMETIL-1-(1-NAFTIL)PROPANOL 9. SÍNTESI, RESOLUCIÓ, ESTUDI ESPECTRAL I CONFORMACIONAL	41
6.1 Síntesi del 2,2-dimetil-1(1-naftil)propanol 9	41

6.2	Estudi estructural de la 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanona 32	42
6.2.1	Assignació de l'espectre de ^1H RMN	42
6.2.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN	44
6.3	Estudi estructural del 2,2-dimetil-1(1-naftil)propanol 9	46
6.3.1	Assignació de l'espectre de ^1H RMN	46
6.3.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN	48
6.4	Estudi conformacional del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol 9	50
6.4.1	Nomenclatura	51
6.4.2	Experiments nOe	52
6.4.3	Espectres de ^1H RMN a baixa temperatura	54
6.4.4	Càlcul teòric de la barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_1\text{-C}_9$	55
6.5	Resolució del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol racèmic 9	57
6.5.1	Determinació de la configuració absoluta dels enantiòmers de l'alcohol 9	58
7.	ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'ALCOHOL 9 AMB DIFERENTS SOLUTS	61
7.1	Consideracions generals	61
7.2	Mètode experimental	62
7.3	Assaigs de solvatació	62
7.3.1	Estudi de solvatació entre l'alcohol (<i>R</i>)- 9 i l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic 34	63
7.3.2	Estudi de la solvatació entre l'alcohol (<i>R</i>)- 9 i l'àcid 2-fenil-2-metoxiacètic racèmic 35	65
7.3.3	Estudi de solvatació entre l'alcohol (<i>R</i>)- 9 i la 1-feniletilamina racèmica 36	68
7.3.4	Estudi de solvatació entre l'alcohol (<i>R</i>)- 9 i el mentil- <i>p</i> -toluensulfinat racèmic 37	68
7.4	Discussió	69
8.	α,α'-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL 11. SÍNTESI, RESOLUCIÓ, ESTUDI ESPECTRAL I CONFORMACIONAL	71
8.1	Síntesi de l' , '-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 11	71
8.2	Estudi espectral del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè 41	73
8.2.1	Assignació de l'espectre de ^1H RMN	73
8.2.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C	75
8.3	Resolució de la mescla d'alcohols meso i racèmic de l' , '-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 11	76
8.3.1	Resolució directa del derivat ester 42	76
8.3.2	Determinació de la configuració dels enantiòmers	78
8.4	Estudi espectral dels alcohols diastereoisomèrics 11	79
8.4.1	Estudi de l'alcohol <i>racèmic</i> - 11	80

8.4.2	Estudi de l'alcohol <i>meso</i> - 11	86
8.5	Estudi de la barrera de rotació dels alcohols diastereisomèrics	90
8.5.1	Determinació experimental amb RMND	91
9.	INDUCCIÓ DE QUIRALITAT: SÍNTESI ASIMÈTRICA	93
9.1	Introducció	93
9.2	Síntesi enantioselectiva del l'(<i>R,R</i>)- , '-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 11	93
9.3	Ús del derivat 11 com a auxiliar quiral en la reacció de Diels-Alder	95
9.3.1	Antecedents	95
9.3.2	Síntesi i estudi espectral del monoacrilat de l' , '-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 48	97
9.3.3	Reacció de Diels-Alder de l'acrilat 48 amb ciclopentadiè	100
10.	ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'ALCOHOL 11 AMB DIFERENTS SOLUTS	107
10.1	Assaigs de solvatació	108
10.1.1	Estudi de la solvatació entre l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11 i l'íbuprofen racèmic 50	108
10.1.2	Estudi de la solvatació entre l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11 i la -fenil- -butirolactona racèmica 51	109
10.1.3	Estudi de la solvatació entre l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11 i l'òxid de trans-estilbè 52	111
10.1.4	Estudi de la solvatació entre l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11 i l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic 34	113
10.1.5	Estudi de la solvatació entre l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11 i la Fluoxetina racèmica 53	115
10.1.6	Estudi de la solvatació entre l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11 i la 1-(1-naftil)etilamina racèmica 2	119
10.1.7	Estudi de la solvatació entre l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11 i l'1-aminoindà racèmic 54	126
10.1.8	Estudi de la solvatació entre l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11 i el cis-1-amino-2-indanol 55	128
10.2	Discussió	132
11.	ESTUDI DE LES INTERACCIONS INTERMOLECULARS MITJANÇANT EL MÈTODE DE JOB, LES CONSTANTS D'ASSOCIACIÓ (K) I ELS NOES INTERMOLECULARS	135
11.1	Mètode de Job: determinació de l'estequiometria dels complexos	135
11.1.1	Estudi de l'estequiometria del complex entre el (<i>R,R</i>)- 11 i el (<i>S</i>)- 34	136
11.1.2	Estudi de l'estequiometria del complex entre el (<i>R,R</i>)- 11 i la amina (<i>R</i>)- 2	139
11.1.3	Estudi de l'estequiometria del complex entre el (<i>R,R</i>)- 11 i el (<i>1S,2R</i>)- 55	142
11.2	Determinació de la constant d'equilibri (K) dels complexos diastereoisomèrics	145
11.2.1	Determinació de la constant d'equilibri (K) en la solvatació entre l'1-fenil-1,2-etandiol 34 i l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11	145
11.2.2	Determinació de la constant d'equilibri (K) en la solvatació entre la 1-(1-	

naftil)etilamina 2 i l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11	148
11.2.3 Determinació de la constant d'equilibri (K) en la solvatació entre l'1-amino-2-indanol 55 i l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11	151
11.2.4 Determinació de la constant d'equilibri (K) en la solvatació entre l'1-aminoindà 54 i l'alcohol (<i>R,R</i>)- 11	153
11.3 Estudi dels complexos formats mitjançant experiments nOe	155
11.3.1 Experiments nOe intermolecular de la 1-(1-naftil)etilamina 2 amb (<i>R,R</i>)- 11	156
11.3.2 Experiments nOe intermolecular de l'1-amino-2-indanol 55 amb (<i>R,R</i>)- 11	158
11.4 Discussió	160
12. EXEMPLE D'UN COMPLEX BIMODAL	161
12.1 Estudi dels complexos diastereoisomèrics entre (<i>R,R</i>)- 11 i 55	161
12.2 Estudi del complex entre (<i>RS,SR</i>)- 11 i (<i>1R,2S</i>)- 55	164
13. PERDEUTERO-α,α'-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL 15. SÍNTESI I RESOLUCIÓ	169
13.1 Efecte del relaxament quadrupolar dels nuclis de deuteri	170
13.2 Síntesi del perdeutero- , '-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 15	170
13.3 Resolució de la mescla d'alcohols meso i racèmic del perdeutero- , '-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 15	172
14. ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'ALCOHOL PERDEUTERAT 15 AMB DIFERENTS SOLUTS	175
14.1 Introducció	175
14.2 Reconeixement quiral entre isotopòmers	176
14.3 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (<i>R,R</i>)- 15 i la 1-(1-naftil)etilamina 2	180
14.3.1 Espectre de ¹ H RMN	181
14.3.2 Espectre de ¹³ C RMN	182
14.4 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (<i>R,R</i>)- 15 i la Fluoxetina racèmica 53	183
14.4.1 Espectre de ¹ H RMN	183
14.4.2 Espectre de ¹³ C RMN	184
14.4.3 Espectres bidimensionals HSQC	186
14.5 Discussió	187
15. INTENTS D'OBTENCIÓ DE L'α,α'-DIAMINO-9,10-ANTRACENDIETÀ 12	189
15.1 Síntesi de l' , '-diamino-9,10-antracendietà 12	189
15.1.1 Intents d'obtenció de la imina 62 (ruta a)	190
15.1.2 Obtenció de la imina 64 i posterior addició del nucleòfil (ruta b)	193

15.1.3	Intents d'obtenció de la oxima 66 (ruta c)	195
15.1.4	Obtenció de la amina 12 a partir de l' , -dimetil-9,10-antracendimetanol 74	211
15.2	Valoració de l'ús de l' , '-diamino-9,10-antracendietà 12 com a CSA	220
16.	RESUM I CONCLUSIONS	221
PART EXPERIMENTAL		
17.	PREPARACIÓ DELS PRODUCTES I DESCRIPCIÓ DE LES SEVES	223
	PROPIETATS FÍSiques I ESPECTROSCÒPIQUES	223
17.1	Observacions generals	223
17.2	Preparació de productes	224
17.2.1	Síntesi de la 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanona 32	224
17.2.2	Síntesi del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol 9	225
17.2.3	Síntesi del carbamat 33	226
17.2.4	Síntesi del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè 41	227
17.2.5	Síntesi de l' , -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 11	228
17.2.6	Síntesi de l'acetat de l' , -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 42	230
17.2.7	Síntesi del 9,10-dibromoantracè perdeuterat 57	231
17.2.8	Síntesi del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè perdeuterat-d ₈ 58	231
17.2.9	Síntesi del perdeutero- , -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 15	232
17.2.10	Síntesi de l'acetat del perdeutero- , -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 59	233
17.2.11	Síntesi del bis(<i>N</i> -(1-feniletil)carbamat del (<i>R,R</i>)- , -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 43	234
17.2.12	Reducció enantioselectiva del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè 41	235
17.2.13	Monoacrilat del (<i>R,R</i>)- , -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 48	235
17.2.14	Reacció de Diels-Alder del monoacrilat del (<i>R,R</i>)- , -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 48 i ciclopentadiè	236
17.2.15	Síntesi de l'amina , '-diamino-9,10-antracendietà 12	238
ANNEX		A1

1 PRESENTACIÓ I OBJECTIUS

Es coneix que el comportament químic i l'activitat biològica de les molècules depenen de la quiralitat d'aquestes.¹ Per aquest motiu, la determinació de la puresa enantiomèrica de mostres problema d'una manera fiable, ràpida i econòmica esdevé tot un repte.

Una de les moltes metodologies emprades amb aquesta finalitat és la Ressonància Magnètica Nuclear (RMN). Aquesta tècnica necessita l'ús d'uns estímuls quirals capaços de diferenciar les molècules enantiomèriques. Els agents de solvatació quiral (CSA) són els responsables de produir aquesta diferenciació entre enantiòmers.

La present tesi doctoral s'emmarca dins la línia de recerca ja iniciada fa aproximadament una dècada dins el nostre grup de treball. Durant aquest temps l'objectiu principal ha estat l'obtenció de nous agents de solvatació quiral capaços d'enantiodiferenciar per RMN el màxim nombre de productes racèmics de la manera més eficaç. El fenomen que té lloc en aquest reconeixement quiral entre molècules també ha estat un dels principals objectius d'estudi.

A partir dels auxiliars comercials àmpliament coneguts i emprats com a CSA dins del món de la Química Orgànica²: el 2,2,2-trifluorometil-1-(9-antril)etanol **1**, també anomenat alcohol de Pirkle i la 1-(1-naftil)etilamina **2** (Figura 1.1) es va iniciar l'estudi de nous agents basats en variacions de les seves estructures.

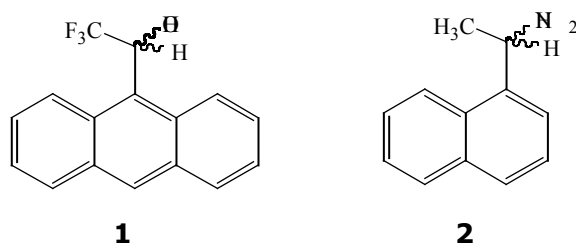


Figura 1.1 CSAs comercials més emprats en Química Orgànica.

La recerca es centra llavors en obtenir nous CSAs que, en primer lloc, permetin la màxima diferenciació dels complexos que aquests formen amb cadascun dels enantiòmers objecte d'estudi i, en segon lloc, proporcionin una major estabilitat en els complexos diastereoisomèrics. Aquests dos factors es tradueixen en majors diferències

¹ Collins, A.N. *Chirality in industry*, New York, 1992.

² Pirkle, W.H.; Hoover, D.J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263.

dels desplaçaments químics corresponents a cadascun dels enantiòmers i, en conseqüència, en una millora en la determinació de la puresa enantiomèrica de la mostra problema.

Referent a l'estabilitat, la hipòtesi de treball es centrava en la rigidesa del complex format entre el CSA i el solut. Fins ara, s'havia suposat que conferint una major rigidesa a l'enllaç Csp^2-Csp^3 , proper al centre quiral, la formació dels complexos seria més estable i, al mateix temps, es milloraria la capacitat inductora del CSA.

Per tal d'augmentar la rigidesa d'aquest enllaç es substituïren els grups CF_3 i CH_3 de **1** i **2**, respectivament, per grups més voluminosos com són els *tert*-butil³ i adamantil⁴. En alguns casos, les molècules aquí descrites (Figura 1.2) havien presentat una bona capacitat inductora.

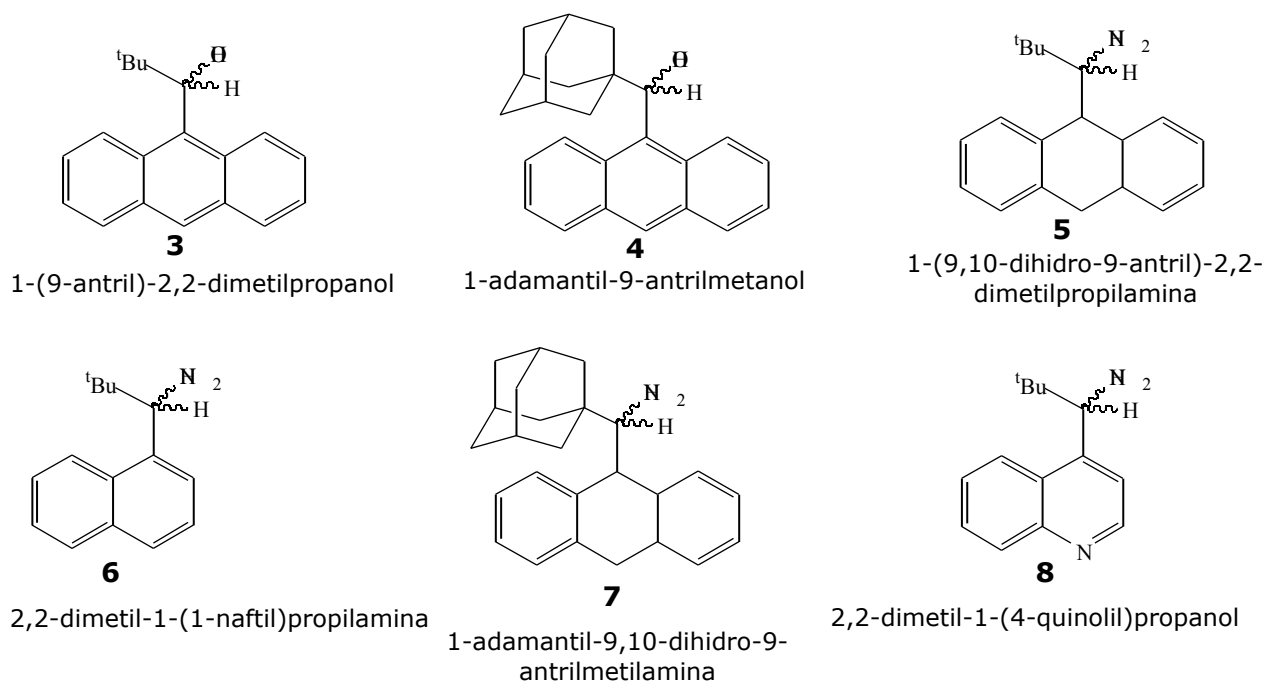


Figura 1.2 Alguns CSAs estudiats en el nostre grup de treball.

A partir d'aquests antecedents, el primer dels objectius del present treball fou la síntesi i l'estudi d'un nou derivat, l'alcohol **9**, que aportés doncs aquesta rigidesa conformacional en l'enllaç Csp^2-Csp^3 . Aquesta elecció estava fomentada en els excel·lents resultats com a inductor quiral proporcionats per la molècula **6**, la qual n'és una anàloga.

³ (a). Moragas, M.; Port, A.; Sánchez-Ruiz, X.; Jaime, C.; Roussel, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1307. (b). Port, A.; Virgili, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3747.

⁴ Almer, S.; Cervelló, E.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3719.

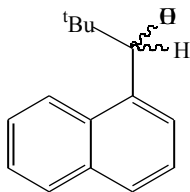


Figura 1.3 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**.

Els resultats de l'estudi d'aquesta molècula, que es presenten al capítol 7, suggeriren dues noves hipòtesis de treball per l'obtenció de millors CSAs:

- (a) l'augment de la superfície aromàtica del CSA de tal manera que l'anisotropia provocada per l'anell aromàtic d'aquest sobre el solut permetés la màxima diferenciació dels entorns magnètics i es tradueix en una bona enantiodiferenciació. Exemple d'això fou l'estudi realitzat amb l'alcohol **10**⁵ en front de diversos soluts.

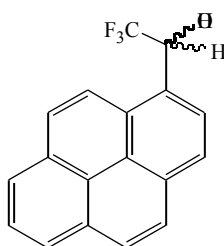


Figura 1.4 2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol **10**.

- (b) que el CSA presenti una major funcionalització per tal d'augmentar l'entorn quiral a l'hora de formar els complexos i possiblement aquest fet es tradueix en una major enantiodiferenciació.

Precisament, l'estudi de l'alcohol , 'bis(trifluorometil)antracendimetanol **11** i l'amina , '-diamino-9,10-antracendietà **12** (Figura 1.5), que es detallen en els capítols 10 i 15, pretenia aprofundir en aquesta segona hipòtesi.

⁵ Muñoz, A.; Virgili, A. *Enantiomer* in press.

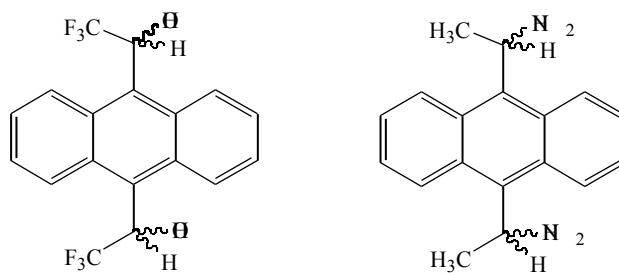


Figura 1.5 , 1,8-bis(trifluorometil)antracendimetanol **11** i , 1,8-bis(metilamino)antracendimetanol **12**.

Finalment, encara quedava pendent un problema plantejat anteriorment en el nostre grup de recerca. La realització de proves de solvatació sovint precisen proporcions [CSA]/[solut] elevades; amb la qual cosa, els senyals del CSA poden arribar a ser molt intensos i dificultar la mesura dels senyals del solut en estudi. Tanmateix, el CSA pot presentar senyals propis que emmascarin els senyals corresponents al solut.

Per aquest motiu, en el grup de recerca ja s'havien sintetitzat i estudiat com a CSAs diversos derivats perdeuterats, l'alcohol de Pirkle perdeuterat **13**⁶ i el perdeutero-2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol **14**⁷.

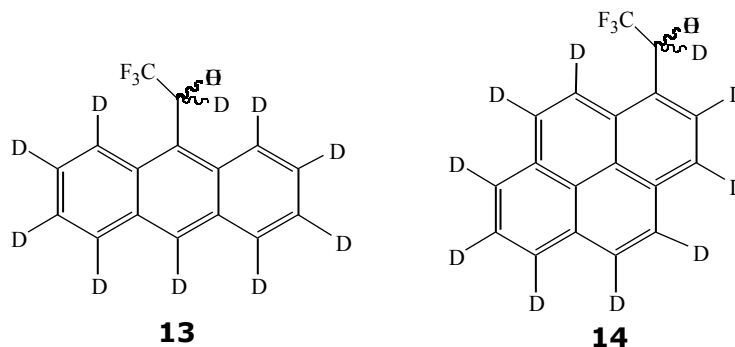


Figura 1.6 Derivats perdeuterats estudiats en el grup de recerca.

La tercera part d'aquest treball, l'estudi del derivat perdeuterat difuncional , 1,8-bis(trifluorometil)antracendimetanol perdeuterat **15**, anava dirigida a solventar aquesta problemàtica, tal i com s'explica en el capítol 14.

⁶ Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7274.

⁷ Muñoz, A.; Sánchez, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5069.

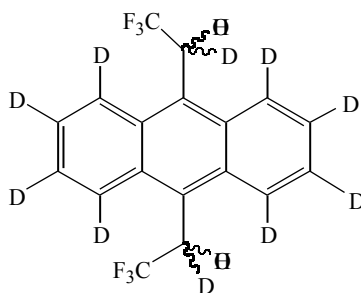


Figura 1.7 Perdeutero-, '-bis(trifluorometil)antracendimetanol **15**.

En resum, l'objectiu global d'aquesta tesi ha estat la síntesi i obtenció dels enantiòmers de tots els compostos proposats, així com l'estudi complet del seu comportament com a inductors quirals per tal d'elucidar els factors clau en l'obtenció de bons CSAs. La valoració de la qualitat dels CSAs, així com l'estudi dels complexos diastereoisomèrics, es basen en els fonaments sobre la interacció d'aquests auxiliars quirals. Per altra banda, l'anàlisi d'aquests resultats s'han realitzat mitjançant la tècnica de RMN; la memòria doncs, comença amb un resum d'aquestes eines emprades en la recerca.

2 RECONeixEMENT MOLECULAR: RECONeixEMENT QUIRAL

El fenomen del *reconeixement molecular* es posa de manifest a les interaccions selectives que controlen o inicien les funcions específiques de les reaccions bioquímiques dels éssers vius. És per això que la vida sense el reconeixement molecular és inimaginable¹.

En concret, aquest regeix els processos bioquímics com el transport molecular, el processat de la informació genètica i les reaccions enzimàtiques. Per tant, una millor comprensió de les lleis i restriccions que operen en les interaccions intermoleculares és important per elucidar els fonaments d'aquests processos. Per aquest motiu, el disseny i l'obtenció de receptors sintètics ha arribat a ser un camp de la química de gran importància i ràpid creixement².

Estudis sobre el reconeixement molecular durant els últims 20 anys han donat les eines necessàries als químics per dissenyar, avaluar i sintetitzar molècules receptores quirals capaces d'interaccionar de manera enantioselectiva. Aquest tipus de molècules desvetllen un gran interès en els camps de la síntesi asimètrica i la resolució d'enantiòmers.

El tipus de forces que intervenen en el reconeixement molecular de molècules neutres són interaccions no-covalents –principalment dipol-dipol, enllaç d'hidrogen, -stacking, efectes hidrofòbics, etc. Precisament, dels estudis de les interaccions se'n pot extreure informació i plantejar un model d'associació entre les molècules que justifiqui la formació de diferents complexos.

Les molècules receptores quirals es poden dividir en dos grans grups segons la seva capacitat d'inclusió, determinada per la grandària i forma: les *host* presenten una estructura cíclica (èters corona, ciclodextrines, etc...) que els dona aquesta capacitat d'inclusió. I per altra banda, el segon grup de molècules, dins de les qual s'inclouen els agents de solvatació quiral (CSA) i els components de les fases estacionàries quirals (CSP) que interaccionen només amb una porció petita de la superfície de la molècula *guest*.

Una de les aplicacions més directes d'aquest segon tipus de molècules és la determinació de la puresa enantiomèrica de soluts quirals mitjançant la ressonància

¹ Webb, T.H.; Wilcox, C.S. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 383.

² Lehn, J.M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.

magnètica nuclear (RMN). Precisament la síntesi d'aquests derivats i l'estudi del tipus d'interaccions que intervenen en el reconeixement quiral és del que tracta la present tesi.

2.1 Determinació de la puresa enantiomèrica

La determinació de la puresa enantiomèrica d'una manera ràpida, senzilla i fiable resulta de gran interès perquè molts dels productes presents, tant en la indústria química com farmacèutica, són quirals i aquests poden presentar una diferent activitat segons quin enantiòmer es sintetitzi.

La mesura del poder rotatori per tal de determinar la puresa enantiomèrica, tot i ser una metodologia senzilla, no resulta del tot fiable ja que la presència de petites impureses òpticament actives poden alterar de manera significativa el valor de l' mesurat. A més, no es pot utilitzar per molècules el poder rotatori de les quals no ha estat descrit prèviament a la literatura.

Per aquest motiu, actualment les tècniques utilitzades amb aquesta finalitat són la cromatografia de gasos quiral (CG)³, l'electroforesi capil·lar⁴, i les ja citades anteriorment HPLC quiral⁵ i RMN. Aquesta última, en concret, presenta certes avantatges en quant a inferiors temps de mesura i cost econòmic.

Les tècniques de RMN i HPLC es fonamenten en la formació de complexos diastereoisomèrics de diferent geometria i/o estabilitat entre el selector quiral i la mescla d'enantiòmers. Però la diferència més notable entre ambdues tècniques consisteix en el fet que, a diferència de la cromatografia, l'experiment de RMN es realitza en condicions d'equilibri. Mentre que en la cromatografia, la situació d'equilibri es veu desplaçada continuament.

La segona diferència entre les dues tècniques és que en el cas de la cromatografia quiral la interacció del selector quiral amb cadascun dels enantiòmers es tradueix en diferències en el grau de retenció de cadascun d'ells. És a dir, diferències termodinàmiques dels adsorbats diastereoisomèrics formats. En RMN, les diferències són a nivell de desplaçament químic, i aquest, a més de ser una mitjana de les diferents espècies (controlades per la termodinàmica, K de formació), és una particularitat de la geometria dels complexos.

³ Schurig, V.; Nowotny, A.P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 939.

⁴ Vespalec, R.; Bocek, P. *Chem Rev.* **2000**, *100*, 3715.

⁵ Pirkle, W.H.; Pochapsky, P.C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347.

Aquestes diferències, posades de manifest a l'espectre, no només permeten la determinació de la puresa enantiomèrica sinó que mitjançant la RMN es pot determinar l'estequiometria dels complexos formats, així com els paràmetres termodinàmics i fent ús d'experiments nOe intermolecular es pot obtenir informació sobre l'estructura d'aquests tal i com es veurà més endavant.

2.2 Determinació de la puresa enantiomèrica per RMN

Es coneix que les ressonàncies de dos nuclis enantiotòpics són isòcrones però les de dos nuclis diastereotòpics són anisòcrones. És per aquest motiu que la RMN com a mètode d'anàlisi requereix l'ús d'uns auxiliars quirals amb els que els enantiòmers formaran uns complexos diastereoisomèrics per tal que els senyals esdevinguin anisòcrones. Si la diferenciació de senyals és suficient, la integració de les bandes donarà directament la composició enantiomèrica de la mescla original.

Els auxiliars quirals es poden dividir en tres grups: agents de derivatització quiral (CDA), reactius lantànids de desplaçament quiral (CLSR) i agents de solvatació quiral (CSA). De tots ells se'n coneixen molts exemples a la literatura.

2.2.1 Agents de derivatització quiral (CDA)

La utilització dels CDA requereix una reacció prèvia entre l'agent de derivatització enantiopur i la mescla enantiomèrica a analitzar. Normalment els diastereoisòmers obtinguts presenten diferències en els desplaçaments químics (δ). Aquestes diferències possiblement siguin superiors a les obtingudes amb els CLSR o bé els CSA, ja que en aquests casos la δ dependrà de l'estabilitat dels complexos. En tot cas, la metodologia en utilitzar els CDA no resulta tan ràpida i senzilla. A més caldrà tenir en compte si es pretén recuperar la mostra inicial o no.

Tanmateix, el mètode de derivatització pot presentar alguns dels següents problemes:

- La reacció de derivatització ha d'excloure la possibilitat de racemització.
- Cal considerar la possibilitat que tingui lloc un procés de resolució cinètica deguda a la diferent velocitat de cadascun dels enantiòmers per reaccionar amb el CDA. Tot i que si s'usa un excés de CDA es pot solucionar aquest problema.
- En el procés de purificació dels diastereoisòmers s'ha d'evitar els mètodes que puguin enriquir selectivament.

Els CDA per excel·lència són l'àcid de Mosher⁶ o *o*-metoxi-*o*-(trifluorometil)fenilacètic **16** i el seu clorur d'àcid **17** (Figura 2.1). Presenten l'avantatge de ser assequibles comercialment de forma enantiopura i no tenen possibilitat de racemitzar en el procés de derivatització per la manca de H del carbonil. També poden reaccionar tant amb alcohols com amb amines per formar els respectius esters o amides. Posteriorment els derivats diastereoisomèrics formats poden ser analitzats per ¹H o ¹⁹F RMN degut a la presència del grup trifluorometil.

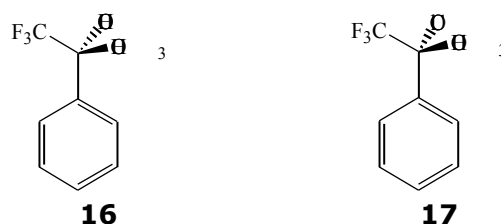


Figura 2.1

Els CDA també han estat utilitzats per determinar la configuració absoluta d'alcohols o amines mitjançant una metodologia empírica basada en l'estudi estructural dels esters o amides derivats dels àcids (*R*)-*O*-metilmandèlic⁷ **18** i (*R*)-*O*-acetilmandèlic **19** (Figura 2.2). El mètode correlaciona la configuració absoluta segons el desplaçament químic relatiu dels grups units directament al grup metínic⁸.

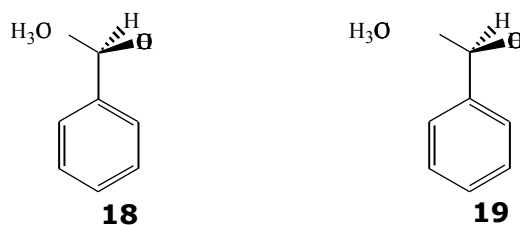


Figura 2.2

A la literatura es coneixen molts exemples d'agents de derivatització quiral. Alguns dels quals són útils per a l'anàlisi d'altres nuclis com ara el ³¹P-RMN (Figura 2.3).

⁶ Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

⁷ Raban, M.; Mislow, K. *Top. Stereochem.* **1967**, *2*, 199.

⁸ Trost, B.M.; Belletie, J.L.; Godleski, S.; McDougal, P.; Valkovek, J.M.; Balwin, J.J.; Christy, M.E. Ponticello, G.S; Varga, S.L.; Springer, J.P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.

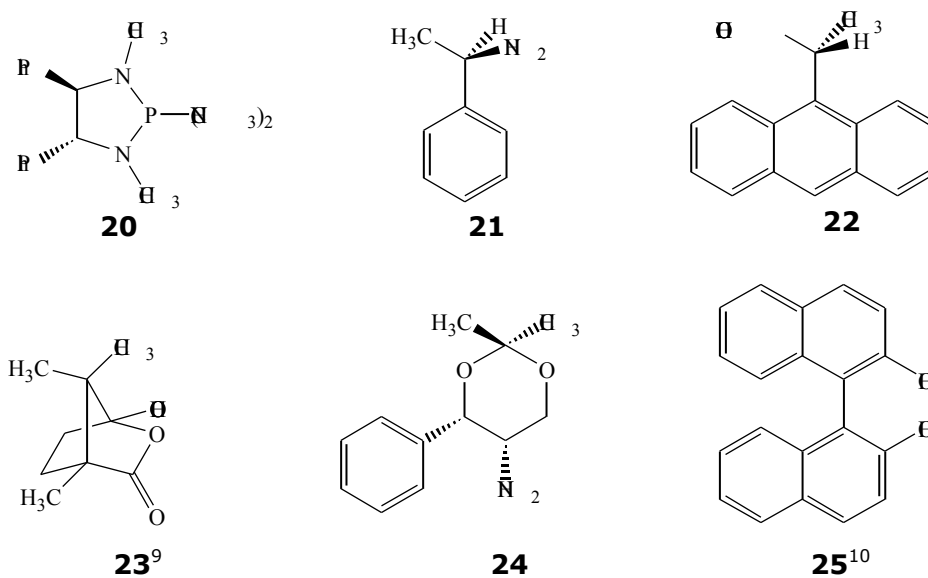


Figura 2.3 CDAs àmpliament emprats.

2.2.2 Reactius lantànids de desplaçament quiral (CLSR)

Els CLSR són compostos òpticament actius formats per un centre metàl·lic lantànid hexacoordinat i lligands quirals al seu voltant. Els més coneguts són derivats d'acilcamforats i es mostren a la taula següent.

Lligand	Lantànid	Nom abreujat
	Eu Pr Yb	Eu(tfc) ₃ Pr(tfc) ₃ Yb(tfc) ₃
	Eu Pr Yb	Eu(hfbc) ₃ Pr(hfbc) ₃ Yb(hfbc) ₃
	Eu	Eu(dcm) ₃

Taula 2.1 Exemples de CLSR.

⁹ Gerlach, H.; Zagalak, B. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 274.

¹⁰ Miyano, S.; Tobita, M.; Hashimoto, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 3522.

Els CLSR tenen la capacitat de formar complexos heptacoordinats amb una gran varietat de compostos orgànics: alcohols, amines, esters, etc. Aquests reactius lantànids de desplaçament són àcids de Lewis forts, per la qual cosa només resoldran compostos de naturalesa base forta. En cas d'estudiar bases orgàniques febles, caldrà primer derivatitzar-les a bases fortes¹¹.

Els desplaçaments químics que indueixen els CLSR són normalment grans i dependrà de la distància entre el nucli observat i el centre metàl·lic.

Tanmateix, presenten alguns inconvenients ja que a camps magnètics d'alta freqüència (> 100 MHz) donen senyals molt amples, la qual cosa pot dificultar l'anàlisi i interpretació dels senyals. És per aquest motiu que els CSA resulten una alternativa eficaç.

2.2.3 Agents de solvatació quiral (CSA)

Els agents de solvatació quiral, al igual que els CLSR, no precisen d'una reacció prèvia, la qual cosa facilita molt l'experiment. Aquesta metodologia elimina els problemes de resolució cinètica o racemització de la mostra ja que el complex es manté en solució.

Tots els CSA que han anat sorgint al llarg del temps i han estat objecte d'estudi en RMN com a inductors de mesclures enantiomèriques tenen en comú dues característiques:

- El CSA i el solut quiral han de presentar grups funcionals complementaris que permetin la seva interacció.
- Els dos compostos normalment formen enllaços d'hidrogen mitjançant centres donadors i acceptors.

Dins dels CSA hi ha àcids, amines, alcohols, sulfòxids o compostos cíclics com ciclodextrines, èters corona o pèptids que interaccionen amb els enantiòmers dels soluts apropiats, provocant-los un entorn diferent a cadascun. A més, els CSA sovint presenten un grup anisotròpic a prop del centre quiral que afavoreix la creació d'aquest entorn magnètic diferenciable dels centres quirals dels soluts, la qual cosa es pot mesurar a través de la RMN.

La manera de realitzar un experiment de RMN utilitzant un CSA és senzill i es basa en afegir quantitats del CSA enantiopur en un tub de ressonància, on hi ha dissolt el solut quiral amb el dissolvent deuterat. Després de cada addició s'enregistra l'espectre. L'addició de CSA es realitza successivament fins que s'aprecia una diferenciació constant del desplaçament químic () dels senyals del solut quiral (normalment fins a una relació molar de 2:1, CSA:solut). El dissolvent deuterat, normalment CDCl₃ o C₆D₆, ha de

¹¹ Sullivan, G.R. *Top. Stereochem.* **1976**, *10*, 287.

dissoldre ambdós compostos i ha d'ésser apolar perquè no entri en competència amb el CSA a l'hora d'interaccionar amb el solut. La proporció relativa dels enantiòmers del solut es reflecteix directament en la relació d'intensitats dels dos pics de ressonància. Així doncs, si el CSA indueix anisocronia, un solut racèmic presentarà dos senyals d'igual intensitat. En el cas d'estudiar un solut enantiomèricament enriquit, els senyals són d'intensitats diferents i si el solut és un enantiòmer pur, mostrarà un únic senyal.

La integració de bandes es pot assumir directament proporcional a la composició enantiomèrica sempre que l'espectre de RMN s'hagi enregistrat dins d'una bona homogeneïtat de camp magnètic i una alta relació senyal/soroll, cosa que ja s'aconsegueix en una anàlisi de ^1H -RMN d'alta freqüència del camp magnètic.

L'últim dels aspectes a considerar és que el CSA ha de presentar el mínim de senyals que interfereixin en l'espectre i d'aquesta manera es puguin mesurar els senyals deguts al solut sense solapament. Per aquest motiu, en el nostre grup de treball s'han desenvolupat CSAs totalment deuterats¹² on en experiments d'inducció els espectres de ^1H -RMN apareixen lliures de qualsevol senyal degut al CSA.

D'entre tots els CSAs, els més utilitzats per la seva gran eficàcia i assequibilitat comercial són els ariltrifluorometilcarbinols i les 1-ariletamines desenvolupats per Pirkle i col·laboradors¹³ (Figura 2.4).

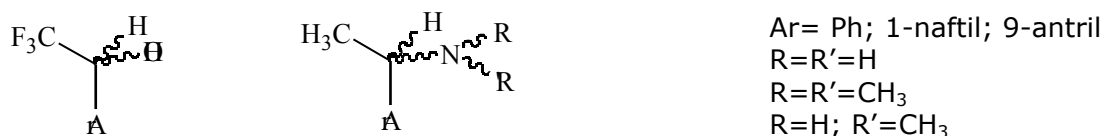


Figura 2.4

En el present treball es dedica una especial atenció als ariltrifluorometilcarbinols, concretament a l'alcohol de Pirkle **1**¹⁴, el qual ha estat utilitzat per determinar la puresa enantiomèrica d'una gran varietat de soluts, on s'inclouen lactones¹⁵, èters¹⁶,

¹² (a). Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7274. (b). Muñoz, A.; Sánchez, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5069.

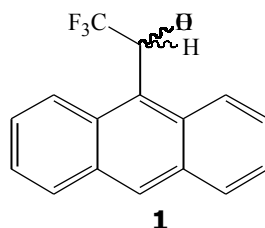
¹³ (a). Pirkle, W.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1837. (b). Burlingame, T.G.; Pirkle, W.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4249.

¹⁴ Pirkle, W.H.; Beare, S.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5151.

¹⁵ Pirkle, W.H.; Adams, P.E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4117.

¹⁶ Pirkle, W.H.; Boeder, C.W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3697.

oxaziridines¹⁷, esters sulfinats¹⁸, etc. A partir d'aquest derivat, l'objectiu d'aquesta tesi serà sintetitzar anàlegs que puguin millorar la capacitat inductora i obtenir millors separacions dels enantiòmers en RMN.



Aquests CSAs *tipus* Pirkle poden formar complexos amb el solut a través de dos punts mitjançant enllaços d'hidrogen. Donada la presència de grups anisotròpics, com els anells aromàtics, poden proporcionar una diferenciació dels senyals més gran, així com establir interaccions *-stacking*.

Posteriorment s'exposarà amb més detall el model d'associació proposat per Pirkle per aquest tipus de CSAs.

Altres grups de CSAs, desenvolupats per Toda i col·laboradors¹⁹ (Figura 2.5), també tenen la capacitat d'establir interaccions d'enllaç d'hidrogen i han estat utilitzats amb èxit en l'estudi de diversos racemats d'amines, alcohols, sulfòxids, selenòxids, etc.

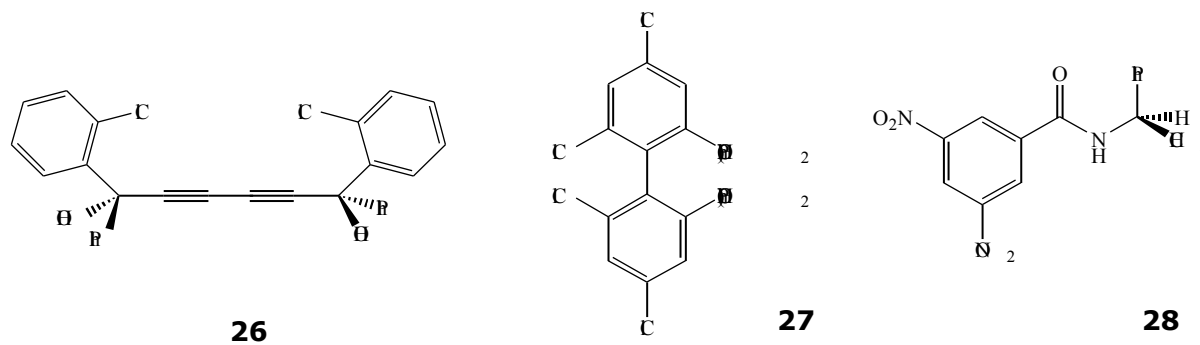


Figura 2.5

Cal especificar que les interaccions d'enllaç d'hidrogen no són les úniques necessàries per tal que existeixi associació entre CSA i solut, sinó que existeixen a la literatura compostos derivats del fluorè²⁰ **29** o l'helicè²¹ **30**, els quals interaccionen mitjançant la transferència de càrrega (Figura 2.6).

¹⁷ Pirkle, W.H.; Rinaldi, P.L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3217.

¹⁸ Pirkle, W.H.; Hoekstra, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1832.

¹⁹ (a). Toda, F.; Mori, K.; Okada, J.; Node, M.; Itoch, Oomine, K.; Fuji, K. *Chem. Lett.* **1988**, 131. (b). Toda, F.; Toyotaka, R.; Fukuda, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 303.

²⁰ Mannschreck, A.; Rosa, P.; Brockmann, H.J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 940.

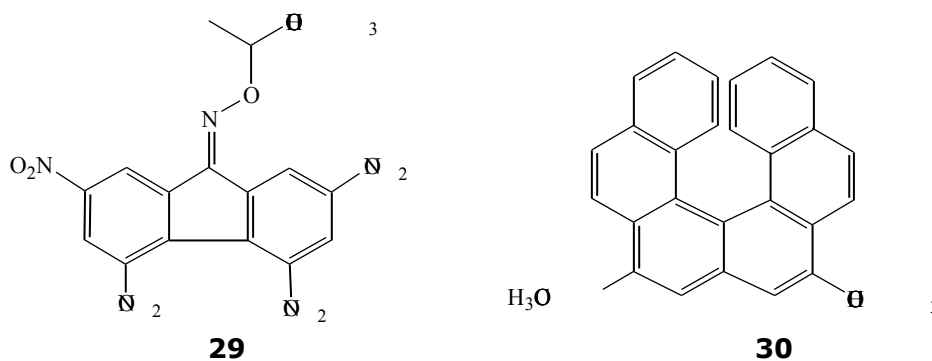


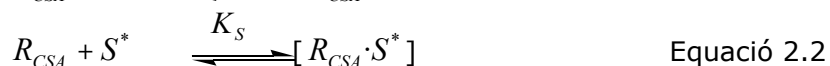
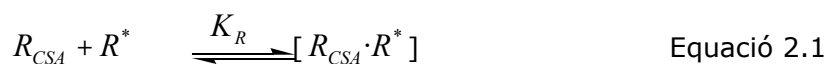
Figura 2.6

2.2.3.1 Principis sobre l'enantiodiferenciació CSA-Solut

Els nuclis dels enantiòmers d'un solut quiral quan es troben en un entorn enantiopur es converteixen en anisòcrons donant lloc a diferents desplaçaments químics en un espectre de RMN.

Quan l'entorn enantiopur és un CSA, l'anisocronia ve donada per la solvatació dels enantiòmers per part del CSA a través d'un complex d'associació binari entre el CSA enantiopur (R_{CSA}) i cadascun dels enantiòmers (R^* o S^*).

L'equilibri que es produeix s'expressa per les equacions 2.1 i 2.2 on $[R_{CSA} \cdot R^*]$ i $[R_{CSA} \cdot S^*]$ són els complexos:



L'equilibri és prou ràpid com perquè dos senyals de RMN siguin observats. Un correspon a la mitjana dels senyals de l'enantiòmer R^* i del complex $[R_{CSA} \cdot R^*]$ i l'altre a la mitjana dels senyals del S^* i del complex $[R_{CSA} \cdot S^*]$.

Els desplaçaments químics d'aquestes dues ressonàncies $\delta_{R \text{ obs}}$ i $\delta_{S \text{ obs}}$ poden expressar-se a través de les equacions 2.3 i 2.4 on p_R i p_S són les poblacions relatives dels enantiòmers lliures R^* i S^* respectivament.

$$\delta_{R \text{ obs}} = p_R \delta_R + (1 - p_R) \delta_{[R_{CSA} \cdot R^*]} \quad \text{Equació 2.3}$$

$$\delta_{S \text{ obs}} = p_S \delta_S + (1 - p_S) \delta_{[R_{CSA} \cdot S^*]} \quad \text{Equació 2.4}$$

²¹ Balan, A.; Gottlieb, H.E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 350.

El fet que els dos nuclis corresponents als enantiòmers lliures siguin isòcrons, és a dir, $\delta_R = \delta_S$, determina que l'anisocronia observada per un cert nucli (^1H , etc.), δ , es defineixi per la següent equació:

$$\delta = \delta_{R \text{ obs}} - \delta_{S \text{ obs}} \quad \text{Equació 2.5}$$

Si es substitueixen les expressions de $\delta_{R \text{ obs}}$ i $\delta_{S \text{ obs}}$ de les equacions 2.3 i 2.4 a l'equació 2.5 i s'expressen les constants d'equilibri com $K_i = (1 - p_i) / p_i$, s'obté l'equació 2.6.

$$\delta = p_R (\delta_R + K_R \delta_{[R_{CSA} \cdot R^*]}) - p_S (\delta_S + K_S \delta_{[R_{CSA} \cdot S^*]}) \quad \text{Equació 2.6}$$

Així doncs, els factors dels quals dependrà l'anisocronia observada entre ambdues espècies dependrà de:

- Diferències en els valors de les constants d'associació (K_R i K_S); això es tradueix en una major estabilitat (major població) d'un dels complexos diastereoisomèrics formats, cosa que pot donar lloc a diferències en els senyals observats en RMN.
- En el cas que les constants K_R i K_S fossin semblants, la complexació es donaria per igual per cadascun dels enantiòmers, aleshores l'anisocronia observada provindria de les diferències espectrals intrínseques dels complexos diastereoisomèrics. Aquestes diferències serien degudes a un diferent entorn magnètic, és a dir, una diferent geometria.

2.2.3.2 Model de solvatació d'ariltrifluorometilcarbinols

Tot i que anteriorment s'ha esmentat l'existència d'altres tipus d'interacció per la formació de complexos CSA-solut, la més habitual és l'enllaç d'hidrogen. Per aquest motiu i coneixent que per a què es doni reconeixement quiral es requereix com a mínim tres punts d'interacció, el professor W.H. Pirkle²² va proposar un model basat en una triple interacció per justificar l'associació entre el CSA i el solut com a resultat dels seus estudis sobre la família dels ariltrifluoroalquilcarbinols.

²² Pirkle, W.H.; Hoover, D.J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263.

Precisament, a continuació es procedeix a detallar el model de solvatació proposat per aquest tipus de derivats tenint en compte que la major part del present treball es centra en l'estudi d'anàlegs de l'alcohol de Pirkle **1**.

Val a dir que aquest model proposat²³ ha estat utilitzat en alguns casos per correlacionar la configuració absoluta en funció del desplaçament químic adoptat per cadascun dels complexos. Tot i que no resulta una metodologia senzilla i cal conèixer prèviament amb perfecció el mecanisme de diferenciació que està operant.

La família dels ariltrifluorocarinols contenen a la seva estructura dos centres àcids: el grup hidroxil i el protó metínic, el qual té un cert caràcter àcid degut a l'efecte electroatraient del grup $-CF_3$. D'aquesta manera, aquests dos grups poden interaccionar amb dos grups bàsics dels enantiòmers del solut.

El model proposa una interacció entre el grup hidroxil i un centre bàsic principal (B_1) mitjançant enllaç d'hidrogen, mentre que el protó metínic interaccionaria amb el centre bàsic secundari (B_2). (Figura 2.7).



Figura 2.7 Model per a soluts dibàsics.

A aquesta interacció binària se li ha d'afegir un tercer punt per estar d'acord amb el model dels tres punts. Consisteix en la interacció de tipus *-stacking* que té lloc entre el grup aromàtic del CSA i algun altre grup present en el solut, R_1 o R_2 .

Precisament, estudis basats en aquest model i a partir de l'avaluació adequada dels efectes de l'anisotropia provocada pel grup aromàtic damunt els grups R_1 o R_2 dels enantiòmers del solut, és el que ha permès determinar la configuració absoluta d'una manera experimental de diversos soluts (lactones²⁴, oximes²⁵, amines²⁶, etc.).

²³ Pirkle, W.H.; Sikkenga, D.L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1370.

²⁴ Pirkle, W.H.; Sikkenga, D.L.; Pavlin, M. S. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 384.

²⁵ Pavlin, M. S. *Tesi Doctoral* **1977**, University Illinois.

²⁶ Pirkle, W.H.; Burlingame, T.G.; Beare, S.D. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *56*, 5849

Un model anàleg a l'aquí presentat serviria per aquells soluts mono-bàsics, com ara epòxids quirals, els quals en presència d'ariltrifluoroalquilcarbinols poden presentar senyals diferenciats en RMN.

Fins ara s'ha presentat un model per explicar les possibles interaccions que es donen entre molècules, però cal esmentar que la realitat pot ser més complexa i, precisament, el que s'observa a l'espectre no és més que una mitjana de totes les associacions possibles. No és pot afirmar en cap cas que l'associació sigui d'una única manera. Per aquest motiu sovint és convenient realitzar experiments de tipus nOe intermolecular per poder conèixer els punts d'interacció entre les molècules en el moment de formar el complex.

2.2.3.3 Factors que influeixen en la diferenciació dels desplaçaments químics ($\Delta\delta$)

Els paràmetres més importants que afecten la magnitud de l'enantiodiferenciació són diversos: el dissolvent emprat, la concentració del CSA i la temperatura en la qual es realitzen els experiments.

La polaritat del dissolvent intervé d'una manera important ja que l'associació CSA-solut serà molt més efectiva en dissolvents no-polars donat que s'evita la competència de solvatació amb el dissolvent.

Una segona variable a considerar és la concentració relativa de CSA vers la concentració de solut. En general el valor de l'anisocronia, augmenta en augmentar la relació de concentracions [CSA]/[solut] (2:1 fins a 5:1, normalment) fins que el solut es troba totalment complexat, en aquest moment s'assoleix l'estat d'equilibri i ja no s'observa una major diferenciació.

Tot i que està descrit que l'enantiodiferenciació no es veu afectada per la dilució sempre que es treballi amb valors de concentració d'entre 0.1 i 0.005M i només en casos extrems de tenir una mostra molt concentrada o molt diluïda seria un factor a tenir en compte²⁷. S'ha comprovat que treballant sota les mateixes condicions de dissolvent, temperatura i relació [CSA]/[solut] el valor de l'anisocronia varia segons la dilució. Per aquest motiu, els experiments d'inducció realitzats en el present treball s'han dut a terme sota les mateixes condicions de dilució per tal que els valors obtinguts puguin compararse.

Finalment, la temperatura és un factor que modifica l'enantiodiferenciació. Normalment, si es treballa a baixes temperatures augmenta la diferenciació dels senyals. Suposant que la geometria del complex és independent de la temperatura, la variació

²⁷ Villani, F.; Contanzo, M.; Inners, R.R.; Mutter, M.S.; Mc Clure, D. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3715.

d'aquesta tindria implicacions termodinàmiques. És a dir, en disminuir la temperatura, les constants d'associació, K_i , augmentarien i s'observaria més contribució a l'espectre de RMN de les espècies complexades $[R_{CSA} \cdot R^*]$ i $[R_{CSA} \cdot S^*]$.

2.3 Altres aplicacions: Reaccions Diels Alder asimètriques

El fenomen del *reconeixement quiral*, explicat des del punt de vista d'interaccions selectives, inclouria tot el conjunt de reaccions emprades en síntesi asimètrica ja que precisament són aquestes interaccions, les que permeten l'obtenció d'un o altre enantiòmer. Per aquest motiu alguns dels derivats emprats com a CDA o bé CSA, anteriorment esmentats, també han estat emprats com a auxiliars quirals per induir estereoespecificitat en reaccions de tipus Diels-Alder²⁸.

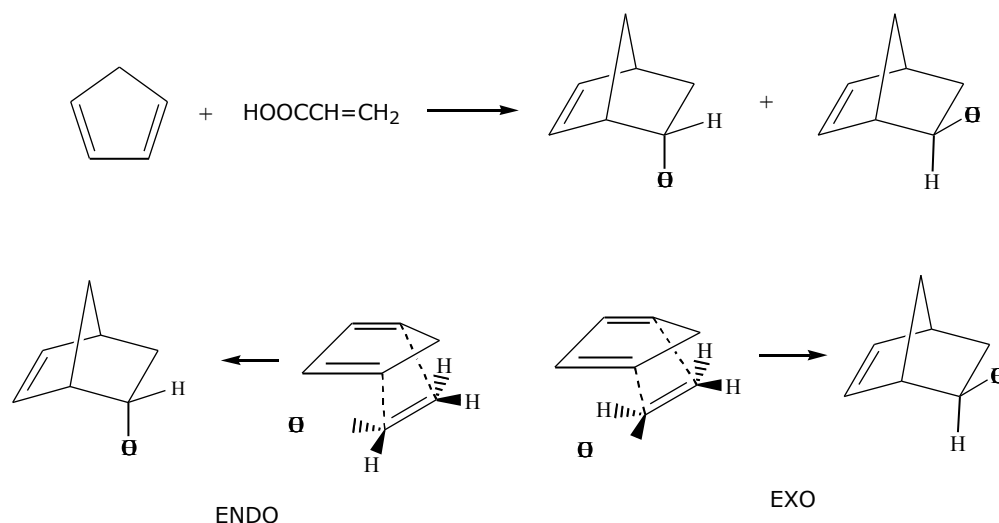
La construcció eficient de molècules enantiomèricament pures és un dels reptes fonamentals de la química orgànica sintètica. I en concret, la reacció de Diels-Alder ha estat utilitzada com a mètode per generar anells de sis membres d'una manera regio- i estereoselectiva (*exo/endo*, *sin/anti*).

2.3.1 Conceptes generals

Les cicloadicions de Diels-Alder són reaccions pericícliques on la redistribució dels enllaços té lloc de forma concertada en una corba tancada i la reorganització dels electrons es dona a través d'un únic estat de transició. L'estat de transició és aromàtic on intervenen $4n+2$ electrons. Són reaccions considerades com processos $[4_s + 2_s]$ permesos tèrmicament per les regles de Woodward i Hoffmann i poden ser estudiats per la teoria d'orbitals moleculars frontera (FMO).

La regioselectivitat d'aquestes reaccions ve determinada per la magnitud relativa dels coeficients associats als orbitals atòmics de cada orbital molecular frontera i l'estereoselectivitat ve determinada per si l'estat de transició prové d'una aproximació (entre el diè i el dienòfil) de tipus endo o exo (Esquema 2.1). El resultat seran cicloaductes diastereoisomèrics. Moltes de les reaccions de tipus Diels-Alder tenen lloc passant per un estat de transició de tipus endo i no exo degut a interaccions orbitalàries secundàries favorables entre electrons del doble enllaç del diè i els electrons del dienòfil.

²⁸ (a). Oppolzer, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1984**, 23, 876. (b). Sanyal, A.; Snyder, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2527.



Esquema 2.1 Reacció de Diels-Alder entre el ciclopentadiè i l'àcid acrílic.

2.3.2 Reaccions Diels Alder asimètriques

Les reacció de Diels-Alder asimètrica és una poderosa eina per a la síntesi de molècules enantiomèricament pures. Els auxiliars quirals regenerables units covalentment als dienòfils, en combinació a àcids de Lewis aporten un gran nombre d'avantatges; així com rigidesa conformacional, augment de la velocitat, millores en la endo-selectivitat i facilitat en la purificació per cromatografia o cristal·lització.

La major part del treball en reaccions de Diels-Alder asimètriques²⁹ tenen lloc entre addicions d'1,3-diens a esters carboxílics conjugats, units covalentment a un auxiliar quiral.

En aquest context, es passa a estudiar els confòrmers dels acrilats d'alcohols secundaris. En solució existeix un equilibri entre els confòrmers A i B (Figura 2.8) però aquest equilibri es desplaça clarament quan s'addiciona un àcid de Lewis que coordina l'oxigen carbonílic, la qual cosa assegura, per impediments estèrics, una conformació s-trans, C. Aquesta conformació serà la reactiva en front del diè i, a més, variant la mida o bé els requeriments electrònics dels substituents de l'acrilat, R_p i R_G , es pot aconseguir una major estereoselectivitat facial de la reacció.

²⁹ (a). Oppolzer, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 876. (b). Mc Dougal, P. G.; Rico, J. G.; Van Deever, D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4494. (c). Siegel, C.; Thornton, E.R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5225.

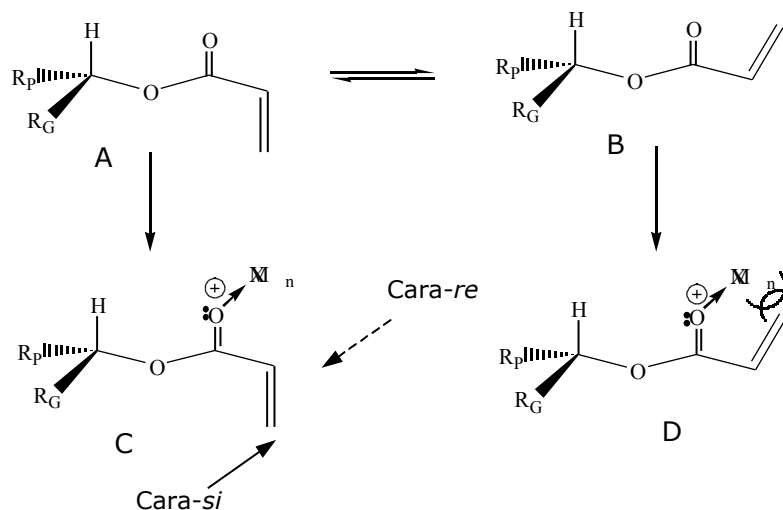


Figura 2.8 Equilibri conformacional present en solució dels acrilats d'alcohols secundaris en presència d'un àcid de Lewis.

Aquesta introducció teòrica sobre la reacció de Diels-Alder asimètrica ve justificada pel fet que en present treball s'ha realitzat una reacció d'aquest tipus i s'ha pogut comparar el resultat obtingut amb els prèviament descrits a la literatura³⁰, després de transformar un agent de solvatació quiral (CSA) en auxiliar quiral.

³⁰ Carrière, A.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 227.

3 FASES ESTACIONÀRIES QUIRALS: RESOLUCIÓ D'ENANTIÒMERS

3.1 Introducció

L'interès creixent per tal d'obtenir productes enantiopurs ha fet que les fases estacionàries quirals (CSP), acoblades a aparells de cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC), siguin una eina indispensable¹.

El gran ús que se'n fa d'aquesta metodologia, aplicada als diversos camps relacionats amb l'estereoquímica, ha permès el desenvolupament i la comercialització de molts tipus de CSPs durant les últimes dècades. Per exemple, CSPs, el rebliment de les quals són proteïnes², ciclodextrines, cel lulosa³ i altres derivats⁴. També existeixen les anomenades sintètiques que es basen en molècules de baix pes molecular òpticament actives. Aquestes últimes, tot i que són de cost més elevat, presenten una capacitat d'enantiodiferenciació superior i més específica. Hi ha molts exemples de columnes amb rebliment sintètic, moltes de les quals han estat dissenyades per W.H. Pirkle⁵.

En el present treball s'ha fet ús d'una columna d'aquest tipus per separar diversos racemats.

3.2 Mecanisme de reconeixement quiral en fases estacionàries tipus Pirkle

El reconeixement quiral⁶, en termes de cromatografia, és la capacitat d'un compost enantiopur per interaccionar d'una manera preferent amb un dels enantiòmers d'una mescla. Per tal d'explicar l'origen de l'adsorció enantioselectiva s'ha d'especificar la natura de les diverses interaccions entre les espècies implicades. Aquestes són del tipus enllaç d'hidrogen, interaccions dipol-dipol, -stacking o interaccions de tipus estèric.

El reconeixement quiral té lloc quan els adsorbats diastereoisomèrics formats entre la CSP i l'analit presenten diferències en el valor d'energia de formació (G^0).

¹ Allenmark, S. *Chromatographic enantioseparation: Methods and Applications*. New York : Ellis Horwood, 1988, cap. 7. p.90.

² Hermansson, J. *Chromatogr. A*. **1983**, 269, 71.

³ Hoffmann, J.L. *Anal. Biochem.* **1970**, 33, 209.

⁴ Okamoto, Y.; Kaida, Y. *J. Chromatogr. A*. **1994**, 666, 403.

⁵ Pirkle, W.H.; Pochapsky, T.C.; Mahler, G.; Corey, D.; Reno, D.; Alessi, D.M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4991.

⁶ Pirkle, W.H.; House, D. W. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1957.

Aquestes diferències energètiques són necessàries per una adequada separació cromatogràfica i poden relacionar-se amb paràmetres cromatogràfics controlats termodinàmicament, com és el factor de separació (α), que mesura l'eficiència del sistema⁷.

Per entendre la complexació enantioselectiva, cal partir de la base que el reconeixement quiral requereix que almenys un dels enantiòmers tingui com a mínim tres interaccions simultànies amb la CSP, i que alguna d'aquestes interaccions sigui estereoquímicament dependent, és a dir, independent de la conformació que pugui adoptar la molècula. Aquest model és explicat per la teoria dels tres punts de Dalglish⁸ (Figura 3.1).

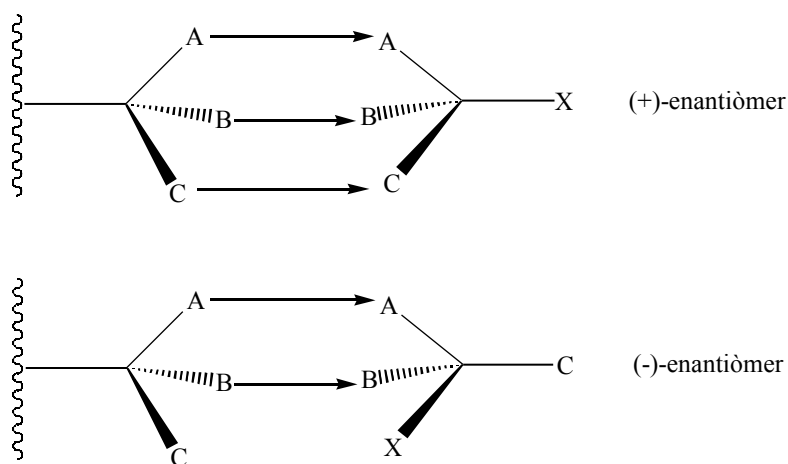


Figura 3.1 Hipotètica interacció entre el reblliment d'una columna quiral i els enantiòmers eluïts.

Val a dir que el model aquí presentat és una simplificació ja que aquestes tres interaccions no han de perquè ésser sempre atractives. En alguns casos la combinació d'interaccions atractives i repulsives explicarien el reconeixement quiral. També cal tenir en compte que la conformació adoptada, tant pels analits com per la CSP, pot ser que no sigui rígida. Aleshores en el reconeixent quiral hi intervindria una mitjana de les diferents conformacions o orientacions, que donarien lloc a les interaccions (3 ó més).

⁷ Pirkle, W.H.; Pochapsky, T. C. *Chem. Rev.* **1989**, vol 89, 347.

⁸ Dalglish, C. E, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3940.

En aquest treball s'ha utilitzat una columna quiral del tipus (*R,R*)-Whelk-O1 (*3R,4R*)-4-(3,5-dinitrobenzamido)1,2,3,4-tetrahidrofenantrè⁹ (Figura 3.2) posada a punt pel professor W.H. Pirkle.

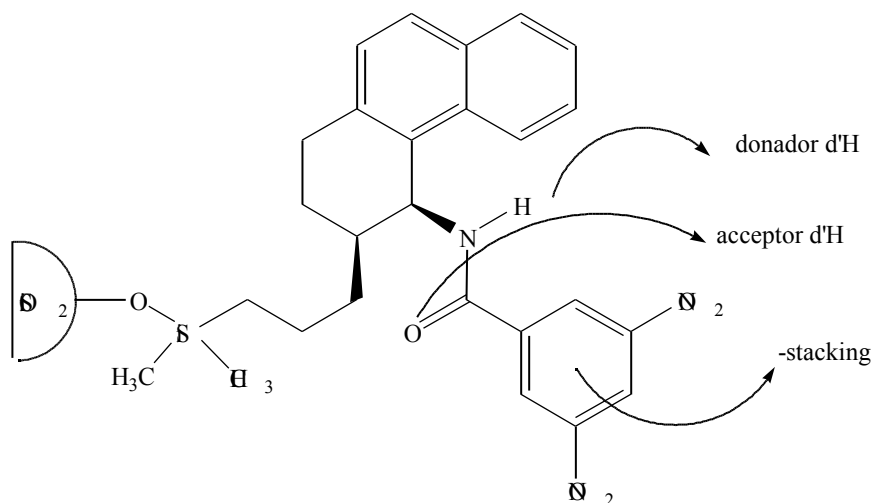


Figura 3.2 Rebliment de la columna Whelk-O1.

La fase estacionària quiral Whelk-O1 té una estructura semirígida que conté un grup -àcid, la 3,5-dinitrobenzamida. El grup amida, N-H, funciona com a donador d'enllaç d'hidrogen, mentre que el carboni carbonílic és susceptible d'acceptar enllaços d'hidrogen.

3.3 Paràmetres cromatogràfics

El procés de separació dels analits un cop són injectats a la columna vindrà definit també per diversos paràmetres cromatogràfics que fan referència al temps que passa des del moment de la injecció fins que surt la mostra.

En un cromatograma s'identifiquen tres tipus de temps de retenció (Figura 3.3):

- Temps mort (t_m): és el temps mínim necessari per tal que la fase mòbil viatgi des del principi fins el final de la columna. En el nostre cas, s'ha fet servir com a patró neutre el 1,3,5-tri-*tert*-butilbenzè, el qual no queda gens retingut per la fase estacionària per tal de determina el t_m .
- Temps de retenció (t_r): és el temps que tarda en sortir l'analit.
- Temps de retenció ajustat (t_r'): és el temps real durant el qual l'analit queda retingut a la columna. S'obté a partir de la diferència entre el t_r i t_m .

⁹ Pirkle, W. H.; Welch, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, 5, 777.

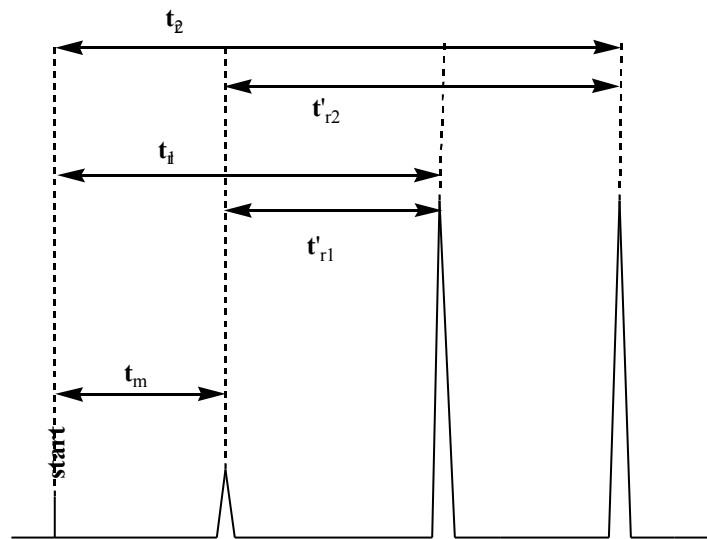


Figura 3.3 Cromatograma on s'indiquen els diferents temps de retenció.

A partir d'aquests valors de temps de retenció experimentals, s'obtenen altres paràmetres cromatogràfics termodinàmics que defineixen el grau de separació entre els analits d'una mostra:

- Factor de capacitat (K): dóna informació sobre el grau de retenció de cada analit a la columna, és a dir, indica quantes vegades més és retingut el solut a la fase estacionària que no pas a la fase mòbil. Es defineix com:

$$K = t_r / t_m = (t_r - t_m) / t_m$$

- Factor de separació (d'): el seu valor indica la separació entre els diversos analits. La separació serà més bona, quan més gran sigui el valor d' . Es defineix com:

$$d' = t_{r1}' / t_{r2}'$$

Un altre paràmetre a tenir en compte és la resolució, R , el qual fa referència a la capacitat d'un sistema cromatogràfic per separar dues substàncies. Té en compte no només la separació entre els pics (aspectes termodinàmics) sinó també l'amplada de banda (aspectes cinètics). Per tant, aquest paràmetre és molt més útil i definitiu que el factor de separació, d' , per caracteritzar l'eficàcia separativa del sistema cromatogràfic.

- Resolució cromatogràfica, (R): es defineix com la relació entre la distància (generalment en unitats de temps) que hi ha de separació entre els dos pics, t_r' i la mitjana aritmètica de les amplades de banda d'ambdós pics, w_1 i w_2 .

$$R = t_r' / [(w_1 + w_2) / 2] = 2 t_r' / (w_1 + w_2)$$

4 ESTUDI DE LES INTERACCIONS MOLECULARS

La RMN és una de les eines més utilitzades, tant per obtenir informació estructural de les molècules, com dels complexos diastereoisomèrics formats entre un selector quirals i els dos enantiòmers. En primer terme, per tal de conèixer l'estequiometria d'aquests complexos es pot utilitzar el mètode de Job (variació contínua). Posteriorment, també a partir de dades experimentals obtingudes per RMN es pot determinar la constant d'equilibri de formació del complex (K , *binding constant*). Per últim, els punts d'interacció entre les molècules es pot estudiar mitjançant el nOe intermolecular i prova d'això són estudis recents apareguts a la bibliografia¹. Tot aquest conjunt d'informació servirà per conèixer com es formen aquests complexos i millorar l'enantioselectivitat d'una determinada parella de compostos que interaccionen.

4.1 El mètode de Job^{2,3}

Un dels punts capdals en l'estudi dels complexos és determinar la seva estequiometria. La metodologia més emprada quan es tracta d'un procés d'intercanvi ràpid en solució i es poden obtenir dades per RMN, és el mètode de la variació contínua, altrament anomenat mètode de Job.

El paràmetre observat experimentalment escollit per estudiar el procés de complexació entre CSA-solut és el desplaçament químic (δ) dels senyals de protó de les molècules implicades, ja que aquest és sensible i variarà en tenir lloc la complexació.

El procediment experimental implica preparar una sèrie de mostres que continguin proporcions variables de CSA (L) i solut (S) i abarquin un rang complet de relació molar de les espècies. Aquestes mostres han de tenir el mateix nombre de mols totals i el mateix volum de manera que cadascuna d'elles tindrà la mateixa concentració total (C_T).

La relació de concentracions d'ambdues espècies es defineix com:



¹ (a). Pirkle, W.H.; Selness, S.R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3252. (b). Mo, H.; Pochapsky, T. *Nucl. Magn. Reson. Spectr.* **1997**, *30*, 1.

² Connors, K.A. *Binding Constants*, John Wiley & Sons, New York, 1987, cap. 2, p.24.

³ Job, P. *Ann. Chem.* **1928**, *9*, 113.

$$x_s = \frac{[S]_t}{C_t} \quad \text{i} \quad x_L = \frac{[L]_t}{C_t} \quad \text{on}$$

$$C_t = [S]_t + [L]_t$$

$$[S]_t = [S] + m[S_m L_n]$$

$$[L]_t = [L] + n[S_m L_n]$$

el paràmetre observat, δ_{obs} serà el resultat de la suma d'aquest tant per la forma complexada com de la lliure.

$$\delta_{obs} [S]_t = \delta_c [S_m L_n] + \delta_f [S]$$

$$\delta_{obs} [L]_t = \delta_c [S_m L_n] + \delta_f [L]$$

on δ_c i δ_f són els valors dels desplaçaments químics de les espècies en forma complexada i lliure, respectivament. $[S]_t$ i $[L]_t$ són les concentracions totals de solut (S) i de l'agent de solvatació (L); mentre que $[S]$ i $[L]$ són les concentracions de solut i CSA lliures i $[S_m L_n]$ és la concentració del complex.

Si es representa $\delta_{obs} [S]_t$ en funció de x_s o $\delta_{obs} [L]_t$ en funció de x_L , essent $\delta = \delta_{obs} - \delta_f$, s'obté una corba parabòlica, el vèrtex de la qual es troba en el punt

$x_{m\grave{a}x} = \frac{m}{m+n}$, d'on s'obté directament el valor del coeficient estequiomètric. Així, si es té

un complex 1:1 (SL), el $x_{m\grave{a}x}$ serà de 0,5.

Si les corbes tenen una forma simètrica voldrà dir que no hi ha processos de complexació competitiu, mentre que si el vèrtex de la paràbola es troba desplaçat, indicarà la presència d'altres espècies addicionals amb estequiometria 2:1 i/o 1:2.

Tal i com s'observa a la Figura 4.1 per una constant d'equilibri $K = \times$, la corba esdevé un triangle. La forma més o menys arrodonida dependrà de la K , per l'alçada màxima d'aquesta dependrà de la propietat observada, en el nostre cas δ_{obs} .

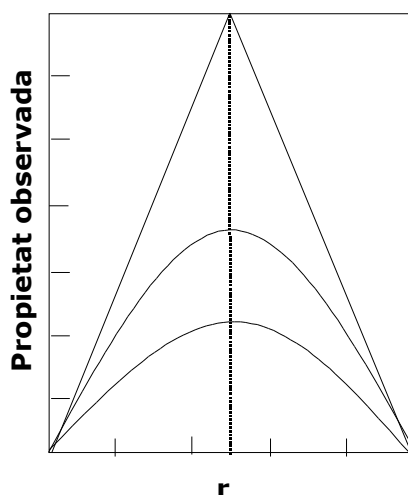


Figura 4.1 Representació gràfica de la variació contínua de les corbes per un sistema hipotètic d'estequiometria 1:1.

4.2 Determinació de la constant termodinàmica^{4,5}

La ressonància magnètica nuclear també aporta, a part d'informació estructural dels complexos, dades sobre els valors de les constants termodinàmiques implicades en aquest procés.

Es coneixen diversos mètodes que permeten determinar el valor de la constant termodinàmica, K . Els mètodes àmpliament utilitzats i de més senzilla aplicació són els mètodes gràfics, com són: Benesi-Hildebrand⁶, Two-step⁷ i Equimolar⁸, però també existeixen d'altres tractaments del tipus d'ajust a corbes o bé experiments de difusió per gradients en RMN.

Dins dels mètodes gràfics, s'assumeix que només es forma un complex d'estequiometria 1 a 1, a excepció del mètode equimolar que permet considerar la formació de dos tipus de complexos d'estequiometria diferent. Aquest mètode ha estat utilitzat en aquest treball per tal de determinar els valors de les constants termodinàmiques.

⁴ Connors, K.A. *Binding Constants*, John Wiley & Sons, New York, 1987, cap. 5, p. 189.

⁵ Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6151.

⁶ Armitage, I.; Dunsmore, G.; Hall, L.D.; Marshall, A.G. *Chem. Comm.* **1971**, 1281.

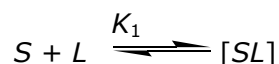
⁷ Johnston, Jr.; Shapiro, B.L.; Proulx, T.W.; Godwin, A.D.; Pearce, H.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 542.

⁸ Bouquant, J.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 23, 2337.

4.2.1 Mètode Equimolar

Aquest mètode està basat en la simplificació algebraica que resulta quan la concentració inicial de solut (S_0) i la de CSA (L_0) són iguals i per tant, $S_0 = L_0$. Permet el tractament quan es té un complex 1:1 però també permet l'estudi en el cas de tenir un altre tipus de complex en la solució.

Si només es considera la possibilitat de formació del complex 1:1 i que $S_0 = L_0$, aleshores:



$$K_1 = \frac{[SL]}{[S][L]} = \frac{[SL]}{(S_0 - [SL])(S_0 - [SL])} \quad \text{Equació 4.1}$$

i si es considera que la diferència de desplaçament químic observat segons l'equació 4.2 (mètode de Job);

$$\delta = \delta_{obs} - \delta_f = \frac{[SL]}{S_0} \delta_c \quad \text{Equació 4.2}$$

la combinació de les equacions 4.1 i 4.2 permet obtenir la constant termodinàmica en funció del desplaçament químic.

$$K_1 = \frac{S_0 \frac{\delta}{\delta_c}}{S_0 - S_0 \frac{\delta}{\delta_c}} \quad \text{Equació 4.3}$$

Aquesta equació es pot derivar en funció de δ segons Bouquant i Chuche per obtenir la forma simplificada següent, sempre i quan les concentracions de solut i d'inductor siguin iguals (veure annex A).

$$\delta = \delta_c - \sqrt{\frac{\delta_c}{K_1}} \sqrt{\frac{\delta}{S_0}} \quad \text{Equació 4.4}$$

La representació dels desplaçaments químics dels protons diferenciats per a cada enantiòmer, tal i com mostra l'equació 4.4, δ vs $(\delta/S_0)^{1/2}$ permet obtenir una recta, el pendent de la qual és $(\delta_c/K_1)^{1/2}$ i amb una ordenada a l'origen amb valor de δ_c .

4.3 Efecte nuclear Overhauser (nOe)

4.3.1 Introducció

L'interès en l'estudi de l'efecte nuclear Overhauser (nOe) rau en l'obtenció d'informació estructural de les molècules i esdevé una de les tècniques principals per a estudiar la conformació i la configuració de les molècules en solució⁹.

El nOe es manifesta com a augment d'intensitat dels spins en l'espectre quan un altre proper en l'espai (generalment $<5\text{\AA}$) és pertorbat. El sistema d'espins nuclears respon a aquesta pertorbació selectiva per tal de retornar a l'equilibri tèrmic, mitjançant canvis de població entre nuclis propers que compensen la pertorbació. El valor mesurat d'efecte nOe es defineix com:

$$\text{nOe} = \frac{I(S)}{I_0} = \frac{(I - I_0)}{I_0}$$

on S : nucli saturat.

I : intensitat del nucli observat després de la saturació d' S .

I_0 : intensitat del nucli observat en absència de saturació.

El mecanisme de relaxament dipol-dipol dóna origen a l'efecte nOe. Per altra banda, la presència d'altres mecanismes de relaxament provoquen una disminució del nOe màxim esperat. Per exemple, una petita concentració d'espècies paramagnètiques dissoltes, ja sigui oxigen o ions metàl·lics, podrien provocar la disminució del nOe fins el punt d'anul·lar-lo. Per tant, l'extracció d'oxigen de les mostres és necessària quan el nOe esperat és petit o es volen fer mesures quantitatives.

4.3.2 Tècniques de RMN emprades

Entre moltes de les aplicacions dels experiments nOe, es troba la caracterització de complexos moleculars, on les interaccions associatives que hi intervenen no són enllaços iònics o covalents sinó forces febles del tipus enllaç d'hidrogen, π -stacking, Van der Waals, etc...

Així doncs, la utilització d'experiments monodimensionals (NOEDIFF) i les seves variants bidimensionals com NOESY i ROESY han permès confirmar la formació de

⁹ Neuhaus, D.; Williamson, D. *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*. VCH Publishers, New York, 1989, 521 p.

complexos d'inclusió del tipus *host-guest*¹⁰, així com la interpretació de la seva geometria. Anàlogament permeten l'estudi de complexos formats a través del fenomen de reconeixement quiral.

En aquests casos, el principal requeriment per a l'obtenció del nOe intermolecular és que el complex format sigui prou estable (factor termodinàmic) i durant el seu temps de vida (factor cinètic), la probabilitat de relaxament creuat entre els nuclis d'interès sigui significativa.

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 magnetitzacions no desitjades, com per exemple l'experiment DPFGENOE¹¹, que permet l'obtenció de bons espectres sense l'aparició d'artefactes de resta, tal i com succeeix amb el NOEDIFF. L'excitació selectiva DPFGE destrueix completament tota la magnetització no excitada selectivament. Aquestes característiques han fet que també s'escollís aquest experiment per tal d'estudiar els complexos diastereoisomèrics presents en aquest treball.

4.3.3 Desgasat de mostres

El desgasat de les mostres és recomanable quan es volen realitzar mesures de nOe molt petits, com és el cas del nOe intermolecular entre els complexos CSA-solut. El relaxament dipol-dipol de l'oxigen del dissolvent entra en competència amb el nOe que es pretén mesurar.

El procés experimental pel desgasat de mostres es coneix com a cicle de congelació-liquació. Consisteix en congelar el líquid del tub de ressonància i retirar-ne l'aire mitjançant una bomba de buit fins que s'observa un bombolleig en la superfície del sòlid, la qual cosa indica que s'està duent a terme l'eliminació de l'aire dissolt en el líquid, juntament amb l'evaporació d'una petita part del dissolvent. Posteriorment, es torna a pressió atmosfèrica introduint argó al sistema i es deixa descongelar la solució. Amb la dissolució liquada i a pressió atmosfèrica sota argó, es torna a congelar, començant de nou el cicle. Es repeteix el procediment 6 ó 7 vegades fins al total desgasat de la mostra. Finalment el tub es segella mitjançant una soldadura de vidre per tal que el desgasat del tub sigui més fiable i de més durada.

L'aparell utilitzat pel procés de desgasat es mostra a la Figura 4.2. Habitualment s'utilitzen tubs de RMN amb un estrangulament al coll, la qual cosa facilita la posterior

¹⁰ Jaime, C.; Redondo, J.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5227.

¹¹ Stott, K.; Stonehaus, J.; Keeler, J.; Hwang, T.L.; Shaka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4199.

soldadura del tub. En aquest moment, es manté una sobrepressió d'argó per evitar l'entrada d'aire.

En el moment de preparar el tub és necessari afegir més dissolvent per compensar la pèrdua produïda en el procés d'eliminació d'aire.

Figura 4.2

5 DETERMINACIÓ DE LA BARRERA DE ROTACIÓ

5.1 Ressonància Magnètica Nuclear Dinàmica (RMND)

5.1.1 Introducció

La ressonància magnètica nuclear dinàmica (RMND) és l'aplicació de la RMN a l'anàlisi dels processos dinàmics o dependents del temps, com ara els equilibris conformacionals d'una molècula. Aquests processos cinètics d'intercanvi entre nuclis es posen de manifest en l'espectre¹ i partir d'aquest es pot obtenir el valor de la constant de velocitat (k_{vel}) del procés en qüestió, així com el de l'energia associada a aquest canvi.

Els nuclis equivalents per rotació apareixeran en forma de senyals diferenciats a l'espectre de RMN sempre i quan el temps d'enregistrar l'espectre sigui inferior a l'associat (Equació 5.1) a la diferència de freqüències (Hz) entre els dos nuclis. En el cas contrari, els senyals dels nuclis a estudiar no apareixeran distingiblement separats: s'apreciarà en l'espectre el col·lapse entre ells.

$$t = \frac{\sqrt{2}}{2\pi \nu} \quad \text{Equació 5.1}$$

El mètode usualment emprat per a l'estudi d'aquests equilibris és l'anàlisi del perfil de línia, Complete Line Shape Analysis (CLSA).

5.1.2 Consideracions tècniques

En el moment d'enregistrar els espectres per RMND convé, per l'èxit de les mesures, dedicar prou atenció en els següents punts:

a) Elecció del dissolvent:

- Aquest ha de permetre veure la màxima no-equivalència entre els senyals que es volen estudiar de cadascun dels confòrmers.
- El punt de d'ebullició d'aquest i com a referència de la viscositat límit, el seu punt de congelació, determinaran el rang de temperatura al qual es poden realitzar els experiments.

b) Calibració de l'aparell:

En treballar a temperatures diferents de l'ambient, convé tenir ben calibrat l'aparell. Possibles fluctuacions en la temperatura afectaran d'una manera clau en la

¹ Sandström, J. *Dynamic NMR Spectroscopy*, Academic Press, London-New York, 1982.

precisió amb la qual s'obtingran els valors de les k_{vel} . Per exemple, errors de $\pm 2^\circ\text{C}$ provoquen variacions relativament grans, d'aproximadament 0,2 kcal/mol en el valor del paràmetre d'activació G .

5.1.3 Avaluació de la constant de velocitat i paràmetres d'activació

L'anàlisi del perfil de línia ha estat la tècnica més emprada per RMN per a l'estudi de processos d'intercanvis cinètics². Aquesta metodologia és apropiada per determinar barreres de rotació d'entre 8 i 20 kcal/mol. Per processos més energètics, cal realitzar els experiments a temperatures molt elevades i esdevé difícil la seva pràctica.

Gutowsky va descriure la tècnica a l'any 1953³, però no va ser fins a l'any 1956⁴ quan la va aplicar per primera vegada per estudiar la rotació de varies amides com són la *N,N*-dimetilformamida i la *N,N*-dimetilacetamida.

Aquesta metodologia es basa en el registre d'una sèrie d'espectres a diferents temperatures. Inicialment, s'ha d'observar un espectre corresponent a un intercanvi lent, en l'escala de temps de la RMN i, posteriorment, pel fet d'haver augmentat la temperatura, l'espectre observat ha de correspondre a un intercanvi ràpid.

Un intercanvi es considera lent, en escala de temps de la RMN, quan els senyals dels nuclis que es bescanvien en el procés cinètic es troben suficientment separats en l'espectre i no es solapen. Sota condicions d'intercanvi ràpid, per exemple, pel fet d'haver augmentat la temperatura, els senyals dels nuclis col·lapsen en un pic ample i aleshores el que s'observa a l'espectre és una mitjana ponderada dels senyals de les espècies individuals. La temperatura que provoca el col·lapse dels senyals en un d'únic, s'anomena temperatura de coalescència, T_c .

Així doncs, la coalescència espectral consisteix en la fusió de dos senyals diferenciables a baixa temperatura degut a un procés d'intercanvi lent, des del punt de vista de la RMN, en un de sol com a conseqüència d'una velocitat d'intercanvi ràpid en comparació a la velocitat d'observació.

La constant de velocitat a la temperatura de coalescència, corresponent a l'equilibri entre els dos confòrmers, es pot expressar d'una manera aproximada per l'equació 5.2

$$k = \frac{(\pi \nu)}{\sqrt{2}} \quad \text{Equació 5.2}$$

² Nagawa, Y.; Honda, K.; Nakanishi, H. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 78.

³ Gutowsky, H.S.; Mc Call, D.W.; Slichter, C.P. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 279.

⁴ Gutowsky, H.S.; Holm, C.H. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 1228.

on és la diferència de desplaçament químic en Hz dels dos senyals espectrals. Aquesta expressió només és vàlida per sistemes on els dos confòrmers estan igualment poblats. Malgrat la seva simplicitat, la determinació de barreres de rotació per aquesta aproximació ha donat bons resultats⁵.

Per situacions més complexes, així com per aquells processos en els que els dos confòrmers no són igualment poblats, s'utilitzen programes de simulació que per comparació amb els espectres experimentals, permeten l'obtenció de les k_{vel} a cada T. Els programes de simulació permeten el càlcul acurat de les constants de velocitat sempre que es defineixi el sistema d'espins a estudiar i els paràmetres específics del procés d'intercanvi com poden ser els desplaçaments químics de les ressonàncies dels confòrmers en l'espectre d'intercanvi lent, les seves poblacions relatives, les amplades de banda, etc...

La constant de velocitat del procés d'intercanvi està relacionada amb l'energia lliure d'activació G a través de l'equació d'Eyring⁶ (Equació 5.3)

$$k = \frac{\kappa \cdot k_B \cdot T \cdot \exp \left(-\frac{G}{R \cdot T} \right)}{h} \quad \text{Equació 5.3}$$

on és el coeficient de transmissió que s'aproxima a la unitat, k_B és la constant de Boltzmann, h és la constant de Plank i T és la temperatura de treball. Per substitució dels paràmetres anteriors pels seus valors i linealització de l'expressió 5.3 dona lloc a l'equació 5.4.

$$G = 19,12 \cdot T \cdot 10,32 + \log \frac{T}{k} \quad \text{Equació 5.4}$$

El valor de l'energia lliure d'activació (en Joules) es determina per substitució de la temperatura de treball (en graus Kelvin) i la constant de velocitat (en s^{-1}). Aquest valor s'obté a través de dades de l'espectre i fent ús d'una aproximació, o bé mitjançant l'aplicació d'un programa de simulació.

Tal i com s'ha comentat anteriorment, el mètode de l'anàlisi del perfil de línia és de gran utilitat en la determinació de barreres de rotació. Però presenta grans dificultats tècniques per l'estudi de barreres més energètiques, on cal enregistrar espectres a temperatures molt altes. En aquests casos, l'alternativa eficaç és el mètode de la

⁵ Kost, D.; Carlson, E.H.; Raban, M. J. *Chem. Soc., Chem. Comm.* **1971**, 656.

⁶ Eyring, H. *Chem. Rev.* **1935**, 17, 65.

transferència de nOe^7 . Aquest mètode es basa en observar a quina temperatura l'efecte nOe observat sobre els senyals diferents, corresponents a cadascuna de les conformacions, esdevé igual.

5.2 Anàlisi conformacional teòrica

5.2.1 Introducció a la mecànica molecular

Des de fa temps, els càlculs per mecànica molecular (MM) són de gran importància i utilitat en diversos àmbits de la química orgànica o la biologia molecular. Aquests càlculs permeten obtenir dades energètiques i conformacionals així com propietats termodinàmiques i espectres vibracionals de les molècules estudiades.

La MM es basa conceptualment en l'aproximació de Born-Oppenheimer, segons la qual el moviment dels electrons és molt més ràpid que el dels nuclis. D'aquesta manera es poden deslligar els uns dels altres i estudiar-los en equacions separades. Així doncs, en MM, s'ignoren els electrons i els nuclis s'assimilen a masses d'un volum definit. Aquest fet comporta una limitació implícita ja que no es pot aplicar la MM a l'estudi de sistemes en els quals els efectes electrònics siguin predominants: reactivitat, determinació de les propietats electròniques, oxidacions-reduccions o tractament rigorós de les hibridacions.

El mètode de la MM tracta les molècules com un conjunt d'esferes (àtoms) unides per molles (forces elàstiques o harmòniques que representen els enllaços). Aquestes forces poden ser descrites per funcions d'energia potencial i contenen paràmetres estructurals que fan referència a longituds d'enllaç, angles d'enllaç, etc. L'energia potencial total o *estèrica*⁸, E , de la molècula s'obté sumant els diferents termes energètics:

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

Essent E_s , l'energia de compressió o extensió de l'enllaç (*stretching*); E_b és l'energia de deformació (*bending*); E_w és l'energia de torsió dels enllaços i E_{nb} és l'energia deguda a les interaccions no enllaçants (*non-bonding*).

El conjunt d'equacions que donen l'energia al sistema es coneix com a camp de forces. Aquest valor d'energia, E , s'ha de considerar com una mesura de la força intramolecular. No té un significat físic propi però les diferències d'energia per geometries diferents d'una mateixa molècula, són útils per determinar barreres de rotació o poblacions entre confòrmers.

⁷ De Riggi, I.; Virgili, A.; Moragas, M.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 27.

⁸ Cox, P.J. *J. Org. Educ.* **1982**, *59*, 275.

És per això que s'han desenvolupat molts camps de forces que es troben recollits a la literatura. Els principals són AMBER (Kollman)⁹, MM2 i MM3 (Allinger)¹⁰.

En aquest treball s'ha utilitzat el camp de forces MM3* ja que es comporta bé en l'estudi de molècules petites, és fàcil de manipular i poc costós en quant al temps de càlcul.

5.2.2 Procediment

La parametrització dels camps de forces es basa en dades experimentals obtingudes i recollides al llarg dels anys o també dades teòriques provinents de càlculs *ab initio*. Per obtenir uns resultats correctes cal, precisament escollir unes dades per la parametrització que siguin adequades i verídiques per cada molècula. Sovint s'ha de fer ús de l'experiència i del bon criteri de l'investigador per saber-les triar correctament.

Un cop definit el camp de forces i escollits els paràmetres, queda definida una primera geometria inicial per la molècula estudiada. A partir d'aquesta estructura s'optimitza el terme energètic de manera que es redueixi al mínim la suma de totes les contribucions energètiques. Per modificació progressiva d'un angle díedre de la molècula es van obtenint les diferents conformacions que pot adoptar la molècula. Es pot representar el valor de l'energia, *E*, en funció d'un angle díedre per obtenir una corba en una dimensió o una superfície de corbes de nivell si es representa l'energia en funció de dos angles díedres.

Una anàlisi conformacional d'una rotació d'un díedre de la molècula consisteix en fixar un angle díedre característic a un valor determinat i minimitzar l'energia en funció de totes les altres coordenades. A aquest angle fixat se li va donant, poc a poc, diferents valors per tal que el programa construeixi el perfil energètic. La representació gràfica permet trobar el màxim energètic i els mínims corresponents als confòrmers més estables.

En molts dels casos les energies relatives i les conformacions obtingudes pels càlculs concorden bastant bé amb les dades que es poden obtenir a través de la RMN. Per aquest motiu, els càlculs de MM han servit com a eina complementària per entendre i justificar els valors experimentals obtinguts^{11,12}.

⁹ Pearlman, D.; Case, D.; Caldwell, J.; Ross, W.; Cheatham, T.; Ferguson, D.; Seibel, G.; Weiner, P., Kollman, P. *AMBER 4.1*, University of California, San Francisco.

¹⁰ (a). Allinger, N.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127. (b). Allinger, N.L.; Yuh, Y.H.; Lii, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8522.

¹¹ Moragas, M.; Port, A.; Sánchez-Ruiz, X.; Jaime, C.; Roussel, C.; Virgili, A., *Tetrahedron: Asymmetry*. **1995**, *6*, 1307.

¹² Pomares, M.; Grabuleda, X.; Jaime, C.; Virgili, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 885.